

**EKSPRESI MAPK DAN NaV-1.8 SEL SARAF
PADA EKSPERIMENTAL FLARE UP
PASCA EKSTIRPASI JARINGAN PULPA GIGI**

SKRIPSI



oleh :

NAUFAL HAFIZH ADIPRADANA

NIM 021911133132

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**EKSPRESI MAPK DAN NaV-1.8 SEL SARAF
PADA EKSPERIMENTAL FLARE UP
PASCA EKSTIRPASI JARINGAN PULPA GIGI**

SKRIPSI



oleh :

NAUFAL HAFIZH ADIPRADANA

NIM 021911133132

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**EKSPRESI MAPK DAN NaV-1.8 SEL SARAF
PADA EKSPERIMENTAL FLARE UP
PASCA EKSTIRPASI JARINGAN PULPA GIGI**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Sarjana Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga Surabaya**

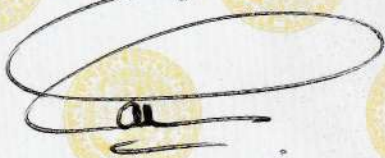
Oleh:

NAUFAL HAFIZH ADIPRADANA

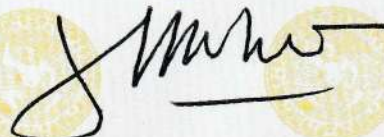
NIM: 021911133132

Menyetujui

Pembimbing Utama



Pembimbing Serta



Dr. Gih Sampoerno, drg., M.Kes., Sp.KG (K)
NIP:197106261999031001

Dr. Nirawati Pribadi, drg., M.Kes., Sp.KG (K)
NIP:196309151990022001

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 13 Desember 2021

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

1. Dr. Galih Sampoerno, drg., M.Kes., Sp. KG (K)
(Pembimbing Utama)
2. Nirawati Pribadi drg., M.Kes., Sp. KG (K)
(Pembimbing Serta)
3. Dr. Dian Agustin Wahjuningrum, drg., Sp. KG (K)
(Anggota Penguji)
4. Dr. Sukaton drg., M.Kes., Sp. KG (K)
(Anggota Penguji)
5. Dr. Nanik Zubaidah, drg., M.Kes., Sp. KG (K)
(Anggota Penguji)

PERNYATAAN ORISINALITAS PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Naufal Hafizh Adipradana
NIM : 021911133132
Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi
Jenjang : Sarjana (S1)
Fakultas : Kedokteran Gigi Universitas Airlangga

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiat dalam penulisan skripsi berjudul

**EKSPRESI MAPK DAN NaV-1.8 SEL SARAF
PADA EKSPERIMENTAL FLARE UP
PASCA EKSTIRPASI JARINGAN PULPA GIGI**

Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Surabaya, 9 Desember 2022



Naufal Hafizh Adipradana
NIM 021911133132

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat, karunia, dan keberkahan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Ekspresi MAPK dan NaV-1.8 Sel Saraf Pada Eksperimental Flare Up Pasca Ekstirpasi Jaringan Pulpa Gigi" dengan tepat waktu sebagai salah satu syarat kelulusan program studi kedokteran gigi Strata I Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga. Pada kesempatan ini, dengan segenap ketulusan hati, saya mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes. MH, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga
2. Dr. Widya Saraswati, drg., M.Kes., Sp.KG(K) selaku Ketua Departemen Konservasi Kedokteran Gigi yang telah memberikan izin dalam pembuatan skripsi ini.
3. Dr. Galih Sampoerno, drg., M.Kes., Sp.KG(K) selaku dosen pembimbing utama yang selalu memberikan masukan, bimbingan, arahan, dan banyak ilmu kepada saya, serta senantiasa meluangkan waktu dalam penyusunan skripsi ini.
4. Dr. Nirawati Pribadi, drg., M.Kes., Sp.KG(K) selaku dosen pembimbing serta yang selalu memberikan masukan, bimbingan, arahan, dan banyak ilmu kepada saya, serta senantiasa meluangkan waktu dalam penyusunan skripsi ini.
5. Dr. Dian Agustin Wahjuningrum, drg., Sp.KG (K), Dr. Sukaton, drg., M.Kes., Sp.KG (K), Dr. Nanik Zubaidah, drg., M.Kes., Sp.KG(K) selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran, masukan, dan tanggapan, demi kebaikan penyusunan skripsi ini.

6. Seluruh dosen Departemen Konservasi Kedokteran Gigi yang turut serta meluangkan waktu untuk memberikan saran, masukan, dan tanggapan, demi kebaikan penyusunan skripsi ini.
7. Kedua orang tua saya, Adi Juwono S.Psi. dan Nugraheni Panca Indriawati, drg. Serta seluruh keluarga yang selalu memberikan doa, restu, dan dukungan selama penyusunan skripsi ini.
8. Sahabat terbaik saya, Rosandina Alifia Tranggono, Michael Saelung, Real Akbar Aucky Sanjaya, Rizqi Aksanu Azizi, Fikri Febrian Firmansyah, dan Rahmad Yuliantoro, yang telah memberikan semangat, dukungan, motivasi, doa, dan turut serta membantu dalam kelancaran penyusunan skripsi ini.
9. Teman-teman skripsi Departemen Konservasi Kedokteran Gigi 2022 dan seluruh teman-teman Desmodentium 2019 yang telah memberikan dukungan dan motivasi dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Semua pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu terkait dalam penyusunan skripsi ini.

Expression of MAPK and NaV-1.8 Nerve Cells On Flare Up Experimental After Dental Pulp Tissue Extirpation

ABSTRACT

Background: The prevalence of dental pulp disease in Indonesia can be categorized as high. Extirpation of infected pulp tissue can lead to inflammation. The emergence of pain which is called flare up in root canal treatment can take place due to the excitation of NaV-1.8 through the MAPK pathway. The diagnosis underlying the occurrence of flare ups is still being debated. **Objective:** To explain the occurrence of flare up in nerve cells of dental pulp tissue by immunohistochemistry after administration of LPS and pulp extirpation treatment based on MAPK and NaV-1.8 expression. **Methods:** 27 Sprague Dawley rats were divided into control, treatment 1, and treatment 2 groups, each with 9 rats. The mandibular incisors in the control group were not given any treatment but were terminated after 24 hours. Treatment group 1 underwent opening access and pulp tissue extirpation then terminated after 24 hours. Treatment group 2 underwent opening access and LPS *Porphyromonas gingivalis* induction, left for 48 hours to create inflammatory conditions, followed by pulpal extirpation and 24 hours later terminated. Next, slide preparations and immunohistochemical staining were made to observe MAPK and NaV-1.8 markers. **Results:** There was an increase in MAPK and NaV-1.8 after extirpation of the pulp tissue. There was a decrease in MAPK and NaV-1.8 after administration of LPS and extirpation of the pulp tissue. **Conclusion:** Neuroimmunologically, the incidence of flare up occurs in extirpation with better pulp condition than the inflamed one

Keywords: Flare up, MAPK, NaV-1.8, Pulp Nerve Cells, immunology

Ekspresi MAPK dan NaV-1.8 Sel Saraf Pada Eksperimental Flare Up Pasca Ekstirpasi Jaringan Pulpa Gigi

ABSTRACT

Latar Belakang: Prevalensi terjadinya penyakit pulpa gigi di Indonesia dapat dikategorikan tinggi. Ekstirpasi jaringan pulpa yang terinfeksi dapat menimbulkan inflamasi. Timbulnya nyeri yang dinamakan flare up pada perawatan saluran akar dapat berlangsung karena tereksitasinya NaV-1.8 melalui jalur MAPK. Diagnosis yang mendasari terjadinya flare up masih menjadi perdebatan. **Tujuan:** Menjelaskan terjadinya flare up pada sel saraf jaringan pulpa gigi secara imunohistokimia setelah pemberian LPS dan perlakuan ekstirpasi pulpa berdasarkan ekspresi MAPK dan NaV-1.8. **Metode:** 27 ekor tikus spraque dawley dibagi menjadi kelompok kontrol, perlakuan1, dan perlakuan 2 masing masing 9 ekor. Pada gigi insisif rahang bawah kelompok kontrol tidak diberi perlakuan hanya diterminasi setelah 24 jam. Kelompok perlakuan 1 dilakukan akses opening dan ekstirpasi jaringan pulpa kemudian diterminasi setelah 24 jam. Kelompok perlakuan 2 dilakukan akses opening dan induksi LPS *Porphyromonas gingivalis*, dibiarkan selama 48 jam untuk menciptakan kondisi inflamasi, berikutnya dilakukan ekstirpasi pulpa dan 24 jam kemudian diterminasi. Selanjutnya dibuatkan slide preparat dan pengecatan imunohistokimia untuk pengamatan marker MAPK dan NaV-1.8. **Hasil:** Terjadi peningkatan MAPK dan NaV-1.8 setelah ekstirpasi jaringan pulpa. Terjadi penurunan MAPK dan NaV-1.8 setelah pemberian LPS dan ekstirpasi jaringan pulpa. **Kesimpulan:** Secara Neuroimmunologis insiden flare up terjadi pada ekstirpasi dengan kondisi pulpa yang lebih baik daripada yang terinflamasi

Kata Kunci: Flare up, MAPK, NaV-1.8, Sel Saraf Pulpa, imunologi

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI	iv
PERNYATAAN ORISINALITAS PENELITIAN	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
<i>ABSTRACT</i>	viii
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Praktis	6
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 7
2.1 Neuroimmunologi	7
2.2 Keradangan Jaringan Pulpa dan Periapikal Gigi.....	8
2.3 Perawatan Saluran Akar	9
2.4 Rasa Nyeri Selama Perawatan Saluran Akar	10
2.5 Lipopolisakarida Porphyromonas Gingivalis.....	11
2.6 Toll-Like Receptor (TLR).....	14
2.7 Heat Shock Protein.....	17

2.8 MAPK	20
2.9 Voltage-Dependent Sodium Channel (NaV)	21
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	23
3.1 Kerangka Konseptual	23
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	24
3.2.1 Kerangka konseptual jalur ekstirpasi jaringan pulpa	24
3.2.2 Kerangka konseptual jalur LPS dan ekstirpasi jaringan pulpa.....	24
3.3 Hipotesis Penelitian.....	25
 BAB 4 METODE PENELITIAN	26
4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	26
4.1.1 Jenis Penelitian.....	26
4.1.2 Rancangan Penelitian.....	26
4.2 Sampel Penelitian, Kriteria Inklusi dan Eksklusi Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel.....	27
4.2.1 Unit Analisis dan Sampel Penelitian.....	27
4.2.2 Besar Sampel Penelitian.....	27
4.2.3 Teknik pengambilan sampel.....	28
4.3 Variabel Penelitian	29
4.3.1 Variabel Bebas	29
4.3.2 Variabel Terikat	29
4.3.3 Variabel Kontrol.....	29
4.4 Definisi Operasional Variabel.....	30
4.5 Bahan dan Alat Penelitian.....	32
4.5.1 Bahan.....	32
4.5.2 Alat.....	32
4.6 Cara Kerja	33
4.6.1 Waktu dan Lokasi Penelitian	33
4.6.2 Cara injeksi LPS intrapulpa	34
4.6.3 Cara ekstirpasi jaringan pulpa.....	34
4.6.4 Persiapan Pembuatan Spesimen	35
4.6.5 Pembuatan Sediaan Blok Parafin	35
4.6.6 Prosedur pengecatan imunohistokimia	36
4.6.7 Penghitungan Sel Pengekspresi MAPK dan NaV-1.8	37
4.6.8 Analisis Data	38

4.6.9 Alur Penelitian	39
 BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS STATISTIK	40
5.1 Ekspresi MAPK	40
5.2 Ekspresi NaV-1.8	42
5.3 Hasil Pengamatan Histologi MAPK	44
5.4 Hasil Pengamatan Histologi NaV-1.8	45
 BAB 6 PEMBAHASAN	46
6.1. Peningkatan MAPK dan NaV-1.8 Setelah Ekstirpasi Jaringan Pulpa	46
6.2. Penurunan MAPK dan NaV-1.8 Setelah Pemberian LPS dan Ekstirpasi Jaringan Pulpa ...	48
 BAB 7	51
7.1 KESIMPULAN	51
7.2 SARAN	51
 DAFTAR PUSTAKA	52
Lampiran	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Tinjauan jalur pensinyalan TLR ke NFkB dan IRF3.	15
Gambar 3. 1 Peta Konsep.	23
Gambar 4. 1 Skema rancangan penelitian	26
Gambar 4. 2 Alur penelitian	39
Gambar 5. 1 Grafik Ekspresi MAPK.....	42
Gambar 5. 2 Grafik Ekspresi NaV-1.8.....	44
Gambar 5. 3 Gambaran Histologi MAPK	44
Gambar 5. 4 Gambaran Histologi NaV-1.8.....	45

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1.1 Nilai Rerata, Simpangan Baku dan Besar Sampel Ekspresi MAPK.....	40
Tabel 5.1.2 Hasil Uji Saphiro-Wilk dan Uji Levene Ekspresi MAPK	41
Tabel 5.1.3 Hasil Uji Tukey HSD ekspresi MAPK	41
Tabel 5.2.1 Nilai Rerata, Simpangan Baku dan Besar Sampel Ekspresi NaV-1.8 ...	42
Tabel 5.2.2 Hasil Uji Saphiro-Wilk dan Uji Levene Ekspresi NaV-1.8.	43
Tabel 5.2.3 Hasil Uji Tukey HSD ekspresi NaV-1.8	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Laik Etik	55
Lampiran 2. Rumus Besar Sampel	56
Lampiran 3. MAPK p38.....	57
Lampiran 4. NaV-1.8.....	58
Lampiran 5. Lipopolysaccharide Porphyromonas Gingivalis	59
Lampiran 6. Foto Penelitian	60
Lampiran 7 Hasil Uji Statistik.	62
Lampiran 8 Pembacaan Immunohistokimia	67

DAFTAR SINGKATAN

AMP	: <i>Adenosin monofosfat siklik</i>
DAMP	: <i>danger-associated molecular pattern</i>
GMP	: <i>Guanosine monofosfat siklik</i>
HSF	: <i>Heat Shock Factor</i>
HSP	: <i>Heat Shock Protein</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IRAK	: <i>IL-1R-associated kinase</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharides</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
NAV	: <i>Voltage-gated Sodium Channel</i>
NFκB	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
NLRP3	: <i>NOD-leucine rich repeat and pyrin containing protein)</i>
PAMP	: <i>Pathogen associated molecular pattern</i>
PRRs	: <i>Pattern recognition receptors</i>
TLR4	: <i>Toll-like receptor 4</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TRAF6	: <i>TNF Receptor Associated Factor</i>