

**EFEKTIVITAS GEL VIRGIN COCONUT OIL (VCO)  
TERHADAP JUMLAH OSTEOKLAS PADA RATTUS  
NORVEGICUS YANG DIINDUKSI BAKTERI  
PORPYROMONAS GINGIVALIS**

**TESIS**



**OLEH**

**RACHMI BACHTIAR**

**J035201004**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS**

**PROGRAM STUDI PERIODONSIA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

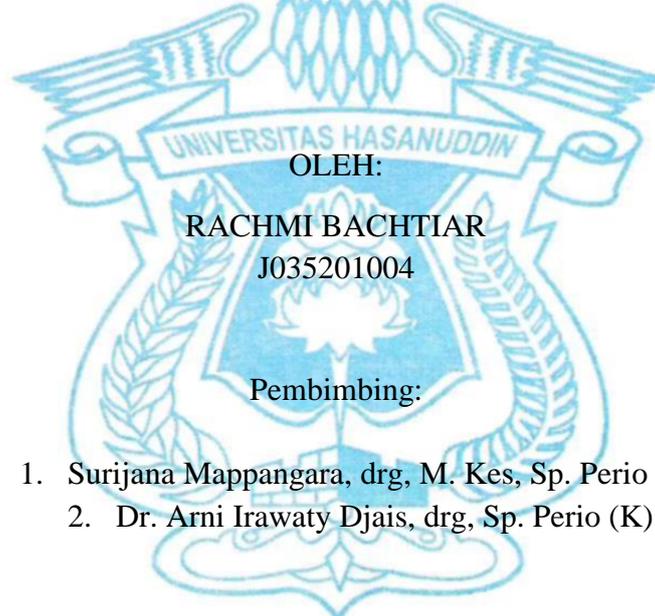
**MAKASSAR**

**2022**

**EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL (VCO)* TERHADAP JUMLAH  
OSTEOKLAS PADA *RATTUS NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI BAKTERI  
*PORPHYROMONAS GINGIVALIS***

**TESIS**

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



OLEH:

**RACHMI BACHTIAR**

**J035201004**

Pembimbing:

1. Surijana Mappangara, drg, M. Kes, Sp. Perio (K)
2. Dr. Arni Irawaty Djais, drg, Sp. Perio (K)

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

2022

**EFEKTIVITAS GEL VIRGIN COCONUT OIL (VCO) TERHADAP JUMLAH  
OSTEOKLAS PADA RATTUS NORVEGICUS YANG DIINDUKSI BAKTERI  
PORPYROMONAS GINGIVALIS**

OLEH:

**RACHMI BACHTIAR  
J035201004**

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

Makassar, 20 Oktober 2022

Pembimbing 1

Pembimbing 2

Surijana Mappangara, drg. M.Kes, Sp.Perio (K)

Nip. 19590901 198702 2 001

Dr. Arni Irawaty Djais, drg. Sp. Perio (K)

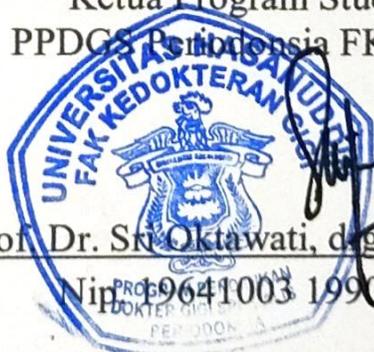
Nip. 19750130 200812 2 002

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS

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

Nip. 19641003 199002 2 001



# PENGESAHAN UJIAN TESIS

## EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL (VCO)* TERHADAP JUMLAH OSTEOKLAS PADA *RATTUS* *NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI BAKTERI *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

OLEH:

**RACHMI BACHTIAR**

**J035201004**

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

Makassar, 20 Oktober 2022

Pembimbing 1

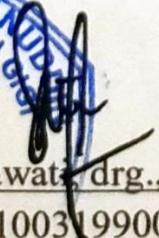
Pembimbing 2

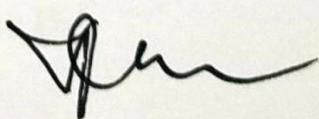
  
Surijana Mappangara, drg., M.Kes, Sp.Perio (K)  
Nip. 119590901 198702 2 001

  
Dr. Arni Irawaty Djais, drg. Sp.Perio (K)  
Nip. 19750130 200812 2 002

Ketua Program Studi (KPS)  
PPDCS Periodonsia FKG-UNHAS

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin

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

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

# TESIS

## EFEKTIVITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL (VCO)* TERHADAP JUMLAH OSTEOKLAS PADA *RATTUS NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI BAKTERI *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

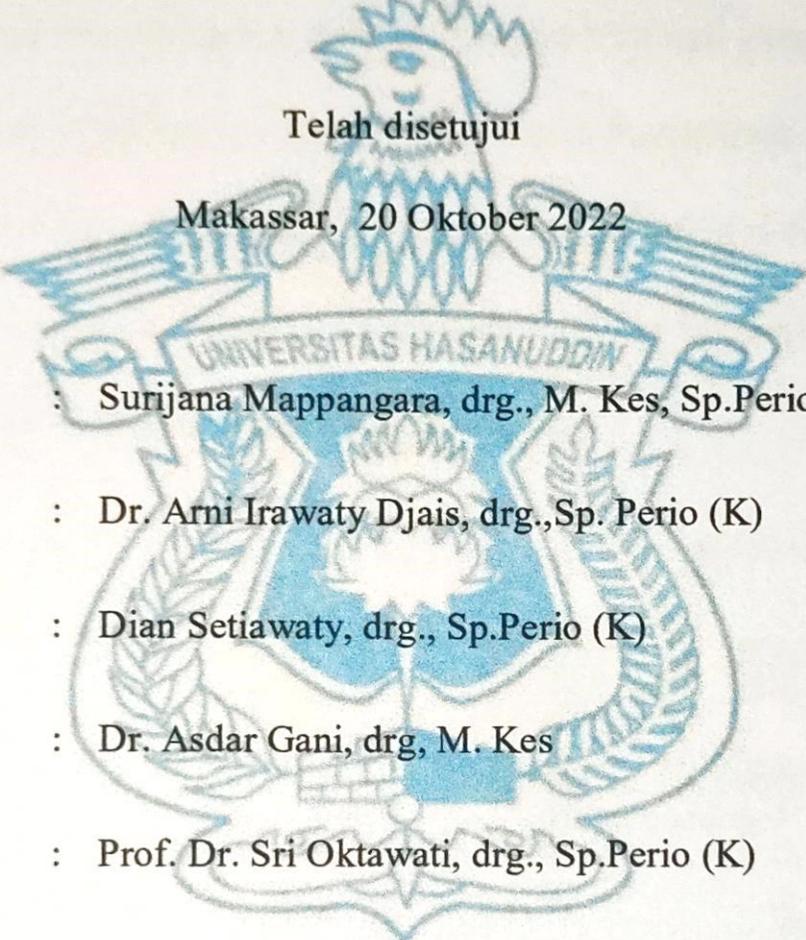
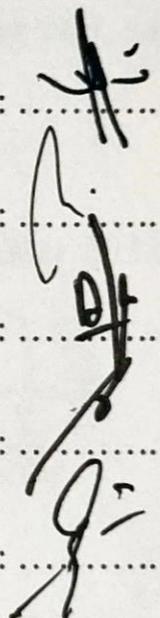
OLEH:

**RACHMI BACHTIAR**

**J035201004**

Telah disetujui

Makassar, 20 Oktober 2022

- 
- |                  |   |         |
|------------------|---|---------|
| 1. Pembimbing I  | : Surijana Mappangara, drg., M. Kes, Sp.Perio (K) | : ..... |
| 2. Pembimbing II | : Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp. Perio (K)     | : ..... |
| 3. Penguji I     | : Dian Setiawaty, drg., Sp.Perio (K)              | : ..... |
| 4. Penguji II    | : Dr. Asdar Gani, drg, M. Kes                     | : ..... |
| 5. Penguji III   | : Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio (K)      | : ..... |
- 

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS

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

Nip. 1964110031990022001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rachmi Bachtiar

NIM : J035201004

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

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

Makassar, Oktober 2022



Rachmi Bachtiar

## KATA PENGANTAR



Segala Puji dan Syukur Kehadirat Allah Azza Wa Jalla atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis yang berjudul “**Efektivitas Gel *Virgin Coconut Oil (VCO)* Terhadap Jumlah Osteoklas Pada *Rattus Norvegicus* yang Diinduksi Bakteri *Porphyromonas Gingivalis*”**. Tidak lupa sholawat serta salam kepada Rasulullah Muhammad Shallallahu Alaihi Wasallam, semoga kita semua mendapatkan syafa’atnya di hari akhir. Aamiin amin ya robbal alamiin

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

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.**, sebagai Rektor Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. Edy Machmud, drg. Sp. Pros (K)**, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
3. **Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)** sebagai Ketua Program Studi PPDGS Periodonsia, sekaligus sebagai penguji III yang telah meluangkan

waktu untuk memberikan ilmu, bimbingan, dukungan serta arahan selama penulis menempuh pendidikan di PPDGS Periodonsia.

4. **Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, M.Kes., Sp. Perio (K)** sebagai Penasehat Akademik yang senantiasa memberi dukungan dan motivasi demi kelancaran penyelesaian pendidikan di PPDGS Periodonsia.
5. **Surijana Mappangara, drg., M. Kes., Sp. Perio (K)** dan **Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp. Perio (K)** sebagai pembimbing yang telah meluangkan waktunya memberikan bimbingan, ilmu, dukungan, arahan dan masukan kepada penulis dari awal hingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.
6. **Dr. Asdar Gani, drg., M. Kes** dan **Dian Setiawati, drg., Sp. Perio (K)** , sebagai penguji I dan II yang telah banyak memberikan arahan, masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini.
7. **Prof. Dr. Mardiana Andi Adam, drg., MS, drg. Supiaty, M.Kes,** dan **Sitti Raodah Juanita Ramadhan, drg., Sp. Perio** sebagai dosen Departemen Periodonsia yang telah memberikan ilmu, bimbingan dan dukungan selama proses pendidikan.
8. **Prof. Dharma Utama, Ph.D, Sp.Prost(K)** selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Muslim Indonesia yang telah memberikan kesempatan dan dukungan untuk selalu semangat melanjutkan pendidikan.
9. **Seluruh dosen dan staf FKG UMI** yang selalu memberikan *support* dan sangat memahami kondisi “anak sekolah”.
10. Laboratorium Pemeliharaan Hewan Fak Farmasi UMI, Laboratorium Biokimia Fak Farmasi UMI, Laboratorium Patologi Anatomi FK UNHAS, dan

Laboratorium Biokimia – Biomolekuler FK Universitas Brawijaya yang telah membantu dalam proses penelitian.

11. Orang tuaku tersayang Almarhum Bapak **Bachtiar Makka**, Mama **Masita**, Bapak Mertua **Achmad Bintang** dan Ibu mertua **Syamsiah** atas segala doa dan dukungan yang tak ternilai, semoga Allah balas sebagai amal jariyah.
12. Abi **Ir. Muhammad Arif Wangsa, S,Pt, MM, IPM** dan anak soleh-solehaku **Muhammad Fatiha Abdurrahman, Mohammad Omar Abdollah, Sitti Khadijah Arra Wangsa, dan Sitti Aisyah Amirah Wangsa**, my number one support system atas segala doa, dukungan, motivasi, dan pengorbanan selama ini. Ana uhibukka fillah, semoga Allah balas dengan amal jariyah.
13. Kakak-kakak dan adek-adekku : kak lina, kak celli, adekku riri, tante uci, om ito, om wahyu, mas heri dan om nur serta seluruh keponakan-keponakan yang telah sangat membantu dengan dengan doa dan dukungan yang tiada henti selama penulis menempuh pendidikan.
14. Kepada Angkatan **SOJU (SO7)**, teman seperjuangan suka dan duka, kak amma, kak joy, adha, syta, firman dan dante yang selalu saling bantu, saling dukung, dan memberi semangat selama menempuh pendidikan.
15. Kepada senior Titu dan Sigma serta adek adek junior Nemesix, Dextra, Phenom, Phoenix, dan maba yang telah memberi dukungan dan semangat selama menempuh pendidikan
16. **Wonder Woman**. Rika, Ulang, Mila, Fina, Ida, Upi, Diun, Ela, Titin, Emi, Ira, Wati, dan Sita atas doa, dukungan, dan silaturahmi tanpa henti yang bisa menjadi *healing* saat menjalani pendidikan.

17. Staf pegawai kak Bia dan Mirna, serta semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam segala hal kepada penulis dalam menyelesaikan penyusunan tesis ini. Penulis memohon maaf jika tidak dapat menyebutkan satu persatu.

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

Makassar, Oktober 2022

Rachmi Bachtiar

## ABSTRAK

### EFEKTIFITAS GEL *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO) TERHADAP JUMLAH OSTEOKLAS PADA *RATTUS NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI BAKTERI *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

**Pendahuluan :** *The Global Burden Disease Study* tahun 2022 memperkirakan lebih dari 3,5 Miliar penduduk dunia menderita penyakit rongga mulut terutama penyakit periodontal. Periodontitis kronis merupakan peradangan pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh akumulasi plak gigi. Periodontitis kronis terjadi akibat pembentukan biofilm dari mikroba terutama golongan gram negatif yang mempengaruhi jaringan gigi sehingga menimbulkan respon tubuh yang menyebabkan kerusakan jaringan lunak dan berlanjut hingga terjadi kerusakan tulang. *Porphyromonas gingivalis* merupakan bakteri gram negatif paling banyak dijumpai yang dapat menginduksi makrofag dan fibroblas untuk menghasilkan sitokin proinflamasi seperti Interleukin 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan Prostaglandin E2 (PGE-2) yang dapat menyebabkan resorpsi tulang alveolar dengan menurunkan jumlah osteoblas. Pemberian obat secara lokal (*local drug delivery*) dapat menjangkau konsentrasi bakteri secara langsung dan dapat mengurangi konsumsi obat secara sistemik. Salah satu bahan alternatif yang dapat digunakan untuk menggantikan penggunaan obat-obatan sintesis adalah menggunakan bahan alam yang bermanfaat dan jarang menimbulkan efek samping. Minyak kelapa murni atau VCO merupakan produk olahan kelapa yang populer dan memiliki banyak manfaat, dibuat dari daging kelapa segar dan diolah dalam suhu rendah yang menghasilkan produk dengan kadar air dan asam lemak bebas rendah. Pemanfaatan VCO sebagai antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan telah banyak diteliti dan menunjukkan hasil yang signifikan, sehingga pemanfaatan VCO yang memiliki kandungan polifenol untuk regenerasi tulang alveolar membutuhkan penelitian lebih lanjut. **Bahan Dan Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan desain penelitian: *post-test only with control group design*. Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 24 ekor *Rattus Norvegicus* dibagi dalam 3 kelompok perlakuan, yaitu : Kelompok 1 : Perlakuan ( SRP + Gel VCO ), Kelompok 2 : Kontrol Positif ( SRP + Gel Metronidazole ), Kelompok 3 : Kontrol Negatif ( SRP ). Gel VCO adalah hasil dari ekstraksi daging buah kelapa yang diolah dengan menggunakan fermentasi alami menjadi VCO yang kemudian ditambahkan larutan gel Na CMC, dengan konsentrasi 100%. **Hasil :** Hasil penelitian didapatkan perbedaan signifikan jumlah sel osteoklas antara kelompok perlakuan pemberian gel VCO, kelompok kontrol positif (gel metronidazole ), dan kelompok kontrol negatif (SRP) pada hari ke-7 dan hari ke-14. **Simpulan :** Pemberian gel VCO pada *rattus norvegicus* yang diinduksi *porphyromonas gingivalis* efektif menurunkan jumlah sel osteoklas

**Kata Kunci :** *Virgin Coconut Oil*, Periodontitis, Osteoklas

## ABSTRACT

### EFFECTIVENESS OF VIRGIN COCONUT OIL (VCO) GEL ON THE NUMBER OF OSTEOCLASS IN RATTUS NORVEGICUS INDUCED PORPYROMONAS GINGIVALIS BACTERIA

**Introduction:** The Global Burden Disease Study in 2022 estimates that more than 3.5 billion people worldwide suffer from oral cavity disease, especially periodontal disease. Chronic periodontitis is an inflammation of the periodontal tissue caused by the accumulation of dental plaque. Chronic periodontitis occurs due to the formation of biofilms from microbes, especially gram-negative groups that affect tooth tissue, causing the body's response that causes soft tissue damage and continues until bone damage occurs. Porphyromonas gingivalis is the most common gram-negative bacterium that can induce macrophages and fibroblasts to produce proinflammatory cytokines such as Interleukin 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and Prostaglandin E2 (PGE-2) which can cause alveolar bone resorption by reducing the number of osteoblasts. Local drug delivery can reach bacterial concentrations directly and can reduce systemic drug consumption. One of the alternative ingredients that can be used to replace the use of synthetic drugs is to use natural ingredients that are beneficial and rarely cause side effects. Virgin coconut oil or VCO is a popular processed coconut product and has many benefits, made from fresh coconut meat and processed at low temperatures which produces products with low water content and low free fatty acids. The use of VCO as an anti-inflammatory, antibacterial, and antioxidant has been widely studied and shows significant results, so that the use of VCO which contains polyphenols for alveolar bone regeneration requires further research.

**Materials and Methods:** This study was a laboratory experimental study with a research design: post- test only with control group design. This study used a sample of 24 Rattus Norvegicus divided into 3 treatment groups, namely: Group 1: Treatment (SRP + VCO Gel), Group 2: Positive Control (SRP + Metronidazole Gel), Group 3: Negative Control (SRP). VCO gel is the result of extraction of coconut meat which is processed using natural fermentation to become VCO which is then added with CMC Na gel solution, with a concentration of 100%.

**Results:** The results showed a significant difference in the number of osteoclasts between the VCO gel treatment group, the positive control group (metronidazole gel), and the negative control group (SRP) on the 7th and 14th days.

**Conclusion :** Administration of VCO gel to rattus norvegicus induced by porphyromonas gingivalis is effective in reducing the number of osteoclast cells

**Keywords:** Virgin Coconut Oil, Periodontitis, Osteoclasts, Osteoblasts, P. Gingiva

## DAFTAR ISI

### **BAB I PENDAHULUAN**

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6

### **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

2.1 Jaringan Periodontal	7
2.1.1 Gingiva	7
2.1.2 Cementum	7
2.1.3 Ligamen Periodontal	8
2.1.4 Tulang Alveolar	8
2.2 Periodontitis	11
2.2.1 Defenisi	11
2.2.2 Etiologi	11
2.2.3 Patogenesis Periodontitis	15
2.2.4 Perawatan Periodontitis	18
2.2.5 Proses Penyembuhan	19
2.3 Osteoklas	22
2.4 VCO	23

### **BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS**

3.1 Kerangka Teori	33
3.2 Kerangka Konsep	35
3.3 Hipotesis	35

### **BAB IV METODE PENELITIAN**

4.1 Rancangan Penelitian	36
4.2 Waktu Dan Lokasi Penelitian	36
4.3 Penentuan Sumber Data	36

4.3.1 Besar Sampel	.....	36
4.2.2 Kriteria Sampel	.....	37
4.4 Definisi Operasional Penelitian	.....	37
4.5 Instrumen Pengambilan Data	.....	38
4.6 Metode Pengumpulan Data	.....	39
4.6.1 Persiapan Penelitian	.....	39
4.6.2 Pelaksanaan Penelitian	.....	41
4.7 Analisis Data	.....	42
4.8 Alur Penelitian	.....	43
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN</b>		
5.1 Hasil	.....	44
	.....	48
5.2 Pembahasan	.....	51
<b>BAB VI PENUTUP</b>	.....	55
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	56

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Morfologi <i>P.gingivalis</i> menggunakan mikroskop elektron .....	13
Gambar 2.2 Mekanisme Keradangan pada periodontitis .....	18
Gambar 2.3 Mekanisme kerja ikatan RANKL dengan RANK untuk menginduksi osteoklastogenesis (A) Peningkatan Osteoprotegerin (OPG) (B) Sebagai faktor penghambat osteoklastogenesis dan terjadinya apoptosis osteoklas. M-CSF: <i>Macrophag Colony-Stimulating Factor</i> , CFU-GM : <i>Colony Forming Unit for Granulocytes and Macrophage</i> .....	22
Gambar 2.4 Histologi tulang. Pewarnaan HE. Perbesaran 400 x. Oc: osteoklas. Ot: osteosit. B: tulang yang matur. Ob: osteoblast .....	23
Gambar 5.1 Spektrum kadar gel VCO dalam 100 gram gel VCO .....	44
Gambar 5.2 Rata-rata jumlah sel osteoklas pada setiap kelompok perlakuan .....	47
Gambar 5.3 Gambaran histologis osteoklas pada daerah gigi anterior rahang bawah tikus wistar yang mengalami periodontitis dengan menggunakan pewarnaan HE dan pembesaran 1000x. Kelompok kontrol negatif (SRP) (a), kelompok kontrol positif (Gel Metronidazole) (b), kelompok perlakuan (Gel VCO) (c) .....	50



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Daftar Penelitian <i>VCO</i> mengenai perkembangan penggunaan kombinasi <i>VCO</i> terhadap regenerasi tulang dan jaringan periodontal .....	26
Tabel 5.1 Rata-rata perbandingan jumlah osteoklas antar seluruh kelompok penelitian .....	46
Tabel 5.2 Nilai Rata-rata osteoklas pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok perlakuan hari ke-7 .....	47
Tabel 5.3 Nilai Rata-rata osteoklas pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok perlakuan hari ke-14 .....	48
Tabel 5.4 Nilai Rata-rata osteoklas pada hari ke-7 dan hari ke-14 .....	49

## DAFTAR SINGKATAN

<i>VCO</i>	: <i>Virgin Coconut Oil</i>
<i>RISKESDAS</i>	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
<i>IL-1<math>\beta</math></i>	: <i>Interleukin 1-<math>\beta</math></i>
<i>IL-6</i>	: <i>Interleukin-6</i>
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
<i>PGE-2</i>	: <i>Prostaglandin E2</i>
<i>ROS</i>	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
<i>RANKL</i>	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-<math>\beta</math> Ligand</i>
<i>RANK</i>	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-<math>\beta</math></i>
<i>SRP</i>	: <i>Scaling and Root Planning</i>
<i>TRF</i>	: <i>Tocotrienol Rich Fraction</i>
<i>CEJ</i>	: <i>Cemento Enamel Junction</i>
<i>MSCs</i>	: <i>Mesenchymal Stem Cells</i>
<i>BMPs</i>	: <i>Bone Morphogenetic Proteins</i>
<i>PMN</i>	: <i>Polymorphonuclear</i>
<i>MMP</i>	: <i>Matrixmetaloproteinase</i>
<i>LPS</i>	: <i>Lipopolisakarida</i>
<i>TLR-4</i>	: <i>Toll Like Receptor-4</i>
<i>CD14</i>	: <i>Cluster of Differentiation 14</i>
<i>MD-2</i>	: <i>Myeloid Differentiation 2</i>
<i>NF</i>	: <i>Nuclear Factor</i>
<i>Rgp</i>	: <i>Arg-gingipain</i>
<i>Kgp</i>	: <i>Lys-gingipain</i>
<i>FMLP</i>	: <i>N-formil methionylleucyl-phenylalanine</i>
<i>CFU-GM</i>	: <i>Colony Forming Unit for Granulocytes and Macrophages</i>

<i>CFU-M</i>	: Colony Forming Unit for Macrophages
<i>M-CSF</i>	: <i>Macrophag Colony-Stimulating Factor</i>
<i>MCFA</i>	: <i>Medium Chain Fatty Acid</i>
<i>MCT</i>	: <i>Medium Chain Triglyceride</i>
<i>HVCO</i>	: <i>Hydrolyzed VCO</i>
<i>CM</i>	: <i>Coconut Milk</i>
<i>CW</i>	: <i>Coconut Water</i>
UMI	: Universitas Muslim Indonesia
<i>TEA</i>	: <i>Treatanolamin</i>
<i>HE</i>	: <i>Hematosilin Eosin</i>
<i>TRF</i>	: <i>Tocotrienol Rich Fraction</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1. 1 Latar Belakang

*The Global Burden Disease Study* tahun 2022 memperkirakan lebih dari 3,5 Miliar penduduk dunia menderita penyakit rongga mulut terutama karies dan penyakit periodontal yang menjadi kondisi paling banyak dijumpai. Periodontitis kronis merupakan peradangan pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh akumulasi plak gigi. Periodontitis dimulai dari gingivitis yang berkembang menjadi periodontitis. Periodontitis ditandai dengan adanya kehilangan tulang alveolar dan perlekatan membran periodontal serta terbentuknya poket. Insidensi kerusakan periodontal meningkat seiring bertambahnya usia. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan tahun 2018 persentase kasus periodontitis di Indonesia sebesar 74,1%, dengan prevalensi antara 10% dan 60% pada populasi dewasa.<sup>1,2,3</sup>

Periodontitis kronis terjadi akibat pembentukan biofilm dari mikroba terutama golongan gram negatif yang mempengaruhi jaringan gigi sehingga menimbulkan respon tubuh yang menyebabkan kerusakan jaringan lunak dan berlanjut hingga terjadi kerusakan tulang. Kerusakan tulang merupakan proses dinamis yang melibatkan sel osteoblast dan osteoklas. Endotoksin yang dihasilkan bakteri menyebabkan aktifnya mediator osteoklas sehingga terjadi proses penghancuran tulang dan ligamen periodontal. Bakteri gram negatif yang paling banyak ditemukan salah satunya adalah *Porphyromonas gingivalis*.<sup>4,5</sup>

*Porphyromonas gingivalis* mengeluarkan faktor virulen dan protease ekstraseluler seperti lipopolisakarida, *fimbriae*, *gingipain* yang mengakibatkan kerusakan jaringan periodontal sehingga menyebabkan perubahan kekebalan bawaan dan respon peradangan. *Porphyromonas gingivalis* dapat menginduksi makrofag dan fibroblas untuk

menghasilkan sitokin proinflamasi seperti Interleukin 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan Prostaglandin E2 (PGE-2) yang dapat menyebabkan resorpsi tulang alveolar dengan menurunkan jumlah osteoblas.<sup>6,7</sup>

TNF- $\alpha$  memainkan peran utama dalam reaksi inflamasi, resorpsi tulang alveolar, dan hilangnya perlekatan jaringan ikat.<sup>7</sup> Prostaglandin dan sitokin proinflamasi juga dapat menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menyebabkan resorpsi tulang alveolar dengan menstimulasi pembentukan osteoklas dan peningkatan aktivitasnya.<sup>8,9</sup>

Osteoklas merupakan sel motil bercabang, sangat besar dan berinti banyak dimana pembentukan dan aktivasi osteoklas salah satunya diperankan oleh *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa- $\beta$  Ligand* (RANKL) yang diekspresikan oleh osteoblas.<sup>9</sup> Sitokin pro inflamasi yang terbentuk pada proses inflamasi dapat menstimulasi osteoblas untuk meningkatkan produksi RANKL dan menurunkan produksi Osteoprotegerin (OPG). OPG sebagai protein yang dihasilkan osteoblas akan berikatan dengan RANKL untuk menghambat pembentukan dan aktivasi osteoklas. Jika inflamasi terus berlanjut OPG akan sedikit mengikat RANKL sehingga RANKL mudah berikatan dengan *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa- $\beta$*  (RANK) pada prekursor osteoklas dan mengaktivasi osteoklas sehingga terjadi kerusakan tulang.<sup>10,11</sup> Kerusakan tulang dan jaringan akan terus berlangsung selama proses inflamasi tetap terjadi, sehingga untuk mencegah kerusakan yang lebih parah dan mempercepat perbaikan tulang diperlukan suatu obat anti inflamasi.<sup>12</sup>

Tujuan dari perawatan periodontal adalah regenerasi jaringan periodontal yang hilang akibat periodontitis dan mengontrol infeksi untuk mencegah kerusakan yang lebih parah. Kunci keberhasilan suatu regenerasi jaringan periodontal yaitu dengan

menstimulasi sel progenitor untuk mengisi defek atau kerusakan. Proses regenerasi jaringan periodontal, meliputi migrasi, perlekatan, proliferasi, dan diferensiasi sel progenitor periodontal.<sup>12,13</sup>

Perawatan untuk periodontitis umumnya terbagi dalam dua kategori, yaitu 1) Fase *initial* terapi dan 2) Fase korektif, untuk meregenerasi struktur yang rusak diakibatkan perkembangan penyakit ini. *Initial* terapi merupakan terapi periodontitis tahap awal yang bertujuan untuk menghilangkan biofilm dan deposit mineral dari permukaan gigi yang merupakan dasar dan penentu dari suatu terapi periodontal, meliputi *scaling*, *root planing*, peningkatan *oral hygiene*, dan pemberian antibiotik sistemik. Tujuan utama dari terapi konvensional ini adalah mengurangi etiologi dari mikroba dan faktor-faktor yang berperan dalam perkembangan penyakit gingiva dan periodontal.<sup>13,14</sup>

Terapi konvensional, *scaling and root planing* (SRP) disertai dengan terapi tambahan berupa *local drug delivery* dapat digunakan untuk meningkatkan hasil yang biasanya dicapai pada perawatan konvensional saja.<sup>14</sup> Penggunaan obat dengan pemberian secara lokal pada poket periodontal dapat digunakan untuk membunuh flora patogen dan meningkatkan tanda klinis pada penyakit periodontal. Beberapa keuntungan pemberian obat secara lokal (*local drug delivery*) antara lain dapat menjangkau konsentrasi bakteri secara langsung dan dapat mengurangi konsumsi obat secara sistemik. Pada penelitian lain juga menunjukkan bahwa pemberian antibiotik secara lokal juga dapat bermanfaat untuk mencegah kehilangan perlekatan klinis.<sup>15</sup>

Pemberian antibiotik secara umum memiliki potensi resiko terjadinya resistensi bakteri, infeksi oportunistik, dan kemungkinan alergi. Pemberian obat sintesis secara sistemik jangka panjang kemungkinan juga memiliki efek berbahaya seperti gangguan pencernaan dan perdarahan, kerusakan ginjal dan hati, gangguan sistem

saraf pusat, penghambatan agregasi platelet, waktu pendarahan berkepanjangan, kerusakan sumsum tulang, serta reaksi hipersensitivitas. Salah satu bahan alternatif yang dapat digunakan untuk menggantikan penggunaan obat-obatan sintetis adalah menggunakan bahan alam yang bermanfaat dan jarang menimbulkan efek samping.<sup>16</sup>

Minyak kelapa murni atau *VCO* merupakan produk olahan kelapa yang populer dan memiliki banyak manfaat, dibuat dari daging kelapa segar dan diolah dalam suhu rendah yang menghasilkan produk dengan kadar air dan asam lemak bebas rendah, berwarna bening, berbau harum serta mempunyai daya simpan yang cukup lama hingga 12 bulan.<sup>17</sup> *VCO* mempunyai kandungan asam lemak tidak jenuh berupa asam oleat dan asam linoleat yang berfungsi sebagai anti-inflamasi, asam lemak jenuh adalah asam laurat yang bermanfaat sebagai antivirus, antibakteri dan antijamur. Selain asam lemak, beberapa komponen kimia lain yang telah diketahui terkandung dalam *VCO* adalah sterol, vitamin E dan fraksi polifenol (asam fenolat). Komponen kimia tersebut telah dilaporkan mempunyai aktifitas antioksidan pada berbagai bahan tanaman, produk makanan dan pada sistem biologis.<sup>18,19,20</sup>

Berbagai penelitian telah dilakukan sebelumnya yang menunjukkan potensi gel *VCO* antara lain hasil penelitian Hasanuddin dkk menyatakan bahwa gel *VCO* sebagai antiinflamasi dapat menekan sel inflamasi  $TNF-\alpha$  dan  $TGF-\beta$  pada rattus yang diinduksi periodontitis. Hayatullina dkk menyatakan tingginya kandungan polifenol sebagai antioksidan pada *VCO* terbukti efektif meningkatkan struktur tulang dan mencegah kehilangan tulang pada osteoporosis yang dilakukan pada hewan coba. Malik dkk melakukan penelitian dengan *VCO* dan *Tocotrienol Rich Fraction* (TRF) menghasilkan *VCO* dapat menjadi agen potensial untuk mengurangi kehilangan tulang pada osteoporosis.<sup>19,20,21</sup>

Kerusakan tulang alveolar adalah salah satu penanda terjadinya periodontitis. Pemanfaatan VCO sebagai antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan telah banyak diteliti dan menunjukkan hasil yang signifikan, sehingga pemanfaatan VCO yang memiliki kandungan polifenol untuk regenerasi tulang alveolar membutuhkan penelitian lebih lanjut. Berdasarkan penjelasan di atas, maka saya tertarik untuk meneliti efektivitas gel VCO sebagai bahan untuk terapi periodontal dengan melihat jumlah osteoklas menggunakan pemeriksaan histologi pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi bakteri *porpyromonas gingivalis*.

## **1. 2 Rumusan Masalah**

Apakah aplikasi gel VCO ke dalam sulkus gingiva dapat menurunkan jumlah osteoklas pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi bakteri *porpyromonas gingivalis*?

## **1. 3 Tujuan Penelitian**

### **1. 3. 1 Tujuan Umum**

Penelitian ini dilakukan untuk menilai efektifitas aplikasi gel VCO dalam regenerasi jaringan yang ditandai dengan penurunan jumlah osteoklas pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi bakteri *porpyromonas gingivalis*.

### **1. 3. 2 Tujuan khusus**

1. Untuk melihat jumlah osteoklas setelah pemberian perlakuan terapi konvensional (SRP), gel VCO, dan gel metronidazole pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi bakteri *porpyromonas gingivalis* pada hari ke 7 dan hari ke 14.
2. Untuk melihat bagaimana penurunan jumlah osteoklas pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi periodontitis dengan terapi konvensional (SRP), gel VCO, dan gel metronidazole pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi bakteri *porpyromonas gingivalis* pada hari ke 7 dan hari ke 14.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1. 4. 1 Manfaat Pengembangan Ilmu**

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan mengenai aplikasi gel *VCO* yang dapat menurunkan jumlah osteoklas pada penyakit periodontitis.

### **1. 4. 2 Manfaat Praktis**

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi secara ilmiah mengenai aplikasi gel *VCO* dalam perawatan tambahan periodontitis.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi salah satu pertimbangan penggunaan bahan alam sebagai alternatif perawatan pada periodontitis.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2. 1 Jaringan Periodontal

Jaringan periodontal adalah struktur jaringan yang mendukung dan mengelilingi gigi, yang mencakup gingiva, sementum, ligamen periodontal, dan tulang alveolar.<sup>22</sup> Jaringan periodontal tersusun dari komponen matriks ekstraseluler yang memiliki komponen utama antara lain kolagen, fibronektin, dan glikosaminoglikan yang berperan dalam proses regenerasi dan kerusakan jaringan serta bertanggung jawab atas integritas struktural dari jaringan pendukung gigi.<sup>23</sup>

##### 2. 1. 1 Gingiva

Gingiva adalah bagian mukosa rongga mulut yang mengelilingi bagian servikal gigi dan menutupi *ridge* alveolar. Gingiva terdiri atas epitel tipis pada lapisan terluar dan jaringan ikat dibawahnya. Bagian-bagian dari gingiva antara lain mukosa alveolar, *mucogingival junction*, *attached gingiva*, *free gingiva groove*, sulkus gingiva, *margin gingiva* dan *interdental papilla*.<sup>22,24</sup>

Gambaran klinis gingiva normal dan sehat antara lain berwarna merah muda, yang diakibatkan oleh adanya suplai darah dan derajat lapisan keratin epitelium serta sel-sel pigmen, tidak udem atau bengkak, kenyal, melekat erat pada gigi dan prosesus alveolaris, tidak mudah berdarah dan tidak mengandung eksudat, teksturnya berbintik-bintik seperti kulit jeruk (*stippling*) yang akan terlihat jelas saat gingiva dikeringkan dengan semprotan udara, dan papila *interdental* lancip.<sup>22</sup>

##### 2. 1. 2 Sementum

Sementum merupakan lapisan tipis dari jaringan ikat terkalsifikasi yang

menutupi dentin di area akar gigi. Fungsi sementum adalah memberikan perlekatan dengan fibrin kolagen dari ligamen periodontal untuk menopang gigi, memelihara integritas akar, dan terlibat dalam perbaikan dan *remodeling* gigi dan tulang alveolar. Sementum berwarna kuning mengkilat dan secara klinis tidak terlihat namun saat terjadi resesi gingiva maka sementum akan terlihat. Resorpsi sementum dapat disebabkan karena stres oklusal yang berlebihan, gerakan ortodonti, tekanan tumor, dan defisiensi kalsium atau vitamin D.<sup>23</sup>

### **2. 1. 3 Ligamen periodontal**

Ligamen Periodontal adalah struktur jaringan ikat yang tidak terkalsifikasi dan merupakan jaringan pendukung gigi yang terletak diantara dua jaringan yang termineralisasi yaitu sementum dan tulang alveolar.<sup>24</sup>

Elemen paling penting pada ligamen periodontal adalah *principal fibers* yang terdapat berkas-berkas kolagen. Bagian ujung dari principal fibers yang masuk ke dalam sementum dan tulang disebut *sharpey's fiber*. Kolagen adalah protein yang tersusun dari asam amino, bagian yang terpenting adalah *glycine, proline, hydroxyglycine, dan hydroxyproline*. Jumlah kolagen dalam jaringan ditentukan oleh kandungan *hydroxyproline*.<sup>22</sup>

### **2. 1. 4 Tulang Alveolar**

Tulang alveolar merupakan salah satu komponen jaringan periodontal yang menjadi bagian dari maksila dan mandibula. Tulang alveolar terbentuk saat gigi mulai erupsi untuk menyediakan perlekatan bagi ligamen periodontal yang akan terbentuk. Pada keadaan normal puncak tulang alveolar berada di apikal *Cemento Enamel Junction* (CEJ) dengan ujung berbentuk bulat atau sedikit rata. Tulang

alveolar adalah jaringan ikat yang termineralisasi dan terdiri dari 23% jaringan mineral, 37% matriks organik yang sebagian besar adalah kolagen, dan 40% air.<sup>22,23</sup>

Tulang terdiri dari empat jenis sel yaitu sel osteoblas, sel-sel pelapis tulang, sel osteosit dan sel osteoklas. Tulang memberikan fungsi penting dalam tubuh, seperti penggerak, dukungan dan perlindungan jaringan lunak, penyimpanan kalsium dan fosfat serta penyimpanan sumsum tulang. Jaringan tulang akan mengalami *remodeling* melalui aktivitas dari sel-sel tulang yang meliputi resorpsi tulang oleh osteoklas dan pembentukan tulang oleh osteoblas. Osteosit sebagai mekanosensor dan prekursor dari proses *remodeling* tulang.<sup>22</sup>

Sel-sel Pada Tulang Alveolar :

a. Osteoblas

Osteoblas adalah sel berbentuk kuboid hingga kolumnar dengan sitoplasma basofilik yang terletak di sepanjang permukaan matriks tulang (Gambar 2.4). Sel ini menyusun 4-6% dari total keseluruhan sel tulang dan berperan dalam proses pembentukan tulang. Sel ini memiliki karakteristik morfologi sel yang mensintesis protein dengan adanya retikulum endoplasma kasar yang banyak dan aparatus golgi yang besar, serta berbagai vesikel sekretori. Sebagai sel terpolarisasi, komponen matriks disekresikan pada permukaan sel yang bersentuhan dengan matriks tulang yang ada dan menghasilkan lapisan matriks baru (tetapi belum dikalsifikasi) yang disebut osteoid antara lapisan osteoblas dan permukaan tulang yang sudah ada sebelumnya.<sup>25</sup>

Osteoblas berasal dari *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) yang dapat berdiferensiasi menjadi osteoblas, adiposit, kondrosit, atau mioisit tergantung pada aktivasi atau penghambatan jalur pensinyalan tertentu. Beberapa molekul pensinyalan yang mengatur diferensiasi osteoblastik meliputi *bone morphogenetic proteins* (BMPs), *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ , WNT, Hedgehog, hormon paratiroid, *insulin-like growth factor-1*, *fibroblast growth factors*, and *Notch*.<sup>26</sup>

Sel osteoblas berperan mensintesis komponen organik matriks tulang termasuk kolagen tipe I, proteoglikan dan glikoprotein seperti osteonektin. Bila aktivitas sintesis osteoblas menurun, sel tersebut menjadi gepeng dan sifat basofilik pada sitoplasmanya akan berkurang.<sup>26</sup>

#### b. Osteosit

Osteoblas secara bertahap dikelilingi oleh produk sekresinya sendiri dan menjadi osteosit yang terselubung dalam ruang yang disebut lakuna. Pada saat transisi dari osteoblas menjadi osteosit, sel menjulurkan banyak tonjolan sitoplasma yang panjang dan diselubungi oleh matriks terkalsifikasi. Osteosit dan tonjolannya menempati setiap lakuna dan kanalikuli yang menyebar pada tulang. Dibandingkan dengan osteoblas, osteosit lebih pipih dan berbentuk seperti kenari tersebut memiliki sedikit RE kasar dan apparatus golgi serta kromatin inti yang lebih padat.<sup>27</sup>

#### c. Osteoklas

Osteoklas adalah sel motil yang sangat besar dengan nukleus multipel (Gambar 2.3) dan berperan dalam resorpsi matriks selama pertumbuhan dan *remodeling* tulang. Osteoklas yang aktif biasanya terletak pada permukaan tepi.

matriks tulang membentuk batas tepi yang dikelilingi oleh zona sitoplasma yang kaya akan filamen aktin, yang merupakan tempat adhesi pada matriks. Zona adhesi melingkar ini menciptakan lingkungan mikro antara osteoklas dan matriks tempat resorpsi tulang terjadi.<sup>27</sup>

## **2. 2 Periodontitis**

### **2. 2. 1 Definisi**

Periodontitis adalah penyakit inflamasi kronis yang disebabkan oleh interaksi antara biofilm subgingiva dan respon imun *host*, yang mengarah pada kerusakan jaringan pendukung gigi. Periodontitis ditandai sebagai penyakit polimikroba yang melibatkan ketidakseimbangan jumlah mikroba flora normal di dalam biofilm subgingiva. Kerusakan pada jaringan pendukung gigi ditandai dengan terbentuknya poket, resesi gingiva atau keduanya. Periodontitis biasanya diawali dengan gingivitis, tetapi tidak semua gingivitis berkembang menjadi periodontitis.<sup>22</sup>

Periodontitis adalah suatu peradangan pada jaringan periodontal dimana perluasannya melewati gingiva dan menghasilkan kerusakan pada perlekatan jaringan penghubung gigi. Karakteristik temuan klinik pada pasien periodontitis kronik yang tidak diobati antara lain akumulasi plak supragingiva maupun subgingiva (sering berhubungan dengan pembentuk kalkulus), peradangan gingiva, pembentukan pocket, kehilangan perlekatan periodontal, kehilangan tulang alveolar, dan kadang-kadang disertai pernanahan.<sup>22</sup>

### **2. 2. 2 Etiologi**

Penyebab utama periodontitis adalah bakteri plak. Bakteri tersebut antara lain

*Porphyromonas Gingivalis*, *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*, *Bacteroides Forsythus*, *Treponema Denticola*, *Prevotella Intermedia*, *Fusobacterium Nucleatum*, dan *IkenellaCcorrodens*. Faktor predisposisi lain termasuk kalkulus, restorasi yang salah, komplikasi terkait dengan terapi ortodontik, penggunaan tembakau dan lain-lain.<sup>27</sup>

### 2. 2. 3 *Porphyromonas gingivalis*

#### 2. 2. 3. 1 Taksonomi

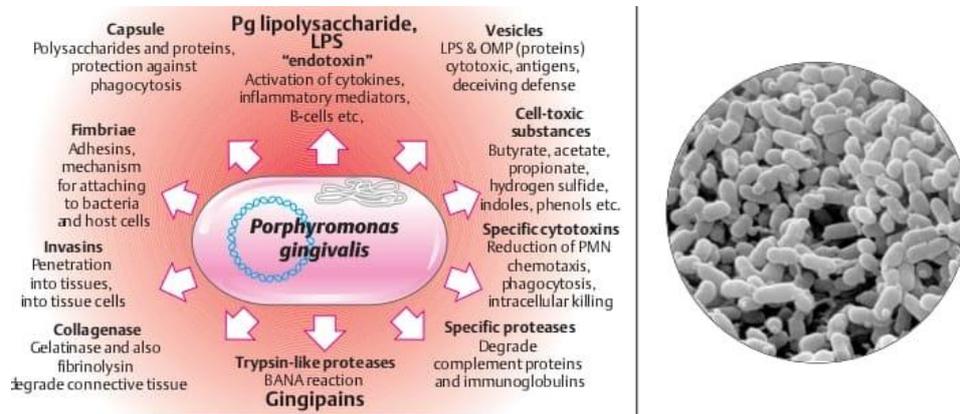
Menurut taksonominya, *P. gingivalis* diklasifikasikan sebagai berikut<sup>6</sup> :

Kingdom	: <i>Bacteria</i>
Filum	: <i>Bacteroidetes</i>
Kelas	: <i>Bacteroidetes</i>
Ordo	: <i>Bacteroidetes</i>
Family	: <i>Porphyromonadaceae</i>

#### 2.2.3.2 Karakteristik *Porphyromonas gingivalis*

*Porphyromonas gingivalis* merupakan bakteri anaerob gram negatif berpigmen hitam, dan berbentuk batang dengan panjang 0,5-2  $\mu\text{m}$  yang ditunjukkan pada gambar 2.1. *Porphyromonas gingivalis* tumbuh dalam media kultur membentuk koloni berdiameter 1-2 mm, konveks, halus dan mengkilat, yang bagian tengahnya menunjukkan gambaran lebih gelap karena produksi protoheme, yaitu suatu substansi yang bertanggung jawab terhadap warna khas koloni ini. *Porphyromonas gingivalis* menghasilkan faktor virulensi dan protease

ekstraseluler seperti lipopolisakarida, fimbria, gingipain dan lain-lain yang mengakibatkan kerusakan jaringan periodontal.<sup>7</sup>



Gambar 2.1 Morfologi *P.gingivalis* menggunakan mikroskop elektron (Sumber : Herbert *et al.*, 2010)

### 2.3.3.3 Faktor Virulensi *P. gingivalis*

Bakteri gram negatif yang paling berperan terhadap terjadinya periodontitis antara lain, *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, dan *Tannerella forsythia*. Bakteri gram negatif pada kondisi normal berkolonisasi di dekat atau di atas margin gingiva dengan melekatkan diri pada reseptor di permukaannya. Bakteri plak kemudian berkembang pada margin gingiva dan meluas ke subgingiva sehingga menyebabkan kerusakan epitel. *P. gingivalis* dapat merusak jaringan dengan berkontak langsung pada permukaan sel *host*. *P.gingivalis* akan mengeluarkan faktor virulensi dan protease ekstraseluler seperti lipopolisakarida, fimbria, *gingipain* dan lain-lain yang mengakibatkan kerusakan jaringan periodontal sehingga dapat menyebabkan perubahan kekebalan bawaan dan respon peradangan. *P.gingivalis* menstimulasi sistem imun yang berusaha menjaga *host* dari infeksi dengan mengaktifkan sel.

imun seperti neutrofil, makrofag, dan limfosit untuk memerangi bakteri. Polymorphonuclear (PMN) dan monosit distimulasi untuk memproduksi matrixmetaloproteinase (MMP), PGE-2 dan sitokin pro inflamasi seperti IL-1, IL- 6 dan TNF- $\alpha$ .<sup>28,29</sup>

a. Lipopolisakarida

Lipopolisakarida (LPS) adalah molekul besar yang terdiri dari komponen lipid (lipid A) dan komponen polisakarida. LPS biasa ditemukan di membran luar bakteri gram negatif, mereka bertindak sebagai endotoksin. TLR-4 (*toll like receptor-4*) yang terletak pada permukaan sel *host*, CD14 (*cluster of differentiation 14*) dan MD-2 (*myeloid differentiation 2*) yang dikenal sebagai antigen limfosit 96 yang dapat mengenali LPS dari bakteri gram negatif sebagai bagian dari kompleks molekul permukaan sel. Interaksi kompleks CD14 / TLR-4 / MD-2 dengan LPS memicu serangkaian peristiwa intraseluler, yang hasilnya yaitu peningkatan produksi mediator inflamasi (terutama sitokin) seperti IL-1, IL-6, IL- 8, TNF- $\alpha$  dan diferensiasi sel imun untuk pengembangan respons imun efektif terhadap patogen. LPS dari *P.gingivalis* yang disuntikkan secara sub kutan diatas tulang tengkorak tikus dapat menginduksi resorpsi tulang dan pembentukan osteoklas yang berlebihan. Pembentukan osteoklas yang berlebihan mungkin disebabkan oleh efek langsung dari *P.gingivalis* pada progenitor osteoklas atau efek tidak langsung karena peningkatan RANKL.<sup>30</sup>

b. *Fimbria*

*Fimbria* adalah komponen seperti serat yang memediasi perlekatan bakteri pada berbagai sel *host*, bakteri lain, dan makromolekul dari *host*. Gen FimA,

yang mengkodekan FimA (subunit dari fimbria utama), telah diklasifikasikan menjadi 6 jenis (I-V dan Ib) berdasarkan urutan nukleotida. *Fimbria* dari *P.gingivalis* dapat menstimulasi respon imun, seperti sekresi IL-6 dan komponen FirmA akan menstimulasi *nuclear factor* (NF) -  $\kappa$ B dan IL-8 pada sel epitel gingiva melalui TLR-2. Selain itu, FimA juga menstimulasi monosit untuk mensekresi IL-6, IL-8, dan TNF- $\alpha$ .<sup>30</sup>

c. *Gingipain*

*Gingipain* termasuk proteinase spesifik ekstraseluler dari *P. gingivalis*. *Gingipain* merupakan faktor virulensi yang terdiri dari *Arg-gingipain* (Rgp) dan *Lys-gingipain* (Kgp), yang dapat menurunkan sejumlah protein *host*, termasuk sitokin / kemokin, imunoglobulin, protein komplemen, dan reseptor sel *host* (Baek *et al.*, 2015). Faktor virulensi ini sangat penting untuk kolonisasi, penetrasi ke jaringan *host*, disregulasi respon imun dan penyakit. *Gingipain*, khususnya proteinase spesifik Kgp sangat penting bagi bakteri untuk menginduksi resorpsi tulang alveolar.<sup>6</sup>

d. Kapsul

*P. gingivalis* dikenal dapat mensintesis kapsul yang terbukti menjadi salah satu faktor virulensi organisme ini. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa *P.gingivalis* yang dienkapsulasi lebih ganas dari pada yang tidak dienkapsulasi. Kapsul ini terkait dengan pelepasan *P.gingivalis* dan penurunan pertahanan imun inang, meningkatkan ketahanan dalam sel inang dan menginduksi ekspresi sitokin tergantung serotipe dalam sel inang.<sup>6</sup>

### 2.2. 3 Patogenesis Periodontitis

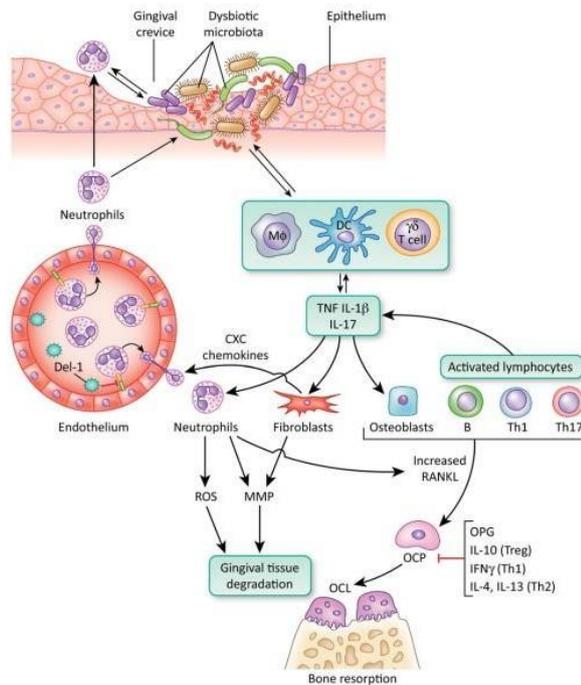
Patogenesis periodontitis dimulai oleh bakteri yang melepaskan LPS produk, asam lemak (asam butirat dan asam propionat), gingiva seperti FMLP (N-formil methionylleucyl-phenylalanine), yang akan berdifusi kedalam lapisan epitel gingival. LPS kemudian akan merangsang sel endotel untuk mengeluarkan mediator inflamasi untuk mengaktifkan sel pada jaringan konektif. Makrofag, fibroblast, dan sel mastus dari jaringan tersebut akan mengeluarkan mediator, seperti prostaglandin, interleukin dan matriks metalloproteinase, yang berperan sebagai khemokin maupun sebagai mediator penyebab peningkatan permeabilitas gingival. LPS mengaktifkan pula komplemen jalur tidak langsung dari produksi kinin. Selain itu produk dari bakteri ini akan merangsang sel epitel untuk memproduksi mediator inflamasi seperti interleukin-8 (IL-8), IL-1 beta, prostaglandin E2 (PGE2), matriks metalloproteinase (MMP) dan tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha). Mediator ini akan merangsang pembuluh darah menjadi terinflamasi. Akibatnya khemokin seperti IL-8 akan merangsang khemotraksi sel leukosit keluar dari pembuluh darah menuju ke lokasi plak gigi.<sup>31</sup>

Mekanisme kerusakan jaringan pada penyakit periodontal tidak terlepas dari peranan enzim matriks metalloproteinase (MMP). Ini adalah enzim proteinase yang mampu merusak matriks ekstraseluler seperti kolagen. MMP ini akan mengawali terjadinya destruksi matriks ekstraseluler gingival seperti kolagen dan merangsang terjadinya resorpsi tulang.<sup>34</sup>

Pada penderita periodontitis, infiltrasi sel dan degradasi kolagen bergerak kearah apikal sepanjang akar gigi. Sel osteoblas menghilang tetapi disertai dengan meningkatnya sel osteoklast yang meresorpsi tulang. Permukaan sementum gigi merupakan permukaan terakhir yang diresorpsi osteoklas. LPS bakteri plak gigi akan

merangsang sel seperti makrofag dan fibroblast untuk memproduksi mediator seperti IL-1, PGE-2 dan TNF $\alpha$ . Mediator ini menghambat proses diferensiasi osteoblas, menghambat produksi mediator sel osteoblast dan menghambat produksi matriks ekstraselulera dan proses kalsifikasi. Akibatnya, jumlah maupun fungsi osteoblas semakin menurun. Sebaliknya mediator ini justru meningkatkan diferensiasi osteoklas dan aktivitas osteoklat. Sehingga, penurunan jumlah osteoblas justru diikuti dengan peningkatan jumlah dan fungsi osteoklas. Hal ini berakibat derajat kerusakan tulang tidak dapat diimbangi oleh proses remodeling oleh osteoblas.<sup>35,36</sup>

Kerusakan jaringan periodontal terjadi secara episodik, *intermiten* dengan periode tidak aktif yang bergantian dengan periode destruktif yang mengakibatkan hilangnya kolagen dan tulang alveolar serta pendalaman poket periodontal. Ketinggian dan kepadatan tulang alveolar diatur oleh keseimbangan pengaruh lokal dan sistemik, antara pembentukan dan resorpsi tulang. Ketika resorpsi melebihi dari pembentukan tulang, maka ketinggian dan kepadatan tulang akan berkurang. Faktor yang terlibat dalam kerusakan tulang pada penyakit periodontal yaitu bakteri dan *host*. Produk dari bakteri menginduksi diferensiasi sel progenitor tulang menjadi osteoklas dan sel gingiva untuk melepaskan mediator yang memiliki efek sama. Produk bakteri dan mediator inflamasi juga dapat berperan secara langsung pada osteoblas atau progenitornya sehingga menghambat aksi dan menurunkan jumlahnya. Beberapa faktor *host* yang dilepaskan oleh sel inflamasi dapat menyebabkan resorpsi tulang alveolar, termasuk prostaglandin yang dihasilkan *host* serta prekusornya, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TNF- $\alpha$ .<sup>28</sup>



Gambar 2.2 : Mekanisme Keradangan pada periodontitis  
 (Sumber: George Hajishengallis. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystone, pathobionts, and host response. School of Dental Medicine.2014; 3(1):p.5)

## 2.2. 4 Perawatan Periodontitis

*Scaling and root planing* merupakan terapi non bedah tahap awal yang menentukan keberhasilan suatu perawatan periodontal dan bertujuan untuk menghilangkan *biofilm* dan deposit mineral dari permukaan gigi. Meskipun prosedur debridement ini mengurangi keparahan periodontitis yang umumnya terlihat sebagai peningkatan kedalaman poket dan keterlibatan furkasi, tetapi banyak bakteri tetap berada pada permukaan akar sehingga mempengaruhi penyembuhan setelah perawatan.<sup>37,38</sup>

Penggunaan obat antibiotik secara lokal pada poket periodontal dapat digunakan untuk membunuh flora patogen dan meningkatkan tanda klinis pada penyakit periodontal. Ada beberapa keuntungan pemberian obat secara lokal yaitu dapat

mengatasi konsentrasi bakteri secara langsung dan mengurangi konsumsi obat secara berkesinambungan. Metronidazole merupakan zat yang efektif terhadap infeksi bakteri anaerob dan telah digunakan pada berbagai kasus periodontal. Metronidazole gel merupakan salah satu antibiotik yang paling sering digunakan untuk perawatan periodontal secara lokal karena memiliki kemampuan yang baik untuk mengatasi bakteri anaerob dengan sedikit efek samping. Pada penelitian yang lain juga telah membuktikan efektivitas penggunaan metronidazole gel 25% sebagai terapi tambahan dan dapat memberikan hasil yang lebih baik.<sup>16</sup>

#### 2.2. 5 Proses Penyembuhan

Pada prinsipnya penyembuhan periodontitis sama dengan penyembuhan luka. Penyembuhan luka adalah proses perbaikan yang meliputi kombinasi regenerasi dan pengendapan jaringan ikat. Regenerasi merupakan pertumbuhan sel atau jaringan yang menggantikan struktur yang hilang.<sup>40</sup> 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.<sup>41</sup>

*Remodeling* tulang merupakan proses yang terjadi seumur hidup, dimana tulang yang lama akan di resorpsi dan tulang baru akan dibentuk melalui proses yang disebut osifikasi. *Remodeling* meliputi resorpsi tulang yang terus menerus dan diganti dengan sintesis dan mineralisasi matriks untuk membentuk tulang baru. Siklus *remodeling* tulang atau pergantian tulang secara normal membutuhkan proses resorpsi tulang dan pembentukan tulang dalam suatu pola yang terkoordinasi. *Remodelling* tulang

dimulai saat osteoklas meresorpsi mineral dan matriks tulang. Sel-sel mononuklear menyiapkan permukaan yang sudah diresorpsi untuk diferensiasi osteoblas yang akan menghasilkan matriks baru. Mineralisasi matriks dan diferensiasi beberapa osteoblas menjadi osteosit melengkapi siklus *remodelling*. Keseimbangan antara resorpsi dan deposisi tulang ditentukan oleh aktivitas dua jenis sel, yakni osteoblas dan osteoklas.<sup>31</sup>

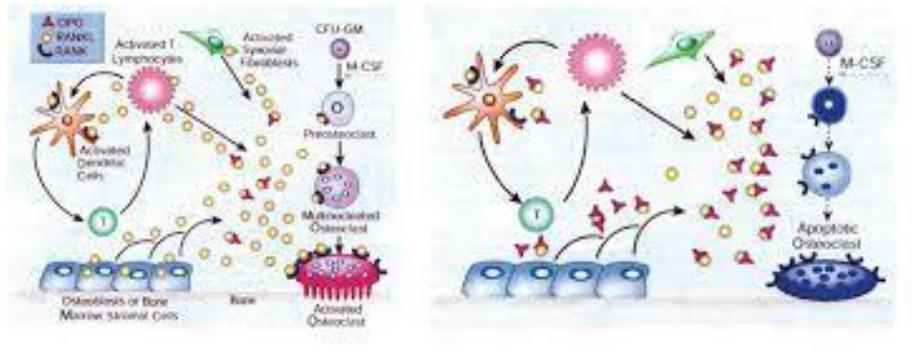
Osteoklas berperan meresorpsi tulang, sedangkan osteoblas mensintesis tulang baru. Pelepasan sitokin di area *remodeling* akan menarik osteoklas ke permukaan tulang. Osteoklas membentuk ikatan yang memungkinkan untuk melekat pada permukaan tulang. Sebuah ruang antara osteoklas dan jaringan tulang dibawahnya menjadi lingkungan mikro yang terisolasi dimana pompa proton osteoklas melepaskan ion yang menghasilkan lingkungan asam dan melarutkan komponen mineral dari matriks tulang.<sup>42</sup>

Kerusakan jaringan periodontal terjadi secara episodik, intermiten dengan periode tidak aktif yang bergantian dengan periode destruktif yang mengakibatkan hilangnya kolagen dan tulang alveolar serta pendalaman poket periodontal. Ketinggian dan kepadatan tulang alveolar diatur oleh keseimbangan pengaruh lokal dan sistemik, antara pembentukan dan resorpsi tulang. Ketika resorpsi melebihi dari pembentukan tulang, maka ketinggian dan kepadatan tulang akan berkurang.<sup>28</sup>

Faktor yang terlibat dalam kerusakan tulang pada penyakit periodontal yaitu bakteri dan *host*. Produk dari bakteri akan menginduksi diferensiasi sel progenitor tulang menjadi osteoklas dan merangsang sel gingiva untuk melepaskan mediator yang memiliki efek sama.<sup>43</sup> Beberapa faktor *host* yang dilepaskan oleh sel inflamasi dapat menyebabkan resorpsi tulang alveolar, termasuk prostaglandin yang dihasilkan *host* serta prekursornya, IL-1 $\alpha$  , IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TNF-  $\alpha$ .<sup>28</sup>

TNF- $\alpha$  memainkan peran utama dalam reaksi inflamasi, resorpsi tulang alveolar, dan hilangnya perlekatan jaringan ikat.<sup>44</sup> TNF-  $\alpha$  dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi PGE2 dan aktivasi osteoklas melalui ekspresi RANKL. Akibatnya, bersamaan dengan IL-1, dapat menyebabkan resorpsi tulang, menghasilkan pelepasan MMP dan penghancuran matriks ekstraseluler.<sup>45</sup> PGE2 secara langsung juga dapat menginduksi apoptosis dan kematian osteoblas. IL-1 diproduksi oleh makrofag dan sel stroma sumsum. IL-1 memiliki dua bentuk aktif, IL-1 $\alpha$  dan IL- 1 $\beta$ . Keduanya merupakan faktor utama aktivasi osteoklas.<sup>46</sup>

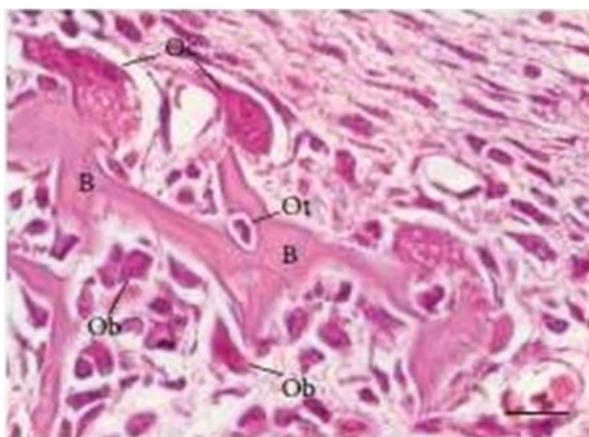
Resorpsi dan pembentukan tulang diatur oleh konsentrasi RANKL serta reseptornya yaitu RANK pada sel- sel prekursor osteoklas dan OPG (Gambar 2.2). Ketika ekspresi RANKL lebih tinggi dari OPG, RANKL akan mudah untuk mengikat RANK pada prekursor osteoklas sehingga terjadi aktivasi pembentukan osteoklas dan resorpsi tulang (Gambar 2.2 A). Ikatan RANKL pada prekursor osteoklas terjadi pada tahap ketika *hematopoietic stem cells* telah berdiferensiasi dari CFU-GM (*colony forming unit for granulocytes and macrophages*) menjadi CFU-M (*colony forming unit for macrophages*). Pengikatan RANKL dan RANK pada CFU-M diperantarai oleh *macrophage colony stimulating factor* yang akan menginduksi diferensiasi preosteoklas menjadi osteoklas dewasa. Osteoklas dewasa adalah sel terpolarisasi yang mengalami perubahan struktural untuk membentuk ikatan antara permukaan tulang dan membran basal, selain itu juga mengeluarkan enzim litik untuk kerusakan tulang. Ketika konsentrasi OPG lebih tinggi dari RANKL, OPG akan mengikat RANKL dan menghambatnya untuk berikatan dengan RANK (Gambar 2.2 B). Hal ini menyebabkan berkurangnya pembentukan osteoklas.<sup>47</sup>



Gambar 2.3 Mekanisme kerja ikatan RANKL dengan RANK untuk menginduksi osteoklastogenesis (A). Peningkatan OPG (B) sebagai faktor penghambat osteoklastogenesis dan terjadinya apoptosis osteoklas. M-CSF: *macrophag colony-stimulating factor*, CFU-GM : *colony forming unit for granulocytes and macrophages*  
( Sumber : Cochran, 2008)

### 2.3 Osteoklas

Osteoklas adalah sel motil yang sangat besar dengan nukleus multipel (Gambar 2.3) dan berperan dalam resorpsi matriks selama pertumbuhan dan *remodeling* tulang. Osteoklas berasal dari garis keturunan yang sama dengan monosit/ makrofag. Diferensiasi menjadi osteoklas bergantung pada beberapa molekul pensinyalan ekstraseluler, termasuk *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), RANKL, TNF, *interferon gamma*, dan interleukin.<sup>42</sup> Ukuran besar dan kondisi multinukleasi dari osteoklas disebabkan karena sel ini berasal dari fusi sel-sel yang diturunkan dari sumsum tulang. Di area terjadinya resorpsi tulang, osteoklas terdapat di dalam lekukan atau kriptus yang terbentuk akibat kerja enzim pada matriks yang dikenal sebagai *resorption bays*. Osteoklas yang aktif biasanya terletak pada permukaan tepi matriks tulang membentuk batas tepi yang dikelilingi oleh zona sitoplasma yang kaya akan filamen aktin, yang merupakan tempat adhesi pada matriks. Zona adhesi melingkar ini menciptakan lingkungan mikro antara osteoklas dan matriks tempat resorpsi tulang terjadi.<sup>29</sup>



Gambar 2.4 Histologi tulang. Pewarnaan HE. Perbesaran 400 x. Oc: osteoklas. Ot: osteosit. B: tulang yang mature. Ob: osteoblas (Sumber : Silva *et al.*, 2015)

## 2.4 VCO

Pemanfaatan buah kelapa telah berkembang dalam bidang kesehatan salah satunya adalah dengan pembuatan Minyak kelapa murni *VCO*. *VCO* terbuat dari daging kelapa segar, diolah dalam suhu rendah, enzimatis dan fermentasi, sehingga kandungan penting dalam minyak tetap dipertahankan.<sup>49,50,51</sup>

Komponen utama *VCO* adalah asam lemak jenuh sekitar 90% dan asam lemak tak jenuh sekitar 10%. Lemak jenuh *VCO* didominasi oleh asam laurat. *VCO* mengandung  $\pm$  53% asam laurat dan sekitar 7% asam kaprilat. Keduanya merupakan asam lemak rantai sedang yang biasa disebut *Medium Chain Fatty Acid (MCFA)*. Asam laurat pada *VCO* mempunyai banyak manfaat diantaranya didalam tubuh manusia dapat berperan sebagai antivirus, antiprotozoa dan antibakteri. Berbagai penyakit yang berasal dari virus dan belum ditemukan obatnya dapat ditangkal dengan mengonsumsi *VCO*.<sup>52,53</sup>

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 fibroblas, yang dapat mempercepat proses penyembuhan pada inflamasi. Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa *VCO* yang yang dihidrolisis (*HVCO*) terbukti efektif untuk meningkatkan proliferasi sel dan proses penyembuhan luka. Aktivitas *Hydrolyzed VCO* (*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.<sup>54.55.56.57</sup>

*VCO* mengandung senyawa aktif bersifat antibakteri dan antioksidan seperti polifenol, sterol, dan squalen. MCFA memiliki sifat antimikroba karena memiliki ikatan yang tidak terkoordinasi. MCFA banyak dalam bentuk tidak larut dan larut dalam lemak, sehingga MCFA mampu menembus membran semi permeabel bakteri dan masuk ke dalam sitoplasma. MCFA didalam sel terdisosiasi karena pH basa. MCFA menurunkan pH, sehingga menekan enzim sitoplasma dan sistem transportasi makanan, yang menyebabkan kematian sel bakteri. Asam laurat juga mampu merusak sitoplasma sel bakteri. Penelitian menunjukan *VCO* yang terhidrolisis mampu melawan *Bacillus cereus* dan *Escherichia coli* Hidrolisis parsial minyak kelapa artinya hanya dua gugus yang dihidrolisis maka akan dihasilkan campuran asam lemak bebas, dan monogliserida yang akan didominasi oleh asam laurat dan 2-monogliserida. Kombinasi dari kedua komponen

ini bersifat sinergistik sebagai antibakteri dan antivirus sehingga dapat menyembuhkan infeksi luka khususnya luka bakar.<sup>58,59,60</sup>

Beberapa penelitian saat ini VCO diketahui memiliki kemampuan melembabkan luka, mempercepat metabolisme sel, dan anti kimiawi. VCO terbukti mempercepat waktu penyembuhan luka dan memiliki persentase kesembuhan paling tinggi terhadap luka bakar kimiawi pada *Rattus novergicus*. Penelitian yang dilakukan pada 18 Sprague-Dawley dengan luka eksisi, membuktikan bahwa VCO mampu meningkatkan proliferasi sel fibroblast sehingga kepadatan serat kolagen meningkat, dan membantu mempercepat proses regenerasi jaringan.<sup>58</sup>

Berikut adalah beberapa penelitian mengenai perkembangan penggunaan kombinasi VCO terhadap regenerasi tulang dan jaringan periodontal (Tabel 2.1)

Tabel 2.1 Daftar Penelitian VCO mengenai perkembangan penggunaan kombinasi VCO terhadap regenerasi tulang dan jaringan periodontal

No	Referensi Jurnal	Metode	Hasil
1	<p><b>Francesca Ripari (2020)</b></p> <p><i>The Role of Coconut Oil in Treating Patients Affected by Plaque-Induced Gingivitis: A Pilot Study.</i><sup>(57)</sup></p>	<p>Bahan dan Metode Sampel 20 pasien dibagi menjadi dua kelompok: kelompok studi dan kelompok kontrol. Dalam kelompok studi, minyak kelapa, dalam bentuk obat kumur, diberikan kepada sampel pasien yang terkena radang gusi, berusia antara 18 dan 35. Protokol menetapkan aplikasi harian produk selama 30 hari, dimana parameter klinis untuk pembentukan plak dan gingivitis, dilihat dari indeks plak (PI), indeks perdarahan (BI). Kelompok kontrol tidak mengasosiasikan coadjuvan dengan prosedur kesehatan mulut harian normal dan parameter klinis yang sama dievaluasi pada t0 dan setelah 30 hari (t1).</p>	<p>Berdasarkan data yang dikumpulkan menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam mengurangi pembentukan plak dan gingivitis</p>
2	<p><b>Sandeep R. Varma (2017)</b></p> <p><i>In vitro anti-inflammatory and skin protective properties</i></p>	<p>Garis sel dan pemeliharaannya, Bahan kimia, Kromatografi gas-analisis FID, viabilitas sel, ELISA untuk pengukuran sitokin, ELISA untuk involucrin dan fibgrin, Semi-kuantitatif</p>	<p>Studi menunjukkan aktivitas anti inflamasi VCO dengan menekan penanda peradangan dan melindungi kulit dengan meningkatkan fungsi pelindung kulit.</p>

	<i>of Virgin coconut oil.</i> <sup>(58)</sup>	RT-PCR, Uji iritasi kulit dan fototoksisitas, studi penghambatan UV dengan uji spesies oksigen reaktif.	
3	<b>Ratna sari dewi, dkk</b> (2017) <i>Effect of 12.5% VCO on porphyromonas gingivalis and treponema denticola bacterial colonization.</i> <sup>(59)</sup>	23 subjek adalah porselen yang menyatu dengan mahkota logam di posterior rumah sakit gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. Mereka mengisi informed consent, pemeriksaan periodontal klinis. Pasien dikumur dua kali sehari dengan minyak kelapa murni 12,5% 30cc selama 1 menit dilakukan selama 4 hari. Pengambilan sampel saliva diambil dengan paper point untuk menghitung jumlah bakteri P. gingivalis dan T. denticola menggunakan reaksi berantai polimerase waktu nyata.	Penggunaan minyak kelapa murni 12,5% menunjukkan penurunan jumlah bakteri P. gingivalis dan T. denticola pada margin porselen yang menyatu dengan logam. mahkota.
4	<b>Ummi Aqilah Haron.at all</b> (2017) <i>The Comparative Antimicrobial Effect of Activated VCO (AVCO) and VCO (VCO) against Dental Caries-Related Pathogens.</i> <sup>(60)</sup>	Efek antimikroba dari AVCO diperoleh dari perdagangan KL, Selangor, Malaysia, dan VCO diekstraksi di laboratorium kami. MIC dan MBC mereka melawan patogen terkait karies gigi terpilih; Streptococcus mutans, Lactobacillus casei dan Candida albicans adalah yang ditentukan.	VCO telah menunjukkan tidak ada efek penghambatan pada semua terkait karies gigi yang diuji patogen. Selanjutnya, uji pembunuhan waktu terungkap bahwa AVCO menunjukkan aktivitas pembunuhan yang relatif cepat di 8 jam pada semua organisme yang diuji. Temuan ini berkorelasi dengan AVCO

			yang memiliki aktivitas bakterisidal, sehingga memungkinkan klasifikasi AVCO sebagai agen bakterisida.
5	<b>PRIMA ABIGAIL Gayatri (2019)</b> <i>Stability Of Zoledronate Gel Emulsion In VCO.</i> <sup>(61)</sup>	Emulsi gel ZOL terdiri dari: bubuk ZOL 0,16%, karboksimetil selulosa 2%, VCO 5%, natrium benzoat 0,44%, dan hidroksitoluena butilasi antioksidan 0,009%, dan air suling. Sampel emulsi gel ini disimpan pada suhu 25 ° C dan 40 ° C selama 1 bulan, dan parameter yang digunakan untuk uji stabilitas adalah pH, viskositas, daya sebar, dan kekuatan lekat. Emulsi gel ZOL dievaluasi terhadap metrik ini pada hari ke 1, 7, 14, dan 28.	Studi ini menemukan bahwa emulsi gel ZOL stabil saat disimpan pada suhu 25 ° C. Nilai organoleptik, pH, viskositas, daya sebar, dan kekuatan perekat juga stabil, dan degradasi konstan.
6	<b>Siti Fatimah Binti Rahmat (2018)</b> <i>VCO, Coconut Milk And Coconut Water Potential Inthe Remineralization Of Tooth Enamel Surface.</i> <sup>(62)</sup>	Penelitian dimulai dengan menganalisis kandungan unsur VCO, CM, dan CW menggunakan ICP-MS. Dilanjutkan dengan evaluasi remineralisasi email, spesimen diamati di bawah mikroskop elektron scanning. Spesimen didemineralisasi menggunakan larutan demineralisasi pada pH 4,01 selama 7 hari kemudian	Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui potensi VCO (VCO), coconut milk (CM), dan coconut water (CW) sebagai alternatif baru dalam remineralisasi permukaan email gigi.  Hasil didapatkan bahwa VCO dan CM meninggalkan lapisan pelindung di atas permukaan

		<p>direaksikan dengan VCO, CM, dan CW sebagai larutan remineralisasi selama 14 hari. Air suling digunakan sebagai kontrol selama penelitian. Pengamatan menggunakan SEM / EDX.</p>	<p>email, sedangkan kontrol tidak menunjukkan adanya perubahan morfologi permukaan email.</p>
7	<p><b>Putri Dafriani, dkk</b> (2020)</p> <p><i>VCO (VCO) Accelerated Wound Healing Process in Diabetes mellitus (DM) Patients With Diabetic Ulcer in dr. Rasidin Hospital, Padang, Indonesia.</i><sup>(63)</sup></p>	<p>Penelitian ini dilaksanakan di Instalasi Rawat Inap RS Dr Rasidin Padang Sumatera Barat, Indonesia, merupakan penelitian eksperimen semu. Partisipan penelitian adalah penderita DM ulkus yang terbagi menjadi 2 kelompok, 8 penderita pada kelompok kontrol, dan 8 penderita pada kelompok intervensi. Kelompok kontrol diberikan perawatan luka dengan menggunakan NaCl 0,9% dan kelompok intervensi dilakukan perawatan luka dengan NaCl 0,9% ditambah VCO.</p>	<p>Adanya perbedaan yang bermakna pada luka permukaan antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi. VCO membantu penyembuhan luka dengan mengurangi luas permukaan luka.</p>
8	<p><b>Jansen Silalahi, et al</b> (2019)</p> <p><i>The Activity of Hydrolyzed VCO to Increase Proliferation and Cyclooxygenase-2</i></p>	<p>Sampel yang digunakan adalah VCO (VCO). VCO dihidrolisis sebagian menggunakan lipase dari <i>Rhizomucor miehei</i> untuk menghasilkan VCO terhidrolisis (HVCO) yang terdiri dari asam lemak bebas, 2-monogliserida.</p>	<p>HVCO terbukti efektif untuk meningkatkan proliferasi sel dan proses penyembuhan luka. Aktivitas Hydrolyzed VCO untuk Meningkatkan Proliferasi dan Ekspresi Cyclooxygenase-2 terhadap Garis Sel NIH 3T3</p>

	<i>Expression towards on NIH 3T3 Cell Line in Wound Healing Process.</i> <sup>(64)</sup>	Kemudian nilai asam ditentukan. Pengaruh HVCO terhadap proliferasi dievaluasi menggunakan metode MTT. Uji penyembuhan luka dilakukan dengan metode migrasi sel, dan ekspresi COX-2 ditentukan menggunakan RT-PCR.	dalam Proses Penyembuhan Luka
9	<b><u>Dian Ika Perbina Meliala</u></b> , dkk (2019) <i>The Role of Coconut Oil to Increase Expression of MMP-9, PDGF-BB, and TGF-β1 in NIH-3T3 Cell Line.</i> <sup>(65)</sup>	Minyak kelapa yang digunakan adalah minyak kelapa murni (VCO) dan VCO yang dihidrolisis dengan Rhizomucor miehei (HVCO). Sel NIH 3T3 (5x10 <sup>5</sup> sel/ wells) disemai di sembilan wells dan diinkubasi selama semalam, lalu dibagi menjadi tiga kelompok, terdiri dari tiga wells. Kelompok satu tanpa perlakuan, kelompok dua ditambahkan VCO, dan kelompok tiga ditambahkan HVCO kemudian diinkubasi semalaman. Satu wells pada setiap kelompok ditambahkan MMP-9, PDGF-BB, dan TGF-β1 dan diinkubasi selama satu jam. Terakhir, ekspresi MMP-9, PDGF-BB, dan TGF-β1 dideteksi menggunakan metode imunositokimia.	VCO dan HVCO meningkatkan ekspresi MMP-9, PDGF BB, dan TGF-β1 dalam sel NIH3T3 sehingga minyak kelapa aktif dalam proses penyembuhan luka. HVCO lebih dari aktif daripada VCO.

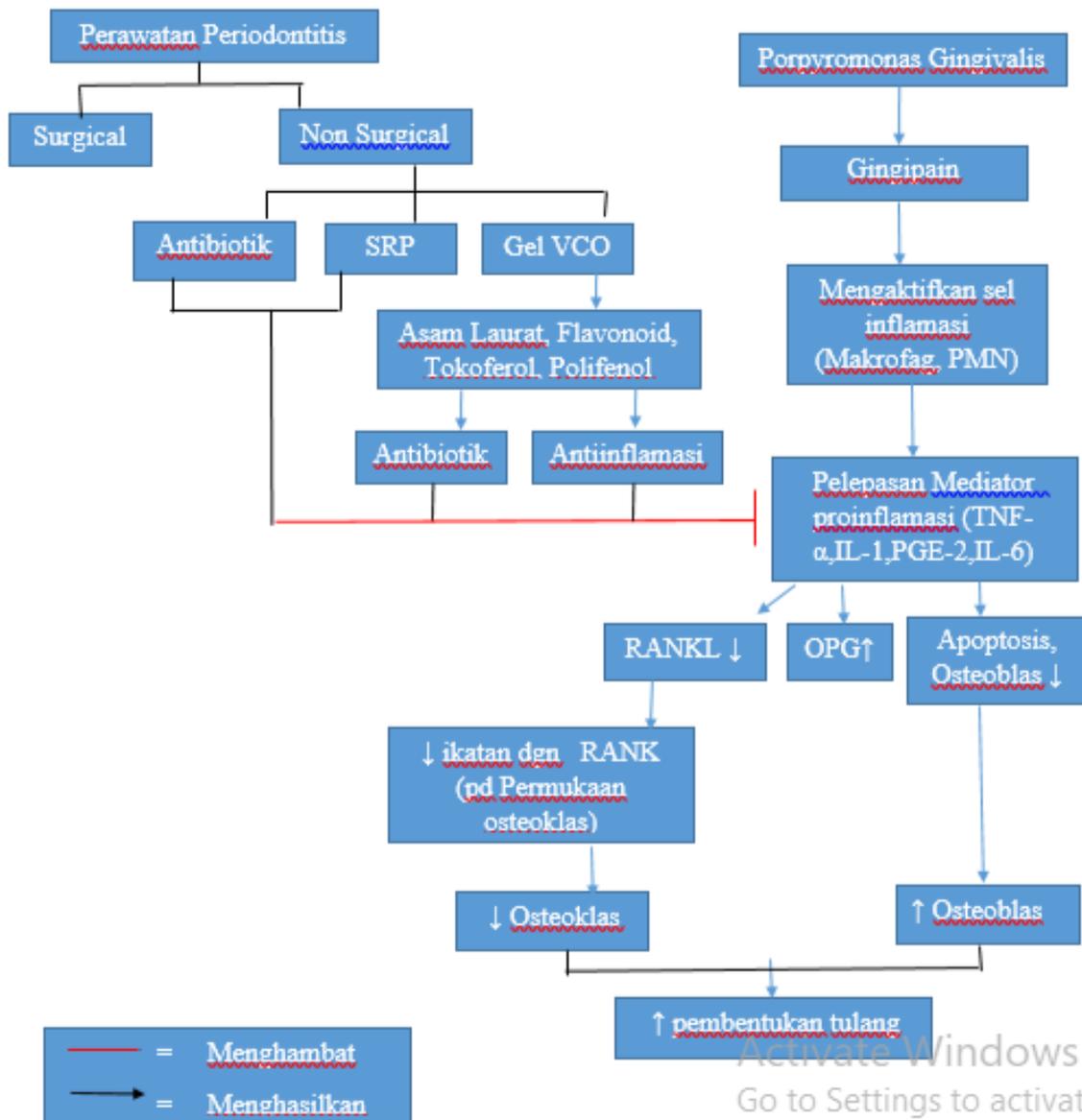
10	<p><b>Hasanuddin,</b> dkk (2022) VCO as a New Concept for Periodontal Tissue Regeneration via Expressions of TNF-<math>\alpha</math> and TGF-<math>\beta</math>1<sup>(19)</sup></p>	<p>VCO dibuat dari buah kelapa segar yang diparut dan didiamkan hingga 24 jam, sehingga didapatkan minyak kelapa murni yang tidak berwarna dan tidak berbau, yang kemudian dicampurkan dengan NaCMC untuk mendapatkan viskositas berbentuk gel. Tikus wistar kemudian dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok perlakuan kombinasi SRP dan gel VCO, kelompok kontrol positif dilakukan SRP dan pemberian gel metronidazole, dan kelompok kontrol negatif hanya dilakukan SRP saja. Dan pada hari ke-7 dan ke-14 dilakukan sacrificed dan pengambilan sampel rahang untuk melihat jumlah ekspresi TNF-a dan TGF-B1 pada proses regeneratif jaringan periodontal</p>	<p>GEL VCO dapat mempengaruhi ekspresi TNF-a dan TGF-b1 pada proses regenerasi jaringan periodontal tikus wistar yang diinduksi periodontitis dinyatakan dengan jumlah TNF-a dan TGF-b1 meningkat secara signifikan pada kelompok perlakuan, namun tidak setinggi peningkatan pada kelompok kontrol positif dan kontrol negatif</p>
11.	<p><b>Malik,</b> dkk (2019) Combined VCO and tocotrienol-rich fraction protects against bone loss in osteoporotic rat model<sup>(21)</sup></p>	<p>VCO yang dikombinasikan dengan Tocotrienol Rich Fraction. Tiga puluh enam tikus betina Sprague-Dawley dibagi menjadi enam kelompok: Sham-operated (SHAM), Kontrol OVX, OVX dan diberikan Premarin sebesar 64,5 g/kg</p>	<p>Kombinasi VCO dan TRF memiliki potensi sebagai agen terapeutik untuk mencegah kehilangan tulang yang disebabkan oleh ovariektomi dan diet tinggi lemak</p>

		<p>(OVX+E2), OVX dan diberikan VCO sebesar 4,29 ml/kg (OVX+V), OVX dan diberikan TRF sebesar 30 mg/kg (OVX+T), dan OVX serta diberikan kombinasi VCO sebesar 4,29 ml/kg dan TRF sebesar 30 mg/kg (OVX+VT). Setelah 24 minggu perawatan, sampel darah dan femora diambil untuk dianalisis.</p>	
12	<p><b>Hayatullina, dkk (2012)</b> VCO Supplementation Prevents Bone Loss in Osteoporosis Rat Model<sup>(20)</sup></p>	<p>VCO didapat dari hasil fermentasi 48 jam santan yang diperas dengan air kelapa, menghasilkan tiga lapisan, dimana lapisan kedua adalah VCO. Tikus betina dikelompokkan menjadi 2 secara acak. Kelompok pertama diinduksi ovariektomi (OVX) tanpa perlakuan dan kelompok kedua diinduksi OVX dan diberi VCO 8% pada makanannya selama 6 minggu. Histomorfometri tulang femur kanan dilakukan di akhir penelitian</p>	<p>Tikus yang diberi VCO memiliki volume tulang dan jumlah trabekular yang lebih besar secara signifikan. Kesimpulannya, VCO efektif dalam mempertahankan struktur tulang dan mencegah pengeroposan tulang pada model tikus yang kekurangan estrogen.</p>

## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Teori



### 3.2 Penjelasan Kerangka Teori

*P. gingivalis* dapat menghasilkan faktor virulensi salah satunya *gingipain*. *Gingipain* akan menginduksi tubuh untuk mengaktifkan sel-sel imun seperti PMN dan makrofag untuk melepaskan mediator pro inflamasi seperti IL-1 , IL-6 , TNF-  $\alpha$  dan PGE-2 yang dapat menyebabkan resorpsi tulang alveolar. PGE-2 akan menginduksi osteoblas untuk meningkatkan ekspresi RANKL dan menurunkan produksi OPG. IL-1 dan TNF- $\alpha$  berperan dalam peningkatan apoptosis osteoblas. Penurunan OPG yang berperan mengikat RANKL untuk membentuk osteoblas menyebabkan RANKL berikatan dengan RANK yang menyebabkan pembentukan osteoklas. Keadaan tersebut menyebabkan penurunan pembentukan osteoblas dan peningkatan osteoklas yang menyebabkan terjadinya kerusakan tulang. Perawatan periodontal terbagi atas perawatan surgical dan non surgical, perawatan non surgical dengan SRP, gel metronidazole dan gel VCO. Gel VCO mengandung senyawa aktif, yaitu polifenol yang bersifat antiinflamasi dengan cara menghambat produksi dari sitokin pro inflamasi. Apabila produksi sitokin pro inflamasi tersebut dihambat, maka pembentukan osteoklas akan menurun sedangkan pembentukan osteoblas akan meningkat. Hal tersebut memicu terjadinya peningkatan pembentukan tulang.

### 3.3 Kerangka Konsep



**Keterangan:**

- Variabel Kendali
- Variabel Dependen
- Variabel Independen

### 3.4 Hipotesis

Aplikasi Gel VCO ke dalam sulkus gingiva *Rattus Norvegicus* yang diinduksi bakteri *porpyromonas gingivalis* dapat menurunkan jumlah osteoklas.