

PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (*MORINGA OLEIFERA*) TERHADAP PENYEMBUHAN PERIODONTITIS ANAK MELALUI EKSPRESI *TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA* (*TNF- α*) DAN JUMLAH FIBROBLAS PADA *RATTUS NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI BAKTERI *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

TESIS



OLEH

HARMAWATY

J065202005

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

ILMU KEDOKTERAN GIGI ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

PRASYARAT GELAR

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (MORINGA
OLEIFERA) TERHADAP PENYEMBUHAN PERIODONTITIS
ANAK MELALUI EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR
ALPHA (TNF- α) DAN JUMLAH FIBROBLAS PADA RATTUS
NORVEGICUS YANG DIINDUKSI BAKTERI
PORPHYROMONAS GINGGIVALIS**

TESIS

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

OLEH:
HARMAWATY
J065202005

Pembimbing:

1. Prof.Dr. drg. Sherly Horax, M.S
2. Dr. drg. Lusy Damayanti., Sp. KGA

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

PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (MORINGA OLEIFERA) TERHADAP PENYEMBUHAN PERIODONTITIS ANAK MELALUI EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) DAN JUMLAH FIBROBLAS PADA RATTUS NORVEGICUS YANG DIINDUKSI BAKTERI PORPHYROMONAS GINGGIVALIS

OLEH:

HARMAWATY NUDDIN
NIM. J065202005

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

Makassar, Januari 2024

Pembimbing I



Prof. Dr. drg. Sherly Horax, MS
NIP. 195804031986032002


Pembimbing II



Dr. drg. Lusvy Damayanti., Sp.KGA
Nip. 197110062021016001

Mengetahui,

Asisten Program Studi (KPS)
PPOK dan Koordinator Gigi Anak FKG UNHAS



drg. SYAKRIANI SYAHRIR, Sp.KGA. Subps. AIBK
NIP. 198607192021074001

PENGESAHAN UJIAN TESIS

PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (MORINGA OLEIFERA) TERHADAP PENYEMBUHAN PERIODONTITIS ANAK MELALUI EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) DAN JUMLAH FIBROBLAS PADA RATTUS NORVEGICUS YANG DIINDUKSI BAKTERI PORPHYROMONAS GINGGIVALIS

Diajukan Oleh:

HARMAWATY
NIM. J065202005

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

Telah disetujui:

Makassar, Januari 2024

Pembimbing I

Prof. Dr. drg. SHERLY HORAX, MS
NIP. 195804031986032002

Pembimbing II

Dr. drg. LUSY DAMAYANTI, Sp.KGA
Nip. 197110062021016001

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



drg. SYAKRIANISYAH IRIR, Sp.KGA. Subps. AIBK
NIP. 198607192021074001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



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

PANITIA PENGUJI TESIS

PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (MORINGA OLEIFERA) TERHADAP PENYEMBUHAN PERIODONTITIS ANAK MELALUI EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) DAN JUMLAH FIBROBLAS PADA RATTUS NORVEGICUS YANG DIINDUKSI BAKTERI PORPHYROMONAS GINGGIVALIS

OLEH:

HARMAWATY

NIM. J065202005


Telah Disetujui:
Makassar, Januari 2024

1. Pembimbing I : Prof. Dr. drg. Sherly Horax., M.S
2. Pembimbing II: Dr. Letkol Laut (K/W) Lusy Damayanti, drg., Sp.KGA
3. Penguji I : Prof.Dr. Muh Harun Achmad, drg., Sp.KGA., KKA(K), FSASS
4. Penguji II : Prof. Dr. drg. Iwa Sutardjo , Sp.KGA, K. KKA



Mengetahui,
Ketua Program Studi (KPS)
Fakultas Kedokteran Gigi Anak FKG UNHAS




WANI SYAHRIR, Sp.KGA. Subps. AIBK
NIP. 198607192021074001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Harmawaty

Stambuk : J065202005

Program studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Kedokteran Gigi Anak

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, Januari 2024
Yang menyatakan

Harmawaty

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim. Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT Tuhan semesta alam atas segala berkah dan karuniaNya, tidak ada daya dan upaya tanpa pertolongan Allah SWT sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis akhir pada waktunya sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan dokter gigi spesialis Kedokteran Gigi Anak Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam proses penelitian dan penulisan ini banyak mendapat bimbingan, arahan dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, perkenankanlah penulis menyampaikan banyak terima kasih, penghargaan dan rasa hormat saya kepada bapak, ibu, dan kerabat yaitu:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaludin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin
2. Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin beserta jajaran staf akademiknya.
3. Prof. Dr. Muh. Harun Achmad, drg., M.Kes.,Sp KGA.,KKA (K).,FSASS selaku Kepala Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang selalu memotivasi dan memberikan arahan dalam penyusunan karya ilmiah akhir dan selama penulis menjalani proses pendidikan.
4. Syakriani Syahrir, drg., Sp.KGA.,Subsp. AIBK(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Gigi Anak Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang selalu memotivasi dan memberikan arahan dalam penyusunan karya ilmiah akhir dan selama penulis menjalani proses pendidikan.
5. Prof.Dr. drg. Sherly Horax, M.S selaku pembimbing I yang telah memberikan semangat, dorongan, waktu, bimbingan, saran, dan arahan yang dalam penyusunan tesis ini.
6. Dr. Letkol Laut (K/W) Lusy Damayanti, drg., Sp.KGA. selaku pembimbing II yang telah mencurahkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dan semangat dalam penyusunan tesis ini.
7. Prof. Dr. drg. Muhammad Harun Achmad, Sp.KGA, K. KKA selaku penguji I yang telah memberikan saran, arahan dan masukan dalam penyusunan tesis ini.

8. Prof. Dr. drg. Iwa Sutardjo , Sp.KGA, K. KKA sebagai Penguji II atas saran, arahan, dan masukannya yang sangat berarti.
9. Andi Sri Permatasari, drg., Sp.KGA selaku DPJP yang telah memberikan saran, arahan dan masukan dalam penyusunan tesis ini.
10. Seluruh staf pengajar dan seluruh dosen Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah membekali penulis dengan ilmu yang bermanfaat serta memberikan bimbingan, arahan serta nasehat selama menjalani masa pendidikan.
11. Staf karyawan di lingkungan Ilmu Kedokteran Gigi Anak Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam pengerjaan dan penulisan tesis ini.
12. Bapak Hamsir, yang telah menjaga penulis dalam doa dan meridhoi dalam mengejar dan mewujudkan impian-impian dunia dan akherat.
13. Suami Zulkifli yang selalu ada menemani, mendukung, memotivasi untuk tidak pernah menyerah selama menjalani pendidikan dan mengisi hari-hari bersama dengan kebahagiaan.
14. Anak-anak tersayang Fiqa, Fia yang selalu pengertian banyak waktu bersama yang harus terlewatkan, selalu bersabar, dan menjadi motivasi terbesar dari penulis. Terimakasih nak maafkan orangtua mu yang selalu meninggalkan kalian.
15. Rekan-rekan residen Kedokteran Gigi Anak FKG UNHAS.
16. Seluruh staf dan karyawan bagian kedokteran gigi anak FKG UNHAS, RSGMP UNHAS, RSKDGM Provinsi Sulsel yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas bantuannya selama menjalani pendidikan.

Semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan terkhusus pada bagian Kedokteran Gigi Anak.

Makassar, Januari 2024

Harmawaty

ABSTRACT

EFFECT OF MORINGA OLEIFERA ON HEALING OF CHILD PERIODONTITIS THROUGH TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) EXPRESSION AND FIBROBLAS NUMBER IN RATTUS NORVEGICUS INDUCED BY PORPHYROMONAS GINGGIVALIS BACTERIA

Background: Background: Periodontitis results in tooth loss and will affect the growth of the child's jaw so that malocclusion may occur in the future. In adolescents suffering from periodontitis, the rate of tissue damage is 3-4 times faster when compared to periodontitis sufferers among adults. Children with mixed dental period is an age range that is very difficult to intervene with drugs or medical measures due to their refusal and great trauma from previous dentist visits. Efforts are needed for the treatment of periodontitis that can be done at home by utilizing materials that can be obtained easily from nature. One of the natural ingredients is Moringa leaves. The content of nutrients and phytochemicals contained in Moringa leaves proves its effect as an anti-oxidant, antimicrobial, and wound healing. **Objective:** To determine the effect of Moringa oleifera extract on the healing process of periodontitis as seen from a decrease in tnf alpha and an increase in the number of fibroblast cells induced by Porphyromonas ginggivalis. **Research Methods:** This type of research is experimental laboratory research. The research design used is post test only control group design. Data analysis using Anova analysis test and T test. **Results:** Moringa oleifera extract can reduce the expression of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and increase the number of fibroblasts in rattus norvegicus induced by porphyromonas ginggivalis bacteria. **Conclusion:** Moringa Oleifera extract has a significant effect in reducing TNF- α expression and increasing fibroblasts in the healing process of wistar periodontitis induced by Porphyromonas ginggivalis bacteria.

Keywords: Moringa Oleifera, pediatric periodontitis, fibroblasts, porphyromonas ginggivalis

ABSTRAK

PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (MORINGA OLEIFERA) TERHADAP PENYEMBUHAN PERIODONTITIS ANAK MELALUI EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) DAN JUMLAH FIBROBLAS PADA RATTUS NORVEGICUS YANG DIINDUKSI BAKTERI PORPHYROMONAS GINGGIVALIS

Latar Belakang: Periodontitis mengakibatkan terjadinya kehilangan gigi dan akan berdampak pada pertumbuhan rahang anak sehingga dikemudian hari dapat terjadi maloklusi. Pada remaja yang menderita periodontitis, tingkat kerusakan jaringan 3-4 kali lebih cepat jika dibandingkan dengan penderita periodontitis di kalangan orang dewasa. Anak-anak dengan periode gigi bercampur merupakan rentang usia yang sangat sulit untuk diintervensi dengan obat-obatan atau tindakan medis karena penolakan dan trauma yang besar dari kunjungan dokter gigi sebelumnya. Diperlukan upaya untuk perawatan periodontitis yang dapat dilakukan di rumah dengan memanfaatkan bahan-bahan yang dapat diperoleh dengan mudah dari alam. Salah satu bahan alami tersebut adalah daun kelor. Kandungan nutrisi dan fitokimia yang terdapat pada daun kelor membuktikan khasiatnya sebagai anti oksidan, antimikroba, dan penyembuh luka. **Tujuan:** Untuk mengetahui pengaruh ekstrak *Moringa oleifera* terhadap proses penyembuhan periodontitis yang dilihat dari penurunan tnf alfa dan peningkatan jumlah sel fibroblas yang diinduksi oleh *Porphyromonas gingivalis*. **Metode Penelitian:** Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium. Desain penelitian yang digunakan adalah *post test only control group design*. Analisis data menggunakan uji analisis Anova dan uji T. **Hasil:** Ekstrak *Moringa oleifera* dapat menurunkan ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan meningkatkan jumlah fibroblas pada *rattus norvegicus* yang diinduksi oleh bakteri *porphyromonas gingivalis*. **Kesimpulan:** Ekstrak *Moringa Oleifera* memiliki efek yang signifikan dalam menurunkan ekspresi TNF- α dan meningkatkan fibroblas pada proses penyembuhan periodontitis wistar yang diinduksi oleh bakteri *Porphyromonas gingivalis*.

Kata Kunci: *Moringa Oleifera*, Pediatric, Periodontitis, Fibroblas, *Porphyromonas gingivalis*

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	
PRASYARAT GELAR	ii
PENGESAHAN UJIAN TESIS	iv
PANITIA PENGUJI TESIS	v
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	ix
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GRAFIK	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1.Tujuan Umum	6
1.3.2.Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1.Manfaat pengembangan ilmu.....	7
1.4.2.Manfaat Praktis	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Periodontitis	8
2.1.1 Epidemiologi Periodontitis	9
2.1.2 Etiologi Periodontitis	9
2.1.3 Patogenesis Periodontitis	14

2.1.4	Periodontitis Pada Anak dan Remaja.....	17
2.1.5	Perawatan Periodotitis	18
2.1.6	Fase Penyembuhan Jaringan Lunak Pada Periodontitis.....	21
2.2	Fibroblas	32
2.2.1	Definisi Fibroblas.....	32
2.2.2	Struktur Fibroblas	32
2.2.3	Fungsi Fibroblas.....	33
2.3	<i>Tumor Necrosis Factor- Alpha</i>	35
2.3.1	Definisi <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>	35
2.3.2	Fungsi <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>	36
2.4	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	37
2.4.1	Karakteristik <i>Porphyromonas gingivalis</i>	37
2.4.2	Faktor Virulensi <i>Porphyromonas gingivalis</i>	38
2.5	Gel Metronidazole	38
2.6	Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i>).....	39
2.6.1	Klasifikasi <i>Moringa oleifera</i>	39
2.6.2	Karakteristik <i>Moringa oleifera</i>	39
2.6.3	Mekanisme Kerja Ekstrak <i>Moringa oleifera</i>	42
2.7	Tikus Wistar.....	47
2.8	Pengaruh Jenis Pelarut Pada Ekstrak Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i>).....	48
2.9	Kerangka Teori	50
2.10	Kerangka Konsep.....	52
2.11	Hipotesa	53
	BAB III METODOLOGI PENELITIAN	54
3.1	Rancangan Penelitian.....	54
3.2	Waktu dan Lokasi Penelitian	54
3.2.1	Waktu Penelitian.....	54
3.2.2	Lokasi Penelitian.....	54
3.3	Populasi Penelitian.....	55
3.3.1	Besar Sampel Penelitian	55
3.3.2	Identifikasi Variabel Penelitian.....	56

3.4 Persiapan dan Tahapan Penelitian	57
3.4.1 Persiapan Penelitian	57
3.4.2 Pelaksanaan Penelitian	61
3.5 Analisa Data	62
3.6 Etika Penelitian	63
3.7 Alur Penelitian	64
64	
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	65
4.1 HASIL PENELITIAN	67
4. 1. 1 Pengamatan Imunohistokimia TNF Alpha	67
4. 1. 2 Pengamatan Histologis Fibroblas	70
4.2 Pembahasan	82
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	93
5. 1 Kesimpulan	93
5.2 Saran	93
DAFTAR PUSTAKA	94
Lampiran 1	101
Lampiran 2	102

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Keradangan Periodontitis.....	30
Gambar 2.2 Proses Penyembuhan Luka dan Keterlibatan Fibroblas	34
Gambar 2.3 Bakteri <i>Porphyromonas Gingivalis</i>	37
Gambar 2.4 <i>Moringa oleifera</i>	40
Gambar 4.1 Ekspresi Tnf Alpa hari ke-3.....	68
Gambar 4.2 Ekspresi Tnf Alpa hari ke-7.....	69
Gambar 4.3 Ekspresi Tnf Alpa hari ke-14.....	69
Gambar 4.4 Ekspresi fibroblas hari ke-3.....	70
Gambar 4.5 Ekspresi fibroblas hari ke-7.....	71
Gambar 4.6 Ekspresi fibroblas hari ke-14.....	72

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol <i>Moringa Oleifera</i>	67
Tabel 4.2 Nilai Rata rata ekspresi TNF- α pada setiap kelompok	73
Tabel 4.3 Perbandingan jumlah ekspresi TNF- α setiap kelompok perlakuan berdasarkan waktu pengamatan.....	74
Tabel 4.4 Perbandingan jumlah ekspresi TNF- α antara dua kelompok perlakuan pada hari ke-3	76
Tabel 4.5 Perbandingan jumlah ekspresi TNF- α antara dua kelompok perlakuan pada hari ke-7	76
Tabel 4.6 Perbandingan jumlah ekspresi TNF-ALPHA antara dua kelompok perlakuan pada hari ke-14.....	77
Tabel 4.7 Nilai Rata rata jumlah Fibroblas pada setiap kelompok.....	78
Tabel 4.8 Perbandingan jumlah Fibroblas setiap kelompok perlakuan berdasarkan waktu pengamatan.....	78
Tabel 4.9 Perbandingan jumlah ekspresi <i>Fibroblas</i> antara dua kelompok perlakuan pada hari ke-3	80
Tabel 4. 10 Perbandingan jumlah ekspresi Fibroblas antara dua kelompok perlakuan pada hari ke 7	80
Tabel 4. 1 1 Perbandingan jumlah ekspresi Fibroblas antara dua kelompok perlakuan pada hari ke-14.....	81

DAFTAR GRAFIK

Grafik 4.1 Rerata ekspresi TNF- α pada kelompok perlakuan berdasarkan waktu pengamatan	75
Grafik 4.2 Rerata ekspresi Fibroblas pada kelompok perlakuan berdasarkan waktu pengamatan	82

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	101
Lampiran 2	102

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit periodontal merupakan salah satu masalah penting dalam sejarah kesehatan rongga mulut di dunia selain karies gigi. Penelitian terhadap komunitas masyarakat Asia Tenggara di Amerika, menunjukkan sebesar 93% masyarakat menderita penyakit periodontal dan didominasi oleh usia ≤ 20 tahun. Penyakit ini dapat bermula dari gingivitis dan berpotensi menjadi periodontitis jika tidak mendapat perawatan lebih lanjut. Tingkat keparahan dari penyakit dapat bervariasi pada anak-anak dan remaja namun kejadian ini cenderung meningkat seiring dengan masa pubertas.⁽¹⁾

Pada remaja yang menderita periodontitis, laju tingkat kerusakan jaringan 3-4 kali lebih cepat bila dibandingkan dengan penderita periodontitis di kalangan dewasa.⁽²⁾ Periodontitis mengakibatkan terjadinya kehilangan gigi dan akan berdampak pada pertumbuhan rahang anak sehingga dikemudian hari dapat terjadi maloklusi.⁽³⁾ Periodontitis pada periode gigi bercampur mengakibatkan asupan nutrisi pada anak menjadi tidak maksimal.⁽⁴⁾ Anak-anak periode gigi bercampur adalah rentang usia yang sangat susah diintervensi dengan obat-obatan maupun tindakan medis oleh karena penolakan mereka dan trauma yang besar dari kunjungan dokter gigi sebelumnya. Meluasnya resistensi bakteri terhadap antibiotik membuat masyarakat cenderung mencari alternatif dari bahan alam. Oleh karena itu, diperlukan upaya untuk pencegahan atau pengobatan periodontitis yang dapat

dilakukan di rumah dengan memanfaatkan bahan-bahan yang dapat diperoleh dengan mudah dari alam. Salah satu bahan alam yang bisa digunakan oleh masyarakat Indonesia adalah daun kelor. Riset sebelumnya, melakukan analisis fitokimia terhadap kandungan daun kelor seperti saponin, *phenolic*, tanin dan flavonoid. Kandungan nutrisi dan fitokimia yang terdapat pada daun kelor tersebut membuktikan efeknya sebagai anti oksidan, antimikroba, dan penyembuhan luka.⁽⁵⁾

Periodontitis dimulai dengan pembentukan biofilm dari mikroba terutama golongan gram negatif yang mempengaruhi jaringan gigi sehingga menimbulkan respon tubuh yang menyebabkan kerusakan tulang dan jaringan lunak.⁽⁶⁾ Penyebab periodontitis adalah infeksi bakteri subgingiva seperti *Porphyromonas gingivalis*⁽⁷⁾ *Porphyromonas gingivalis* mengeluarkan faktor virulen dan protease ekstraseluler seperti lipopolisakarida, *fimbriae*, dan *gingipain* yang mengakibatkan kerusakan jaringan periodontal sehingga menyebabkan kekebalan dan respon peradangan.⁽⁸⁾ *Porphyromonas gingivalis* dapat menginduksi makrofag untuk menghasilkan sitokin proinflamasi seperti interleukin 1- β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) dan prostaglandin E2 (PGE-2) yang dapat menyebabkan resorpsi tulang alveolar dengan menurunkan jumlah osteoblas.⁽⁹⁾

Daun kelor (*Moringa oleifera*) memiliki senyawa-senyawa aktif yang memiliki manfaat sebagai zat antibakteri.⁽¹⁰⁾ Mekanisme kerja ekstrak *Moringa oleifera* berkaitan dengan senyawa aktif yang terkandung pada daun kelor yaitu flavonoid, saponin, alkaloid, dan tanin. Mekanisme flavonoid terhadap bakteri *Porphyromonas gingivalis* yaitu mampu menghilangkan permeabilitas sel bakteri dan merusak dinding sel bakteri dengan melisiskan bakteri melalui pengikatan

protein sehingga bakteri akan mati.⁽¹¹⁾ Kandungan flavonoid pada daun kelor juga memberikan aktivitas anti-inflamasi untuk mencegah kekakuan dan nyeri, serta mengurangi rasa sakit saat terjadi pendarahan dan pembengkakan luka.⁽¹²⁾ Daun kelor juga mengandung tannin yang bermanfaat sebagai anti-mikroba, antioksidan dan bertanggung jawab pada proses remodeling serta terdapat senyawa fitokimia yang berperan dalam proses penyembuhan luka.⁽¹²⁾ Kandungan lainnya yaitu saponin bersifat sebagai antibakteri dengan merusak membran sel. Kerusakan membran sel dapat mengakibatkan substansi penting keluar dari sel dan mencegah bahan-bahan penting untuk masuk ke dalam sel. Apabila fungsi membran sel rusak maka dapat menyebabkan kematian sel.⁽¹¹⁾

Daun kelor juga dikenal karena khasiat nutrisinya yang mengandung flavonoid yang tinggi. Flavonoid bekerja sebagai antioksidan yang berfungsi menurunkan agen oksidasi sebelum agen tersebut merusak sel-sel tubuh. Respons inflamasi biasanya dikaitkan dengan variasi perubahan protein plasma dan sitokin proinflamasi.⁽¹³⁾ *TNF- α* memainkan peran utama dalam reaksi inflamasi, resorpsi tulang alveolar, dan hilangnya perlekatan jaringan ikat.⁽¹⁴⁾ Penelitian yang dilakukan oleh Luetrogon (15) menemukan bahwa senyawa bioaktif dalam ekstrak daun *moringa oleifera* dapat mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi, termasuk *TNF- α* , IL-6, IL-8, dan COX-2 dari makrofag yang diinduksi LPS melalui inaktivasi NF- κ B, memblokir degradasi I κ B- α dan translokasi nuklir NF- κ B (p65).⁽¹⁵⁾ Selama fase inflamasi, fibroblas teraktivasi memperkuat respon imun lokal dan melepaskan berbagai kemokin untuk merekrut sel imun ke lokasi cedera.⁽¹⁶⁾

Tujuan utama perawatan periodontal adalah regenerasi jaringan periodontal yang hilang akibat periodontitis dan mengontrol infeksi sehingga menahan progresivitas penyakit. ⁽¹¹⁾ Tambahan terapi antimikroba pada penyembuhan periodontitis lebih efektif dan mempercepat penyembuhan dibanding hanya terapi tunggal dengan kuretase. ⁽¹⁷⁾ Penggunaan antibiotika dalam terapi periodontal telah dimodifikasi secara kimia sebagai obat antimikrobal, antikolagenase dan anti inflamasi. Metronidazole merupakan pilihan peneliti pada penelitian ini karena metronidazole adalah antibiotik spektrum luas yang efektif terhadap bakteri anaerob, diantaranya adalah *Porphyromonas gingivalis*. ⁽⁷⁾

Kunci keberhasilan regenerasi jaringan periodontal adalah menstimulasi sel progenitor untuk mengisi defek atau kerusakan. Faktor pertumbuhan merupakan pengatur penting dalam proses regenerasi jaringan periodontal, meliputi migrasi, perlekatan, proliferasi, diferensiasi sel progenitor periodontal. Proses penyembuhan luka jaringan periodontal melibatkan fibroblas gingiva, sel epitel gingiva, ligamen periodontal, dan osteoblas. ⁽¹¹⁾

Fibroblas merupakan elemen utama pada proses perbaikan untuk pembentukan protein struktural yang berperan dalam pembentukan jaringan. Fibroblas menghasilkan serat-serat kolagen, retikulum, elastin, glikosaminoglikan, dan glikoprotein dari substansi interseluler. Sel fibroblas yang terproduksi lebih cepat dan jumlah yang semakin banyak akan mempersingkat waktu penyembuhan jaringan. ⁽¹⁸⁾ Oleh sebab itu, fibroblas menjadi agen utama dalam proses penyembuhan. ⁽¹⁹⁾

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. Pada tahap awal akan terjadi inflamasi proliferasi, dan maturasi dengan peningkatan jumlah sel jaringan ikat yang baru dan fase *remodeling* yang ditandai terbentuknya fibroblas dan sintesa kolagen.⁽²⁰⁾ Fase proliferasi terjadi dengan peranan fibroblas dengan menghasilkan bahan dasar serat kolagen yang akan mempertautkan tepi luka. Jumlah sel fibroblas yang meningkat juga dapat meningkatkan jumlah serat kolagen yang akan mempercepat proses penyembuhan luka pada jaringan.⁽²¹⁾

Keberhasilan ekstrak daun kelor dalam menghambat bakteri *Porphyromonas gingivalis* juga dipengaruhi oleh pelarut yang digunakan. Kemampuan metanol sebagai pelarut yang bersifat polar mampu mengeluarkan senyawa aktif pada daun kelor karena kadar kepolaran metanol tinggi. Metanol merupakan pelarut universal dengan kepolaran dua gugus yang berbeda yaitu hidroksil yang bersifat polar (-OH) dan gugus alkil yang bersifat non polar (-CH₃) sehingga dapat menarik analit-analit yang bersifat polar dan non polar.⁽²²⁾

Telah banyak penelitian yang membuktikan efek ekstrak daun kelor sebagai antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan secara *in vitro* ⁽²³⁾ ⁽²²⁾ dan dalam peranannya mempercepat penyembuhan luka namun belum pernah dilakukan penelitian yang fokus melihat efek ekstrak daun kelor terhadap indikator penyembuhan luka berupa kadar *TNF-α* dan jumlah Fibroblas terutama pada periodontitis. Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik melakukan penelitian untuk melihat efek ekstrak daun kelor terhadap ekspresi *TNF-α* dan

jumlah fibroblas pada penyembuhan periodontitis yang merupakan salah satu masalah serius dalam kesehatan gigi dan mulut anak.

Berdasarkan penjelasan di atas, maka penulis tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian ekstrak *Moringa oleifera* terhadap proses penyembuhan periodontitis yang dilihat dari ekspresi *TNF- α* (*Tumor Necrosis Factor- α*) dan peningkatan sel fibroblas selama proses penyembuhan periodontitis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang sudah disebutkan, terdapat rumusan masalah yaitu bagaimana pengaruh aplikasi ekstrak *Moringa oleifera* terhadap ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) dan sel fibroblas pada penyembuhan periodontitis *Rattus norvegicus* yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak *Moringa Oleifera* terhadap proses penyembuhan periodontitis yang dilihat dari ekspresi *TNF- α* (*Tumor Necrosis Factor- α*) dan peningkatan jumlah sel fibroblas yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk menganalisis penurunan ekspresi *TNF- α* pada proses inflamasi setelah aplikasi ekstrak daun kelor, dibandingkan dengan gel metronidazole, dan tanpa perlakuan pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis* pada hari ke 3, 7 dan 14.

2. Untuk menganalisis peningkatan jumlah sel fibroblas setelah aplikasi ekstrak *Moringa oleifera*, dibandingkan dengan gel metronidazole, dan tanpa perlakuan pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis* pada hari ke-3, 7 dan 14.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat pengembangan ilmu

1. Untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak *Moringa oleifera* terhadap ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan peningkatan jumlah sel fibroblas pada *Rattus norvegicus* dalam proses penyembuhan periodontitis.
2. Menambah pengetahuan ilmiah tentang potensi kandungan daun kelor sebagai bahan topikal pada penyakit periodontitis.

1.4.2. Manfaat Praktis

Diharapkan penelitian ini bisa memberikan kontribusi dengan ditemukannya produk pemanfaatan daun kelor sebagai salah satu bahan alami yang dapat digunakan sebagai bahan topikal untuk membantu penyembuhan periodontitis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Periodontitis

Periodontitis merupakan suatu inflamasi pada jaringan periodontal karena mikroorganisme spesifik yang menyebabkan kerusakan progresif pada ligamen periodontal, terjadi migrasi atau perpindahan epitel *junctional* menuju apikal, hilangnya perlekatan dan kerusakan tulang alveolar. Periodontitis ditandai dengan peradangan yang terjadi secara perlahan dengan kerusakan jaringan relatif besar dan *irreversibel* serta tidak memiliki gejala pada tahap awal, peningkatan kedalaman poket, perdarahan saat probing, perubahan kontur secara fisiologis dan tidak menimbulkan rasa sakit sehingga pasien tidak menyadari bahwa penyakit telah berkembang, meluas, mengakibatkan kerusakan jaringan bahkan telah mencapai tahap terjadinya resorpsi tulang alveolar dan mobilitas gigi.⁽²⁴⁾

Penyakit periodontal merupakan proses inflamasi yang disebabkan oleh bakteri yang dapat berkembang menjadi penyakit yang destruktif ketika terjadi interaksi antara bakteri dengan mekanisme pertahanan tubuh. Bakteri pada keadaan periodontitis didominasi oleh bakteri gram negatif yang mempunyai komponen *lipopolisakarida*. *Lipopolisakarida* (LPS) adalah komponen dinding sel bakteri gram negatif yang merangsang pelepasan berbagai sitokin. Sitokin adalah suatu polipeptida yang diproduksi sebagai respon terhadap rangsangan mikroba dan antigen lainnya, berperan sebagai mediator serta mengatur reaksi imun dan inflamasi. Berbagai sitokin yang berperan dalam patogenesis

periodontitis adalah *Interleukin-1*, *Interleukin-6* dan *Tumor necrosis factor α*, sitokin-sitokin ini merangsang hati untuk menghasilkan berbagai macam protein seperti amiloid serum, antitripsin, haptoglobin, fibrinogen dan protein C-reaktif. Protein C-reaktif ini merupakan tanda adanya proses inflamasi dalam tubuh.⁽⁷⁾

2.1.1 Epidemiologi Periodontitis

Berdasarkan data RISKESDAS tahun 2018 penyakit gigi dan mulut di Indonesia sebesar 25,9% dengan kasus periodontitis sebesar 74,1%. Penyakit gigi dan mulut yang paling banyak dijumpai di masyarakat Indonesia adalah penyakit periodontal dengan prevalensi sebesar 95,21%.⁽²⁵⁾

Prevalensi penyakit periodontal mencapai lebih dari 82% pada penduduk usia muda dan lebih dari 50% pada orang dewasa.⁽²⁶⁾

2.1.2 Etiologi Periodontitis

Periodontitis kronis disebabkan oleh bakteri gram negatif, bakteri anaerob dan bakteri *mikroaerofilik* yang terdapat pada daerah subgingiva dan menyebabkan adanya prostaglandin pro-inflamasi dan sitokin yang mengakibatkan terjadinya kerusakan pada jaringan periodontal.⁽²⁷⁾

Bakteri patogen penyebab terjadinya penyakit periodontal seperti *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponemadenticola*, dan *Tannerella forsythia* dan dapat mengakibatkan terjadinya inflamasi pada jaringan periodontal. Respon imun dan inflamasi yang datang penting dalam perkembangan penyakit periodontal bersifat merusak jaringan dan juga dipengaruhi oleh lingkungan, faktor genetik dari

penderita dan pola hidup. Sistem imun bertujuan melindungi integritas dan individu serta mencegah invasi organisme dan zat yang berbahaya di lingkungan yang dapat merusak dirinya yang merupakan sistem koordinasi respons biologi. Bakteri plak merupakan penyebab primer dari penyakit periodontal. Hasil dari produk bakteri dapat mengubah metabolisme dan menghambat pertumbuhan dari jaringan sel inang. Sistem imun melibatkan interaksi yang kompleks antara molekul regulasi dan sel. Kerusakan jaringan diakibatkan oleh produk-produk dari bakteri⁽²⁷⁾

Faktor penyebab penyakit periodontal dapat dibagi menjadi dua bagian, yaitu faktor lokal (ekstrinsik) dan faktor sistemik (intrinsik). Faktor lokal merupakan lingkungan langsung berada pada gigi dan jaringan pendukungnya, sedangkan faktor sistemik dihubungkan dengan metabolisme jaringan dan kesehatan umum. Kerusakan tulang dalam penyakit periodontal terutama disebabkan oleh faktor lokal, plak, halitosis, trauma, faktor sistemik, demam, defisiensi vitamin dan hormonal⁽²⁶⁾

a. **Faktor Lokal.**⁽²⁶⁾

1. Plak Bakteri

Plak bakteri merupakan suatu massa hasil pertumbuhan mikroba yang melekat erat pada permukaan gigi dan gingiva. Bakteri yang terkandung dalam plak di daerah sulkus gingiva mempermudah terjadinya kerusakan jaringan. Hampir semua penyakit periodontal berhubungan dengan plak bakteri dan telah terbukti bahwa plak bakteri bersifat toksik. Bakteri dapat menyebabkan penyakit periodontal secara tidak langsung dengan cara:

Meniadakan mekanisme pertahanan tubuh, mengurangi pertahanan jaringan tubuh, dan menggerakkan proses *immuno-patologi*.

2. Kalkulus

Kalkulus terdiri dari plak bakteri dan merupakan suatu massa yang mengalami pengapuran dan terbentuk pada permukaan gigi secara alamiah.

3. Impaksi Makanan

Impaksi makanan merupakan keadaan yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit periodontal. Gigi yang berjejal atau miring merupakan tempat penumpukan sisa makanan dan juga tempat terbentuknya plak, sedangkan gigi dengan oklusi yang baik mempunyai *self cleansing* yang baik. Tanda- tanda yang berhubungan dengan terjadinya impaksi makanan yaitu perasaan tertekan pada daerah proksimal, sakit yang tidak menentu, inflamasi gingivadan gusi sering berdarah.

4. Pernafasan Mulut

Kebiasaan bernafas melalui mulut merupakan salah satu kebiasaan buruk. Hal ini sering dijumpai secara permanen atau sementara. Bersifat permanen misalnya pada anak dengan kelainan saluran pernafasan, kelainan bibir maupun kelainan rahang dan karena kebiasaan membuka mulut terlalu lama pada beberapa anak dengan gigi depan atas mengalami protrusi sehingga mengalami kesulitan menutup bibir. Menyebabkan *viskositas* saliva akan bertambah, aliran saliva berkurang, sehingga menyebabkan populasi bakteri bertambah banyak, lidah dan palatum menjadi kering sehingga memudahkan terjadinya penyakit periodontal

5. Sifat Fisik Makanan

Sifat fisik makanan merupakan hal yang penting karena makanan yang bersifat lunak seperti bubur menyebabkan debris lebih mudah melekat disekitar gigi dan bisa berfungsi sebagai sarang bakteri serta memudahkan pembentukan karang gigi. Makanan yang baik untuk gigi dan mulut adalah yang mempunyai sifat *self cleansing* dan berserat yaitu makanan yang dapat membersihkan gigi dan jaringan mulut secara lebih efektif, misalnya sayuran mentah yang segar, buah- buahan dan ikan yang sifatnya tidak melekat pada permukaan gigi.

6. *Iatrogenik Dentistry*

Iatrogenik dentistry merupakan iritasi yang ditimbulkan karena pekerjaan dokter gigi yang tidak hati- hati sehingga mengakibatkan kerusakan pada jaringan sekitar gigi. Dokter gigi harus memperhatikan kesehatan jaringan periodontal pasien, karena hal ini menyebabkan mudahnya terjadi penyakit periodontal.

7. Traumatik Oklusi

Traumatik Oklusi terjadi karena adanya perubahan tekanan oklusal yaitu adanya gigi yang elongasi, pencabutan gigi yang tidak diganti, dan kebiasaan buruk seperti *bruksism*.⁽²⁶⁾

b. Faktor Sistemik

Respon jaringan terhadap bakteri, rangsangan kimia serta fisik dapat diperberat oleh keadaan sistemik. Untuk metabolisme jaringan dibutuhkan material seperti hormon, vitamin, nutrisi dan oksigen. Bila keseimbangan

material ini terganggu dapat mengakibatkan gangguan lokal yang berat. Gangguan keseimbangan tersebut dapat berupa kurangnya materi yang dibutuhkan oleh sel- sel untuk penyembuhan, sehingga iritasi lokal yang seharusnya dapat ditahan atau hanya menyebabkan inflamasi ringan saja dengan adanya gangguan keseimbangan tersebut maka dapat memperberat atau menyebabkan kerusakan jaringan periodontal.⁽²⁶⁾

1. Demam Tinggi

Pada anak- anak sering terjadi penyakit periodontal selama menderita demam yang tinggi, misal disebabkan pilek, batuk yang parah. Hal ini disebabkan anak yang sakit tidak dapat melakukan pembersihan mulutnya secara optimal dan makanan yang diberikan biasanya berbentuk cair. Pada keadaan ini saliva dan debris berkumpul pada mulut menyebabkan mudahnya terbentuk plak dan terjadi penyakit periodontal.

2. Defisiensi Vitamin

Di antara banyak vitamin, defisiensi vitamin C sangat berpengaruh pada jaringan periodontal, karena fungsinya dalam pembentukan serat jaringan ikat. Defisiensi vitamin sendiri sebenarnya tidak menyebabkan penyakit periodontal, tetapi adanya iritasi lokal menyebabkan jaringan kurang dapat mempertahankan kesehatan jaringan tersebut sehingga terjadi reaksi inflamasi (defisiensi memperlemah jaringan).

3. Obat-Obatan

Obat- obatan dapat menyebabkan hiperplasia, hal ini sering terjadi pada anak-anak penderita epilepsi yang mengkonsumsi obat anti kejang, yaitu

phenytoin (dilantin). Dilantin bukan penyebab langsung penyakit jaringan periodontal, tetapi hiperplasia gingiva memudahkan terjadinya penyakit.

4. Hormonal

Penyakit periodontal dipengaruhi oleh hormon steroid. Peningkatan hormon estrogen dan progesteron selama masa remaja dapat memperhebat inflamasi margin gingiva bila ada faktor lokal penyebab penyakit periodontal.⁽²⁶⁾

2.1.3 Patogenesis Periodontitis

Bakteri plak gigi akan mengeluarkan produk/material, seperti asam lemak, dan LPS, yang akan berdifusi ke dalam lapisan epitel gingival. Material 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- α). Mediator ini akan merangsang pembuluh darah menjadi terinflamasi. Akibatnya kemokin seperti IL-8 akan merangsang kemotaksi sel leukosit keluar dari pembuluh darah menuju ke lokasi plak gigi. LPS dapat pula merangsang sel endotel untuk mengeluarkan mediator untuk mengaktifkan sel pada jaringan konektif. Sebagai contoh sel makrofag, Fibroblas, dan sel mastus dari jaringan tersebut akan mengeluarkan mediator, seperti prostaglandin, *interleukin* dan *matriks metalloproteinase*, yang berperan sebagai kemokin maupun sebagai mediator penyebab peningkatan permeabilitas gingival. LPS mengaktifkan pula komplemen jalur tidak langsung dari produksi kinin. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah menyebabkan ekstrasvasi sel leukosit. Protein serum seperti

komplemen, protein fase akut dan gingiva plasmin akan semakin meningkatkan respon inflamasi dan mengaktifkan sel endotel untuk memproduksi mediator lebih banyak mediator seperti IL-1 akan mengaktifkan sel makrofag untuk memproduksi mediator lainnya seperti *TNF* alpha, IL-8, IL-6, IL-10, IL-12, PGE2, MMP, interferon-gamma (IFN-gamma), dan kemokin. Meningkatnya level IL-8 juga menyebabkan aktivasi dan migrasi sel *neutrofil* ke tempat plak gigi. Setelah fase awal inflamasi terjadi, sel makrofag dan sel limfosit mulai infiltrasi. ⁽²⁸⁾

Akumulasi bakteri menyebabkan kebocoran cairan dan migrasi yang aktif dari PMN atau *netropil* keluar dari pembuluh darah dan ke sulkus 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 kedalam jaringan ikat. Akumulasi bakteri dan produk bakteri 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. ⁽²⁹⁾

Hasil akhir dari fase ini ialah semakin banyaknya infiltrasi sel makrofag dan limfosit disertai semakin tinggi tingkat kerusakan matriks ekstraselular

seperti kolagen. Akibatnya, semakin banyak akumulasi plak gigi, semakin tinggi respon imun dan semakin besar kerusakan jaringan. Mekanisme kerusakan jaringan pada penyakit periodontal tidak terlepas dari peranan enzim *matriks metalloproteinase* (MMP). MMP adalah enzim proteinase yang mampu merusak matriks ekstraseluler seperti kolagen. Mediator ini kemudian akan mengaktifkan sel makrofag dan Fibroblas untuk memproduksi MMP dan regulatornya yaitu TIMP. MMP ini akan mengawali terjadinya destruksi matriks ekstraseluler gingival seperti kolagen dan merangsang terjadinya resorpsi tulang. ⁽²⁸⁾

Peningkatan jumlah leukosit yang besar, khususnya netropil, 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 menyebabkan beberapa mekanisme imun mulai berhenti dan mengalami kerusakan jaringan. ⁽²⁹⁾

2.1.4 Periodontitis Pada Anak dan Remaja

Pada remaja yang menderita periodontitis memiliki laju tingkat kerusakan jaringan 3-4 kali lebih cepat bila dibandingkan dengan penderita periodontitis dikalangan dewasa. Periodontitis dapat mengenai jaringan pada satu atau beberapa gigi yang pada umumnya terjadi pada gigi molar permanen dan insisivus, selain itu periodontitis dapat juga mengenai di seluruh jaringan periodontal pada gigi-geligi permanen.⁽²⁾ Berikut jenis periodontitis pada anak dan remaja : ⁽³⁾

a. *Early Onset Periodontitis*

Istilah *Early Onset Periodontitis* biasanya didiagnosis pada pasien di bawah usia 35 tahun.⁽³⁾ Gambaran klinis *Early Onset Periodontitis* yaitu terdapat kehilangan perlekatan gingiva sebanyak 4 mm atau lebih, minimal 3 gigi yang terkena selain gigi molar dan insisivus.⁽³⁰⁾

b. *Prepubertal Periodontitis*

Pre-pubertal periodontitis berlangsung segera setelah erupsi gigi. Karakter khusus dari *pre-pubertal periodontitis* ini disertai warna merah, inflamasi akut yang melibatkan marginal dan *attached gingival* disekitar gigi, proliferasi gingiva. Serangan resesi terjadi pada saat erupsi gigi atau segera setelah erupsi gigi. Bentuk neutrofil dan monosit akan abnormal pada penyakit ini dan terjadi peningkatan jumlah sel darah putih perifer. Gambaran klinis *Prepubertal Periodontitis* adalah Warna gingiva merah kebiruan, lunak, licin, mengkilat, ada cekungan saat ditekan, gingiva

merah muda dan kaku, perdarahan pada probing, dan terdapat pus pada penekanan.⁽²⁾

c. *Juvenile Periodontitis*

Juvenile periodontitis merupakan penyakit periodontal yang dapat terjadi dengan cepat pada masa anak-anak dan dapat menyebabkan kehilangan gigi primer dengan cepat sama halnya dengan *pre-pubertal periodontitis* yang dapat menyebabkan gigi sulung tanggal dengan cepat. Adapun gejala klinis dari *juvenile periodontitis* adalah dapat terjadi pada usia 10-11 tahun namun dapat juga terjadi pada usia 12-26 tahun, lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan laki-laki, gusi berdarah saat menyikat gigi, gigi sulung goyang lebih cepat, adanya resesi gusi, ada pengaruh oleh terjadinya karies, dijumpai plak dan kalkulus dalam jumlah yang sedikit.

Juvenile Periodontitis yaitu bentuk dari periodontitis pada anak – anak, yang dimulai dari usia pubertas (12 tahun) sampai remaja usia remaja (26 tahun) yang sehat tanpa penyakit sistemik dengan tanda – tanda adanya destruksi tulang alveolar yang berlangsung cepat dengan inflamasi gingiva pada molar pertama atau pada insisivus. ⁽²⁾

2.1.5 Perawatan Periodotitis

Perawatan periodontitis dapat meliputi terapi bedah dan terapi non bedah dengan tujuan untuk menghentikan penjaran penyakit, meminimalkan terjadinya kehilangan perlekatan lebih lanjut merawat gigi yang terganggu serta untuk menghilangkan plak biofilm dan menghilangkan poket periodontal. ⁽³¹⁾

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.⁽³²⁾

Terapi non-bedah terdiri dari tindakan menghilangkan plak, kontrol plak, *scaling* 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 plak dan kalkulus subgingiva, dan 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.⁽³³⁾

Salah satu perawatan non bedah yang dilakukan adalah pengobatan herbal. Pengobatan herbal adalah pengobatan yang berasal dari tumbuhan dan memiliki efek *therapeutic*. 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.⁽³⁴⁾

Keefektifan terapi periodontal, berdasarkan Carranza ⁽²⁴⁾ sangat bergantung pada kemampuan penyembuhan jaringan periodontal. Terapi dapat dilakukan dengan terapi lokal dan sistemik. Penyebab gingivitis dan periodontitis adalah akumulasi bakteri pada permukaan gigi hingga menutupi permukaan gingiva. Akumulasi plak merupakan tempat beragam etiologi faktor lokal berinvansi, seperti kalkulus, restorasi yang *overhanging* dan impaksi makanan. Eliminasi plak dan seluruh faktor lokal adalah *primary goal* pada terapi lokal. Eliminasi yang selektif dan terperinci pada plak dan melakukan upaya preventif dapat membantu menjaga kesehatan jaringan periodontal.

Pada prinsipnya, kuretase adalah menghilangkan jaringan lunak terinflamasi dengan cara mengeruk dinding gingiva poket periodontal. Bekuan darah akan segera mengisi sulkus gingiva segera setelah kuret, margin gingiva nampak merah, berdarah dan tidak melekat pada gigi. Proses epitelisasi dimulai 2-3 hari setelah kuretase dan sempurna antara 7 – 8 hari setelah perawatan. Setelah 2 minggu warna gingiva kembali normal, konsistensi, tekstur permukaan dan kontur serta sudah terjadi adaptasi yang baik dengan permukaan gigi. Kegoyangan gigi dapat meningkat segera setelah perawatan dan perlahan menurun selama satu minggu setelah pembedahan dan hasil terbaik akan dicapai setelah dua minggu.⁽³⁵⁾

Terapi sistemik dapat digunakan sebagai tambahan untuk tindakan lokal dengan tujuan tertentu seperti mengendalikan komplikasi sistemik dari infeksi akut atau kemoterapi dan mencegah dampak buruk bakteremia pasca perawatan. Terapi sistemik yang dapat dilakukan yaitu pemberian obat *nonsteroidal*

antiinflammatory drugs (NSAIDs) seperti flurbiprofen dan ibuprofen karena obat tersebut adalah derivat asam propionik yang bekerja dengan menghambat jalur siloksigenase dari metabolisme asam arakidonat sehingga mampu mereduksi pembentukan prostaglandin pada akhirnya dapat menurunkan perkembangan gingivitis serta hilangnya tulang alveolar pada periodontitis. ⁽²⁴⁾⁽²⁶⁾

2.1.6 Fase Penyembuhan Jaringan Lunak Pada Periodontitis

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. Penyembuhan luka pada dasarnya merupakan kombinasi dari proses regenerasi dan perbaikan. Istilah regenerasi pada penyembuhan periodontal menggambarkan adanya perlekatan baru atau pembentukan sementum baru, tulang alveolar serta ligamen periodontal yang identik dengan jaringan yang hilang. Sedangkan perbaikan adalah proses dimana jaringan yang rusak diganti oleh jaringan yang tidak menduplikasi fungsi jaringan asli, misalnya pada penurunan kedalaman probing setelah dilakukan perawatan defek suprabony yang parah seringkali merupakan hasil dari perbaikan jaringan ikat dan pembentukan *long junctional epithelium*, yang disebut *re-attachment*. Terdapat dua jenis penyembuhan luka periodontal, penyembuhan primer dan sekunder.⁽³⁶⁾

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 oleh sel angioblas, tepat dibawah lapisan daerah yang mengalami peradangan. Pada saat proses inflamasi mulai berkurang terjadi proses fibroplasia tahap awal yaitu proliferasi dan migrasi fibroblas didaerah tersebut. Pada hari 3, sejumlah fibroblas muda terlokalisir pada daerah jejas. Fibroblas dalam jaringan berpindah dari tepi luka sepanjang benang-benang fibrin di luka. Sintesis kolagen oleh fibroblas dimulai relatif awal pada proses penyembuhan yaitu pada hari ketiga sampai kelima dan berlanjut terus sampai beberapa minggu tergantung ukuran luka. Pada hari ke 5 sampai hari ke 7, sintesa kolagen oleh fibroblas mencapai titik puncaknya. Pada hari ke 14 proses penyembuhan memasuki fase *remodeling*.⁽³⁷⁾

Terdapat tiga jenis sel yang berperan dalam proses penyembuhan. Pertama, sel epitel yang terus beregenerasi. Kedua, sel fibroblas dan endotel yang bereplikasi dengan kecepatan tinggi jika terdapat rangsangan untuk memulihkan jaringan. Ketiga, sel-sel odontoblas dan sistem saraf tepi.⁽³⁸⁾

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 fibroblas dan kapiler baru yang halus dalam matriks ekstraseluler yang longgar. 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. 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. ⁽³⁹⁾

a. Fase Inflamasi

Fase inflamasi berlangsung segera setelah trauma sampai hari ke-3 pasca trauma. Tujuan dari fase inflamasi adalah menghilangkan jaringan nekrotik dan mencegah adanya kolonisasi maupun infeksi bakteri patogen. Fase inflamasi terbagi menjadi dua tahap, yaitu haemostasis dan inflamasi akhir. Fase haemostasis diawali dengan pengeluaran platelet yang beragregasi dan membentuk massa atau *blood clott* sebagai respon tubuh. *Blood clott* akan menutup daerah yang mengalami luka membentuk matriks provisional sebagai

scaffold. Sel leukosit dan platelet akan bermigrasi menuju matriks provisional. Kemudian sel trombosit ini akan menstimulasi sel-sel neutrofil serta mengeluarkan sitokin-sitokin dan beberapa faktor pertumbuhan sebagai awal fase inflamasi.

Setelah haemostasis terjadi, sel-sel radang akan menginvasi daerah radang dan mengeliminasi mikroorganisme yang bersifat patogen muncul respon inflamasi yang ditandai dengan *Cardinal Symptoms*, *Neutrofil* muncul pada hari ke- 2 terjadinya luka untuk memfagositosis jaringan nekrotik dan bakteri. Neutrofil akan melepas berbagai sitokin pro inflamasi salah satunya *TNF- α* guna mendegradasi matriks ekstraseluler yang sisa, kemudian neutrofil akan digantikan oleh makrofag.⁽²⁵⁾

Gingivitis dan poket gingiva terjadi karena rusaknya perlekatan gingiva (*loss of gum attachment*) dengan akar gigi menandakan adanya periodontitis ringan. Kerusakan jaringan karena infeksi jaringan periodontal mengandung bahan-bahan toksik (berasal dari bakteri maupun respon inflamasi). Bakteri secara langsung dapat merusak jaringan inang yang dapat menghasilkan bermacam-macam toksin (terutama protease). Respons inflamasi yang terjadi secara masif dapat merusak jaringan serta menghasilkan bahan-bahan toksik prooksidatif. Respons inflamasi menyebabkan keadaan inflamasi akut yang mengakibatkan kerusakan jaringan. Sedangkan kerusakan progresif ligamen periodontal dan tulang alveolar (*alveolar bone loss*) menyebabkan gigi goyang dan mudah tanggal menandakan periodontitis parah. Kebersihan mulut yang jelek ditandai adanya timbunan plak bakterial pada karang gigi subgingival

berkorelasi positif dengan keparahan periodontitis. Inflamasi merupakan barisan pertama pada sistem pertahanan tubuh terhadap jejas bakterial. *Neutrofil* menandakan respon fagosit terutama untuk memfagositosis dan menghancurkan antigen bakterial. *Neutrofil* memproduksi bahan-bahan toksik prooksidatif seperti oksidan/ radikal bebas serta enzim-enzim hidrolitik dan proteolitik yang merupakan mekanisme penghancuran bakteri. Bahan-bahan untuk membunuh bakteri ini juga dapat merusak molekul-molekul inang dan menyerang dan di sekitar daerah inflamasi. *Neutrofil* sebagai respons terhadap infeksi bakteri menghasilkan bahan-bahan toksik prooksidatif sebagai berikut :

- a. *Reactive oxygen species* (ROS), berupa radikal bebas dan oksidan, seperti asam hipoklorit (HOCl), radikal superoksid (O_2^-), radikal hidroksil (OH), hidrogen dan peroksida (H_2O_2). Bahan yang bersifat toksik ditujukan untuk mengoksidasi molekul bakterial.
- b. Fosfatase, proteolitik dan glukorodinase, lipase dan arilsulfatase merupakan enzim-enzim yang berasal dari lisosom. Asam nukleat, fosfolipid, dan senyawa-senyawa yang mengandung fosfat pada bakteri diserang oleh enzim fosfatase. Enzim proteolitik menghidrolisis glukoprotein bakteri seperti katepsin dan lisozim. Glukoronidase memiliki peran untuk mencerna karbohidrat. Lipase berperan untuk mencerna lipid dan yang dapat menghancurkan senyawa aromatik mengandung sulphur pada bakteri merupakan enzim arilsulfatase.
- c. Metal (Zn) yaitu enzim matrix metalloproteinases (MMPs) terkandung dalam enzim proteinase. Mediator proinflamatori (IL-1 dan $TNF-\alpha$) yang

menginduksi produksi MMPs dihasilkan oleh *neutrofil* yang merupakan stimulasi bakterial. Enzim utama penghancur matrik ekstraselular yang utamanya tersusun atas kolagen merupakan MMPs.⁽²⁷⁾

Mekanisme terjadinya pertahanan tubuh untuk melawan bakteri pada plak gigi dan yang terdapat pada *epithelium junctional* dan sulkus gingiva adalah ketika *neutrofil* mengeluarkan enzim lisosom dan granulasi seperti lisozim, elastase, kolagenase, myeloperoksidase selama terjadi fagositosis atau setelah nekrosis sehingga menyebabkan kerusakan jaringan sekitar.⁽²⁷⁾

Sel darah putih atau leukosit mempunyai peranan penting terhadap respons peradangan. Setiap bahan infeksius yang mungkin ada, leukosit menyediakan pertahanan yang kuat dan cepat. Pada infeksi yang disebabkan bakteri maupun mikroba lain yang infeksius dan toksik, dapat dijumpai peningkatan leukosit. Pada radang akut leukosit yang berperan yaitu neutrofil dan monosit, sedangkan pada radang kronik yang berperan yaitu makrofag dan limfosit. Neutrofil merupakan pertahanan awal saat terjadinya inflamasi, yang menyebabkan peningkatan pada jumlah neutrofil. Peranan *neutrofil* sangat penting dalam mekanisme pertahanan terhadap infeksi bakterial. *Neutrofil* merupakan fagosit utama terhadap bakteri ekstraseluler dalam sistem pertahanan tubuh. peningkatan neutrofil, terjadi karena adanya peradangan yang disebabkan oleh infeksi bakteri. *Neutrofil* polimorfonuklear merupakan sel pertama yang muncul dalam jumlah besar pada jam pertama terjadinya peradangan. Hal ini disebabkan karena *neutrofil* terdapat dalam jumlah banyak dalam sirkulasi darah dan juga adanya mobilitasnya yang tinggi. Selain itu, pada

awal reaksi radang yang telah aktif, *neutrofil* merupakan faktor yang mempengaruhi. Dengan proses yang disebut fagositosis, neutrofil memiliki kemampuan untuk bergerak aktif seperti amoeba dan mampu menelan berbagai zat. Proses fagositosis dibantu oleh zat-zat opsonin tertentu yang membuatnya lebih mudah dimasukkan oleh leukosit.⁽²⁷⁾

b. Fase Proliferasi

Fase proliferasi terjadi saling tumpang tindih dengan fase inflamasi. Fase ini berlangsung mulai hari ke-3 hingga beberapa minggu pasca trauma, ditandai dengan pergantian matriks oleh migrasi fibroblas. Tujuan dari fase proliferasi ialah terjadinya keseimbangan antara pembentukan jaringan granulasi dan regenerasi jaringan. Pada fase proliferasi akan terjadi proses angiogenesis, proliferasi fibroblas, migrasi fibroblas dan pembentukan jaringan granulasi.⁽²⁵⁾ Angiogenesis merupakan penggantian pembuluh darah yang rusak dengan pembuluh darah baru yang diawali pembentukan pembuluh darah kapiler. Selama proses angiogenesis, sel endotel mensekresi sitokin dan beberapa *growth factor*. Fibroblas mengalami proliferasi dan memproduksi kolagen dengan melibatkan EGF, TGF- α , Il-1, dan TNF- α yang dilepas oleh platelet.⁽²⁵⁾

Migrasi fibroblas terjadi 2 hingga 4 hari pasca trauma. Fibroblas akan tertarik pada daerah luka oleh *growth factor* TGF-B dan berkembang serta menghasilkan beberapa molekul struktural yang nantinya berkontribusi terhadap pembentukan jaringan granulasi. Pembentukan jaringan granulasi terjadi 3 hingga 5 hari pasca trauma. Terdapat beberapa faktor angiogenik yang

disekresikan seperti FGF, VEGF, TGF- β , dan PDGF sehingga terjadi akumulasi kolagen. Dengan adanya akumulasi kolagen maka proses angiogenesis akan terhenti, densitas jaringan mikrovaskular berkurang, selanjutnya maturasi jaringan dimulai.⁽²⁵⁾

c. Fase Maturasi

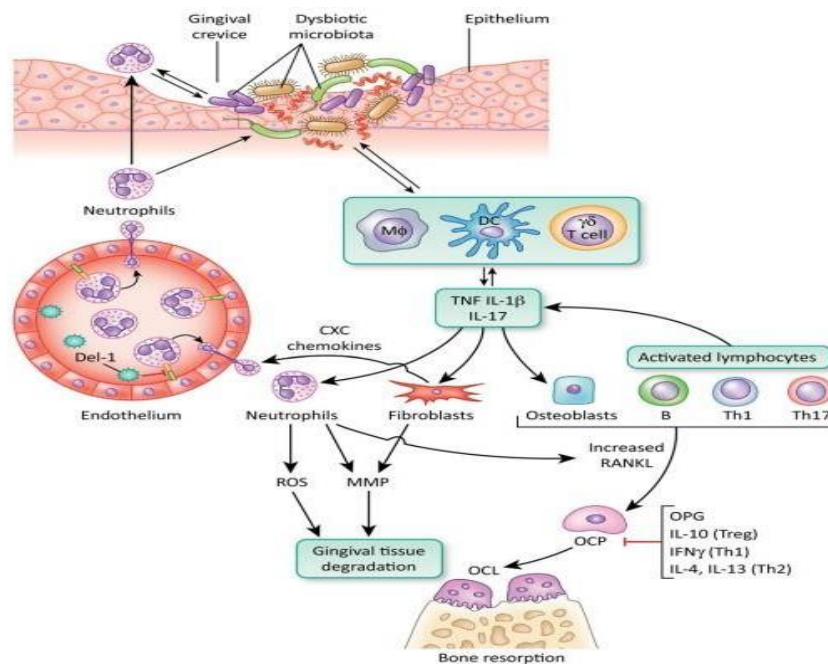
Fase maturasi muncul hari ke-7 setelah luka. Tujuan dari fase ini adalah meningkatkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pada luka. Pada fase ini, sel-sel makrofag, sel endotel, fibroblas, dan myofibroblas mengalami apoptosis dan meninggalkan massa yang terdiri dari kolagen dan protein matriks. Kolagen merupakan faktor utama yang membentuk matriks dengan terbentuknya persilangan dan beragregasi membentuk serabut fibril yang mengakibatkan penyembuhan pada jaringan periodontal, memaksimalkan kekakuan serta kekuatan ketegangan luka.⁽²⁵⁾

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.⁽³⁹⁾

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. ⁽³⁹⁾

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-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, IL6, 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. 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. ⁽³¹⁾



Gambar 2. 1 Mekanisme Keradangan pada periodontitis

(Sumber: George Hajishengallis. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. School of Dental Medicine.2014; 3(1):p.5)

Pada jaringan akan terjadi proses penyembuhan diawali dengan fase inflamasi pada hari ke-1 sampai ke-3, fase proliferasi pada hari ke-3 sampai ke-7 dan *remodeling* pada hari ke-7 sampai ke-14. ^{(40), (41)} Saat peradangan memasuki fase penyembuhan, fibroblas akan segera bermigrasi ke dalam lesi, berproliferasi, dan menghasilkan matriks kolagen untuk memperbaiki jaringan yang rusak. Pada proses penyembuhan, salah satu fasenya yaitu reepitelisasi. Proses reepitelisasi terdiri dari fase migrasi, proliferasi dan diferensiasi keratinosit. Proliferasi sel basal epitel terjadi pada hari pertama sampai kedua. Puncak proliferasi sel terjadi pada hari ketiga dan berlanjut sampai proses epitelisasi selesai. ⁽⁴²⁾

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*).

Regenerasi jaringan terpandu merupakan suatu proses regenerasi 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 akan mengganggu regenerasi.⁽⁴³⁾

2.2 Fibroblas

2.2.1 Definisi Fibroblas

Fibroblas merupakan sel induk yang berperan membentuk dan meletakkan serat-serat dalam matriks, terutama serat kolagen.⁽¹⁶⁾ Fibroblas adalah sel yang menyintesis matriks ekstraseluler, kolagen, dan kerangka struktural (stroma) jaringan hewan, serta berperan penting dalam penyembuhan luka. Di dalam sel ini terdapat dua tahap aktivitas yaitu: aktif dan pasif. Sel-sel dengan aktivitas sintesis yang tinggi secara morfologis berbeda dari fibroblas pasif yang tersebar dalam matriks yang telah disintesis sel-sel tersebut.⁽¹⁹⁾

2.2.2 Struktur Fibroblas

Secara struktural jaringan ikat terdiri dari 3 komponen yaitu sel-sel jaringan ikat (salah satunya fibroblas), serabut jaringan ikat, dan bahan dasar. Sel-sel pembentuk jaringan ikat ialah fibroblas, makrofag, sel mast, leukosit, sel plasma, sel lemak, sel pigmen, dan sel mesenkim.⁽¹⁶⁾

Fibroblas merupakan sel besar, gepeng, intinya panjang dan ovoid, bercabang-cabang, dari samping berbentuk gelendong atau *fusiform* dan serta banyak proses sitoplasmik yang panjangnya bervariasi dan banyak terdapat dalam ligamen periodontal. Struktur sitoplasmiknya berhubungan dengan fibroblas lain dalam jaringan penghubung manusia. Fibroblas membawa banyak vakuola sitoplasmik yang berisi serat-serat kolagen yang pendek dan enzim *proteolytic*, dimana bukti bahwa fibroblas juga turut serta dalam pembentukan badan serat melalui resorpsi dari kolagen yang telah dibentuk.⁽¹⁹⁾

2.2.3 Fungsi Fibroblas

Fungsi utama fibroblas adalah pembentuk substansi dasar dan serabut kolagen. Serabut jaringan ikat tersusun dari matriks-matriks, serat-serat yang di hasilkan oleh fibroblas dan di temukan di dalam matriks ⁽¹⁹⁾, ⁽¹⁶⁾

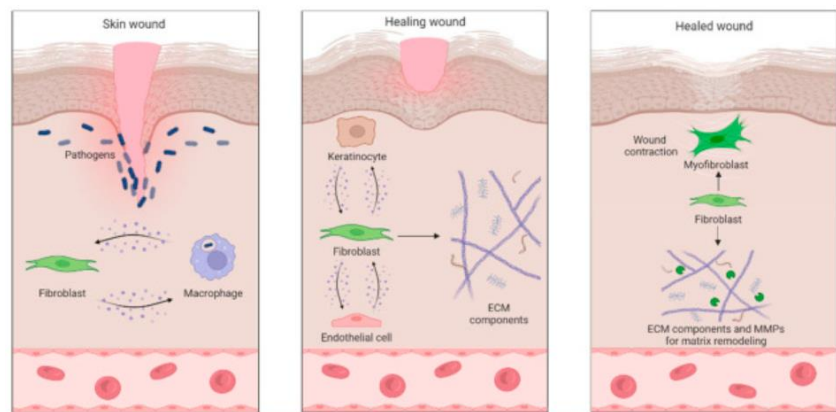
1. Serat kolagen, terdiri dari sejumlah berkas fibril paralel. Secara kimia serat ini tersusun dari protein kolagen. Serat yang segar berwarna putih, lebar, dan kuat.
2. Serat elastik terbentuk secara tunggal (tidak dalam berkas) dan secara kimia tersusun dari protein elastin. Warnanya kuning, lebih besar namun jauh lebih tipis dar serat kolagen, dan tidak terlalu kuat namun memiliki tingkat elastisitas yang besar.
3. Serat retikular, Serat retikular terdiri dari kolagen, tetapi berbeda jumlah, diameter, dan susunan fibrilnya. Serat ini tipis, tidak elastis, dan bercabang untuk membentuk suatu jaringan yang baik, atau retikulum, untuk menyangga organ lunak seperti hati dan limpa. Oleh karena itu sel fibroblas sangat berperan dalam pembentukan jaringan ikat. ⁽¹⁶⁾

2.2.4 Peran Fibroblas pada Penyembuhan Luka

Pada saat jaringan mengalami jejas yang menyebabkan terbentuknya lesi atau perlukaan, maka proses penyembuhan luka tersebut merupakan fenomena yang kompleks dan melibatkan beberapa proses. Penyembuhan luka sebagai salah satu prototip dari proses perbaikan jaringan yang dinamis, secara singkat meliputi proses inflamasi, diikuti oleh proses

fibrosis atau fibroplasia, selanjutnya remodeling jaringan dan pembentukan jaringan parut.⁽¹⁹⁾

Fibroblas memainkan peran penting dalam ketiga fase *Wound Healing*. Fibroblas mengatur seluruh proses perbaikan dengan menghasilkan sejumlah molekul pengatur dan *crossstalk* dengan populasi sel lain yang terlibat dalam mekanisme penyembuhan.⁽¹⁶⁾



Gambar 2.2. Proses penyembuhan luka dan keterlibatan fibroblas dalam berbagai fase penyembuhan. Tahap awal penyembuhan luka ditandai dengan *crossstalk* antara fibroblas dan sel imun. Setelah itu, fibroblas bertanggung jawab untuk memproduksi komponen matriks ekstraseluler (ECM) dan membentuk *crossstalk* dengan sel endotel dan keratinosit. Akhirnya, fibroblas terlibat dalam remodeling matriks ekstraseluler dengan mensekresi matriks *metalloproteinases* (MMPs) dan komponen matriks (Sumber : Cialdai F. 2022)

Proses fibrosis atau fibroplasia dan pembentukan jaringan parut merupakan proses perbaikan yang melibatkan jaringan ikat yang memiliki empat komponen, yaitu :

- Pembentukan pembuluh darah baru,
- Migrasi dan proliferasi fibroblas,
- Deposisi ECM (*extracellular matrix*), dan
- Maturasi dan organisasi jaringan *fibrous* (*remodeling*).

Dari keseluruhan proses yang telah disebutkan di atas, fibroblas memiliki peran penting pada proses fibrosis yang melibatkan dua dari keempat komponen di atas yaitu migrasi dan proliferasi fibroblas serta deposisi ECM oleh fibroblas.⁽¹⁹⁾

Sintesis kolagen oleh fibroblas dimulai relatif awal pada proses penyembuhan (hari ke 3-5) dan berlanjut terus sampai beberapa minggu tergantung ukuran luka.⁽¹⁹⁾

2.2.5 Peran Fibroblas Dalam Sintesis Kolagen

Fibroblas paling banyak terdapat dalam ligamen periodontal dan secara rapat memenuhi populasi, bentuknya gelondong atau disk flat (pipih) dan mempunyai inti yang panjang dan ovoid, serta banyak proses sitoplasmik yang panjangnya bervariasi. Struktur sitoplasmiknya berhubungan dengan fibroblas lain dalam jaringan penghubung manusia. Fibroblas membawa banyak vakuola sitoplasmik yang berisi serat-serat kolagen yang pendek dan enzim proteolytic, dimana bukti bahwa fibroblas juga turut serta dalam pembentukan badan serat melalui resorpsi dari kolagen yang telah dibentuk

2.3 *Tumor Necrosis Factor- Alpha*

2.3.1 Definisi *Tumor Necrosis Factor-Alpha*

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) merupakan sitokin utama pada respon inflamasi akut terhadap bakteri Gram- negatif dan mikroba lainnya. Infeksi yang berat dapat memicu produksi TNF dalam jumlah besar yang menimbulkan reaksi sistemik. TNF disebut TNF- α atas dasar historis dan untuk membedakannya dari TNF- β atau limfotoksin. Sumber utama TNF- α ialah fagosit mononuklear dan sel

T yang diaktifkan antigen, sel NK, dan sel mast. Lipopolisakarida merupakan rangsangan poten terhadap makrofag untuk menyekresi TNF. IFN- γ yang diproduksi sel T dan sel NK juga merangsang makrofag antara lain meningkatkan sintesis TNF.⁽³²⁾

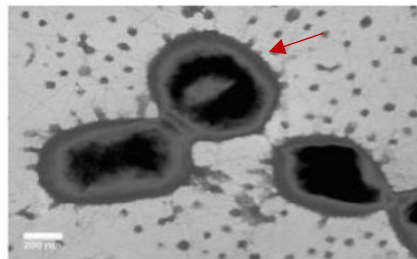
2.3.2 Fungsi Tumor Necrosis Factor Alpha

TNF- α mempunyai beberapa fungsi dalam proses inflamasi yaitu dapat meningkatkan peran pro trombotik dan merangsang molekul adhesi dari sel leukosit serta menginduksi sel endotel, berperan dalam mengatur aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lain, berfungsi sebagai regulator dari hematopoetik serta komitogen untuk sel T dan sel B serta aktivitas sel neutrofil dan makrofag. *TNF- α* juga memiliki fungsi tambahan yang menguntungkan termasuk peranannya dalam respon imun terhadap bakteri, virus, jamur, dan invasi parasit. Hampir semua proses inflamasi mengakibatkan aktivasi makrofag jaringan dan infiltrasi monosit darah. Aktivasi ini menyebabkan banyak perubahan dalam sel, di antaranya ialah produksi TNF, IL-1, dan IL-6, yaitu sitokin-sitokin yang menyebabkan efek multipel pada hospes. Efek-efek ini meliputi: 1) induksi demam; 2) respon fase akut hepatic yang disertai leukositosis dan produksi protein fase akut seperti CReactive Protein (CRP); dan 3) diferensiasi atau aktivasi dari sel T, sel B dan makrofag.⁽⁴⁴⁾

2.4 *Porphyromonas gingivalis*

2.4.1 Karakteristik *Porphyromonas gingivalis*

Porphyromonas gingivalis merupakan bakteri Gram negatif yang memiliki struktur dinding sel yang berbeda dengan struktur dinding sel bakteri Gram positif. Pada dinding sel *porphyromonas gingivalis* terdapat adanya membran luar, dinding peptidoglikan, dan ruang periplasmik diantara dinding sel dan membran. *Porphyromonas gingivalis* merupakan bakteri anaerob gram negatif berpigmen hitam, dan berbentuk batang dengan panjang 0,5-2 μm yang ditunjukkan pada gambar 2.3. *Porphyromonas gingivalis* dalam media kultur tumbuh 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 protease ekstraseluler dan faktor virulensi seperti lipopolisakarida, *fimbria*, *gingipain* dan lain-lain yang mengakibatkan kerusakan jaringan periodontal.⁽⁴⁴⁾



Gambar 2.3 Bakteri *Porphyromonas Gingivalis* (Sumber Mikrobewiki)

2.4.2 Faktor Virulensi *Porphyromonas gingivalis*

Bakteri gram negatif yang paling berperan terhadap terjadinya periodontitis antara lain, *Porphyromonas 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. *Porphyromonas gingivalis* dapat merusak jaringan dengan berkontak langsung pada permukaan sel *host*.⁽⁴⁴⁾ *Porphyromonas 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. *Porphyromonas gingivalis* menstimulasi sistem imun yang berusaha menjaga *host* dari infeksi dengan mengaktifkan sel imun seperti neutrofil, makrofag, dan limfosit untuk memerangi bakteri. PMN dan monosit distimulasi untuk memproduksi *matrixmetalloproteinase* (MMP), PGE-2 dan sitokin pro inflamasi seperti IL-1, IL-6 dan *TNF- α* .⁽²⁴⁾

2.5 Gel Metronidazole

Terapi tambahan yang diperlukan dalam perawatan penyakit periodontal berupa antibiotik topikal. Antibiotik dalam penyembuhan penyakit periodontal yang sering digunakan adalah gel metronidazole. Gel metronidazole merupakan zat aktif yang banyak dipakai dalam pengobatan

terhadap infeksi bakteri anaerob subgingiva yang berperan utama terhadap terjadinya periodontitis seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* dan *Agregatibacter actinomycetemcomitans*.⁽²⁵⁾

Gel metronidazole bekerja dengan menembus membran sel bakteri, mengikat DNA dan terjadinya kerusakan pada struktur heliks. Kerusakan DNA mengakibatkan kematian pada sel. Gel metronidazole 25% yang digunakan dalam terapi periodontitis sebagai antibakteri efektif hingga hari ke-7 dan setelah itu akan mengalami penurunan daya kerja.⁽²⁵⁾

2.6 Daun Kelor (*Moringa oleifera*)

2.6.1 Klasifikasi *Moringa oleifera*

Klasifikasi tanaman kelor (*Moringa oleifera*) sebagai berikut:⁽⁴⁵⁾

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Sub kingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Dilleniidae</i>
Famili	: <i>Moringaceae</i>
Genus	: <i>Moringa</i>
Spesies	: <i>Moringa oleifera Lam</i>

2.6.2 Karakteristik *Moringa oleifera*

Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) merupakan tanaman tropis yang

mudah tumbuh di daerah tropis seperti Indonesia dan berbagai kawasan tropis lainnya di dunia. Tanaman kelor merupakan tanaman dengan ketinggian 7-11 meter. Tanaman ini berupa semak atau pohon dengan akar yang kuat, berumur panjang, batangnya berkayu getas, tegak, berkulit tipis, permukaan kasar, dan jarang bercabang. Tanaman kelor memiliki bunga yang berwarna putih kekuning-kuningan yang keluar sepanjang tahun dengan aroma semerbak yang khas. Tanaman kelor memiliki buah yang berbentuk panjang dan segitiga dengan panjang sekitar 20-60 cm. Kelor termasuk ke dalam famili *Moringaceae* yang memiliki daun berbentuk bulat dengan ukuran kecil-kecil bersusun majemuk dalam satu tangkai. ⁽⁴⁵⁾

Terdapat beberapa julukan untuk pohon kelor, antara lain; *The Miracle Tree*, *Tree For Life* dan *Amazing Tree*. Julukan tersebut muncul karena bagian pohon kelor mulai dari daun, buah, biji, bunga, kulit, batang, hingga akar memiliki manfaat yang luar biasa. Di samping itu, tanaman kelor memiliki beberapa kandungan yang bermanfaat, sehingga sangat berpotensi digunakan dalam pangan, kosmetik dan industri. ⁽⁴⁴⁾



Gambar 2. 4 *Moringa oleifera*

(Sumber Buku Moringa Oleifera Pencegah Stunting. Feniks Muda Sejahtera; 2022)

Moringa oleifera (MO) memberikan nutrisi bermanfaat dan dikenal sebagai pohon ajaib, dengan berbagai sifat terapeutik seperti hepatoprotektif, antioksidan, anti-inflamasi, anti-ulcer, anti-kanker, anti-hipoglikemik, anti-plasmodik, aktivitas anti-bakteri, dan anti-jamur. Selain itu, daun MO memberikan hasil yang tinggi kandungan vitamin dan senyawa antioksidan seperti vitamin A, vitamin C, vitamin E, *karotenoid*, polifenol, flavonoid, asam fenolik, alkaloid, tanin, dan saponin. Daun MO memiliki aktivitas antioksidan yang kuat, terutama karena kandungan bioaktifnya yang tinggi polifenol. Banyak studi penelitian telah dilakukan pada tanaman obat dan efek anti-inflamasi mereka pada ekspresi mediator pro-inflamasi, termasuk NO, nitrat oksida sintase (iNOS), COX-2, IL-1 β , IL-6, dan *TNF- α* . Studi sebelumnya menemukan bahwa senyawa bioaktif dalam ekstrak daun MO mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi, termasuk TNF, IL-6, IL-8, dan COX-2 dari manusia yang diinduksi LPS makrofag turunan monosit (MDM) melalui inaktivasi NF- κ B, memblokir kedua I κ B- α degradasi dan translokasi nuklir NF- κ B (p65).⁽¹⁵⁾

Daun kelor (*Moringa oleifera*) memiliki senyawa-senyawa aktif yang memiliki manfaat sebagai zat antibakteri seperti saponin, flavonoid, alkaloid, dan tanin, dimana senyawa tersebut memiliki kemampuan merusak membran sel bakteri. Diketahui senyawa aktif tanin dan flavonoid pada ekstrak etanol daun kelor mampu menghambat terbentuknya biofilm bakteri *Staphylococcus aureus*, memiliki sifat antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli*, namun belum terdapat bukti yang mendukung keefektifan ekstrak etanol daun kelor

mampu menghambat terbentuknya biofilm terhadap bakteri *porphyromonas gingivalis*.⁽¹⁰⁾

2.6.3 Mekanisme Kerja Ekstrak *Moringa oleifera*

Mekanisme kerja ekstrak *Moringa oleifera* berkaitan dengan senyawa aktif yang terkandung pada daun kelor tersebut. Senyawa aktif yang dihasilkan beserta mekanisme yang dihasilkan yaitu :

a) Flavonoid

Senyawa flavonoid mudah larut dalam air serta berfungsi sebagai antimikroba dan antivirus. Mekanisme flavonoid terhadap bakteri *Porphyromonas gingivalis* yaitu mampu menghilangkan permeabilitas sel bakteri. Flavonoid mampu merusak dinding sel bakteri dengan melisisikan bakteri melalui pengikatan protein sehingga bakteri akan mati. Kemampuan lain flavonoid adalah mampu menggumpalkan protein dan lipofilik sehingga lapisan lipid pada membran sel bakteri akan hancur.

Mekanisme kerja Senyawa flavonoid dengan mendenaturasi protein sel bakteri dan merusak membran sitoplasma. Flavonoid dapat merusak membran sitoplasma sehingga menyebabkan kebocoran metabolit penting dan sistem enzim bakteri menjadi tidak aktif. Keadaan ini dapat menyebabkan kematian bakteri karena dimana nukleotida dan asam amino keluar dapat mencegah masuknya bahan-bahan aktif ke dalam sel. Perusakan membran sitoplasma, ion H⁺ dari senyawa fenol dan turunannya akan menyerang gugus polar (gugus fosfat) yang menyebabkan molekul fosfolipida terurai menjadi gliserol, asam karboksilat, dan asam fosfat.

Hal ini menyebabkan fosfolipida tidak mampu mempertahankan bentuk membran sitoplasma sehingga membran sitoplasma bocor dan pertumbuhan bakteri terhambat atau mati.⁽¹¹⁾

Kandungan flavonoid pada daun kelor memberikan aktivitas anti-inflamasi yang berfungsi untuk mencegah kekakuan dan nyeri, serta mengurangi rasa sakit saat terjadi pendarahan dan pembengkakan luka.⁽¹²⁾

b) Tanin

Peranan tanin sebagai antibakteri adalah melalui kemampuan dalam mengganggu permeabilitas dan metabolisme bakteri sehingga perkembangan dan aktivitas bakteri akan terganggu dan menyebabkan kematian bakteri. Tanin menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengkerutkan dinding sel sehingga permeabilitas sel terganggu. Akibat terganggunya permeabilitas, sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup dan pertumbuhannya terhambat atau mati. Tanin dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan mempresipitasi protein karena tanin diduga mempunyai efek yang sama dengan senyawa fenolik sebagai antibakteri. Efek antibakteri senyawa tanin yaitu melalui reaksi dengan membran sel, menginaktivasi enzim, dan destruksi fungsi materi genetik.⁽¹¹⁾

Daun kelor juga mengandung tanin, dimana tanin bermanfaat sebagai anti-mikroba, antioksidan dan bertanggung jawab pada proses remodeling serta terdapat senyawa fitokimia yang berperan dalam proses penyembuhan luka.⁽¹²⁾

c) Alkaloid

Senyawa alkaloid yang memiliki mekanisme mengganggu terbentuknya

komponen penyusun peptidoglikan pada sel, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut.

d) Saponin

Saponin merupakan senyawa yang berbusa di dalam air, pahit dan bersifat antimikroba. Mekanisme senyawa saponin yaitu menurunkan permeabilitas dinding sel bakteri sehingga dinding sel tersebut lama kelamaan akan pecah atau lisis. Saponin juga berperan sebagai antibakteri dengan cara mengganggu stabilitas membran sel bakteri sehingga bakteri akan lisis.

Saponin bersifat sebagai antibakteri dengan merusak membran sel. Kerusakan membran sel dapat mengakibatkan substansi penting keluar dari sel dan mencegah bahan-bahan penting untuk masuk ke dalam sel. Apabila fungsi membran sel rusak maka dapat menyebabkan kematian sel. Senyawa saponin merupakan senyawa polar yang keberadaannya dalam tumbuhan dapat diekstraksi dengan pelarut polar maupun semipolar⁽¹¹⁾

E. Polifenol

Polifenol menghambat bakteri dengan meracuni protoplasma, menembus dan merusak dinding sel sehingga menyebabkan kebocoran sel serta dengan mengendapkan protein sel bakteri pada konsentrasi tinggi sedangkan pada konsentrasi rendah dapat menghambat sintesis enzim. Senyawa polifenol mampu memutuskan ikatan silang peptidoglikan untuk menembus dinding sel. Senyawa polifenol dapat menyebabkan kebocoran nutrisi sel dengan merusak ikatan hidrofobik penyusun membran sel seperti protein dan fosfolipid. Kerusakan 13

membran sel dapat menyebabkan aktivitas dan biosintesis enzim spesifik terhambat untuk reaksi metabolisme⁽¹¹⁾

Berikut adalah beberapa penelitian mengenai perkembangan penggunaan ekstrak *Moringa oleifera* terhadap penyembuhan Periodontitis.

No	Referensi Jurnal	Metode	Hasil
1	<i>The Influence of Moringa Oleifera Leaf Extract on Periodontitis Cases Through Rankl Expression Analysis</i> (Irene Edith Rieuwpassa, 2023)	Uji efektifitas dilakukan dengan menggunakan ekstrak daun kelor dan diinduksikan bakteri PG kedalam sulkus dan dilakukan pengamatan setelah itu dilakukan dengan uji ekspresi RANKL.	Pada hari ke-0, rata-rata RANKL pada kelompok kontrol dan perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan, sedangkan pada hari ke-7, 14 dan 21 rata-rata RANKL pada kelompok kontrol dan perlakuan skor RANKL menurun dan hasil uji menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan $p < 0,05$.
2	<i>The effectiveness of the combination of Moringa oleifera extract and propolis on Porphyromonas gingivalis biofilms compared to 0.7% tetracycline</i> (Hansen Kurniawan, 2021)	Uji aktivitas inhibisi biofilm dilakukan dengan metode <i>broth micro dilution</i> . I : bakteri dibuat dengan membuat suspensi pada media infus jantung otak dan disesuaikan dengan standar 0,5 McFarland I. Kedua, 15 sampel dibagi 5 kelompok; kelompok K = kontrol (natrium karboksimetil selulosa 0,1%), T (tetrasiklin 0,7%), dan kelompok perlakuan dengan kombinasi propolis dan <i>Moringa oleifera</i> dalam berbagai konsentrasi, seperti P1(10%+20%), P2(10% +40%), dan P3(10%+80%).	Kombinasi propolis 10% dan <i>Moringa oleifera</i> 40% serta kombinasi propolis 10% dan <i>Moringa oleifera</i> 80% memiliki efektifitas antibakteri yang lebih baik terhadap biofilm <i>Porphyromonas gingivalis</i> dibandingkan tetrasiklin 0,7%.
3	<i>The Effectiveness of Moringa Leaf Extract (Moringa Oleifera) Against Porphyromonas gingivalis Bacteria in Periodontitis Cases Through IL-1 Cytokine</i> (Irene Edith Rieuwpassa DKK, 2022)	Uji efektifitas dilakukan dengan menggunakan ekstrak daun kelor dan diinduksikan bakteri PG kedalam sulkus dan dilakukan pengamatan setelah itu dilakukan dengan menggunakan pro-inflamasi IL-1.	Terdapat perbedaan yang signifikan kadar IL 1 pada hari yang sama dengan nilai $p < 0,000$ ($p < 0,05$). Ekstrak daun kelor dapat menurunkan sel sitokin IL 1 pro-inflamasi, terlihat setelah diberikan perlakuan ekstrak kelor pada hari pengamatan dari H0, D1, D3, D5 dan D7 hewan coba tikus wistar.
4	<i>Assessing the In</i>	Ekstrak <i>M. oleifera Lam</i> dibuat	Aktivitas anti-inflamasi dan

	<i>Vitro Antioxidant and Anti-inflammatory Activity of Moringa oleifera Crude Extract</i> (Shanmugapriya Ramamurthy, Kavitha Thiagarajan DKK.2022)	dengan cara maserasi dengan etanol. Aktivitas antioksidan dinilai dengan FRAP, aktivitas radikal hidroksil, dan uji radikal DPPH. Aktivitas anti-inflamasi dinilai dengan Denaturasi Albumin Pengujian kadar logam. Eksperimen diulang tiga kali, dan rata-rata dan standar deviasi dihitung.	antioksidan <i>M. oleifera Lam.</i> dapat dieksplorasi lebih lanjut untuk manajemen penyakit periodontal sebagai sistem penghantaran obat lokal dengan ekstrak dapat dikembangkan.
5.	<i>Antimicrobial Activity of Moringa Oleifera Extracts against Common Periodontal Pathogens: Potential Application in the Prevention and Treatment of Oral Diseases.</i> (Nagarajappa DKK, 2023)	Studi ini menilai potensi antimikroba dan <i>Minimum Inhibitory Concentration</i> (MIC) dari ekstrak daun dan buah <i>Moringa oleifera</i> yang bertentangan dengan patogen periodontal. Teknik difusi Agar digunakan untuk mengevaluasi ekstrak etanol dan petroleum eter terhadap <i>Porphyromonas gingivalis</i> dan <i>Prevotella intermedia</i> .	Semua ekstrak menunjukkan aksi antimikroba yang kuat dengan nilai MIC berfluktuasi dari 0,2-0,8 µg/ml terhadap <i>P. intermedia</i> . Nilai MIC terkecil 0,2 µg/ml terhadap <i>P. intermedia</i> diamati pada ekstrak buah etanol dan petroleum eter. Semua ekstrak menunjukkan zona hambat yang signifikan pada konsentrasi tertinggi (75 µg/ml) terhadap <i>P. gingivalis</i> . Ekstrak daun dan buah <i>Moringa oleifera</i> ditemukan efektif dan mengandung senyawa dengan potensi terapeutik terhadap PG dan <i>Prevotella intermedia</i> .
6.	<i>Ethanollic Extract of Moringa oleifera Leaves Influences NF-κB Signaling Pathway for periodontal tissue regeneration in rats</i> (Sumintarti Sugiharto,DKK. 2023)	Induksi <i>Porphyromonas gingivalis</i> pada mandibula, kelompok kontrol diberi aquades dan kelompok perlakuan diberi ekstrak gel <i>Moringa oleifera</i> . Tikus Wistar dikorbkan pada hari ke 0,7, 14, dan 21, kemudian tulang mandibula diambil untuk analisis imunohistokimia untuk mengetahui kadar NF-κB.	Hasil : Pada hari ke 7, 14, dan 21, tingkat ekspresi NF-κB berbeda antara kedua kelompok. Kelompok ekstrak daun kelor menunjukkan penurunan ekspresi NFκB yang lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol. Kesimpulan : Ekstrak <i>Moringa oleifera</i> dapat menghambat ekspresi NF-κB pada jalur inflamasi.
7	<i>Assessment of the Anti-inflammatory Activities of the Moringa Leaf Extract in Periodontitis Cases through IL-6</i>	Penelitian ini menggunakan sampel yang terdiri dari 30 Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) dan dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan pengambilan sampel jaringan periodontal sebagai berikut kelompok perlakuan	HASIL:Terjadi penurunan IL-6 pada kedua kelompok pada D3 kelompok perlakuan menunjukkan penurunan kadar IL-6 yang lebih besar dari kontrol. KESIMPULAN: Ekstrak

	<i>Cytokine Analysis in Wistar (Rattus norvegicus)</i> Sumintarti Sugiharto,DKK.2022	yang diberi perlakuan ekstrak kelor dan kelompok kontrol dengan irigasi aquadest setelah induksi bakteri pada sulkus gingiva. Sampel darah diambil pada hari ke 0, 1, 3, 5, dan 7 dan disentrifugasi untuk mendapatkan serum darah dan kadar sitokin serum (pg/mL) dikuantifikasi menggunakan kit ELISA IL-6.	daun kelor oleifera menunjukkan efek antiinflamasi terhadap inflamasi yang diinduksi oleh bakteri <i>P. gingivalis</i> . Ekstrak M. oleifera dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi IL-6 yang diinduksi oleh bakteri <i>P. gingivalis</i> pada periodontitis.
8.	<i>Analysis Moringa oleifera Lam. leaf extract safely inhibits periodontitis by regulating the expression of p38α/MAPK14-OPG/RANKL</i> (Fang Wang, Sang Long, Jie Zhang, 2021)	Daun MO disimpan di herbarium Academy. Serbuk daun MO kering (1000 g, kadar air <8%) diekstraksi dalam air (rasio cair/padat 20:1 v/m, mL/g) pada suhu 60 °C selama 1 jam.	Bahwa MOL memberikan aktivitas anti-periodontitis yang sangat mungkin terjadi dengan mengatur jalur p38α/MAPK14-OPG/RANKL. Menunjukkan bahwa MOL tidak hanya mengubah ekspresi sitokin inflamasi tetapi juga secara signifikan mengurangi resorpsi tulang alveolar in vivo dan in vitro. Dengan demikian, MOL dapat digunakan untuk mengobati periodontitis secara klinis, penyakit radang kronis yang berhubungan dengan beberapa penyakit kronis lainnya.

2.7 Tikus Wistar

Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) berasal dari wilayah Cina dan menyebar hingga Eropa bagian barat. Di wilayah Asia Tenggara, tikus ini berkembang biak di Filipina, Indonesia, Singapura, dan Malaysia. Tikus wistar memiliki karakteristik dan fisiologis yang hampir mirip dengan manusia sehingga banyak digunakan sebagai hewan coba pada penelitian. Ciri khas tikus ini mempunyai kepala kecil, badan yang lebih pendek dibanding ekor, albino, tempramen baik, serta pertumbuhan cepat. Terdapat 3 galur tikus putih yaitu Wistar, Long evans,

dan Spargue Dawley. Ketiga galur ini mempunyai ciri khas tertentu. Tikus Wistar adalah galur tikus yang sering dipakai untuk penelitian. Beberapa ciri-ciri yang dimiliki tikus wistar seperti tubuh panjang, berkepala sempit, ekor tidak lebih panjang dari badannya, rambut halus pada telinga yang pendek, serta memiliki mata merah. Tikus ini memiliki beberapa kelebihan sebagai hewan coba suatu penelitian seperti kembangbiak yang cepat, ukurannya lebih besar dibanding mencit, biaya perawatan yang murah, serta pemeliharaannya mudah.⁽²⁵⁾

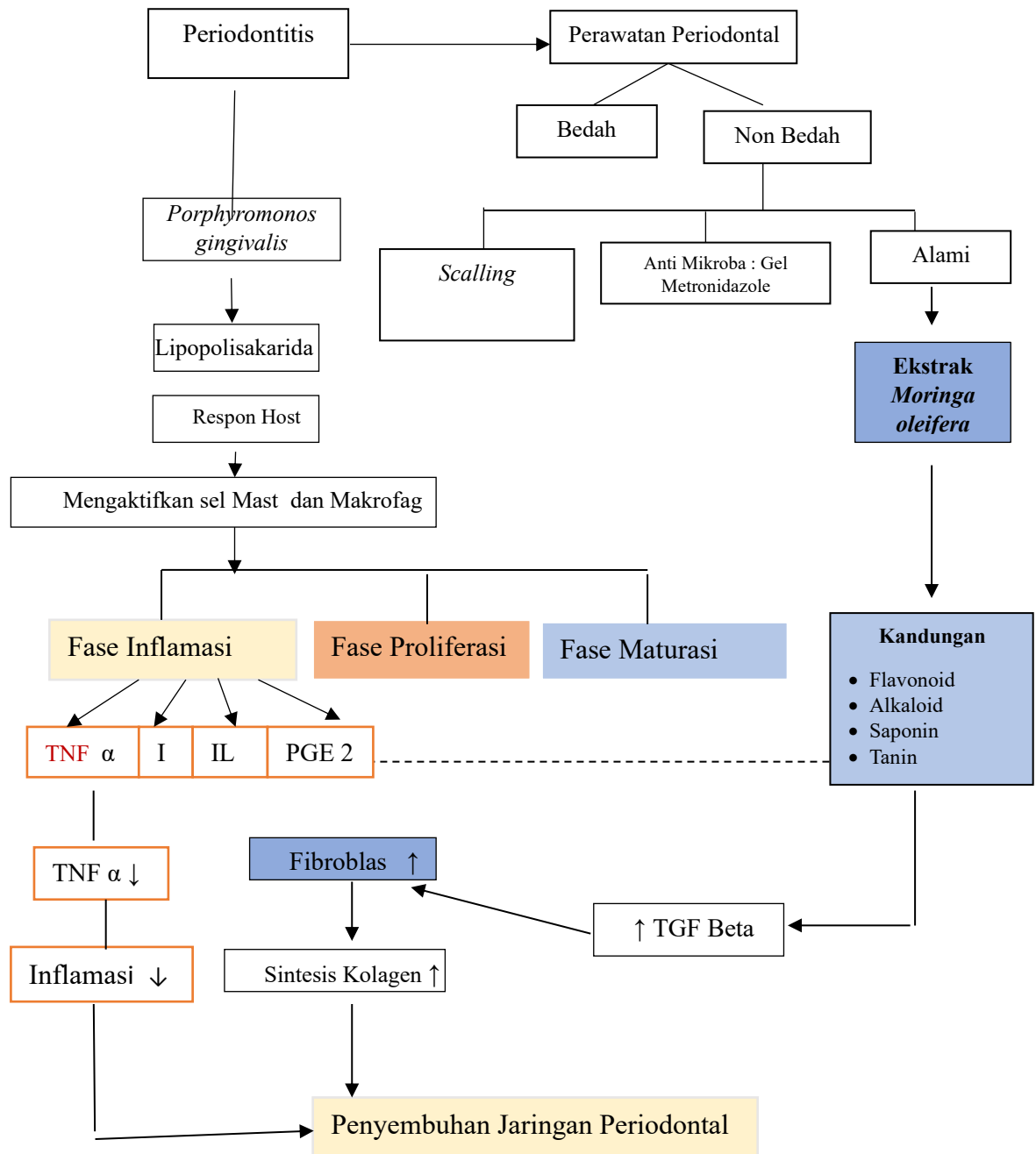
2.8 Pengaruh Jenis Pelarut Pada Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*)

Pemilihan pelarut yang tepat pada metode ekstraksi akan mengoptimalkan ekstraksi senyawa fenolik yang terdapat pada daun kelor. Pengambilan senyawa aktif dalam tumbuhan dapat dilakukan dengan ekstraksi pelarut. Beberapa faktor yang mempengaruhi dalam pemilihan jenis pelarut antara lain selektivitas, kemampuan untuk mengekstrak, toksisitas, kemudahan untuk diuapkan, dan harga pelarut. Larutan pengekstraksi yang digunakan disesuaikan dengan kepolaran senyawa yang diinginkan. Menurut prinsip *like dissolves like*, suatu pelarut akan cenderung melarutkan senyawa yang mempunyai tingkat kepolaran yang sama. Pelarut polar akan melarutkan senyawa polar dan sebaliknya.⁽⁴⁶⁾

Faktor penting yang harus dipenuhi dalam melakukan ekstraksi adalah pemilihan pelarut. Persentase ekstraksi dipengaruhi oleh tipe pelarut dengan berbagai kepolaran dan pH, serta komposisi kimia dan sifat fisik dari sampel. Pemilihan jenis pelarut didasarkan pada senyawa aktif yang terkandung dalam

ekstrak bahan. Senyawa aktif yang bersifat polar akan larut pada pelarut polar, sedangkan senyawa yang bersifat non polar akan larut dalam pelarut non polar. Flavonoid merupakan senyawa golongan polifenol yang terdistribusi luas pada tumbuhan dalam bentuk glikosida yang berikatan dengan suatu gula. Oleh karena itu, flavonoid merupakan senyawa yang bersifat polar. Pelarut alkohol atau campurannya dengan air merupakan pelarut ideal yang sering digunakan untuk mengekstraksi hampir semua senyawa dengan berat molekul rendah seperti saponin dan flavonoid. Pelarut polar yang biasa digunakan untuk ekstraksi flavonoid adalah metanol, aseton, etanol, air dan isopropanol. Etanol merupakan senyawa organik yang tersusun dari unsur-unsur karbon, hidrogen, dan oksigen. Gugus OH dalam etanol membantu melarutkan molekul polar dan ion-ion dan gugus alkilnya CH_3CH_2 dapat mengikat bahan non-polar. N-heksana merupakan jenis pelarut nonpolar sehingga n-heksana dapat melarutkan senyawa-senyawa bersifat nonpolar. Etil asetat merupakan pelarut semi polar dan dapat melarutkan senyawa semi polar pada dinding sel. ⁽⁴⁶⁾

2.9 Kerangka Teori



----- : Menghambat

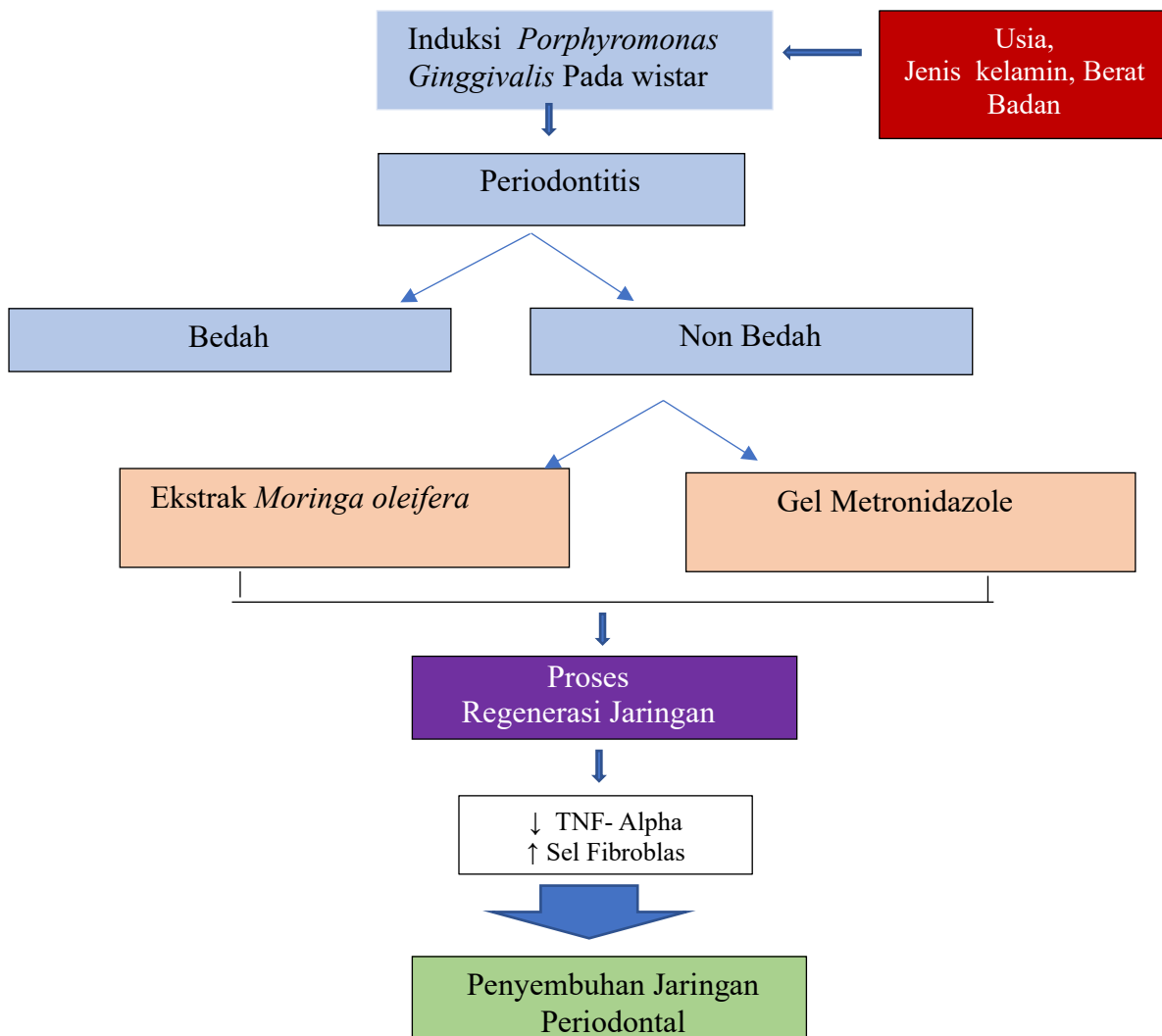
→ : Menghasilkan

Penjelasan Kerangka Teori

Porphyromonas gingivalis dapat menghasilkan faktor virulensi salah satunya lipopolisakarida. Lipopolisakarida akan menginduksi tubuh untuk mengaktifkan sel polimorfonuklear/ makrofag untuk melepaskan mediator pro inflamasi seperti IL-1 , IL-6 , TNF- α dan PGE-2.

Perawatan periodontal terbagi atas perawatan bedah dan non bedah, untuk perawatan non bedah terdiri dari tindakan menghilangkan plak, *scalling* dan root *planning*, serta penggunaan antimikroba yaitu gel metronidazole yang efektif terhadap bakteri *Porphyromonas gingivalis* dan penggunaan herbal sebagai terapi tambahan. Dalam penelitian ini peneliti menggunakan terapi *scalling* kombinasi dengan bahan alam yaitu ekstrak *Moringa oleifera* yang memiliki beberapa kandungan yaitu saponin, alkaloid, flavonoid, kandungan senyawa bioaktif dalam ekstrak daun *Moringa oleifera* dapat menghambat pelepasan produksi sitokin pro-inflamasi, termasuk TNF- α , IL-6, IL-8, dan COX-2 dari makrofag yang dapat mempersingkat waktu inflamasi sehingga penyembuhan bisa terjadi lebih cepat. Saponin dapat memacu sintesis fibronektin oleh fibroblas, sehingga kolagen yang terbentuk dapat lebih cepat. Kolagen disintesa terutama oleh fibroblas dengan menghasilkan bahan dasar serat kolagen yang akan mempertautkan tepi luka. Senyawa saponin dapat meningkatkan proliferasi monosit yang dapat meningkatkan jumlah makrofag. Saponin dapat mengaktifkan jalur sinyal TGF- β . Semakin banyak TGF- β yang teraktivasi maka jumlah fibroblas yang bermigrasi ke area luka akan semakin banyak sehingga kolagen yang dihasilkan juga akan semakin banyak sehingga mempercepat penyembuhan.

2.10 Kerangka Konsep



Keterangan :

: Variabel Bebas (Independent)

: Variabel Terikat (Dependent)

: Variabel Antara

: Variabel Kendali

2.11 Hipotesa

Hipotesa dari penelitian ini adalah

1. Aplikasi ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dapat menurunkan ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) pada *Rattus novergicus* yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis*.
2. Aplikasi ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dapat meningkatkan sel fibroblas pada *Rattus novergicus* yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis*.