

PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP EKSPRESI TGF- β 1 PADA PERIODONTITIS ANAK YANG DI INDUKSI BAKTERI *Porphyromonas gingivalis*
(Studi In Vivo Pada *Rattus novergicus*)

TESIS



Oleh:

Nama : Arrang Sesorio

NIM : J065202004

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
ILMU KEDOKTERAN GIGI ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023**

PRASYARAT GELAR

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera*)
TERHADAP EKSPRESI TGF- β 1 PADA PERIODONTITIS
ANAK YANG DI INDUKSI BAKTERI *Porphyromonas gingivalis***

(Studi In Vivo Pada *Rattus novergicus*)

TESIS

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
Profesi Spesialis-1 dalam Bidang Ilmu Kedokteran Gigi Anak
pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Fakultas
Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

OLEH:

ARRANG SESIORIA

NIM. J065202004

PEMBIMBING:

Prof. Dr. drg. MUH. HARUN ACHMAD, M.Kes., Sp.KGA., K-KKA., FSASS

drg. SYAKRIANI SYAHRIR, Sp.KGA., K-AIBK

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
ILMU KEDOKTERAN GIGI ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2023

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera*)
TERHADAP EKSPRESI TGF- β 1 PADA PERIODONTITIS
ANAK YANG DI INDUKSI BAKTERI *Porphyromonas gingivalis*
(Studi In Vivo Pada *Rattus Novergicus*)**

OLEH:

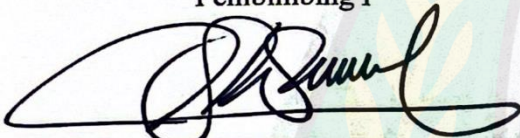
**ARRANG SESIORIA
NIM. J065202004**

Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,

Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar, Januari 2024

Pembimbing I



Prof. Dr. drg. MUH. HARUN ACHMAD.
M.Kes., Sp.KGA., K-KKA., FSASS
NIP. 19710523 200212 1002

Pembimbing II



drg. SYAKRIANI SYAHRIR, Sp.KGA., K-AIBK
NIP. 198607192021074001

Mengetahui,

Ketua Program Studi (KPS)

PPDGS ~~edok~~ ~~edok~~ Gigi Anak FKG UNHAS



drg. SYAKRIANI SYAHRIR, Sp.KGA., K-AIBK
NIP. 198607192021074001

PENGESAHAN UJIAN TESIS

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera*)
TERHADAP EKSPRESI TGF- β 1 PADA PERIODONTITIS
ANAK YANG DI INDUKSI BAKTERI *Porphyromonas gingivalis*
(Studi In Vivo Pada *Rattus Novergicus*)**

Diajukan Oleh:

ARRANG SESIORIA

NIM. J065202004

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

Telah disetujui:

Makassar, Januari 2024

Pembimbing I

Pembimbing II



**Prof. Dr. drg. MUH. HARUN ACHMAD, M.Kes.,
Sp.KGA., K-KKA., FSASS**
NIP. 19710523 200212 1002



drg. SYAKRIANI SYAHRIR, Sp.KGA., K-AIBK
NIP. 198607192021074001

Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Kedokteran Gigi Anak FKG UNHAS



drg. SYAKRIANI SYAHRIR, Sp.KGA., K-AIBK
NIP. 198607192021074001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



drg. IRFAN SUGIANTO, M.Med.Ed., Ph.D
NIP. 19810215 200801 1 009

PANITIA PENGUJI TESIS

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera*)
TERHADAP EKSPRESI TGF- β 1 PADA PERIODONTITIS
ANAK YANG DI INDUKSI BAKTERI *Porphyromonas gingivalis*
(Studi In Vivo Pada *Rattus Novergicus*)**

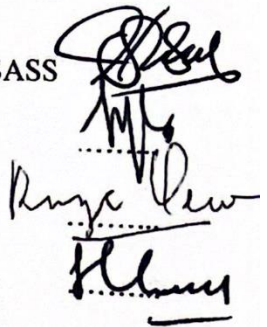
OLEH:

ARRANG SESIORIA

NIM. J065202004

Telah Disetujui:
Makassar, Januari 2024

1. Pembimbing I : Prof.Dr. Muh. Harun Achmad, drg., Sp.KGA., K-KKA, FSASS
2. Pembimbing II: drg. Syakriani Syahrir., Sp.KGA., K-AIBK
3. Penguji I : Prof. Dr. Roosje Rosita Oewen, drg., Sp. KGA, K-AIBK
4. Penguji II : Prof. Dr. drg. Sherly Horax., M.S



Handwritten signatures of the examiners: Prof. Dr. Muh. Harun Achmad, drg., Sp.KGA., K-KKA, FSASS; Prof. Dr. Roosje Rosita Oewen, drg., Sp. KGA, K-AIBK; and Prof. Dr. drg. Sherly Horax., M.S.



drg. SYAKRIANI SYA HRIR, Sp.KGA. K-AIBK
NIP. 198607192021074001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Arrang Sesorioria

NIM : J065202004

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Kedokteran Gigi Anak
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

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



KATA PENGANTAR

Segala Puji dan Syukur hanya bagi Yesus Kristus karena Kemurahan dan Kasih Setia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “ Pengaruh Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Ekspresi TGF- β 1 Pada Periodontitis Anak yang di Induksi Bakteri *Porphyromonas gingivalis* (Studi in Vivo Pada *Rattus novergicus*). Penulisan tesis ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Spesialis Kedokteran Gigi Anak pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Tesis ini juga diharapkan dapat memberikan manfaat bagi para pembaca dan peneliti lainnya untuk menambah pengetahuan dalam bidang ilmu kedokteran gigi maupun masyarakat umum.

Dalam perjalanan penulisan tesis ini, penulis menghadapi berbagai hambatan. Namun, berkat bantuan, bimbingan, dan motivasi dari berbagai pihak, akhirnya penulisan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Dengan penuh rasa terima kasih, penulis ingin mengucapkan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed, Ph.D** sebagai dekan Fakultas Kedokteran Gigi UIniversitas Hasanuddin beserta seluruh pimpinan fakultas atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Kedokteran Gigi Anak Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Pembimbing tesis **Prof. Dr. drg. Muh. Harun Achmad, M.Kes., Sp.KGA., K-KKA., FSASS** dan **drg. Syakriani Syahrir, Sp.KGA, K-AIBK** yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, saran, serta ilmu selama penelitian dan penyusunan tesis ini, sekaligus senantiasa memberikan

dukungan selama proses Pendidikan Spesialis di Bidang Kedokteran Gigi Anak.

3. **Prof. Dr. drg. Roosje Rosita Oewen, Sp. KGA, K-AIBK** dan Prof. Dr. **drg. Sherly Horax., M.S** selaku penguji yang telah bersedia memberikan arahan, waktu, dan kesempatan untuk memberikan bimbingan kepada penulis sehingga karya tulis ilmiah ini dapat menjadi lebih baik.
4. Bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. **Sahriawati, S.Pi, MT**, laboran pendamping di Laboratorium Pengujian Kimia Kabupaten Pangkep, yang membantu dalam pelaksanaan penelitian tesis. **Drh. Andi Fitrah Ardiansyah, dan drh. Hera**, tim pendamping dan pengarah dalam pelaksanaan penelitian tesis ini. **Mardiati**, staf Laboratorium Patologi Anatomi RS Universitas Hasanuddin, yang telah banyak membantu dalam proses pembuatan preparat histologi.
5. Staf Dosen PPDGS Kedokteran Gigi Anak FKG Unhas **Dr. Letkol Laut (K/W) Lusy Damayanti, drg., Sp.KGA, Wiwik Elnangti Wijaya, Sp. KGA, drg. Yayah Inayah, Sp.KGA, drg. Andi Sri Permatasari, Sp.KGA** atas saran, kritik, masukan, support, arahan, dan bimbingan selama studi perkuliahan, pengerjaan kasus klinik, dan tahap penelitian, sehingga karya ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.
6. Staf Akademik dan Tata Usaha Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Terutama kepada **Pak Midun, Pak Irwansyah dan Pak Majid**, atas bantuan dan saran dalam pelaksanaan penelitian tesis ini.

7. Teman-teman **Angkatan 1 PPDGS Kedokteran Gigi Anak FKG Unhas**, **Prof. Dr.drg. Fajriani, M.Kes drg. Marhamah, M.Kes drg. Asrina Zohraeni T, drg. Rosdiana Agustin, drg. Reza Ardiansya, drg. Harmawaty**, atas kebersamaan, dan dukungan, selama menjadi residen. Semoga silaturahmi dan kekeluargaan kita bisa berlangsung selamanya, walaupun sudah kembali ke tempat tugas masing-masing.
8. Teman-teman residen Pedo FKG Unhas, **Angkatan Pedo 2- Pedo 6** terutama **drg. Yeyen Marwati, drg. Sarwo Edy, drg. Dewi Meilyana, drg. Resti Allo Padang, drg. Wahyuni, drg. Agnita, drg. Giska** atas bantuan, dukungan, dan sarannya selama menjadi residen.
9. **Terkhusus Kepada:**
 - a. Suami yang ku kasihi **Tompo Tri Saputra Pabutungan, SE** yang senantiasa memberikan doa, dukungan, dan motivasi selama penulis menyelesaikan karya tulis ini. Terima kasih atas kesabaran dan kesetiiaannya selama penulis menyelesaikan pendidikan.
 - b. Para Ibu dan wanita tersayang dan terhebat Ibu **Emy Linting, SH, Ribka Linting, S.KM, Subahana Pongsitanan, Agustina Nibaeli** yang senantiasa mendokan, dukungan dan kasih sayang kepada penulis yang sangat berarti dalam menyelesaikan pendidikan spesialis ini.
 - c. Anakku **Kinawa Daniella Calvin Pabutungan** yang ikut berjuang dan bersabar selama mama menjalani pendidikan, terimakasih nak.

- d. Saudara-saudari **kak Rannu, kak Ica, adek Ute, kak Lia, kak Cakra, kak Pricilia, adek Indra** yang senantiasa memberikan dukungan, semangat, dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
- e. Keluarga Se iman **Persekutuan Doa Getsemani** yang senantiasa memberikan dukungan, semangat, dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan tesis dan Pendidikan spesialis Kedokteran Gigi Anak ini.
- f. Sahabat sepenanggungan yang selalu saling memotivasi dan memberi semangat , **Dr. Yosephine, Dr. Viqa, Kamariah Sunusi, SH., MH., Drg. Asty, Drg. Imara, Dr. Juwita**
- g. Seluruh keluarga, sahabat, dan orang-orang yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas bantuan dan dukungan dalam penyusunan dan penyelesaian karya tulis penelitian tesis ini.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis senantiasa menerima kritik dan saran yang diberikan oleh pembaca. Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dalam pengembangan ilmu pengetahuan ke depannya.

Makassar, Januari 2024

Arrang Sesorioria

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit periodontal merupakan salah satu penyakit yang paling sering menyerang anak-anak dan remaja yang dapat membahayakan keawetan gigi sulung dan permanen. Patogenesis periodontitis terdiri dari interaksi yang kompleks antara mikroba dan respon inang, yang menghasilkan perubahan metabolisme tulang. TGF- β 1 adalah salah satu sitokin kunci dengan sifat pleiotrofik yang memiliki sifat pro dan anti-inflamasi dalam regulasi inflamasi yang dapat menginduksi fenotipe fibroblast formatif dan mensintesis matriks jaringan ikat, yang memiliki peran sentral dalam regulasi metabolisme kolagen dalam patogenesis periodontitis. Salah satu tujuan dari perawatan periodontal adalah untuk menghilangkan aktivitas bakteri patogen, sehingga menghentikan perkembangan penyakit dan memungkinkan regenerasi dan perbaikan jaringan. Pendekatan terapi dengan ekstrak tanaman dapat menjadi alternatif pengobatan untuk periodontitis. Ekstrak daun kelor sebagai bahan alami untuk terapi tambahan antiinflamasi dapat menjadi alternatif dalam pengobatan periodontitis. Flavonoid, polifenol, saponin, dan tanin merupakan senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman kelor yang memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, antibakteri.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas daun kelor dalam mempengaruhi ekspresi TGF- β 1 pada jalur inflamasi.

Bahan dan Metode: Penelitian laboratorium eksperimental dan uji klinis dengan desain kelompok kontrol posttest-only. Penelitian ini menggunakan daun kelor (*Moringa oleifera*) yang diproses menjadi ekstrak kental. Kandungan dan karakteristik bahan diuji dengan menggunakan skrining Fitokimia dan *Fourier Transform Infra-Red* (FTIR) secara berurutan. Pengujian bahan dilakukan pada wistar jantan dengan jumlah sampel 27 ekor yang dikelompokkan menjadi 3 kelompok. Kelompok perlakuan dengan aplikasi ekstrak kelor (MO), kontrol positif dengan aplikasi hyaluronic acid (G) dan kontrol negatif dengan irigasi aquades (A). Setiap kelompok perlakuan dibagi 3 berdasarkan waktu pengamatan 3, 7, dan 14 hari. Tikus Wistar di *sacrified* dan tulang mandibula diambil untuk analisis imunohistokimia untuk menentukan kadar ekspresi TGF- β 1. Data hasil penelitian kemudian dianalisis dengan bantuan program analisis data IBM SPSS Statistic versi 22 dengan nilai signifikan $p < 0.05$.

Hasil: Hasil Skrining Fitokimia menunjukkan ekstrak kelor memiliki kandungan senyawa flavonoid, steroid, fenolik, tannin, alkaloid dan saponin. Hasil uji FTIR menunjukkan adanya gugus gugus C-O eter dan khalkon yang merupakan ciri khas senyawa turunan flavonoid. Hasil analisa data menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan nilai $p < 0.05$ berdasarkan waktu pengamatan hari ke 3, 7 dan 14 pada tiap kelompok pengamatan. Tingkat ekspresi TGF- β 1 berbeda secara signifikan antara ketiga kelompok. Peningkatan ekspresi TGF- β 1 ditemukan paling tinggi pada kelompok perlakuan ekstrak daun kelor (MO) dibandingkan dengan kelompok hyaluronic acid (G) dan akuades (A).

Kesimpulan: Hasil penelitian menunjukkan ekstrak kelor (MO) mengandung senyawa flavonoid, steroid, fenolik, tannin, alkaloid dan saponin yang bersifat sebagai antiinflamasi dan antibakteri sehingga berpotensi sebagai bahan dalam terapi periodontitis. Ekstrak kelor (MO) terbukti efektif meningkatkan rerata ekspresi TGF- β 1 pada jalur inflamasi dan mempengaruhi proses regenerasi jaringan periodontal.

ABSTRACT

Background: Periodontal disease is a common condition that affects children and adolescents and can lead to the loss of primary and permanent teeth. The pathogenesis of periodontitis involves a complex interaction between microbial and host responses, which results in changes in bone metabolism. TGF- β 1 is a cytokine with pleiotropic properties that has both pro- and anti-inflammatory effects in the regulation of inflammation. It can induce a formative fibroblast phenotype and synthesise connective tissue matrix, which plays a central role in the regulation of collagen metabolism in the pathogenesis of periodontitis. One of the goals of periodontal treatment is to eliminate pathogenic bacteria activity, halting disease progression and allowing tissue regeneration and repair. Plant extracts can be an alternative therapeutic approach for periodontitis. Moringa leaf extract, as a natural ingredient for anti-inflammatory adjunctive therapy, can be an alternative treatment for periodontitis. Moringa plants contain active compounds such as flavonoids, polyphenols, saponins, and tannins, which possess antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial properties.

Objective: The aim of this study is to investigate the impact of moringa leaves on TGF- β 1 expression in the inflammatory pathway.

Material and Method: Experimental laboratory research and clinical trials with a posttest-only control group design. This study used Moringa (*Moringa oleifera*) leaves processed into a thick extract. The content and characteristics of the material were tested using phytochemical screening and Fourier Transform Infra-Red (FTIR) respectively. Material testing was carried out on male Wistar with a total sample of 27 animals grouped into 3 groups. Treatment group with Moringa extract application (MO), positive control with hyaluronic acid application (G) and negative control with distilled water irrigation (A). Each treatment group was divided into 3 based on the observation time of 3, 7, and 14 days. Wistar rats were sacrificed and mandibular bones were taken for immunohistochemical analysis to determine TGF- β 1 expression levels. The data were analysed using IBM SPSS Statistic version 22 with a significant value of $p < 0.05$.

Results: Phytochemical screening showed that Moringa extract contains flavonoids, steroids, phenolic compounds, tannins, alkaloids and saponins. FTIR test results show the presence of C-O ether and chalcone groups which are characteristic of flavonoid derivative compounds. The results of data analysis showed a significant difference with a value of $p < 0.05$ based on the observation time on days 3, 7 and 14 in each observation group. The expression level of TGF- β 1 was significantly different between the three groups. The increase in TGF- β 1 expression was found to be highest in the moringa leaf extract treatment group (MO) compared to the hyaluronic acid (G) and aquades (A) groups.

Conclusion: The results showed that Moringa extract (MO) contains flavonoids, steroids, phenolic compounds, tannins, alkaloids and saponins which are anti-inflammatory and antibacterial so that it has the potential as an ingredient in periodontitis therapy. Moringa extract (MO) is proven to be effective in increasing the average expression of TGF- β 1 in the inflammatory pathway and affecting the regeneration process of periodontal tissue.

DAFTAR ISI

PRASYARAT GELAR.....	ii
PENGESAHAN UJIAN TESIS	iv
PANITIA PENGUJI TESIS	v
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL	xviii
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 Jaringan Periodontal.....	8
2.2 Jaringan Periodontal pada Anak dan Remaja.....	8
2.3 Penyakit Periodontal.....	10
2.3.1 Etiologi Penyakit Periodontal.....	11
2.3.2 Patogenesis Penyakit Periodontal	12
2.3.3 Mekanisme Growth factors dan Sitokin pada periodontitis	19
2.3.4 Transforming Growth Factor Beta (TGF-β) dan Periodontitis	20
2.3.5 Penyembuhan Jaringan periodontal.....	22
2.3.6 Remodelling Tulang	25
2.4 Periodontitis Pada Anak dan Remaja.....	27

2.4.1	Penyakit Gingiva yang Disebabkan Plak Gigi	29
2.4.2	Periodontitis Kronis	30
2.4.3	Aggressive Periodontitis	31
2.4.4	Periodontitis sebagai Manifestasi Gangguan Sistemik dan Genetik	32
2.5	Terapi Periodontitis Pada Anak dan Remaja	33
2.6	Tanaman Kelor (<i>Moringa oleifera</i>).....	39
2.6.1	Taksonomi Tanaman Kelor (<i>Moringa oleifera</i>)	41
2.6.2	Nutrisi Tanaman Kelor (<i>Moringa oleifera</i>)	41
2.6.3	Kandungan Aktif Tanaman Kelor (<i>Moringa oleifera</i>)	43
2.7	Hyaluronic Acid	46
2.7.1	Peran Hyaluronic Acid pada Periodontitis	49
2.8	Kerangka Teori	54
2.9	Kerangka Konsep.....	55
2.10	Hipotesa	56
BAB III METODE PENELITIAN		57
3.1	Jenis dan Desain Penelitian	57
3.2	Waktu dan Lokasi Penelitian	57
3.2.1	Waktu Penelitian	57
3.2.2	Lokasi Penelitian	57
3.3	Sampel penelitian	58
3.3.1	Populasi Penelitian	58
3.3.2	Kriteria Sampel Penelitian	58
3.3.3	Besar Sampel Penelitian.....	58
3.4	Identifikasi Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Penelitian	59
3.4.1	Identifikasi Variabel Penelitian.....	59
3.4.2	Definisi Operasional Penelitian	60
3.5	Persiapan Alat dan Bahan	60
3.5.1	Alat dan Bahan	60
3.6	Prosedur Penelitian	62
3.6.1	Pembuatan Pasta Ekstrak Daun kelor	62
3.6.2	Pemeliharaan Hewan Coba	63
3.6.3	Perlakuan Hewan Coba	63
3.7	Analisa Data.....	68
3.8	Alur Penelitian.....	70
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		71

4.1	Uji Kandungan Bahan	71
4.1.1	Skrining Fitokimia.....	71
4.1.2	Uji Fourier Transform Infra Red (FTIR).....	75
4.2	Analisa Data.....	76
4.3	Pembahasan.....	87
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		95
5.1	Kesimpulan	95
5.2	Saran	96
DAFTAR PUSTAKA		98
LAMPIRAN GAMBAR PENELITIAN.....		104

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Jaringan gingiva normal pada anak usia 5 tahun A. Gingiva papiler. B. Marginalgingiva. C.mukosa alveolar D. Celah interdental ²⁰	10
Gambar 2. 2 Mekanisme yang terlibat dalam kerusakan jaringan periodontal. Kerusakan barrier epitel oleh infeksi atau kerusakan mekanis memungkinkan bakteri dan produk toksin masuk dan merangsang respons kekebalan host. Sistem OPG/RANKL/RANK memainkan peran sentral dalam mengatur kerusakan tulang pada jaringan periodontal. RANKL berikatan dengan reseptor RANK pada prekursor osteoklas untuk mengaktifkan osteoklas sementara OPG menetralkan interaksi ini untuk menghambat osteoklastogenesis. RANKL terutama diproduksi oleh sel stroma periodontal, seperti fibroblas gingiva, sel PDL, sementoblas, osteoblas, dan terutama osteosit serta sel imun, seperti sel T dan sel B. Sel T berkomunikasi dengan sel lain, seperti sel stroma, makrofag, dan sel dendritik melalui IL-17, IL-6, dan IL-23 untuk mengatur pensinyalan RANKL/OPG yang mengakibatkan kerusakan tulang dan kehilangan gigi serta resolusi infeksi dan peradangan. ²²	17
Gambar 2. 3 Koordinasi pensinyalan RANK/RANKL/OPG dalam osteoklastogenesis. Osteoblas menghasilkan RANKL, osteoklas memiliki reseptor untuk ligan ini (RANK). Setelah interaksi RANK- RANKL, prekursor osteoklas berproliferasi, bergabung dalam struktur multisel, dan berdiferensiasi menjadi osteoklas matang. Sitokin (dan hormon) memainkan peran penting dalam diferensiasi osteoklas. Penurunan RANKL atau peningkatan produksi OPG (reseptor pematik) menekan diferensiasi osteoklas. ³⁶	27
Gambar 2. 4 Tanaman kelor (<i>Moringa Oleifera</i> Lam.) A. Tanaman perdu. B. Tanaman setelah usia 2 tahun. C. Tanaman kelor dalam fase berbuah. ⁶⁰	41
Gambar 2. 5 Sintesis dan Struktur Hyaluronan (A) Molekul Hyaluronan (HA) dengan berat molekul (Mw) berbeda diekstraksi dari sitoplasma ke matriks ekstraseluler melalui pori-pori HA synthases (HAS1-3), yang menghubungkan intraseluler dengan ruang ekstraseluler. (B) Struktur kimia HA disusun oleh N-acetylglucosamine dan unit pengulangan asam glukuronat, dihubungkan oleh ikatan glikosidik β 1-3 dan β 1-4. (C) Mw khas disintesis oleh tiga HAS yang berbeda. Singkatan: Asam glukuronat (GlcA), N-asetil glukosamin (GlcNAc). (79)	49
Gambar 4. 1 Uji Flavonoid (+) menghasilkan warna merah.....	71
Gambar 4. 2 Uji steroid (+) menghasilkan warna hijau- biru	72
Gambar 4. 3 Uji Fenolik (+) menghasilkan warna lebih pekat dari ekstrak awal	72
Gambar 4. 4 Uji Tanin (+) menghasilkan warna kuning atau oranye	73

Gambar 4. 5 Uji Alkaloid (+) menghasilkan endapan coklat	73
Gambar 4. 6 Uji Saponin (+) terbentuk busa dan bertahan selama 15 menit	74
Gambar 4. 7 Spektrum isolat ekstrak kelor hasil analisis FTIR.....	75
Gambar 4. 8 Diagram perbandingan ekspresi TGF- β 1 pada kelompok perlakuan berdasarkan waktu pengamatan	79
Gambar 4. 9 Diagram perbandingan ekspresi TGF- β 1 antar kelompok pada hari 3, 7 dan 14.....	83
Gambar 4. 10 Ekspresi TGF- β pada sel osteoblas pada hari ke 3 dengan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi TGF- β 1 akan tercatat coklat pada sitoplasma pada pembesaran menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 100x sampai 1000x. Kelompok kontrol negatif (A), Kelompok kontrol positif dengan Hyaluronic acid (G), kelompok perlakuan dengan ekstrak Moringa oleifera (MO). Ekspresi TGF- β ditandai dengan adanya warna kecoklatan (Tanda panah).	84
Gambar 4. 11 Ekspresi TGF- β pada sel osteoblas pada hari ke 7 dengan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi TGF- β 1 akan tercatat coklat pada sitoplasma pada pembesaran menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 100x sampai 1000x. Kelompok kontrol negatif (A), Kelompok kontrol positif dengan Hyaluronic acid (G), kelompok perlakuan dengan ekstrak Moringa oleifera (MO). Ekspresi TGF- β ditandai dengan adanya warna kecoklatan (Tanda panah).	85
Gambar 4. 12 Ekspresi TGF- β pada sel osteoblas pada hari ke 14 dengan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi TGF- β 1 akan tercatat coklat pada sitoplasma pada pembesaran menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 100x sampai 1000x. Kelompok kontrol negatif (A), Kelompok kontrol positif dengan Hyaluronic acid (G), kelompok perlakuan dengan ekstrak Moringa oleifera (MO). Ekspresi TGF- β ditandai dengan adanya warna kecoklatan (Tanda panah).	86

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Perbandingan tingkat nutrisi daun kelor dengan produk kaya nutrisi lainnya ⁶³	43
Tabel 2. 2 Kandungan dan jumlah nutrisi pada polong, daun segar, dan serbuk daun kelor per 100 gram ⁶⁰	43
Tabel 4. 1 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i>).....	74
Tabel 4. 2 Perbandingan serapan FTIR ekstrak kelor	76
Tabel 4. 3 Rerata jumlah TGFB-1 pada setiap kelompok.....	77
Tabel 4. 4 Perbandingan jumlah ekspresi TGF- β 1 setiap kelompok berdasarkan waktu pengamatan	78
Tabel 4. 5 Perbandingan jumlah ekspresi TGF- β 1 antar kelompok berdasarkan waktu pengamatan	79
Tabel 4. 6 Perbandingan jumlah ekspresi TGF- β 1 antara dua kelompok perlakuan pada hari ke-3	80
Tabel 4. 7 Perbandingan jumlah ekspresi TGF- β 1 antara dua kelompok perlakuan pada hari ke-7	81
Tabel 4. 8 Perbandingan jumlah ekspresi TGF- β 1 antara dua kelompok perlakuan pada hari ke-14	82

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan gigi dan mulut anak-anak mencerminkan kesehatan secara umum tubuh mereka dan juga merupakan prediktor kuat kesehatan gigi dan mulut pada usia remaja dan dewasa. Pemeliharaan kesehatan gigi dan mulut anak seringkali disampaikan dengan fokus pada karies gigi dan biasanya dipisahkan dari perawatan kesehatan umum. Oleh karena itu, tanda dan gejala oral tidak selalu mengingatkan praktisi kesehatan mulut memikirkan signifikansinya secara sistemik. Menjadi semakin penting untuk memahami kesehatan dan penyakit jaringan mulut jaringan periodontal tertentu, untuk mempromosikan kesehatan mulut jangka panjang yang baik di masa dewasa.^{1,2}

Menurut studi *Global Burden of Disease (GBD) 2022* sekitar 3,5 miliar orang di seluruh dunia memiliki masalah gigi, dengan yang paling umum adalah karies gigi yang tidak diobati, karies pada gigi sulung dan gigi permanen, penyakit periodontal yang parah, kehilangan gigi secara keseluruhan, dan kerusakan gigi yang parah. Berdasarkan data yang diperoleh dari lima negara teratas dengan prevalensi tertinggi penyebab utama beban penyakit mulut pada tahun 2019 (untuk semua usia dan kedua jenis kelamin digabungkan), Indonesia menduduki peringkat ke 4 dengan 38,105,664 kasus periodontitis atau 3.5% dari semua total kasus masalah

kesehatan gigi dan mulut.^{3,4}

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2018, masalah kesehatan gigi dan mulut di Indonesia menunjukkan prevalensi yang cukup tinggi yaitu 57,6% dan prevalensi periodontitis di Indonesia sekitar 74,1%. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa gingivitis dengan berbagai tingkat keparahan dapat ditemukan pada tingkat usia anak-anak dan remaja. Studi juga menunjukkan bahwa prevalensi bentuk destruktif penyakit periodontal lebih rendah pada individu muda dibandingkan pada orang dewasa.^{4,5}

Sebagian besar kasus periodontitis pada anak-anak dan remaja terjadi sebagai manifestasi dari penyakit sistemik tertentu dengan gangguan sistem kekebalan tubuh yang membahayakan respon mereka terhadap plak mikroba dan meningkatkan kemungkinan kehilangan jaringan periodontal dan *premature loss* pada gigi. Gingivitis pada individu muda biasanya bersifat kronis untuk jangka waktu lama tanpa menyebabkan kerusakan pada ligamen periodontal atau tulang alveolar.^{6,7}

Patogenesis periodontitis terdiri dari interaksi yang kompleks antara mikroba dan respon inang, yang menghasilkan perubahan metabolisme tulang. Komponen bakteri dari biofilm, seperti LPS, antigen dan toksin memulai respon imun dan inflamasi inang yang mengaktifkan sel pertahanan inang termasuk PMN dan memicu respon antibodi yang diarahkan untuk mengurangi besarnya tantangan mikroba. Aktivasi sel pertahanan menghasilkan produksi mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin, prostaglandin, dan enzim proteolitik yang mengubah jaringan ikat

dan metabolisme tulang. Jika respon imun dan inflamasi inang tidak cukup untuk melawan mikroba, maka akan timbul respon inflamasi kronis yang menyebabkan peradangan periodontal dan kerusakan jaringan periodontal^{7,8}

Transforming Growth Factor (TGF) adalah salah satu sitokin kunci dengan sifat pleiotrophic yang memiliki sifat pro dan antiinflamasi dalam regulasi inflamasi. TGF- β 1 bersifat multifungsi yang terlibat dalam angiogenesis, supresi sistem imun, sintesis matriks ekstra seluler, apoptosis dan penghambatan pertumbuhan sel dan bersifat proinflamasi karena merupakan *chemoattractant* untuk neutrofil, monosit, sel mast, dan limfosit dan juga menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi yang berperan dalam respon penekanan imun humoral yang diperantarai sel sehingga kemampuan ini menjadikan TGF- β 1 sebuah protein yang menarik untuk dipantau dalam patogenesis dari penyakit periodontal.^{8,9}

Salah satu tujuan dari perawatan periodontal adalah untuk menghilangkan aktivitas bakteri patogen, sehingga menghentikan perkembangan penyakit dan memungkinkan pemulihan jaringan. Regenerasi jaringan periodontal yang hilang akibat periodontitis merupakan salah satu tujuan perawatan periodontal. Penyembuhan luka pada dasarnya merupakan kombinasi dari proses regenerasi dan *repair*. Istilah regenerasi pada penyembuhan periodontal menggambarkan adanya perlekatan baru atau pembentukan sementum baru, tulang alveolar serta ligamen periodontal yang identik dengan jaringan yang hilang. Sedangkan *repair* adalah proses dimana jaringan yang rusak diganti oleh jaringan yang tidak

menduplikasi fungsi jaringan asli.^{10,11}

Perawatan periodontitis terdiri dari terapi mekanis dan kemoterapeutik untuk meminimalkan atau menghilangkan biofilm mikroba sebagai etiologi utama periodontitis. Dengan penelitian yang terus berkembang di bidang kedokteran gigi preventif, menjadi relevan untuk mengasimilasi pengetahuan tentang kegunaan dan keamanan berbagai tindakan pencegahan. Kontrol plak dengan metode mekanis dan kimiawi adalah yang paling penting untuk mencegah dan mengendalikan karies gigi dan penyakit gingiva. Faktor-faktor tertentu seperti kurangnya ketangkasan, pemahaman individu dan motivasi membatasi keefektifan menyikat gigi, terutama pada anak-anak. Selain itu, area yang kurang dapat diakses seperti subgingiva dan daerah interproksimal terkadang membutuhkan tambahan tambahan seperti agen kemoterapi untuk mengontrol plak.^{1,12,13}

Dengan meningkatnya kekhawatiran mengenai keamanan bahan kimia dan bahan sintesis dalam berbagai produk kosmetik dan obat-obatan; para peneliti kini mencari alternatif herbal. Beberapa dekade terakhir, telah terjadi peningkatan tren penggabungan bahan herbal sebagai bahan preventif berbasis kimiawi seperti pasta gigi dan obat kumur yang memiliki efektivitas yang sama bila dibandingkan produk berbasis kimia. Penggunaan bahan herbal memiliki potensi besar untuk menjadi pertanda era baru obat yang murah dan lebih aman.^{12,14}

Saat ini, pendekatan kemoterapeutik baru dengan bahan herbal dan ekstrak tanaman mendapat perhatian yang luar biasa untuk menjadi

alternatif perawatan medis. Penggunaan senyawa alami sebagai bahan preventif dan pengobatan periodontitis lebih disukai karena sifatnya yang tidak berbahaya dan aktivitas antimikrobanya. Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) secara universal disebut sebagai tanaman ajaib atau pohon kehidupan. Tanaman kelor mendapatkan nama ini berdasarkan kegunaannya, terutama dalam hal pengobatan dan nutrisi. Tanaman ini merupakan tanaman asli sub-Himalaya di India, Pakistan, Bangladesh dan Afganistan.¹⁵⁻¹⁷

Profil fitokimia *Moringa oleifera* yang tinggi mendukung penggunaan tanaman ini sebagai *nutraceutical* dan *pharmaceutical* yaitu sebagai manfaat nutrisi pangan dan manfaat pengobatan. Senyawa flavonoid, polifenol, saponin, dan tanin merupakan senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman kelor yang memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, antibakteri dan antikanker. Bahkan terdapat penelitian yang membuktikan ekstrak *Moringa oleifera* efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *P. gingivalis* pada media agar. Mengingat patogenesis periodontitis terdiri dari interaksi yang kompleks antara mikroba dan respon inang, maka pencegahan dan terapi yang tepat dapat meningkatkan prognosis penyembuhan pada periodontitis anak.^{15,18}

Berdasarkan uraian di atas maka penulis tertarik untuk mengetahui manfaat dan pengaruh ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) sebagai bahan alami yang dapat dijadikan pilihan untuk terapi periodontitis pada anak melalui ekspresi TGF- β 1 sebagai penanda seluler terhadap penyembuhan

jaringan periodontitis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dapat mempengaruhi jalur inflamasi yang ditandai dengan peningkatan ekspresi TGF- β 1 sebagai mediator inflamasi sebagai respon imun seluler ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap penyembuhan inflamasi jaringan periodontal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk melihat perbandingan ekspresi TGF- β 1 setelah aplikasi ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*), Hyaluronic acid (® Gengigel), dan tanpa aplikasi (Aquades) terhadap sebagai penanda penyembuhan jaringan periodontal berdasarkan waktu pengamatan hari ke 3,7 dan 14.
2. Untuk melihat apakah ada perbedaan jumlah ekspresi TGF- β 1 pada ketiga kelompok perlakuan tersebut sebagai penanda penyembuhan jaringan periodontal berdasarkan waktu pengamatan hari ke 3,7 dan 14.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

1. Menambah pengetahuan ilmiah tentang potensi tanaman kelor (*Moringa oleifera*) sebagai pilihan terapi periodontitis pada anak.
2. Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) dapat menjadi pertimbangan dalam perawatan regenerasi jaringan periodontal sebagai bahan alternatif perawatan periodontitis yang murah dan mudah diperoleh.

1.4.2 Manfaat Praktis

Diharapkan penelitian ini bisa memberikan kontribusi dengan ditemukannya produk pemanfaatan daun kelor sebagai salah satu bahan alami yang dapat digunakan sebagai bahan alternatif perawatan periodontitis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Jaringan Periodontal

Periodontium berasal dari bahasa Yunani yaitu *peri* yang berarti sekitar dan *odont* yang berarti gigi dan didefinisikan sebagai jaringan sekitar yang mengelilingi dan mendukung gigi. Jaringan Periodonsium terdiri dari tulang alveolar, sementum akar, ligamen periodontal (jaringan pendukung) dan gingiva. Jaringan periodontal merupakan jaringan yang menyangga gigi terdiri dari gingiva, ligamen periodontal, sementum dan tulang alveolar.^{7,19}

Jaringan ini dibagi menjadi dua bagian, yaitu gingiva yang fungsi utamanya adalah memproteksi jaringan dibawahnya, dan attachment apparatus terdiri dari ligamen periodontal, sementum dan tulang alveolar. Sementum termasuk dalam jaringan penyangga karena dengan tulang alveolar, sementum mendukung serat-serat ligamen periodontal. Jaringan periodontal tersusun dari komponen matriks ekstraseluler yang berperan dalam proses regenerasi dan kerusakan jaringan yaitu kolagen. Kolagen pada jaringan periodontal berfungsi untuk penyembuhan dan pembentukan jaringan baru.^{19,20}

2.2 Jaringan Periodontal pada Anak dan Remaja

Komponen struktur gingiva dan periodontal berbeda pada anak-anak, remaja dan yang terlihat di masa dewasa karena perubahan signifikan yang terjadi selama pertumbuhan dan perkembangan. Seperti dikutip oleh Baer

dan Benjamin (1974) “Jaringan periodonsium selama masa kanak-kanak dan masa pubertas mengalami perubahan konstan karena adanya eksfoliasi jaringan dan erupsi gigi. Hal ini membuat tidak ada deskripsi umum untuk jaringan periodontal yang normal karena bervariasi tergantung dengan usia pasien.^{5,7,21}

Jaringan periodontal pada gigi sulung berbeda dengan gigi permanen dalam beberapa aspek. Gingiva pada gigi sulung tampak lebih kemerahan, vascular, dan lembut dan kurang stippling serta Gingiva cekat pada anak-anak memiliki keratinisasi yang lebih sedikit dibandingkan gingiva cekat pada orang dewasa. Tipisnya lapisan keratin menyebabkan vena di bawahnya lebih terlihat. Pola bintik terjadi sekitar usia 3 tahun dan terdeteksi pada 56% anak usia 3-10 tahun.^{5,19,20}

Lebar attached gingiva pada permukaan vestibulum gigi anterior lebih besar dibandingkan pada gigi posterior. Meskipun lebar permukaan daerah bukal semakin mengecil dari anterior ke posterior dan beberapa data menunjukkan adanya penyempitan pada area gigi taring. Pada permukaan lingual, situasinya sebaliknya yaitu terdapat peningkatan lebar attached gingiva dari anterior ke posterior. Selama masa transisi ke gigi permanen, lebar gingiva bertambah seiring bertambahnya usia. Junctional epithelium lebih tebal pada gigi sulung yang mana kondisi ini dapat menghambat perjalanan bakteri dan toksin ke dalam jaringan periodontal.^{20,21}

Secara radiografi, ligamen periodontal pada anak-anak lebih lebar dan memiliki serat yang kurang padat serta tidak beraturan, lamina dura lebih

menonjol serta membran periodontal lebih tebal. Sementum lebih tipis dan kurang terkalsifikasi pada gigi sulung. Tulang alveolar pada gigi sulung memiliki trabekula dan kalsifikasi yang lebih sedikit, lebih banyak ruang sumsum, dan suplai darah dan drainase limfatik yang lebih besar serta puncak alveolar lebih datar, 1-2 mm dari batas enamel-sementum.^{15,21}



Gambar 2. 1 Jaringan gingiva normal pada anak usia 5 tahun A. Gingiva papiler. B. Marginalgingiva. C.mukosa alveolar D. Celah interdental²⁰

2.3 Penyakit Periodontal

Istilah "penyakit periodontal" adalah proses penyakit yang melibatkan periodonsium yang menggambarkan kerusakan jaringan pendukung di sekitar gigi, yang meliputi gingiva, sementum, ligamen periodontal dan tulang alveolar. Gingivitis adalah bentuk penyakit periodontal yang paling ringan dan dapat ditemukan pada 90% populasi. Gingivitis merupakan kondisi peradangan yang dapat sembuh dengan perbaikan kebersihan mulut. Periodontitis terjadi ketika kondisi periodontal telah berkembang melampaui gingivitis menjadi penyakit inflamasi kronis, destruktif, dan tidak dapat disembuhkan. Ditandai dengan *Cemento Enamel Junction* (CEJ) 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.^{7,19}

2.3.1 Etiologi Penyakit Periodontal

Periodontitis adalah proses inflamasi pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh kelompok mikroorganisme spesifik menghasilkan kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar yang ditandai dengan pembentukan poket, resesi maupun keduanya. Diperkirakan sekitar 500 spesies bakteri berkolonisasi pada rongga mulut manusia. Sebagian besar organisme ini ditemukan bersifat komensal dan dalam komunitas yang kompleks, membentuk oral biofilm pada permukaan gigi, meskipun hanya beberapa bakteri anaerob yang terlibat sebagai patogen periodontal.^{7,22}

Mikroorganisme yang mendominasi yang diisolasi dari gigi dan sulkus gingiva pada individu dengan periodontal yang sehat meliputi bakteri gram positif, fakultatif, anaerobik yang jarang ditemukan, gram negatif, dan basilus anaerobik. Bakteri anaerob gram negatif, di sisi lain, telah ditemukan mendominasi sulkus subgingival dengan meningkatnya keparahan penyakit periodontal.^{7,23}

Penumpukan bakteri plak pada permukaan gigi merupakan penyebab periodontitis secara umum. Plak yang terdapat pada permukaan gigi berupa lapisan tipis biofilm yang berisi kumpulan bakteri mikroorganisme patogen terutama golongan bakteri gram negatif anerob seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*,

Tannerella forsythia, *Prevotella intermedia*, serta *Fusobacterium nucleatum*. Di antara bakteri gram negatif ini, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* dan *Treponema denticola* telah ditetapkan sebagai bakteri *Red complex*.^{23,24}

Bakteri gram positif yang berasal dari saliva menyebabkan adanya adhesi secara selektif dan tertempel pada pelikel serta memberikan peluang terjadinya kolonisasi dan pertumbuhan plak supragingival diikuti kolonisasi bakteri dalam waktu yang singkat dan timbul radang pada gusi. Bertambahnya virulensi dan jumlah bakteri yang melekat pada pelikel (bakteri gram positif dan negatif) membuat PH di dalam mulut menjadi sangat asam, karena bakteri memiliki sifat asidogenik (penghasil asam). Salah satu contoh produk yang dihasilkan yaitu *Lipoteichoic Acid* (LTA) dan peptidoglikan (PG) merupakan induktor sitokin.^{7,23,24}

Bakteri anaerob gram negatif juga berperan dalam jaringan crevicular gingiva, terutama *Porphyromonas* dan *Bacteriodes* yang akan berkoloni di permukaan akar gigi di daerah garis gingiva dan poket periodontal. Bakteri gram negatif berperan besar dalam destruksi jaringan periodontal sebagai contoh bakteri gram negatif menghasilkan lipopolisakarida dan endotoksin sebagai produk bakterinya.^{22,25}

2.3.2 Patogenesis Penyakit Periodontal

Patogenesis penyakit periodontal merupakan suatu proses inflamasi yang melibatkan respon imun bawaan dan imun adaptasi. Sistem imun alami adalah suatu mekanisme yang paling awal memberikan perlindungan segera

untuk melawan infeksi atau inflamasi. Dalam periodontitis, langkah awal dalam proses penyakit adalah kolonisasi spesies patogen berupa pembentukan pelikel pada permukaan sel epitel. Pelikel terdiri dari glikoprotein yang berasal dari saliva. Pelikel memiliki kandungan substrat yang membuatnya melekatkan bakteri. Bakteri awal yang melekat dan merusak serta berkolonisasi pada permukaan gigi yang dilapisi pelikel yaitu didominasi oleh bakteri gram positif fakultatif seperti *Actinomyces viscosus* dan *Streptococcus sanguis*. Melekatkan *Actinomyces viscosus* melalui fimbriae pada permukaan bakteri untuk menghasilkan protein kaya prolin pada pelikel. ^{8,22,26}

Epitel periodontal merupakan physical barrier pertama terhadap infeksi dari invasi bakteri. Barrier epitel berfungsi mencegah invasi patogen dan melindungi jaringan periodontal. Sel-sel berperan aktif dalam pertahanan host serta respon imun yang diperoleh lebih lanjut. Ketika patogen melewati barrier epitel, dapat menyebabkan inflamasi dan destruksi jaringan ikat, diikuti dengan destruksi tulang dan kehilangan gigi. Pada jaringan periodontal, sitokin diproduksi oleh fibroblas, sel endotel, makrofag, osteoklas, sel epitel, dan leukosit. Oleh mediator-mediator tersebut, osteoklas akan berdiferensiasi dan terakumulasi menjadi jejas pada jaringan. ^{8,22,27}

Mekanisme pertahanan awal tubuh berlangsung pada sel-sel epitel, melalui saliva dan cairan sulkus gingiva. Sel-sel epitelium merupakan sel-sel pertama yang diserang oleh bakteri di dalam sulkus atau poket. Sel epitel menghasilkan *barrier* sebagai benteng pertahanan terhadap serangan

dari bakteri. Komponen bakteri, seperti lipopolisakarida (LPS), peptidoglikan, asam lipoteikoat (LPA) dan protease yang memicu peradangan dapat ditemukan pada biofilm pada permukaan gigi.^{7,28,29}

Respon host terhadap bakteri dan produknya berupa Sistem imun alami beraksi melalui perekrutan sel-sel imun, pengaktifan sistem komplemen, identifikasi dan penyingkiran zat-zat asing, dan pengaktifan sistem imun adaptif. Sel-sel fagosit, seperti polimorfonuklear neutrofil, monosit, dan makrofag yang merupakan sel-sel imun alami, memicu pelepasan mediator-mediator kimia seperti sitokin (*tumor necrosis factor* [TNF] dan Interleukin [IL]), yang mengaktifkan berbagai sistem seperti sistem komplemen dan respon fase akut pada jaringan periodontal.^{8,11,23}

Sel epitel kaya akan Ig A yang berfungsi mencegah perlekatan bakteri pada dinding sel epitel dan kemudian tidak dapat bertahan oleh serangan polisakarida bakteri, sehingga membuat gingiva menjadi permeable. Setelah sel-sel epitel mengalami kerusakan, fibroblast bereaksi dan menghasilkan serat-serat kolagen, namun karena bakteri mengeluarkan produk yang berupa collagenase, serat kolagen akan dirusak oleh collagenase tersebut sehingga merusak perlekatan ligamen periodontal dan akibat paling buruk yaitu attachment loss atau hilangnya perlekatan. Interaksi ini memicu tahap awal respon inflamasi dan memicu pengaktifan sel di dalam jaringan ikat dan merekrut neutrofil untuk menghancurkan bakteri.^{7,8,25}

Sel-sel host monosit/makrofag, fibroblas, sel-sel mast, memproduksi

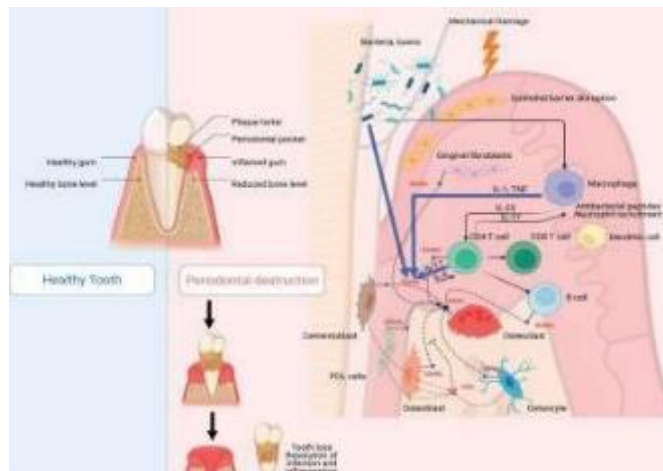
dan melepaskan mediator inflamasi yaitu sitokin proinflamasi (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12), molekul molekul khemotaktik (MIP-1a, MIP-2, MCP-1, MCP-5, IL-8), PGE2, histamin, leukotrin, dan MMPS, yang menghancurkan kolagen jaringan ikat. Mediator ini akan merangsang pembuluh darah menjadi terinflamasi. Akibatnya khemokin seperti IL-8 akan merangsang khemotraksi sel leukosit keluar dari pembuluh darah menuju ke lokasi plak gigi.^{8,24,30}

Peningkatan permeabilitas pembuluh darah menyebabkan ekstravasasi sel leukosit. Protein serum seperti komplemen, protein fase akut dan gingiva plasmin akan semakin meningkatkan respon inflamasi dan mengaktifkan sel endotel untuk memproduksi mediator lebih banyak mediator seperti IL-1 akan mengaktifkan sel makrofag untuk memproduksi mediator lainnya seperti TNF- α , IL-8, IL-6, IL-10, IL-12, PGE2, MMP, Interferon- γ (IFN- γ), dan kemokin seperti RANTES, MCP dan MIP. Meningkatnya level IL-8 juga menyebabkan aktivasi dan migrasi sel netrofil ke sel epitel.^{22,27}

Setelah fase awal inflamasi terjadi, sel makrofag dan sel limfosit mulai berinfiltrasi. Sistem imun adaptif membutuhkan waktu untuk mengenal antigen terlebih dahulu sebelum dapat memberikan responnya. Sel-selnya terdiri dari sel-sel limfosit T dan B. Sel makrofag sebagai sel *Antigen Presenting Cell* (APC) mempunyai molekul MHC klas II. Melalui MHC klas II, sel B akan menerima antigen, kemudian antigen ini disajikan ke permukaan sel untuk mengaktifasi sel T helper. Sel T helper akan

menseskresikan sitokin yang dapat menstimulasi sel B berproliferasi menjadi sel memori, selain itu juga mengaktifkan sel B untuk menghasilkan antibody. Sel limfosit T akan mengeluarkan produk mediator seperti IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α , TGF- β dan kemokin seperti RANTES (*Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted*), MCP, dan MIP. LPS mampu pula secara langsung mengaktifkan sel limfosit B untuk memproduksi dan merangsang sel makrofag mengeluarkan mediator seperti TGF- β , IL-1, IL-12, dan IL-10 maupun matriks metalloproteinase (MMP).^{30,31}

Kemokin adalah sitokin yang terlibat dalam menginduksi kemotaksis pada sel responsif. Pada periodontitis, kemokin IL-8, *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) dan *Macrophage Inflammatory Protein-1 α* (MIP1 α) menarik neutrofil dan leukosit lainnya pada daerah inflamasi. IL-8 disekresikan oleh berbagai sel, termasuk monosit, limfosit, sel epitel, sel endotel dan fibroblas, dalam menanggapi IL-1, TNF α dan LPS bakteri.



Gambar 2. 2 Mekanisme yang terlibat dalam kerusakan jaringan periodontal. Kerusakan barrier epitel oleh infeksi atau kerusakan mekanis memungkinkan bakteridan produk toksin masuk dan merangsang respons kekebalan host. Sistem OPG/RANKL/RANK memainkan peran sentral dalam mengatur kerusakan tulang pada jaringan periodontal. RANKL berikatan dengan reseptor RANK pada prekursor osteoklas untuk mengaktifkan osteoklas sementara OPG menetralkan interaksi ini untuk menghambat osteoklastogenesis. RANKL terutama diproduksi oleh sel stroma periodontal, seperti fibroblas gingiva, sel PDL, sementoblas,osteoblas, dan terutama osteosit serta sel imun, seperti sel T dan sel B. Sel T berkomunikasi dengan sel lain, seperti sel stroma, makrofag, dan sel dendritik melalui IL-17, IL-6, dan IL-23 untuk mengatur pensinyalan RANKL/OPG yang mengakibatkan kerusakan tulang dan kehilangan gigi serta resolusi infeksi dan peradangan.²²

Kemokin MCP-1 diproduksi oleh sel endotel, sel epitel dan fibroblas sebagai respons terhadap komponen bakteri seperti LPS atau mediator inflamasi.^{8,22,32}

Keterlibatan MCP-1, dan MIP1 α dan RANTES dalam periodontitis didukung oleh penelitian yang menunjukkan peningkatan tingkat kemokin dalam biopsi gingiva dan/atau GCF pasien dengan periodontitis, seperti penurunan kadar kemokin di GCF setelah perawatan periodontal. Hasil akhir dari fase ini ialah semakin banyaknya infiltrasi sel makrofag dan limfosit disertai semakin tinggi tingkat kerusakan matriks ekstraselular

seperti kolagen. Akibatnya, semakin banyak akumulasi plak gigi, semakin tinggi respon imun dan semakin besar kerusakan jaringan. Hal ini dapat dilihat secara klinis dengan semakin dalamnya poket gingiva dan perdarahan spontan.^{22,23}

Adanya peningkatan TNF- α akan memicu terjadinya peningkatan Receptor Activator of RANKL NF- κ B Ligand (RANKL). Terjadinya peningkatan TNF- α dan RANKL akan menaikkan produksi Receptor Activator of RANKL NF- κ B (RANK). Hal ini mengakibatkan terjadinya ikatan antara RANK dan RANKL yang kemudian menyebabkan pengambilan protein adapter TNF Receptor Associated Factors-6 (TRAF-6). TRAF-6 akan menginduksi c Fos dan *Activator protein 1* (AP-1) yang selanjutnya menginduksi *Nuclear Factor of Activated T cells c1* (NFAT C1).^{27,30}

Ikatan RANK-RANKL yang menyebabkan pengambilan protein adapter TRAF-6 akan menyebabkan rangkaian transduksi sinyal yang menyebabkan peningkatan aktivasi NFATC1, peningkatan aktivasi dari NFATC1 yang berfungsi sebagai faktor transkripsi pembentukan osteoklas akan meningkatkan jumlah osteoklas yang matang, osteoklas matang ini selanjutnya akan membentuk osteoklas aktif sehingga akan merangsang terjadinya resorpsi tulang alveolar di periapikal.^{33,34}

Di sisi lain, osteoprotegerin (OPG) adalah salah satu reseptor TNF yang mencegah diferensiasi osteoklas, serta fungsi resorptifnya, dan merangsang apoptosis osteoklas. OPG ditemukan dalam sel PDL dan osteoblas sementara RANK terdeteksi pada prekursor osteoklas dan

osteoklas. Pada remodeling tulang normal dan berbagai keadaan patologis, Pensinyalan RANKL/RANK mengarahkan generasi osteoklas berinti banyak dari sel sebelumnya, serta aktivasi dan kelangsungan hidup sel. Dengan menghambat ikatan reseptor antara RANKL dan RANK, OPG melindungi tulang dari resorpsi yang berlebihan. Akibatnya, rasio RANKL/OPG adalah prediktor kunci dari massa dan integritas tulang.³⁵

2.3.3 Mekanisme Growth factors dan Sitokin pada periodontitis

Growth factor dan sitokin memainkan peran penting dalam regulasi pergantian matriks ekstraseluler (ECM) gingiva. *Tumor necrosis factor* (TNF) dan interleukin menginduksi ekspresi MMP sambil mengubah *Growth Factor* (TGF) menurunkan pengaturan sintesis dan sekresinya dan mendorong produksi *tissue inhibitors of MMP* (TIMPs) sebagai inhibitor spesifik yang mengikat MMP. *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) adalah mediator penting lain dari remodeling jaringan yang merangsang fibroblas untuk menghasilkan konstituen matriks ekstraseluler, sehingga ekspresinya berkorelasi positif dengan tingkat fibrosis gingiva. Kondisi lokal mendukung angiogenesis pada jaringan periodontal yang ditandai dengan peningkatan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), sitokin ini bertindak juga untuk melengkapi kemampuan regenerasi gingiva yang lebih besar.^{8,36,37}

Setelah cedera terjadi, penyembuhan berlanjut dalam rangkaian interaksi sel-sel dan Matriks ekstraseluler (ECM) yang “teratur dengan baik”. Dalam proses penyembuhan luka yang normal, *Growth Factor* (TGF)

bertindak bersama untuk membentuk susunan kompleks molekul yang mengatur aktivitas seluler dan membatasi luka. *Growth Factor* TGF berperan dalam homeostasis jaringan ikat selama proses inflamasi dan fibrosis. *Growth factor* memediasi banyak peristiwa yang terkait dengan pergantian, perbaikan, dan regenerasi jaringan periodontal. Sel epitel gingiva, fibroblas gingiva, dan fibroblas ligamen periodontal adalah sel utama yang terlibat dalam perbaikan jaringan. Respon yang tepat dari sel target ini terhadap berbagai *growth factor* bergantung pada ekspresi reseptor yang sesuai.^{9,37,38}

2.3.4 Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) dan Periodontitis

TGF- β adalah polipeptida dalam keluarga sitokin *Transforming growth factor beta*. TGF- β 1 merupakan protein yang disekresikan oleh fibroblas dan sel epitel dengan cara spesifik jaringan dan berfungsi dengan cara yang bergantung pada konteks termasuk untuk mengontrol pertumbuhan sel, proliferasi sel, diferensiasi sel, dan apoptosis. Penemuan awal TGF- β dimulai oleh De Larco dan Todaro (1978) menggambarkan pemurnian parsial pertumbuhan polipeptida. TGF- β merupakan bagian dari prototipe *super family, growth factor dimeric* dan sitokin yang dikodekan dalam 33 gen manusia dan tikus. Pada awal 1980-an, terlihat jelas bahwa pertumbuhan sel dikendalikan oleh banyak polipeptida dan hormon.^{39,40}

Chiefetz (1987) mengidentifikasi TGF- β 1, dan TGF- β 2, yang kemudian Derynck (1988), Ten Dijke dkk (1988) menemukan TGF- β 3. Pfeilschiffer dan Maundy (1987) pertama kali menemukan TGF- β pada

proses remodelling tulang. Preffo (1989) osteoklas memiliki kemampuan mengaktifasi TGF- β . TGF- β terdeposit pada matriks tulang oleh osteoblas, disimpulkan bahwa TGF- β memiliki peran penting pada pembentukan dan resopsi tulang. ^{40,41}

TGF- β adalah protein dengan berat molekul 25 kD, secara aktif terlibat dalam proses perkembangan dan diferensiasi berbagai jenis sel. Sitokin TGF- β disebut sebagai sitokin prosklerosis yang disekresi oleh berbagai jenis sel, seperti sel trombosit, monosit/ makrofag, sel endotel, sel otot polos vaskular, dan sel mesangial. TGF- β 1-3 adalah subtype TGF- β 1 mamalia. TGF- β 1 adalah molekul pendiri subkelas ini, dengan berat molekul 25kDa, dan diproduksi oleh berbagai sel di dalam tubuh, seperti makrofag aktif (MP) dan eosinofil. ^{37,42}

TGF- β 1 adalah salah satu sitokin kunci dengan sifat pleiotrofik yang dapat bertindak sebagai proinflamasi dan antiinflamasi dalam regulasi infiltrasi inflamasi. Sitokin ini bersifat proinflamasi, karena merupakan kemoatraktan untuk neutrofil, monosit, sel mast dan limfosit dan juga menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi, seperti interleukine-1 (IL-1), interleukine-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α). Sifat antiinflamasi dari sitokin ini termasuk penekanan sel yang dimediasi respon imun humoral. TGF- β 1 terutama disekresikan dari berbagai sel termasuk limfosit, monosit, trombosit, dan neutrofil. Lebih lanjut, TGF- β 1 mempengaruhi proliferasi sel dan proses diferensiasi, menjadikannya sebagai sitokin penting dalam penyembuhan luka, remodeling jaringan dan

regenerasi jaringan TGF- β Menghambat destruksi jaringan oleh protein matriks ekstraseluler melalui penekanan degradasi matriks proteinase termasuk matriksmetallo-proteinase (MMP) dan menginduksi inhibitornya. Selain itu, TGF- β 1 meningkatkan sintesis ekstraseluler molekul matriks melalui stimulasi banyak tipe sel. ^{42,43}

TGF- β 1 juga dapat menginduksi fenotip fibroblas formatif, yang dapat mensintesis matriks jaringan ikat. Dinyatakan bahwa TGF- β 1 memiliki peran sentral dalam regulasi metabolisme kolagen dalam kondisi fisiologis dan patologis, seperti periodontitis. Selain itu, penurunan kadar TGF- β 1 di area luka dapat menyebabkan kerusakan pada penyembuhan. Sitokin ini diyakini memodulasi respon inflamasi dan resolusi inflamasi. Penelitian oleh Aoki et al., (2006) membuktikan peran TGF- β 1 dalam autoimunitas dimana kekurangan TGF- β 1 yang ekstensif dan terjadinya transgenik dimana efek imunomodulasi TGF- β 1 menunjukkan kemungkinan fungsi penting dalam mengendalikan respon inflamasi, karena tikus, yang kekurangan TGF- β 1 mengembangkan kematian pra-kelahiran atau pasca-kelahiran. Fitur-fitur TGF- β 1 di atas menjadikannya protein yang menarik untuk dipantau dalam patogenesis penyakit periodontal. ^{38,44,45}

2.3.5 Penyembuhan Jaringan periodontal

Penyembuhan luka pada dasarnya merupakan kombinasi dari proses regenerasi dan perbaikan. Penyembuhan luka adalah suatu proses regenerasi dan pertumbuhan jaringan yang dinamis dan kompleks melalui empat fase yang berbeda yaitu fase koagulasi dan hemostasis, fase inflamasi (terjadi

pembengkakan), fase proliferasi (jaringan dan pembuluh darah baru terbentuk) dan fase remodeling (perbaikan jaringan).^{10,13}

Istilah regenerasi pada penyembuhan periodontal menggambarkan adanya perlekatan baru atau pembentukan sementum baru, tulang alveolar serta ligamen periodontal yang identik dengan jaringan yang hilang. Sedangkan perbaikan (*repair*) adalah proses dimana jaringan yang rusak diganti oleh jaringan yang tidak menduplikasi fungsi jaringan asli. Misalnya pada penurunan kedalaman probing setelah dilakukan perawatan defek suprabony yang parah seringkali merupakan hasil dari perbaikan jaringan ikat dan pembentukan *long junctional epithelium*, yang disebut *reattachment*.^{10,46}

Terdapat dua jenis penyembuhan luka periodontal, penyembuhan primer dan sekunder. Pada penyembuhan luka primer, tidak terjadi kehilangan sel dan jaringan serta semua jaringan diganti dalam posisi anatomi yang sama dan dengan struktur yang sama sebelum cedera. Dimana penutupan luka dilakukan secara bedah dan resiko infeksi tidak ada atau lebih rendah daripada penyembuhan sekunder. Sementara penyembuhan luka sekunder ditandai dengan karakteristik luka terbuka dengan kehilangan sel dan jaringan yang besar serta kadang terinfeksi seperti area luka yang tidak tertutup oleh jaringan epitel karena disengaja (soket bekas pencabutan, *apically repositioned flap*).^{11,47}

Pengurangan bakteri patogen penyebab penyakit periodontal akan memungkinkan terjadinya fase regenerasi jaringan periodontal. Regenerasi

jaringan periodontal berasal dari sel-sel asal yaitu epitel, jaringan gingiva, tulang alveolar, ligamen periodontal yang akan membentuk populasi baru di luka. Regenerasi jaringan periodontal bermula dari proses epitelisasi pada permukaan yang kontak langsung dengan akar gigi. Sel epitel terbentuk dari sulkus gingiva dan berkumpul pada dasar poket periodontal kemudian berikatan dengan permukaan akar gigi. Hal tersebut tercermin pada berkurangnya *pocket depth*.^{11,48}

Selama fase awal inflamasi, terjadi pembentukan granulasi sebagai akibat dari agregasi trombosit dan pembekuan darah, yang berfungsi untuk menyediakan matriks sementara untuk migrasi sel-sel (leukosit polimorfonuklear, limfosit, monosit, fibroblas, sel endotel dan sel pericyte). Bekuan darah terdiri dari semua komponen seluler darah (sel darah merah, sel darah putih dan trombosit) dalam matriks serat, plasma bionektin, vitronektin, dan trombosporin. Trombosit mensekresikan PDGF, TGF- α dan TGF- β , yang meningkatkan pembentukan jaringan, sementara agen proinflamasi meningkatkan perekrutan leukosit seperti granulosit dan makrofag ke luka. Selama pembentukan jaringan granulasi, pembuluh darah baru tumbuh ke dasar luka.^{39,48}

Jaringan granulasi adalah jaringan ikat lunak yang teravaskularisasi dengan baik dengan sel kuncinya adalah makrofag, fibroblas dan endothelium. Sitokin berasal dari makrofag dan fibroblas, seperti IL-1a, IL-1b, IL-8 dan TNF α mengatur pembentukan matriks fibroblas, yang menggantikan matriks sementara yang disediakan oleh bekuan darah.

Selanjutnya terjadi kontraksi luka, repitelisasi dan angiogenesis. Fase remodelling ditandai dengan fibrilogenesis kolagen dan pengembangan matriks ekstraseluler. Sel dan vaskularitas dari jaringan reparatif berkurang sampai akhirnya jaringan granulasi digantikan oleh jaringan parut.^{11,48}

2.3.6 Remodelling Tulang

Remodelling tulang merupakan proses yang mempertahankan kekuatan tulang dan hemostasis mineral dengan menjaga keseimbangan antara resorpsi tulang oleh osteoklas dan deposisi tulang oleh osteoblas. Siklus remodeling tulang terdiri dari beberapa tahapan yaitu:^{10,11,48}

1. Tahap Aktivasi

Pada tahap ini terdapat stimulus hormonal atau fisik yang menarik pre-osteoklas mononuclear dari sirkulasi ke daerah remodeling tulang yang diikuti dengan perlekatan pada permukaan tulang dan sel menyatu dengan osteoklas multinukleat.

2. Tahap Resorpsi

Pada tahap ini osteoklas mensekresi ion hidrogen dan enzim lisosom terutama *Cathepsin K* kemudian mengawali resorpsi komponen organik dan mineral tulang. Proses ini memakan waktu sekitar 2-4 minggu. Setelah terjadi resorpsi maka osteoklas akan membentuk lekukan atau cekungan tidak teratur yang biasa disebut lakuna howship pada tulang trabekular dan saluran haversian pada tulang kortikal. Pada tahap ini, kalsium di lepaskan kedalam darah dan digunakan untuk berbagai fungsi tubuh. Setelah kavitas terbentuk, osteoklas mengalami apoptosis yang

menandakan akhir dari resorpsi tulang.

3. Tahap Reversal (*reversal phase*)

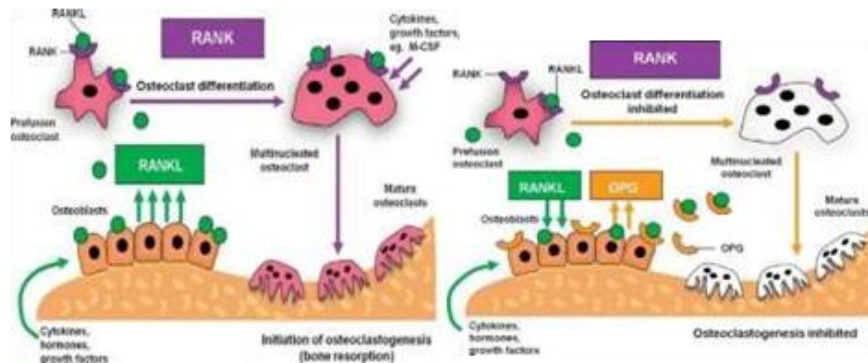
Tahap ini merupakan akhir proses resorpsi tulang, pada rongga hasil resorpsi akan dipenuhi oleh sel mononuklear makrofag dan dipersiapkan untuk deposisi matriks mesenkimal.

4. Tahap Formasi (*formation phase*)

Pada tahap ini resorpsi matriks tulang menyebabkan lepasnya beberapa faktor pertumbuhan dan osteoblast menghasilkan *Bone Morphogenetic Proteins* (BMPs), antara lain BMP-2, BMP-7, dan perubahan faktor β dengan Insulin-Like Growth factor, (IGF-I dan IGF-II), *Platelet-Derived Growth factor* (PDGF), *Fibroblastic Growth factors* (FGF), TGF- β , interleukin I dan osteoid yang sebagian terdiri dari kolagen tipe-I untuk proses mineralisasi matriks tulang dengan cara mensekresi osteosit dan matriks tulang. Tahap awal, osteoblas menghasilkan matriks tulang baru yang tidak terkalsifikasi (osteoid) dan kemudian merangsang mineralisasi. Tahap formasi akan berakhir ketika defek (cekungan) yang dibentuk oleh osteoklas telah terisi.

5. Tahap mineralisasi

Proses mineralisasi dimulai 30 hari setelah pengendapan osteoid, berakhir 90 hari pada tulang trabekular dan pada 130 hari pada tulang kortikal. Ketidakseimbangan fase resorpsi dan formasi menyebabkan gangguan proses remodeling, yang memengaruhi massa tulang dan dapat menyebabkan terjadinya kondisi patologis.



Gambar 2. 3 Koordinasi pensinyalan RANK/RANKL/OPG dalam osteoklastogenesis. Osteoblas menghasilkan RANKL, osteoklas memiliki reseptor untuk ligan ini (RANK). Setelah interaksi RANK- RANKL, prekursor osteoklas berproliferasi, bergabung dalam struktur multisel, dan berdiferensiasi menjadi osteoklas matang. Sitokin (dan hormon) memainkan peran penting dalam diferensiasi osteoklas. Penurunan RANKL atau peningkatan produksi OPG (reseptor pemikat) menekan diferensiasi osteoklas.³⁶

2.4 Periodontitis Pada Anak dan Remaja

Reaksi inflamasi pada jaringan periodontal sering terjadi pada anak-anak dan remaja. Dalam kebanyakan kasus, inflamasi terbatas pada jaringan gingiva. Gingivitis ditandai dengan adanya inflamasi pada gingiva tanpa kehilangan perlekatan tulang atau jaringan ikat. Periodontitis pada anak-anak dan remaja hampir seperti pada orang dewasa, memiliki berbagai manifestasi, dan nomenklatur saat ini diklasifikasikan sebagai agresif (perkembangan penyakit yang berat dan cepat) dan kronis (perkembangan penyakit lambat, biasanya dengan perkembangan rendah hingga sedang).^{1,5}

Seperti pada orang dewasa, gingivitis dan periodontitis pada anak-anak dan remaja terutama disebabkan oleh akumulasi deposit mikroba pada gigi dan sulkus gingiva. Pada kasus gingivitis, keadaan gingiva mencerminkan tingkat kebersihan mulut individu. Tingkat keparahan

inflamasi menjadi sinyal adanya gangguan sistemik terutama jika reaksi inflamasi gingiva tidak proporsional dengan jumlah plak pada gigi.^{5,28,49}

Faktor-faktor lain yang dapat menjadi predisposisi gingivitis, termasuk kelainan genetik dan kelainan hematologis, hormonal dan metabolik tertentu yang berhubungan dengan inflamasi gingiva. Beberapa obat, seperti siklosporin, fenitoin dan nifedipin, dapat menyebabkan pertumbuhan berlebih gingiva, yang mengganggu menyikat gigi dan mendukung akumulasi biofilm. Adanya karies tanpa adaptasi marginal, restorasi mahkota, bernapas melalui mulut dan penggunaan alat ortodontik merupakan beberapa faktor lokal yang dapat menyebabkan gingivitis. Studi sebelumnya telah mengungkapkan bahwa atribut psikologis, seperti *self-efficacy*, optimisme, rasa koherensi, kecemasan, depresi dan stres dapat mempengaruhi kebersihan mulut, terutama frekuensi menyikat gigi.^{1,5,13}

Pada tahun 1999, *American Academy of Periodontology* mengadakan Lokakarya Internasional untuk Klasifikasi Penyakit dan Kondisi Periodontal yang menghasilkan klasifikasi baru penyakit periodontal. Infeksi periodontal berbeda secara klinis yang dapat menyerang individu muda meliputi: 1) *Dental plaque-induced gingival diseases*; 2) *Chronic periodontitis*; 3) *Aggressive periodontitis*; 4) *Periodontitis as a manifestation of systemic diseases*; dan 5) *Necrotizing periodontal diseases*.^{13,50}

2.4.1 Penyakit Gingiva yang Disebabkan Plak Gigi

Gingivitis berhubungan dengan plak gigi dan gingivitis yang dimodifikasi oleh faktor sistemik yang terkait dengan sistem endokrin merupakan klasifikasi gingivitis yang di induksi plak yang ditemukan pada anak dan remaja. Gingivitis yang diinduksi oleh plak merupakan respon inflamasi dari jaringan gingiva akibat akumulasi plak bakteri yang terletak di bawah margin gingiva dan secara tidak langsung dapat mengakibatkan kehilangan gigi. Tanda-tanda klinis inflamasi gingiva berupa perubahan pada kontur, warna dan konsistensi gingiva berhubungan dengan periodonsium dan tidak menunjukkan kehilangan perlekatan periodontal atau tulang alveolar.^{13,19}

Tingkat keparahan gingivitis yang diinduksi plak dapat dipengaruhi oleh anatomi gigi dan akar, pertimbangan restoratif dan endodontik, dan faktor gigi lainnya. Pada anak, gingivitis tidak separah pada orang dewasa muda dengan jumlah plak gigi yang sama. Perbedaan usia dalam perkembangan dan keparahan gingivitis ini dapat dihubungkan dengan kuantitas dan atau kualitas plak gigi, respon sistem kekebalan, dan atau perbedaan morfologi dalam periodonsium antara anak dan orang dewasa. Lebih khusus lagi plak gigi anak biasanya mengandung konsentrasi patogen periodontal yang lebih rendah dan juga *epitel junctional* lebih tebal diikuti dengan peningkatan vaskularisasi di jaringan ikat gingiva dan sistem kekebalan yang berkembang.^{5,13}

Meskipun mikrobiologi penyebab gingivitis belum sepenuhnya dikarakteristikan sebagai penyebab utama, namun pada beberapa penelitian ditemukan peningkatan koloni *Actinomyces sp.*, *Capnocytophaga sp.*, *Leptotrichia* pada daerah sub gingiva anak-anak dengan gingivitis bila dibandingkan dengan orang dewasa. Oleh karena itu, spesies ini mungkin penting dalam etiologinya dan patogenesis.⁵⁰

Fluktuasi kadar hormon normal dan abnormal, termasuk perubahan kadar hormon gonadotropik selama awal pubertas, dapat memodifikasi respon inflamasi gingiva terhadap plak gigi. Gingivitis yang berhubungan dengan hormon endogen terjadi karena aktivitas kelenjar hormon yang meningkat selama masa pubertas, sehingga hormon estrogen, progesteron dan androgen meningkat drastis. Pada masa ini jumlah estrogen yang disekresi meningkat 20 kali atau lebih. Meningkatnya hormon endokrin disertai dengan perubahan vaskuler menyebabkan gingiva menjadi lebih sensitif terhadap toksin maupun iritan lainnya, seperti plak dan kalkulus yang mengakibatkan peradangan pada gingiva. Tanda yang jelas dari gingivitis ini adalah jumlah plak yang relatif sedikit selama periode masa pubertas.^{19,28,50}

2.4.2 Periodontitis Kronis

Periodontitis kronis paling banyak terjadi pada orang dewasa, tetapi dapat terjadi pada anak-anak dan remaja terlokalisasi (kurang dari 30% gigi yang terkena) atau umum (lebih dari 30% gigi yang terkena) dan ditandai dengan perkembangan yang lambat hingga sedang yang mungkin termasuk

periode penghancuran yang cepat. Selain itu, keparahan penyakit dapat *mild* (1 sampai 2 mm *clinical attachment loss*), *moderate* (3 sampai 4 \geq mm *clinical attachment loss*), atau *severe* (5 mm *clinical attachment loss*). Anak-anak dan dewasa muda dengan bentuk penyakit ini sebelumnya dipelajari bersama dengan pasien yang mengalami periodontitis agresif lokal dan periodontitis agresif umum. Oleh karena itu, data yang dipublikasikan kurang untuk kelompok ini.^{2,19,28}

2.4.3 Aggressive Periodontitis

Aggressive Periodontitis disebut juga "*juvenile periodontitis*" dianggap lazim pada anak-anak dan remaja selama periode sirkum pubertas. Hal ini ditandai dengan kehilangan secara cepat perlekatan jaringan ikat dan tulang alveolar dengan agregasi familial. Hal ini disebabkan oleh mikroflora patogen dan kelainan pada mekanisme pertahanan host. Periodontitis agresif dapat dibagi menjadi *Localized form* (LAgP) dan *Generalized form* (GAgP).^{15,20,50}

Pasien dengan *Localized Aggressive* mengalami kehilangan perlekatan interproksimal pada tidak lebih dari dua gigi selain molar pertama permanen dan gigi insisivus. Pada tingkat mikrobiologis, hingga saat ini, tidak ada satu pun spesies mikroorganisme yang ditemukan pada semua kasus LAgP. Namun, *Aggregatibacter actinobacillus* sp. dalam kombinasi dengan *Bacteroides* sp. dan *Eubacterium* sp. telah diisolasi dari sebagian besar kasus LAgP. Telah didokumentasikan dengan baik bahwa LAgP dikaitkan dengan berbagai defek fungsional pada neutrofil.^{15,16}

Pasien *Generalized Aggressive* periodontitis mengalami kehilangan perlekatan interproksimal pada setidaknya tiga gigi tidak melibatkan molar pertama atau gigi insisivus permanen. Biasanya mempengaruhi seluruh gigi dan dianggap sebagai penyakit remaja dan dewasa muda. Pada tingkat mikrobiologis, *Porphyromonas gingivalis* dan *Treponema denticola* diisolasi dari sebagian besar kasus GAgP. Pasien dengan GAgP memiliki fungsi neutrofil yang rusak dan pengurangan GP-110. Selain itu, perubahan IgG dilaporkan terjadi pada kedua bentuk periodontitis agresif. IgG diketahui memiliki efek perlindungan dan pembatasan penyakit.^{15,16}

Keberhasilan perawatan *Aggressive Periodontitis* meliputi terapi periodontal bedah atau non-bedah yang dikombinasikan dengan terapi antibiotik sistemik. Menurut sejumlah penelitian, antibiotik yang paling berhasil dalam pengobatan *Aggressive Periodontitis* adalah tetrasiklin saja atau dengan metronidazol, diikuti oleh kombinasi metronidazol dan amoksisilin untuk resistensi tetrasiklin.^{16,20}

2.4.4 Periodontitis sebagai Manifestasi Gangguan Sistemik dan Genetik

Periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik pada anak adalah penyakit langka yang sering dimulai antara masa erupsi gigi sulung hingga usia empat atau lima tahun. Penyakit ini terjadi dalam bentuk localized and generalized. Dalam bentuk terlokalisir, bagian yang terkena menunjukkan kehilangan tulang yang cepat dan inflamasi gingiva yang minimal^{50,51}

Dalam bentuk *generalized*, terjadi kehilangan tulang yang cepat di sekitar hampir semua gigi disertai peradangan gingiva yang nyata. Neutrofil dari beberapa anak dengan diagnosis klinis periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik memiliki kelainan pada Glikoprotein permukaan sel (LFA-1, CD11 dan Mac-1). Neutrofil pada pasien yang mengalami *Leukocyte Adhesion Deficiency* (LAD) cenderung mengalami penurunan kemampuan untuk berpindah dari sirkulasi ke tempat inflamasi dan infeksi.^{50,51}

Jaringan yang terkena dampak memiliki persentase yang lebih tinggi dari patogen periodontal diduga seperti *A. actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, dan *Capnocytophaga sputigena*. Perawatan periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik pada anak mirip dengan perawatan periodontitis *localized* dan *generalized form* pada gigi permanen dan telah dilaporkan termasuk terapi debridemen baik bedah dan non bedah dan terapi anti mikroba. Lesi lokal berhasil diobati dengan pendekatan ini, tetapi tingkat keberhasilan yang dapat diprediksi dalam pengelolaan periodontitis umum rendah ketika penyakit sistemik menjadi faktor penyebabnya. Dalam banyak kasus, gigi yang terkena dampak harus diekstraksi.^{50,51}

2.5 Terapi Periodontitis Pada Anak dan Remaja

Menurut American Academy of Pediatric Dentistry, anak-anak dan remaja harus melakukan pemeriksaan dan pencatatan periodontal sebagai bagian dari kunjungan rutin ke dokter gigi. Hal ini termasuk mengamati

bentuk margin gingiva dan warnanya, serta ketinggian tulang interproksimal pada radiografi. Plak harus dicatat dengan menggunakan disclosing solution, sehingga memungkinkan identifikasi lokasi yang mungkin berkontribusi terhadap gingivitis dan/atau karies. Hal ini akan memandu rekomendasi kebersihan mulut dan pasien serta orang tua dari anak-anak yang lebih muda dapat belajar bagaimana memantau pembersihan plak yang efektif. Pemeriksaan rutin menggunakan *Community Periodontal Index atau skrining dan pencatatan periodontal* (CPITN) direkomendasikan untuk gigi bercampur dan gigi permanen awal pada anak-anak dan remaja. Pemeriksaan tersebut membantu untuk mengidentifikasi tanda-tanda awal kerusakan periodontal, karena penelitian telah mengindikasikan bahwa tanda-tanda klinis gingivitis dan plak mungkin kurang jelas pada pasien usia lebih muda, bahkan ketika terjadi pengeroposan tulang.⁴⁹⁴⁹

Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa periodontitis dapat terjadi pada anak-anak yang sehat yang melibatkan gigi sulung dan menjadi tanda awal potensi keterlibatan gigi permanen. Jika gigi sulung yang terkena tidak dirawat pada tahap awal, hal ini dapat menyebabkan kehilangan gigi secara spontan atau kebutuhan untuk mencabut gigi pada usia dini., karena kehilangan perlekatan yang cepat dan perkembangan penyakit periodontal. Diagnosis dini dan terapi periodontitis (periode gigi sulung dan gigi bercampur) dapat memberikan peluang untuk membatasi kerusakan dan mencegah perkembangan penyakit pada fase gigi permanen sehingga meningkatkan kualitas hidup anak.^{13,52}

Perawatan periodontal pada anak dan remaja biasanya dilakukan dalam tiga tahap: i) terapi awal yang berhubungan dengan penyebab awal untuk menghilangkan atau mengendalikan infeksi plak; ii) terapi korektif untuk memberikan Tindakan terapoetik untuk mengembalikan fungsi dan estetika; iii) dan terapi suportif (pemeliharaan untuk mencegah kekambuhan dan perkembangan ulang yang diatur dalam interval waktu yang sesuai dengan diagnosis).^{49,53}

Salah satu tujuan dari perawatan periodontal adalah untuk menghilangkan aktivitas bakteri patogen, sehingga menghentikan perkembangan penyakit dan memungkinkan pemulihan jaringan. Perawatan periodontitis terdiri dari terapi mekanis dan kemoterapoetik untuk meminimalkan atau menghilangkan biofilm mikroba sebagai etiologi utama periodontitis.^{15,38}

Setelah erupsi gigi permanen, kebutuhan untuk melakukan scalling supragingival dan subgingiva pada anak-anak dan remaja tidak boleh diremehkan dan peradangan gingiva yang terus-menerus pada pasien usia muda yang tampaknya melakukan kontrol plak supragingival yang rutin seringkali dikaitkan dengan adanya deposit kalkulus subgingiva yang tidak terdeteksi atau residu post perawatan. Plak kontrol terdiri dari tindakan menyikat gigi, penggunaan tusuk gigi dan dental floss. Pengendalian plak sangat penting untuk pemeliharaan kesehatan gingiva. Hal itu telah terbukti bahwa orang tua harus membantu dan memantau anak menyikat gigi minimal sampai usia sekolah dan optimal hingga usia 10 tahun untuk

memastikan kebersihan mulut yang baik. ^{46,54}

Dasar dari kontrol plak mekanis oleh dokter gigi profesional adalah scaling, root planing dan profilaksis untuk menghilangkan plak supragingival dan subgingival, endotoksin serta endapan kalkulus yang merupakan faktor lokal retensi plak. Scaling mekanis dan root planing dianggap sebagai perawatan standar dasar untuk penyakit periodontal, dengan tujuan untuk menghilangkan patogen periodontal, plak, kalkulus, dan sisa-sisa bakteri, serta menyisakan permukaan yang halus. Pada kasus non-bedah, instrumen mungkin gagal mencapai dasar poket yang dalam (75% permukaan akar), terutama karena kesulitan anatomi akar yang disebabkan oleh morfologi poket, namun pada poket yang lebih dalam inilah terdapat tingkat patogen periodontal yang lebih tinggi. ^{46,49}

Kontrol plak anak usia dibawah 7 tahun menjadi tanggung jawab penuh orang tua karena keterbatasan ketangkasan manual untuk menyikat gigi sendiri secara efektif. Di atas usia 7 tahun, anak sudah dapat mengambil alih tanggung jawab menyikat gigi, namun orang tua tetap mengawasi prosedur ini sampai anak cukup umur untuk mengambil tanggung jawab penuh – hal ini akan bervariasi untuk setiap anak dan keluarga dan penilaian individu perlu digunakan. ^{49,55}

Penggunaan tusuk gigi pada anak hanya dianjurkan dalam kasus yang sangat spesifik dan setelah instruksi yang cermat dokter gigi. Jaringan gingiva pada anak-anak sebagian besar mengisi ruang interproksimal gigi sehingga penggunaan tusuk gigi akan mengakibatkan retraksi gingiva dan

paparan yang tidak diperlukan pada permukaan proksimal. Alternatif pembersihan daerah interproksimal yang lebih sulit dijangkau adalah dengan dental floss. Penelitian telah menunjukkan bahwa flossing tidak terlalu memberikan pengaruh terhadap perbaikan lebih lanjut ketika kebersihan mulut dan kesehatan gingiva sudah cukup baik. Namun, hal ini dapat memberikan manfaat bagi individu dengan kesehatan gingivanya buruk.

46,55

Motivasi berkelanjutan dan kepatuhan pasien sangat penting untuk membangun program pengendalian plak yang baik. Kepatuhan pasien terhadap kebersihan mulut mekanis secara teratur menurun seiring berjalannya waktu. Kepatuhan untuk melakukan flossing setiap hari berkisar antara 10-40%. Sebagai akibat dari rendahnya kepatuhan pasien terhadap metode mekanis dalam pengendalian plak, penting untuk menemukan metode tambahan yang memerlukan sedikit usaha namun memiliki aktivitas antimikroba yang terbukti. Beberapa laporan menunjukkan bahwa pengendalian plak secara kemoterapeutik dapat menjadi penunjang perawatan terapi mekanik.^{1,46,53}

Pendekatan terapi kemoterapeutik termasuk aplikasi topikal antiseptik atau obat dengan sifat pelepasan bertahap yang dirancang untuk mencegah akumulasi plak dan untuk mendisinfeksi permukaan akar dan jaringan periodontal sekitarnya. Pendekatan sistemik meliputi penggunaan antibiotik secara selektif atau modulasi inang dari enzim perusak jaringan. Pendekatan topikal dengan obat kumur tidak diindikasikan pada anak yang

masih sangat muda anak-anak karena ketidakmampuan mereka untuk meludah. Meskipun obat kumur tertentu yang mengandung berbagai bahan farmasi telah terbukti memiliki beberapa bahan tambahan efek antiplak pada orang dewasa, hanya ada sedikit pembenaran dalam literatur untuk penggunaannya pada remaja. Namun, uji klinis beberapa penelitian obat kumur yang mengandung chlorhexidine dan fluoride menunjukkan penurunan indeks plak dan gingivitis.⁵⁶¹²

Penggunaan CHX dalam jangka panjang dikaitkan dengan efek merugikan lokal, perubahan sementara pada rasa (dysgeusia) dan pigmentasi gigi. Pigmen kecoklatan yang tidak estetik terakumulasi pada gigi, lidah, serta mahkota prostetik yang mempengaruhi kepatuhan pasien. Hal ini juga terbukti memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel manusia secara in vitro yang dapat menyebabkan poptosis dan kematian sel nekrotik.^{12,57}

Banyak studi yang telah membuktikan modalitas perawatan yang mengkombinasikan terapi mekanik dengan kemoterapoetik melaporkan peningkatan yang signifikan dalam parameter klinis (PD dan CAL), terutama bila dikombinasikan dengan antibiotik sistemik tambahan pada pasien dengan periode gigi sulung maupun pada periode gigi permanen. Terapi periodontitis dengan antibiotik yang memiliki efek antimikroba pada Lipopolisakarida bakteri (LPS) dan kemampuan untuk menurunkan tingkat sitokin pro-inflamasi banyak digunakan untuk mengelola periodontitis. Beberapa regimen antibiotik yang menjadi protokol perawatan periodontitis adalah golongan tetracycline (tetracycline, doxycycline and minocycline),

erythromycin, clindamycin, and metronidazole.^{46,58,59}

Sebuah penelitian mengenai perawatan kemoterapeutik menemukan bahwa ada keterkaitan antara penggunaan klorheksidin, tetrasiklin, doksisisiklin dan antibiotik lainnya memiliki aktivitas anti-oksidatif dimana klorheksidin bekerja menghambat pembentukan plak dengan mengikat bakteri dan mencegahnya melekat pada permukaan gigi. Meski efektif, penggunaan antibiotik sistemik berarti bahwa seluruh jaringan tubuh terpapar antibiotik, sementara tingkat yang relatif rendah ditemukan pada daerah target. Masing-masing regimen memiliki kelebihan dan kekurangan dalam penggunaannya sebagai bahan aktif dan memiliki aksi spektrum luas melawan sebagian besar patogen periodontal. Namun, penggunaannya yang berlebihan telah menyebabkan ledakan resistensi antibiotik patogen yang resisten terhadap antibiotik.^{15,16,59}

2.6 Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*)

Tanaman kelor (*Moringa Oleifera Lam.*) dikenal secara universal sebagai tanaman ajaib (*miracle plant*) atau tanaman kehidupan (*the tree of life*). Catatan sejarah menunjukkan bahwa tanaman kelor telah digunakan di India ribuan tahun yang lalu untuk pengobatan tradisional. Bangsa Yunani, Romawi, dan Mesir juga menggunakan bagian dari tanaman kelor untuk makanan dan kosmetik. Hal ini membuktikan bahwa tanaman kelor telah digunakan secara empiris di seluruh bagian dunia untuk sumber nutrisi dan pengobatan.^{60,61}

Tanaman kelor tumbuh dengan baik pada suhu 25-40°C dan curah hujan per tahun tidak kurang dari 500 mm. Tanaman kelor tumbuh pada daratan dengan ketinggian pada permukaan air laut hingga 1000 m. Tanaman kelor merupakan tanaman perdu kecil, mudah tumbuh hingga 12 m saat dewasa, dan dapat hidup hingga 20 tahun. Tanaman kelor merupakan tanaman yang pertumbuhannya paling cepat diantara tanaman yang lain.^{60,62}

Tanaman kelor dapat mencapai ketinggian 3 m dalam waktu 10 bulan sejak benihnya ditanam. Tanaman kelor memiliki ciri spesifik yaitu daun tripinnate, tangkai berwarna kuning atau putih, polong tiga sisi menggantung, dan kulit batang gabus berwarna keabu-abuan. Karakter spesifik yang lain adalah bunga biseksual, aksila putih atau krem, bersayap bundar, biji globular, berupa biji kapsul berusuk yang terjumbai, akar tunggang dengan umbi yang lunak. Tanaman kelor juga mengeluarkan getah atau eksudat yang dihasilkan oleh suatu saluran pada kulit batang.^{60,61}

2.6.1 Taksonomi Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*)

Menurut Interegrated Taxonomic Information System (2017),
klasifikasitanaman kelor sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Klas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Brassicales
Familia	: Moringaceae
Genus	: Moringa
Spesies	: Moringa oleifera Lamk.



Gambar 2. 4 Tanaman kelor (*Moringa Oleifera* Lam.) A. Tanaman perdu. B. Tanaman setelah usia 2 tahun. C. Tanaman kelor dalam fase berbuah.⁶⁰

2.6.2 Nutrisi Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*)

Penelitian mengenai kandungan nutrisi tanaman kelor telah dilakukan beberapa tahun yang lalu. Beberapa review artikel terkait tanaman kelor menunjukkan bahwa tanaman kelor fitonutrien dan bioaktivitas yang terdapat pada tanaman kelor bermanfaat untuk kesehatan. Setiap bagian tanaman kelor merupakan sumber nutrisi penting. Daun tanaman kelor kaya akan mineral seperti kalsium, potasium, zinc,

magnesium, besi, dan tembaga. Vitamin seperti betakaroten dari vitamin A, vitamin B seperti asam folat, vitamin C, vitamin D, dan vitamin E juga terkandung dalam tanaman kelor.^{60,63}

Daun kelor juga memiliki nilai kalori yang rendah, sehingga dapat digunakan untuk diet bagi penderita obesitas. Daun kelor mengandung protein sekitar 19-29% dan serat sekitar 16-24% terhadap bobot total daun kelor. Daun kelor juga dikenal merupakan sumber antioksidan. Daun kelor juga terbukti merupakan sumber asam folat dan asam lemak tak jenuh. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa daun kelor potensial untuk digunakan sebagai suplemen untuk mengatasi malnutrisi. Daun kelor telah banyak digunakan pada negara berkembang untuk meningkatkan status gizi masyarakat melalui program fortifikasi makanan.^{61,63}

Tanaman kelor juga mengandung banyak mineral yang berperan dalam proses pertumbuhan dan perkembangan tubuh. Kalsium merupakan salah satu mineral yang penting untuk pertumbuhan manusia. Daun kelor mengandung 1000 mg kalsium. Serbuk daun kelor memiliki kandungan kalsium yang lebih tinggi dibandingkan daun kelor segar. Serbuk daun kelor mengandung kalsium hingga lebih dari 4000 mg. Serbuk daun kelor juga dapat digunakan sebagai substitusi tablet zat besi untuk penderita anemia. Konsumsi harian bahan pangan yang mengandung zinc seperti kelor juga berperan dalam proses sintesis DNA dan RNA. Kandungan dan jumlah nutrisi yang terdapat pada polong, daun

segar, dan serbuk daun kelor dapat dilihat pada Tabel 2.1 dan 2.2. ^{60,62}

Tabel 2. 1 Perbandingan tingkat nutrisi daun kelor dengan produk kaya nutrisi lainnya⁶³

Daun Segar	Bubuk daun Kering
4 kali vitamin A dalam wortel	10 kali vitamin A dalam wortel
7 kali vitamin C dalam jeruk	½ vitamin C dalam jeruk
¾ besi dari bayam	25 kali besi dari bayam
3 kali potassium pada pisang	15 kali kalium dalam pisang
4 kali kalsium susu	17 kali kalium susu
2 kali protein di yogurt	9 kali protein yogurt

Tabel 2. 2 Kandungan dan jumlah nutrisi pada polong, daun segar, dan serbuk daun kelor per 100 gram⁶⁰

Kandungan nutrisi	Polong	Daun segar	Serbuk daun
Air (%)	86,9	75,0	7,5
Kalori	26	92	205
Protein (g)	2,5	6,7	27,1
Lemak (g)	0,1	1,7	2,3
Karbohidrat (g)	3,7	13,4	38,2
Serat (g)	4,8	0,9	19,2
Mineral (g)	2,0	2,3	-
Kalsium (K) (mg)	30	440	2003
Magnesium (Mg)	24	24	368
Fosfor (P) (mg)	110	70	204
Kalium (K) (mg)	259	259	1324
Tembaga (Cu)(mg)	3,1	1,1	0,57
Zat besi (Fe) (mg)	5,3	7,0	28,2
Sulfur (S) (mg)	137	137	870
Asam oksalat(mg)	10	101	1.6
Vitamin A (mg)	0,11	6,8	16,3
Vitamin B (mg)	423	423	-
Vitamin B1 (mg)	0,05	0,21	2,64
Vitamin B2 (mg)	0,07	0,05	20,5
Vitamin B3 (mg)	0,2	1,08	8,2
Vitamin C (mg)	120	220	17,3
Vitamin E	-	-	113

2.6.3 Kandungan Aktif Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*)

Daun kelor mengandung beberapa senyawa kimia dalam bentuk beberapa senyawa bioaktif yaitu vitamin, karotenoid, polifenol, asam fenolik, flavonoid, alkaloid, glucosinolat, isothiocyanat, tanin, saponin dan

oksalat. Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang dihasilkan dari metabolisme sekunder pada tanaman. Flavonoid utama pada *Moringa oleifera* yang meliputi quercetin, kaempferol glukosida, dan flavonoid malonat, menunjukkan aktivitas anti-inflamasi melalui penghambatan produksi NO pada makrofag yang distimulasi LPS.^{64,65}

Daun kering *Moringa oleifera* merupakan sumber senyawa polifenol, seperti flavonoid dan asam fenolik dan merupakan sumber flavonoid yang baik. flavonoid, yang disintesis di tanaman sebagai respon terhadap infeksi mikroba, memiliki cincin benzo- γ -pyrone sebagai struktur umum. Asupan flavonoid telah terbukti melindungi melawan penyakit kronis yang berhubungan dengan stres oksidatif, termasuk penyakit kardiovaskular dan kanker.^{31,35}

Flavonoid adalah golongan senyawa polifenol yang diketahui memiliki sifat sebagai penangkap radikal bebas, penghambat enzim hidrolisis dan oksidatif, dan bekerja sebagai antiinflamasi. Flavonoid bermanfaat untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektifitas vitamin C, antiinflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik. Penelitian yang dilakukan Alimsyah et al., (2020) untuk menguji aktivitas antioksidan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dengan DPPH menunjukkan konsentrasi IC50 sebesar 79 ppm yang dikategorikan antioksidan kuat, selain itu ekstrak daun kelor mengandung senyawa flavonoid yang memiliki atom H untuk didonorkan agar menetralkan oksidan sehingga memberikan aktivitas antioksidan yang tinggi.^{14,66,67}

Flavonoid utama yang ditemukan dalam daun *Moringa oleifera* adalah *myrecetin*, *quercetin* dan *kaempferol*, masing-masing dalam konsentrasi 5,8, 0,207 dan 7,57 mg/g dalam daun kering, pada konsentrasi 100 mg/100 g, sebagai *quercetin-3-O-β-dglucoside* (iso-quercetin atau isotrifolin). *Quercetin* adalah antioksidan kuat, dengan banyak sifat terapeutik. Senyawa *quercetin* bertindak sebagai antioksidan dikarenakan memiliki gugus hidroksil yang dapat mendonorkan atom hydrogen pada senyawa radikal bebas dan menstabilkan senyawa oksigen reaktif (ROS).^{68,69}

Penelitian lain yang mendukung mekanisme *Moringa oleifera* telah menunjukkan kemampuan yang sangat baik untuk melindungi dari kerusakan oksidatif karena kandungan polifenol, flavonoid dan flavonolnya yang sangat baik dan sumber antioksidan yang tidak beracun. *Moringa oleifera* mampu mencegah atau memperlambat oksidasi molekul lain secara umum dengan menjebak radikal bebas dan mengurangi perkembangan sitokin inflamasi karena kandungan fenoliknya yang tinggi.^{70,71}

Asam fenolik adalah subkelompok senyawa fenolik, berasal dari asam hidroksibenzoat dan asam hidroksisinamat, yang secara alami terdapat pada tumbuhan, dan senyawa ini memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, antimutagenik, dan antikanker. Pada daun kering, asam galat paling melimpah, dengan konsentrasi 1,034 mg/g berat kering. *Chlorogenic acid* (CGA) adalah ester asam dihydrocinnamic dan asam fenolat utama pada *Moringa oleifera*.^{70,72}

Fenolik merupakan senyawa yang memiliki efek anti oksidan yang dengan cara mensubstitusi ion hidroksil yang dengan cincin aromatik dan dapat membentuk kompleks khelat dengan ion logam sehingga mudah teroksidasi dan merupakan sarana untuk menyumbangkan elektron untuk menangkap radikal bebas. Penelitian yang dilakukan oleh Sankhalkar et al., 2016 menunjukkan korelasi peningkatan aktivitas antioksidan dengan peningkatan kandungan fenolik pada ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dan sebagai anti bakteri adalah karena fenol mengubah permeabilitas membran sitoplasma yang menyebabkan kebocoran nutrisi dari dalam sel sehingga sel bakteri akan mati atau terhambat pertumbuhannya dan mengendapkan protein dinding sel.^{70,71}

Tanin merupakan senyawa polifenol yang memiliki aktivitas sebagai antibiotik. Prinsip kerja tanin sebagai antibiotik adalah dengan cara membentuk kompleks dengan enzim ekstraseluler yang dihasilkan oleh patogen atau dengan mengganggu proses metabolisme patogen. Prinsip kerja tanin sebagai antibiotik adalah dengan cara membentuk kompleks dengan enzim ekstraseluler yang dihasilkan oleh patogen atau dengan mengganggu proses metabolisme patogen^{64,70}

2.7 Hyaluronic Acid

Asam hialuronat (HA/Hyaluronan/Hyaluronate) adalah polisakarida yang ditemukan dalam jaringan ikat tulang vertebra, asam glukuronat, dan N-asetilglukosilamin dan merupakan anggota dari Glukosamin (GAGs) dengan berat molekul tinggi antara 10^3 dan 10^4 kDa, dan panjang molekul 2-25 μm ,

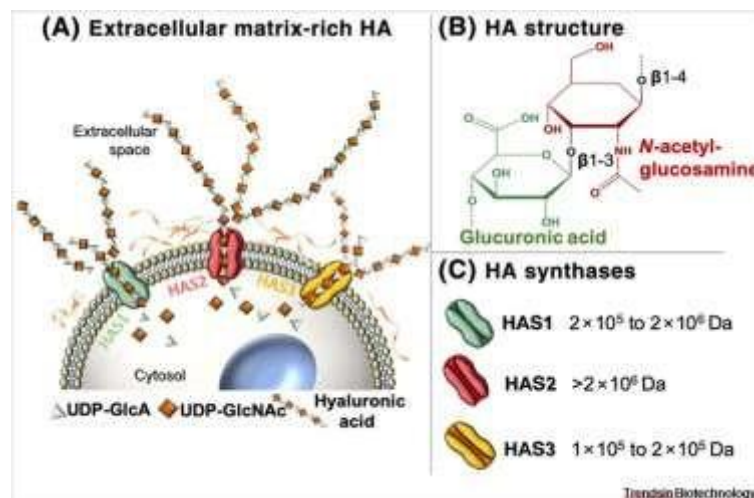
tidak mengandung gugus sulfat dan memiliki mekanisme sintesis yang unik, bermuatan negatif dan berbentuk cairan yang sangat kental. Asam hialuronat (HA) adalah polisakarida linier alami dari matriks ekstraseluler jaringan ikat, cairan sinovial, dan jaringan lain yang memiliki berbagai fungsi fisiologis dan struktural, yang meliputi interaksi seluler dan ekstraseluler, interaksi dengan faktor pertumbuhan dan pengaturan tekanan osmotik, dan pelumasan jaringan. Semua fungsi ini membantu menjaga integritas struktural dan homeostatis jaringan. ⁷³⁷⁴

Matriks ekstraseluler (ECM) adalah lingkungan 3D yang kaya dan kompleks yang terutama terdiri dari polimer bioaktif yang berbeda, seperti protein dan glikosaminoglikan (GAG), serta glikokonjugat seperti glikoprotein dan proteoglikan. Matriks ekstraseluler bertindak sebagai pendukung struktural dan fungsional untuk sel-sel di berbagai jaringan tubuh. Interaksi dinamis antara sel dan komponen Matriks Ekstraseluler (ECM) biofungsional mengatur aktivitas normal jaringan melalui aktivasi kaskade pensinyalan yang memodulasi perilaku seluler.

HA adalah salah satu konstituen utama ECM dan bertanggung jawab untuk mempertahankan homeostasis jaringan, dengan asumsi fungsi elemen pengisi ruang dalam jaringan ikat. Bergantung pada *Molecular weight* (Mw), glikosaminoglikan (GAG) ini memainkan fungsi fisiologis penting yang berbeda sebagai elemen struktural ECM, termasuk menjaga hidrasi jaringan, memodulasi difusi dan pertukaran ion dan biomolekul, dan memberikan dukungan mekanis untuk sel. Kemampuannya untuk berinteraksi dengan

biomolekul lain (misalnya, *proteoglycans* seperti *versican* dan *aggrecan*, dan protein seperti TGS-6 atau *fibronectin*) yang ada di lingkungan seluler juga memodulasi sifat fisik dari ECM melalui penataan ulang struktural yang berbeda.^{73,75}

HA menginduksi banyak respons seluler, terutama karena interaksinya dengan reseptor yang berbeda. Yang paling terkenal, dan banyak dijelaskan dalam literatur, adalah CD44 dan RHAMM. Namun, terdapat protein pengikat HA lainnya, seperti Toll-like Receptor 2 dan 4 (TLR-2,4), reseptor hyaluronan (HA) untuk endositosis (HARE), protein pengikat hyaluronan 1 (HABP1), dan reseptor endotel pembuluh limfatik untuk hyaluronan 1 (LYVE1). Selain itu, berat molekul HA dikaitkan dengan fungsi biologis yang berbeda: rantai pendek HA biasanya terkait dengan respons proinflamasi, aktivitas proangiogenik, dan migrasi serta proliferasi sel, sedangkan rantai terpanjang biasanya terkait dengan diferensiasi seluler dan efek antiinflamasi.^{75,76}



Gambar 2. 5 Sintesis dan Struktur Hyaluronan (A) Molekul Hyaluronan (HA) dengan berat molekul (Mw) berbeda diekstrusi dari sitoplasma ke matriks ekstraseluler melalui pori-pori HA synthases (HAS1-3), yang menghubungkan intraseluler dengan ruang ekstraseluler. (B) Struktur kimia HA disusun oleh N-acetylglucosamine dan unit pengulangan asam glukuronat, dihubungkan oleh ikatan glikosidik β 1-3 dan β 1-4. (C) Mw khas disintesis oleh tiga HAS yang berbeda. Singkatan: Asam glukuronat (GlcA), N-asetil glukosamin (GlcNAc). (79)

2.7.1 Peran Hyaluronic Acid pada Periodontitis

Jaringan ikat periodontal memiliki struktur fibrillar, seperti kolagen, serat elastis dan retikuler dalam matriks amorf dari glikosaminoglikan. Hyaluronan memiliki banyak fungsi penting dalam mengatur ligament periodontal yang sehat. HA sering dikaitkan dengan molekul kolagen atau proteoglikan yang mendukung elastisitas, ketahanan, dan pelumasan matriks ekstraseluler. Fungsinya sangat penting dalam perkembangan atau perkembangbiakan sel secara cepat di dalam tubuh karena memudahkan migrasi sel. HA merupakan elemen kunci dari jaringan lunak periodontal (ligamen gingiva dan periodontal) dan jaringan keras (tulang alveolar dan sementum) dan memiliki fungsi struktural dan fisiologis jaringan.^{76,77}

HA adalah komponen penting dari matriks ligamen periodontal dan memainkan berbagai peran penting dalam adhesi sel, migrasi dan diferensiasi yang dimediasi oleh berbagai protein pengikat HA dan reseptor permukaan sel seperti CD44. Selain itu, ukuran besar dan muatan negatif HA yang tinggi memungkinkannya untuk menyerap air hidrasi dalam jumlah besar dan memberikan tekanan yang signifikan ke jaringan sekitarnya, menghasilkan perluasan ruang ekstraseluler. Fungsi hyaluronan (HA) ini memberikan aksi buffering pada kekuatan gigitan pada ligamen periodontal. Ini juga memiliki efek bakteriostatik dan efek antiinflamasi yang berperan utama dalam tahap awal penyembuhan luka.^{77,78}

Asam hialuronat (HA) berperan dalam mengatur respons peradangan, seperti molekul asam hialuronat dengan berat tinggi yang disintesis oleh enzim sintesis hyaluronan di jaringan periodontal. Asam hialuronat dengan molekul berat tinggi akan terfragmentasi di bawah *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang merupakan radikal superoksida dan species hydroxyl radical yang terjadi pada penyakit periodontal yang diproduksi sebagai infiltrasi polimerfonuklear dan sel peradangan lainnya ke bakteri fagositosis, sehingga asam hialuronat juga memiliki kemampuan sebagai bakteriostatik, fungistatik, antiinflamasi, antiedema, osteokonduktif dan proangiogenesis yang mendorong penyembuhan luka di sebagian besar jaringan.⁷⁹

Gel HA dengan berat molekul tinggi mengurangi proliferasi sel pada sel epitel gingiva, fibroblas dan limfosit, meredakan proses inflamasi, dan memperbaiki lesi periodontal pada pasien dengan periodontitis kronis. Pada

penyakit periodontal, asam hialuronat bekerja dengan memperlemah ikatan sel sel jaringan yang mengalami infl amasi kronis sehingga mudah terlepas dan digantikan oleh regenerasi sel baru. Molekul molekul asam hialuronat mengurangi proliferasi sel epitel seperti fibroblas dan limfosit yang berperan aktif pada keadaan infl amasi kronis sehingga mempercepat regenerasi sel jaringan sehat yang baru. Sifat viskoelastik pada asam hialuronat dapat menghambat penetrasi bakteri dan virus pada luka paska operasi.^{77,78}

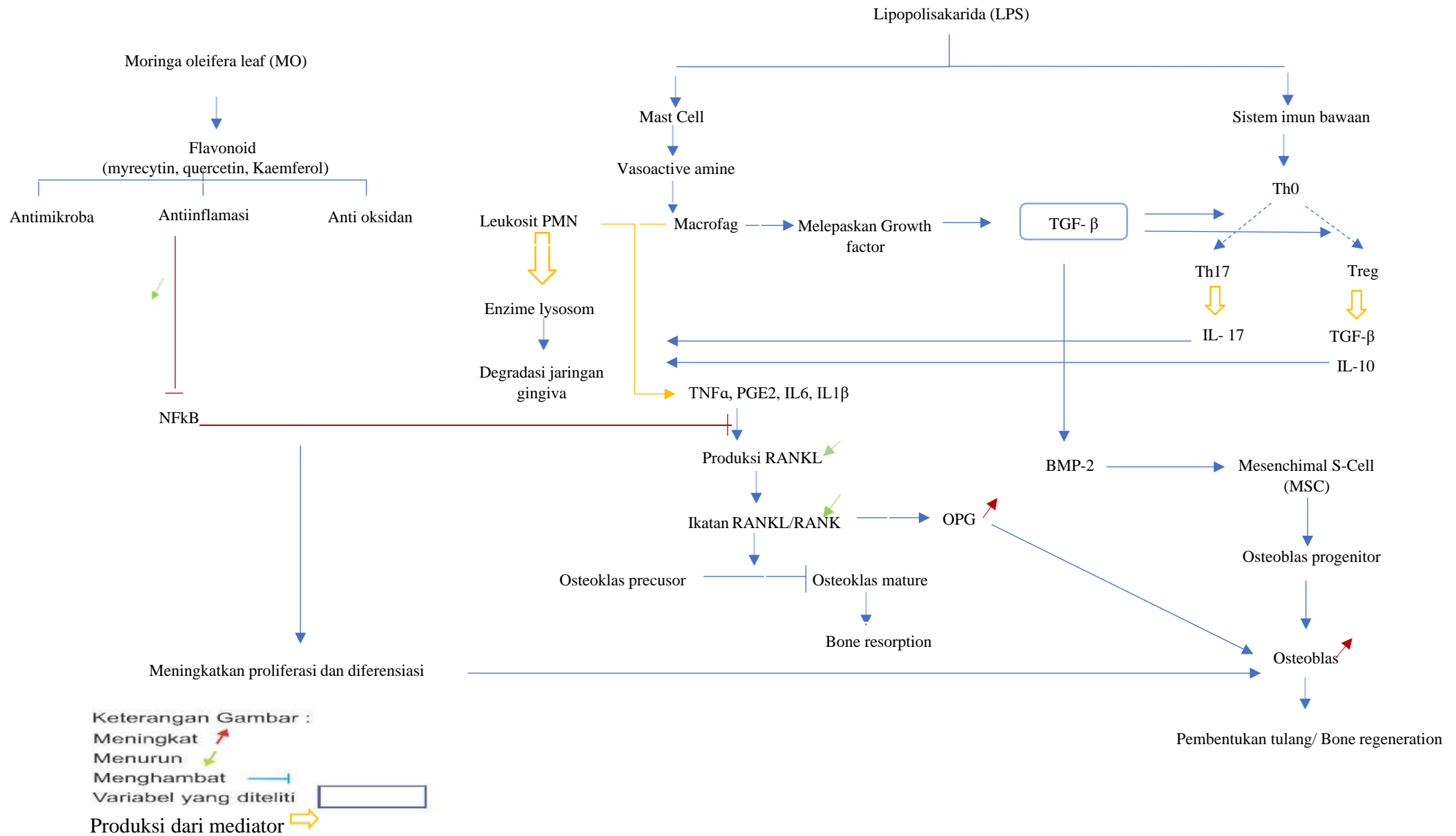
Berikut ini adalah beberapa penelitian mengenai efek antiinflamasi *Moringa oleifera* pada periodontitis:

NO	PENULIS	JUDUL	KESIMPULAN
1	Fang Wan et al. (2021) ³⁵	Moringa oleifera Lam. leaf extract safely inhibits periodontitis by regulating the expression of p38 α /MAPK14-OPG/RANKL	<i>Moringa oleifera</i> memberikan aktivitas anti-periodontitis yang sangat mungkin dengan menghambat jalur p38 α /MAPK14-OPG/RANKL yang tidak hanya mengubah ekspresi sitokin inflamasi tetapi juga secara signifikan mengurangi resorpsi tulang alveolar in vivo dan in vitro.
2	Sumintarti et al. (2022) ³¹	Assessment of the Anti-inflammatory Activities of the Moringa Leaf Extracts in Periodontitis Cases through IL-6 Cytokine Analysis in Wistar (Rattus novergicus)	Ekstrak <i>Moringa oleifera</i> dapat menurunkan ekspresi IL-6 pada reaksi inflamasi periodontitis
3	Rieuwpassa IE et al. (2022) ³³	The Effectiveness of Moringa Leaf Extract (Moringa Oleifera) Against Porphyromonas gingivalis Bacteria in Periodontitis Cases Through IL-1 Cytokine Analysis	Ekstrak <i>Moringa oleifera</i> dapat menurunkan ekspresi IL-1 pada reaksi inflamasi periodontitis
4	Sumintarti et al. (2023) ⁷²	Ethanollic Extract of Moringa oleifera Leaves Influences NF- κ B Signaling Pathway for periodontal tissue regeneration in rats	Ekstrak <i>Moringa oleifera</i> dapat menghambat ekspresi NF- κ B pada jalur inflamasi.
5	Rieuwpassa IE et al. (2023) ³⁴	The Influence Of Moringa Oleifera Leaf Extract On Periodontitis Cases Through Rankl Expression Analysis	Ekstrak <i>Moringa oleifera</i> dapat menghambat jalur inflamasi melalui penurunan ekspresi RANKL

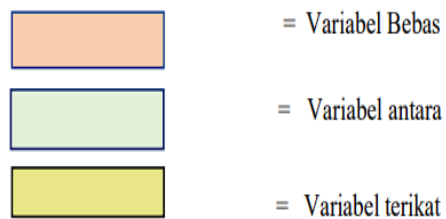
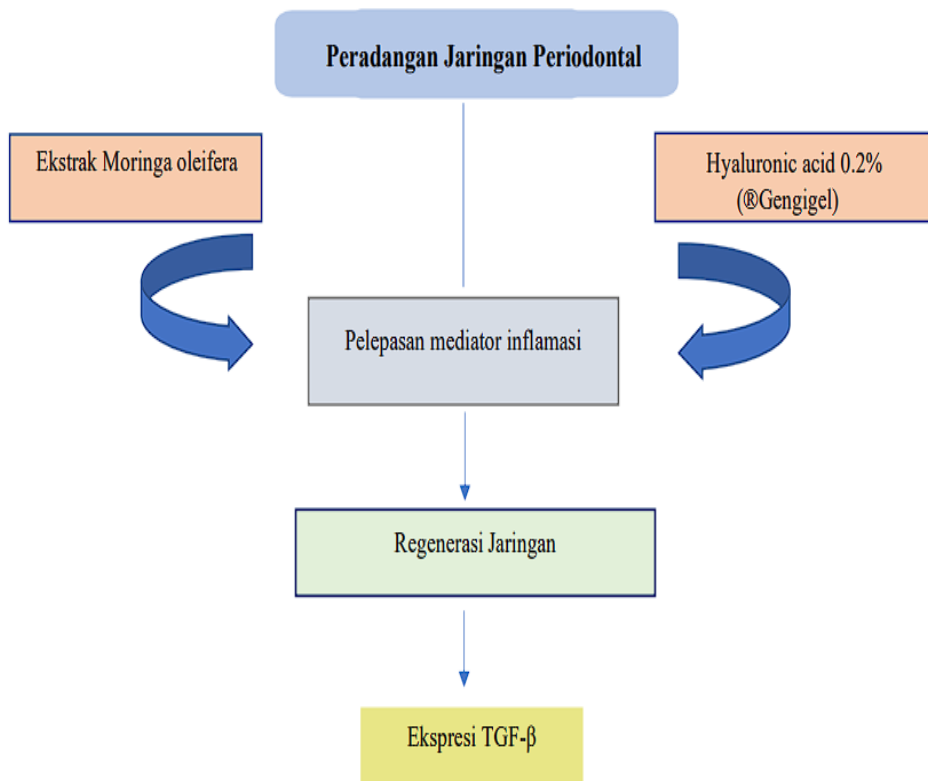
Berikut ini adalah beberapa penelitian mengenai penggunaan Asam hyaluronad (HA) pada periodontitis:

NO	PENULIS	JUDUL	KESIMPULAN
1	Rajan et al. (2014) ⁷⁴	Hyaluronic Acid as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Chronic Periodontitis. A Randomized Clinical Trail	Asam Hyaluronic (HA) memiliki efek menguntungkan pada kesehatan periodontal pada pasien dengan Periodontitis kronis. HA dapat menjadi kandidat yang cocok sebagai tambahan untuk terapi SRP pada pasien periodontitis kronis.
2	Gontiya et al. (2012) ⁸⁰	Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study	Penempatan gel HA 0,2% subgingival bersama dengan SRP memberikan peningkatan signifikan pada parameter gingiva. Namun, tidak ada manfaat tambahan yang ditemukan pada parameter periodontal. Secara histologis, situs percobaan menunjukkan berkurangnya infiltrat inflamasi, tetapi tidak signifikan secara statistik.
3	Mallikarjun et al. (2016) ⁸¹	Neutrophil Elastase Levels in the Gingival Crevicular Fluid Following Hyaluronan Gel Application in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Split-Mouth Study.	Asam Hyaluronic (HA) memiliki efek positif dalam memperbaiki kerusakan jaringan periodontal yang dikombinasikan dengan terapi SRP
4	Nguyen et al. (2021) ⁷⁹	Hyaluronic Acid 0.2% Application Enhanced Periodontitis Treatment in non-Surgical Phase	Aplikasi topikal gel HA pada poket periodontal setelah SRP memiliki efek menguntungkan pada pasien Periodontitis kronis yang membantu mengurangi plak bakteri Porphyromonas gingivalis (Pg), Treponema denticola (Td), Fusobacterium nucleatum (Fn), dan Tannerella forsythia lebih baik daripada perawatan non-bedah saja.
5	Sahayata et al. (2014) ⁷³	An evaluation of 0.2% hyaluronic acid gel (Gengigel (R)) in the treatment of gingivitis: A clinical & microbiological study.	Penurunan Gingival Index dan Probing Pocket Depth pada kelompok gel HA 0,2% dibandingkan kelompok kontrol

2.8 Kerangka Teori



2.9 Kerangka Konsep



2.10 Hipotesa

Penambahan ekstrak *Moringa oleifera* pada perawatan periodontitis memberikan efek terhadap peningkatan ekspresi TGF- β 1 dan mempercepat regenerasi jaringan.