

EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* Linn) 75% TERHADAP EKSPRESI TUMOR *NECROSIS* FACTOR ALPHA (TNF- α) PADA TERAPI PERIODONTITIS

Karya Tulis Ilmiah

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi



Diajukan oleh :

Hanna Az Zahra

31101800043

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022



KARYA TULIS ILMIAH

EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* Linn) 75% TERHADAP EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) PADA TERAPI PERIODONTITIS

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Hanna Az Zahra

31101800043

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 1 Desember 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Ketua Tim Penguji

drg. Rosa Pratiwi, Sp.Perio

Anggota Tim Penguji I

drg. Adisty Restu Poetri, MDSc., Sp.Perio

Anggota Tim Penguji II

drg. Prima Agusmawanti, Sp.KGA

Semarang, 02 MAR. 2023

Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. Arif Yayan Siti Rochmah, Sp. BM

NIK. 210100058

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Hanna Az Zahra

NIM : 31101800043

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul :

“EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* Linn) 75% TERHADAP EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) PADA TERAPI PERIODONTITIS”

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Semarang, 13 Februari 2023



Hanna Az Zahra

PERNYATAAN PERSETUJUAN UNGGAH KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Hanna Az Zahra
NIM : 31101800043
Program Studi : Kedokteran Gigi
Fakultas : Kedokteran Gigi

Dengan ini menyerahkan karya ilmiah berupa ~~Tugas Akhir~~/Skripsi/Tesis/Disertasi* dengan judul :

EFEKTIVITAS GEL EKSTAK KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* Linn) 75% TERHADAP EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) PADA TERAPI PERIODONTITIS

dan menyetujuinya menjadi hak milik Universitas Islam Sultan Agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif untuk disimpan, dialihmediakan, dikelola dalam pangkalan data, dan dipublikasikannya di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama tetap mencantumkan nama penulis sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta/Plagiarisme dalam karya ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 13 Februari 2023

Yang menyatakan,



(Hanna Az Zahra)

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

MOTTO

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, maka apabila kamu telah selesai dari suatu urusan, kerjakanlah dengan sungguh-sungguh urusan yang lain, dan hanya kepada Tuhanmu hendaknya kamu berharap”

(Q.S Al Insyirah,6-8)

PERSEMBAHAN

Karya Tulis Ini Dipersembahkan Kepada
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung
Dosen Pembimbing dan Penguji
Kedua Orang Tua dan Adik
Teman-teman FKG UNISSULA Angkatan 2018
Semua Pihak yang Membantu dalam Pembuatan Karya Tulis Ilmiah



PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum Wr.Wb

Alhamdulillah penulis panjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya. Shalawat dan salam kita haturkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW yang kita nantikan syafaatnya di hari kiamat, beserta keluarga, sahabat dan para pengikutnya sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan judul **“Efektivitas Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* Linn) 75% Terhadap Ekspresi Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Pada Terapi Periodontitis”** guna memenuhi Sebagian persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung.

Penulis menyadari kelemahan serta keterbatasan yang ada sehingga dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini memperoleh bantuan dari berbagai pihak, pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. drg. Yayun Siti Rochmah, Sp.BM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung,
2. drg. Adisty Restu Poetri, MDSc., Sp.Perio selaku dosen pembimbing I yang telah mempermudah berjalannya penelitian, membimbing, mengarahkan, serta memberikan waktunya untuk menyumbangkan gagasan dalam penyusunan karya tulis ilmiah dengan sabar dan penuh pengertian,
3. drg. Prima Agusmawanti, Sp.KGA selaku dosen pembimbing II yang telah membimbing dan membantu penyusun dalam mengarahkan penulisan serta memberi arahan penyusunan karya tulis ilmiah dengan sabar dan penuh pengertian,
4. drg. Rosa Pratiwi, Sp.Perio selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan, nasihat, motivasi, kritik dan saran yang membangun dalam penulisan karya tulis ilmiah ini,
5. dr. Novan Adi Setyawan, Sp.PA, Ibu Lilik, Ibu Sukma, Ibu Eva, dan Pak Mardi

sekali analisis Laboratorium Patologi Anatomi FK UNS, Laboratorium Patologi Anatomi RSI Sultan Agung, Laboratorium Kimia dan Laboratorium Hewan Coba FK UNISSULA yang telah banyak membantu dan membimbing berjalannya penelitian,

6. Bapak/Ibu dosen serta staf karyawan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah mendidik dan memberikan banyak ilmu di masa pendidikan,
7. Kedua orang tua peneliti yaitu Bapak Abdul Aziz dan Ibu Barkah serta adik Handisa Nasywa yang selalu memberikan doa terbaik, kasih sayang, semangat dan dukungan agar dapat terselesaikan karya tulis ilmiah ini.
8. Sahabat-sahabat terkasih saya Cindya Arvanita, Silvi Alifah, Nadia Brillianti, Nabila Putri Fahira, Tasya Naftha, Lizna Nur Haliza, Aqiila Hasna, Khofifah Amalia, Fathimah Fitria dan Yufa Sekar yang selalu memberikan dukungan, waktu dan berkenan saya repotkan. Serta, kawan bimbingan saya Brillian Novianty, Arihatun Nisa, dan Arinda Trisnawati yang selalu menjadi pendorong dan penghibur dalam penulisan karya tulis ilmiah ini.
9. Semua teman-teman Fakultas Kedokteran Gigi Unissula Angkatan 2018 (Dentcisivus) atas segala motivasi dan semangat yang diberikan,
10. Semua pihak yang tidak dapat peneliti sebutkan yang telah membantu dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kata sempurna, mengingat keterbatasan dari peneliti, maka kritik dan saran yang bersifat membangun sangat peneliti harapkan. Akhir kata, semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang berkepentingan.

Wassalamualaikum. Wr.Wb

Semarang, 1 Desember 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN UNGGAH KARYA ILMIAH	iv
MOTTO DAN PERSEMBAHAN.....	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK.....	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
1.5 Orisinalitas Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Penyakit Periodontal.....	8
2.2 Periodontitis.....	8
2.2.1 Pengertian Periodontitis.....	8
2.2.2 Klasifikasi Periodontitis.....	9
2.2.3 Patogenesis Periodontitis	10
2.3 Perawatan Periodontitis	14
2.3.1 Kuretase Gingiva	16
2.3.2 Gel Metronidazole	18
2.4 Proses Penyembuhan Luka Periodontal	18
2.4.1 Definisi.....	18
2.4.2 Fase Inflamasi	19
2.4.3 Fase Proliferasi	20
2.4.4 Fase Maturasi atau <i>Remodelling</i>	21
2.5 <i>Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α)</i>	22

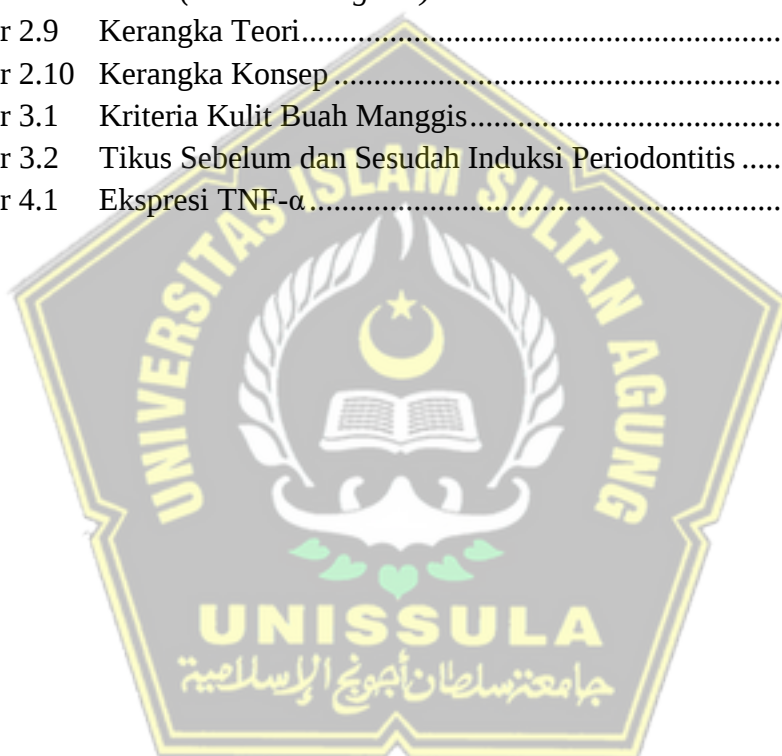
2.5.1	Definisi.....	22
2.5.2	Peran TNF- α dalam Penyembuhan Luka.....	22
2.6	Buah Manggis <i>Garcinia mangostana</i> Linn	23
2.6.1	Definisi.....	23
2.6.2	Taksonomi Buah Manggis	24
2.6.3	Morfologi Buah Manggis.....	24
2.6.4	Kandungan Kulit Buah Manggis	25
2.6.5	Hubungan Kulit Buah Manggis dengan Periodontitis	27
2.7	Tikus Wistar	27
2.8	Kerangka Teori	29
2.9	Kerangka Konsep	30
2.10	Hipotesis	30
BAB III METODE PENELITIAN.....		31
3.1	Jenis Penelitian	31
3.2	Rancangan Penelitian.....	31
3.3	Variabel Penelitian.....	31
3.3.1	Variabel Bebas.....	31
3.3.2	Variabel Terikat	31
3.3.3	Variabel Terkendali	31
3.3.4	Variabel Tak Terkendali	32
3.4	Definisi Operasional	32
3.5	Sampel Penelitian	33
3.5.1	Teknik Sampel	33
3.5.2	Pengelompokkan Sampel.....	33
3.5.3	Besar Sampel	34
3.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	35
3.6.1	Kriteria Inklusi.....	35
3.6.2	Kriteria Eksklusi	35
3.7	Instrumen Penelitian dan Bahan Penelitian	35
3.7.1	Instrumen dan Bahan Penelitian	35
3.8	Cara Penelitian.....	37
3.8.1	<i>Ethical Clearance</i>	37
3.8.2	Pengumpulan Bahan	37
3.8.3	Pembuatan Ekstrak Kulit Buah Manggis.....	38
3.8.4	Pembuatan Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis	39
3.8.5	Persiapan dan Pemeliharaan Hewan Coba.....	40
3.8.6	Induksi Periodontitis pada Hewan Coba.....	40
3.8.7	Prosedur Kuretase	41
3.8.8	Aplikasi Perlakuan	42
3.8.9	Pemrosesan Jaringan dan Pembuatan Blok Paraffin.....	43

3.8.10	Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia	44
3.8.11	Pembacaan Hasil Preparat	46
3.9	Tempat dan Waktu.....	46
3.10	Analisis Hasil.....	47
3.11	Alur Penelitian.....	48
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		49
4.1	Hasil Penelitian.....	49
4.2	Pembahasan	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		59
5.1	Kesimpulan.....	59
4.2	Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA		61
LAMPIRAN.....		67



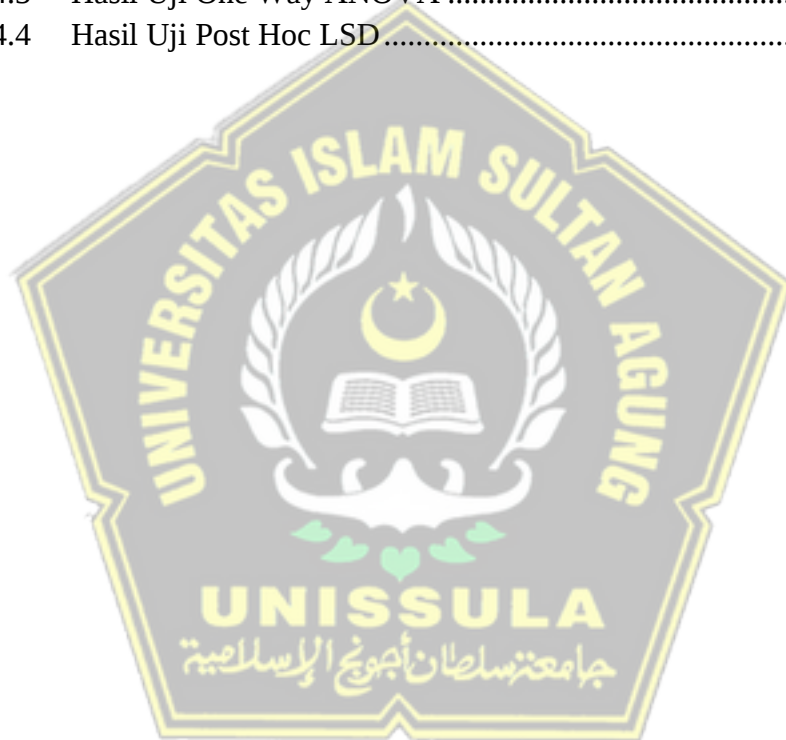
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Gambaran Periodontitis.....	9
Gambar 2.2	Patogenesis Periodontitis secara histologis	12
Gambar 2.3	Patogenesis Periodontitis secara biomolekuler	14
Gambar 2.4	Fase Perawatan Periodontal	16
Gambar 2.5	Fase Penyembuhan Luka.....	18
Gambar 2.6	TNF- α pada Periodontitis.....	22
Gambar 2.7	Buah dan Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana L.</i>).....	24
Gambar 2.8	Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	28
Gambar 2.9	Kerangka Teori.....	29
Gambar 2.10	Kerangka Konsep	30
Gambar 3.1	Kriteria Kulit Buah Manggis.....	38
Gambar 3.2	Tikus Sebelum dan Sesudah Induksi Periodontitis	41
Gambar 4.1	Ekspresi TNF- α	49



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Tabel Orisinalitas	6
Tabel 2.1	Morfologi Buah Manggis.....	24
Tabel 3.1	Definisi Operasional	32
Tabel 3.2	Instrumen dan Bahan Penelitian	35
Tabel 3.3	Formula Pembuatan Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis.....	39
Tabel 4.1	Hasil Rata-Rata Ekspresi TNF- α	50
Tabel 4.2	Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas	51
Tabel 4.3	Hasil Uji One Way ANOVA	51
Tabel 4.4	Hasil Uji Post Hoc LSD.....	52



DAFTAR SINGKATAN



TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa-B</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
NUG	: <i>Necrotizing Ulcerative Gingivitis</i>
IFN- γ	: <i>Interferon Gamma</i>
MAMPs	: <i>Microbe-Associated Molecular Patterns</i>
PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
PBS	: <i>Phosphat Buffer Saline</i>
DAB	: <i>Diaminobenzidine</i>
SA-HRP	: <i>Strep Avidin Horseradish Peroxide</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
LOX	: <i>Lypooxygenase</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	<i>Ethical Clereance</i>	70
Lampiran 2	Hasil Uji SPSS Ekspresi TNF- α	71
Lampiran 3	Surat Izin Penelitian.....	74
Lampiran 4	Dokumentasi.....	78



ABSTRAK

Periodontitis merupakan penyakit inflamasi pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh mikroorganisme tertentu. Gel ekstrak kulit buah manggis memiliki kandungan xantone, flavonoid, saponin, dan tannin yang berperan sebagai antibakteri dan antiinflamasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas gel ekstrak kulit buah manggis 75% terhadap ekspresi TNF α pada terapi periodontitis.

Penelitian ini berjenis eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Terdiri dari 3 kelompok; kelompok kontrol negatif dengan aquades, kelompok kontrol positif dengan gel metronidazole 25%, dan kelompok perlakuan dengan gel ekstrak kulit buah manggis 75%. Sampel penelitian menggunakan tikus wistar jantan yang diinduksi periodontitis dengan ligase pada daerah gigi anterior rahang atas dan rahang bawah selama 7 hari. Data dianalisis menggunakan uji parametrik *One Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD*.

Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan perbedaan yang signifikan ekspresi TNF- α antar kelompok, dengan nilai $p = 0,034$ ($p < 0,05$). Dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif dan gel ekstrak kulit buah manggis 75%, nilai $p = 0,580$ ($p > 0,05$).

Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak kulit buah manggis 75% efektif terhadap penurunan ekspresi TNF- α dalam proses penyembuhan jaringan periodontal.

Kata kunci : gel ekstrak kulit buah manggis, gel metronidazole, TNF- α , periodontitis.

ABSTRACT

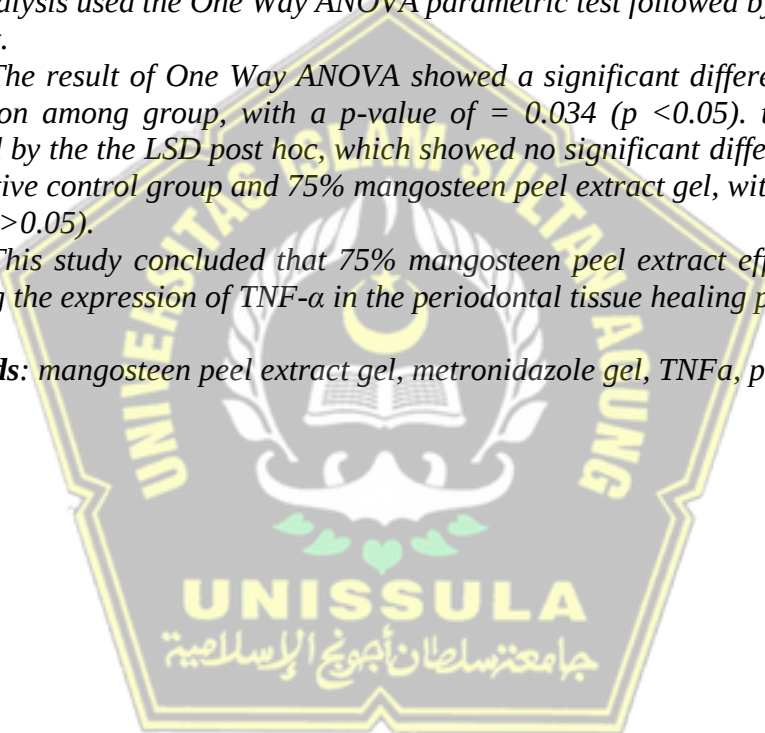
Periodontitis is an inflammatory disease of the periodontal tissues caused by certain microorganisms. Mangosteen peel extract gel contains xantone, flavonoids, saponins, and tannins which act as antibacterial and anti-inflammatory. The purpose of this study was to determine the effectiveness of 75% mangosteen rind extract gel on TNF expression in periodontitis therapy.

This research was an experimental laboratory with a post test only control group design, divided into 3 groups; a negative control with aquades, a positive control group with 25% metronidazole gel, and a treatment group with 75% mangosteen peel extract. The research sample used male Wistar rats who were induced by periodontitis ligation of the upper and lower anterior teeth for 7 days. Data analysis used the One Way ANOVA parametric test followed by the Post Hoc LSD test.

The result of One Way ANOVA showed a significant difference in TNF- α expression among group, with a p-value of = 0.034 ($p < 0.05$). the result was followed by the the LSD post hoc, which showed no significant difference between the positive control group and 75% mangosteen peel extract gel, with p-value of = 0,580 ($p > 0.05$).

This study concluded that 75% mangosteen peel extract effective against reducing the expression of TNF- α in the periodontal tissue healing process.

Keywords: mangosteen peel extract gel, metronidazole gel, TNF α , periodontitis.



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Permasalahan kesehatan gigi dan mulut harus diperhatikan oleh masyarakat Indonesia. Hal ini ditunjukkan dengan tingginya prevalensi penyakit karies dan penyakit periodontal (Soni *et al.*, 2020). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, 57,6% penduduk Indonesia mengalami masalah kesehatan gigi dan mulut, sementara 74,1% penduduk Indonesia mengalami periodontitis (Kemenkes RI, 2018). Fenomena tersebut menjabarkan bahwa tingginya risiko penyakit periodontal pada masyarakat Indonesia. Penyakit periodontal awal pada gingiva disebut gingivitis, jika tidak di obati dapat menjadi periodontitis (Rahmania *et al.*, 2019).

Periodontitis merupakan peradangan kronis pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh bakteri plak gigi sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada perlekatan jaringan pendukung gigi (Hendiani *et al.*, 2021). Perawatan periodontitis dapat dilakukan dengan tindakan kuretase. Tindakan ini bertujuan untuk memperbaiki dan merangsang perlekatan baru dengan cara mengurangi dan menghilangkan poket periodontal (Andriani dan Chairunnisa, 2019). Selain terapi mekanis, periodontitis juga dapat ditangani dengan pemberian obat – obatan antibiotik dan antiinflamasi (Tamara *et al.*, 2019).

Ada berbagai jenis antibiotik yang digunakan dalam pengobatan periodontitis, di antaranya yaitu metronidazol, tetrasiklin, penisilin, ampisilin

dan gentamisin (Astuti *et al.*, 2019). Secara khusus, gel metronidazol bersifat bakterisidal terhadap mikroorganisme anaerob (Abdurrohman dan Putranto, 2020). Setiawan *et al.*, (2013) mengungkapkan bahwa pemberian gel metronidazole 25% sebagai terapi tambahan dapat memberikan efek yang baik, juga efektif terhadap infeksi bakteri anaerob. Namun penggunaan antibiotik dalam jangka panjang memiliki efek samping yaitu dapat menyebabkan bakteri resisten terhadap antibiotik (Astuti *et al.*, 2019).

Manfaat tumbuhan herbal sebagai obat terus berkembang terutama dalam bidang kedokteran gigi. Dalam Al-Qur'an, surah An-Nahl ayat 11, Allah SWT berfirman :

يُنْبِتُ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالنَّخِيلَ وَالْأَعْنَابَ وَمِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

“Dengan (air hujan) itu Dia menumbuhkan untuk kamu tanam-tanaman, zaitun, kurma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sungguh, pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Allah) bagi orang yang berpikir” (QS. An-Nahl:11).

Menurut Biran *et al.*, (2019) kulit buah manggis dapat dijadikan sebagai obat tradisional yang memiliki manfaat bagi kesehatan, karena memiliki efek anti oksidan, analgesik, dan juga anti kanker. Selain itu, kulit buah manggis mempunyai kandungan bahan aktif seperti xanthon, tanin, saponin, dan flavonoid yang berperan pada fase inflamasi pada penyembuhan luka karena mempunyai sifat antibakteri dan antiinflamasi. Penelitian yang dilakukan (Sriyono dan Adriani, 2013) menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis

(*Garcinia Mangostana* Linn.) terhadap *Porphyromonas Gingivalis* memiliki efek bakterisidal.

Hendiani *et al.*, (2017) juga mengungkapkan hasil penelitiannya, bahwa penggunaan gel topikal ekstrak kulit buah manggis lebih efektif dalam mengurangi kedalaman poket, inflamasi gingiva, dan memperbaiki perlekatan epitel pada periodontitis kronis. Berdasarkan penelitian terdahulu menunjukkan bahwa gel ekstrak kulit buah manggis paling efektif pada konsentrasi 75% dibandingkan dengan konsentrasi 50% terhadap proliferasi fibroblas pada tikus wistar (Atiqah *et al.*, 2021). Hal ini dikarenakan adanya perbedaan-perbedaan konsentrasi senyawa aktif. Semakin banyak kandungan senyawa aktif kulit buah manggis, maka pembuluh darah baru akan lebih banyak terbentuk (Biran *et al.*, 2019).

Penyembuhan luka terdiri dari 3 fase yaitu inflamasi, proliferasi dan maturasi atau *remodelling* (Laut *et al.*, 2019). Pada saat awal terjadinya luka, sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) banyak dihasilkan yang digunakan sebagai mediator sel T dan B, membentuk aktivitas neutrofil dan makrofag, serta membangun sistem kekebalan tubuh (Savira *et al.*, 2020). Pada periodontitis TNF- α mengalami peningkatan, yang berperan penting dalam inflamasi. Ekspresi TNF-a yang tinggi dapat menyebabkan degradasi jaringan ikat dan resorpsi tulang alveolar dengan menstimulasi prostaglandin E2 dan kolagenase (Halim *et al.*, 2015).

Proses penyembuhan luka akan terhambat apabila ekspresi TNF-a tinggi dan berlangsung lama pada fase inflamasi karena dapat mengganggu

sisntesis protein ekstraseluler matriks (ECM) (Mardiyantoro *et al.*, 2018). Maka dari itu diperlukan terapi tambahan dari bahan herbal seperti gel ekstrak kulit buah manggis ini yang dapat menekan ekspresi TNF- α sehingga dapat mempercepat peroses penyembuhan jaringan periodontal dengan mempercepat fase inflamasi dan fase proliferasi dapat segera terjadi (Dwintanandi *et al.*, 2016).

Pada penelitian sebelumnya, memaparkan bahwa kadar TNF- α dan *interleukin-1* (IL-1) pada tikus displipidemia menurun akibat terhmbatnya aktivasi *nuclear factor kappa-B* (NF- κ B) yang meregulasi sitokin pro inflamasi (Biran *et al.*, 2019). Penelitian Savira *et al.*, (2020) yang dilakukan pada tikus wistar, menunjukkan pada kelompok perlakuan hari ke-3 ekspresi TNF- α paling rendah dibandingkan kelompok kontrol. Begitupula penelitian Prasetya *et al.*, (2014) pada tikus periodontitis pada hari ke- 1, 3, 5, dan 7 sekresi IL-1 dan TNF- α menurun, sehingga menurunkan jumlah neutrofil yang keluar menuju jaringan serta terhambatnya vasodilatasi dan permabilitas endotel serta. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan Yurista *et al.*, (2012) mengungkapkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn*) memiliki efek antiinflamasi dan dapat menurunkan kadar TNF- α dan IL-1.

Sejauh ini, sudah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa kulit buah manggis berpengaruh pada perawatan periodontal. Dengan latar belakang tersebut, peneliti ingin melakukan penelitian untuk mengetahui efektivitas ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn*) 75% terhadap

ekspresi *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada terapi periodontitis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah gel ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn) 75% efektif terhadap ekspresi *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada terapi periodontitis?”.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas gel ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn) 75% terhadap ekspresi *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada terapi periodontitis.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui tingkat efektivitas gel ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn) konsentrasi 75% terhadap ekspresi *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada terapi periodontitis.
2. Mengetahui perbedaan tingkat efektivitas gel ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn) konsentrasi 75% dengan gel metronidazole 25% terhadap ekspresi *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada terapi periodontitis.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian, maka penelitian ini diharapkan dapat

bermanfaat bagi masyarakat. Adapun manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut :

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dalam bidang kedokteran gigi mengenai efektivitas gel ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn) 75% terhadap *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada terapi periodontitis.

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Memberikan informasi secara ilmiah kepada masyarakat tentang manfaat dan pengembangan dari ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn) sebagai pengobatan alternatif dalam terapi periodontitis.
- b. Meningkatkan pemanfaatan limbah kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn) sebagai pengobatan alternatif pada terapi periodontitis.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Tabel 1.1 Tabel Orisinalitas

Peneliti	Judul Penelitian	Perbedaan
(Biran <i>et al.</i> , 2019)	Efek Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia Mangistana</i> L.) Terhadap Pembentukan Pembuluh Darah Baru pada Luka Gingiva Tikus Wistar	Pada penelitian tersebut melihat perbedaan pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap penyembuhan luka pada gingiva tikus wistar dilihat dari jumlah pembuluh darah yang terbentuk.

(Atiqah et al., 2021)	<i>The Difference of Effectivity Between Mangosteen Peel Extract and Metronidazole on Fibroblast Proliferation</i>	Pada penelitian tersebut melihat perbedaan efektivitas antiinflamasi antara gel ekstrak kulit manggis 50% dan 75%, gel metronidazol 25% dan gel metronidazol plus ekstrak kulit manggis terhadap proliferasi fibroblas.
(Hendiani et al., 2017)	<i>The Effectiveness of Mangosteen Rind Extract as Additional Therapy on Chronic Periodontitis (Clinical Trials)</i>	Pada penelitian tersebut melihat efek terapeutik aplikasi klinis gel ekstrak kulit manggis sebagai terapi penunjang scaling dan root planing pada pasien periodontitis kronis.
(Mahmood et al., 2019)	<i>Effect of Hyaluronan and Metronidazole Gels in Management of Chronic Periodontitis</i>	Pada penelitian tersebut membandingkan manfaat potensial dari efek metronidazole dan gel hyaluronan 0,2 % pada pasien periodontitis kronis selama 7 hari
(Savira, et al., 2020)	<i>Bay Leaf (Syzygium Polyanthum) Extract Gel Effect on TNF-α Expression in Traumatic Ulcers Healing Process</i>	Pada penelitian tersebut mengetahui pengaruh ekstrak daun salam (Syzygium Polyanthum) dalam mengurangi jumlah TNF-α sebagai sitokin proinflamasi dalam mempercepat proses penyembuhan ulkus traumatikus.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Periodontal

Penyakit periodontal merupakan kondisi peradangan yang menyerang jaringan periodontal. Penyakit periodontal meliputi gingivitis dan periodontitis (Harsas *et al.*, 2021). Gingivitis adalah bentuk penyakit periodontal yang menyerang gingiva dan apabila berlajut, akan berkembang menjadi periodontitis yang mengakibatkan kehancuran pada ligamen periodontal, resorpsi tulang alveolar, dan menyebabkan kegoyangan gigi (Rahmania *et al.*, 2019). Pada umumnya, penyakit periodontal diakibatkan karena bakteri pada plak gigi yang menumpuk di permukaan gigi (Khoman dan Minanga, 2021). Prevalensi penyakit periodontal di Indonesia mencapai 60% yang menandakan bahwa cukup tingginya masyarakat Indonesia yang terkena penyakit periodontal (Rahmania *et al.*, 2019).

2.2 Periodontitis

2.2.1 Pengertian Periodontitis

Periodontitis ialah penyakit inflamasi pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh bakteri pada biofilm plak gigi, sehingga dapat terjadi kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar. Hal ini juga disertai dengan peningkatan kedalaman poket, resesi gingiva, ataupun keduanya (Carranza *et al.*, 2019). Periodontitis biasanya perkembangan dari gingivitis karena adanya faktor risiko dan mediator proinflamasi, serta adanya flora mikroba yang dominan (Wolf *et al.*, 2005). Penyebab

utama periodontitis karena adanya bakteri gram negatif pada jaringan periodontal, seperti bakteri *Agregatinobacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, dan *Prevotella intermedia* (Abdurrohman dan Putranto, 2020). Bakteri ini menyebabkan kerusakan pada jaringan periodontal dan melepaskan senyawa seperti *lipopolisakarida* (LPS), enzim, ammonia, dan hidrogen sulfida. Pada umumnya, periodontitis disebabkan oleh plak bakteri, dengan faktor risiko lainnya seperti restorasi yang buruk, kalkulus, merokok, dan juga lainnya (Harsas *et al.*, 2021).



Gambar 2. 1 Gambaran Periodontitis (Carranza *et al.*, 2019)

2.2.2 Klasifikasi Periodontitis

Menurut *American Academy of Periodontology* (AAP) tahun 2017 (Caton *et al.*, 2018), klasifikasi penyakit periodontal sebagai berikut :

1. Penyakit Periodontal Nekrotik
 - a. *Necrotizing gingivitis*
 - b. *Necrotizing periodontitis*
 - c. *Necrotizing stomatitis*
2. Periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik
3. Periodontitis

- a. Berdasarkan tingkat keparahan
 - i. Stage 1 : periodontitis awal
 - ii. Stage 2 : periodontitis sedang
 - iii. Stage 3 : periodontitis parah dengan peluang gigi tanggal
 - iv. Stage 4 : periodontitis parah dengan hilangnya gigi
- b. Berdasarkan tempat yang terkena yaitu, *localized, generalized, molar-incisor distribution*.
- c. Berdasarkan bukti atau resiko perkembangan yang cepat
 - i. Grade A : tingkat perkembangan yang lambat
 - ii. Grade B : tingkat perkembangan sedang
 - iii. Grade C : tingkat perkembangan yang cepat

2.2.3 Patogenesis Periodontitis

Menurut *Page and Schroeder*, secara histologis patogenesis terjadinya periodontitis dibagi menjadi 4 tahapan yaitu :

1. *Initial Stage*

Initial stage terjadi pada 2 sampai 4 hari setelah akumulasi plak. Gambaran klinisnya, tampak adanya inflamasi gingiva sedikit yang ditandai dengan dilatasi jaringan vaskular, peningkatan permeabilitas vaskular, migrasi neutrofil dan monosit dari jaringan ikat ke sulkus gingiva (*Carranza et al.*, 2019).

2. *Early Stage*

Pada tahap ini, lesi berkembang sekitar 1 minggu setelah

akumulasi plak. Gambaran klinisnya tampak tanda awal gingivitis, di mana gingiva terlihat eritema, terjadi vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan meningkatnya migrasi neutrofil dalam darah (Carranza *et al.*, 2019). Pada tahap ini, terjadi peningkatan *polimorfonuklear* (PMN) di sekitar *junctional epithelium*, serta terjadi kehancuran kolagen di sekitar *epitel junction* yang akan memperlebar ruang intraseluler oleh neutrofil dan monosit sehingga membentuk poket gingiva (Bathla, 2011).

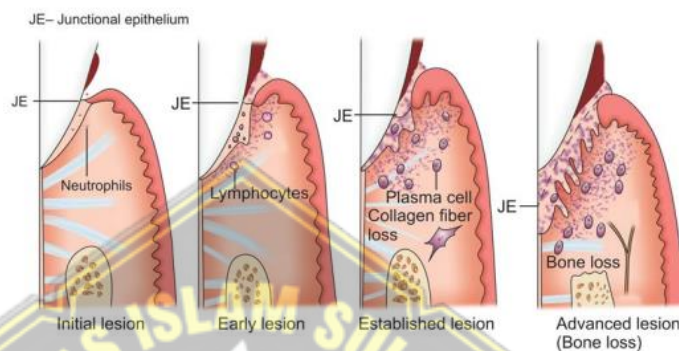
3. *Established Stage*

Tahap ini disebut juga dengan gingivitis kronis, di mana tampak tanda klinis warna gingiva menjadi kebiruan, terjadi peningkatan eksudasi cairan dan migrasi leukosit ke jaringan (Bathla, 2011). Pada tahap ini, terjadi peningkatan neutrofil, pelepasan lisosom secara ekstraseluler dan menstimulasi pembentukan *matrix metalloproteinase* (MMP) sehingga terjadi kerusakan jaringan. *Epitel junction* akan membentuk poket periodontal, sehingga pada saat probing akan terjadi perdarahan (Carranza *et al.*, 2019).

4. *Advanced Stage*

Advanced Stage merupakan tahap transisi dari gingivitis menjadi periodontitis, di mana sel inflamasi meluas hingga kedalam apikal jaringan ikat, terjadi kehilangan perlekatan tulang

alveolar, dan *epitel junction* bermigrasi menuju ke apikal (Bathla, 2011). Kerusakan jaringan juga terjadi pada tahap ini, yaitu terjadi resorpsi tulang alveolar sehingga terjadi pembentukan poket periodontal (Carranza *et al.*, 2019).



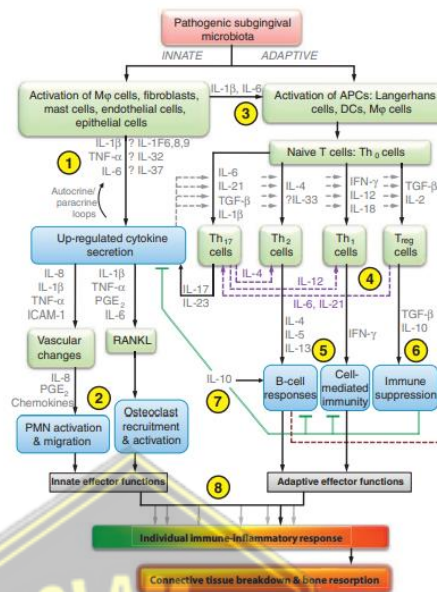
Gambar 2.2 Patogenesis Periodontitis secara histologis (Bathla, 2011)

Perkembangan kerusakan jaringan periodontal berkaitan dengan interaksi yang kompleks antara bakteri periodontal dan sel imun yang terlibat. Sistem kekebalan akan menunjukkan respon imunnya ketika bakteri plak dan produknya menyerang jaringan periodontal. Limfosit T, limfosit B, neutrofil, dan makrofag semuanya terlibat dalam produksi mediator inflamasi yaitu sitokin, kemokin, enzim proteolitik, dan asam arakidonat. Akibat dari respon host yang berlebihan maka jumlah sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , IL-6, dan MMPs akan meningkat (Carranza *et al.*, 2019).

Pada saat periodontitis, sistem imun bawaan dan adaptif terlibat dalam respon host, yang menyebabkan peradangan kronis dan kerusakan jaringan penyangga gigi (Bratawidjaja dan Rengganis, 2018). Sel makrofag yang teraktivasi, fibroblas, sel

mast, sel endotel, dan sel epitel akan merespon sinyal pada *microbe-associated molecular patterns* (MAMPs) melalui *pattern recognition receptors* (PRRs) oleh sitokin sebagai langkah awal dalam respon imun bawaan. Peningkatan regulasi sitokin akan ditopang oleh *loop* umpan balik autokrin dan parakrin. Terjadi perubahan vaskular, aktivasi dan migrasi dari leukosit *polimorfonuclear* (PMN) dan aktivasi osteoklas akibat dari pengaturan aktivasi sitokin (Carranza *et al.*, 2019).

Sitokin yang diproduksi dalam respon bawaan berkontribusi pada aktivasi *Antigen Presenting Cells* (APC) yang menghadirkan antigen spesifik ke sel T CD4⁺ naif (Th0), yang selanjutnya akan berubah menjadi sel T efektor CD4⁺ (Sel T helper [Th1, Th 2, Th 17] dan sel T regulator [T-reg]) di bawah pengaruh sitokin. Sel T mengatur banyak aspek dari respon imun dan berpartisipasi dalam aktivitas regulasi sitokin, seperti sel Th 1 mensekresi *interferon gamma* (IFN- γ), Sel Th 2 mengatur imunitas yang diperantarai antibodi yang mensekresi sitokin IL-4, IL-5, dan IL-13. Sel T-reg akan mensekresi TGF- β dan IL-10 yang memiliki fungsi immunosupresif. Jumlah fungsi efektor bawaan dan adaptif akan menghasilkan respon imun yang bervariasi pada setiap orang. Dalam hal ini seseorang yang memiliki respon proinflamasi mengarah pada kerusakan jaringan dan resorpsi tulang alveolar (Carranza *et al.*, 2019).



Gambar 2.3 Patogenesis periodontitis secara biomolekuler (Carranza *et al.*, 2019)

2.3 Perawatan Periodontitis

Perawatan periodontitis adalah tindakan untuk mencegah dan menghilangkan penyakit yang ada. Peradangan periodontal akan berkurang dengan dilakukan tindakan kuretase, pemberian antibiotik, dan juga selalu menjaga kebersihan rongga mulut (Khoman dan Singal, 2020). Tujuan utama dari perawatan periodontal yaitu kontrol plak yang baik. Pasien yang memiliki poket periodontal, akan kesulitan untuk melakukan kontrol plak sendiri (Harsas *et al.*, 2021). Ada beberapa tahapan perawatan yang dapat dilakukan pada penyakit periodontitis, yaitu *preliminary phase*, tahap I, tahap II, tahap III, dan tahap IV (Carranza *et al.*, 2019).

a. Preliminary phase

Kondisi darurat periodontal merupakan suatu keadaan ketika pasien mengalami nyeri, pembengkakan dan infeksi yang harus dilakukan sebelum dilakukan terapi fase I (Bathla, 2011). Penanganan kondisi

darurat di antaranya yaitu abses periapikal, abses periodontal, pencabutan gigi yang sangat goyang dan butuh penggantian sementara (Reddy, 2018).

b. Fase I (*Non-surgical phase*)

Perawatan periodontal fase I ini bertujuan untuk menghilangkan faktor etiologi penyakit gigi, gingiva, dan periodontal, sehingga menghentikan perkembangan penyakit gigi dan periodontal (Carranza *et al.*, 2019). Fase ini bertujuan untuk menghilangkan faktor penyebab dari penyakit periodontal, fase ini disebut juga sebagai fase etiotropik (Bathla, 2011). Beberapa Langkah yang dilakukan pada tahap I termasuk penilaian pasien dan pendidikan tentang kebersihan mulut, eliminasi kalkulus supragingival dan subgingiva dengan cara *scalling and root planning*, menghilangkan restorasi gigi yang *overcountur* dan *overhanging*, pemulihan lesi karies dan lesi endodontik, dan reevaluasi status periodontal dengan pemeriksaan periodontal yang komperhensif dan penilaian kebersihan gigi dan mulut, dan penentuan kebutuhan tambahan *non-surgical* dan *adjunctive therapy* (Carranza *et al.*, 2019).

c. Fase II (*Surgical phase*)

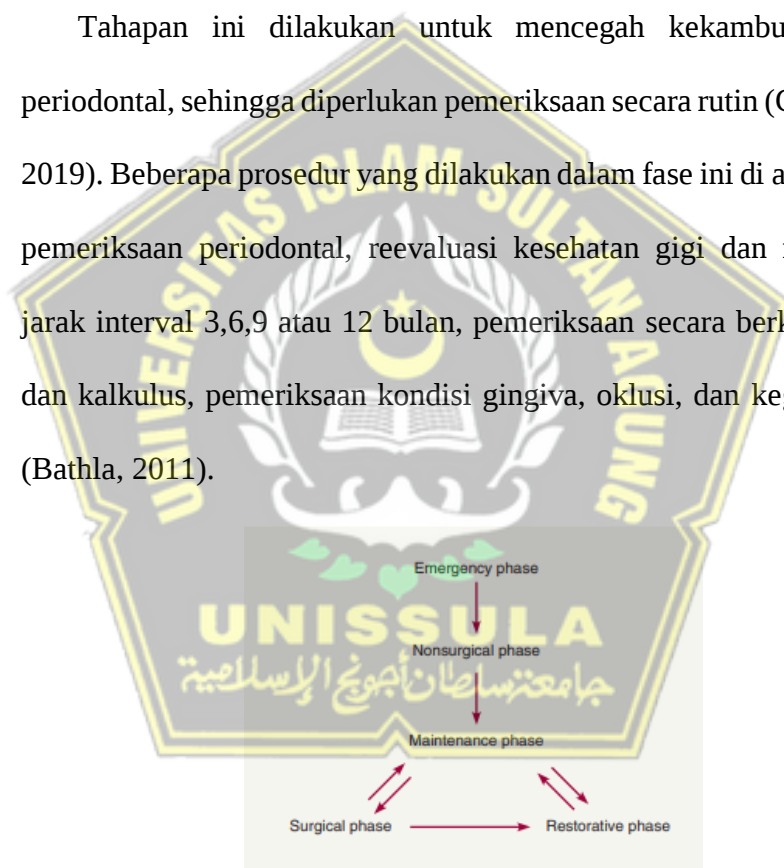
Fase pembedahan harus dilakukan dalam tahapan dan dalam waktu yang sesingkat mungkin (Bathla, 2011). Beberapa langkah yang dilaksanakan pada tahap ini di antaranya bedah periodontal seperti gingivektomi, prosedur flap periodontal, dan prosedur regeneratif periontal, rekonturing tulang untuk memperbaiki dan membentuk kembali bentuk tulang, dan penempatan implan (Reddy, 2018).

d. Fase III (*Restorative phase*)

Pada tahap ini dilakukan dengan pembentukan restorasi tetap dan prostetis cekat atau lepasan yang ideal jika diperlukan, serta evaluasi pada terapi fase III dengan melakukan pemeriksaan periodontal (Carranza *et al.*, 2019).

e. Fase IV (*Maintenance phase*)

Tahapan ini dilakukan untuk mencegah kekambuhan penyakit periodontal, sehingga diperlukan pemeriksaan secara rutin (Carranza *et al.*, 2019). Beberapa prosedur yang dilakukan dalam fase ini di antaranya yaitu pemeriksaan periodontal, reevaluasi kesehatan gigi dan mulut dengan jarak interval 3,6,9 atau 12 bulan, pemeriksaan secara berkala pada plak dan kalkulus, pemeriksaan kondisi gingiva, oklusi, dan kegoyangan gigi (Bathla, 2011).



Gambar 2. 4 Fase Perawatan Periodontal (Carranza *et al.*, 2019)

2.3.1 Kuretase Gingiva

Kuretase gingiva adalah tindakan untuk membuang jaringan granulasi pada dinding poket periodontal dengan membersihkan jaringan yang rusak, sementum yang sudah mati, dan juga jaringan yang

mengiritasi gingiva (Khoman dan Singal, 2020). Tujuan tindakan ini ialah menghilangkan poket periodontal, memperbaiki gingiva dari segi warna, kontur, konsistensi, dan tekstur permukaan, serta terbentuknya perlekatan baru terutama pada poket *infrabony* (Dinyati dan Adam, 2016).

Kuretase diindikasikan pada kasus dimana terdapat jaringan terinflamasi, poket periodontal yang dangkal, poket suprabony, kerusakan tulang alveolar yang progresif, dan keadaan dimana terjadi peningkatan mikroorganisme patogen. *Necrotizing ulcerative gingivitis* (NUG), fibrosis pada gingiva, dasar poket yang dalam hingga mencapai *mucogingival junction* merupakan kontraindikasi kuretase apabila terdapat infeksi akut (Harsas *et al.*, 2021).

2.3.2 Gel Metronidazole

Terapi tambahan berupa antibiotik topikal merupakan perawatan non bedah lainnya yang hasilnya lebih memuaskan secara klinis daripada secara mekanis. Untuk mengobati periodontitis, salah satu antibiotik yang digunakan ialah gel metronidazol yang bekerja dengan cara mengeliminasi bakteri anaerob gram negatif seperti bakteri *Prophyromonas gingivalis* dan *Agregatibacter actinomycetemcomitans* (Wijayanto *et al.*, 2014). Gel metronidazole memiliki efek bakterisidal terhadap mikroorganisme anaerob sebagai patogen utama penyakit periodontal (Abdurrohman dan Putranto, 2020).

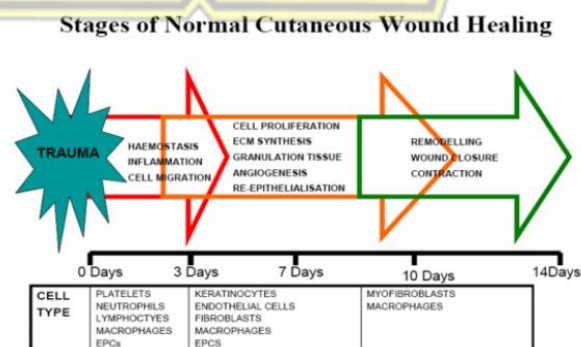
Gel metronidazole efektif digunakan hingga hari ke-7, kemudian

daya kerjanya pada bakteri akan berkurang (Wijayanto *et al.*, 2014). Gel metronidazole 25% yang digunakan dalam terapi periodontitis bekerja dengan cara merusak struktur *helix* DNA sehingga menghambat sintesis DNA dan memutus rantai DNA yang mengakibatkan kematian sel pada bakteri (Mariam *et al.*, 2020).

2.4 Proses Penyembuhan Luka Periodontal

2.4.1 Definisi

Penyembuhan luka merupakan mekanisme tubuh untuk membenahi kerusakan dengan menciptakan struktur baru untuk mengembalikan fungsi perlindungan dan fungsi vital kulit (Laut *et al.*, 2019). Dalam penyembuhan luka, terdapat sel yang berperan penting untuk mengeluarkan sitokin proinflamasi, sitokin antiinflamasi, serta *growth factor* untuk mensintesis kolagen dan mengisi jaringan ke bentuk aslinya. Secara umum, terdapat 3 tahap utama penyembuhan luka, yakni tahap inflamasi, proliferasi, dan maturasi atau *remodelling* (Primadina *et al.*, 2019).



Gambar 2. 5 Fase Penyembuhan Luka (Primadina *et al.*, 2019)

2.4.2 Fase Inflamasi

Fase ini terjadi pada hari pertama hingga hari ketiga setelah terjadinya luka. Pada fase ini ditandai dengan adanya tanda peradangan atau indikator inflamasi yaitu *tumor, rubor, calor, dolor* dan *functio laesa* (Mardiyantoro *et al.*, 2018). Fase inflamasi terdiri dari fase haemostasis dan fase inflamasi akhir. Pada fase haemostasis, sel neutrofil, limfosit dan makrofag ialah sel pertama yang mendekati daerah luka (Primadina *et al.*, 2019). Neutrofil diaktifkan oleh sitokin proinflamasi pada area luka oleh IL-1, TNF- α dan *interferon gamma* (IFN- γ) dan akan bermigrasi. Kemudian monosit bermigrasi menuju daerah trauma lalu menjadi makrofag yang berperan untuk fagositosis (Mardiyantoro *et al.*, 2018).

Pada fase inflamasi akhir, makrofag akan melanjutkan proses fagositosis (Velmar *et al.*, 2009). Selanjutnya makrofag akan menghasilkan enzim ekstraseluler yang merupakan substansi *matriks metalloprotein* (MMPs) untuk mendegradasi jaringan pada daerah luka, di mana MMPs akan memperbaiki kerusakan jaringan. Makrofag juga akan melepaskan sitokin dan *growth factor* seperti *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) dan *Interleukin-1* (IL-1) untuk merangsang produksi kolagen, pembentukan pembuluh darah baru, proliferasi fibroblas, dan proses penyembuhan lainnya (Primadina *et al.*, 2019).

2.4.3 Fase Proliferasi

Fase ini terjadi pada hari ke-3 hingga 14. Hal ini ditandai dengan pergantian matriks sementara yang didominasi oleh platelet dan makrofag (Primadina *et al.*, 2019). Tujuan dari fase proliferasi yaitu membentuk penghalang epitel, mengurangi luas lesi, dan regenerasi jaringan (Mardiyantoro *et al.*, 2018). Terdapat 3 tahapan utama dalam fase ini, yaitu :

a. Angiogenesis

Angiogenesis terjadi secara alami dalam tubuh yang merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru untuk menggantikan pembuluh darah yang rusak (Primadina *et al.*, 2019). Pembuluh darah yang rusak kemudian akan diganti oleh pembuluh darah baru dengan penyusunan darah kapiler yang akan membawa oksigen, nutrisi, dan cairan tubuh (Mardiyantoro *et al.*, 2018). Saat terjadinya angiogenesis, sitokin dan *growth factor* dihasilkan dan disekresikan oleh sel endotel. Setelah jaringan cukup terbentuk, migrasi dan proliferasi sel endotel akan turun, dan sel yang berlebihan kemudian mati (Primadina *et al.*, 2019).

b. Pembentukan jaringan granulasi

Jaringan granulasi terjadi sekitar 4 hari setelah terjadinya luka. Pada tahap ini, ditandai dengan peningkatan fibroblas, makrofag, kapiler, dan beberapa untaian kolagen (Mardiyantoro *et al.*, 2018). *Growth factor* yang diproduksi oleh makrofag kemudian memicu

fibroblas untuk berproliferasi, migrasi, dan membentuk matriks ekstraseluler (Gutner, 2007). Dengan adanya akumulasi kolagen, proses angiogenesis akan berhenti dan kepadatan jaringan mikrovaskular berkurang (Primadina *et al.*, 2019).

c. Reepitelisasi

Pada tahap ini, sel basal akan menutup daerah luka, dan pada tepian luka, lapisan sel keratinosit akan berproliferasi dan berpindah menuju permukaan luka kemudian berikatan dengan kolagen tipe I (Primadina *et al.*, 2019). Sel keratinosit yang sudah bermigrasi menuju tengah luka, jika telah bertemu sel epitel, maka perpindahan sel akan berhenti dan mulai menyusun permukaan basal (Rustiasari, 2017).

2.4.4 Fase Maturasi atau *Remodelling*

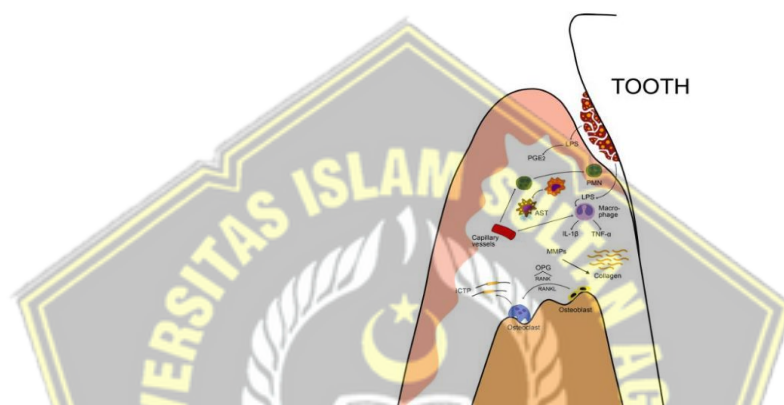
Tahap ini terjadi pada hari ke-21 sampai 1 tahun atau lebih. Fase ini merupakan fase terlama dalam proses penyembuhan luka. Fungsi utama tahap maturasi yaitu terjadi endapan kolagen pada jaringan. Pada fase ini, makrofag, sel endotel, fibroblas, dan myofibroblas akan mengalami kematian (Mardiyantoro *et al.*, 2018). Semasa fase maturasi, kolagen tipe III akan mengalami penurunan kemudian akan diganti dengan kolagen tipe I yaitu kolagen yang lebih kuat (Primadina *et al.*, 2019).

2.5 Tumor Necrosis Factor (TNF- α)

2.5.1 Definisi

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) ialah sitokin proinflamasi

yang dihasilkan oleh berbagai sel, yakni makrofag, fibroblas, dan sel endotel (Melloney *et al.*, 2022). TNF- α ini adalah mediator proinflamasi yang menstimulasi fibroblas epitel, dan sel inflamasi (Primadina *et al.*, 2019). Pada periodontitis, TNF- α merupakan sitokin yang dominan sehingga dapat mengatur respon imun dan metabolisme tulang (Karya dan Syaifyi, 2019).



Gambar 2. 6 TNF- α pada periodontitis (Khuda *et al.*, 2021)

2.5.2 Peran TNF- α dalam penyembuhan luka

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) dapat memodulasi aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin, serta berperan dalam respon imun terhadap bakteri, virus, dan jamur. Dalam proses inflamasi, TNF- α berfungsi untuk meningkatkan peran protrombotik dan menstimulasi molekul adhesi leukosit, serta menginduksi sel endotel (Supit *et al.*, 2015).

Pada awal terjadinya luka, TNF- α yang dihasilkan untuk memicu apoptosis dan terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Sel T dan sel B membutuhkan TNF- α sebagai perantara untuk membentuk aktivitas neutrofil serta makrofag sebagai respon imun terhadap

bakteri, virus dan jaringan yang terinfeksi (Savira *et al.*, 2020). Dalam peradangan periodontal, TNF- α berkontribusi pada kerusakan jaringan dan resorpsi tulang alveolar, yang dapat merangsang prostaglandin E2 dan kolagenase (Halim *et al.*, 2015). Ekspresi TNF- α yang berlebihan mengakibatkan penyembuhan luka menjadi lambat akibat dari terhambatnya proses angiogenesis dan migrasi sel fibroblas (Savira *et al.*, 2020). Kadar TNF- α yang tinggi pada luka, menunjukkan bahwa proses inflamasi sedang berlangsung (Primadina *et al.*, 2019). Penelitian yang dilakukan Ermawati, (2016) pada kelompok tikus normal menunjukkan bahwa rerata ekspresi TNF- α pada jaringan periodontal sebesar 3,75.

2.6 Buah Manggis (*Garcinia mangostana* Linn)

2.6.1 Definisi

Buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn) adalah tanaman tropis tahunan yang mempunyai rasa yang manis dan sedikit asam (Srihari dan Lingganingrum, 2015). Buah ini biasa disebut *Queen of the Tropical Fruits* yang berasal dari Asia Tenggara yang merupakan daerah tropis. Tanaman manggis ini menyebar hingga Australia Utara, Hawaii, Sri Lanka, Karibia, dan Amerika Tengah, serta daerah tropis lainnya (Permata dan Suherman, 2015).



Gambar 2. 7 Buah dan Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*) (Permata dan Suherman, 2015)

2.6.2 Taksonomi Buah Manggis

Menurut Permata dan Suherman (2015), tanaman manggis (*Garcinia mangostana L.*) mempunyai taksonomi :

Divisio : Spermatophyta
 Sub-divisio : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledoneae
 Ordo : Guttiferales
 Familia : Guttiferae (Clusiaceae)
 Genus : *Garcinia*
 Spesies : *Garcinia mangostana L.*

2.6.3 Morfologi Buah Manggis

Buah manggis (*Garcinia mangostana Linn*) memiliki morfologi buah sebagai berikut :

Tabel 2.1 Morfologi Buah Manggis (Srihari dan Lingganingrum, 2015)

No	Karakteristik	<i>Garcinia mangostana Linn</i>
1	Diameter Buah	55 - 65 mm
2	Warna Kulit Buah	Ungu kemerahan
3	Warna Daging Buah	Putih

4	Tangkai dan Kelopak Buah	Utuh
5	Tipe Biji	Elips
6	Warna Biji	Coklat
7	Jumlah Biji	4-8

2.6.4 Kandungan Buah Manggis

a. Xanton

Xanton mengandung α -mangostin dan γ -mangostin, dimana kandungan ini bersifat anti bakteri dan inflamasi. Peranan xanton dalam menghentikan peradangan, dengan menghalangi produksi enzim siklooksigenase dan lipooksigenase. Oleh karena itu, menyebabkan pelepasan prostaglandin, prostasiklin, tromboksan, dan leukotrien sehingga menghambat proses inflamasi (Putri *et al.*, 2017). Efek antiinflamasi xanton didapat dengan mengurangi pelepasan sitokin proinflamasi seperti histamin, prostaglandin, dan nitrit oksida (Biran *et al.*, 2019)

b. Tanin

Tanin adalah salah satu grup fenol pada tumbuhan yang merupakan senyawa metabolik sekunder. Tanin memiliki senyawa astrigen yang memiliki sifat anti mikroba, sehingga dapat mengganggu membran sel dan aktivitas dinding sel (Widayat *et al.*, 2016). Selain itu, tanin juga bersifat antiinflamasi, sifat diuretik, dan anti septik (Putri *et al.*, 2017). Kandungan pada tanin memiliki biokompatibilitas baik dengan fibroblas (Biran *et al.*, 2019). Tanin dapat mengurangi kedalaman poket periodontal dengan

mengecilkan dan mengerutkan jaringan, serta bertindak sebagai vasokonstriktor yang dapat mengurangi eksudat dan inflamasi (Hendiani *et al.*, 2017).

c. Saponin

Saponin memiliki sifat seperti sabun, sehingga dapat menghasilkan busa. Saponin memiliki efek antibakteri yang bekerja dengan cara melekat pada bakteri yang menyebabkan penurunan tegangan dinding sel yang dapat mengganggu permeabilitas sel dan menyebabkan kematian sel (Widayat *et al.*, 2016). Selain itu, saponin memiliki sifat antiseptik yang dapat merangsang perkembangan kolagen dan mempercepat proses penyembuhan. Pada saat terjadi peradangan, saponin akan bekerja dengan cara menghalangi enzim lipooksigenase dan siklooksigenase (Dwintanandi *et al.*, 2016).

d. Flavonoid

Flavonoid ialah senyawa polifenol yang mempunyai sifat antibakteri dengan cara memproduksi senyawa kompleks pada protein ekstraseluler yang mengganggu integritas membran sel bakteri (Rezki *et al.*, 2018). Flavonoid juga memiliki sifat antiinflamasi, di mana flavonoid akan menghambat pelepasan asam arakidonat, sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endotel, bahkan dalam proses inflamasi akan menghambat eksudasi (Putri *et al.*, 2017). Flavonoid dapat menghambat

prostaglandin, sebagai mediator inflamasi mengurangi pembengkakan dan nyeri, juga mengurangi vasodilatasi pembuluh darah (Dwintanandi *et al.*, 2016).

2.6.5 Hubungan Kulit Buah Manggis dengan Periodontitis

Periodontitis merupakan penyakit periodontal lanjutan dari gingivitis. Plak, kalkulus, jaringan nekrotik dapat dihilangkan dengan perawatan mekanis, tetapi seringkali tidak memberikan hasil yang baik sehingga perlu terapi tambahan anti mikroba. Agen anti mikroba saat ini tidak hanya berbentuk kimia, tetapi juga berbahan dasar herbal seperti kulit buah manggis (Hendiani *et al.*, 2017). Kulit buah manggis mempunyai beberapa kandungan yakni xanton, flavonoid, tanin, dan saponin yang memiliki sifat antiinflamasi dan berperan dalam fase inflamasi penyembuhan luka (Biran *et al.*, 2019).

Sifat antiinflamasi kulit buah manggis dapat mempengaruhi sintesis prostaglandin, di mana jika prostaglandin berkurang, maka jaringan periodontal akan membaik. Pemberian gel ekstrak kulit buah manggis juga sudah terbukti dapat mengurangi kedalaman poket periodontal, inflamasi gingiva, dan memperbaiki perlekatan epitel pada periodontitis (Hendiani *et al.*, 2017).

2.7 Tikus Wistar

Tikus (*Rattus norvegicus*) adalah hewan laboratorium yang paling banyak dipergunakan. Tikus berasal dari keluarga *Muridae* yang berasal dari daerah beriklim sedang seperti Asia Tengah, Uni Soviet dan Cina Utara, dan telah

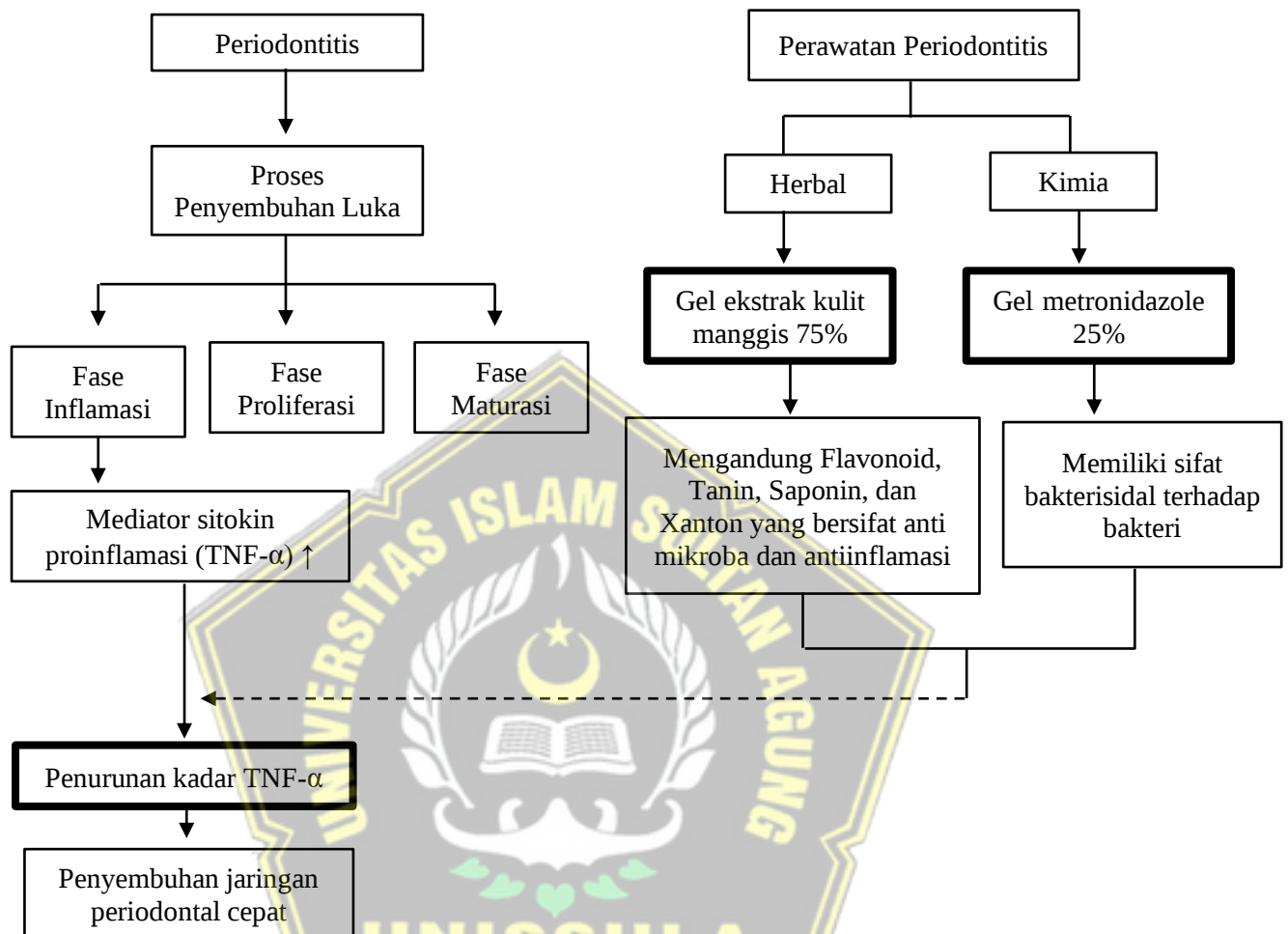
menyebarkan ke seluruh dunia melalui jalur perdagangan militer. Dibandingkan dengan hewan pengerat lainnya, struktur dan fisiologi mulutnya yang normal, dan patogenesis penyakit periodontal sudah dipelajari luas (Guvva *et al.*, 2017). Menurut Fitria *et al.*, (2019) menyatakan bahwa tikus spesies *Rattus norvegicus* Galur Wistar sering digunakan dalam penelitian.

Hewan pengerat ini memiliki elemen gigi khas, yaitu gigi insisivus 1/1, gigi taring 0/0, gigi premolar 0/0, dan gigi molar 3/3. Pada gigi insisivus tidak memiliki akar gigi, sehingga jumlah gigi geliginya adalah 16 (Struillou *et al.*, 2010). Struktur gingiva pada tikus sangat mirip dengan manusia. Masa hidup tikus dapat lebih lama dari 3 tahun dan dapat berkembang biak dalam waktu sekitar 9 bulan atau lebih (Guvva *et al.*, 2017). Keuntungan menggunakan tikus dalam penelitian yaitu anatomi periodontal pada daerah molar memiliki beberapa kesamaan dengan manusia, dan dapat diterima untuk mempelajari kalkulus dan karies. Namun kekurangannya yaitu ukurannya yang relative kecil (Pasupuleti *et al.*, 2016).



Gambar 2. 8 Tikus (*Rattus norvegicus*) (Guvva *et al.*, 2017)

2.8 Kerangka Teori



Gambar 2. 9 Kerangka Teori

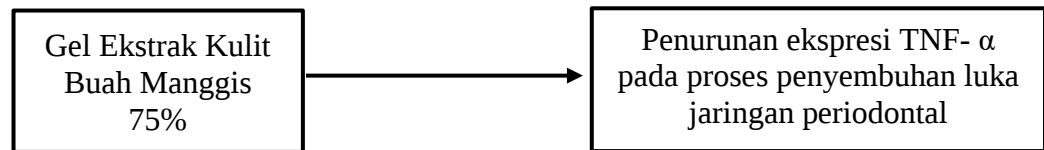
Keterangan :

----- = Mempercepat

———— = Variabel yang diteliti

———— = Variabel yang tidak diteliti

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2. 10 Kerangka Konsep

2.10 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah pemberian gel ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn) dapat mempercepat penyembuhan jaringan periodontal dengan cara menurunkan ekspresi TNF- α pada periodontitis tikus wistar.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang akan digunakan pada penelitian karya tulis ilmiah ini adalah analitik eksperimental laboratorium.

3.2 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian *post test only controlled group design*.

3.3 Variabel Penelitian

3.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn) 75% dan gel metronidazole 25%.

3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah ekspresi *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada tikus periodontitis.

3.3.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol pada penelitian ini adalah :

- a. Usia tikus wistar (2-3 bulan)
- b. Berat badan tikus wistar (200-300 gr).
- c. Pakan dan lingkungan tikus wistar.
- d. Jenis kelamin tikus wistar.

3.3.4 Variabel Tak Terkendali

Variabel tak terkendali dalam penelitian ini adalah kondisi psikologis hewan coba.

3.4 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Skala Data
1.	Gel ekstrak kulit buah manggis (<i>Garcinia mangostana</i> Linn)	Sediaan zat aktif bentuk gel dengan konsentrasi 75%. Gel ekstrak kulit buah manggis memiliki kandungan zat aktif seperti xanton, flavonoid, tanin dan saponin sebagai antibakteri dan antiinflamasi yang berperan pada fase inflamasi pada penyembuhan luka, di mana dalam penelitian ini akan diaplikasikan pada gigi anterior tikus wistar dengan menggunakan syringe.	Rasio
2.	Ekspresi <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> (TNF- α)	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> (TNF- α) merupakan sitokin yang memiliki peran penting pada penyembuhan luka. Ekspresi TNF- α didapatkan dengan dilakukannya pengecatan imunohistokimia. Sel yang mengekspresi TNF- α akan menghasilkan gambaran warna coklat pada	Rasio

sitoplasmanya, sedangkan TNF- α yang tidak terekspresi akan menghasilkan gambaran warna kebiruan.

- | | | | |
|----|-------------------|---|-------|
| 3. | Gel Metronidazole | Gel metronidazole yang mengandung konsentrasi 25% merupakan antibiotik yang sering digunakan untuk terapi periodontitis. Gel metronidazole bersifat antibakterisidal terhadap mikroorganisme anaerob, dapat menurunkan kedalaman poket periodontal, menghilangkan <i>bleeding on probing</i> dan meningkatkan perlekatan. Pada penelitian ini akan diaplikasikan pada gigi anterior tikus wistar. | Rasio |
|----|-------------------|---|-------|
-

3.5 Sampel Penelitian

3.5.1 Teknik Sampel

Pengambilan sampel menggunakan metode *simple random sampling*.

3.5.2 Pengelompokkan Sampel

Pengelompokkan sampel dilakukan menggunakan metode *simple random sampling* di mana setiap anggota populasi memiliki peluang sama untuk masuk ke dalam penelitian.

Tikus dibagi menjadi 3 kelompok yang terdiri dari kelompok

kontrol dan kelompok perlakuan.

- a. Kelompok I : Kelompok kontrol negatif tikus periodontitis yang diberikan aquades.
- b. Kelompok II : Kelompok kontrol positif tikus periodontitis yang diberikan gel metronidazole 25%.
- c. Kelompok III : Kelompok perlakuan tikus periodontitis diberikan gel ekstrak kulit buah manggis 75%.

3.5.3 Besar Sampel

Sampel uji dihitung berdasarkan rumus WHO (2013), yaitu :

$$(n.p - 1) - (p - 1) = p^2$$

$$(n.3 - 1) - (3 - 1) = 3^2$$

$$3n - 3 = 9$$

$$3n = 12$$

$$n = 4$$

Keterangan :

n = jumlah sampel tiap kelompok

p = jumlah kelompok

Besar sampel penelitian berdasarkan hasil perhitungan diatas didapatkan besar sampel sebanyak 4 sampel setiap kelompok. Penelitian ini akan dibagi menjadi 3 kelompok percobaan dan menghindari terjadinya kesalahan dan kerusakan sampel, maka ditambahkan sebanyak 10% pada setiap kelompok, sehingga total sampel secara keseluruhan berjumlah 15 sampel. Dalam penelitian ini, besar sampel ini digunakan sebagai acuan dilakukan pengulangan (Sastroasmoro, *et al.*, 2014).

3.6 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

3.6.1 Kriteria Inklusi

- a. Tikus wistar jantan.
- b. Berat tikus wistar 200-300 gr.
- c. Usia 2 - 3 bulan.
- d. Kondisi fisik tikus wistar dalam keadaan yang baik.

3.6.2 Kriteria Eksklusi

- a. Tikus wistar mati saat penelitian.
- b. Tikus wistar tidak mau makan dan minum.
- c. Tikus wistar cacat atau sakit.

3.7 Instrumen Penelitian dan Bahan Penelitian

3.7.1 Instrumen dan Bahan Penelitian

Tabel 3. 2 Instrumen dan Bahan Penelitian

Tahapan	Alat dan Bahan
Pembuatan ekstrak kulit buah manggis	1. Kulit Buah Manggis 2,5 kg 2. Alat pemotong 3. Timbangan gram kasar 4. Batang pengaduk 5. Kertas saring 6. Cawan penguap 7. Gelas ukur 100 ml 8. <i>Dryer oven vacuum</i> 9. Blender 10. Seperangkat alat maserasi 11. <i>Vacuum rotary evaporator</i> 12. <i>Water bath</i> 13. Etanol 70% 14. Aquades 15. Alkohol
Pembuatan gel ekstrak kulit buah	1. <i>Gelling agent</i> (CMC Na) 2. <i>Propylene</i>

manggis	3. TEA 4. Ekstrak kulit manggis 5. Metil praben 6. Nipagin 7. 10 ml air 8. Gliserin 9. Propilenglikol
Persiapan hewan coba tikus wistar	1. Kandang tikus 50x40x40 cm 2. Sekam 3. Pakan dan minum 4. Timbangan
Perlakuan untuk pembuatan periodontitis pada hewan coba	1. Ketamine HCl 2. <i>Silk ligature</i> ukuran 3,0 3. Probe UNC-15 4. Resin Komposit
Prosedur Kuretase	1. Kuret Mikro Mini <i>Gracey Sub-0</i> #1-2 2. 10 ml aquades 3. Kassa / tampon
Aplikasi Perlakuan	1. Spuit 2. Gel ekstrak kulit buah manggis 75% 3. Gel metronidazole 25% 4. Ketamine HCl 5. <i>Chloroform</i> 6. Pisau bedah 7. Gunting bedah 8. Pot plastik 9. Formalin
Pembuatan Preparat Histologi	1. <i>Tissue processing</i> 2. <i>Tissue embedding centre compressor cooled spot</i> 3. <i>RapidCal Immuno</i> 4. Mikrotom 5. <i>Waterbath</i> 6. <i>Object glass</i> 7. <i>Hot plate</i> 8. <i>Mounting</i> 9. Inkubator

	10. Formalin 10%
	11. Alkohol
	12. Xylol
	13. <i>Paraffin block</i>
Prosedur IHK dan perhitungan ekspresi TNF-a	1. Larutan xylol 2. Alkohol 3. Hydrogen peroksida 4. Aquades 5. PBS 6. Antibodi primer anti TNF-α 7. Antibodi sekunder 8. <i>Streptavidin</i> HRP 9. Aquadestila 10. Mayer Hematoksilin 11. Mikroskop Optilab

3.8 Cara Penelitian

3.8.1 *Ethical Clearance*

Pengajuan permohonan ijin penelitian kepada Komite Tim Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.8.2 Pengumpulan Bahan

Kriteria pengumpulan kulit buah manggis yang dipakai adalah kulit buah manggis yang sudah matang dalam keadaan utuh, diameter buah 55 – 65 mm, buah manggis segar dan bersih dengan kulit buah berwarna ungu kemerahan, serta tidak terdapat kerusakan oleh hama pada bagian kulitnya (Srihari dan Lingganingrum, 2015).



Gambar 3.1 Kriteria Kulit Buah Manggis (Srihari dan Lingganingrum, 2015)

3.8.3 Pembuatan Ekstrak Kulit Buah Manggis

Kulit buah manggis segar dipisahkan dengan daging buahnya. Sebanyak 2,5 kg kulit buah manggis diiris kecil-kecil, dan dicuci dengan air mengalir, kemudian dikering anginkan selama 24 jam. Kulit buah manggis kemudian dikeringkan secara menyeluruh pada suhu 40°C dengan *dryer oven vacum*. Didapatkan kulit manggis kering sebanyak 400 gr kemudian diblender untuk menghasilkan serbuk dan diayak menggunakan 60 mesh (Dwintanandi *et al.*, 2016).

Pembuatan ekstrak kulit manggis menggunakan pelarut etanol 96% dengan metode ekstraksi maserasi. Serbuk simplisia 400 gram dimaserasi dalam etanol 96% selama 24 jam sambil diaduk sesekali. Kemudian saring filtrat dan selanjutnya ampas di remaserasi sebanyak 3 kali dengan cairan etanol dari masing-masing pengulangan. Larutan ekstrak kulit buah manggis disaring dan dijadikan satu dengan hasil penyaringan pertama. Kemudian dilakukan penguapan dengan *rotary evaporator* untuk dipekatkan dengan suhu 40°C, dan didapatkan hasil ekstrak pekat sebanyak 21

gram (Maulina dan Sugihartini, 2015).

3.8.4 Pembuatan Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis

Pembuatan basis gel ekstrak kulit manggis didapatkan dari beberapa bahan pembentuk gel seperti 2 gram CMC-Na (*gelling agent*), aquades, 0,1 gram nipagin, 2 gram *propylene*, dan 2 gram *Trietanolamin* (TEA). Sebanyak 2 gram CMC-Na didispersikan dengan aquades sebanyak 89 ml kemudian diamkan selama 24 jam. Setelah itu tambahkan 2 gram TEA sebagai emulgator, 2 gram *propylene* sebagai humektan, dan 0,1 gram nipagin sebagai bahan pengawet, kemudian dihomogenkan menjadi gel (Ardana, *et al.*, 2015).

Perhitungan gel ekstrak kulit manggis 75% :

$$\text{Ekstrak} = \text{Konsentrasi } 75\% \times 21 \text{ gr}$$

$$= \frac{75}{100} \times 21 \text{ gr}$$

$$= 15,25 \text{ gr}$$

$$\text{Basis Gel} = \text{Ekstrak Pekat} - \text{Ekstrak}$$

$$= 21 \text{ gr} - 15,25 \text{ gr}$$

$$= 5,25 \text{ gr}$$

Tabel 3. 3 Formula Pembuatan Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis

Bahan	F1 75%
Massa ekstrak kulit buah manggis (gram)	15,25
Massa basis gel (gram)	5,25

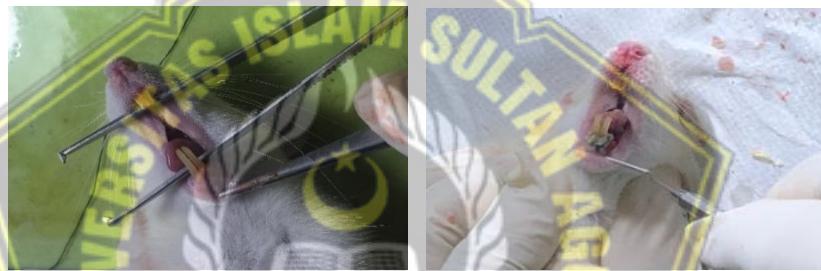
3.8.5 Persiapan dan Pemeliharaan Hewan Coba

Tikus wistar jantan sebanyak 6 ekor ditimbang dengan neraca digital dan diseleksi sesuai dengan kriteria inklusi, kemudian diaklimatisasi selama tujuh hari untuk adaptasi dalam kandang berukuran 50 x 40 x 40 cm (untuk 2 ekor tikus wistar) dan ditempatkan pada ruangan dengan udara yang cukup pada suhu 25-27°C, jauh dari kebisingan dan tidak terkena sinar matahari langsung. Pemeliharaan tikus meliputi kebersihan kandang, penggantian sekam, pemberian makan dan minum setiap harinya (Widiartini *et al.*, 2015).

3.8.6 Induksi Periodontitis Pada Hewan Coba

Sebelum induksi periodontitis, tikus wistar jantan diberikan anestesi dengan injeksi ketamin HCl intramuskular dengan dosis 0,2ml/200gram pada otot paha belakang. Sebelumnya dilakukan pemeriksaan parameter klinis kedalaman poket periodontal menggunakan probe UNC-15 untuk mengukur kedalaman sulkus gingiva dalam keadaan normal yaitu ≤ 3 mm, dengan cara memasukkan probe kedalam poket sejajar dengan poros panjang gigi. Selanjutnya yaitu Induksi periodontitis dengan mengikat servikal gigi anterior rahang atas dan bawah menggunakan *silk ligature* ukuran 3,0 kemudian dimasukkan atau di tekan hingga margin gingiva.

Gigi tikus yang telah dililitkan ligase kemudian diaplikasikan resin komposit untuk memperkuat *silk ligature* sehingga mencegah ligase mudah terlepas. Ikatan dilepas pada hari ke-7 dan dilakukan pengukuran kedalaman poket menggunakan probe UNC-15, dan juga dilihat tanda klinis periodontitis seperti perdarahan, resesi pada gingiva, disertai terbentuknya poket lebih dari ≥ 4 mm sebagai tanda terjadinya periodontitis pada jaringan periodontal (Tamara *et al.*, 2019).



Gambar 3.2 Tikus Sebelum dan Sesudah Induksi Periodontitis dengan *Silk Ligature*

3.8.7 Prosedur kuretase

Prosedur kuretase dilakukan pada hewan coba yang masih berada dibawah pengaruh anestesi. Alat yang digunakan untuk kuretase adalah kuret *Micro Mini Gracey Sub-0 #1-2* untuk gigi anterior. Instrumen tersebut dimasukkan ke lapisan dalam dinding poket lalu lakukan pengerokan secara horizontal pada jaringan lunak untuk menghilangkan jaringan patologis. Kemudian untuk menghilangkan kotoran dan darah dilakukan irigasi dengan menggunakan 10 ml aquades, lalu adaptasikan dinding poket pada permukaan gigi dengan ditekan menggunakan jari selama beberapa

menit. Kemudian kontrol perdarahan dengan tampon atau kasa (Carranza *et al.*, 2019).

3.8.8 Aplikasi perlakuan

Setelah dilakukan kuretase, tikus diberi perlakuan. Pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok I diberikan aquades, kelompok II diberi gel metronidazole 25%, dan kelompok III diberikan gel ekstrak kulit manggis 75%. Pada kelompok perlakuan dan kontrol masing-masing gel diaplikasikan satu kali setelah kuretase dengan menggunakan *syringe* dimasukkan kedalam poket periodontal sebanyak 1 ml hingga margin gingiva. Kemudian didiamkan selama 3 menit, dan adaptasikan pada dinding poket dengan ditekan menggunakan jari (Sularsih, 2016).

Pada hari ke-3 setelah perlakuan, tikus wistar dimatikan dengan cara euthanasia dengan cara dimasukkan ke dalam kotak kedap udara dan diberi *chloroform* selama 10-30 menit sampai tikus mati. Kemudian pisahkan rahang tikus dengan pisau bedah dan gunting, selanjutnya dilakukan pengambilan jaringan periodontal pada sekitar gigi anterior untuk pemrosesan jaringan dan pewarnaan imunohistokimia (Biran *et al.*, 2019). Jaringan periodontal dari masing-masing kelompok kemudian direndam dengan *buffer formalin 10%*. Setelah dilakukan pengambilan jaringan, tikus dikubur di halaman Laboratorium IBL Universitas Islam Sultan Agung.

3.8.9 Pemrosesan Jaringan dan Pembuatan Blok Paraffin

Pembuatan preparat untuk sediaan histopatologi menurut Fakhurrazi *et al.*, 2020 sebagai berikut :

a) Fiksasi Jaringan

Setelah dilakukan pengambilan jaringan periodontal, kemudian fiksasi jaringan dengan PBS (*Phospate Buffer Saline*) Formalin 10% selama 24 jam, selanjutnya bilas menggunakan air mengalir supaya terhindar dari perubahan jaringan.

b) Dekalsifikasi

Spesimen didekalsifikasi menggunakan *RapidCal Immuno* selama 72 jam. Dekalsifikasi bertujuan untuk melunakkan jaringan dan memudahkan proses pemotongan serta mencegah rusaknya jaringan. Setelah jaringan lunak dilakukan pemotongan jaringan kemudian diletakkan kedalam keranjang *automatic tissue processor*.

c) Dehidrasi

Dehidrasi dilakukan secara bertahap dengan menggunakan alkohol dimulai dari konsentrasi rendah yaitu 70%, 95%, dan 100% masing-masing selama 10 menit dan diulang sebanyak 3 kali.

d) *Clearing*

Perendaman dalam larutan xylol dilakukan sebanyak 3 kali pada wadah yang berbeda dengan rentang waktu 1 jam, 2 jam dan 3

jam pada perendaman terakhir.

e) Infiltrasi

Infiltrasi bahan embedding ke dalam jaringan menggunakan paraffin. Infiltrasi paraffin dilakukan di dalam inkubator bersuhu 60°C selama 2 jam.

f) Embedding

Embedding dilakukan dengan menggunakan paraffin cair suhu 58-60°C selama 5 menit. Paraffin cair dituangkan kedalam *base mold* sampai penuh, kemudian jaringan diposisikan sesuai dengan yang akan diamati. Paraffin didinginkan menggunakan air dingin. Kemudian paraffin yang telah mengeras disimpan pada suhu 4°C.

g) Pemotongan jaringan

Pemotongan jaringan secara sagital dengan menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4 mikron. Kemudian hasil pemotongan diletakkan pada *waterbath* yang berisi air dengan suhu 48°C. Selanjutnya, diletakkan diatas *slide glass* yang diolesi *meyer egg albumin*, kemudian diinkubasi pada suhu 58°C-60°C selama 1 malam.

3.8.10 Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia

Pewarnaan imunohistokimia menurut Nugraha *et al.*, 2017, dilakukan dengan cara :

a) Potongan blok paraffin yang telah dipotong slide kemudian

dilakukan deparafinisasi yang bertujuan agar jaringan dapat diberi pewarna pada larutan xylol 1, 2, dan 3 masing-masing selama 5 menit.

- b) Kemudian menghilangkan sisa xylol, yaitu dengan proses rehidrasi dengan menggunakan larutan etanol secara bertahap, yaitu etanol 100%, 95%, 90%, 80%, 70% masing-masing selama 1 menit, lalu bilas dengan aquades.
- c) Preparat diberikan 3% hidrogen peroksida selama 3 menit untuk menghilangkan *peroksidase endogenus*. Kemudian cuci dengan aquades dan *Phosphat Buffer Saline* (PBS).
- d) Preparat dilakukan antigen retrieval menggunakan Tris EDTA pH 9 pada suhu 90°C selama 3 menit dan dilanjutkan pada suhu rendah selama 10 menit lalu cuci dengan menggunakan PBS sebanyak 3 kali selama 2 menit.
- e) Masukkan antibodi primer monoklonal anti *mice* TNF- α kemudian inkubasi pada suhu 40°C selama 1 jam, lalu cuci dengan menggunakan PBS sebanyak 2 kali selama 2 menit.
- f) Masukkan dalam antibodi sekunder *avidin biotin* selama 15 menit lalu cuci menggunakan PBS sebanyak 2 kali selama 2 menit.
- g) Masukkan kedalam *Strep Avidin Horseradish Peroxide* (SA-HRP) selama 30 menit, kemudian cuci menggunakan PBS sebanyak 2 kali selama 2 menit.

- h) Masukkan kedalam substrat kromogen *Diaminobenzidine* (DAB) selama 5 menit lalu cuci menggunakan PBS sebanyak 2 kali selama 2 menit.
- i) Kemudian bilas menggunakan aquadestila serta masukkan dalam *Mayer Hematoxylin* selama 6 menit, dan cuci menggunakan air mengalir. Selanjutnya dilakukan mounting dan dilakukan pengamatan dengan mikroskop optilab.

3.8.11 Pembacaan Hasil Preparat

Setelah dilakukan pewarnaan imunohistokimia, selanjutnya dilakukan pengamatan sediaan preparat dengan menggunakan mikroskop optilab perbesaran 100x dan 400x pada masing-masing lapang pandang yang berbeda untuk melihat ekspresi TNF- α . Ekspresi TNF- α diamati pada area servikal ligamen periodontal tikus wistar. Hasil pengamatan kemudian difoto dan dianalisis menggunakan *software Image Raster*, dan perhitungan ekspresi TNF- α menggunakan *Allered Score* dalam bentuk presentase dan intensitas kemudian dinyatakan dalam bentuk skor. Area coklat yang luas pada sitoplasma sel menunjukkan adanya ekspresi TNF- α yang cukup banyak (Bintari dan Yuliani, 2020).

3.9 Tempat dan Waktu

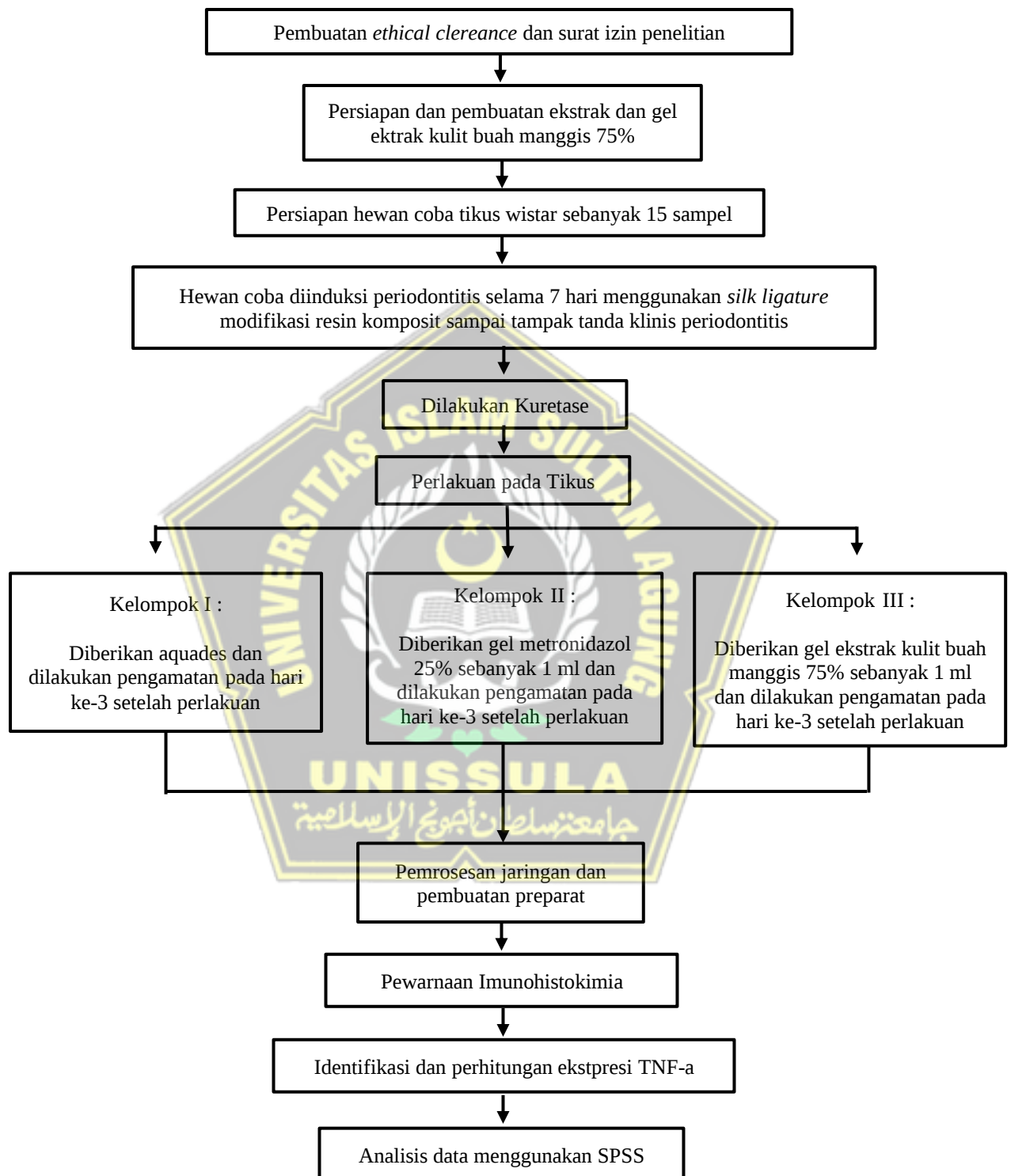
Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung untuk pembuatan sediaan gel ekstrak kulit buah manggis, Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung untuk pemeliharaan dan pemberian perlakuan pada tikus, Laboratorium Patologi Anatomi RSI Sultan Agung untuk pemrosesan jaringan dan pembuatan blok paraffin, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret untuk pewarnaan imunohistokimia dan analisis ekspresi TNF- α .

3.10 Analisis Hasil

Data dari hasil penelitian ini, dilakukan uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro Wilk* karena data sampel ≤ 50 sampel, kemudian uji homogenitas menggunakan *Levene Test* untuk mengetahui apakah sampel yang diambil homogen. Data yang memenuhi syarat uji normalitas dan homogenitas akan dilakukan uji parametrik dengan *One Way ANOVA*. Selanjutnya dilakukan uji *post hoc Least Significance Difference (LSD)* yang bertujuan untuk mengetahui signifikansi. Jika data tidak terdistribusi normal maka menggunakan uji non parametrik yakni Uji *Kruskal-Wallis*.

3.11 Alur Penelitian



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Pengamatan ekspresi TNF- α dilakukan dengan pewarnaan imunohistokimia pada jaringan ligamen periodontal. ekspresi TNF- α diamati dengan mikroskop dengan pembesaran 100x dan 400x dibantu dengan menggunakan *Software Image Raster*. Gambar berikut merupakan hasil pengamatan ekspresi TNF- α pada setiap kelompok :



Gambar 4.1 Ekspresi TNF- α dengan pewarnaan imunohistokimia. Kelompok kontrol negatif 100x (A); kelompok kontrol negatif 400x (B); kelompok kontrol positif 100x (C); kelompok kontrol positif 400x (D); kelompok perlakuan 100x (E); kelompok perlakuan 400x (F). Tanda panah merah menunjukkan ekspresi TNF- α pada hari ke-3

Pada masing-masing kelompok penelitian, ekspresi TNF- α diketahui dengan warna coklat pada sitoplasma sel fibroblas, sedangkan sel yang tidak mengekspresikan TNF- α memberikan warna kebiruan pada jaringan ligamen periodontal. Warna coklat yang dihasilkan disebabkan karena interaksi antara antibodi yang ditambahkan, yaitu antibodi primer anti TNF- α dan antibodi sekunder *avidin biotin* dengan TNF- α pada jaringan. Dengan pemberian antibodi sekunder yang diikuti dengan pemberian substratnya yaitu *Diaminobenzidine* (DAB), yang dapat memberikan warna kecoklatan pada jaringan. Ekspresi TNF- α dihitung dengan menggunakan metode *allered score*, yaitu metode dengan sistem skoring berdasarkan karakteristik intensitas sel yang terwarnai secara keseluruhan dan presentase sel yang terwarnai pada lapang pandang yang diamati untuk menghitung seberapa banyak dan seberapa kuat sel yang terekspresi.

Berdasarkan pengamatan pada preparat ligamen periodontal menunjukkan rerata ekspresi TNF- α pada masing-masing kelompok sebagaimana pada tabel berikut :

Tabel 4.1 Hasil Rata-Rata Ekspresi TNF- α

No.	Kelompok	Rata-Rata	$\pm$ Std. Deviasi
1.	Aquades	7,20	0,83
2.	Gel Metronidazole 25%	5,20	1,30
3.	Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis 75%	5,60	1,14

Berdasarkan Tabel 4.1 hasil pengamatan rerata ekspresi TNF- α dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan rerata tiap kelompok penelitian. Ekspresi

TNF- α terendah pada kelompok gel metronidazole 25% (kelompok kontrol positif) kemudian kelompok gel ekstrak kulit buah manggis 75% (kelompok perlakuan) dan ekspresi TNF- α yang paling tinggi yaitu kelompok aquades (kelompok kontrol negatif).

Hasil data yang diperoleh dari penelitian selanjutnya dilakukan analisis statistik. Analisis statistik pada penelitian ini diawali dengan uji normalitas dan uji homogenitas (Tabel 4.2) dengan hasil seperti di tabel berikut :

Tabel 4.2 Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas

	Kelompok	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Levene Test</i>
Ekspresi TNF- α	Aquades	0,314	0,516
	Gel Metronidazole 25%	0,421	
	Gel Ekstrak Kulit Buah	0,814	
	Manggis 75%		

Berdasarkan tabel tersebut, hasil uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas dengan *Levene Test*, diperoleh nilai signifikansi ($P > 0,05$) pada masing-masing kelompok. Maka semua sebaran data terdistribusi normal serta homogen sehingga syarat uji perametrik dengan *One Way ANOVA* terpenuhi.

Selanjutnya dilakukan uji *One Way ANOVA* sebagai uji perametrik lebih dari dua kelompok yang hasil ujinya tertera pada tabel berikut :

Tabel 4.3 Hasil Uji *One Way ANOVA*

Kelompok	Sig.
Aquades	0,034
Gel Metronidazole 25%	
Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis 75%	

Berdasarkan Tabel 4.3 Hasil dari uji *One Way ANOVA* diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,034 ($P < 0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada perlakuan antar kelompok. Selanjutnya dilakukan uji *post-hoc LSD* untuk mengetahui signifikansi antar kelompok seperti yang ditunjukkan pada tabel 4.4 berikut.

Tabel 4.4 Hasil Uji *Post Hoc LSD*

Kelompok Perlakuan	Aquades	Gel Metronidazole 25%	Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis 75%
Aquades	-	0,015	0,042
Gel Metronidazole 25%	0,015	-	0,580
Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis 75%	0,042	0,580	-

Dari hasil uji *post-hoc LSD* diperoleh perbandingan antara kelompok aquades dengan kelompok gel metronidazole 25% menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan ekspresi TNF- α dengan nilai p sebesar 0,015 ($p < 0,05$), terdapat perbedaan signifikan ekspresi TNF- α antara kelompok aquades dengan gel ekstrak kulit buah manggis 75% dengan nilai p sebesar 0,042 ($p < 0,05$). Namun hasil perbandingan pada kelompok gel metronidazole 25% dengan gel ekstrak kulit buah manggis 75% tidak terdapat perbedaan yang signifikan ekspresi TNF- α dengan nilai p 0,580 ($p > 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa gel ekstrak kulit buah manggis 75% dan gel metronidazole 25% memiliki efektivitas yang sama untuk menurunkan ekspresi TNF- α pada terapi periodontitis.

4.2 Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas gel ekstrak kulit

buah manggis 75% terhadap ekspresi TNF- α pada terapi periodontitis. Pada periodontitis, sitokin proinflamasi seperti TNF- α ini mengalami peningkatan dan juga berperan penting dalam terjadinya inflamasi. TNF- α dihasilkan oleh berbagai sel, yaitu sel makrofag, fibroblas, dan sel endotel yang memiliki fungsi merangsang sel inflamasi, fibroblas dan epitel (Primadina *et al.*, 2019; Melloney *et al.*, 2022). Peningkatan ekspresi TNF- α merupakan tanda respon inflamasi yang berlebihan, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan ikat dan resorpsi tulang alveolar dengan merangsang prostaglandin (PGE2) dan kolagenase (Halim *et al.*, 2015).

Proses penyembuhan jaringan periodontal akan terhambat apabila ekspresi TNF- α tinggi dan berlangsung lama pada fase inflamasi karena dapat mengganggu sintesis protein ekstraseluler matriks (ECM) serta meningkatkan sintesis *metalloproteinase* (MMP) (Mardiyantoro *et al.*, 2018).

Pada keadaan normal jaringan periodontal, TNF- α sedikit diekspresikan dengan jumlah rerata ekspresi TNF- α adalah 3,75 (Ermawati, 2016). Berdasarkan penelitian ekspresi TNF- α pada kelompok kontrol negatif tampak adanya peningkatan. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun sudah dilakukan tindakan kuretase, fase inflamasi masih cukup tinggi pada hari ke-3 dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan perlakuan dengan jumlah rerata ekspresi TNF- α yang tampak lebih rendah. Adanya ekspresi TNF- α yang tinggi pada kelompok kontrol negatif menunjukkan bahwa sedang berlangsungnya proses inflamasi. Sedangkan ekspresi TNF-

α pada kelompok perlakuan menunjukkan adanya perbaikan jaringan periodontal, maka dari itu, proses inflamasi berlangsung lebih cepat (Karina *et al.*, 2021).

Dari uji hipotesis *One Way ANOVA* yang tertera pada Tabel 4.3 diketahui bahwa pemberian gel ekstrak kulit buah manggis 75% efektif menurunkan ekspresi TNF- α pada penyembuhan jaringan periodontal dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini ditunjukkan dengan ekspresi TNF- α yang lebih sedikit. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (Sunarjo *et al.*, 2018) bahwa pemberian ekstrak kulit buah manggis mampu menurunkan ekspresi TNF- α dalam proses inflamasi sehingga mempercepat penyembuhan mukositis oral pada tikus wistar. Selain itu, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis dapat menghambat TNF- α karena terdapat kandungan senyawa α -mangostin (Mohan *et al.*, 2018). Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Aljuanid *et al.*, (2022) pada tikus periodontitis yang diinduksi *Porphyromonas Gingivalis*. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa pemberian nano emulsi ekstrak kulit buah manggis dapat menurunkan TNF- α dan meningkatkan ekspresi IL-10 karena pada kulit buah manggis terdapat senyawa aktif yang memiliki efek antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan yang dapat mengurangi peradangan periodontal.

Gel ekstrak kulit buah manggis memiliki beberapa senyawa aktif yang dapat mempercepat penyembuhan luka periodontal. Senyawa tersebut

antara lain xanton, flavonoid, tanin, dan saponin, yang memiliki efek antibakteri dan antiinflamasi (Putri *et al.*, 2017). Efek antibakteri ataupun antiinflamasi pada gel ekstrak kulit buah manggis dan gel metronidazole ini dapat mempercepat proses inflamasi dengan cara mengeliminasi bakteri yang dapat menghambat penyembuhan luka dan juga menghambat sistesis mediator inflamasi sehingga reaksi inflamasi akan berlangsung lebih singkat dan proses proliferasi dapat segera terjadi (Wijayanto *et al.*, 2014; Dwintanandi *et al.*, 2016).

Efek antiinflamasi pada ekstrak kulit buah manggis dapat berasal dari kandungan xanthon, flavonoid dan saponin. Dalam senyawa xanthon didalamnya terdapat α -mangostin dan γ -mangostin yang bekerja dengan cara menghambat sintesis asam arakidonat melalui jalur enzim siklooksigenase (COX) dan enzim lipooksigenase (LOX) yang dapat menghambat aktivasi *Nuclear Factor Kappa-B* (NFkB) sehingga mampu menurunkan kadar sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-1 yang menyebabkan berkurangnya vasodilatasi pembuluh darah sehingga proses penyembuhan luka pada fase inflamasi dapat berlangsung cepat (Aljuanid *et al.*, 2022). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa efek antiinflamasi dari α -mangostin dapat menghambat aktivitas NFkB yang mengakibatkan gangguan sintesis IL-1 dan TNF-a sehingga berkurangnya inflamasi (Sunarjo *et al.*, 2021).

Selain itu, terdapat kandungan saponin dan flavonoid yang bekerja sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat prostaglandin sebagai

mediator inflamasi pada jalur asam arakidonat yang dapat mengurangi vasodilatasi pembuluh darah sehingga migrasi sel radang menurun dan fase inflamasi akan berlangsung singkat sehingga fase proliferasi dapat segera terjadi (Dwintanandi *et al.*, 2016).

Pada hasil uji *post hoc* yang tertera pada Tabel 4.4 menunjukkan hasil bahwa efektivitas gel ekstrak kulit buah manggis 75% dan gel metronidazole 25% tidak terdapat perbedaan yang signifikan sehingga dapat disimpulkan bahwa gel ekstrak kulit buah manggis 75% memiliki efektivitas yang sama dengan gel metronidazole 25% dalam menurunkan ekspresi TNF- α pada terapi periodontitis. Hal ini serupa dengan penelitian Atiqah *et al.*, (2021) yang menunjukkan bahwa gel ekstrak kulit buah manggis 75% memiliki efektivitas yang sama dengan gel metronidazole 25% dalam memicu proliferasi fibroblas dalam proses penyembuhan periodontitis. Selain itu, hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Karina *et al.*, (2021) mengenai efek gel metronidazole 25% pada penderita periodontitis kronis menunjukkan bahwa gel metronidazole mampu menurunkan kadar TNF- α dan IL-1 β setelah *scaling* dan *root planing*.

Efek antibakteri yang ada pada ekstrak kulit buah manggis memiliki mekanisme yang hampir sama dengan metronidazole. Kandungan flavonoid sebagai antibakteri dengan cara membentuk senyawa kompleks terhadap protein ekstraseluler yang dapat mengganggu integritas membran sel bakteri (Rezki *et al.*, 2018). Kandungan tanin dan saponin bekerja dengan meningkatkan permeabilitas sel sehingga dinding sel menjadi rapuh dan

menyebabkan kematian sel (Widayat *et al.*, 2016).

Mekanisme antibakteri ini sama seperti kerja metronidazole sebagai antibakteri dengan cara menghambat sintesis DNA bakteri yang menyebabkan sel bakteri mati. Maka dari itu fase inflamasi dapat terjadi dalam waktu yang singkat (Tedjasulaksana, 2016). Sesuai dengan pendapat Wijayanto *et al.*, (2014) bahwa metronidazole dapat mempercepat penyembuhan luka dengan cara mengeliminasi bakteri penyebab periodontitis. Eliminasi bakteri akan menghilangkan bakteri penyebab penyakit periodontal yang akan memungkinkan terjadinya fase regenerasi jaringan periodontal sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka.

Berdasarkan penelitian ini, gel metronidazole 25% menunjukkan ekspresi TNF- α yang paling rendah dibanding kelompok gel ekstrak kulit buah manggis 75%. Namun gel ekstrak kulit buah manggis 75% sama efektifnya dengan gel metronidazole 25% untuk penyembuhan jaringan periodontal. Sehingga dapat direkomendasikan sebagai terapi tambahan pada terapi periodontitis karena gel ekstrak kulit buah manggis mengandung beberapa senyawa aktif yang memiliki efek antiinflamasi dan antibakteri yang dapat menurunkan ekspresi TNF- α sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka, sama seperti gel metronidazole sebagai antibiotik lokal yang sering digunakan pada terapi periodontitis karena bersifat bakterisid terhadap bakteri anaerob penyebab periodontitis (Lutfiyah *et al.*, 2016; Mahmood *et al.*, 2019).

Dalam penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan. Pertama, tidak

diketahui presentase dari masing-masing kandungan senyawa fitokimia kulit buah manggis, sehingga perlu dilakukan uji fitokimia kulit buah manggis dan pengaruhnya pada proses penyembuhan jaringan periodontal. Kedua, pengambilan sampel kulit buah manggis pada penelitian ini tidak diambil dari satu tempat. Sebaiknya pengambilan sampel kulit buah manggis didapatkan dari perkebunan atau tempat budidaya buah manggis agar terkontrol homogenitas jenisnya. Sehingga perlu uji determinasi kulit buah manggis yang digunakan untuk mengetahui kebenaran identifikasi sampel dan menghindari kesalahan dalam pengambilan sampel. Kemudian, basis gel yang ada dalam gel ekstrak kulit buah manggis 75% belum diketahui memiliki efek antiinflamasi dan antibakteri, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut apakah bahan basis gel yang digunakan juga memiliki efek antiinflamasi dan antibakteri.

Hambatan penelitian ini yaitu pada saat induksi periodontitis menggunakan *silk ligature* terdapat resin komposit yang terlepas. Sehingga kondisi ini mungkin dapat diatasi dengan memastikan kondisi mulut tikus tetap kering saat mengaplikasikan resin komposit dan melakukan pengecekan tiap harinya supaya ligature tidak terlepas. Kemudian daya tahan gel ekstrak kulit manggis hanya bertahan 1 bulan dalam lemari pendingin dengan suhu 4°C, apabila tidak dimasukkan kedalam lemari pendingin hanya bertahan 1 minggu. Sehingga dapat dilakukan uji stabilitas dan formulasi agar gel dapat bertahan lama tanpa harus dimasukkan ke dalam lemari pendingin.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian gel ekstrak kulit buah manggis 75% terbukti efektif menurunkan ekspresi TNF- α pada terapi periodontitis.
2. Tidak terdapat perbedaan efektivitas gel ekstrak kulit buah manggis 75% dan gel metronidazole 25% terhadap ekspresi TNF- α pada terapi periodontitis.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji determinasi buah manggis yang digunakan untuk mengetahui kebenaran identifikasi sampel dan menghindari kesalahan dalam pengambilan sampel.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas gel ekstrak kulit buah manggis 75% terhadap ekspresi TNF- α dengan waktu yang lebih lama sehingga dapat diketahui kapan ekspresi TNF- α mencapai angka normal.
3. Perlu dijalankan penelitian lebih lanjut uji kandungan fitokimia untuk melihat kadar masing-masing senyawa total pada gel ekstrak kulit buah manggis 75%.
4. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut uji stabilitas dan formulasi sediaan gel ekstrak kulit buah manggis agar masa penyimpanan gel lebih lama tanpa harus dimasukkan ke dalam lemari pendingin.

5. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut apakah bahan basis gel yang digunakan pada gel ekstrak kulit buah manggis 75% juga memiliki efek antiinflamasi dan antibakteri.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdurrohman, M. M. S., & Putranto, R. R. (2020). *Metronidazole Gel Effect on Rats With Bacteria-Induced Periodontitis*. *ODONTO : Dental Journal*, 7(1), 48. <https://doi.org/10.30659/odj.7.1.48-52>
- Aljuanid, M. A., Qaid, H. R., Lashari, D. M., Ridwan, R. D., Budi, H. S., Alkadasi, B. A., Ramadhani, Y., & Rahmasari, R. (2022). *Nano-emulsion of mangosteen rind extract in a mucoadhesive patch for periodontitis regenerative treatment: An in vivo study*. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 17(5), 910–920. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.03.003>
- Andriani, I., & Chairunnisa, F. (2019). *Case Report Periodontitis Kronis dan Penatalaksanaan Kasus dengan Kuretase Treatment*. *Insisiva Dental Journal: Majalah Kedokteran Gigi*, 8(1), 25–30.
- Astuti, U. D., Desnita, E., & Busman, B. (2019). Uji Sensitivitas Beberapa Antibiotika Terhadap Isolat Kuretase Pasien Periodontitis Yang Datang Ke Rsgm Baiturrahmah Pada Tahun 2016. *B-Dent, Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah*, 4(1), 67–71. <https://doi.org/10.33854/jbdjbd.91>
- Atiqah, A. N., Poetri, A. R., & Niam, M. H. (2021). *The Difference of Effectivity Between Mangosteen Peel Extract and Metronidazole on Fibroblast Proliferation*. *ODONTO : Dental Journal*, 8(1), 80–85. <http://www.unil.ch/ssp/page34569.html>
- Bathla, S. (2011). *Periodontics Revisited* (Firts Edit). Jaypee Brothers Medical Publishers. 129-135
- Bintari, I. G., & Yuliani, M. G. A. (2020). Deteksi *Aeromonas hydrophila* pada Ginjal Mencit *Mus musculus* dengan Teknik Imunohistokimia. *Agriektensia*, 19(2), 114–121.
- Biran, A. R., Chairani, S., & Dewi, S. R. P. (2019). Efek Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana L.*) Terhadap Pembentukan Pembuluh Darah Baru Pada Luka Gingiva Tikus Wistar. *Jurnal Aisyiyah Medika*, 3(2), 199–207.
- Bratawidjaja, K. G., & Rengganis, I. (2018). *Imunologi Dasar : Sitokin*. In *FK UI* (12th ed.). FK UI, 130–200.
- Carranza, F. A., Newman, M. G., Takei, H. H., & Klokkevold, P. R. (2019). *Clinical Periodontology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). *A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and*

- conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. Journal of Periodontology*, 1(1), 1–9. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0157>
- Dinyati, M., & Adam, A. M. (2016). Kuretase gingiva sebagai perawatan poket periodontal. *Makassar Dent J*, 5(2), 58–64.
- Dwintanandi, C., Nahzi, M. Y. I., & Raharja, S. D. (2016). Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) Terhadap Jumlah Makrofag Pada Inflamasi Pulpa. *Jurnal Kedokteran Gigi*, 1(2), 151–157.
- Ermawati, T. (2016). Potensi Gel Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea robusta*) Terhadap Ekspresi TNF- α Pada Tikus Periodontitis yang di Induksi *Porphyromonas gingivalis*. *SKRIPSI : Universitas Jember*, July, 1–23.
- Fakhrurrazi, F., Hakim, R. F., & Chairunissa, A. (2020). Efek Ekstrak Daun Ceremai (*Phyllanthus Acidus* (L.) Skeels) Terhadap Penyembuhan Luka Mukosa Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Cakradonya Dental Journal*, 12(2), 119–125. <https://doi.org/10.24815/cdj.v12i2.18443>
- Fitria, L., Lukitowati, F., & Kristiawati, D. (2019). Nilai Rujukan untuk Evaluasi Fungsi Hati dan Ginjal pada Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galu Wistar. 10(2), 243–255. <https://doi.org/10.26418/jpmipa.v10i2.34144>
- Guvva, S., Patil, M., & Mehta, D. (2017). Rat as laboratory animal model in periodontology. *International Journal of Oral Health Sciences*, 7(2), 68. https://doi.org/10.4103/ijohs.ijohs_47_17
- Halim, P. O., Revianti, S., & Wedarti, Y. R. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak *Nannochloropsis oculata* Terhadap Penurunan Kadar TNF- α pada Tikus yang Diinduksi Bakteri *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*, 9(1), 101–113.
- Harsas, N. A., Safira, D., Aldilavita, H., Yukiko, I., Prabu, M., Saadi, M. T., Feria, Q., Kiranahayu, R., & Muchlisya, S. (2021). Curettage Treatment on Stage III and IV Periodontitis Patients. *Journal of Indonesian Dental Association*, 4(1), 47–54. <https://doi.org/10.32793/jida.v4i1.501>
- Hendiani, I., Carolina, D. N., Arnov, S. T., Rusminah, N., Amaliya, A., Susanto, A., & Komara, I. (2021). Effectiveness of Mangosteen (*Garcinia Mangostana* L.) Peel Gel on the MMP-8 Levels in Chronic Periodontitis Patients after Scaling and Root Planing. 1.
- Hendiani, I., Hadidjah, D., Susanto, A., & Setia Pribadi, I. M. (2017). The effectiveness of mangosteen rind extract as additional therapy on chronic periodontitis (Clinical trials). *Padjadjaran Journal of Dentistry*, 29(1), 64–70. <https://doi.org/10.24198/pjd.vol29no1.12986>
- Karina, V. M., Lastianny, S. P., & Meiliyanawaty, R. (2021). Differences in

Effectiveness of Ocimum-Sanctum 4% Gel and 25% Metronidazole Gel Post Scaling Root Planing in Chronic Periodontitis. ODONTO Dental Journal, 8, 141–146.

Karya, E., & Syaifyi, A. (2019). Ekspresi Kadar *Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)* Cairan Sulkus Gingiva Pada Penderita Gingivitis (Kajian Pengguna Kontrasepsi Pil, Suntik dan Implan). In *JIKG (Jurnal Ilmu Kedokteran Gigi)* (Vol. 2, Issue 1, pp. 1–5).

Kemenkes RI. (2018). *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.

Khoman, J. A., & Minanga, M. A. (2021). Perawatan Kuretase Gingiva Gigi Anterior pada Periodontitis: Laporan Kasus. *E-GiGi*, 9(1), 86–91. <https://doi.org/10.35790/eg.9.1.2021.32932>

Khoman, J. A., & Singal, G. A. (2020). Perawatan Kuretase Gingiva pada Gigi Premolar Kiri Rahang Atas: Laporan Kasus. *E-GiGi*, 8(2), 93–98. <https://doi.org/10.35790/eg.8.2.2020.31464>

Khuda, F., Anuar, N. N. M., Baharin, B., & Nurrul Shaqinah Nasruddin. (2021). A *mini review on the associations of matrix metalloproteinases (MMPs) -1, -8, -13 with periodontal disease*. *AIMS Molecular Science*, 8(1), 13–31. <https://doi.org/10.3934/molsci.2021002>

Laut, M., Ndaong, N., Utami, T., Junersi, M., & Bria Seran, Y. (2019). Efektivitas Pemberian Salep Ekstrak Etanol Daun Anting-anting (*Acalypha indica* Linn.) Terhadap Kesembuhan Luka Insisi Pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Kajian Veteriner*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.35508/jkv.v7i1.01>

Lutfiyah, Nahzi, M. Y. I., & Raharja, S. D. (2016). Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana* L.) Terhadap Jumlah Neutrofil Pada Inflamasi Studi In Vivo Pada Tikus Wistar Jantan. *Jurnal Kedokteran Gigi Dentino*, 1(2), 203–208.

Mahmood, A., Abdul-Wahab, G., & Al-Karawi, S. (2019). *Effect of hyaluronan and metronidazole gels in management of chronic periodontitis*. *Journal of International Oral Health*, 11(3), 158–163. https://doi.org/10.4103/jioh.jioh_292_18

Mardiyanoro, F., Munika, K., Sutanti, V., Cahyati, M., & Pratiwi, R. (2018). Penyembuhan Luka Rongga Mulut. In *UB Press*. UB Press.

Mariam, F., Firdaus, I. W. A. K., Uli, F., & Panjaitan, A. (2020). Uji Efektivitas Ekstrak Kulit Batang Pohon Kayu Ulin (*Eusideroxylon zwageri*) Terhadap *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Dentin Jurnal Kedokteran Gigi*, IV(2), 43–48.

- Maulina, L., & Sugihartini, N. (2015). Formulasi Gel Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan Variasi Gelling Agent Sebagai Sediaan Luka Bakar. *Pharmaciana*, 5(1), 43–52. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v5i1.2285>
- Melloney, P., Zohdi, W. N. W. M., Muid, S., & Omar, E. (2022). *Alpha-Mangostin (Garcinia mangostana Linn.) and Its Potential Application in Mitigating Chronic Wound Healing*. *Malays. Appls. Biol*, 51(2), 1–8.
- Mohan, S., Syam, S., Abdelwahab, S. I., & Thangavel, N. (2018). *An anti-inflammatory molecular mechanism of action of α -mangostin, the major xanthone from the pericarp of Garcinia mangostana: an in silico, in vitro and in vivo approach*. In *Food and Function* (Vol. 9, Issue 7). <https://doi.org/10.1039/c8fo00439k>
- Pasupuleti, M. K., Molahally, S. S., & Salwaji, S. (2016). *Ethical guidelines, animal profile, various animal models used in periodontal research with alternatives and future perspectives*. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 20(4), 360–368. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.186931>
- Permata, E., & Suherman, A. (2015). Klasifikasi kualitas buah *garcinia mangostana* l. menggunakan metode learning vector quantization. *Seminar Nasional Teknologi Informasi Dan Komunikasi (SENTIKA)*.
- Prasetya, R. C., Purwanti, N., & Haniastuti, T. (2014). Infiltrasi Neutrofil pada Tikus dengan Periodontitis setelah Pemberian Ekstrak Etanolik Kulit Manggis. *Majalah Kedokteran Gigi*, 21(1), 33–38.
- Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. S. (2019). Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika - Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 3(1), 31. <https://doi.org/10.30651/jqm.v3i1.2198>
- Putri, K., Darsono, L., & Mandalas, H. (2017). *Anti-inflammatory properties of mangosteen peel extract on the mice gingival inflammation healing process*. *Padjadjaran Journal of Dentistry*, 29(3), 190–195. <https://doi.org/10.24198/pjd.vol29no3.14399>
- Rahmania, R., Epsilawati, L., & Rusminah, N. (2019). Densitas tulang alveolar pada penderita periodontitis kronis dan periodontitis agresif melalui radiografi. *Jurnal Radiologi Dentomaksilofasial Indonesia*, 3(2), 7. <https://doi.org/10.32793/jrdi.v3i2.484>
- Reddy, S. (2018). *Essentials of Clinical Periodontology Periodontitics* (5th ed.). Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Rezki, A. P., Gonggo, S. T., & Sabang, S. M. (2018). Analisis Kadar Flavonoid dan

- Fenolat pada Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*). *Jurnal Akademika Kimia*, 6(4), 196. <https://doi.org/10.22487/j24775185.2017.v6.i4.9448>
- Savira, A., Mujayanto, R., & Amurwaningsih, M. (2020). *Bay Leaf (Syzygium Polyanthum) Extract Gel Effect on TNF-A Expression in Traumatic Ulcers Healing Process*. *ODONTO Dental Journal*, 7(I), 25–29.
- Setiawan, A., Lastianny, S. P., & Herawati, D. (2013). Efektivitas Aplikasi Madu Murni Terhadap Penyembuhan Jaringan Periodontal Pada Perawatan Periodontitis Penderita Hipertensi. *J Ked Gi*, 4(4), 228–235.
- Soni, Z. Z. Z., Kusniati, R., & Rakhmawati, A. K. (2020). Gambaran Status Kesehatan Gigi dan Mulut pada Pasien Prolanis di Puskesmas Kedungmundu. *Medica Arteriana (Med-Art)*, 2(1), 43. <https://doi.org/10.26714/medart.2.1.2020.43-52>
- Srihari, E., & Lingganingrum, F. S. (2015). Ekstrak Kulit Manggis Bubuk. *Jurnal Teknik Kimia*, 10(1), 1–7.
- Sriyono, R. A. N., & Adriani, I. (2013). Daya Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana Linn .*) Terhadap Bakteri *Porphyromonas Gingivalis*. *Idj*, Vol. 2, 81.
- Struillou, X., Boutigny, H., Soueidan, A., & Layrolle, P. (2010). *Experimental Animal Models in Periodontology: A Review*. *The Open Dentistry Journal*, 4(1), 37–47. <https://doi.org/10.2174/1874210601004010037>
- Sunarjo, L., Supardan, I., & Rajiani, I. (2018). *Mangosteen Rind on Oral Mucositis Caused by Radio and Chemotherapy in Cancer Treatment (In Vivo Study on Rats)*. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 9(12), 571–574.
- Sunarjo, L., Supriyana, & Fatmasari, D. (2021). *Expression of COX-2 on Oral Ulcer Healing with Mangosteen Rind Paste*. *Journal of International Dental and Medical Research*, 14, 591–594. <http://www/jidmr.com>
- Supit, I. A., Pangemanan, D. H. C., & Marunduh, S. R. (2015). Profil *Tumor Necrosis Factor (TNF-A)* Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (Imt) Pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Unsrat Angkatan 2014. In *Jurnal e-Biomedik* (Vol. 3, Issue 2). <https://doi.org/10.35790/ebm.3.2.2015.8621>
- Tamara, A., Oktiani, B. W., & Tufiqurrahman, I. (2019). Pengaruh Ekstrak Flavonoid Propolis Kelulut (*G.thoracica*) Terhadap Jumlah Sel Neutrofil Pada Periodontitis. *Dentin Jurnal Kedokteran Gigi*, III(1).
- Tedjasulaksana, R. (2016). Metronidasol sebagai salah satu obat pilihan untuk periodontitis marginalis. *Jurnal Kesehatan Gigi*, 4, 19–23.

- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). *The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528–1542. <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>
- Widayat, M. M., Purwanto, Shita, A., & Dewi, P. (2016). Daya Antibakteri Infusa Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L*) terhadap *Streptococcus mutans*. *Pustaka Kesehatan*, 4(3), 514–518.
- Widiartini, W., Siswati, E., Setiyawati, A., Rohmah, I. M., & Prastyo, E. (2015). Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Tersertifikasi dalam Memenuhi Kebutuhan Hewan Laboratorium. *Jurnal Ilmiah*, 2(3), 1–8.
- Wijayanto, R., Herawati, D., & Sudibyo. (2014). Perbedaan Efektivitas Topikal Gel Asam Hialuronat Dan Gel Metronidazol Terhadap Penyembuhan Jaringan Periodontal Setelah Kuretase Pada Periodontitis Kronis. *J Ked Gi*, 5(3).
- Wolf, H. F., Rateitschak, E. M. & H., & Hassell, T. M. (2005). *Color Atlas of Dental Medicine : Periodontology* (3rd ed.). Germany: Thieme. 67–76.
- Yurista, S. R., Safithri, F., Djunaedi, D., & Sargowo, D. (2012). *Effect of Extract from Pericarp of Mangosteen (Garcinia Mangostana Linn) as Anti-Inflammatory Agent in Rat Models with Atherosclerosis. Jurnal Kardiologi Indonesia*, 33(1), 4–9.
- Zayyan, A. B., Ahzi, M. Y. I., & O, I. K. (2016). Pengaruh ekstrak kulit manggis (*garcinia mangostana*) terhadap jumlah sel limfosit pada inflamasi pulpa. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat*, I(2), 151–157.