

Potensi Minyak Ikan Lemuru (*Sardinella longiceps*) terhadap Jumlah Kondrosit Sendi Temporomandibula Tikus Osteoarthritis

(The Potency of Lemuru Fish Oil (*Sardinella longiceps*) on Temporomandibular Joint Chondrocytes in Osteoarthritis Rats)

Anindya Roshida¹, Dwi Merry Ch. Robin², Yani Corvianindya³

¹Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

²Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

³Bagian Ilmu Kedokteran Gigi Dasar RSGM Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Korespondensi: Dwi Merry Ch. Robin. Fakultas Kedokteran Gigi universitas Jember. Jl. Kalimantan 37, Jember, 68121. Email : merrychristmarini@gmail.com

ABSTRACT

Background: The formation of prostaglandins and thromboxane in temporomandibular joint osteoarthritis trigger the production of pro-inflammatory cytokines that can degrade extracellular matrix and cause the number of chondrocytes decreased. Lemuru fish oil (*Sardinella longiceps*) are anti-inflammatory and may affect the number of chondrocytes. **Purpose:** To determine the potency of lemuru fish oil to the number of temporomandibular joint chondrocytes in osteoarthritis rats. **Methods:** 36 rats were injected intraarticularly by CFA on the right of the temporomandibular joint. Four weeks after injection, rats were given saline (K(-)), piroxicam (K(+)), and lemuru fish oil (P). Rats were sacrificed on day 7, 14, and 21. The number of chondrocytes was calculated in mature zone with HE staining. **Result:** There was increasing number of chondrocytes significantly in treatment group compared with negative or positive control group on day 14 and 21. **Conclusion:** Lemuru fish oil (*Sardinella longiceps*) can inhibit inflammation like piroxicam and may improve the number of temporomandibular joint chondrocytes in rats with osteoarthritis.

Keywords: fish oil, osteoarthritis, the number of chondrocytes

Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) merupakan gangguan sendi yang paling umum terjadi dimana terdapat kehilangan kartilago artikular secara progresif dan lokasi yang paling sering terkena yaitu tangan, lutut, dan pinggul.¹ Osteoarthritis disebut juga sebagai penyakit degeneratif sendi dimana prevalensi terjadinya OA banyak mengenai orang dewasa dan dapat terjadi pada sendi temporomandibula yaitu mengenai permukaan tulang artikular kondilus, fossa glenoid, atau keduanya. Etiologi OA sendi temporomandibula masih belum diketahui secara pasti, namun terjadinya OA ini berhubungan dengan trauma pada sendi, adanya beban yang

berlebihan, penuaan dan infeksi sendi.^{2,3,4}

Osteoarthritis terjadi dengan adanya pembentukan prostaglandin E₂ (PGE₂) dan tromboksan A₂ (TxA₂) melalui metabolisme asam arakidonat (AA) pada jalur siklooksigenase (COX). Pembentukan TxA₂ dapat memicu monosit untuk mengeluarkan sitokin proinflamasi untuk merusak kartilago yang ditandai dengan adanya aktivasi matriks metaloproteinase, terhambatnya produksi kolagen dan proteoglikan dan apoptosis kondrosit sehingga jumlah kondrosit menurun.^{5,6} Kondrosit inilah yang merupakan komponen utama dalam pembentukan kartilago dan berperan dalam pembentukan matriks ekstraseluler yaitu kolagen,

proteoglikan dan protein nonkolagen.⁷

Terapi osteoarthritis yang sering digunakan berupa obat-obatan *Non Steroid Anti Inflamasi Drugs* (NSAID) yang bekerja dengan menghambat pembentukan prostaglandin (PGE₂), prostasiklin (PGI₂) dan tromboksan (TxA₂) dengan memblok enzim siklooksigenase (COX), sehingga mengurangi inflamasi dan rasa sakit.⁸ Akan tetapi penggunaan NSAID menimbulkan efek samping pada gastrointestinal dan resiko kardiovaskuler.

Untuk meminimalkan efek samping yang timbul, saat ini banyak dikembangkan terapi dengan menggunakan bahan alami seperti minyak ikan lemuru. Minyak ikan lemuru (*Sardinella longiceps*) mengandung omega-3 PUFA (*Polyunsaturated Fatty Acid*) yang terdiri atas EPA (*Eicosapentaenoic Acid*) dan DHA (*Docohexaenoic Acid*).⁹ Ikan lemuru mengandung EPA dan DHA sebesar 13,70% dan 8,91%.¹⁰ Kandungan EPA pada minyak ikan dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi.¹¹ EPA dan DHA dapat menggantikan AA pada metabolisme siklooksigenase sehingga eikosanoid yang terbentuk berupa prostaglandin E₃ (PGE₃) dan tromboksan A₃ (TXA₃) yang memiliki efek biologi yang berbeda terhadap eikosanoid AA.⁵ Berdasarkan uraian di atas, peneliti mengkaji bagaimana potensi minyak ikan lemuru (*Sardinella longiceps*) terhadap jumlah kondrosit kartilago sendi temporomandibula tikus yang mengalami osteoarthritis.

Metode Penelitian

Jenis penelitian adalah eksperimental laboratoris dengan desain *the post-test only with control group*. Tikus sebanyak 36 ekor ditimbang beratnya terlebih dahulu dan dibagi menjadi tiga kelompok,

yaitu kelompok kontrol negatif (K(-)), kelompok kontrol positif (K(+)), dan kelompok perlakuan (P). Masing-masing kelompok terdiri atas 12 ekor tikus yang dibagi lagi menjadi 3 subkelompok, yaitu hari ke-7, 14 dan 21. Sampel dilakukan induksi osteoarthritis dengan menggunakan *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) pada hari pertama dengan dosis 0,08 ml secara intraartikular pada sendi temporomandibula tikus sebelah kanan yang sebelumnya telah dianestesi menggunakan ketamin dengan dosis 40 mg/Kg BB pada kaki belakang sebelah kanan di muskulus tricep.

Kondisi osteoarthritis terjadi pada minggu keempat, kemudian dilakukan pemberian salin sebanyak 1 ml secara sondase lambung 1 kali perhari pada kelompok kontrol negatif (K(-)). Pada kelompok kontrol positif (K(+)) dilakukan pemberian piroksikam sebanyak 4,6 mg secara sondase lambung satu kali perhari. Pada kelompok perlakuan dilakukan pemberian minyak ikan lemuru sebanyak 1 ml secara sondase lambung satu kali perhari.

Sampel dari kelompok kontrol negatif, positif, maupun perlakuan dieuthanasi pada hari ke-7, 14, dan 21. Pengambilan jaringan tikus dilakukan pada tulang temporal dan kondilus mandibula sebelah kanan. Fiksasi jaringan dengan menggunakan formalin 10% selama 24 jam dan dilanjutkan dengan dekalsifikasi jaringan menggunakan asam formiat 10% selama 7 hari. Jaringan diproses menggunakan alkohol bertingkat dan *xylol* serta dibuat preparat histologis dengan metode blok paraffin. Penyayatan jaringan dilakukan dengan menggunakan pisau mikrotom dengan ketebalan 5 mikron, kemudian diwarnai dengan pewarnaan *Hematoxylin & Eosin* (HE).

Preparat diamati dengan mikroskop cahaya dan *graticulae* dengan perbesaran 400X pada kartilago kondilus. Kondrosit yang dihitung yaitu kondrosit yang berbentuk bulat, inti berwarna ungu (basofilik) dan terdapat pada zona matur. Perhitungan jumlah kondrosit dilakukan oleh tiga pengamat dan dibaca pada tiga lapang pandang, yaitu pada bagian kiri, tengah dan kanan kartilago kondilus. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji statistik parametrik *One-Way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji *Least Significance Differences (LSD)* dengan nilai signifikansi yaitu $p < 0,05$.

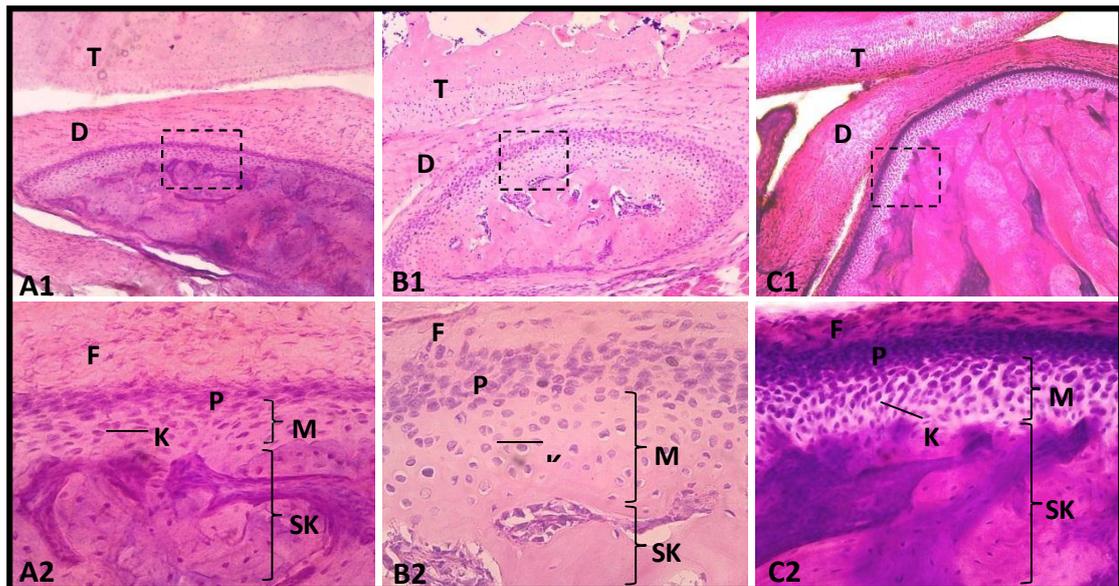
Hasil Penelitian

Tikus yang diinduksi dengan CFA secara klinis mengalami inflamasi berupa kemerahan dan pembengkakan pada waktu 48 jam

setelah injeksi. Kemerahan dan pembengkakan terlihat pada daerah sendi temporomandibula hingga palpebra inferior kanan.

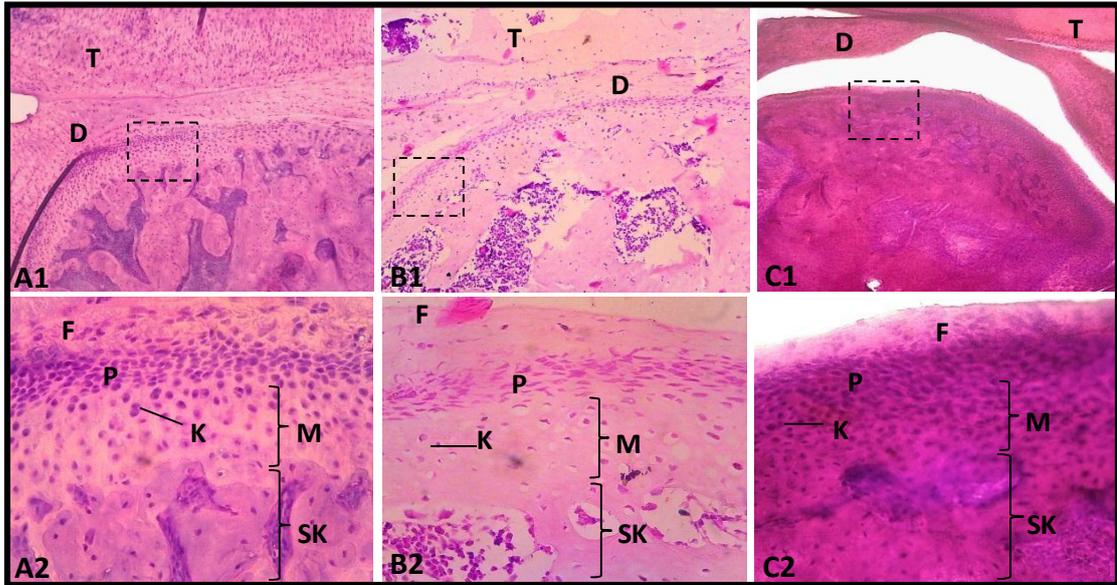
a. Gambaran HPA Pada Kartilago Sendi Temporomandibula Tikus dengan Osteoarthritis.

Pada gambar 1 hari ke-7, terlihat adanya penyempitan ruang sendi yang ditandai dengan menempelnya permukaan kartilago sendi dengan diskus artikularis pada kelompok kontrol negatif dan positif. Zona matur pada kelompok kontrol negatif lebih tipis dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan. Susunan sel kondrosit pada zona matur kelompok kontrol positif terlihat lebih teratur dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan perlakuan.



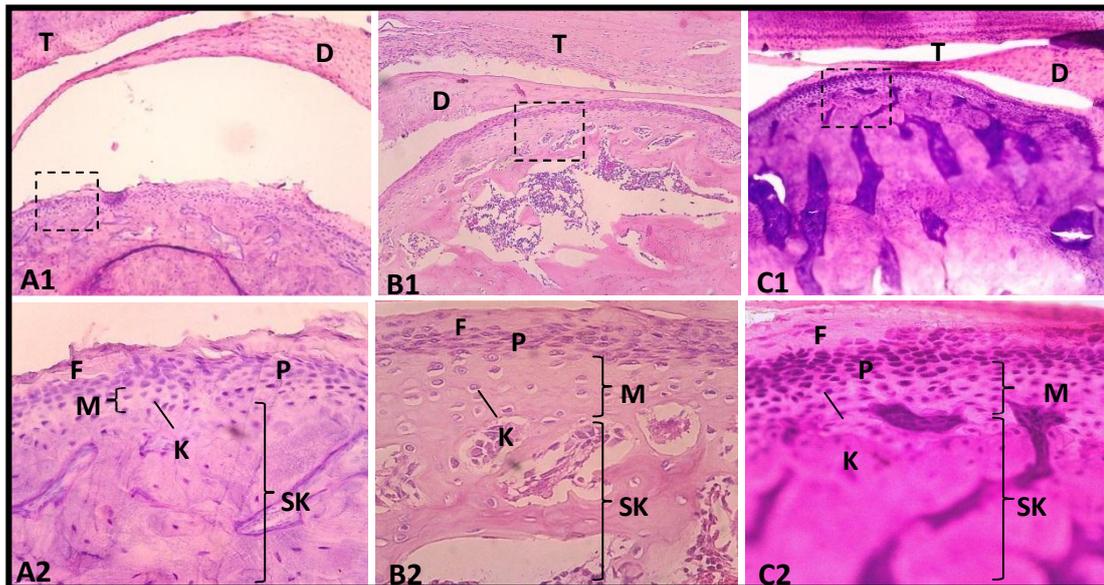
Gambar 1. Gambaran histopatologi kartilago sendi temporomandibula pada hari ke-7

(A1: kelompok kontrol negatif dengan pembesaran 100X; A2: kelompok kontrol negatif dengan pembesaran 400X; B1: kelompok kontrol positif dengan pembesaran 100X; B2: kelompok kontrol positif dengan pembesaran 400X; C1: kelompok perlakuan dengan pembesaran 100X; C2: kelompok perlakuan dengan pembesaran 400X); T: tulang temporal; D: diskus artikularis; F: zona fibrus; P: zona proliferasi; M: zona matur; K: kondrosit; SK: tulang subkondral (Pewarnaan HE).



Gambar 2. Gambaran histopatologi kartilago sendi temporomandibula pada hari ke-14

(A1: kelompok kontrol negatif dengan pembesaran 100X; A2: kelompok kontrol negatif dengan pembesaran 400X; B1: kelompok kontrol positif dengan pembesaran 100X; B2: kelompok kontrol positif dengan pembesaran 400X; C1: kelompok perlakuan dengan pembesaran 100X; C2: kelompok perlakuan dengan pembesaran 400X); T: tulang temporal; D: diskus artikularis; F: zona fibrus; P: zona proliferasi; M: zona matur; K: kondrosit; SK: tulang subkondral (Pewarnaan HE).



Gambar 3. Gambaran histopatologi kartilago sendi temporomandibula pada hari ke-21

(A1: kelompok kontrol negatif dengan pembesaran 100X; A2: kelompok kontrol negatif dengan pembesaran 400X; B1: kelompok kontrol positif dengan pembesaran 100X; B2: kelompok kontrol positif dengan pembesaran 400X; C1: kelompok perlakuan dengan pembesaran 100X; C2: kelompok perlakuan dengan pembesaran 400X); T: tulang temporal; D: diskus artikularis; F: zona fibrus; P: zona proliferasi; M: zona matur; K: kondrosit; SK: tulang subkondral (Pewarnaan HE).

Tabel 1. Hasil perhitungan rata-rata dan simpangan baku jumlah sel kondrosit pada kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan.

Kelompok	Hari ke-		
	7	14	21
K(-)	202±41,24	257±29,85	138±14,54
K(+)	210±37,24	133±21,21	183±44,47
P	211±14,88	305±24,96	280±21,69

Keterangan:

- K(-) : kelompok kontrol negatif (Salin)
 K(+) : kelompok kontrol positif (Piroksikam)
 P : kelompok perlakuan (Minyak Ikan Lemuru)

Pada gambar 2 hari ke-14, terlihat adanya penyempitan ruang sendi yang ditandai dengan menempelnya permukaan kartilago sendi temporomandibula dengan diskus artikularis pada kelompok kontrol negatif. Zona matur kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok perlakuan tebalnya relatif sama. Sel kondrosit pada zona matur kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan tampak lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, namun susunan sel kondrosit pada kelompok kontrol positif nampak lebih teratur.

Pada gambar 3 hari ke-21, terlihat tidak nampak adanya penyempitan ruang sendi namun tampak adanya gambaran iregular pada permukaan kartilago sendi kelompok kontrol negatif (gambar A1). Zona matur kelompok kontrol negatif lebih tipis dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan. Sel kondrosit pada zona matur kelompok perlakuan tampak lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif maupun positif, namun susunan sel kondrosit nampak kurang teratur dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

b. Jumlah Sel Kondrosit Kartilago Sendi Temporomandibula

Jumlah sel kondrosit pada kelompok kontrol negatif hari ke 14 lebih banyak daripada hari ke-7. Sedangkan jumlah sel kondrosit pada hari ke-21 semakin berkurang. Pada kelompok kontrol positif, menunjukkan bahwa jumlah sel kondrosit pada hari ke-7 lebih banyak daripada hari ke-14, dan hari ke-21. Pada kelompok perlakuan, menunjukkan bahwa jumlah sel kondrosit pada kelompok hari ke-14 memiliki jumlah paling banyak daripada kelompok hari ke-7 dan hari ke-21, namun kelompok hari ke-7 memiliki jumlah kondrosit paling sedikit (tabel 1).

Data hasil perhitungan jumlah sel kondrosit diuji dengan *Kolmogorov-Smirnov* dan *Levene* menunjukkan hasil yang normal dan homogen. Data kemudian dilakukan uji statistik parametrik *One-Way ANOVA* menunjukkan adanya perberdaan bermakna ($p < 0,05$).

Hasil analisis data dengan uji LSD menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok K(-)7 dengan K(+)₇ dan P₇, namun terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok K(-)₁₄ dengan K(+)₁₄ dan P₁₄, serta kelompok K(-)₂₁ dengan K(+)₂₁ dan P₂₁.

Pembahasan

Induksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) pada sendi temporomandibula dapat menyebabkan terjadinya osteoarthritis yang ditandai dengan adanya nyeri sendi, penyempitan ruang sendi, dan degradasi kartilago.¹² Osteoarthritis (OA) sendi temporomandibula tidak hanya mengenai kartilago sendi, namun juga dapat mengenai sinovial sendi, ligamen, dan tulang subkondral.¹³ Pada penelitian ini, OA diinduksi dengan menggunakan *Mycobacterium* yang terdapat pada CFA. Hal ini berdasarkan penelitian sebelumnya yang menginduksi inflamasi pada ruang sendi temporomandibula menggunakan *Mycobacterium* pada CFA mampu menarik makrofag dan sel-sel lain ke arah daerah yang terinjeksi sehingga mampu meningkatkan terjadinya respon imun. Sel sinovial maupun kondrosit memproduksi sitokin proinflamasi sehingga produksi enzim proteolitik pada ruang sendi meningkat.^{14,15,16}

Membran fosfolipid fibroblas sinovial akan dirubah menjadi asam arakidonat (AA) oleh enzim fosfolipase A₂ (PLA₂), selanjutnya AA akan ditransformasi oleh enzim siklooksigenase dan lipoksigenase membentuk prostaglandin (PGE₂), tromboksan (TxA₂), dan leukoterin (LTB₄). Pembentukan PGE₂ dapat menginduksi vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, peningkatan aliran darah lokal, dan peningkatan suhu tubuh sehingga timbul kemerahan dan bengkak.¹⁷ Pada penelitian ini, induksi OA pada sendi temporomandibula secara klinis menyebabkan kemerahan dan bengkak pada pipi tikus hingga palpera inferior kanan 48 jam setelah induksi CFA. Hal ini didukung oleh penelitian Robin (2006) yang juga

menggunakan CFA untuk menginduksi OA dan secara klinis timbul pembengkakan dan kemerahan dibagian muka setelah 24-48 jam. Disamping itu, adanya pembentukan TxA₂ akan menstimulasi monosit untuk melepas sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-1 β yang dapat merangsang pembentukan MMPs dan akibatnya meningkatkan aktivitas osteoklas dalam mendegradasi kartilago.^{18,19}

Pada fase awal terjadinya inflamasi pada sendi temporomandibula, kuantitas dan komposisi matriks ekstraseluler yang disintesis oleh kondrosit mengalami perubahan yaitu penurunan produksi proteoglikan, kadar kolagen tipe II menurun dan serabut kolagen menjadi lebih pendek yang menyebabkan kekuatan matriks menurun dan mempercepat degradasi matriks kartilago. Akibat dari degradasi matriks kartilago dapat memicu pembentukan osteofit yang dapat menimbulkan penyempitan ruang sendi dan permukaan kartilago menjadi erosi serta iregular.^{20,7} Pada penelitian ini, penyempitan ruang sendi dan permukaan kartilago yang erosi atau iregular terlihat jelas akibat inflamasi tersebut (gambar 1-A1, 2-A1, 3-A1). Hal ini juga didukung oleh penelitian Maldonado, *et al* (2013) menunjukkan bahwa induksi OA pada tikus secara mikroskopis nampak adanya gambaran erosi pada permukaan artikular, sedangkan Saputra (2016), juga telah membuktikan bahwa injeksi CFA pada tikus menyebabkan densitas serabut kolagen menjadi menurun, sehingga kartilago sendi akan kehilangan sifat viskoelastisitas.^{21,22}

Pada fase kedua, sel kondrosit merespon adanya inflamasi tersebut dengan melakukan proliferasi sel kondrosit.⁷ Pada penelitian ini, menunjukkan

bahwa terdapat peningkatan jumlah kondrosit pada kelompok kontrol negatif hari ke-14 dibandingkan hari ke-7 (tabel 1). Hal tersebut sama seperti yang dilaporkan oleh penelitian Kraan, *et al* (2012) yang menunjukkan bahwa terjadi proliferasi sel kondrosit pada daerah yang mengalami kerusakan kartilago sebagai respon adanya inflamasi.²³ Peningkatan jumlah sel kondrosit diduga karena adanya proliferasi sel sebagai respon tubuh terhadap inflamasi yang kemungkinan berhubungan dengan adanya faktor pertumbuhan yaitu BMP-7 (*Bone Morphogenic Protein*) yang memicu aktivitas kondrogenik.²⁴

Pada fase lanjut (inflamasi kronis) hari ke-21, proliferasi sel kondrosit menurun dan membran kartilago mengalami kerusakan yang progresif yang ditandai dengan adanya penurunan ketebalan kartilago (*flattening*) dimana terlihat zona matur menjadi tipis (gambar 3-A2). Berdasarkan penelitian Harper, *et al* (2001) menunjukkan injeksi CFA pada tikus menyebabkan penurunan ketebalan lapisan matur dan hipertrofi secara signifikan.²⁵ Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena berkurangnya atau hilangnya kondrosit hipertrofi. Berdasarkan hasil perhitungan menunjukkan bahwa jumlah sel kondrosit pada hari ke-21 mengalami penurunan. Penurunan ini kemungkinan terjadi oleh karena kematian sel yang diduga disebabkan karena adanya peningkatan produksi sitokin proinflamasi dan stres oksidatif sehingga menyebabkan sel apoptosis ataupun nekrosis dari beberapa jalur seperti (ERK)1/2, Jun-NH-terminal kinase dan kaskade p38 MAPK.²⁶ Kematian sel kondrosit diduga akibat adanya degradasi matriks ekstraseluler sehingga

integritas matriks ekstraseluler mengalami penurunan, akibatnya interaksi antara matriks dan sel kondrosit rusak. Hal tersebut menginisiasi terjadinya kematian sel kondrosit.²⁷

Terapi NSAID seperti piroksikam memberikan pengaruh pada kartilago sendi temporomandibula. Piroksikam bekerja dengan cara menghambat sintesa prostaglandin melalui jalur siklooksigenase, baik COX-1 maupun COX-2 sehingga sintesis PGE₂, TxA₂ dan PGI₂ pun terhambat.⁸ Pada penelitian ini, OA yang terjadi pada kelompok kontrol positif diterapi dengan piroksikam selama 7 hari (gambar 1-B1) masih menunjukkan adanya penyempitan ruang sendi, namun semakin bertambahnya hari pemberian terapi piroksikam menunjukkan penyempitan sendi makin berkurang (gambar 2-B1, 3-B1) dan tidak ditemukan adanya kerusakan kartilago yang progresif. Hal tersebut diduga karena terhambatnya sintesis prostaglandin dan tromboksan dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-1 β yang dapat mendegradasi kartilago. Penelitian Blot, *et al* (2000) menunjukkan bahwa pemberian NSAID pada sel kultur kartilago sendi yang mengalami OA dapat meningkatkan sintesis proteoglikan dimana proteoglikan ini merupakan komposisi dari matriks ekstraseluler kartilago.²⁸

Pemberian piroksikam juga memberikan pengaruh pada jumlah sel kondrosit kartilago sendi temporomandibula. Jumlah sel kondrosit pada kelompok kontrol positif hari ke-14 dan 21 mengalami penurunan dibandingkan hari ke-7. Efek lain dari piroksikam selain menghambat proses inflamasi, juga mempunyai kemampuan menghambat proliferasi sel kondrosit. Pada penelitian yang dilakukan oleh

Bulstra, *et al* (1992) tentang pengaruh piroksikam pada kultur sel kondrosit manusia, menunjukkan bahwa pemberian piroksikam secara signifikan dapat menghambat proliferasi sel kondrosit akibat respon dari proses inflamasi osteoarthritis.²⁹ Hal tersebut kemungkinan yang menyebabkan jumlah sel kondrosit pada kelompok kontrol positif masih dibawah jumlah normal kondrosit. Adanya penghambatan proses inflamasi kemungkinan mempengaruhi regenerasi sel kondrosit sehingga susunan sel kondrosit menjadi lebih teratur (gambar 1-B2, 2-B2, dan 3-B2).

Minyak ikan lemuru banyak mengandung omega-3 PUFA berupa EPA dan DHA, dimana EPA dan DHA memiliki efek anti inflamasi melalui mekanisme penggantian AA membran sel, sehingga persediaan AA untuk mensintesis PGE₂, TxA₂, dan LTB₄ berkurang. Berkurangnya PGE₂, TxA₂, dan LTB₄ dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1, TNF- α , dan IL-6 sehingga dapat menghambat degradasi kartilago. Disamping itu, EPA akan mensintesis eikosanoid yaitu PGE₃, TxA₃ dan LTB₅ yang bersifat anti inflamasi.^{11,30} EPA juga memiliki sifat antioksidan yang dapat menurunkan produksi oksigen reaktif dan menghambat ekspresi MMPs.³¹

Pada penelitian ini, kelompok perlakuan yang diterapi dengan minyak ikan lemuru menunjukkan pengaruh terhadap jumlah sel kondrosit kartilago sendi temporomandibula. Jumlah sel kondrosit pada hari ke-14 dan 21 setelah terapi meningkat dibandingkan dengan hari ke-7 dan juga hari ke-14 dan 21 pada kelompok yang diterapi piroksikam. Hal tersebut diduga minyak ikan dapat menghambat inflamasi sehingga kematian sel kondrosit menurun dan regenerasi meningkat

(gambar 1-C2, 2-C2, 3-C2). Menurut Calder (2012) dan Sakata, *et al* (2014) EPA minyak ikan terbukti dapat menghambat kematian sel kondrosit.^{26,31}

Uji statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif maupun kelompok perlakuan pada hari ke-7. Hal tersebut diduga karena EPA dan DHA yang terdapat pada minyak ikan masih belum sepenuhnya menggantikan AA untuk ditransformasi melalui jalur COX dan LOX, sehingga produksi sitokin proinflamasi masih tinggi dalam mendegradasi kartilago. Hal ini didukung oleh penelitian Indahyani (2003) tentang pengaruh minyak ikan terhadap jumlah dan aktivitas osteoklas tulang periapikal tikus yang terinduksi infeksi pada pulpa, menunjukkan bahwa masih adanya peningkatan osteoklas sekalipun setelah pemberian minyak ikan selama 7 hari.¹¹

Pada kelompok hari ke-14 dan hari ke-21 menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan. Hal tersebut diduga karena kandungan EPA dan DHA yang terdapat pada minyak ikan dapat menggantikan struktur AA dalam jaringan, sehingga dapat menurunkan inflamasi. Menurut Indahyani (2001) dan Calder (2012) eikosanoid yang berasal dari EPA dan DHA akan makin banyak diproduksi dengan makin lamanya pemberian minyak ikan.^{32,11} Pada penelitian Indahyani, *et al* (2003) tentang pengaruh minyak ikan terhadap ekspresi osteoklas periapikal gigi pada tikus, menunjukkan bahwa bertambahnya hari pemberian minyak ikan dapat menurunkan jumlah osteoklas dan preosteoklas yang dipicu oleh adanya sitokin proinflamasi.³³

Pemberian minyak ikan lemuru (*Sardinella longiceps*) selama 14 dan 21 hari menunjukkan adanya peningkatan jumlah kondrosit dibandingkan dengan kelompok yang diterapi piroksikam dan kontrol negatif, sehingga disimpulkan minyak ikan lemuru dapat dipertimbangkan sebagai anti inflamasi melalui jalur penghambatan siklus COX dan LOX.

Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini yaitu minyak ikan lemuru (*Sardinella longiceps*) dapat menghambat inflamasi sama seperti piroksikam dan dipertimbangkan dapat meningkatkan jumlah sel kondrosit kartilago sendi temporomandibula tikus yang mengalami osteoarthritis. Saran yang dapat diambil dari penelitian ini yaitu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang mekanisme minyak ikan lemuru (*Sardinella longiceps*) dalam meningkatkan proliferasi sel kondrosit.

Daftar Pustaka

1. Goldring SR, MB Goldring. Clinical Aspect Pathology and Pathophysiology of Osteoarthritis. J Musculoskelet Neuronal Interact 2006; 6(4): 376-8
2. Bjornland T, Gjaerum, Moystad. Osteoarthritis of the Temporomandibular Joint : An Evaluation of the Effects and Complications of Corticosteroid Injection Compared with Injection with Sodium Hyaluronate. Journal of Oral Rehabilitation 2007; 34: 583-9
3. Ducheyne P. Comprehensive Biomaterials. Netherlands: Elsevier. 2011
4. Alcaraz, MJ, Gualilo O, Pernaut SO. Studies on Arthritis and Joint Disorders. Spain: Humana Press. 2013
5. Cleland J, Michael JJ, Susanna MP. The Role of Fish Oils in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. J Drugs. 2003; 63(9): 845-3
6. Setiati S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III edisi VI. Jakarta: InternaPublishing. 2014
7. Buckwalter JA, Henry JM, Alan JG. Articular Cartilage and Osteoarthritis. AAOS Instructional Course Lectures 2005; 54: 456-80
8. Meek IL, Mart AFJ, Harald EV. Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. Pharmaceuticals 2010; 3: 2146-62
9. Maulana IT, Sukraso, Sophi D. Kandungan Asam Lemak dalam Minyak Ikan Indonesia. Jurnal Ilmu dan Teknologi Kelautan Tropis 2014; 6 (1): 121-30
10. Indahyani DE, Barid I, Handayani AW. Minyak Ikan Lemuru (*Sardinella longiceps*) Meregulasi Survival Osteoblas dan Osteoklas, Ekspresi Integrin Av β 3 Tulang Alveolaris serta Struktur Gigi pada Tikus yang Mengalami Infeksi Periodontal Selama Masa Odontogenesis. Dipublikasikan. Laporan Hasil Penelitian. Jember: Universitas Jember. 2008
11. Indahyani DE. Potensi Minyak Ikan dalam Mencegah dan Mengobati Reumatoid Arthritis. Stomatognati 2003; I (1): 1-4
12. Souza RF, Lovato S, Nasser M, Fedorowicz Z, dan Al-Muharraqi MA. Interventions For the Management of Temporomandibular Joint Osteoarthritis. The Cochrane Collaboration 2012; 4:1-54
13. Man GS, G Mologhianu. Osteoarthritis Pathogenesis – A Complex Process that Involves the Entire Joint. Journal of

- Medicine and Life 2014; 7(1): 37-41
14. Robin DMC. The Effect of Curcuminoid to the Collagen Fibers Density of Osteoarthritis of Temporomandibular Joint. The Indonesian Journal Research 2006; 197-201
 15. Sellam J, Berenbaum F. The Role of Synovitis in Pathophysiology and Clinical Symptoms of Osteoarthritis. *Nat.Rev.Rheumatol.* 2010; 6: 625-35
 16. Sokolove J, Lepus, CM. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis: Latest Findings and Interpretations. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2013; 5(2): 77-94
 17. Hertel, J. The Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in The Treatment of Acute Soft Tissue Injuries. *Journal of Athletic Training* 1997; 32: 350-8
 18. Panggono. Pemanfaatan Ekstrak Kecubung (*Datura metel*) untuk Mengatasi Nyeri Gigi dan Gingiva. *BIMKGI.* 2012; 1(1): 15-18
 19. Choy EHS, Gabriel SP. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2001; 344(12): 907-16
 20. Jacobson JA, Girish G, Jiang Y, Sabb BJ. Radiographic Evaluation of Arthritis: Degenerative Joint Disease and Variation. *Radiology* 2008; 248(3): 737-47
 21. Maldonado M, Nam J. The Role of Changes in Extracellular Matrix of Cartilage in the Presence of Inflammation on the Pathology of Osteoarthritis. *BioMed Research International* 2013; 1-10
 22. Saputra DR. Pengaruh Pemberian Minyak Ikan Lemuru (*Sardinella longiceps*) terhadap Densitas Serabut Kolagen Kartilago Sendi Temporomandibula Tikus yang Mengalami Osteoarthritis. Tidak Dipublikasikan. Skripsi. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. 2016
 23. Kraan PM, Berg WB. Chondrocyte Hypertrophy and Osteoarthritis: Role in Initiation and Progression of Cartilage Degeneration?. *Osteoarthritis and Cartilage* 2011; 20: 223-32
 24. Sandell L, Thomas A. Articular Cartilage and Changes in Arthritis, An Introduction: Cell Biology of Osteoarthritis. *Arthritis Research* 2001; 3(2): 107-13
 25. Harper RP, CA Kerins, JE McIntosh, R Spear, dan LL Bellinger. Modulation of the Inflammatory Response in the Rat TMJ with Increasing Doses of Complete Freund's Adjuvant. *Osteoarthritis and Cartilage* 2001; 9:619-24
 26. Calder PC. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids. *The Journal of Nutrition* 2012; 142(3): 592S-99S
 27. Aigner T, Nicole S. *Rheumatology* 6th Edition. Philadelphia: Elsevier.
 28. Blot L, Marcellis A, Devogelaer JP, dan Manicourt, DH. Effects of Diclofenac, Aceclofenac, and Meloxicam on the Metabolism of Proteoglycans and Hyaluronan in Osteoarthritic Human Cartilage. *Journal of Pharmacology* 2000; 131: 1413-21
 29. Bulstra SK, Kuijjer R, Buurman WA, Rouwenhorst ET, Guelen PJM, dan Linden, AJ. The Effect of Piroxicam on The Metabolism of Isolated Human Chondrocyte. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1992; 277: 289-96
 30. Simopoulos AP. Omega-3 Fatty Acid in Inflammation Autoimmune Disease. *Journal of*

- the American College of Nutrition 2002; 21 (6): 495-505
31. Sakata, Shinya, Takaaki, Kohei, Noriyuki, Shingo, Kenjiro, Nobuaki, Shinsuke, Masahiko, Takeshi, Takayuki, Ryosuke, dan Masahiro. Oxidative Stress-Induced Apoptosis and Mtrix Loss of Chondrocyte is Inhibited by Eicosapentanoid Acid. Journal of Orthopaedic Research 2014; 33: 359-65
 32. Indahyani DE. Pengaruh Minyak Ikan terhadap Jumlah dan Aktivitas Osteoklas Tulang Periapikal Tikus yang Terinduksi Infeksi pada Pulpa. Tidak Dipublikasikan. Tesis. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada. 2001
 33. Indahyani, Pudyani, Al-Supartinah, dan Jonarta. Pengaruh Diet Minyak Jagung dan Minyak Ikan terhadap Ekspresi Osteoklas Periapikal Gigi pada Tikus. J. Kedokteran Gigi Indonesia 2003; 10(3): 31-36