

**EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL (VCO)* TERHADAP LEVEL
OSTEOKALSIN PADA *RATUS NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI
BAKTERI *PORPHYROMONAS GINGIVALIS***



**OLEH:
ALFRIDA PASANGALLO
J035201003**

PEMBIMBING:

Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K)

Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes.

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2022

**EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL (VCO)*
TERHADAP LEVEL OSTEOKALSIN PADA *RATUS*
NORVEGICUS YANG DIINDUKSI BAKTERI
*PORPHYROMONAS GINGIVALIS***

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk
Memperoleh gelar Profesi Spesialis-1 dalam bidang ilmu Periodonsia
Pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

OLEH:

ALFRIDA PASANGALLO
J035201003

Pembimbing:

1. Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio(K)
2. Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes.

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2022

**EFEKTIVITAS GEL VIRGIN COCONUT OIL (VCO) TERHADAP
LEVEL OSTEOKALSIN PADA RATUS NORVEGICUS YANG
DIINDUKSI BAKTERI PORPHYROMONAS GINGIVALIS**

OLEH:

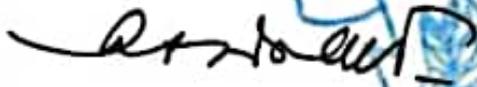
**ALFRIDA PASANGALLO
J035201003**

Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar, 20 Oktober 2022

Pembimbing 1

Pembimbing 2



Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K)
NIP. 19581110 198609 1 002



Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes.
NIP. 19661229 199702 1 001



Mengetahui
Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS



Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio (K)
NIP. 19641003 199002 2 001

PENGESAHAN UJIAN TESIS

EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL (VCO)* TERHADAP LEVEL OSTEOKALSIIN PADA *RATUS NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI BAKTERI *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

OLEH:

ALFRIDA PASANGALLO
J035201003

Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar, 20 Oktober 2022

Pembimbing 1

Pembimbing 2


Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K)
NIP. 19581110 198609 1 002


Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes.
NIP. 19661229 199702 1 001

Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)
NIP. 19641003 199002 2 001


Prof. Dr. Edy Machmud, drg., Sp. Pros (K)
NIP. 19631104 199401 1 001

TESIS

EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL (VCO)* TERHADAP LEVEL OSTEOKALSIN PADA *RATUS NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI BAKTERI *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

OLEH:

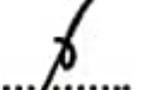
ALFRIDA PASANGALLO

J035201003

Telah disetujui

Makassar, 20 Oktober 2022



- | | | | | |
|------------------|---|---|---------|---|
| 1. Pembimbing I | : | Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K) | : |  |
| 2. Pembimbing II | : | Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes. | : |  |
| 3. Penguji I | : | Surijana Mappangara, drg., M.Kes., Sp.Perio (K) | : |  |
| 4. Penguji II | : | Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio (K) | : |  |
| 5. Penguji III | : | Prof. Dr. A. Mardiana Adam, drg., M.S. | : |  |

Mengetahui
Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS



Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio (K)
NIP. 196410031990022001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Alfrida Pasangallo

NIM : J035201003

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulis ilmiah yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan dan pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia memenuhi sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Oktober 2022



Alfrida Pasangallo

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus, atas berkat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis yang berjudul “ **Efektifitas Gel *Virgin Coconut Oil (VCO)* Terhadap Level Osteokalsin Pada *Ratus Norvegicus* Yang Diinduksi Bakteri *Porphyromonas Gingivalis* “**

Penulisan tesis ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Spesialis Periodonsia di Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis (PPDGS) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat dukungan dan bantuan secara langsung maupun tidak langsung dari berbagai pihak. Oleh karena, dengan segala kerendahan hati itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.**, sebagai Rektor Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. Edy Machmud, drg. Sp. Pros (K)**, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
3. **Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)** sebagai Ketua Program Studi PPDGS Periodonsia, sekaligus sebagai penguji II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu, bimbingan, dukungan serta arahan selama penulis menempuh pendidikan di PPDGS Periodonsia.

4. **Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp.Perio (K)** sebagai Penasehat Akademik yang senantiasa memberi dukungan dan motivasi demi kelancaran penyelesaian pendidikan di PPDGS Periodonsia.
5. **Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K)** dan **Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes.** sebagai pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktunya memberikan bimbingan, ilmu, dukungan, arahan dan masukan kepada penulis dari awal hingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.
6. **Surijana Mappangara, drg., Sp.Perio (K)** dan **Prof. Dr. A. Mardiana Adam, drg., M.S.**, sebagai penguji I dan III yang telah banyak memberikan arahan, masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini.
7. **Supiaty, drg., M.Kes, Dian Setiawaty, drg., Sp.Perio (K)** dan **Sitti Raodah Juanita Ramadhan, drg., Sp.Perio** sebagai dosen Departemen Periodonsia yang telah memberikan ilmu, bimbingan dan dukungan selama proses pendidikan.
8. Laboratorium Farmakognosi Fitokimia Fakultas Farmasi UMI, Laboratorium Praktikum Fakultas Farmasi UMI, Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Pendidikan Unhas dan Laboratorium Biokimia – Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah membantu dalam proses penelitian.
9. Orang tuaku tercinta ayahanda (alm) **M.A Pasangallo** dan ibunda **Martha Ine**, ayah mertua **Ch. Kabanga** dan ibu mertua **Maria A. Sumalong** atas segala doa dan dukungan selama ini.

10. Suamiku tercinta **Marselinus S. Kabanga**, anak-anakku yang tersayang **Imanuel Swire Kabanga, Daniel Yedija Kabanga** dan malaikat kecilku di Surga **Natanael Hallelujah Kabanga**, terima kasi atas segala doa, semangat serta selalu sabar dan setia mendampingi dan membimbing penulis selama masa pendidikan ini.
11. Saudara – saudariku dan ponakan-ponakanku tersayang yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu, selalu memberikan doa dan semangat selamat menjalani pendidikan.
12. Teman seperjuangan dalam menyelesaikan penelitian ini, **drg. Rachmi Bachtiar** dan **drg. Hatimurni**, terimakasih atas pengertian, bantuan dan kesabarannya selama penelitian berlangsung.
13. Para pemabuk **SOJU (SO7)**, teman seperjuangan selama kurang lebih 3 tahun baik dalam suka dan duka, role mode dan motivatorku **Mades Amma**, anak tiriku **Firman**, ummi Dzaki **Adha**, ibu dosen **Cici**, mama tiri **Syta** dan oppa **Dante** yang selalu membantu, mendukung, dan memberi semangat selama menempuh pendidikan bersama.
14. Kepada senior X-war, Titu, Sigma dan adek adek junior Nemesix, Dextra, Venom, Phoenix dan terkhusus untuk ibu Peri “**drg. Misnova, Sp. Perio**” yang telah memberi dukungan dan semangat selama menempuh pendidikan.
15. Kak **Bia, Mirna**, dan semua staf pegawai di RSGM Kande Unhas dan FKG Unhas serta semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam segala hal kepada penulis dalam menyelesaikan penyusunan tesis ini. Penulis memohon maaf jika tidak dapat menyebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan serta jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik demi kesempurnaan tulisan ini. Semoga penulisan tesis ini bermanfaat bagi pembaca dan masyarakat luas serta berguna untuk perkembangan ilmu kedokteran gigi. Tuhan Yesus memberkati kita semua, Amin

Makassar, 20 Oktober 2022

Alfrida Pasangallo

EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL (VCO)* TERHADAP LEVEL OSTEOKALSIIN PADA *RATUS NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI BAKTERI *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

Abstrak

Pendahuluan: Pada periodontitis, bakteri periodontal dan produknya mampu meningkatkan sitokin lokal yang dapat memodulasi respon host sehingga dapat mempercepat resorpsi tulang secara sistemik. Ketika resorpsi melampaui formasi maka baik tinggi tulang ataupun kepadatan tulang berkurang. Regenerasi spontan tidak selalu terjadi, sehingga dibutuhkan terapi regeneratif yang dapat mempercepat penyembuhan dan pembentukan tulang baru. Jaringan periodontal yang rusak, sulit disembuhkan hanya dengan pendekatan mekanis seperti skeling dan root planing sehingga memiliki keterbatasan dalam meningkatkan regenerasi jaringan periodontal yang rusak. Oleh karena itu dibutuhkan suatu bahan yang dapat menstimulasi pembentukan tulang dan regenerasi jaringan periodontal. Bahan alam yang banyak terdapat di Indonesia adalah pohon kelapa (*Cocos Nucifera*) yang dapat diolah menjadi *Virgin Coconut Oil (VCO)*. *VCO* dapat digunakan sebagai bahan alternatif karena kaya akan antioksidan seperti polifenol, vitamin, sterol dan tokoferol. Polifenol adalah yang paling banyak mempunyai efek pada tulang. Pada penelitian ini menggunakan osteokalsin sebagai marker karena sering digunakan sebagai biomarker awal pembentukan tulang dan untuk menilai efektivitas hasil pengobatan karena merupakan protein nonkolagen utama dan paling banyak pada tulang.

Bahan dan Metode : Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *the post test only control group design*. Gel *VCO* dibuat dari buah kelapa segar yang diolah menjadi *VCO* dengan melakukan fermentasi secara alami, kemudian dicampurkan dengan *NaCMC* dan ditambahkan *Treatanolamin (TEA)* serta dilarutkan dengan gliserin untuk mendapatkan *VCO* yang berbentuk gel. Subjek penelitian ini adalah 24 ekor *Rattus Norvegicus* yang diinduksi periodontitis dengan cara melakukan pemasangan *silk-ligature* pada gigi anterior bawah dan bakteri *P. Gingivalis* ATCC 33277 ke dalam sulkus gingiva. *Rattus Norvegicus* kemudian dibagi menjadi 3 kelompok, dan pada hari ke-7 dan ke-14 dilakukan *sacrificed* dan pengambilan sampel rahang untuk melihat level osteokalsin pada proses regenerasi jaringan periodontal.

Hasil : Hasil analisa data menunjukkan perbedaan signifikan jumlah osteokalsin antara kelompok gel *VCO* dengan kontrol negatif pada hari ke 14 dengan nilai $p < 0,05$.

Kesimpulan : Gel *VCO* terbukti efektif meningkatkan jumlah osteokalsin pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi bakteri *Phorphyromonas Gingivalis*.

Kata Kunci : Periodontitis, *Virgin Coconut Oil*, Osteokalsin, Regenerasi Jaringan Periodontal

EFFECTIVENESS OF *VIRGIN COCONUT OIL (VCO)* GEL ON OSTEOCALCIN LEVELS IN *RATUS NORVEGICUS* INDUCED *PORPHYROMONAS GINGIVALIS* BACTERIA

Abstract

Introduction: In periodontitis, periodontal bacteria and their products are able to increase local cytokines which can modulate the host response so as to accelerate systemic bone resorption. When resorption exceeds formation, both bone height and bone density decrease. Spontaneous regeneration does not always occur, so regenerative therapy is needed to accelerate healing and new bone formation. Damaged periodontal tissue is difficult to heal only by mechanical approaches such as scaling and root planing so that it has limitations in increasing the regeneration of damaged periodontal tissue. Therefore we need a material that can stimulate bone formation and regeneration of the periodontal tissue. Natural materials that are widely available in Indonesia are coconut trees (*Cocos Nucifera*) which can be processed into *Virgin Coconut Oil (VCO)*. *VCO* can be used as an alternative material because rich in antioxidants such as polyphenols, vitamins, sterols and tocopherols. Polyphenols are the ones that have the most effect on bones. In this study, osteocalcin was used as a marker because often used as an early biomarker of bone formation and to assess the effectiveness of treatment outcomes because it is the main and most abundant non-collagen protein in bone.

Materials and Methods : This type of research is laboratory experimental with the post test only control group research design. *VCO* gel is made from fresh coconuts which are processed into *VCO* by natural fermentation, then mixed with *NaCMC* and added *Treatanolamin (TEA)* and dissolved with glycerin to get *VCO* in gel form. The subjects of this study were 24 *Rattus norvegicus* induced periodontitis by applying silk-ligature to the lower anterior teeth and *P. Gingivalis* ATCC 33277 bacteria into the gingival sulcus. *Rattus Norvegicus* was then divided into 3 groups, and on the 7th and 14th day sacrificed and jaw sampling were carried out to see the level of osteocalcin in the process of regenerating the periodontal tissue.

Results : The results of data analysis showed a significant difference in the amount of osteocalcin between the *VCO* gel group and the negative control on day 14 with a $p < 0.05$.

Conclusion : *VCO* gel was proven to be effective in increasing the amount of osteocalcin in *Rattus Norvegicus* induced by *Phorphyromonas Gingivalis* bacteria.

Keywords : Periodontitis, Virgin Coconut Oil, Osteocalcin, Periodontal Tissue Regeneration

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR | vi |
| KATA PENGANTAR | vii |
| ABSTRAK | xi |
| ABSTRACT | xii |
| DAFTAR ISI | xiii |
| DAFTAR GAMBAR | xv |
| DAFTAR TABEL | xvi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvii |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 6 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 6 |
| 1.3.1 Tujuan Umum | 6 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus | 6 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 7 |
| 1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu | 7 |
| 1.4.2 Manfaat Praktis | 7 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 8 |
| 2.1 Periodontitis | 8 |
| 2.2.1 Patogenesis Periodntitis | 9 |
| 2.2.2 Perawatan Periodontitis | 12 |
| 2.2 Proses Penyembuhan | 13 |
| 2.3 Osteokalsin | 20 |
| 2.4 Virgin Coconut Oil (VCO) | 21 |
| BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1 Kerangka Teori | 30 |
| 3.2 Kerangka Konsep | 31 |
| 3.3 Hipotesis | 31 |
| BAB IV METODOLOGI PENELITIAN | 32 |
| 4.1 Rancangan Penelitian | 32 |
| 4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian | 32 |
| 4.3 Penentuan Sumber Data | 32 |
| 4.3.1 Besar Sampel Penelitian | 32 |
| 4.3.2 Kriteria Sampel | 33 |
| 4.4 Defenisi Operasional Variabel Peneltian | 34 |
| 4.5 Instrumen Pengambilan Data | 34 |
| 4.6 Metode Pengumpulan Data | 35 |
| 4.6.1 Persiapan Penelitian | 35 |
| 4.6.2 Pelaksanaan Penelitian | 38 |
| 4.7 Etik Penelitian | 39 |
| 4.8 Analisa Data | 39 |
| 4.9 Alur Penelitian | 40 |
| BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN | 41 |
| 5.1 Hasil | 41 |
| 5.2 Pembahasan | 46 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN | 51 |
| 6.1 Kesimpulan | 51 |
| 6.2 Saran | 51 |
| DAFTAR PUSTAKA | 52 |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|----------|---|----|
| Gambar 1 | Teripang Emas/ <i>Sticopus Hermanii</i> | 6 |
| Gambar 2 | Mekanisme kerja RANKL dan OPG dalam mengatur metabolisme tulang | 23 |
| Gambar 3 | Diagram perbandingan jumlah rerata sel OPG pada hari ke 14 dan 21 | 53 |
| Gambar 4 | Gambaran imunohistokimia OPG hari ke 14 dan 21 pada pembesaran 400x dan 1000x dengan menggunakan mikroskop yang ditandai dengan adanya warna kecoklatan (tanda panah hitam) | 54 |
| Gambar 5 | Diagram perbandingan antar dua kelompok perlakuan berdasarkan lama pengamatan | 55 |
| Gambar 6 | Diagram perbandingan antar lama pengamatan berdasarkan kelompok | 57 |

DAFTAR TABEL

| | | |
|---------|---|----|
| Tabel 1 | Perbandingan rerata dan simpang baku jumlah OPG antar kelompok perlakuan pada hari ke 14 dan 21 | 52 |
| Tabel 2 | Perbandingan antar dua kelompok perlakuan berdasarkan lama pengamatan | 54 |
| Tabel 3 | Perbandingan antar lama pengamatan berdasarkan kelompok | 56 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | | |
|------------|---|----|
| Lampiran 1 | Foto pelaksanaan penelitian | 60 |
| Lampiran 2 | Foto pemeriksaan histologi | 67 |
| Lampiran 3 | Hasil analisis data penelitian SPSS | 69 |
| Lampiran 4 | Surat etik penelitian | 89 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit periodontal merupakan salah satu penyakit gigi dan mulut paling banyak ditemukan pada manusia yang disebabkan oleh beberapa faktor, salah satunya adalah karena akumulasi plak bakteri. Berdasarkan laporan WHO (2003) menunjukkan bahwa penyakit periodontal memiliki tingkat prevalensi yang tinggi di seluruh dunia.¹ Data penelitian *Global Burden of Disease* tahun 1990-2010 menunjukkan bahwa periodontitis berat (*severe periodontitis*) merupakan penyakit dengan prevalensi tertinggi keenam (11,2%) dan diderita oleh sekitar 743 juta jiwa di dunia serta mengalami peningkatan prevalensi sebesar 57.3% dalam kurun waktu 10 tahun.^{2,3} Prevalensi dari periodontitis terutama di Indonesia masih terbilang tinggi, menurut data RISKESDAS 2018 menunjukkan persentase kasus periodontitis di Indonesia sebesar 74,1%.⁴

Periodontitis adalah suatu penyakit inflamasi destruktif pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, sehingga menyebabkan kerusakan progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar.⁵ Karakteristik dan tanda-tanda klinis pada periodontitis seperti : pembentukan biofilm mikrobial (dental plak), adanya inflamasi periodontal (pembengkakan gingival, perdarahan saat probing), dan kerusakan tulang alveolar serta hilangnya perlekatan. Keparahan periodontitis saling

berhubungan dengan oral hygiene yang jelek, sehingga menyebabkan terjadinya penumpukan plak mikrobial.⁶ Penyebab utama periodontitis adalah polimikrobial bakteri patogen periodontal, sebagian besar gram-negatif anaerob, bertindak secara sinergis, antara lain bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* dan *Porphyromonas gingivalis*.⁷

Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa periodontitis kronis berhubungan dengan penurunan kepadatan tulang oleh karena adanya peningkatan resorpsi tulang. Periodontitis kronis merupakan penyakit inflamasi kronis dan dilaporkan terjadi kehilangan tulang baik secara lokal maupun secara sistemik. Menurut Redlich & Smolen inflamasi kronis dapat mengganggu metabolisme tulang dan meningkatkan kehilangan tulang.⁸ Pada periodontitis kronis, bakteri periodontal dan produknya mampu meningkatkan sitokin lokal yang selanjutnya dapat memodulasi respon host sehingga dapat mempercepat resorpsi tulang secara sistemik.⁹

Ketika resorpsi melampaui formasi maka baik tinggi tulang ataupun kepadatan tulang berkurang. Regenerasi spontan tidak selalu terjadi, sehingga dibutuhkan terapi regeneratif yang dapat mempercepat penyembuhan dan pembentukan tulang baru.¹⁰ Salah satu tanda regenerasi tulang adalah peningkatan ekspresi osteokalsin, dimana osteokalsin merupakan matriks protein ekstraselular dari tulang yang disekresikan oleh osteoblast selama fase remodeling tulang.¹¹ Senyawa ini memiliki peran penting dalam menghubungkan matriks organik dan mineral, juga berperan

sebagai indikator aktivitas dari osteoblas dan sebagai molekul pengiriman sinyal dalam proses bone remodeling.¹²

Osteokalsin sering digunakan sebagai biomarker awal pembentukan tulang dan untuk menilai efektivitas hasil pengobatan karena merupakan protein nonkolagen utama dan paling banyak pada tulang. Hasil pemeriksaan osteokalsin cukup akurat dan stabil dalam menilai proses pembentukan tulang. Hasil ekspresi osteokalsin sejalan dengan ekspresi osteoblast, karena osteokalsin diproduksi oleh osteoblas pada saat pembentukan tulang. Pemeriksaan osteokalsin dapat dilakukan melalui metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) maupun melalui pemeriksaan imunohistokimia untuk melihat ekspresi *osteokalsin* pada suatu jaringan dalam kemampuan regenerasi suatu bahan cangkok tulang (*bone graft*).¹³

Perawatan konvensional pada penyakit periodontal, seperti *scaling* dan *root planing*, dilakukan untuk menghilangkan sumber infeksi secara mekanis. Namun, umumnya jaringan periodontal yang rusak, sulit disembuhkan hanya dengan pendekatan mekanis ini dan memiliki keterbatasan dalam meningkatkan regenerasi jaringan periodontal yang rusak. Oleh karena itu dibutuhkan suatu bahan yang dapat menstimulasi pembentukan tulang dan regenerasi jaringan periodontal.^{14,15} Salah satu bahan alternatif yang dapat digunakan adalah menggunakan bahan alam yang bermanfaat dan jarang menimbulkan efek samping.¹⁶

Sebagai negara beriklim tropis, Indonesia merupakan penghasil kelapa terbesar setelah Filipina. Indonesia yang merupakan negara kepulauan terbesar didunia dimana hampir semua wilayah pesisirnya banyak ditumbuhi oleh pohon kelapa. Setiap tahun, Indonesia mampu menghasilkan dan memproduksi sekitar 18,3 juta ton kelapa (Badan Pusat Statistik). Hal ini menjadi pemicu bagi para ahli untuk membuat olahan kelapa yang sangat bermanfaat karena memang hampir semua bagian buah kelapa dapat dimanfaatkan. Salah satu contoh adalah kelapa dapat menghasilkan produk olahan yang populer belakangan ini yaitu Virgin Coconut Oil (VCO) yang bermanfaat bagi kehidupan manusia.¹⁷

Minyak kelapa murni atau bahasa ilmiahnya virgin coconut oil (VCO) adalah minyak yang berasal dari sari pati kelapa, diproses secara higienis tanpa sentuhan api secara langsung dan bahan kimia tambahan sehingga kandungan yang penting dalam minyak tetap dapat dipertahankan.¹⁷ VCO merupakan minyak yang kaya asam lemak rantai sedang, seperti asam lemak laurat (48,66%), miristat (17,82%), asam kaprilat (10,91%), kaprat (5,21%), dan asam kaproat (1,25%). Minyak VCO memiliki manfaat kesehatan yang tinggi dibandingkan minyak lainnya karena diekstrak tanpa menggunakan bahan kimia dan perlakuan panas seperti mampu membunuh virus, bakteri, meningkatkan daya tahan tubuh, melembutkan kulit, mencegah terjadinya serangan jantung, mengurangi radikal bebas dalam sel, serta mempunyai peran sebagai antioksidan sebaik vitamin E.¹⁸

Virgin coconut oil (VCO) merupakan produk tanaman yang kaya akan antioksidan seperti polifenol, vitamin, sterol dan tokoferol. Di antara kelompok antioksidan ini, polifenol adalah yang paling banyak dipelajari untuk melihat efeknya pada tulang. Polifenol dalam tanaman telah ditemukan memiliki efek positif pada osteoporosis melalui aksinya pada sel osteoblas dan osteoklas. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa selain meningkatkan aktivitas antioksidan, VCO juga mampu mencegah kehilangan massa tulang serta memperbaiki struktur tulang yang menderita osteoporosis.¹⁹

Beberapa peneliti tertarik membuat VCO sebagai bahan untuk membantu dalam proses penyembuhan jaringan terutama pada jaringan periodontal. Penelitian yang dilakukan oleh Hasanuddin dkk, yang menggunakan VCO dan mampu memberikan efek terhadap regenerasi jaringan periodontal melalui analisis Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Transforming Growth Factor- β (TGF- β).²⁰ Penelitian Putri Dafriani dkk, dimana VCO dapat mempercepat proses penyembuhan luka pada penderita Diabetes Mellitus (DM) dengan Ulkus Diabetik.²¹ Ratna Sari dkk melakukan penelitian pengaruh VCO 12,5% terhadap kolonisasi bakteri porphyromonas gingivalis dan trepoema dentico, dimana menunjukkan penurunan jumlah P. gingivalis dan T. denticola pada margin mahkota porcelain-fused-to-metal.²² Penelitian yang dilakukan Francesca Ripari (2020) yang menunjukkan peran VCO dalam mengobati pasien yang terkena gingivitis akibat plak dimana terdapat peningkatan yang signifikan

dalam mengurangi pembentukan plak dan gingivitis.²³ Pada penelitian yang dilakukan oleh Shidqiyyah dkk(2016) terjadi peningkatan ekspresi gen osteokalsin setelah pemberian VCO sehingga membuktikan bahwa pengobatan tersebut membantu pertumbuhan tulang.¹⁹

Berdasarkan uraian tersebut, penulis tertarik untuk meneliti efektifitas gel *Virgin Coconut Oil VCO* ke dalam sulkus gingiva dapat meningkatkan level osteokalsin pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi bakteri *Phorphyromonas Gingivalis*.

1. 2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah kami paparkan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “ Apakah gel *Virgin Coconut Oil (VCO)* efektif terhadap peningkatan level osteokalsin pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi bakteri *Phorphyromonas Gingivalis*?”

1. 3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini dilakukan untuk melihat efektifitas gel *Virgin Coconut Oil (VCO)* terhadap regenerasi jaringan periodontal.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk melihat peningkatan level osteocalcin pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi bakteri *Phorphyromonas Gingivalis* dengan dan tanpa penambahan gel *Virgin Coconut Oil (VCO)*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan mengenai aplikasi gel *VCO* dapat meningkatkan level osteokalsin pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi *Phorphyromonas Gingivalis*.

1.4.2 Manfaat Praktis

- a.** Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi secara ilmiah mengenai aplikasi gel *VCO* sebagai perawatan tambahan periodontitis.
- b.** Hasil penelitian ini diharapkan menjadi salah satu bahan bacaan yang dapat memperkaya ilmu pengetahuan khususnya dibidang kedokteran gigi periodonsia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Periodontitis

Periodontitis merupakan suatu penyakit inflamasi destruktif pada jaringan penyangga gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, yang menghasilkan kerusakan lanjut ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan terbentuknya poket, resesi gingiva, maupun keduanya.²⁴ Periodontitis biasanya berkembang dari gingivitis yang sudah terjadi, walaupun tidak semua gingivitis berkembang menjadi periodontitis. Perubahan komposisi dan potensi patogenik dari mikroorganisme plak terhadap faktor resistensi pejamu dan jaringan sekitarnya menentukan perubahan dari gingivitis menjadi periodontitis dan keparahan kerusakan jaringan periodontal.²⁵

Periodontitis adalah penyebab utama kehilangan gigi pada populasi orang dewasa pada seluruh dunia, yang berisiko kehilangan banyak gigi, dan disfungsi pengunyahan sehingga memengaruhi nutrisi, dan kualitas hidup seseorang.³ Berdasarkan data dari Riskesdas 2018, penduduk Indonesia yang bermasalah dengan gigi dan mulutnya sebesar 57,6%. Dimana yang menerima perawatan dan pengobatan oleh tenaga medis gigi sebesar 10,2%, sementara yang lainnya 89,2% tidak memperoleh perawatan. Prevalensi periodontitis pada masyarakat usia ≥ 15 tahu menurut data Riskesdas 2018

adalah 67,8% ini berarti dari sepuluh orang penduduk Indonesia sebanyak 7 orang yang menderita periodontitis.²⁶

Periodontitis diawali dengan terjadinya gingivitis, apabila dibiarkan tanpa perawatan maka keadaan ini akan merusak jaringan periodonsium yang lebih dalam dan perkembangan penyakit ini menjadi periodontitis kronis. Ditandai dengan *Cemento enamel junction* menjadi rusak, jaringan gingiva lepas dan terbentuk periodontal poket. Pada beberapa keadaan akan terlihat adanya peradangan dan pembengkakan, bila berlanjut maka akan mengenai tulang rahang dan gigi menjadi goyang serta lepas dari socket nya.²⁷

Pada pemeriksaan klinis terdapat peningkatan kedalaman probing, perdarahan saat probing (ditempat aktifnya penyakit) yang dilakukan dengan perlahan dan perubahan kontur fisiologis dapat juga ditemukan kemerahan, pembengkakan gingiva dan biasanya tidak ada rasa sakit.²⁸ Tanda klinis inflamasi seperti perubahan warna, kontur dan perdarahan saat *probing*, tidak selalu menjadi hal utama adanya *attachment loss*, namun timbulnya perdarahan saat dilakukan *probing* pada saat pemeriksaan berlanjut merupakan indikator positif adanya *attachment loss* pada daerah yang berdarah.²⁹

2.2.1 Patogenesis Periodontitis

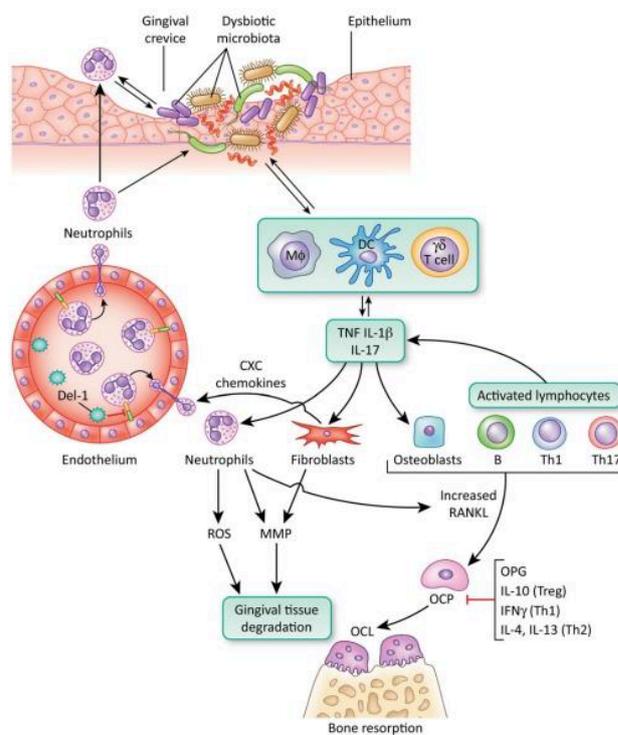
Periodontitis adalah gangguan multifaktorial yang disebabkan oleh bakteri dan gangguan keseimbangan pejamu dan parasit sehingga menyebabkan destruksi jaringan. Proses terjadinya periodontitis

melibatkan mikroorganisme dalam plak gigi dan faktor host. Bakteri pada plak gigi akan mengeluarkan produk, seperti asam lemak (asam butirat dan asam propionat), gingiva seperti FMLP (N-formil methionylleucyl-phenylalanine) dan LPS, yang akan berdifusi kedalam lapisan epitel gingival. LPS kemudian akan merangsang sel endotel untuk mengeluarkan mediator inflamasi untuk mengaktifkan sel pada jaringan konektif. Sebagai contoh sel Osteokalsin, fibroblast, dan sel mastus dari jaringan tersebut akan mengeluarkan mediator, seperti prostaglandin, interleukin dan matriks metalloproteinase, yang berperan sebagai kemokin maupun sebagai mediator penyebab peningkatan permeabilitas gingival.^{30,31}

LPS mengaktifkan pula komplemen jalur tidak langsung dari produksi kinin. Selain itu produk dari bakteri ini akan merangsang sel epitel untuk memproduksi mediator inflamasi seperti interleukin-8 (IL-8), IL-1 beta, prostaglandin E2 (PGE2), matriks metalloproteinase (MMP) dan tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha). Mediator ini akan merangsang pembuluh darah menjadi terinflamasi. Setelah fase awal inflamasi terjadi, sel Osteokalsin dan sel limfosit mulai infiltrasi.(34,35)

Mekanisme kerusakan jaringan pada penyakit periodontal tidak terlepas dari peranan enzim matriks metalloproteinase (MMP). Ini adalah enzim protease yang mampu merusak matriks ekstraseluler seperti kolagen. MMP ini akan mengawali terjadinya destruksi

matriks ekstraseluler gingival seperti kolagen dan merangsang terjadinya resorpsi tulang. LPS bakteri plak gigi akan merangsang sel seperti Osteokalsin dan fibroblast untuk memproduksi mediator seperti IL-1, PGE-2 dan TNFalpha. Mediator ini menghambat proses diferensiasi osteoblas, menghambat produksi mediator sel osteoblast dan menghambat produksi matriks ekstraselulera dan proses kalsifikasi. Akibatnya, jumlah maupun fungsi osteoblas semakin menurun. Sebaliknya mediator ini justru meningkatkan diferensiasi osteoklas dan aktivitas osteoklat. Sehingga, penurunan jumlah osteoblas justru diikuti dengan peningkatan jumlah dan fungsi osteoklas. Hal ini berakibat derajat kerusakan tulang tidak dapat diimbangi oleh proses remodeling oleh osteoblast.³³⁻³⁵



Gambar 1 : Mekanisme peradangan pada periodontitis. (sumber: George Hajishengallis. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. School of Dental Medicine.2014; 3(1):p.5)³³

2.2.2 Perawatan Periodontitis

Kerusakan jaringan yang dihasilkan dari respons imun-inflamasi diakui secara klinis sebagai periodontitis. Radang gingiva mendahului periodontitis, tetapi jelas bahwa tidak semua kasus radang gusi berkembang menjadi periodontitis. Pada gingivitis, lesi inflamasi terbatas pada gingiva. Namun, pada periodontitis proses inflamasi meluas sehingga mempengaruhi ligamen periodontal dan tulang alveolar. Hasil akhir dari perubahan inflamasi ini adalah kerusakan serat ligamen periodontal, yang mengakibatkan hilangnya perlekatan klinis diikuti dengan resorpsi tulang alveolar.²⁷

Perawatan periodontal baik bedah maupun non bedah bertujuan untuk mengembalikan bentuk serta fungsi jaringan agar menjadi normal kembali. Perawatan periodontal konvensional menghasilkan proses reapiir berupa migrasi epitel ke apikal. Adanya epitel pada akar akan menghalangi perlekatan sel-sel ligamentum periodontal pada permukaan akar sehingga menghambat terjadinya regenerasi. Regenerasi pada jaringan periodontal merupakan proses yang kompleks karena melibatkan dua sisi yaitu jaringan lunak dan jaringana keras serta melibatkan paling sedikit 6 tipe jaringan yaitu epitel gingiva, jaringan ikat gingiva, ligamen periodontal, sementum, tulang alveolar dan pembuluh darah.³⁶

Regenerasi struktur pendukung gigi yang telah hilang sebagai akibat dari perkembangan penyakit periodontal menjadi tujuan dalam

perawatan periodontal, yaitu pembentukan tulang baru dan sementum baru dengan ligamentum periodontal pendukung. Regenerasi mengacu pada reproduksi atau pemulihan bagian yang hilang atau cedera, berbeda dengan perbaikan, yang menggambarkan penyembuhan luka oleh jaringan yang tidak sepenuhnya memulihkan arsitektur atau fungsi bagian tersebut.³⁷

Perawatan kerusakan tulang harus menghasilkan tidak hanya pengurangan kedalaman probing, penguatan perlekatan klinis, dan pengisian tulang radiografi, tetapi juga pada penutupan defek melalui regenerasi periodontal (yaitu pembentukan sementum akar, ligamentum periodontal, dan tulang alveolar). Alasan untuk mengintegrasikan protokol regeneratif/ rekonstruktif dalam konsep pengobatan secara keseluruhan didukung oleh temuan dari studi klinis yang menunjukkan perbaikan klinis yang umumnya lebih besar mengikuti pendekatan seperti itu bila dibandingkan dengan perawatan konvensional, seperti *open-flap debridement* (OFD). Selain itu, karena pembedahan periodontal regeneratif, merupakan pendekatan yang tidak resektif, tapi juga dapat menawarkan hasil estetika yang unggul jika dibandingkan dengan protokol konvensional.³⁸

2.2 Proses Penyembuhan

Pada prinsipnya penyembuhan periodontitis sama dengan penyembuhan luka. Penyembuhan luka adalah proses perbaikan yang meliputi kombinasi regenerasi dan pengendapan jaringan ikat. Regenerasi

merupakan pertumbuhan sel atau jaringan yang menggantikan struktur yang hilang.³⁹ Respon penyembuhan luka terjadi langsung sesaat setelah terjadinya luka. Penyembuhan luka yang normal merupakan serangkaian proses dinamis dan kompleks yang melibatkan berbagai peristiwa seperti perdarahan, koagulasi, respon inflamasi, regenerasi, migrasi dan proliferasi jaringan ikat, serta remodeling.⁴⁰

Proses penyembuhan luka pada gigi melibatkan perbaikan baik dari jaringan lunak (gingiva) maupun jaringan keras (tulang alveolar). Proses penyembuhan luka soket terdiri dari tiga fase yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling.⁴¹

a. Fase inflamasi

Proses inflamasi sangat penting dalam proses penyembuhan dan regenerasi tulang, dengan aktivasi respon inflamasi humoral dan seluler. Sejumlah besar sel inflamasi bermigrasi ke daerah luka untuk “membersihkan” daerah sebelum pembentukan jaringan baru. Sistem komplemen diaktifkan dan neutrophil memulai kolonisasi awal jaringan bekuan darah, bermigrasi sesuai dengan konsentrasi kemokin yang telah ditetapkan, diatur oleh molekul komplemen C3a dan C5a, TGF- β , dan produk yang dilepaskan oleh bakteri. Neutrofil melakukan fagositosis aktif, menghilangkan struktur bekuan darah, bakteri, dan bahan asing, melalui pelepasan radikal bebas dan enzim proteolitik.^{42,43}

Selanjutnya, Osteokalsin yang berasal dari maturasi fenotip monosit, bermigrasi dan melanjutkan fagositosis dan pelepasan faktor pertumbuhan (TNF- α , TGF- β , FGF, dan EGF) yang memicu aktivitas fibroblast dan osteoblast. Limfosit bermigrasi paling akhir sebagai respon terhadap interleukin-1 dan produk sisa molekul lokal. Kombinasi sel inflamasi, vaskularisasi, dan fibroblast immatur membentuk jaringan granulasi. Saat daerah luka telah steril, jaringan granulasi digantikan oleh matriks jaringan ikat sementara yang kaya akan kolagen dan sel. Fase proliferasi penyembuhan luka dimulai.^{42,43}

b. Fase Proliferasi

Dalam proses penyembuhan luka jaringan lunak, fase proliferasi terjadi pada hari ketiga pasca terjadinya luka dan berjalan hingga tiga atau empat minggu. Pada hari ketiga hingga keempat, fibroblas mulai terlihat pada area luka dan jumlahnya akan mencapai puncaknya antara hari ketujuh hingga hari ke-14. Fibroblas tersebut berperan dalam mensintesis kolagen yang diinduksi oleh PDGF, bFGF, TGF- β , IL-1 dan TNF. Pada fase ini juga terjadi pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) pada bagian bawah soket gigi yang distimulasi oleh VEGF. Hal ini dikarenakan pada bagian bawah soket gigi mempunyai pembuluh darah yang besar. Epitelisasi dimulai dengan migrasinya sel epitel yang tidak rusak dari tepi luka dan berlanjut hingga sel-sel yang bermigrasi dari sisi luka bersentuhan satu

sama lain sehingga membentuk membran basal yang baru. Proses epitelisasi distimulasi oleh Epidermal Growth Factor (EGF) dan TGF- α yang dihasilkan oleh trombosit dan Osteokalsin.^{44,45}

Dalam proses penyembuhan luka jaringan keras, dimulai dengan terbentuknya blood clot di dalam soket kemudian fibroblas akan mulai berinfiltrasi untuk menggantikan koagulum serta membentuk matriks sementara yang memungkinkan terjadinya pembentukan tulang. Blood clot tersebut secara bertahap akan digantikan oleh jaringan granulasi atau yang sering disebut dengan kalus lunak (kalus temporer). Kalus lunak merupakan gabungan dari jaringan ikat fibrosa, tulang rawan, osteoid serta sel pembentuk tulang seperti osteoblas. BMP merupakan salah satu faktor pertumbuhan yang memegang peranan penting dalam fase ini dan bekerja dengan cara mempercepat produksi tulang alveolar yang dihasilkan oleh osteoblas. BMP tersebut akan memicu osteoinduksi dengan merangsang diferensiasi sel mesenkim menjadi osteoblas dan akan mengakibatkan pembentukan tulang melalui osifikasi intramembran. Pembentukan tulang rawan juga terjadi pada sebagian besar jaringan yang cedera dan faktor pertumbuhan seperti TGF- β dan BMP akan menstimulasi pembentukan tulang endokondral. Setelah itu, kalus lunak tersebut akan termineralisasi oleh kondrosit dan berubah menjadi kalus keras atau disebut juga sebagai woven bone. Pada hari ketujuh pasca pencabutan gigi, woven bone terbentuk di dinding

bagian dalam soket gigi. Woven bone tersebut mengandung banyak osteoblas yang baru berdiferensiasi, matriks tulang yang sedang berkembang dengan proporsi osteosit yang sangat tinggi dan akan meluas ke area tengah soket gigi.⁴⁶

c. Fase Remodeling

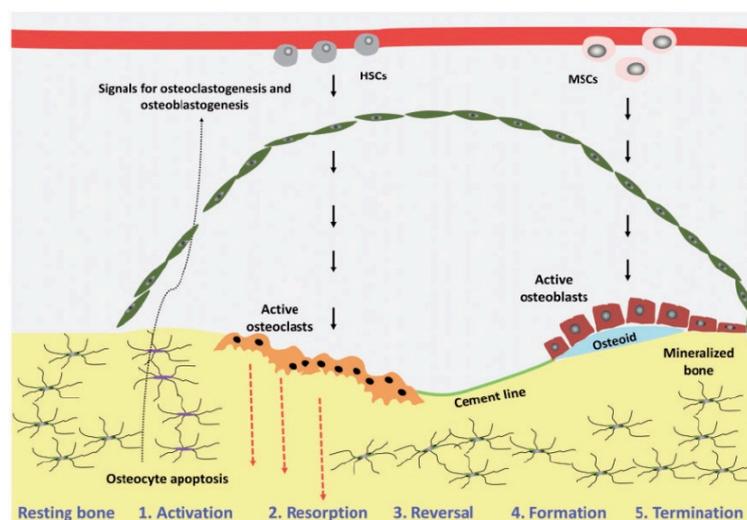
Fase terakhir dari proses penyembuhan luka jaringan lunak adalah fase remodeling yang dimulai dari minggu ketiga dan berjalan hingga tahunan. Fase ini ditandai dengan proses rekonstruksi serat kolagen yang terbentuk selama tahap proliferasi, di mana kolagen tipe III digantikan oleh kolagen tipe I dengan struktur yang lebih kuat. Pada fase ini juga akan terjadi kontraksi luka yang bertujuan untuk mengecilkan ukuran luka, meminimalkan jumlah jaringan parut yang tidak teratur, dan memfasilitasi proses reepitelisasi. Kontraksi luka dimulai ketika fibroblas berdiferensiasi menjadi miofibroblas yang kemudian akan menyebabkan tepi luka bermigrasi satu sama lain. Selain itu, pada fase ini juga terjadi kematian sel atau apoptosis, sehingga jumlah sel seperti Osteokalsin, keratinosit, fibroblas, dan miofibroblas akan menurun. Kekuatan tarik (tensile strength) luka juga akan semakin meningkat hingga 80% seperti jaringan normal (jaringan yang tidak terluka).⁴⁵

Dalam penyembuhan luka jaringan keras akan terjadi proses bone modeling serta bone remodeling. Bone modeling adalah perubahan bentuk dan struktur dari tulang, seperti perubahan ukuran

tulang alveolar akibat resorpsi tulang di dinding soket gigi. Sedangkan bone remodeling adalah perubahan bentuk dan struktur tulang, dan perubahan ini tidak terjadi pada saat yang bersamaan.²⁸ Bone remodeling merupakan proses yang sangat kompleks yang meliputi tiga fase, yaitu fase resorpsi tulang oleh osteoklas, fase transisi dari resorpsi ke pembentukan tulang baru, dan fase pembentukan tulang oleh osteoblas.⁴⁷

Selama fase resorpsi tulang, osteoblas akan menanggapi sinyal yang dikirim oleh osteosit dan merekrut prekursor osteoklas ke area remodeling tulang untuk menyerap woven bone serta tulang tua yang sudah rusak. TGF- β , PDGF, Insulinlike Growth Factor (IGF-I dan II), serta BMP akan dilepaskan selama fase resorpsi. Setelah 14 hari pasca pencabutan gigi, ekspresi Receptor Activator of Nuclear Factor κ -Ligand (RANKL) akan mengalami peningkatan untuk menstimulasi pembentukan osteoklas. RANKL tersebut akan menstimulasi proliferasi prekursor osteoklas dan mengatur diferensiasi prekursor osteoklas menjadi osteoklas berinti banyak, mendukung aktivitas resorpsi tulang serta memperpanjang umur sel dewasa. Setelah 28 hari, osteoprotegerin (OPG) akan menghambat ekspresi RANKL sehingga ekspresi RANKL menurun dan OPG tersebut akan mengatur proses pembentukan tulang. Selanjutnya, akan terjadi fase transisi yang terdiri dari diferensiasi prekursor osteoblas dan apoptosis osteoklas, sehingga fase resorpsi tulang akan berhenti.⁴⁸

Pada tahap pembentukan tulang, osteoblas yang teraktivasi akan meletakkan material tulang baru hingga seluruh tulang yang terserap digantikan oleh tulang baru. Osteoblas tersebut akan melepaskan dan menyimpan matriks tulang yang tidak termineralisasi, yang disebut osteoid, dan memandu pembentukan serta mineralisasinya menjadi lamellar bone yang matang. Komponen matriks tulang organik utama yang dihasilkan oleh osteoblas adalah kolagen tipe I. Selain itu, osteoblas juga menghasilkan protein non-kolagen seperti proteoglikan, osteokalsin, dan lipid yang merupakan bahan organik yang tersisa. Untuk memberikan bentuk akhir pada tulang, hidroksiapatit akan dimasukkan ke dalam osteoid yang baru diendapkan. Osteoblas yang terbungkus dalam tulang baru akan diubah menjadi osteosit. Setelah itu, osteoblas tersebut akan menjadi statis pada akhir fase remodeling tulang dan membentuk sel lapisan pipih pada permukaan tulang.⁴⁸



Gambar 2 : Fase remodeling tulang, (sumber : Kenkre JS, Bassett JHD. The bone remodelling cycle. Ann Clin Biochem. 2018;55(3):308–27)⁴⁹

2.3 Osteokalsin

Osteokalsin yang juga disebut tulang Gla-protein, adalah protein pengikat kalsium tulang yang kecil (5.4 kDa) dan merupakan protein non-kolagen yang paling melimpah dari jaringan-jaringan termineralisasi. Merupakan protein dengan massa molekul sekitar 6 kDa, mengandung 49 asam amino. *Osteokalsin* sebagian besar disintesis oleh osteoblas, odontoblas, dan kondrosit hipertrofik dan memiliki peran penting dalam resorpsi tulang dan mineralisasi. *Osteokalsin* serum saat ini dianggap sebagai penanda pergantian tulang yang valid dan spesifik pada proses resorpsi dan pembentukan tulang. Kadar serum osteokalsin yang meningkat telah ditemukan selama periode kerusakan tulang yang cepat, seperti osteoporosis, multiple myeloma, dan perbaikan patah tulang.⁵⁰

Osteokalsin (OC) adalah protein yang disintesis oleh osteoblas yang mengikat hidroksiapatit dalam matriks tulang. Selain fungsinya dalam mengatur remodeling tulang melalui mekanisme umpan balik negatif, protein ini merupakan faktor endokrin dalam mengatur hemostasis glukosa. *Osteokalsin* yang rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko patah tulang. *Osteokalsin* adalah protein yang diproduksi oleh osteoblas yang tergantung pada vitamin K dan vitamin D. Vitamin K adalah ko-faktor esensial untuk post translasi γ -karboksilasi dari osteokalsin.⁵¹

Pemeriksaan *Osteokalsin* sering dipakai sebagai biomarker awal pada pengobatan pembentuk tulang dan untuk menilai efektivitas hasil pengobatan. Hasil pemeriksaan *osteokalsin* cukup akurat dan stabil dalam

menilai proses pembentukan tulang. Metode pemeriksaan *osteokalsin* dapat dilakukan melalui *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan menggunakan serum. Sedangkan untuk pemeriksaan pada jaringan tulang, ekspresi *osteokalsin* dapat dilakukan dengan pemeriksaan imunohistokimia.⁵²

Imunohistokimia merupakan proses untuk mendeteksi antigen (protein, karbohidrat, dsb) pada sel dari jaringan dengan prinsip reaksi antibodi yang berikatan terhadap antigen pada jaringan. Imunohistokimia seringkali digunakan untuk mengukur dan mengidentifikasi proses proliferasi sel dan apoptosis sel. Imunohistokimia juga sering digunakan untuk penelitian dasar dalam rangka mengetahui distribusi dan lokasi biomarker ataupun protein terekspresi pada berbagai macam jaringan pada tubuh. Slide imunohistokimia dinilai dengan melihat ekspresi akhir *osteokalsin*, di mana hasil akhir ekspresinya adalah persentasi yang terwarnai positif dengan maksimum scoring 100%.⁵³

2.4 Virgin Coconut Oil (VCO)

Kelapa (*Cocos nucifera* L.) merupakan salah satu komoditi perkebunan yang banyak diusahakan dan memiliki nilai ekonomis yang tinggi. Salah satu produk diversifikasi dari buah kelapa adalah minyak kelapa murni atau VCO yang diolah pada suhu rendah atau tanpa melalui pemanasan, sehingga kandungan yang penting dalam minyak tetap dapat dipertahankan.⁵⁴ Minyak kelapa murni merupakan hasil olahan kelapa yang bebas dari trans fatty acid (TFA) atau asam lemak-trans. Asam lemak trans

ini dapat terjadi akibat proses hidrogenasi. Agar tidak mengalami proses hidrogenasi, maka ekstraksi minyak kelapa ini dilakukan dengan proses dingin. Misalnya, secara fermentasi, pancingan, pemanasan terkendali, pengeringan parutan kelapa secara cepat dan lain-lain.⁵⁵

Dalam tata nama atau sistematika (taksonomi) tumbuh-tumbuhan, tanaman kelapa (*Cocos nucifera*) dimasukkan ke dalam klasifikasi sebagai berikut :

- Kingdom : Plantae (Tumbuh-tumbuhan)
- Divisio : Spermatophyta (Tumbuhan berbiji)
- Sub-Divisio : Angiospermae (Berbiji tertutup)
- Kelas : Monocotyledonae (biji berkeping satu)
- Ordo : Palmales
- Familia : Palmae
- Genus : *Cocos*
- Spesies : *Cocos nucifera* L.

Minyak kelapa murni atau bahasa ilmiahnya *virgin coconut oil* (VCO) adalah minyak yang berasal dari sari pati kelapa, diproses secara higienis tanpa sentuhan api secara langsung dan bahan kimia tambahan sehingga kandungan yang penting dalam minyak tetap dapat dipertahankan. Komponen utama dari VCO sekitar 92% adalah asam lemak jenuh, diantaranya asam laurat (48,74%), asam miristat (16,31%), asam kaprilat (10,91%), asam kaprat(8,10%) dan asam kaproat (1,25%).¹⁷ Selain itu VCO kaya akan antioksidan seperti polifenol, vitamin, sterol dan tokoferol.¹⁹

Berbagai penyakit yang berasal dari virus dan belum ditemukan obatnya dapat ditangkal dengan mengonsumsi *VCO*, seperti flu burung, HIV/AIDS, hepatitis, dan jenis virus lainnya. Bukan itu saja, *VCO* dapat juga mengatasi kegemukan, penyakit kulit, hingga penyakit yang tergolong kronis, misalnya kanker prostat, jantung, darah tinggi dan diabetes. *VCO* menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, fosfolipid, low density lipoprotein (LDL), dan very low density lipoprotein (VLDL) dan meningkatkan high density lipoprotein (HDL). *VCO* juga meningkatkan enzim antioksidan dan menurunkan lipid peroksidase dan efek antitrombotik.⁵⁶ Secara umum, antioksidan dalam *VCO* membantu dengan meningkatkan kandungan antioksidan dalam darah serta mencegah pembentukan peroksida lipid dalam sel, dimana peroksida lipid merupakan salah satu penyebab kerusakan tulang.¹⁹

Dalam minyak kelapa murni terdapat MCFA (medium chain fatty acid) dan 48- 53% asam laurat. MCFA merupakan komponen asam lemak berantai sedang yang memiliki banyak fungsi, antar lain mampu merangsang insulin sehingga proses metabolisme glukosa berjalan normal. Asam laurat dan asam lemak jenuh berantai pendek, seperti asam kaprat, kaprilat, dan miristat yang terkandung dalam *VCO* dapat berperan positif dalam proses pembakaran nutrisi makanan menjadi energi. Fungsi lain dari zat ini, antara lain sebagai antivirus, antibakteri dan antiprotozoal.⁵⁷ Beberapa penelitian mengenai penggunaan *VCO* di bidang kesehatan yang telah dilakukan ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Sintesis Penelitian

| No | Penulis | Tahun | Judul | Kesimpulan |
|----|--------------------------------------|-------|---|---|
| 1 | Francesa Ripari et al ²³ | 2020 | The Role of Coconut Oil in Treating Patients Affected by Plaque-Induced Gingivitis: A Pilot Study | <p>Bahan dan Metode Sampel 20 pasien dibagi menjadi dua kelompok: kelompok studi dan kelompok kontrol. Dalam kelompok studi, minyak kelapa, dalam bentuk obat kumur, diberikan kepada sampel pasien yang terkena radang gusi, berusia antara 18 dan 35. Protokol menetapkan aplikasi harian produk selama 30 hari, dimana parameter klinis untuk pembentukan plak dan gingivitis, dilihat dari indeks plak (PI), indeks perdarahan (BI). Kelompok kontrol tidak mengasosiasikan coadjuvan dengan prosedur kesehatan mulut harian normal dan parameter klinis yang sama dievaluasi pada t0 dan setelah 30 hari (t1).</p> <p>Berdasarkan data yang dikumpulkan menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam mengurangi pembentukan plak dan gingivitis</p> |
| 2 | Sandeep R. Varma et al ⁵⁸ | 2017 | In vitro anti-inflammatory and skin protective properties of Virgin coconut oil | <p>Garis sel dan pemeliharaannya, Bahan kimia, Kromatografi gas-analisis FID, viabilitas sel, ELISA untuk pengukuran sitokin, ELISA untuk involucrin dan fibgrin, Semi-kuantitatif RT-PCR, Uji iritasi kulit dan fototoksisitas, studi penghambatan UV dengan uji spesies oksigen reaktif.</p> <p>Studi menunjukkan aktivitas anti inflamasi VCO dengan menekan penanda peradangan dan melindungi kulit dengan meningkatkan fungsi pelindung kulit.</p> |
| 3 | Ratna Sari Dewi et al ²² | 2017 | Effect of 12.5% VCO on porphyromonas | 23 subjek adalah porselen yang menyatu dengan mahkota logam di posterior rumah sakit |

| | | | | |
|---|---|------|--|---|
| | | | gingivalis and treponema denticola bacterial colonization | <p>gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. Mereka mengisi informed consent, pemeriksaan periodontal klinis. Pasien dikumur dua kali sehari dengan minyak kelapa murni 12,5% 30cc selama 1 menit dilakukan selama 4 hari. Pengambilan sampel saliva diambil dengan paper point untuk menghitung jumlah bakteri P. gingivalis dan T. denticola menggunakan reaksi berantai polimerase waktu nyata.</p> <p>Penggunaan minyak kelapa murni 12,5% menunjukkan penurunan jumlah bakteri P. gingivalis dan T. denticola pada margin porselen yang menyatu dengan logam mahkota.</p> |
| 4 | Ummi Aqilah Haron et al ⁵⁹ | 2017 | The Comparative Antimicrobial Effect of Activated Virgin Coconut Oil (AVCO) and Virgin Coconut Oil (VCO) against Dental Caries-Related Pathogens | <p>VCO telah menunjukkan tidak ada efek penghambatan pada semua terkait karies gigi yang diuji patogen. Selanjutnya, uji pembunuhan waktu terungkap bahwa AVCO menunjukkan aktivitas pembunuhan yang relatif cepat di 8 jam pada semua organisme yang diuji.</p> <p>Temuan ini berkorelasi dengan AVCO yang memiliki aktivitas bakterisidal, sehingga memungkinkan klasifikasi AVCO sebagai agen bakterisida.</p> |
| 5 | Prima Abigail Gayatri et al ⁶⁰ | 2019 | Stability of Zoledronate Gel Emulsion in Virgin Coconut Oil | <p>Emulsi gel ZOL terdiri dari: bubuk ZOL 0,16%, karboksimetil selulosa 2%, VCO 5%, natrium benzoat 0,44%, dan hidrositoluena butilasi antioksidan 0,009%, dan air suling. Sampel emulsi gel ini disimpan pada suhu 25 ° C dan 40 ° C selama 1 bulan, dan parameter yang digunakan untuk uji stabilitas adalah pH, viskositas, daya sebar, dan kekuatan lekat. Emulsi gel ZOL dievaluasi terhadap metrik ini pada hari ke 1, 7, 14, dan 28.</p> |

| | | | | |
|---|--|------|--|---|
| | | | | <p>Studi ini menemukan bahwa emulsi gel ZOL stabil saat disimpan pada suhu 25 ° C. Nilai organoleptik, pH, viskositas, daya sebar, dan kekuatan perekat juga stabil, dan degradasi konstan.</p> |
| 6 | Siti Fatimah Rahamat et al ⁶¹ | 2019 | Enamel subsurface remineralization potential of virgin coconut oil, coconut milk and coconut water | <p>Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui potensi VCO (VCO), coconut milk (CM), dan coconut water (CW) sebagai alternatif baru dalam remineralisasi permukaan email gigi.</p> <p>Hasil didapatkan bahwa VCO dan CM meninggalkan lapisan pelindung di atas permukaan email, sedangkan kontrol tidak menunjukkan adanya perubahan morfologi permukaan email.</p> |
| 7 | Putri Dafriani et al ²¹ | 2020 | Virgin Coconut Oil (VCO) Accelerated Wound Healing Process in Diabetes mellitus (DM) Patients With Diabetic Ulcer in dr. Rasidin Hospital, Padang, Indonesia | <p>Penelitian ini dilaksanakan di Instalasi Rawat Inap RS Dr Rasidin Padang Sumatera Barat, Indonesia, merupakan penelitian eksperimen semu. Partisipan penelitian adalah penderita DM ulkus yang terbagi menjadi 2 kelompok, 8 penderita pada kelompok kontrol, dan 8 penderita pada kelompok intervensi. Kelompok kontrol diberikan perawatan luka dengan menggunakan NaCl 0,9% dan kelompok intervensi dilakukan perawatan luka dengan NaCl 0,9% ditambah VCO.</p> <p>Adanya perbedaan yang bermakna pada luka permukaan antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi. VCO membantu penyembuhan luka dengan mengurangi luas permukaan luka.</p> |
| 8 | Jansen Silalahi et al ⁶² | 2019 | The Activity of Hydrolyzed Virgin Coconut Oil to Increase Proliferation and Cyclooxygenase-2 Expression towards | <p>Sampel yang digunakan adalah VCO (VCO). VCO dihidrolisis sebagian menggunakan lipase dari <i>Rhizomucor miehei</i> untuk menghasilkan VCO terhidrolisis (HVCO) yang terdiri dari asam lemak bebas,</p> |

| | | | | |
|---|--|------|---|---|
| | | | on NIH 3T3 Cell Line in Wound Healing Process | <p>2-monogliserida. Kemudian nilai asam ditentukan. Pengaruh HVCO terhadap proliferasi dievaluasi menggunakan metode MTT. Uji penyembuhan luka dilakukan dengan metode migrasi sel, dan ekspresi COX-2 ditentukan menggunakan RT-PCR.</p> <p>HVCO terbukti efektif untuk meningkatkan proliferasi sel dan proses penyembuhan luka. Aktivitas Hydrolyzed VCO untuk Meningkatkan Proliferasi dan Ekspresi Cyclooxygenase-2 terhadap Garis Sel NIH 3T3 dalam Proses Penyembuhan Luka</p> |
| 9 | Dian Ika Perbina Meliala et al ⁶³ | 2019 | The Role of Coconut Oil to Increase Expression of MMP-9, PDGF-BB, and TGF-β1 in NIH-3T3 Cell Line | <p>Minyak kelapa yang digunakan adalah minyak kelapa murni (VCO) dan VCO yang dihidrolisis dengan Rhizomucor miehei (HVCO). Sel NIH 3T3 (5x10⁵ sel/ wells) disemai di sembilan wells dan diinkubasi selama semalam, lalu dibagi menjadi tiga kelompok, terdiri dari tiga wells. Kelompok satu tanpa perlakuan, kelompok dua ditambahkan VCO, dan kelompok tiga ditambahkan HVCO kemudian diinkubasi semalaman. Satu wells pada setiap kelompok ditambahkan MMP-9, PDGF-BB, dan TGF-β1 dan diinkubasi selama satu jam. Terakhir, ekspresi MMP-9, PDGF-BB, dan TGF-β1 dideteksi menggunakan metode imunositokimia.</p> <p>VCO dan HVCO meningkatkan ekspresi MMP-9, PDGF BB, dan TGF-β1 dalam sel NIH3T3 sehingga minyak kelapa aktif dalam proses penyembuhan luka. HVCO lebih dari aktif daripada VCO.</p> |

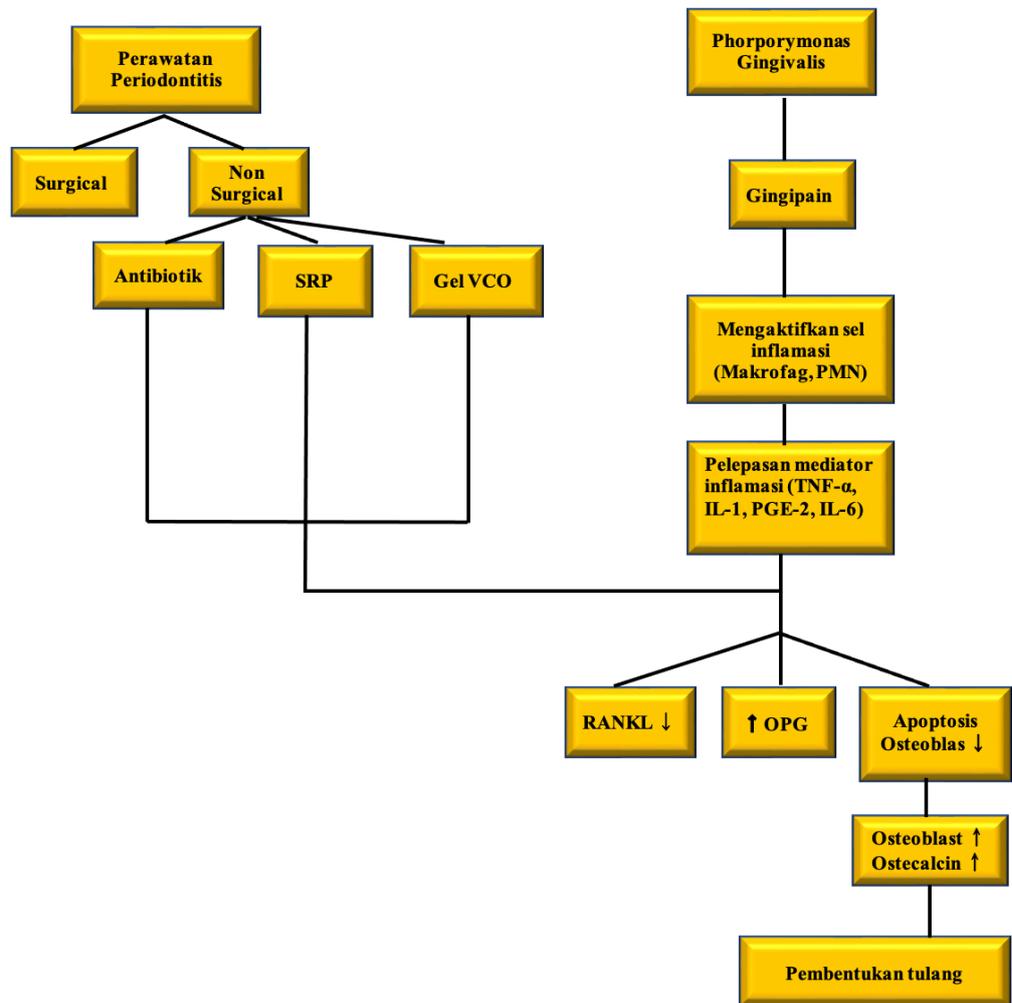
| | | | | |
|----|---|------|---|---|
| 10 | Hasanuddin Thahir et al ⁶⁴ | 2022 | Virgin Coconut Oil as a New Concept for Periodontal Tissue Regeneration via Expressions of TNF- α and TGF- β 1 | <p>VCO dibuat dari buah kelapa segar yang diparut dan didiamkan hingga 24 jam, sehingga didapatkan minyak kelapa murni yang tidak berwarna dan tidak berbau, yang kemudian dicampurkan dengan NaCMC untuk mendapatkan viskositas berbentuk gel. Tikus wistar kemudian dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok perlakuan kombinasi SRP dan gel VCO, kelompok kontrol positif dilakukan SRP dan pemberian gel metronidazole, dan kelompok kontrol negatif hanya dilakukan SRP saja. Dan pada hari ke-7 dan ke-14 dilakukan sacrificed dan pengambilan sampel rahang untuk melihat jumlah ekspresi TNF-a dan TGF-B1 pada proses regeneratif jaringan periodontal</p> <p>GEL VCO dapat mempengaruhi ekspresi TNF-a dan TGF-b1 pada proses regenerasi jaringan periodontal tikus wistar yang diinduksi periodontitis dinyatakan dengan jumlah TNF-a dan TGF-b1 meningkat secara signifikan pada kelompok perlakuan, namun tidak setinggi peningkatan pada kelompok kontrol positif dan kontrol negatif</p> |
| 11 | Mohd Maaruf Abdul Malik et al ⁶⁵ | 2019 | Combined virgin coconut oil and tocotrienol-rich fraction protects against bone loss in osteoporotic rat model | <p>VCO yang dikombinasikan dengan Tocotrienol Rich Fraction. Tiga puluh enam tikus betina Sprague-Dawley dibagi menjadi enam kelompok: Sham-operated (SHAM), Kontrol OVX, OVX dan diberikan Premarin sebesar 64,5 g/kg (OVX+E2), OVX dan diberikan VCO sebesar 4,29 ml/kg (OVX+V), OVX dan diberikan TRF sebesar 30 mg/kg (OVX+T), dan OVX serta diberikan kombinasi VCO sebesar 4,29 ml/kg dan TRF sebesar 30 mg/kg</p> |

| | | | | |
|----|-------------------------------------|------|---|--|
| | | | | <p>(OVX+VT). Setelah 24 minggu perawatan, sampel darah dan femora diambil untuk dianalisis.</p> <p>Kombinasi VCO dan TRF memiliki potensi sebagai agen terapeutik untuk mencegah kehilangan tulang yang disebabkan oleh ovariektomi dan diet tinggi lemak.</p> |
| 12 | Zil Hayatullina et al ⁶⁶ | 2012 | Virgin Coconut Oil Supplementation Prevents Bone Loss in Osteoporosis Rat Model | <p>VCO didapat dari hasil fermentasi 48 jam santan yang diperas dengan air kelapa, menghasilkan tiga lapisan, dimana lapisan kedua adalah VCO, lalu disaring untuk menghilangkan ampas kelapa, terakhir minyak dipisahkan dari lapisan air paling bawah. Tikus betina dikelompokkan secara acak dibagi atas dua kelompok. Kelompok pertama diinduksi ovariektomi (OVX) tanpa perlakuan dan kelompok kedua diinduksi OVX dan diberi VCO 8% pada makanannya selama 6 minggu. Histomorfometri tulang femur kanan dilakukan di akhir penelitian.</p> <p>Tikus yang diberi VCO memiliki volume tulang dan jumlah trabekular yang lebih besar secara signifikan. Kesimpulannya, VCO efektif dalam mempertahankan struktur tulang dan mencegah pengeroposan tulang pada model tikus yang kekurangan estrogen.</p> |

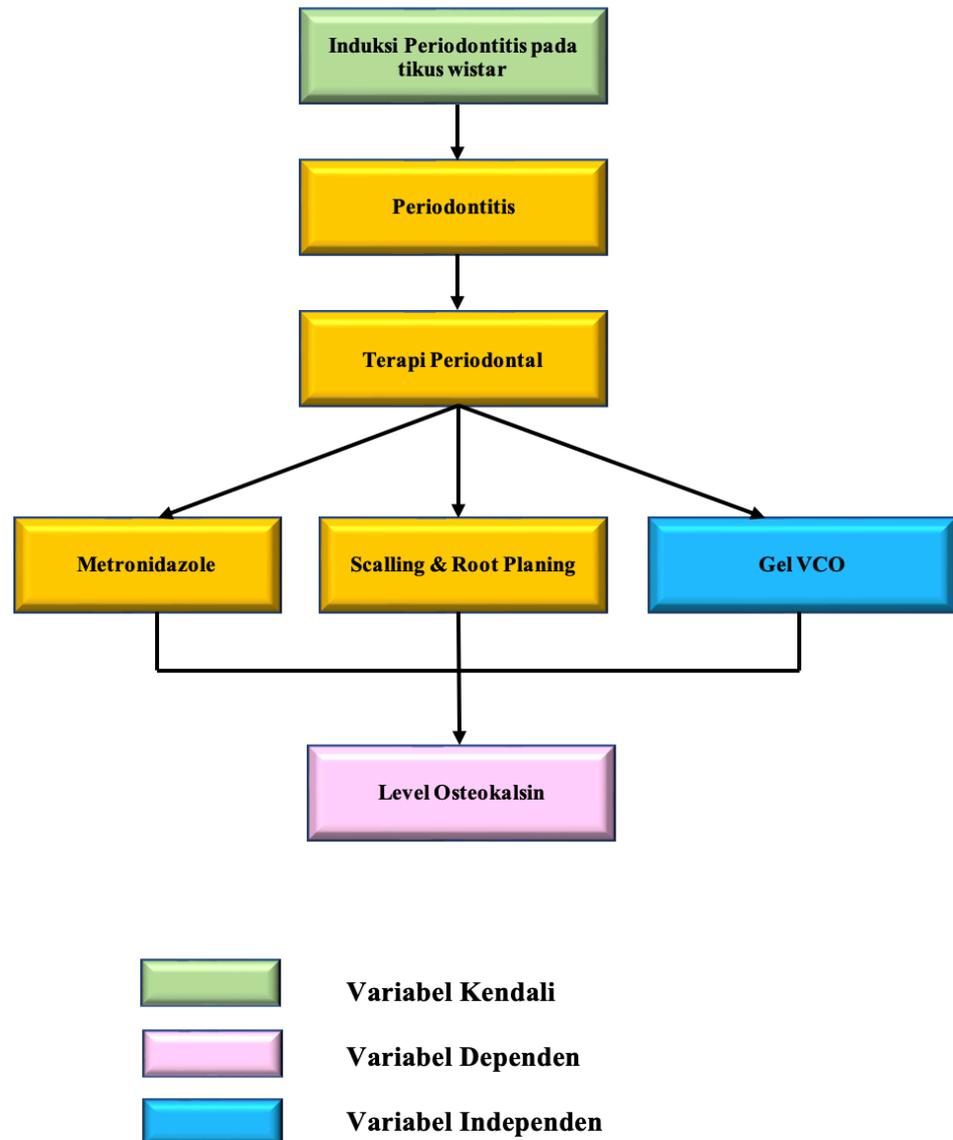
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



3.3 Hipotesis

Penambahan aplikasi gel *Virgin Coconut Oil (VCO)* pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi *Phorphyromonas Gingivalis* dapat meningkatkan level osteokalsin.