

PENGARUH GELATIN IKAN PATIN (*Pangasius djambal*) TERHADAP**EKSPRESI EPIDERMAL GROWTH FACTOR PADA LUKA PASCA****PENCABUTAN GIGI TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

Varellia Awang Wangi Kardikadewi*, Fredy Mardiyantoro**

* Mahasiswa Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya

** Dosen Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya

Email: varelliaaw@gmail.com, fredymardiyantoro@gmail.com

ABSTRAK

Proses pencabutan gigi sering menimbulkan luka baik di jaringan lunak maupun jaringan keras. Saat terjadi luka, beberapa *growth factor* dilepaskan bersamaan dengan mediator inflamasi lainnya salah satunya adalah EGF Gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) diketahui memiliki banyak kandungan asam amino glisin yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap jumlah ekspresi EGF pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*). Pada penelitian ini terdapat 6 kelompok sampel, terdiri dari kelompok kontrol (K) dan kelompok perlakuan (P) pada hari ketiga, kelima, dan ketujuh pasca dilakukannya ekstraksi gigi. Sampel dilakukan pewarnaan menggunakan metode imunohistokimia dan hasil pengamatan ekspresi EGF diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 400x. Setelah ditemukan jumlah rerata ekspresi EGF, kemudian dilakukan uji analisis menggunakan *one way ANOVA* dan didapatkan perbedaan yang bermakna antara jumlah ekspresi EGF kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, dimana nilai ekspresi EGF terendah yaitu pada kelompok kontrol hari ketiga dan nilai ekspresi EGF tertinggi yaitu pada kelompok perlakuan hari ketujuh. Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) berpengaruh terhadap peningkatan ekspresi EGF pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Kata kunci : EGF, gelatin ikan patin, glisin, pencabutan gigi.**ABSTRACT**

A tooth extraction process often causes injury both in soft and hard tissue. When a wound occurs, several growth factors are released together with other inflammatory mediators, one of them is EGF to help the wound healing process. Gelatine is known to have a lot of amino acid glycine that plays an important role in wound healing process. The purpose of this study was to determine the effect of patin fish (*Pangasius djambal*) gelatin to the number of EGF expression in wound after white rat's (*Rattus norvegicus*) tooth extraction. There were six samples groups in this study, consisting of the control groups (K) and the treatment groups (P) on third, fifth and seventh days after the tooth extraction. The samples were stained using immunohistochemical methods and continued with observing the EGF expressions using a light microscope with 400x magnification. After getting the average number of EGF expressions, the next step is doing an analysis using one way ANOVA method and can be found a significant difference between the number of EGF expression in control and treatment groups, there were the lowest EGF expression number was found in the third day of the control group while the highest EGF expression number was found in the seventh day of the treatment



group. The conclusion of this study is the patin fish (*Pangasius djambal*) gelatin has an effect to increase the number of EGF expression in wound after white rat's (*Rattus norvegicus*) tooth extraction.

Keywords: EGF, patin fish gelatine, glycine, tooth extraction

A. PENDAHULUAN

Pencabutan gigi merupakan proses pencabutan atau pengeluaran gigi dari tulang alveolus.^[1] Proses pencabutan gigi sering menimbulkan luka baik di jaringan lunak maupun jaringan keras. Luka akibat proses pencabutan biasanya disertai dengan reaksi inflamasi yang merupakan respon tubuh terhadap infeksi dan iritasi.^[2]

Proses penyembuhan luka terdiri dari dua komponen penting yaitu regenerasi dan perbaikan^[3] serta terdiri dari fase inflamasi, fase proliferasi, fase epitelisasi, dan fase maturasi.^[4] Pada tahap inflamasi, makrofag memiliki peran fagositosis terhadap bakteri dan mikroorganisme dan membebaskan sitokin serta *growth factor* pada daerah luka. Pada tahap proliferasi fibroblas yang terstimulasi dapat mensekresi *growth factor* untuk mendukung proses penyembuhan luka hingga terbentuknya epitel baru.^[4]

Growth factors merupakan salah satu mediator inflamasi yang berhubungan dengan penyembuhan luka, terdiri dari *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Insulinlike Growth Factor* (IGF), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor* (TGF) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).^[5]

Growth factors memiliki ekspresi reseptor yang berperan dalam proses penyembuhan luka seperti (IL-1 α , IL- β , IL-6 dan TNF- α) yang berperan dalam mengaktifkan proses peradangan, (FGF-2, IGF-1, TGF- β) berperan dalam stimulasi sintesis kolagen, (TGF- β) mengaktifkan transformasi fibroblas menjadi myofibroblas, (FGF-2, VEGF-A, HIF-1 α , TGF- β) yang memulai proses angiogenesis^[6] dan yang terakhir (EGF, FGF-2, IGF-1, TGF- α) yang membantu proses re-epitelisasi.^[7]

EGF adalah *growth factor* pertama yang muncul pada saat terjadinya luka dan merupakan mitogen kuat pada sel epitel, sel endotel dan fibroblas^[8] dapat ditemukan di lapisan luar sel kulit, platelet, pembuluh darah (endotel), fibroblas dan kelenjar usus 12 jari. EGF berperan dalam pembentukan sel epitel dan proses penyembuhan

luka dengan cara mengaktifasi sel mesenkim dan sel epitel agar dapat membantu proses proliferasi sel, angiogenesis, sintesis matriks ekstraseluler dan stimulasi lapisan epidermal pasca terjadinya luka.^{[9][10]}

Gelatin adalah salah satu jenis protein yang diperoleh dari ekstraksi kulit, tulang, maupun daging hewan. Proses penyembuhan luka dapat dibantu dengan pengaplikasian gelatin, bahkan sebuah penelitian yang dilakukan di Jepang oleh Kuniko, *et al* tahun 2012 membuktikan bahwa hidrogel biodegradable dari gelatin yang dicampur dengan EGF dapat diindikasikan untuk penyembuhan luka pada kornea mata tikus.^[11]

Namun, hingga saat ini pembuatan gelatin pada umumnya berasal dari sapi dan babi, dimana gelatin babi bertolak belakang dengan prinsip kehalalan serta menurut penelitian sapi dan babi adalah hewan yang mudah terkena penyakit *Foot and Mouth Disease*. Oleh karena itu, perlu ditemukan alternatif pilihan lain dengan karakter mirip namun dapat menggantikan bahan baku gelatin tersebut yaitu gelatin yang bersumber dari ikan di perairan tropis.^[12]

Kandungan ikan-ikan yang berasal dari perairan tropis memiliki karakteristik yang lebih mirip dengan gelatin yang bersumber dari sapi (*Bovine gelatine*) dibandingkan dengan ikan-ikan yang berasal dari daerah beriklim dingin.^[13]

Ikan patin merupakan salah satu jenis ikan yang sering dikonsumsi dan banyak dijumpai di perairan air tawar di Indonesia.^[14] Gelatin Ikan patin memiliki kandungan protein yang tinggi (87.10 \pm 0.99) bahkan melebihi kandungan protein pada gelatin komersial (78.79 \pm 0.85).^[15] Jumlah protein yang sangat tinggi pada gelatin ikan patin berhubungan pula dengan besarnya jumlah kandungan asam amino di dalamnya, ikan patin (*Pangasius djambal*) yaitu Glisin sebesar 24,70%, diikuti oleh Arginin sebesar 16,30%, Lisin 10,30%, Asam Glutamat 9,90%, dan Asam Aspartat 6,50%.^[16]

Gelatin ikan patin memiliki fungsi yang sama dengan *absorbable gelatin sponge* (spongostan) pada proses penyembuhan luka yaitu menghentikan perdarahan agar dapat terbentuknya *blood clotting*.^[17] Berdasarkan uraian di atas

maka peneliti ingin mengetahui pengaruh gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap ekspresi EGF pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*).

B. METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah eksperimental laboratoris. Desain penelitian yang digunakan adalah *Randomized Post Test Only Control Group Design* di laboratorium secara *in-vivo* untuk mengetahui pengaruh pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap peningkatan ekspresi EGF pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*).

2. Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipelihara di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

3. Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) dengan konsentrasi 100%. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah jumlah ekspresi EGF.

4. Prosedur Penelitian

a. Persiapan dan Ekstraksi Hewan Coba

Hewan coba diseleksi berdasarkan kriteria sampel, kemudian dibagi menjadi 6 kelompok, masing-masing terdiri dari 4 ekor tikus putih. Tikus putih dipelihara dan diadaptasikan dalam Farmakologi FK UB selama 7 hari pada suhu ruangan (20-26°C) dengan kelembaban sekitar 40-70%. Setelah adaptasi dilakukan penimbangan berat badan hewan coba. Selanjutnya dilakukan injeksi anastesi secara intra peritoneal menggunakan ketamine 1000mg/ 10 ml sebanyak 0,18-0,2 ml (mengikuti berat badan tikus) kemudian dilakukan pencabutan gigi insisivus kiri rahang bawah tikus putih strain wistar.

b. Pembuatan Gelatin Ikan Patin

Kulit ikan patin (*Pangasius djambal*) diambil dan dipisahkan dari daging dan lemak (*degreasing*) yang menempel pada kulit. Kemudian, kulit ikan patin disimpan dalam suhu -20°C.

Kulit ikan patin yang telah disimpan dicairkan dalam suhu ruangan dan dipotong dengan ukuran sekitar 1 cm². Selanjutnya, kulit ikan patin dibilas dengan air lemon untuk menghilangkan material selain kulit ikan, kemudian dibilas dan direndam dalam larutan asam sitrat selama 12 jam untuk mencairkan serabut kolagen menjadi serat-serat/ fibril sehingga mudah diekstraksi. Sampel dinetralkan dengan cara pencucian beberapa kali hingga air cucian berada pada pH netral (6-7). Kulit patin diekstraksi menggunakan *shaker water bath* dengan air suling dalam suhu 60°C selama 6 jam. Larutan gelatin dipisahkan dari kulit sisa dengan menggunakan kain saring *Wathman* no.1. Larutan gelatin didinginkan pada suhu ruang hingga terbentuk gel gelatin

c. Pemberian Gelatin Ikan Patin

Pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) dilakukan dengan menggunakan pipet yang ditetaskan sebanyak 1 ml pada soket (hingga soket penuh) dan dilakukan hanya sesaat setelah dilakukannya proses pencabutan, tunggu hingga meresap selama 10-20 menit. Sedangkan kelompok kontrol tidak diberi perlakuan. Sampel diamati setiap harinya untuk mengetahui apakah terdapat dampak keracunan yang tidak sengaja dari pemberian gelatin ikan patin. Bila terdapat tikus yang mati, dilakukan pengamatan gejala eksternal yang ditimbulkan dan penghitungan jumlah tikus yang mati.

d. Pengambilan Sampel Jaringan

Sebelum dilakukan pengambilan sampel jaringan untuk melihat ekspresi dari EGF pada jaringan di soket gigi hewan coba, tikus pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 dimatikan terlebih dahulu dengan cara diinjeksikan menggunakan anastesi ketamine dosis lethal, yaitu tiga kali dosis anastesi sebesar 0,9 ml. Kemudian, pastikan tikus telah mati dengan cara melihat aspirasi, detak jantung, dan kedipan mata. Kemudian, dilakukan dekaputasi rahang mandibular dengan menggunakan *scalpel* no.11 dimana terdapat gigi yang sudah dicabut. Rahang tersebut dimasukkan ke dalam tabung berisi formalin 10% selama 18-24

jam untuk fiksasi jaringan dan diberi label dan dilakukan pewarnaan

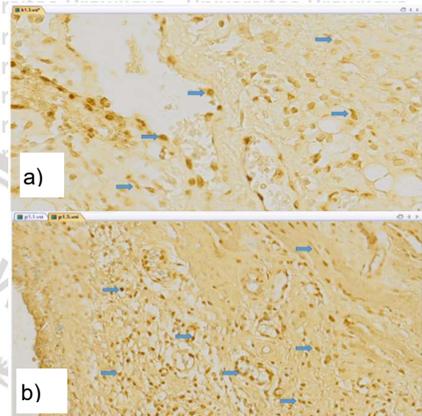
e. Prosedur Pengambilan Data

Preparat jaringan luka pasca pencabutan gigi yang telah dilakukan pengecatan imunohistokimia akan diamati dan dilakukan penghitungan sel yang mengekspresikan EGF menggunakan mikroskop cahaya Olympus CX-21 dengan perbesaran 400x pada 5 bidang lapang pandang yang berbeda di sepanjang luka pasca pencabutan gigi. Kemudian, sel dihitung secara manual untuk memperoleh data yang akurat. Indikator ekspresi EGF dalam pewarnaan imunohistokimia dengan menggunakan kromogen *diaminobenzidine* (DAB) akan terlihat sebagai warna coklat gelap di sekitar fibroblas, endotel dan calon epitel dengan bentuk dan ukuran menyesuaikan sel tersebut.

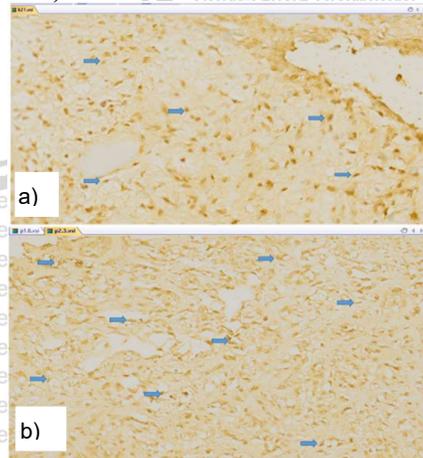
f. Analisa Data

Untuk memperoleh data perhitungan jumlah ekspresi EGF, dilakukan analisis statistika menggunakan program IBM *Statistical Product of Service Solution* (SPSS) 22.0 untuk *Windows* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Langkah analisis statistik yang pertama, yaitu uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena besar sampel ≤ 50 dan bertujuan untuk mengetahui sebaran data tersebut berdistribusi normal atau tidak normal. Uji normalitas terpenuhi apabila hasil perhitungan $p > 0,05$. Kedua, dilakukan uji homogenitas ragam untuk mengetahui sebaran data masing-masing kelompok tersebut homogen atau tidak dengan menggunakan *Levene's test*. Ketiga, bila data berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan data bersifat homogen ($p > 0,05$), dilakukan uji *one way ANOVA* yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan jumlah ekspresi EGF pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan pada proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*).

Sampel preparat jaringan luka pasca pencabutan gigi yang telah dilakukan pengecatan imunohistokimia dilakukan pengamatan dan penghitungan sel untuk mengetahui jumlah ekspresi FGF-2 menggunakan mikroskop cahaya Olympus CX-21 dengan perbesaran 400x pada 5 bidang lapang pandang yang berbeda di sepanjang luka pada soket pasca ekstraksi gigi. Ekspresi EGF tampak berwarna kecoklatan gelap di sekitar fibroblast, endotel dan calon epitel dengan bentuk menyesuaikan bentuk sel tersebut.^[18]

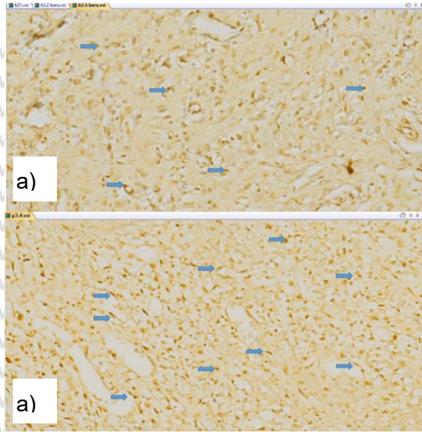


Gambar 1. Gambaran histologi ekspresi EGF tampak berwarna coklat tua pada sel yang ditunjuk dengan panah biru pada a) kontrol hari ke-3, b) perlakuan hari ke-3, dalam satu lapang pandang (Perbesaran 400x)



Gambar 2. Gambaran histologi ekspresi EGF tampak berwarna coklat keemasan pada sel yang ditunjuk dengan panah biru pada a) kontrol hari ke-5, b) perlakuan hari ke-5, dalam satu lapang pandang (Perbesaran 400x)

C. HASIL PENELITIAN



Gambar 3. Gambaran histologi ekspresi EGF tampak berwarna coklat tua keemasan pada sel yang ditunjuk dengan panah biru pada a) kontrol hari ke-7, b) perlakuan hari ke-7, dalam satu lapang pandang (Perbesaran 400x)

Analisa data dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

Tabel 1. Hasil Perhitungan Rata-rata dan Standar Deviasi Jumlah Ekspresi EGF pada Soket Gigi Pasca Pencabutan Gigi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

KELOMPOK	MEAN	STDEV/SD
Kelompok Kontrol Hari Ketiga (K1)	214,5	31,473
Kelompok Perlakuan Hari Ketiga (P1)	310,35	30,096
Kelompok Kontrol Hari Kelima (K2)	283,25	52,155
Kelompok Perlakuan Hari Kelima (P2)	457,7	61,832
Kelompok Kontrol Hari Ketujuh (K3)	370,45	100,391
Kelompok Perlakuan Hari Ketujuh (P3)	512,4	35,435

Pada kelompok kontrol hari ketiga (K1) didapatkan rerata jumlah ekspresi EGF sebesar 214,5 sedangkan pada kelompok perlakuan hari ketiga (P1) didapatkan rerata jumlah ekspresi EGF sebesar 310,35. Dari kedua perbandingan jumlah tersebut dapat disimpulkan bahwa jumlah ekspresi EGF pada kelompok P1 lebih tinggi dibandingkan jumlah ekspresi EGF pada kelompok K1.

Pada kelompok kontrol hari kelima (K2) didapatkan rerata jumlah ekspresi EGF sebesar 283,25 sedangkan pada kelompok perlakuan hari kelima (P2) didapatkan rerata jumlah ekspresi EGF sebesar 457,7. Dari kedua perbandingan

jumlah tersebut dapat disimpulkan bahwa jumlah ekspresi EGF pada kelompok P2 lebih tinggi dibandingkan jumlah ekspresi EGF pada kelompok K2.

Pada kelompok kontrol hari ketujuh (K3) didapatkan rerata jumlah ekspresi EGF sebesar 370,45 sedangkan pada kelompok perlakuan hari ketujuh (P3) didapatkan rerata jumlah ekspresi EGF sebesar 512,4. Dari kedua perbandingan jumlah tersebut dapat disimpulkan bahwa jumlah ekspresi EGF pada kelompok P3 lebih tinggi dibandingkan jumlah ekspresi EGF pada kelompok K3.

Data hasil penelitian berupa data perhitungan jumlah ekspresi EGF dianalisa secara statistika menggunakan program IBM *Statistical Product of Service Solution* (SPSS) 22.0 untuk *Windows* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Langkah analisis statistik yang pertama, yaitu uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena besar sampel ≤ 50 dan bertujuan untuk menilai sebaran data tersebut berdistribusi normal atau tidak normal, berdasarkan perhitungan didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,118, maka dapat disimpulkan bahwa nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$). Sehingga didapatkan hasil uji normalitas terpenuhi dan data berdistribusi normal. Kedua, dilakukan uji homogenitas ragam untuk mengetahui sebaran data masing-masing kelompok tersebut homogen atau tidak dengan menggunakan *Levene's test* dan didapatkan hasil koefisien *Levene's statistic* sebesar 0,960 dengan nilai signifikansi sebesar 0,468, maka dapat disimpulkan bahwa nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$). Sehingga didapatkan hasil uji homogenitas terpenuhi dan data memiliki variasi yang sama (homogen). Ketiga, karena data berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan data bersifat homogen ($p > 0,05$), dilakukan uji *one way ANOVA* yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan jumlah ekspresi EGF pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan pada proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*). Hasil menunjukkan terdapat perbedaan bila nilai signifikansi hasil uji $p < 0,05$ sehingga H_0 ditolak. H_0 dari penelitian ini adalah pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) tidak berpengaruh terhadap jumlah ekspresi EGF pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*). Sedangkan H_1 dari penelitian ini adalah pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) berpengaruh terhadap jumlah ekspresi EGF pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih

(*Rattus norvegicus*). Keempat, dilakukan uji *Post Hoc* sebagai uji lanjutan dari uji *one way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antar kelompok kontrol dan perlakuan.

D. PEMBAHASAN

Penelitian ini dilaksanakan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap jumlah ekspresi *Epidermal Growth Factor* (EGF) pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*). Pada penelitian ini, hewan coba dibagi menjadi kelompok kontrol (K) yaitu kelompok hewan coba yang tidak diberikan perlakuan berupa pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) konsentrasi 100% pada hari ketiga (K1), kelima (K2), dan ketujuh (K3), dan kelompok perlakuan (P) yaitu kelompok hewan coba yang diberikan perlakuan berupa pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) konsentrasi 100% pada hari ketiga (P1), kelima (P2), dan ketujuh (P3).

Berdasarkan penelitian ini didapatkan hasil dari jumlah ekspresi EGF pada kelompok kontrol tikus putih (*Rattus norvegicus*) sangat berbeda dengan kelompok perlakuan tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau terjadi peningkatan jumlah ekspresi EGF pada kedua kelompok tersebut. Pada kelompok kontrol hari ketiga (K1) didapatkan jumlah rerata ekspresi EGF sebesar 214,5 sedangkan pada kelompok perlakuan hari ketiga (P1) didapatkan jumlah rerata ekspresi EGF sebesar 310,35. Pada kelompok kontrol hari kelima (K2) didapatkan jumlah rerata ekspresi EGF sebesar 283,25 sedangkan pada kelompok perlakuan hari kelima (P2) didapatkan jumlah rerata ekspresi EGF sebesar 457,7, dan pada kelompok kontrol hari ketujuh (K3) didapatkan jumlah rerata ekspresi EGF sebesar 370,45 sedangkan pada kelompok perlakuan hari ketiga (P3) didapatkan jumlah rerata ekspresi EGF sebesar 512,4.

Pada penelitian ini peningkatan jumlah ekspresi EGF disebabkan oleh pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) pada kelompok perlakuan hari ketiga (P1), kelima (P2), dan ketujuh (P3). Gelatin ikan banyak memiliki kandungan protein, salah satunya adalah asam amino dengan kandungan dengan jumlah terbanyak didapatkan pada glisin sebesar 24,70% yang berperan pada proses penyembuhan luka karena meningkatkan ekspresi EGF terhadap pembentukan epitel. [19] Berdasarkan penelitian

yang dilakukan Maria *et al.* tahun 2018, glisin memiliki efek anti-inflamasi dan imunomodulator terhadap ekspresi *growth factors*, kolagen, platelet, dan lapisan epidermal pada hamster yang terkena mukositis. [20] Pada penelitian tersebut dilakukan pemberian glisin konsentrasi 5% dan diinjeksikan setiap hari sekali selama tujuh hari dan didapatkan hasil berkurangnya peradangan, manifestasi klinis dan ulserasi pada hamster yang terkena mukositis tersebut.

Pengaruh pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap ekspresi EGF juga dikuatkan oleh penelitian lain yang dilakukan Schaumann, *et al.* tahun 2013 pada penelitian tersebut telah terbukti bahwa pemberian glisin pada mukositis memberikan efek *signaling* sel dan proliferasi sel. [21] Kandungan glisin pada EGF berperan dalam regenerasi jaringan dan proses penyembuhan luka dengan cara berinteraksi dengan permukaan reseptor sel sehingga meningkatkan transkripsi gen dan sintesis protein. Protein yang disintesis kemudian memicu proliferasi dan diferensiasi seluler sehingga merangsang produksi matriks ekstraseluler dan angiogenesis serta stimulasi sintesis kolagen untuk mendukung proses perbaikan jaringan. [22][23]

Pada penelitian ini dilakukan uji *Post Hoc* Multiple Comparisons, setelah sebelumnya dilakukan uji normalitas, homogenitas, dan *one way ANOVA*. Pada hasil uji *Post Hoc* Multiple Comparisons didapatkan hasil kelompok kontrol hari ketiga (K1) mempunyai nilai perbedaan yang tidak bermakna dibandingkan dengan kelompok perlakuan hari ketiga (P1), karena nilai signifikansi sebesar 0,221 ($p < 0,05$). Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena pada hari ketiga, proses inflamasi sedang beralih menjadi proses proliferasi, dimana stimulasi *growth factor* baru saja dimulai. Pernyataan tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan Hsu, *et al.* (2016) dimana pada penelitian tersebut diamati ekspresi EGF berada pada puncak terendah pada 12-24 jam pertama terjadi luka atau pada fase inflamasi. [24] Pada kelompok kontrol hari kelima (K2) mempunyai nilai perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok perlakuan hari kelima (P2) karena nilai signifikansi sebesar 0,005 ($p < 0,05$). Peningkatan yang bermakna ini disebabkan karena pada hari kelima EGF. Pernyataan tersebut didukung oleh penelitian ekspresi EGF yang dilakukan pada *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* (TENS) dan didapatkan hasil ekspresi EGF yang tinggi pada hari kelima. [25] Pada kelompok kontrol

hari ketujuh (K3) juga mempunyai nilai perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok perlakuan hari ketujuh (P3) karena nilai signifikansi sebesar 0,026 ($p < 0,05$). Pernyataan tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan Maria *et al.* tahun 2018 pada sekelompok tikus putih yang mengalami mukositis dan setelah diberikan asam amino glisin secara topikal dapat diamati hasil ekspresi EGF tertinggi pada hari ketujuh [20]. Penelitian terdahulu yang dilakukan Sa *et al.* tahun 2013 dapat disimpulkan bahwa pemberian glisin pada hewan coba yang mengalami mukositis menunjukkan adanya efek anti-inflamasi dan adanya penambahan kolagen dan *growth factor* (EGF dan PDF).^[19]

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dan setelah dibandingkan dengan penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya maka dapat disimpulkan bahwa hipotesis penelitian dapat diterima karena pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) berpengaruh terhadap jumlah ekspresi *Epidermal Growth Factor* (EGF) pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*). Peningkatan jumlah ekspresi EGF mengindikasikan adanya peningkatan proses penyembuhan luka pasca pencabutan.

E. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian dan hasil pembahasan mengenai pengaruh gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap ekspresi *Epidermal Growth Factor* (EGF) pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*), dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat pengaruh pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap peningkatan jumlah ekspresi EGF pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*)
2. Jumlah rerata ekspresi EGF pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok kontrol (K) yaitu yang tidak diberi gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) konsentrasi 100% sebesar 214,5 pada hari ketiga (K1), 283,25 pada hari kelima (K2), dan 370,45 pada hari ketujuh (K3). Sedangkan Jumlah rerata ekspresi EGF pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok perlakuan (P) yaitu yang diberi gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) konsentrasi 100% sebesar 310,35 pada hari ketiga (P1), 457,7 pada hari

kelima (P2), dan 512,4 pada hari ketujuh (P3).

3. Terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah ekspresi EGF kelompok kontrol dan kelompok perlakuan secara keseluruhan, hal ini dibuktikan dengan jumlah ekspresi EGF tertinggi yaitu pada kelompok P3 sebesar 512,4 sedangkan jumlah ekspresi EGF terendah yaitu pada kelompok K1 sebesar 214,5

F. SARAN

Saran yang dapat dikembangkan untuk penelitian selanjutnya, adalah :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dosis optimal pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) serta pengaruh pemberian terhadap saliva
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut setelah hari ketujuh, untuk mengetahui pengaruh EGF terhadap proses penyembuhan jaringan keras (bone healing) pada luka pasca pencabutan gigi
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efektivitas gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) sebagai agen hemostatic pada luka pasca pencabutan gigi
4. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek samping, toksisitas, *blood clotting time* pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) sebagai terapi penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.
5. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait perlakuan terhadap ikan patin yang dapat meningkatkan jumlah kandungan glisin pada ikan patin tersebut

DAFTAR PUSTAKA

1. Harty, F.J dan Ogston, R. 2013. Kamus Kedokteran Gigi (terj.). Jakarta : EGC
2. Zahara Meilawaty. 2012. *Pemberian Ekstrak Metanolik Getah Biduri (Calotropis gigantea) Terhadap Ketebalan Epitel Gingiva Tikus Wistar*. Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Vol 9 No.2 Halaman 73-76
3. Watson, Tim. 2016. *Soft Tissue Repair Healing Review* (dalam : www.electrotherapy.org). Diakses pada 13 Januari 2019 pukul 20:49 WIB
4. Keast, David., Orsted, Heather. 2011. *The Basic Principles of Wound Healing*

5. Carolina, Elen., et al. 2015. *The Influence of Growth Factor on Skin Wound Healing in Rats*. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology Vol.82, No.5, Pp:512-521
6. Reinke, J.M dan Sorg, H. 2012. *Wound Repair and Regeneration*. European Surgical Research 2012
- Martin, P., Nunan, R. 2015. *Cellular and Molecular Mechanism of Repair in Acute and Chronic Wound Healing*. British Journal of Dermatology. Vol 173. Pp:370-378
- Qing, Chun. 2017. *The Molecular Biology in Wound Healing and Non-Healing Wound*. Chinese Journal of Traumatology. Vol 20. Pp:189-193
9. Jiang, Liejun., et al. 2017. *Evaluation of EGF, EGFR, and E-Cadherin as Potential Biomarkers for Gastrointestinal Cancers*. Frontiers in Laboratory Medicine Journal Vol.1. Pp:135-140.
10. Rozman, P., Bolta, Z. 2007. *Use of Platelet Growth Factors in Treating Wounds and Soft-Tissue Injuries*. Acta Dermatovenerologica Alpina, Panonica, et Adriatica Vol.16. No.4: 156-65.
11. Kuniko, Hori., et al. 2012. *Controlled -Release of Epidermal Growth Factor From Cationized Gelatin Hydrogel Enhances Corneal Epithelial Wound Healing*. Elsevier:Journal Volume 118.
12. Hekta, Reza.,dkk. 2015. *Karakteristik Fisik dan Kimia Gelatin Kulit Ikan Patin (Pangasius pangasius) dengan Kombinasi Berbagai Asam dan Suhu*. Fishtech: Jurnal Teknologi Hasil Perikanan.
13. Szpak, Paul. 2011. *Fish Bone Chemistry and Ultrastructure : Implications for Taphonomy and Stable Isotope Analysis*. Journal of Archaeological Science.
14. Slembrouck, Jacques., Komarudin Oman, Maskur, Legendre, Marc. 2003. *Technical Manual for Artificial Propagation of The Indonesian Catfish, Pangasius djambal*. IRD-DKP 2003
15. Ratnasari, et al. 2013. *Extraction And Characterization Of Gelatin From Different Fresh Water Fishes As Alternative Sources Of Gelatin*. International Food Research Journal.
16. Suryaningrum, Theresia Dwi., Muljanah, Ijah. Tahapari, Evi. 2010. *Profil Sensori dan Nilai Gizi Beberapa Jenis Ikan Patin dan Hibrid Nasutus*. Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan Vol. 5 No. 2. 2010
17. Wijaya, Anton. 2015. *Fungsi dan Cara Kerja Spongostan* (Dalam: <https://dokumen.tips/documents/fungsi-dan-cara-kerja-spongostan-dalam-mengatasi-perdarahan.html>). Diakses pada 13 September 2018 Pukul 20.10 WIB
18. Foster, TE., et al. 2009. *Platelet-rich Plasma : From Basic Science to Clinical Applications*. The American Journal of Sports Medicine Vol.37. No.11:2259-72.
19. Sa, O.S., et al. 2013. *Glycine Supplementation Reduces The Severity of Chemotherapy-induced Oral Mucositis in Hamster*. Nat. Sci. Vol.5.Pp:972-978.
20. Maria, Odara. et al. 2018. *Effects of Glycine on Collagen, PDGF, and EGF Expression in Model of Oral Mucositis*. Brazil:MDPI Nutrients Journal 2018. Vol 10, No.1485.
21. Schaumann, T. et al. 2013. *Potential Immune Modularly Role of Glycine in Oral Gingival Inflammation*. Clin. Dev. Immunol 808367.
22. Muthukumar, T. et al. 2014. *Effect of Growth Factors And Pro-Inflammatory Cytokines by The Collagen Biocomposite Dressing Material Containing Macrotylomauniflorum Plant Extract-In Vivo Wound Healing*. Colloids Surf. B Biointerfaces Vol. 121, Pp:178–188.
23. Ramanathan, G., Muthukumar, T., TirichurapalliSivagnanam, U. 2017. *In Vivo Efficiency of The Collagen Coated Nanofibrous Scaffold and Their Effect on Growth Factor Receptor (EGFR) and Pro-Inflammatory Cytokines in Wound Healing*. Pharmacol Journal. Vol.814. Pp:45-55.
24. Hsu, Ya-Ting., et al. 2016. *EpCAM-Regulated Transcription Exerts Influences on Nanomechanical Properties of Endometrial Cancer Cells that Promote Epithelial-to-Mesenchymal Transition*. American Association for Cancer Research.
25. Kutlu, AK., et al. 2013. *A Comparison Study of Growth Factor Expression Following Treatment With Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, Saline Solution, Povidone-Iodine, and Lavender Oil in Wound Healing*. Evid Based Complement : Altern Med 2013 Pp.1-9