

**EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO)
TERHADAP KEPADATAN KOLAGEN PADA *RATTUS
NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS**



NIR ETRIYANI

J035191008

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI PERIODONSIA

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO)
TERHADAP KEPADATAN KOLAGEN PADA *RATTUS
NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS**

TESIS

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



OLEH:

NIR ETRIYANI

J035191008

Pembimbing:

1. Prof.Dr.Hasanuddin Thahir, drg., MS., Sp.Perio (K)
2. Prof. Dr. Rasmidar Samad, drg., MS.

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

2022

**EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO)
TERHADAP KEPADATAN KOLAGEN PADA *RATTUS
NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS**

OLEH:

NIR ETRIYANI

J035191008

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

Makassar, 1 Maret 2022

Pembimbing 1

Pembimbing 2



Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., MS., Sp. Perio (K)
Nip. 195811101986091002



Prof. Dr. Rosmidar Samad, drg., MS.
Nip. 195704221986032001



Prof. Dr. Sri Oktawat, drg., Sp. Perio (K)
Nip. 19641003199002 2 001

PENGESAHAN UJIAN TESIS

EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO) TERHADAP KEPADATAN KOLAGEN PADA *RATTUS* *NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS

OLEH:

NIR ETRIYANI

J035191008

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

Makassar, 1 Maret 2022

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Pembimbing 1

Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., MS., Sp. Perio (K)
Nip. 195811101986091002

Pembimbing 2

Prof. Dr. Rasmidar Samad, drg., MS.
Nip. 195704221986032001

Ketua Program Studi (KPS)
PPIGS Periodonsia FKG-UNHAS

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

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin

Prof. Muhammad Rusli, drg., M.Kes., Ph.D., Sp. BM (K)
Nip. 197307022001121001

TESIS

EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO) TERHADAP KEPADATAN KOLAGEN PADA *RATTUS* *NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS

OLEH:

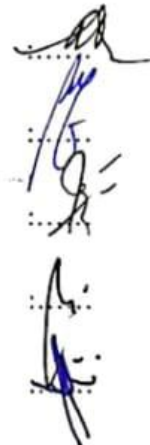
NIR ETRIYANI

J035191008

Telah disetujui

Makassar, 1 Maret 2022

1. Pembimbing I : Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., MS., Sp.Perio(K)
2. Pembimbing II : Prof. Dr. Rasmidar Samad, drg., MS.
3. Penguji I : Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio(K)
4. Penguji II : Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp.Perio(K)
5. Penguji III : Surijana Mappangara, drg., M.Kes., Sp.Perio(K)



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

Prof. Dr. Sri Oktawati drg., Sp. Perio (K)
Nip. 19641003 99002 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nir Etriyani

Stambuk : J035191008

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis ini merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 7 Maret 2022

Yang menyatakan



Nir Etriyani

4. Prof Dr. drg. Hasanuddin Thahir, MS, Sp. Perio (K) sebagai pembimbing pertama tesis yang selama ini sudah meluangkan waktunya untuk membimbing, mengarahkan dan mendorong penulis menyelesaikan tesis ini
5. Prof Dr. drg. Rasmidar Samad, MS sebagai pembimbing kedua tesis yang selama ini sudah meluangkan waktunya untuk membimbing, mengarahkan dan mendorong penulis menyelesaikan tesis ini
6. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp. Perio (K), Drg. Surijana Mappangara Sp. Perio (K), DR.drg. Arni Irawaty Djais, Sp.Perio (K) sebagai tim penguji yang telah banyak memberikan masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini
7. Suami dan Anak-anak yang tak henti-hentinya memberikan dukungan dan motivasi hingga terselesaikannya pendidikan ini
8. Seluruh staf pengajar pada program pendidikan dokter gigi spesialis yang telah memberikan ilmunya
9. Ibunda dan ayahanda tercinta yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan dan motivasi hingga terselesaikannya pendidikan ini
10. Saudara-saudaraku tersayang yang selalu mendukung dan memberikan semangat hingga terselesaikannya masa pendidikan ini.
11. Terimakasih yang tak terhingga khusus **drg. Sitti Raoda Juanita Ramadhan** atas segala kesabaran dan pengertian dalam membantu penyusunan tesis.
12. Teman seperjuangan dalam menyelesaikan penelitian ini, drg. Ayu Rahayu dan drg. Afdalia Annisa, terimakasih atas pengertian dan kesabarannya dalam menemani, mendukung dan memberikan semangat selama proses penelitian berlangsung

13. Kepada teman-teman seperjuangan TITU drg. Muhammad Yudin, drg. Azizah, drg. Nurhadijah Radja, drg. Dian Eka Satya, drg. Sherly Endang, drg. Jennifer Tjokro, drg. Sri Wahyu Putri, atas segala dukungan dan perhatiannya hingga dapat terselesaikannya pendidikan spesialis ini bersama-sama
14. Seluruh staf dan karyawan bagian periodonsia dan RSGM Halimah dg. Sikati yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas bantuannya selama menjalani pendidikan
15. Teman kost Dian squad drg. Fitrah, drg. Sari, drg. Ika, drg. Eka, drg. Nasrudin terimakasih atas dukungan dan perhatiannya .

Semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan terkhusus pada bagian periodontologi.

Makassar, 7 Maret 2022

Nir Etriyani

EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL (VCO)* TERHADAP KEPADATAN KOLAGEN PADA *RATTUS NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS

Abstrak

Pendahuluan: Penyakit periodontal merupakan suatu penyakit inflamasi kronis yang menyebabkan kerusakan dari struktur pendukung gigi. Periodontitis merupakan penyakit periodontal dengan prevalensi yang tinggi di seluruh dunia dan terdapat 74,1% kasus periodontitis yang ada di Indonesia (RISKESDAS 2018). Keparahan periodontitis berkorelasi positif dengan *oral hygiene* yang buruk, yaitu adanya timbunan plak bakterial pada karang gigi subgingival (dalam poket periodontal). Bakteri yang menyebabkan kerusakan jaringan periodontal pada periodontitis disebabkan oleh karena bakteri *red complex* yang merupakan bakteri patogen. Bakteri *red complex* terdiri dari *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, dan *Tannerella forsythia*. Perawatan pada periodontitis dapat berupa initial terapi yaitu *scaling and root planing (SRP)*, dan biasanya disertai dengan terapi tambahan berupa *local drug delivery* seperti gel *metronidazole* untuk meningkatkan hasil perawatan. Namun, pemberian obat antibiotik secara umum memiliki potensi resiko terjadinya resistensi bakteri, infeksi oportunistik, dan kemungkinan alergi. Bahan alam yang banyak terdapat di Indonesia adalah pohon kelapa (*Cocos Nucifera*) dan dapat diolah menjadi *Virgin Coconut Oil (VCO)*. *VCO* dapat digunakan sebagai bahan alternatif pengganti antibiotik karena mengandung bahan aktif seperti asam laurat, *flavanoid* dan *tocopherol* yang bersifat anti inflamasi dan antibakteri yang dapat mempercepat proses penyembuhan. Beberapa penelitian menyebutkan aplikasi gel *VCO* mampu mempercepat proses penyembuhan luka. Penelitian ini dilakukan untuk melihat efektifitas aplikasi gel *VCO* terhadap regenerasi jaringan periodontal *Rattus Norvegicus* yang mengalami periodontitis.

Metode: Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *post-test only control group*. Gel *VCO* dibuat dari buah kelapa segar yang diolah menjadi *VCO* dengan melakukan fermentasi secara alami, yang kemudian dicampurkan dengan *NaCMC* yang ditambahkan *Treatanolamin (TEA)* dan dilarutkan dengan gliserin untuk mendapatkan *VCO* yang berbentuk gel. Subjek penelitian ini adalah 30 ekor *Rattus Norvegicus* jantan yang diinduksi periodontitis dengan cara melakukan pemasangan *silk ligature* pada gigi anterior bawah dan menyuntikkan bakteri *P. Gingivalis ATCC 33277* ke dalam sulkus gingiva. *Rattus Norvegicus* kemudian dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok perlakuan kombinasi *scaling and root planing (SRP)* dan gel *VCO*, kelompok kontrol positif dilakukan *SRP* dan pemberian gel *metronidazole* 25%, dan kelompok kontrol negatif hanya dilakukan *SRP* saja. Dan pada hari ke-3 dan ke-7 dilakukan *sacrificed* dan pengambilan sampel rahang untuk melihat kepadatan kolagen pada proses regenerasi jaringan periodontal. Data hasil penelitian kemudian dianalisis dengan bantuan program analisis data IBM SPSS Statistic versi 21 dengan nilai signifikan $p < 0.05$.

Hasil : Hasil analisa data menunjukkan adanya perbedaan peningkatan rata-rata jumlah kepadatan secara signifikan dengan nilai $p < 0.05$ pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan positif pada hari ke-3 dan hari ke-7.

Simpulan: Hasil penelitian menunjukkan Gel *VCO* terbukti efektif dalam meningkatkan jumlah kepadatan kolagen pada jaringan periodontal *Rattus Norvegicus* yang mengalami periodontitis bila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang menggunakan bahan gel *metronidazole* 25% dan kelompok kontrol negatif. Pemberian gel *VCO* yang mengandung asam laurat, *flavonoid*, dan *tocopherol* yang bersifat anti-inflamasi, antibakteri dan antioksidan dapat mempercepat proses regenerasi jaringan periodontal

Kata Kunci: Periodontitis, *Virgin Coconut Oil*, regenerasi jaringan periodontal

EFFECTIVENESS VIRGIN COCONUT OIL (VCO) ON COLLAGEN DENSITY OF *RATTUS NORVEGICUS* INDUCED PERIODONTITIS

Abstract

Introduction

Periodontitis is a periodontal disease with a high prevalence worldwide and there are 74.1% of periodontitis cases in Indonesia (RISKESDAS 2018). The main etiology of periodontitis is a plaque on the tooth surface in the form of a thin layer of biofilm containing a collection of pathogenic microorganisms, especially anaerobic gram-negative bacteria such as *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella Forsythia*, *Prevotella intermedia* which can produce toxic materials. Treatment of periodontitis can be in the form of initial therapy, namely scaling and root planing (SRP), and is usually accompanied by additional therapy in the form of local medication such as metronidazole gel to improve treatment outcomes. However, the administration of antibiotics, in general, has a potential risk of bacterial resistance, opportunistic infections, and possible allergies. Natural ingredients that are widely available in Indonesia are coconut trees (*Cocos Nucifera*) and can be processed into Virgin Coconut Oil (VCO). VCO can be used as a substitute for antibiotics because it contains active ingredients such as lauric acid, flavonoids, and tocopherols which are anti-inflammatory and antibacterial and can accelerate the healing process. Several studies have stated that the application of VCO gel can accelerate the wound healing process. This study was conducted to see the effectiveness of VCO gel application on the regeneration of the periodontal tissue of *Rattus Norvegicus* who had periodontitis.

Methods: The type of research used is an experimental laboratory with a post-test-only control group research design. VCO gel is made from fresh coconut which is processed into VCO by natural fermentation, which is then mixed with NaCMC with Treatanolamine (TEA) added and dissolved with glycerin to get VCO in the form of a gel. The subjects of this study were 30 male *Rattus Norvegicus* induced periodontitis by inserting a silk ligature on the lower anterior teeth and injecting *P. gingivalis* ATCC 33277 bacteria into the gingival sulcus. *Rattus Norvegicus* was then divided into 3 groups, namely the combined scaling and root planing (SRP) and VCO gel treatment group, the positive control group received SRP and 25% metronidazole gel, and the negative control group only received SRP. And on the 3rd and 7th days sacrificed and jaw samples were taken to see the number of fibroblasts in the regeneration process of periodontal tissue. The research data were then analyzed with the help of the IBM SPSS Statistics version 21 data analysis program with a significant value of $p < 0.05$.

Results: Results Data analysis showed that there was a significant difference in the average increase in the number of collagen with p-value of <0.05 in the treatment group compared to the negative and positive control groups on day 3 and day 7.

Conclusion: The results showed that the VCO gel proved to be effective in increasing the number of collagen in the periodontal tissue of *Rattus Norvegicus* who had periodontitis when compared to the positive control group using 25% metronidazole gel and the negative control group. Giving VCO gel containing lauric acid, flavonoids, and tocopherols which have anti-inflammatory, antibacterial, and antioxidant properties can accelerate the process of regeneration of periodontal tissue.

Keywords: Periodontitis, *Virgin Coconut Oil*, regeneration of periodontal tissue

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR	vi
KATA PENGANTAR	viii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
BAB I PENDAHULUAN	
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
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Periodontitis	
2.2.1 Etiologi dan pathogenesis periodontitis	8
2.2.2 Perawatan periodontitis	11
2.2.3 Fase Penyembuhan Jaringan lunak	15
2.2 Kolagen	
2.2.1 Definisi Kolagen	19
2.2.2 Struktur Kolagen	19
2.2.3 Fungsi Kolagen	21
2.2.4 Sintesa Kologen	22

	2.3 Virgin Coconut Oil (VCO)	24
	2.4 Kolagen dan VCO	26
BAB III	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
	3.1 Kerangka Teori	29
	3.2 Kerangka Konsep	30
	3.3 Hipotesis	31
	3.4 Keterbatasan Penelitian	31
BAB IV	METODE PENELITIAN	
	4.1. Jenis dan disain Penelitian	32
	4.2. Waktu Dan Tempat Penelitian	32
	4.3. Besar Sampel Penelitian	32
	4.4. Kriteria Penelitian	33
	4.5 Definisi Operasional	34
	4.6 Alat dan Bahan	35
	4.7 Tahapan Penelitian	36
	4.8 Prosedur Penelitian	38
	4.9 Tahapan pengamatan	40
	4.10 Analisa data	40
	4.11 Alur Penelitian	47
BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN	
	5.1 Hasil Penelitian	42
	5.1 Pembahasan	48
BAB VI	SIMPULAN DAN SARAN	53
	DAFTAR PUSTAKA	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Spektrum kadar gel <i>VCO</i> dalam 100 gram gel <i>VCO</i>	43
Gambar 2. Diagram batang ekspresi kepadatan kolagen	45
Gambar 3. Gambaran Histologi Hari Ke-3	45
Gambar 4. Gambaran Histologi Hari Ke-7	46

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rata-rata perbandingan jumlah ekspresi kolagen antar seluruh kelompok penelitian pada pengamatan histologi	47
Tabel 2. Nilai Rata-rata ekspresi kepadatan kolagen pengamatan histologi kelompok kontrol negatif, kontrol Positif dan kelompok perlakuan hari ke-3	48
Tabel 3. Nilai Rata-rata ekspresi kepadatan Kolagen pengamatan histologi kelompok kontrol negatif, kontrol Positif dan kelompok perlakuan hari ke-7	48
Table 4. Nilai Rata-rata ekspresi kepadatan kolagen pengamatan histologi antara hari ke-3 dan hari ke-7	49

DAFTAR LAMPIRAN

1. Lembar Persetujuan Etik Penelitian	62
2. Foto Penelitian	63
3. Hasil Uji Kandungan	66
4. Hasil Pemeriksaan Histologi	71
5. Hasil Analisa Data Penelitian	72

DAFTAR SINGKATAN

CEJ	: Cemento Enamel Junction
ECM	: Ekstraseluler Matriks
FMLP	: N-Formil Methionylleucyl-Phenylalanine
HDL	: High Density Lipoprotein
HE	: Harris Hematoxylin Eosin
HVCO	: Hydrolyzed Virgin Coconut Oil
IL-1	: Interleukin-1
IL-4	: Interleukin-4
IL-6	: Interleukin-6
LCT	: Long Chain Triglyceride
LDD	: Local Drug Delivery
LDL	: Low Density Lipoprotein
LPS	: Lipopolisakarida
MCFA	: Medium Chain Fatty Acid
MCT	: Medium Chain Triglyceride
MMP	: Matriks Metalloproteinase
NA CMC	: Natrium Caboxymethyl Cellulose Sodium
PG	: Porphyromonas Gingivalis
PGE2	: Prostaglandin E2
SCT	: Short Chain Triglyceride
SRP	: Scaling And Root Planing
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor Alpha
TGF- β	: Transforming Growth Factor Beta
VCO	: Virgin Coconut Oil
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit periodontal merupakan suatu penyakit inflamasi kronis yang menyebabkan kerusakan dari struktur pendukung gigi. Penyakit periodontal biasanya terjadi pada dewasa namun bisa juga terjadi pada remaja atau anak-anak. Penyakit periodontal merupakan penyakit yang banyak diderita, dengan prevalensi antara 10% dan 60% populasi dewasa. Pada fase awal penyakit periodontitis tidak terdeteksi karena tidak adanya keluhan, apabila penyakit ini tidak ditangani akan menyebabkan gangguan fungsi, penampilan, rasa sakit dan kehilangan gigi. Penyakit periodontal ini terbagi menjadi gingivitis, periodontitis kronis, agresif periodontitis, periodontitis yang berhubungan dengan penyakit sistemik, dan periodontitis nekrosis^{(1),(2)}

Tingkat kesadaran yang kurang akan kesehatan rongga mulut terlihat dari prevalensi periodontitis terutama di Indonesia masih terbilang tinggi. Prevalensi untuk jaringan periodontal sehat sebesar 4,79% atau 34614 orang sedangkan jaringan tidak sehat sebesar 95,21% atau 687715 orang. Data RISKESDAS 2018 menunjukkan persentase kasus periodontitis di Indonesia sebesar 74,1%.⁽³⁾

Tingkat keparahan periodontitis dilihat dari Jumlah kerusakan jaringan biasanya sepadan dengan tingkat keparahan plak pada gigi, host, dan faktor resiko lainnya. Sehingga bisa dikatakan bahwa penyakit periodontal ringan ditandai

adanya peradangan gingiva (*gingivitis*) dan poket gingiva, yang terbentuk karena karena rusaknya perlekatan gingiva (*loss of gum attachment*) dengan akar gigi. Sedangkan periodontitis yang parah tergantung pada seberapa banyak gigi yang terinfeksi dan keparahan penyakit dapat dilihat dari kedalaman poket, kehilangan perlekatan klinis, dan kehilangan tulang alveolar pada gigi yang terinfeksi. Periodontitis parah ditandai oleh kerusakan progresif ligament periodontal dan tulang alveolar (*alveolar bone loss*) yang menyebabkan gigi goyang dan mudah tanggal.^{(4),(5)}

Keparahan periodontitis berkorelasi positif dengan *oral hygiene* yang buruk, yaitu adanya timbunan plak bakterial pada karang gigi subgingival (dalam poket periodontal). Bakteri yang menyebabkan kerusakan jaringan periodontal pada periodontitis disebabkan oleh karena bakteri *red complex* yang merupakan bakteri pathogen utama pada penderita periodontitis pada pasien dewasa, bakteri *red complex* terdiri dari *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, dan *Tannerella forsythia*.^{(6),(7)}

Perawatan periodontal dilakukan secara bedah dan non bedah. Perawatan non bedah dilakukan fase initial terapi merupakan terapi periodontal tahap awal yang bertujuan untuk menghilangkan biofilm dan deposit mineral dipermukaan gigi yang merupaka dasar dan penentu dari terapi periodontal, yang meliputi *scaling and root planing (SRP)*. Terapi tambahan dapat dilakukan untuk menunjang perawatan periodontitis dengan pemberian anti inflamasi dan antibiotik dapat dilakukan secara sistemik maupun secara lokal atau topikal, namun penggunaan obat-obatan yang terus-menerus akan menyebabkan efek samping, seperti gangguan pada saluran cerna

pada obat anti-inflamasi, hipersensifitas, gangguan saraf, dan resistensi bakteri terhadap antibiotik.⁽⁸⁾ Salah satu antibiotik yang sering digunakan dalam perawatan periodontal adalah metronidazol. Metronidazol merupakan golongan antibiotik yang efektif terhadap bakteri gram negatif (anaerob) yang memiliki kemampuan mengeliminasi bakteri anaerob.⁽⁸⁾

Proses penyembuhan periodontitis merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai faktor, baik itu faktor eksternal maupun faktor internal untuk regenerasi jaringan, proses ini prinsipnya sama dengan proses penyembuhan luka. Dimana pada tahap awal terjadi inflamasi, proliferasi, maturasi terjadi peningkatan jumlah sel jaringan ikat yang baru dan fase remodeling yang ditandai terbentuknya fibroblas dan sintesa kolagen. Kolagen adalah protein utama yang paling banyak ditemukan di dalam tubuh manusia, berbentuk serat dan merupakan bagian penting dari jaringan ikat yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka. Kolagen termasuk jaringan pengikat, yang tersusun atas fibril kolagen. Fibril kolagen terdiri atas sub unit polipeptida yang disebut tropokolagen yang terdiri atas tiga rantai α -polipeptida yang saling silang (berpilin atau triple helix) dan membentuk bagian penting dari *Matrix Extracelullar* bersama dengan *glikosaminoglikan*, *proteoglikan*, *laminin*, *fibronektin*, *elastin*, dan komponen-komponen seluler. Peningkatan kolagen paralel dengan peningkatan ekspresi dari enzim yang berperan pada proses remodelling *matriks ekstraseluler*, khususnya *metalloproteinase matriks* (MMP).⁽⁹⁾

Matriks ekstraseluler pada ligamen periodontal terdiri dari dua komponen utama, yaitu serat dan substansi dasar. Komponen serat berperan dalam hal menjaga daya regang jaringan, sedangkan substansi dasar berfungsi untuk menahan kekuatan

kompresi. Pada jaringan periodontal, dapat ditemukan kolagen bentuk fibril tipe I, III, IV, V, VI, dan XII, yang terbanyak adalah kolagen tipe I, terdapat di ligamen periodontal sekitar 80%, sedangkan kolagen tipe III yang berfungsi untuk kematangan jaringan ikat, jumlahnya kurang lebih 20% dari jumlah total kolagen. Kolagen memodulasi sel inflamasi dalam pembentukan fibroblast ke area luka yang tampak dengan peningkatan jumlah sintesis kolagen sepuluh jam setelah terbentuknya luka. Kepadatan kolagen dapat digunakan sebagai penanda awal pembentukan matriks dalam penyembuhan jaringan⁽⁹⁾

Indonesia memiliki sumber-sumber alam tanaman alami yang bisa menjadi alternatif bahan obat sebagai pendekatan pelengkap dalam proses penyembuhan luka, salah satunya buah kelapa yang sering digunakan dan dikonsumsi sebagai bahan makanan. Minyak kelapa murni merupakan salah satu hasil olahan dari buah kelapa (*Cocos nucifera*). Minyak kelapa murni atau *Virgin Coconut oil* (VCO) merupakan salah satu bentuk olahan daging buah kelapa yang diproduksi dari santan kelapa dengan cara mekanis atau alami, dengan atau tanpa pemanasan, tanpa penyulingan kimia, pemutihan, dan pewarnaan. *Virgin Coconut oil* (VCO) mengandung senyawa aktif seperti antioksidan, asam amino, asam lemak esensial, dan senyawa fenol⁽¹⁰⁾ *Virgin Coconut oil* (VCO) berperan dalam menurunkan kolesterol, dan trigliserida darah, sebagai faktor pembekuan darah, mencegah oksidasi *low-density lipoprotein* (LDL), merangsang insulin, dan pembakaran nutrisi makanan menjadi energi⁽¹⁰⁾

Virgin Coconut Oil (VCO) adalah minyak jenuh dengan asam lemak rantai sedang *Medium Chain Fatty Acid* (MCFA) seperti asam laurat (49%), asam kaprat

(7%), asam miristat (18%), asam palmitat (9%), asam stearat (2%), dan minyak tidak jenuh dalam jumlah kecil seperti asam oleat (6%), dan asam linoleat (2%). Kandungan Asam laurat dalam VCO akan dirubah menjadi monolaurin, sebuah senyawa monogliserida yang bersifat antibakteri dan antiinflamasi, dan antivirus.⁽¹¹⁾

Penelitian yang dilakukan oleh *Nevin dan Rajamohan* (2009) pada luka eksisi tikus wistar membuktikan bahwa VCO mampu meningkatkan proliferasi sel fibroblast sehingga. Penelitian dilakukan oleh *Jannah Tamara.dkk*, pada *Rattus Norvegicus* aplikasi VCO pada luka bekas yang dilakukan pencabutan gigi menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah sel fibroblas, VCO mampu meningkatkan 0,4 kali lebih banyak dibandingkan povidin iodine. Serta pemberian VCO dengan aplikasi per oral lebih efektif dan memberikan hasil yang signifikan terhadap jumlah sel fibroblas dibandingkan aplikasi topikal. Pengobatan luka dengan *Virgin Coonut oil* (VCO) dapat mempercepat penyembuhan, seperti yang ditunjukkan oleh penurunan waktu yang diperlukan untuk epitelisasi lengkap, dan tingkat lebih tinggi dari berbagai komponen. Luka yang diberi VCO secara topikal mengalami pergantian dan peningkatan kolagen.⁽¹²⁾

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk menggunakan buah kelapa segar yang kemudian diolah menjadi bahan *Gel virgin coconut oil* (VCO) yang dapat membantu proses peningkatan kepadatan kolagen pada pada hewan coba *Rattus norvegicus* yang diinduksi periodontitis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang di uraikan, pada penelitian ini menggunakan gel *Virgin Coconut Oil*, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah aplikasi *virgin cocout oil* (VCO) dalam bentuk gel dapat berpengaruh efektif untuk kepadatan kolagen pada *Rattus norvegicus* yang mengalami periodontitis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk melihat efektivitas gel *virgin coconut oil* (VCO) terhadap kepadatan kolagen pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi periodontitis.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Untuk melihat ekspresi kepadatan kolagen setelah aplikasi gel *virgin coconut oil* (VCO), gel metronidazole, dan tanpa perlakuan pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi periodontitis pada hari ke-3 dan ke-7.
- 2 Untuk melihat perbandingan ekspresi kepadatan kolagen setelah aplikasi gel *virgin coconut oil* (VCO), gel metronidazole, dan tanpa aplikasi gel pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi periodontitis pada hari ke-3 dan ke-7.

1.4 Manfaat Penelitian

a. Manfaat pengembangan ilmu :

1. Menambah pengetahuan ilmiah dan informasi tentang penggunaan gel *Virgin Coconut Oil (VCO)*.
2. Menjadi pertimbangan dalam perawatan regenerasi jaringan periodontal sebagai bahan alternatif dalam pengobatan periodontitis

b. Manfaat penelitian :

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkaya ilmu pengetahuan pada umumnya dan dibidang kedokteran gigi bagian periodonsia pada khususnya.
2. Penelitian ini diharapkan menjadi dasar pengembangan ilmu pengetahuan dan penelitian lebih lanjut.
3. Memberikan informasi terhadap pemanfaatan *Virgin Coconut Oil*, sebagai salah satu bahan alami yang dapat digunakan dalam pengobatan jaringan periodontal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Periodontitis

Penyakit periodontal merupakan suatu penyakit inflamasi kronis yang menyebabkan kerusakan dari struktur pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme tertentu yang ditandai dengan hilangnya perlekatan epitel, kerusakan ligamen periodontal, dan kerusakan tulang alveolar dan pembentukan poket. Penyakit periodontal merupakan penyakit yang paling banyak diderita, tetapi sering penyakit ini tidak terdeteksi karena tidak adanya keluhan yang ditimbulkan. Tingkat keparahan bervariasi antara individu, terlepas dari tingkat infeksi bakteri, menunjukkan bahwa respon inflamasi inang dapat berkontribusi terhadap keberadaan mikroorganisme^{(13), (14), (15)}

2.1.1 Etiologi dan Pathogenesis periodontitis

Etiologi periodontitis berasal dari sejumlah kelompok bakteri, terutama bakteri gram negatif (bakteri anaerob), yang mengkolonisasi daerah sub gingiva. Diantara bakteri spesifik seperti *Porphyromonas Gingivalis* (*p. gingivalis*), *Tannerella Forsythia*, *Treponema Denticola*, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, *Prevotella Intermedia*, *Fusobacterium Nucleatum*. Bahkan saat ini, disebut bakteri *Red kompleks* (*P. Gingivalis*, *Tannerella Forsythia*, *Treponema Tenticola*) sebagai faktor etiologi primer pada penyakit periodontal yang paling umum dari periodontitis kronis.⁽¹⁶⁾

Meskipun etiologi peritiodontitis disebabkan oleh bakteri, namun patogenesis dan progresinya dimediasi oleh imun. Jika stimulasi lokal dan respons imun host yang ringan adalah seimbang, maka imunologis dan respon imun akan mendominasi. Namun, jika patogenesitas lokal mikrobiota meningkat oleh kolonisasi patogen keystone yang terlalu mengaktifkan respon imun host, maka kerusakan jaringan dimulai. ⁽¹⁷⁾

Akumulasi bakteri memulai perubahan vaskular yang khas dari inflamasi yang menyebabkan kebocoran cairan dan migrasi yang aktif dari PMN atau neutrophil, keluar dari pembuluh darah dan kesulkus gingiva. Perubahan ini dimulai dari beberapa jam setelah akumulasi plak. Dalam beberapa hari limfosit menumpuk pada epitel junctional, dan fibroblas daerah tersebut menunjukkan perubahan morfologi. Bakteri dan produknya berinteraksi dengan epitel junctional dan masuk ke dalam jaringan ikat. Akumulasi bakteri, produk berat molekul rendah larut, seperti amina dan hidrogen sulfide dengan mudah melewati epitelium dan memulai perubahan inflamasi pada jaringan. Produk kemotaktik yang besar dari bakteri masuk ke jaringan dan mengaktifkan molekul adesi pada pembuluh darah kecil tepat dibawah epitel junctional pada sel inflamasi dan sel imun yang berada dalam darah. Proses ini menghasilkan masuknya secara bertahap dan berurutan dari populasi sel yang berbeda, dimulai dengan PMN dan dilanjutkan oleh makrofag dan limfosit. ⁽¹⁸⁾

Peningkatan jumlah leukosit yang besar, khususnya neutrophil, bermigrasi melalui epitel junctional, jaringan ikat, dan masuk ke dalam poket atau sulkus periodontal. Kolagen dan komponen lain dari matriks ekstraseluler sekitar pembuluh darah perifer hancur dalam darah. Bakteri yang tetap ada pada epitel junctional

berproliferasi meluas ke apikal sepanjang permukaan akar dan berubah menjadi ulserasi poket epitel. Sel T, makrofag, dan neutrofil semuanya ada dan diaktifkan meskipun lesi histologi didominasi oleh sel B. Sel B yang diaktifkan berdiferensiasi menjadi sel plasma penghasil antibodi. Ekspresi dari respon imun dan respon inflamasi pada jaringan periodontal dikendalikan secara lokal, karena pola antibodi lokal pada jaringan gingiva periodontitis berbeda dari pola sistemik yang kronis, peradangan yang berkepanjangan dan paparan endotoksin, beberapa mekanisme imun mulai berhenti dan mengalami kerusakan.⁽¹⁸⁾

2.2.2 Perawatan Periodontitis

Perawatan periodontitis dapat meliputi terapi bedah dan terapi non bedah dengan tujuan untuk menghentikan penjaralan penyakit, meminimalkan terjadinya kehilangan perlekatan lebih lanjut merawat gigi yang terganggu serta untuk menghilangkan plak biofilm dan menghilangkan pokket periodontal.⁽¹⁹⁾

Perawatan untuk periodontitis umumnya terbagi dalam dua kategori: 1) prosedur untuk menghentikan perkembangan penyakit yakni *initial fase therapy* yang terdiri dari *scaling, root planing*, peningkatan *oral hygiene*, bahkan mungkin diperlukan penyesuaian oklusal,⁽²⁰⁾ dan prosedur yang berikutnya yaitu 2) prosedur untuk meregenerasi struktur yang hancur oleh sebab penyakit. Pemeliharaan atau suportif terapi periodontal setelah pengobatan aktif adalah penting untuk mencapai hasil yang sukses.⁽²¹⁾

Perawatan secara bedah meliputi *pocket reduction surgery* dan koreksi anatomi/defek morfologi. *Pocket reduction surgery* terdiri dari reseksi dan

regeneratif. Reseksi seperti *gingivektomi*, *apically displaced* dan *undisplaced flap* dengan atau tanpa reseksi tulang. Sedangkan regeneratif seperti bedah flap dengan bahan cangkok tulang dan membran.⁽²²⁾

Terapi non-bedah terdiri dari tindakan menghilangkan plak, kontrol plak, skeling dan root planning supragingiva and subgingival, serta penggunaan obat-obatan, dan penggunaan herbal sebagai terapi tambahan. *Scaling*, *root planing* merupakan perawatan mekanis dari penyakit periodontal ditujukan untuk mengurangi atau menghilangkan ini plak dan kalkulus subgingiva, dan atau pengurangan melalui pembedahan poket periodontal yang akan mengurangi mikroba untuk sementara, tetapi tidak berpengaruh pada rasio sehat untuk penyakit terkait mikroba. Upaya untuk menekan mikrobiota subgingiva, sebanyak mungkin, mendukung perbaikan dan regenerasi periodonsium. Dalam berbagai penelitian klinis jangka pendek dan jangka panjang, pemberian obat-obatan yang dikombinasikan dengan kontrol plak supragingiva yang efektif, telah terbukti menjadi efektif.⁽²¹⁾

Terapi mekanis penunjang pada periodontitis termasuk pemberian obat-obatan antibiotika dan anti-inflamasi. Obat golongan *AINS* (Antiinflamasi Non Steroid) maupun *AS* (Anti-inflamasi Steroid) merupakan obat yang biasa digunakan sebagai anti-inflamasi. Akan tetapi penggunaan obat-obatan tersebut menunjukkan berbagai efek samping seperti tukak lambung, dispepsia, penyakit kardiovaskular, *cushing*, osteoporosis, menghambat pertumbuhan, immunosupresif dan *moonface* pada wajah. Adanya efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan obat anti-inflamasi jangka panjang maka perlu dicari alternatif bahan yang lebih aman antara lain berasal dari alam atau bahan herbal.⁽²³⁾

Salah satu perawatan non bedah yang dilakukan adalah pengobatan herbal. Pengobatan herbal adalah pengobatan yang berasal dari tumbuhan dan memiliki efek *therapiutic*. Produk herbal lebih disukai selain karena harga lebih murah atau bernilai ekonomis, dan mudah didapatkan. Selain itu, pengobatan herbal bekerja secara alami, dan lebih aman jika dibandingkan dengan pengobatan moderen yang pada umumnya dapat memberikan efek samping secara sistemik. Saat ini pengobatan dengan terapi melalui bahan-bahan herbal menjadi suatu alternatif perawatan untuk infeksi periodontal.⁽²⁴⁾

Konsep dari Melcher “ *compartmentalization*”, membagi jaringan menjadi dua kelompok untuk membantu regenerasi berdasarkan tahapan penyembuhan.⁽¹⁹⁾

Perawatan periodontal dibagi menjadi 4 fase yaitu:

1. Fase terapi sistemik, termasuk konseling merokok.
2. Fase awal terapi periodontal, yaitu terapi yang berhubungan dengan penyebab.
3. Fase terapi korektif, yaitu tambahan seperti pembendahan periodontal, dan atau terapi endodontik, pembedahan implan, restoratif, endodontik, perawatan prostetik.
4. Fase pemeliharaan/perawatan, yaitu terapi *periodontal suportif* (SPT)⁽²⁵⁾

Asosiasi periodontitis Amerika membuat daftar mengenai beberapa kondisi penyembuhan pada jaringan periodontal.

Proses penyembuhan setelah terapi periodontal terdiri dari :

- a. Perbaikan (*repair*). Penyembuhan luka oleh jaringan yang tidak sepenuhnya mengembalikan bentuk atau fungsi bagian tersebut.

- b. Regenerasi (*regeneration*). Reproduksi atau rekonstruksi jaringan yang hilang atau terluka.
- c. Regenerasi periodontal (*periodontal regeneration*). Restorasi atau pemulihan periodonsium yang hilang atau jaringan pendukung, termasuk pembentukan tulang alveolar baru, sementum baru (NC) dan ligament periodontal baru (PDL).
- d. Perlekatan baru (*new attachment*). Penyatuan jaringan ikat atau epitel dengan permukaan akar yang telah kehilangan perlekatannya. Perlekatan baru ini dapat berupa adhesi epitel atau adaptasi atau perlekatan jaringan ikat dan mungkin termasuk sementum baru.
- e. Perekatan (*reattachment*). Penyatuan kembali jaringan epitel dan jaringan ikat dengan permukaan akar (tidak terpapar oleh penyakit, tetapi dengan pengobatan).
- f. Regenerasi jaringan terpandu (*guided tissue regeneration*). Merupakan suatu proses meregenerasi struktur periodontal yang hilang melalui respons jaringan diferensial dan biasanya merujuk pada regenerasi perlekatan periodontal. Teknik barrier penghalang digunakan untuk mengeluarkan jaringan ikat dan gingiva dari akar dengan keyakinan bahwa mereka mengganggu regenerasi.⁽¹⁹⁾

2.2.3 Respon inflamasi

Respon tubuh terhadap produk bakteri dengan reaksi inflamasi sebagai mekanisme pertahanan awal (respon imun alami). Saat terjadi inflamasi, sejumlah sel host dan mediator proinflamasi berkumpul di daerah luka.

Sel *polymorphonuclear* (PMN) dalam bekuan mulai memfagosit bakteri, sel nekrotik, dan sisa-sisa platelet, kemudian makrofag bermigrasi keluar dari pembuluh

darah yang bocor dan mulai membersihkan luka dari sel-sel nekrotik. PMN bertahan 24 hingga 48 jam. Pada saat yang sama, makrofag melepaskan faktor pertumbuhan *Platelete Derivate Growth Factor* (PDGF), *Vascular Endotel Growth Factor* (VEGF), dan *Transforming Growth Factor β* (TGF β) yang menstimulasi lapisan jaringan di sekitarnya dan fibronektin seluler dengan fibrin, menjadi permukaan perlekatan untuk gelombang sel migrasi berikutnya sel fibroblas, endotel, dan epitel.

18,22

Interaksi antara mekanisme pro-inflamasi dan anti-inflamasi adalah kunci untuk menghindari kerusakan jaringan lebih lanjut dari respon inflamasi sistemik. Inti dari sel *PMN* berlobus tidak teratur atau polimorf, karena itu sel-sel ini disebut *neutrofil polimorfonuklear* (PMN). Sel-sel ini berkembang di dalam sumsum tulang. Bila dilepaskan ke dalam sirkulasi darah, waktu paruhnya dalam sirkulasi kira-kira 6 jam. Permillimeter kubik darah terdapat kira-kira 5000 neutrofil, kira-kira 100 kali dari jumlah ini tertahan dalam sumsum tulang sebagai bentuk matang yang siap untuk dikeluarkan bila ada sinyal. ⁽²⁶⁾

2.2.4 Fase Penyembuhan Jaringan Lunak

Penyembuhan periodontitis prinsipnya sama dengan penyembuhan luka. Penyembuhan luka adalah proses perbaikan yang meliputi kombinasi regenerasi dan pengendapan jaringan ikat. Regenerasi merupakan pertumbuhan sel atau jaringan yang menggantikan struktur yang hilang. ⁽²⁶⁾

Respon penyembuhan luka terjadi langsung sesaat setelah terjadinya luka. Penyembuhan luka yang normal merupakan serangkaian proses dinamis dan

kompleks yang melibatkan berbagai peristiwa seperti perdarahan, koagulasi, respon inflamasi, regenerasi, migrasi dan proliferasi jaringan ikat, serta remodeling. ⁽²⁷⁾

Terdapat tiga jenis sel yang berperan dalam proses penyembuhan. Pertama, sel epitel yang terus beregenerasi. Kedua, sel fibroblast dan endotel yang bereplikasi dengan kecepatan tinggi jika terdapat rangsangan untuk memulihkan jaringan. Ketiga, sel-sel odontoblas dan sistem saraf tepi. ⁽²⁸⁾

Proses penyembuhan luka melalui tiga fase dasar yaitu inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Inflamasi merupakan respon awal dari adanya luka pada jaringan tubuh. Tubuh melakukan suatu pertahanan dengan tujuan membatasi jumlah kerusakan dan mencegah terjadinya injuri lebih lanjut dan melibatkan rangkaian aktivitas enzim, pelepasan mediator inflamasi, ekstrasvasasi cairan dan perbaikan jaringan. Tahapan selanjutnya adalah proliferasi dimana terjadi migrasi dan proliferasi fibroblas dan sel endotel yang berlanjut dengan munculnya jaringan granulasi yang secara histologis dapat dilihat proliferasi fibroblast dan kapiler baru yang halus dalam matriks ekstraseluler yang longgar. ⁽²⁹⁾

Setelah fase pembekuan darah akan terjadi respon inflamasi yang bertujuan untuk mengeliminasi benda asing dan mengendapkan matriks ekstraseluler. Proses Inflamasi terjadi 24 jam pertama setelah luka terjadi dan berakhir pada 48 jam. ⁽³⁰⁾

Neutrofil akan menginvasi daerah luka, yang menandakan mulai terjadinya respon inflamasi yang ditandai dengan peningkatan aliran darah dan permeabilitas pembuluh darah, aktivasi reseptor nyeri dan permeabilitas pembuluh darah, aktivasi reseptor nyeri, dan aktifitas neutrofil dan sel darah putih lain yang mengeliminasi debris dan bakteri. Empat puluh delapan jam kemudian setelah terbentuknya luka, sel

makrofag akan menggantikan peran utama sel neutrofil dalam proses inflamasi. Sel Makrofag berhasil menghancurkan neutrofil yang mati dan eksudat lain yang ada pada daerah tersebut. ⁽³¹⁾

Pada fase inflamasi ditandai dengan adanya aktivitas sel neutrofil dan makrofag terjadi pada hari ke 0 sampai ke 3. Pada fase proliferasi ditandai dengan adanya fibroblas dan epitelisasi terjadi dari hari 3 hingga ke 14, sedangkan pada fase maturasi ditandai dengan terjadinya penyembuhan luka yang terjadi hari ke 7. ⁽³²⁾

Sel jaringan ikat yang sangat penting dalam maturasi dan penyembuhan jaringan yang rusak adalah fibroblas. Fibroblas adalah komponen selular primer jaringan ikat dan sumber sintesis utama dari matriks protein. Fibroblas akan menghasilkan kolagen yang akan membentuk struktur protein utama pada jaringan ikat yang memberi daya regang. ⁽³³⁾

Beberapa mediator inflamasi ditarik dan diaktifkan oleh fibroblas, yang fungsinya membantu sintesis, penyimpanan dan penyusunan matriks jaringan yang baru, sementara mediator lain memulai angiogenesis. Sitokin yang mengawali dan mempercepat formasi jaringan granulasi, sedangkan *growth factors* yang menarik fibroblas dalam tahap berikutnya pada penyembuhan luka. Sel makrofag merupakan salah satu sel inflamasi yang penting pada proses penyembuhan luka. ⁽³³⁾

Inflamasi kronis Secara histologis dapat dilihat dengan munculnya sel mononuklear dan jaringan granulasi. Periodontitis secara klinis ditandai dengan terjadinya kehilangan perlekatan yang secara histologis didominasi fibroblas dan sel neutrofil. Proses penyembuhan periodontitis merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai faktor, baik itu faktor eksternal maupun faktor internal. Proses

ini sendiri pada prinsipnya sama dengan proses penyembuhan luka. 24 jam pertama setelah inflamasi, terdapat peningkatan jumlah sel jaringan ikat yang baru, dalam hal ini didominasi oleh sel angioblas, tepat dibawah lapisan daerah yang mengalami peradangan. Pada saat proses inflamasi mulai berkurang, selanjutnya terjadi proses fibroplasia tahap awal yaitu proliferasi dan migrasi fibroblast didaerah tersebut. Pada hari ketiga, sejumlah fibroblast muda terlokalisir pada darah jejas. Fibroblas dalam jaringan berpindah dari tepi luka sepanjang benang-benang fibrin di luka. Sintesis kolagen oleh fibroblast dimulai relatif awal pada proses penyembuhan yaitu pada hari ketiga sampai kelima dan berlanjut terus sampai beberapa minggu tergantung ukuran luka. Pada hari kelima sampai hari ketujuh, sintesa kolagen oleh fibroblas mencapai titik puncaknya. Pada hari ke empat belas proses penyembuhan memasuki fase remodeling.⁽³⁴⁾

Respon tubuh terhadap produk bakteri dengan reaksi inflamasi sebagai mekanisme pertahanan awal (respon imun alami). Saat terjadi inflamasi, sejumlah sel host dan mediator proinflamasi berkumpul didaerah luka. Sel-sel host tersebut meliputi sel mast, neutrofil (PMN), makrofag, sel plasma, dan sel limfosit. Sel-sel host ini kemudian mensekresi sejumlah mediator proinflamasi (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12), yaitu sitokin yang membantu melawan bakteri dalam proses inflamasi. Jika sel host tidak mampu melawan bakteri maka respon imun adaptif akan teraktivasi. Apabila proses inflamasi ini terus berlanjut dan kadar keempat sel sitokin (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ) meningkat pada jaringan periodonsium, maka keempat sel-sel sitokin ini akan menstimulasi RANKL dan MCSF dan menunjukkan adanya peningkatan proses inflamasi dan destruksi jaringan periodonsium.⁽¹⁶⁾

Penyembuhan luka melalui jalur inflamasi merangsang sekresi mediator-mediator inflamasi antara lain *Interleukin-1*, *Interleukin-6*, *Prostaglandin-E* (PGE), *Tumor Nekrosis Alpha* (TNF- α), *Receptor Activator Nuclear Factor Ligand* (RANKL), dan *Matrix Metalloproteinase* (mmp-8, mmp-9 dan mmp-13) yang memperparah reaksi inflamasi kronis pada jaringan periodontal. Infiltrasi *polymorphonuclear* (PMN) memainkan peran sentral dalam peradangan dan menyebabkan kerusakan jaringan. Serat-serat kolagen menjadi rusak sehingga terbentuk suatu poket periodontal diantara gingiva dan gigi.⁽¹⁷⁾

Penyembuhan luka akibat rusaknya jaringan tubuh distimulasi oleh peristiwa dan kaskade untuk regenerasi jaringan. Berbagai protein faktor pertumbuhan, peptida, sitokin, merangsang peristiwa yang diperlukan untuk regenerasi, antara lain *Insulin like Growth Factor* (IL-1), *Transforming Growth Factor β* (TGF- β), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Vaskular Endotel Growth Factor* (VEGF).⁽¹⁷⁾

2.2 Kolagen

2.2.1 Definisi Kolagen

Kolagen adalah protein utama yang menyusun komponen *matriks ekstraseluler* dan merupakan protein yang paling banyak ditemukan di dalam tubuh manusia. Kolagen termasuk jaringan pengikat, yang tersusun atas fibril kolagen. Fibril kolagen terdiri atas sub unit polipeptida yang disebut tropokolagen yang terdiri atas tiga rantai α -polipeptida yang saling silang (berpilin atau triple helix) dan membentuk bagian penting dari *Extracellular Dermal Matrix* (EDM) bersama

dengan glikosaminoglikan, proteoglikan, laminin, fibronectin, elastin, dan komponen-komponen seluler.^{(35),(36)}

2.2.2 Struktur kolagen

Kolagen terdiri atas berbagai protein yang memiliki ciri tertentu dengan susunan molekul yang sama namun dengan rantai yang berbeda-beda dalam komposisi dan urutan asam aminonya.⁽³⁷⁾

Unit dasar kolagen yaitu tropokolagen, suatu molekul kolagen berbentuk batang dengan panjang 300 nm dan diameter 1,5 nm yang terdiri dari 3 rantai polipeptida (rantai α), masing-masing mengandung sekitar 1000 asam amino. Ketiga rantai polipeptida tersebut berikatan membentuk superhelix.⁽³⁸⁾

Serat kolagen terutama terdiri dari skleroprotein yang disebut kolagen yang komposisi utama dari asam amino adalah glisin (33,5%), prolin (12%), dan hidroksiprolin (10%). Asam amino hidroksisilin merupakan karakteristik khas dari kolagen karena sejauh ini tidak ditemukan pada protein jaringan lainnya. Hidroksiprolin ditemukan dominan pada kolagen tetapi juga terdapat elastin dalam jumlah kecil. Hidroksiprolin dan hidroksisilin memegang peranan penting dalam mempertahankan struktur dan kekuatan kolagen. Kolagen juga mengandung sejumlah kecil glukosa dan galaktosa (kurang dari 1% dari beratnya) oleh karena itu kolagen secara teknis juga merupakan sebuah glikoprotein.⁽³⁸⁾ Telah diketahui terdapat 12 jenis kolagen. Tipe protein kolagen yang paling umum adalah tipe I yang ditemukan di dalam dermis kulit, tendon, tulang, gigi, dan pada semua jaringan ikat.⁽³⁹⁾

Fibril dari kolagen tipe I merupakan komponen organik dominan dalam matriks tulang yang tersusun dalam lembaran atau jala.⁽⁴⁰⁾ Kolagen tipe II terdapat pada tulang rawan hialin dan elastin dalam diskus intrvertebralis dan korpus vitreus mata. Kolagen tipe III banyak terdapat di jaringan ikat longgar, dinding pembuluh darah, stroma berbagai kelenjar, limpa, ginjal, dan uterus. Kolagen tipe IV adalah bentuk khusus yang terbatas pada lamina basal epitel. Laminin dan proteoglikan heparin sulfat bersama dengan kolagen akan membentuk jaringan rapat dari filamen halus yang merupakan penyokong fisik dari epitel.⁽³⁷⁾ Beberapa tipe dari kolagen lain terdapat dalam jumlah kecil yang berperan penting dalam menentukan sifat fisik dari jaringan tertentu. Kolagen tipe I, II, dan III merupakan kolagen interstitial atau kolagen fibriler yang berjumlah paling banyak. Dimana kolagen tipe I sekitar 70%, kolagen tipe III sekitar 10% dan sisanya kolagen tipe V, VI, dan VII. ^{(35), (36)}

2.2.3 Fungsi kolagen

Kolagen memegang peranan utama yang sangat penting pada setiap tahap proses penyembuhan luka. Kolagen mempunyai kemampuan antara lain homeostasis, interaksi dengan trombosit, interaksi dengan fibronektin, meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, meningkatkan faktor pertumbuhan dan mendorong proses fibroplasias dan terkadang pada proliferasi epidermis.

Fungsi utama dari kolagen adalah sebagai penopang pada jaringan ikat. Setiap awal proses penyembuhan luka, kolagen tipe III adalah kolagen yang tampak pertama kali, yang kemudian seiring berjalannya waktu digantikan oleh kolagen tipe I ketika mulai proses pembentukan jaringan parut dan remodeling. Deposisi dan

remodeling kolagen berkontribusi dalam meningkatkan kekuatan tensil dari luka, dimana sekurang-kurangnya 3 minggu pasca perlukaan, kekuatan mencapai 70% dari kulit normal. ⁽³⁶⁾

2.2.4 Sintesis kolagen

Kolagen berisi asam amino spesifik-Glycine, prolina, hidroksiprolina dan arginin. Asam amino ini memiliki pengaturan yang biasa di masing-masing rantai tiga subunit kolagen ini. Urutan ini sering mengikuti pola yang Gly-Pro-X atau Gly-X-Hyp, mana X mungkin salah satu residu asam amino. ⁽⁴¹⁾

Prolina atau hidroksiprolina merupakan sekitar 1/6 dari total urutan. Glycine (Gly) ditemukan di hampir setiap residu ketiga. Glycine menyumbang 1/3 dari urutan berarti sekitar setengah dari urutan kolagen yang tidak glycine, prolina atau hidroksiprolina. Prolina (Pro) membuat sekitar 17% dari kolagen. ⁽⁴¹⁾

Kolagen juga memiliki dua turunan asam amino yang secara tidak langsung dimasukkan selama ترجمahan. Asam-asam amino yang ditemukan di lokasi tertentu relatif terhadap glisin dan diubah post-translationally oleh enzim yang berbeda, keduanya memerlukan vitamin C sebagai suatu kofaktor. Hidroksiprolina berasal dari prolina dan *Hydroxylysine* berasal dari lisin. Tergantung pada jenis kolagen, berbagai jumlah *hydroxylysines* yang glikosilasi. ⁽⁴²⁾ Isi tinggi glycine tidak ditemukan dalam protein globular kecuali dalam bagian yang sangat singkat dari urutan mereka. Karena glycine adalah asam amino terkecil dengan rantai samping tidak ada, itu memainkan peran unik dalam fibrosa protein struktural. Kortisol merangsang degradasi kolagen (kulit) menjadi asam amino. ⁽⁴²⁾

Kolagen Tipe I merupakan kolagen yang paling Banyak dalam tubuh, pembentukan terjadi di dalam dan diluar sel.⁽⁴³⁾

Pembentukan kolagen Tipe I di dalam sel :

1. Dua jenis rantai peptida dibentuk pada ribosom sepanjang *retikulum endoplasma kasar* (RER). Ini disebut rantai alpha-1 dan alpha-2. Rantai peptida ini (dikenal sebagai procollagen) memiliki peptida awal dan peptida sinyal.
2. Procollagen kemudian dilepaskan ke lumen RER. Kemudian sinyal peptida diurai di dalam RER dan rantai peptida yang sekarang disebut pro-alpha rantai.
3. Hidroksilasi dari prolin dan lisin asam amino terjadi di dalam lumen. Proses ini bergantung pada asam askorbat (Vitamin C) sebagai suatu kofaktor. Selanjut terjadi glikosilasi residu hydroxylysine.
4. Struktur triple helix dibentuk di dalam retikulum endoplasma dari setiap dua rantai alpha-1 dan satu jaringan alpha-2. Ini disebut procollagen.
5. Procollagen diangkut ke aparat golgi, dikemas dan disekresikan oleh exocytosis.

Pembentukan kolagen Tipe I Luar sel :

1. Peptida awal diurai dan tropocollagen dibentuk oleh procollagen peptidase.
2. Molekul-molekul tropocollagen ini berkumpul untuk membentuk kolagen fibril, melalui pembentukan ikatan pertautan kovalen silang oleh lysyl oksidase yang menghubungkan hydroxylysine dan residu lisin. Beberapa kolagen fibril membentuk serat kolagen.

3. Kolagen melekat pada membran sel melalui beberapa jenis protein, termasuk fibronectin dan integrin. ⁽⁴³⁾

2.3 *Virgin Coconut Oil (VCO)*

Kelapa adalah salah satu jenis tanaman yang termasuk ke dalam suku pinang-pinangan (*Arecaceae*). Semua bagian pohon kelapa dapat dimanfaatkan, mulai dari bunga, batang, pelepah, daun, buah, bahkan akarnya pun dapat dimanfaatkan. Buah merupakan bagian utama dari tanaman kelapa yang dimanfaatkan sebagai bahan industri. Beberapa komponen dari buah kelapa adalah sebagai berikut sabut, tempurung, daging buah dan air kelapa. Buah kelapa merupakan salah satu bahan baku pembuatan minyak nabati yang utama, daging buah kelapa kaya akan kandungan lemak, karbohidrat, protein dan vitamin. ⁽⁴⁴⁾

Pengolahan minyak kelapa dengan bahan baku kelapa segar telah lama dilakukan secara tradisional oleh petani kelapa. Akan tetapi dengan perkembangan industri pengolahan minyak kelapa secara tradisional dapat bersaing dengan pengolahan secara modern. Pengolahan secara modern dengan bahan baku kopra (daging buah kelapa dikeringkan melalui penjemuran dibawah sinar matahari atau pengeringan dengan metode pengasapan), hasil minyak yang diperoleh jauh lebih tinggi dibandingkan dengan cara tradisional tetapi belum siap dikonsumsi karena masih diperlukan tahapan proses penjernihan.

Virgin Coconut Oil (VCO) adalah minyak kelapa yang dihasilkan dari buah kelapa segar. *Virgin Coconut Oil* sendiri dihasilkan dari pengolahan daging buah kelapa tanpa melakukan pemanasan atau dengan pemanasan suhu rendah (metode

basah) sehingga menghasilkan minyak dengan warna yang jernih, tidak tengik dan terbebas dari radikal bebas akibat pemanasan. *Virgin Coconut Oil* merupakan salah satu bahan pangan sumber lemak yang saat ini banyak diminati karena khasiatnya bagi kesehatan. *Virgin Coconut Oil* bermanfaat bagi kesehatan tubuh, hal ini disebabkan *Virgin Coconut Oil* mengandung banyak asam lemak rantai menengah (*Medium Chain Fatty Acid / MCFA*).⁽¹¹⁾

Virgin Coconut Oil terdapat MCFA (*medium chain fatty acid*) dan 48-53% asam laurat. MCFA merupakan komponen asam lemak berantai sedang yang memiliki banyak fungsi, antara lain mampu merangsang insulin sehingga proses metabolisme glukosa berjalan normal. Asam laurat dan asam lemak jenuh berantai pendek, seperti asam kaprat, kaprilat, dan miristat yang terkandung dalam VCO dapat berperan positif dalam proses pembakaran nutrisi makanan menjadi energi. Fungsi lain dari zat ini, antara lain sebagai antivirus, antibakteri dan antiprotozoal.⁽⁴⁵⁾

Berdasarkan panjang rantai asam lemak maka terbagi menjadi tiga yaitu SCT (*short chain triglyceride*), MCT (*medium short triglyceride*), LCT (*long chain triglyceride*). Kandungan *Medium Chain Triglyceride* (MCT) pada VCO berupa asam laurat, flavonoid, dan tocopherol bersifat anti-inflamasi, yang dapat mencegah terjadinya infeksi dan kerusakan sel yang berlebihan. Asam laurat dalam VCO ini juga berkaitan dengan aktivasi sitokin $TGF-\beta$ yang akan menstimulasi fibronectin dalam pembentukan gumpalan benang fibrin yang kemudian menjadi kerangka reepitelisasi dan proliferasi fibroblast, yang dapat mempercepat proses penyembuhan pada inflamasi.⁽⁴⁶⁾

Kandungan senyawa aktif *Virgin Coconut Oil* seperti polifenol, tokoferol, sterol, dan squalen. Senyawa aktif tersebut bersifat antibakteri dan antioksidan. *VCO* juga mengandung asam laurat yang berfungsi sebagai antimikroba, antivirus, antifungi, dan anti bakteri. *Medium chain fatty acid* memiliki sifat antimikroba karena memiliki ikatan yang tidak terkoordinasi. *Medium chain fatty acid* banyak dalam bentuk tidak larut dan larut dalam lemak, sehingga *Medium chain fatty acid* mampu menembus membran semi permeabel bakteri dan masuk ke dalam sitoplasma. *Medium chain fatty acid* menurunkan pH yang bersifat basa, sehingga menekan enzim sitoplasma dan sistem transportasi makanan, yang menyebabkan kematian sel bakteri. ⁽⁴⁷⁾

Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa *VCO* yang yang dihidrolisis (*HVCO*) terbukti efektif untuk meningkatkan proliferasi sel dan proses penyembuhan luka. Aktivitas *Hydrolyzed Virgin Coconut Oil* (*HVCO*) untuk meningkatkan proliferasi dan ekspresi *cyclooxygenase-2* terhadap garis sel NIH 3T3 dalam proses penyembuhan luka. Penelitian lain yang dilakukan pada pasien rawat inap dengan luka ulkus diabetes mellitus yang dibandingkan antara pemberian NaCl 0,9% dan NaCl yang dikombinasikan dengan *VCO*, didapatkan terjadinya pengurangan luas permukaan luka pada kelompok kombinasi NaCl dan *VCO*, yang membuktikan bahwa *VCO* memberikan efek pada penyembuhan dermal dan epidermal, serta memberikan kekuatan pada jaringan epitel. ^{(12), (47)}

Pembuatan *VCO* telah banyak dilakukan oleh kalangan peneliti maupun masyarakat umum. Metode proses pembuatan *VCO* sangat bervariasi diantaranya metode pancingan, metode kering, metode basah, metode sentrifugasi, metode

fermentasi (menggunakan enzim). Pembuatan VCO dapat dilakukan tanpa pemanasan, ataupun dengan pemanasan pada suhu tertentu.⁽⁴⁸⁾

Metode pembuatan VCO umumnya dapat dilakukan menggunakan dua cara yaitu cara kering dan cara basah. Ekstraksi minyak secara kering dilakukan dengan cara pengepresan kopra (kelapa kering), kemudian dilakukan pemurnian pada minyak yang dihasilkan. Ekstraksi minyak secara basah dapat dilakukan dengan proses pemanasan, fermentasi, pengasaman dan penambahan enzim. Salah satu metode yang dapat meningkatkan rendemen maupun kualitas minyak adalah dengan menghidrolisis proteinnya sehingga minyak dapat lepas dari ikatan lipoprotein.⁽⁴⁹⁾

2.4 Kolagen dan VCO

Beberapa penelitian yang dilakukan dalam bidang periodontal diantaranya *Nevin dan Rajamohan* (2009), pada luka eksisi membuktikan bahwa VCO mampu meningkatkan proliferasi sel fibroblast sehingga kepadatan kolagen meningkat. Penelitian dilakukan oleh *Jannah Tamara.dkk*, pada *Rattus Norvegicus* yang dilakukan pencabutan gigi dan diaplikasikan VCO menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah sel fibroblas 0,4 kali lebih banyak dibandingkan povidin iodine. Pengobatan luka dengan *Virgin Coonut oil* (VCO) dapat mempercepat penyembuhan, seperti yang ditunjukkan oleh penurunan waktu yang diperlukan untuk epitelisasi lengkap, dan tingkat lebih tinggi dari berbagai komponen. Luka yang diberi VCO secara topikal mengalami pergantian dan peningkatan kolagen.⁽⁵⁰⁾ *Dian, dkk* (2019) VCO dan HVCO meningkatkan ekspresi *MMP-9*, *PDGF BB*, dan *TGF-β1* dalam sel *NIH3T3* sehingga minyak kelapa aktif dalam proses penyembuhan luka,

penelitian Sandep (2017) menunjukkan aktivitas anti inflamasi VCO dengan menekan penanda peradangan dan melindungi kulit dengan meningkatkan fungsi pelindung kulit.⁽⁵¹⁾

Kolagen adalah protein utama yang paling banyak ditemukan di dalam tubuh manusia, berbentuk serat dan merupakan bagian penting dari jaringan ikat yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka.

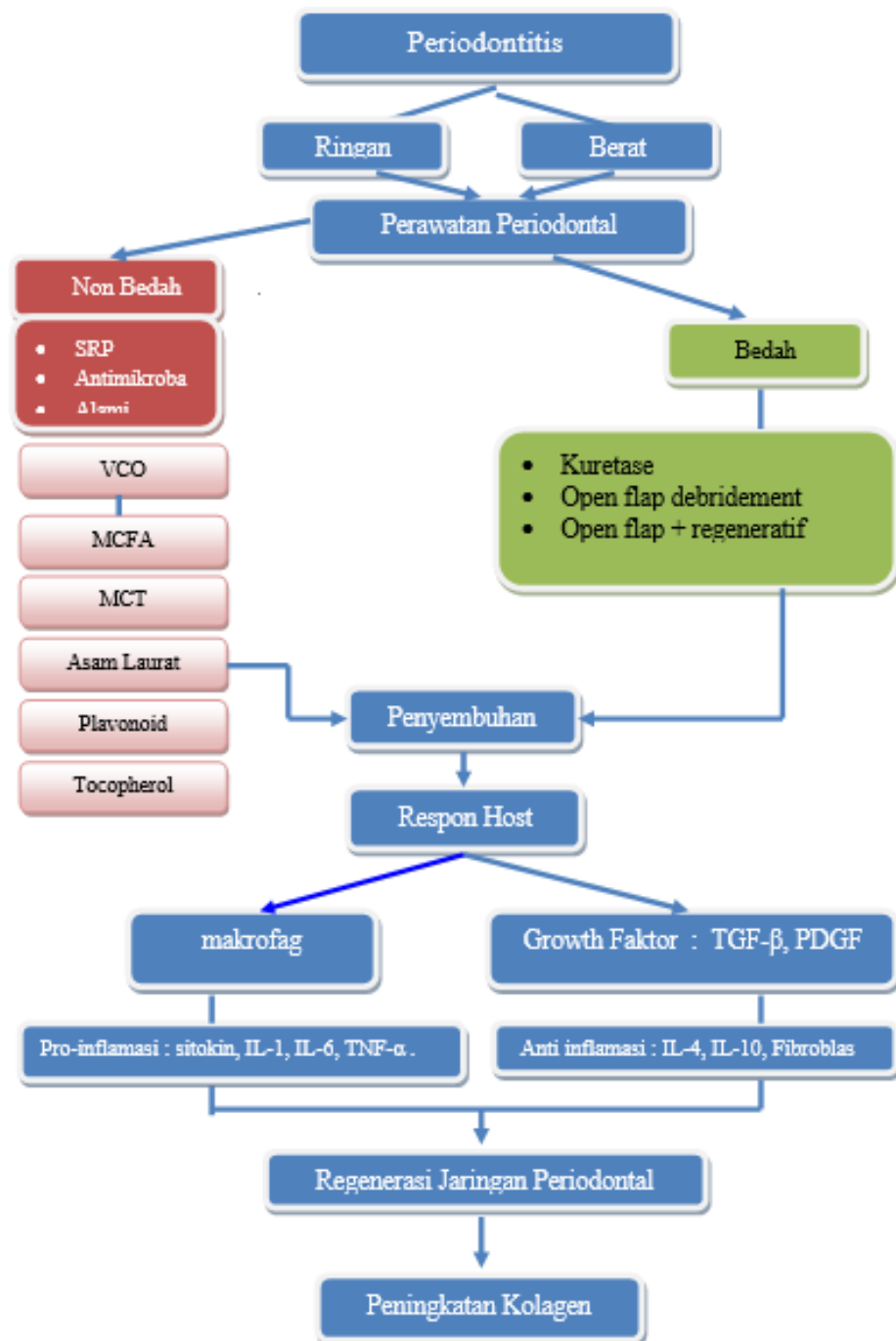
Fibril kolagen terdiri atas sub unit polipeptida yang disebut tropokolagen yang terdiri atas tiga rantai α -polipeptida yang saling silang (berpilin atau triple helix) dan membentuk bagian penting dari *Extracelullar Dermal Matrix* (EDM) bersama dengan *glikosaminoglikan*, *proteoglikan*, *laminin*, *fibronektin*, *elastin*, dan komponen-komponen seluler. Peningkatan kolagen paralel dengan peningkatan ekspresi dari enzim yang berperan pada proses remodelling matriks ekstraseluler, khususnya *metalloproteinase matriks* (MMP).

Kolagen memodulasi sel inflamasi dalam pembentukan fibroblas ke area luka yang tampak dengan peningkatan jumlah sintesis kolagen sepuluh jam setelah terbentuknya luka. Kepadatan kolagen dapat digunakan sebagai penanda awal pembentukan matriks dalam penyembuhan jaringan

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA

3.1 Kerangka Teori



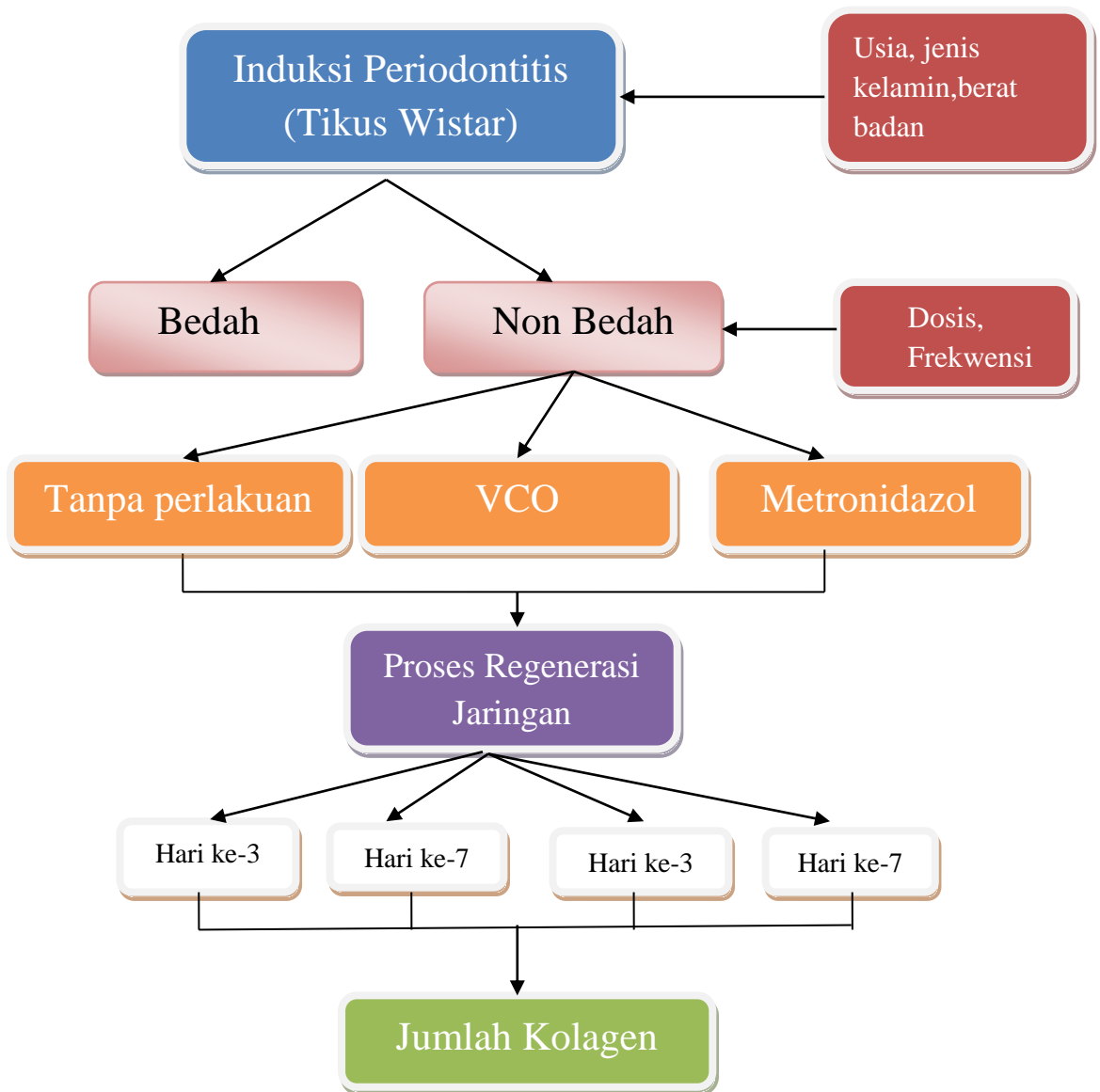
Deskripsi Kerangka Teori

Periodontitis terbagi dua yaitu periodontitis berat dan ringan. Perawatan yang diberikan terbagi dua yaitu perawatan bedah dan non bedah. Perawatan bedah terdiri dari kuretase, kombinasi open flap dan regenerasi. Untuk perawatan non bedah terdiri dari perawatan *SRP* kombinasi antimikroba, dan *SRP* dikombinasikan bahan alam.

Dalam penelitian ini peneliti menggunakan terapi *SRP* kombinasi bahan alam *VCO* yang memiliki beberapa kandungan yaitu *MCFA*, *MCT* yang mengandung asam laurat, flavonoid, tocopherol. Kandungan asam laurat ini memiliki efek anti-inflamasi dan antimikroba yang berperan dalam penyembuhan jaringan.

Asam laurat memengaruhi respon host dalam menghasilkan makrofak yang menstimulasi pro-inflamasi (sitokin, IL-1, IL-6, TNF- α) dan growth factor yaitu antara lain : TGF- β , PDGF yang menstimulasi anti-inflamasi (IL-1, IL-6, TNF α , fibroblas) yang akhirnya mempercepat regenerasi jaringan periodontal yang dapat dilihat dari peningkatan ekspresi kepadatan kolagen.

3.2 Kerangka Konsep



- : Variabel Dependen
- : Variabel Independen
- : Variabel Kendali
- : Variabel Antara

3.3 Hipotesis

Ada perbedaan ekspresi kepadatan kolagen setelah aplikasi gel *virgin coconut oil* (VCO) pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi periodontitis.

3.4 Keterbatasan penelitian

1. Dalam penelitian ini, *Virgin Coconut Oil* (VCO) yang digunakan belum dapat dilakukan penilaian derajat kerusakan. Parameter untuk menilai kualitas VCO antara lain : kadar air, bilangan asam dan asam lemak bebas (FFA), dan bilangan peroksida (Ketaren, 1986 & Djatmiko, 1983).
2. Farmakodinamik obat terjadi secara molekuler di dalam tubuh hewan uji dapat diamati dengan menghitung senyawa marker inflamasi dan perubahan enzimatik yang terjadi dalam tubuh hewan uji. Namun uji tersebut membutuhkan dana dan peralatan yang belum dapat peneliti sediakan.
3. Dalam penelitian ini memiliki keterbatas yaitu tidak menggunakan baseline penelitian.