

**ANALISIS EFEK GEL KOLAGEN TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-10,
TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β DAN MATRIKS
METALOPROTEINASE-8 SALIVA SEBAGAI
TERAPI ADJUVAN PADA GINGIVITIS**



Oleh
HARIA FITRI
NIM 2330312025

PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2026

**ANALISIS EFEK GEL KOLAGEN TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-10,
TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β DAN MATRIKS
METALOPROTEINASE-8 SALIVA SEBAGAI
TERAPI ADJUVAN PADA GINGIVITIS**

DISERTASI



Pembimbing :

**Prof. Dr. drg. Nila Kasuma, M. Biomed, PBO
Prof. dr. Hardisman, M.HID., Dr.PH., FRSPH
dr. Hirowati Ali, Ph. D**

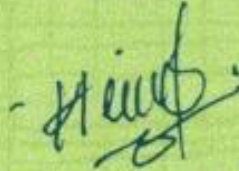
**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIS
PROGRAM DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2026**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI INI TELAH DISETUJUI

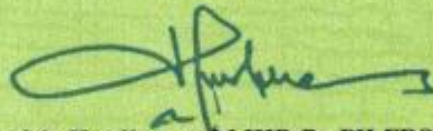
**Oleh
Komisi Pembimbing**

Ketua



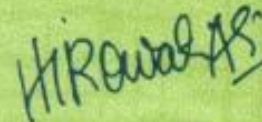
**Prof. Dr. drg. Nila Kasuma, M.Biomed, PBO
NIP. 197207202000122002**

Anggota



**Prof. dr. Hardisman, M.HID, Dr. PH, FRSPH
NIP. 197902022003121004**

Anggota



**dr. Hirowati Ali, PhD
NIP. 197904032006042002**

Menyetujui

**Ketua Program Studi Ilmu Biomedis Program Doktor
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Padang**



**Prof. Dr. dr. Aisyah Elliyanti, Sp.KN-TM (K), M.Kes
NIP. 196903071996012001**

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Haria Fitri

Nim : 2330212025

Dengan ini menyatakan bahwa disertasi saya berjudul “Analisis Efek Gel Kolagen Terhadap Kadar *Interleukin-10*, *Transforming Growth Factor- β* dan *Matriks Metaloproteinase-8* Saliva Sebagai Terapi Adjuvan Pada Gingivitis” adalah hasil penelitian saya sendiri

Apabila dikemudian hari pernyataan saya ini tidak benar, maka saya bersedia menanggung konsekuensi sesuai dengan ketentuan berlaku.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Padang, 07 Juni 2026

Saya yang menyatakan



Haria Fitri

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT atas taufik dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi yang berjudul “Analisis Efek Gel Kolagen Terhadap Kadar *Interleukin-10*, *Transforming Growth Factor- β* dan *Matriks Metaloproteinase-8* Saliva Sebagai Terapi Adjuvan Pada Gingivitis”. Disertasi ini adalah salah satu syarat yang ditetapkan untuk memperoleh gelar Program Studi Ilmu Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

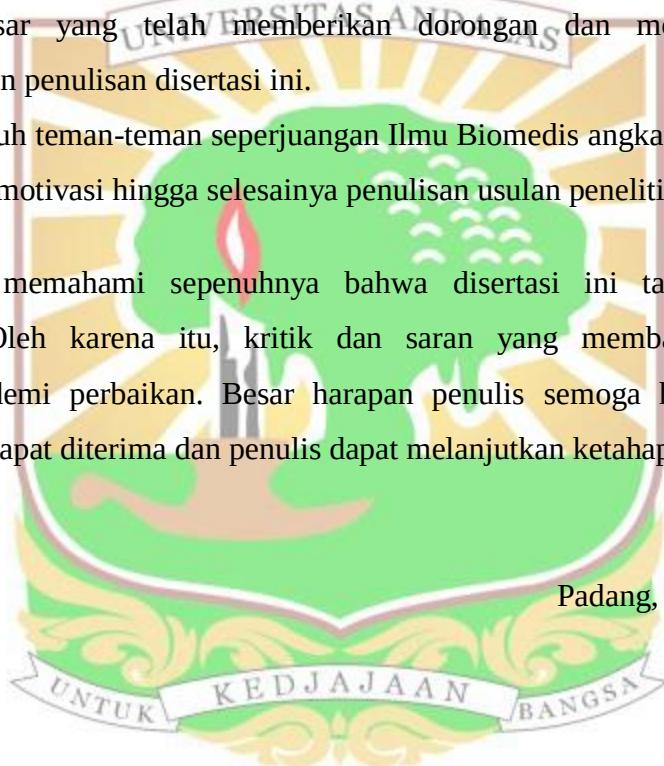
Atas rahmat dan karunia Allah SWT, dengan dilimpahkan-Nya bantuan dari berbagai pihak dalam memberi dukungan baik pikiran, tenaga, dan doa sehingga penulis mampu menyelesaikan disertasi ini. Untuk itu dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada:

1. Dr. dr. Sukri Rahman, Sp.THT-BKL, Subsp.Onk (K) FACS, FFSTEd selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah memberi izin dan kesempatan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Ilmu Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
2. Prof. Dr. dr. Aisyah Elliyanti, Sp.KN-TM(K), M.Kes dan Dr. dr. Siti Nurhajjah M.Si,Med selaku Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah membantu dalam penyelesaian perkuliahan ini.
3. Tim Komisi Pembimbing Prof. Dr. drg. Nila Kasuma, M. Biomed, PBO selaku ketua tim pembimbing, Prof. dr. Hardisman, M.HID., Dr.PH., FRSPH dan dr. Hirowati Ali, Ph. D selaku anggota tim pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan serta motivasi yang sangat berharga kepada penulis selama pembuatan disertasi ini.
4. Tim Komisi Penguji yaitu Prof. dr. Ilmiawati, PhD, Prof. Dr. Apt.Yufri Aldi M.Si. Dr. dr. Nora Harminarti, Sp.Park, M. Biomed dan Dr. drg. Deli Mona, Sp.KG yang telah memberikan bimbingan, arahan serta saran perbaikan yang sangat berharga kepada penulis selama pembuatan disertasi ini.

5. Tim komisi penguji eksternal Dr.drg. Cut Aja Nuraskin, M.Pd selakupenguji dalam memberikan bimbingan dan dukungan dalam penyempurnaan disertasi ini.
6. Bapak dan ibu dosen Program Studi Ilmu Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah memberikan ilmu selama perkuliahan.
7. Kepada ayahanda, ibunda, suami dan anak tercinta, saudara serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan dorongan dan motivasi untuk menyelesaikan penulisan disertasi ini.
8. Kepada seluruh teman-teman seperjuangan Ilmu Biomedis angkatan 2023 yang memberikan motivasi hingga selesainya penulisan usulan penelitian ini.

Penulis memahami sepenuhnya bahwa disertasi ini tak luput dari kesalahan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan. Besar harapan penulis semoga hasil penelitian disertasi ini dapat diterima dan penulis dapat melanjutkan ketahap berikutnya.

Padang, Juni 2026



Penulis

ABSTRAK

ANALISIS EFEK GEL KOLAGEN TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-10, TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β DAN MATRIKS METALOPROTEINASE-8 SALIVA SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA GINGIVITIS

Latar belakang: Gingivitis adalah peradangan gingiva akibat akumulasi plak yang melibatkan mediator inflamasi seperti IL-10, TGF- β , dan MMP-8 dalam proses penyembuhan jaringan. Gel kolagen berpotensi sebagai terapi adjuvan karena dapat mempertahankan kontak yang lebih lama pada jaringan lokal serta mendukung proses regenerasi gingiva.

Tujuan: Menganalisis bagaimana efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8 saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.

Metode: Penelitian ini merupakan *experimental design* dengan rancangan *pre and post test control group design*. Jumlah sampel 50 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Terdiri dari subjek sehat dan gingivitis. Subjek gingivitis dibagi menjadi empat kelompok perlakuan yaitu SRP, SRP + gel kolagen 1%, SRP + gel kolagen 2% dan SRP + gel kolagen 4%. Indikasi pasien gingivitis dilakukan dengan pemeriksaan parameter klinis. Pemeriksaan Kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8 menggunakan metode ELISA.

Hasil: Uji statistik terdapat efek gel kolagen yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap parameter klinis GI, BOP, PBI dan OHIS. Terdapat efek kolagen 1% dan 2% yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap kadar IL-10 dan MMP-8, terdapat efek gel kolagen 2% yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap kadar TGF- β .

Kesimpulan: Gel kolagen 2% berpotensi digunakan sebagai terapi adjuvan pada pasien gingivitis setelah *scaling root planing*.

Kata kunci : Adjuvan, Gel, Gingivitis, IL-10, Kolagen, MMP-8, Saliva, TGF- β .

ABSTRACT

ANALYSIS OF THE EFFECT OF COLLAGEN GEL ON SALIVARY LEVELS OF INTERLEUKIN-10, TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β , AND MATRIX METALLOPROTEINASE-8 AS AN ADJUVANT THERAPY FOR GINGIVITIS

Background: Gingivitis is a gingival inflammation caused by plaque accumulation that involves inflammatory mediators such as IL-10, TGF- β , and MMP-8 in the tissue healing process. Collagen gel has potential as an adjunct therapy by maintaining prolonged contact with local tissues and supporting gingival regeneration processes. **Objective:** To analyze the effects of 1%, 2%, and 4% collagen gel on salivary levels of IL-10, TGF- β , and MMP-8 as an adjuvant therapy in gingivitis. **Methods:** This study was an experimental study using a pre-test and post-test control group design. A total of 50 subjects who met the inclusion and exclusion criteria were enrolled, consisting of healthy individuals and patients with gingivitis. Gingivitis subjects were divided into four treatment groups: SRP only, SRP + 1% collagen gel, SRP + 2% collagen gel, and SRP + 4% collagen gel. Gingivitis diagnosis was determined through clinical parameter assessment. Salivary levels of IL-10, TGF- β , and MMP-8 were measured using the ELISA method.

Results: Statistical analysis showed that collagen gel had a significant effect ($p < 0.05$) on clinical parameters including GI, BOP, PBI, and OHI-S. Significant effects of 1% and 2% collagen gel ($p < 0.05$) were observed on IL-10 and MMP-8 levels, while 2% collagen gel showed a significant effect ($p < 0.05$) on TGF- β levels. **Conclusion:** Collagen gel 2% has the potential to be used as an adjunct therapy in gingivitis patients following scaling and root planing.

Keywords: Adjuvant, Gel, Gingivitis, IL-10, Collagen, MMP-8, Saliva, TGF- β .

Telah Diuji pada Ujian Terbuka
Tanggal 4 Agustus 2026

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : dr. Rauza Sukma Rita, PhD

Anggota : Dr. dr. Siti Nurhajjah, M.Si,Med

Prof. Dr. drg. Nila Kasuma, M.Biomed, PBO

Prof. dr. Hardisman, M.HID, Dr.PH, FRSPH

dr. Hirowati Ali, PhD

Prof. dr. Ilmiawati, PhD

Prof. Dr. Apt.Yufri Aldi M.Si.

Dr. dr. Nora Harminarti, Sp.Park, M. Biomed

Dr. drg. Deli Mona, Sp.KG

Dr.drg. Cut Aja Nuraskin, M.Pd

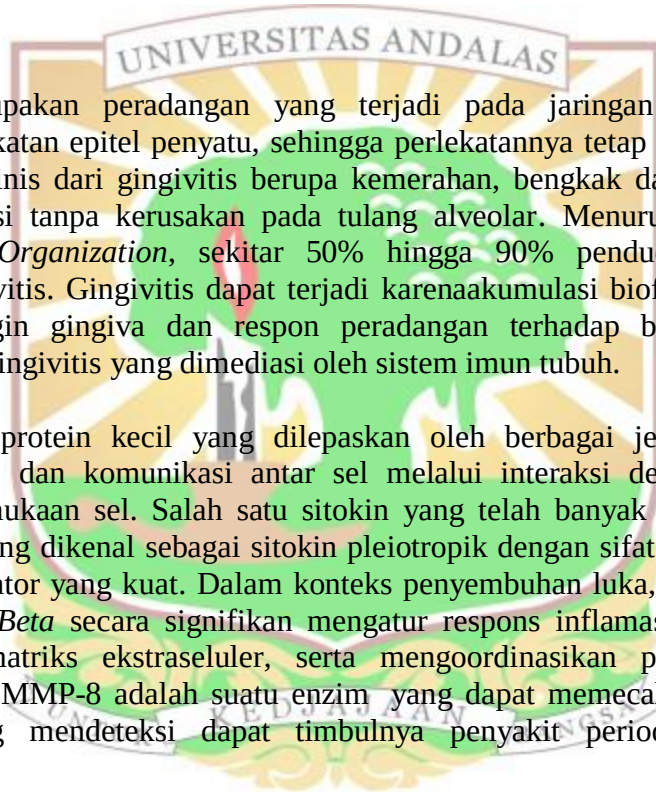


Ditetapkan dengan
Surat Keputusan Dekan
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Nomor :2969/UN16.2/PP.S3/2026
Tanggal : 5 Juli 2026

RINGKASAN

ANALISIS EFEK GEL KOLAGEN TERHADAP KADAR *INTERLEUKIN-10*, *TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β* DAN MATRIKS *METALOPROTEINASE-8* SALIVA SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA GINGIVITIS

Haria Fitri



Gingivitis merupakan peradangan yang terjadi pada jaringan gingiva tanpa kehilangan perlekatan epitel penyatu, sehingga perlekatan tetap tidak berubah. Tanda gejala klinis dari gingivitis berupa kemerahan, bengkak dan pendarahan ringan pada gusi tanpa kerusakan pada tulang alveolar. Menurut hasil survei *World Health Organization*, sekitar 50% hingga 90% penduduk di dunia menderita gingivitis. Gingivitis dapat terjadi karena akumulasi biofilm pada plak di sekitar margin gingiva dan respon peradangan terhadap bakteri. Proses inflamasi pada gingivitis yang dimediasi oleh sistem imun tubuh.

Sitokin adalah protein kecil yang dilepaskan oleh berbagai jenis sel untuk mengatur sinyal dan komunikasi antar sel melalui interaksi dengan reseptor spesifik di permukaan sel. Salah satu sitokin yang telah banyak diteliti adalah *Interleukin-10* yang dikenal sebagai sitokin pleiotropik dengan sifat anti-inflamasi dan imunoregulator yang kuat. Dalam konteks penyembuhan luka, *Transforming Growth Factor-Beta* secara signifikan mengatur respons inflamasi, mendorong pembentukan matriks ekstraseluler, serta mengoordinasikan proliferasi dan migrasi seluler. MMP-8 adalah suatu enzim yang dapat memecah kolagen dan biomarker yang mendeteksi dapat timbulnya penyakit periodontal seperti gingivitis

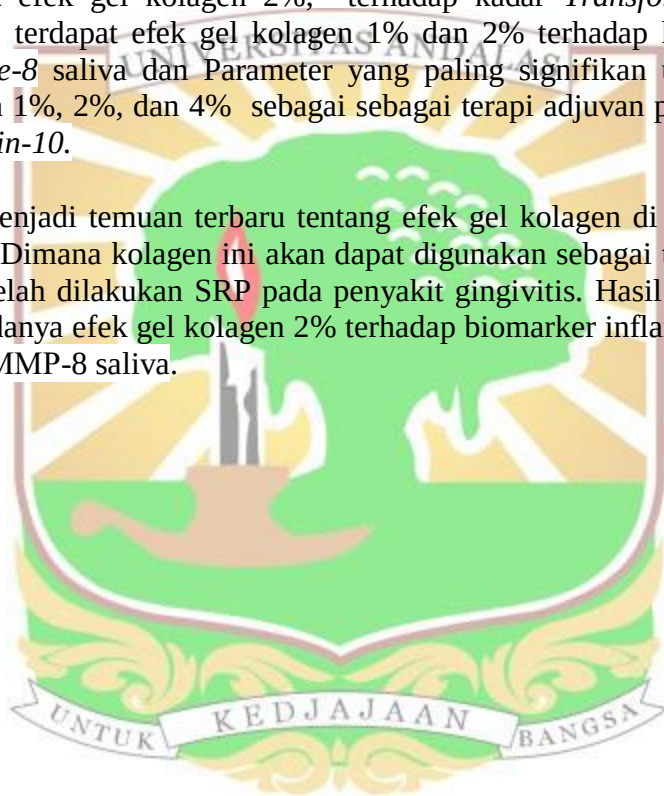
Terapi utama dalam pengobatan gingivitis yaitu dengan melalui prosedur *Scaling and Root Planing* (SRP). Respon inflamasi sementara yang disebabkan oleh SRP juga dapat memperburuk gejala tanpa disertai regenerasi sempurna dari jaringan gingiva. Terapi regeneratif yang menjadi bagian dari perawatan biologis diperlukan sebagai terapi tambahan setelah SRP dalam penyembuhan gingivitis. Salah satu terapi regeneratif ini adalah dengan pemberian kolagen. Kolagen merupakan protein struktural utama dalam tubuh yang berperan penting dalam penyembuhan jaringan, termasuk pada kasus gingivitis. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa gel kolagen sisik ikan kakap merah dengan konsentrasi 2% memiliki efektifitas yang paling efektif terhadap penyembuhan pada luka bakar pada *Rattus norvegicus*. Gel umumnya memiliki viskositas yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat kumur dan pasta gigi, sehingga dapat bertahan lebih lama di mukosa oral.

Penelitian ini merupakan penelitian *experimental* dengan rancangan *pre and post test control group design*. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek gel kolagen

terhadap kadar *interleukin-10*, *transforming growth factor- β* dan *matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis. Total sampel pada penelitian ini sebanyak 50, sampel terdiri dari beberapa kelompok sampel yaitu kelompok sehat, kelompok gingivitis dan mendapat perlakuan SRP, kelompok gingivitis, mendapat perlakuan SRP dan gel kolagen 1%, kelompok gingivitis, mendapat perlakuan SRP dan gel kolagen 2%, Kelompok gingivitis, mendapat perlakuan SRP dan gel kolagen 4%.

Hasil penelitian ini efek gel kolagen 1% dan 2%, terhadap kadar *Interleukin-10* saliva, Terdapat efek gel kolagen 2%, terhadap kadar *Transforming growth factor- β* saliva, terdapat efek gel kolagen 1% dan 2% terhadap kadar *Matriks metaloproteinase-8* saliva dan Parameter yang paling signifikan untuk melihat efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% sebagai sebagai terapi adjuvan pada gingivitis adalah *Interleukin-10*.

Penelitian ini menjadi temuan terbaru tentang efek gel kolagen di rongga mulut khusus gingiva. Dimana kolagen ini akan dapat digunakan sebagai terapi adjuvan yang efektif setelah dilakukan SRP pada penyakit gingivitis. Hasil penelitian ini membuktikan adanya efek gel kolagen 2% terhadap biomarker inflamasi yaitu IL-10, TGF- β dan MMP-8 saliva.



SUMMARY

ANALYSIS OF THE EFFECT OF COLLAGEN GEL ON SALIVARY LEVELS OF INTERLEUKIN-10, TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β , AND MATRIX METALLOPROTEINASE-8 AS AN ADJUVANT THERAPY FOR GINGIVITIS

Haria Fitri

Gingivitis is an inflammatory condition of the gingival tissues that occurs without loss of epithelial attachment, thereby maintaining stable attachment levels. Clinically, gingivitis is characterized by redness, swelling, and mild gingival bleeding without alveolar bone destruction. According to the World Health Organization, approximately 50–90% of the global population is affected by gingivitis. This condition develops as a result of biofilm accumulation on dental plaque around the gingival margin and the inflammatory response triggered by bacterial activity. The inflammatory process in gingivitis is primarily mediated by the host immune system.

Cytokines are small proteins released by various cell types to regulate intercellular signaling and communication by interacting with specific surface receptors. One of the most widely studied cytokines is Interleukin-10, a pleiotropic molecule with strong anti-inflammatory and immunoregulatory properties. In the context of wound healing, Transforming Growth Factor-Beta plays a critical role in modulating the inflammatory response, promoting extracellular matrix formation, and coordinating cellular proliferation and migration. Matrix Metalloproteinase-8 (MMP-8) is an enzyme capable of degrading collagen and serves as a significant biomarker for periodontal diseases, including gingivitis.

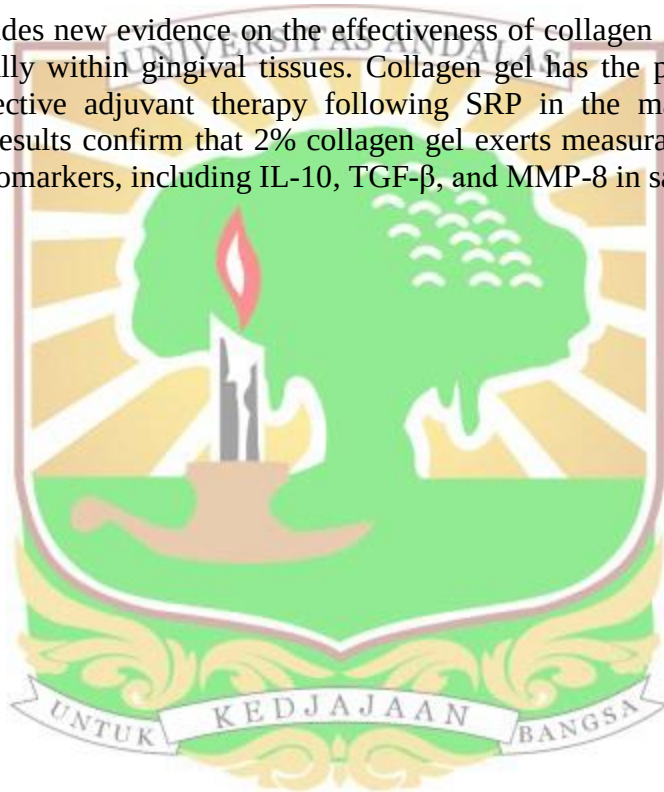
The primary treatment for gingivitis is Scaling and Root Planing (SRP). However, the transient inflammatory response induced by SRP may exacerbate symptoms and does not always result in complete gingival tissue regeneration. Regenerative therapy as part of biologic periodontal treatment is therefore required as an adjunct to SRP in the healing of gingivitis. One such regenerative therapy is the administration of collagen. Collagen is the main structural protein in the human body and plays an essential role in tissue repair, including gingival healing. Previous studies have reported that 2% red snapper fish scale collagen gel demonstrated the highest effectiveness in burn wound healing in *Rattus norvegicus*. Compared to mouthwash or toothpaste, gels exhibit higher viscosity, allowing them to remain longer on the oral mucosa.

This study was an experimental investigation using a pre- and post-test control group design. The objective was to determine the effect of collagen gel on salivary levels of Interleukin-10, Transforming Growth Factor- β , and Matrix Metalloproteinase-8 as adjuvant therapy for gingivitis. A total of 50 samples were included, divided into several groups: healthy controls, a gingivitis group receiving SRP, a gingivitis group receiving SRP and 1% collagen gel, a gingivitis

group receiving SRP and 2% collagen gel, and a gingivitis group receiving SRP and 4% collagen gel.

The findings revealed that 1% and 2% collagen gel significantly affected salivary Interleukin-10 levels. A significant effect was also observed for 2% collagen gel on salivary Transforming Growth Factor- β levels, while both 1% and 2% collagen gel influenced salivary Matrix Metalloproteinase-8 levels. Among all biomarkers assessed, Interleukin-10 showed the most significant response to 1%, 2%, and 4% collagen gel as adjuvant therapy for gingivitis.

This study provides new evidence on the effectiveness of collagen gel in the oral cavity, specifically within gingival tissues. Collagen gel has the potential to be used as an effective adjuvant therapy following SRP in the management of gingivitis. The results confirm that 2% collagen gel exerts measurable effects on inflammatory biomarkers, including IL-10, TGF- β , and MMP-8 in saliva.



DAFTAR ISI

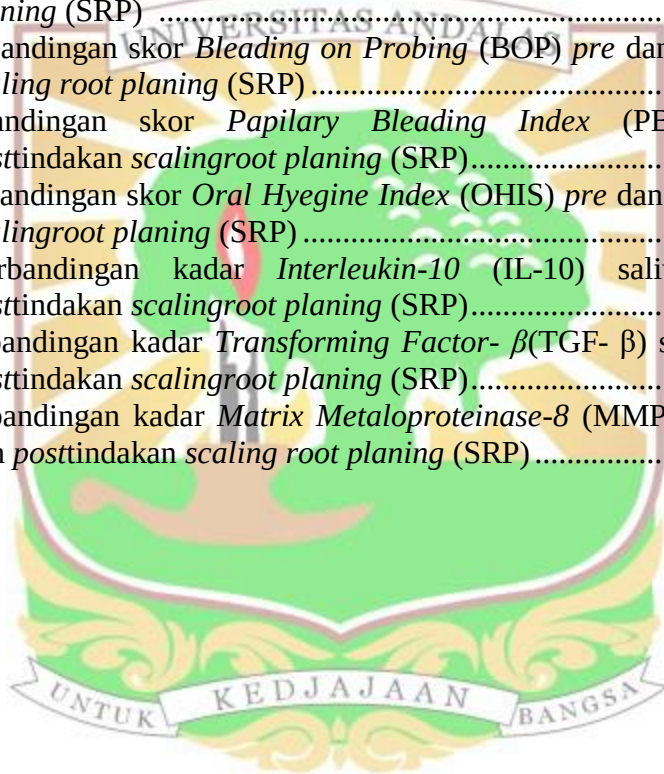
DISERTASI	I
DISERTASI	II
PENETAPAN PANITIA UJIAN	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
KATA PENGANTAR	V
RINGKASAN	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
SUMMARY	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
ABSTRAK	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
ABSTRACT.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
DAFTAR ISI.....	XIV
DAFTAR GAMBAR	XVII
DAFTAR TABEL.....	XVIII
DAFTAR SINGKATAN	XIX
BAB 1PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	10
1.3. Tujuan Penelitian	10
1.3.1 Tujuan Umum.....	10
1.3.2 Tujuan Khusus	10
1.4. Manfaat Penelitian	11
1.5. Novelty Penelitian.....	12
BAB 2TINJAUAN PUSTAKA	14
2.1. Jaringan Periodontal.....	14
2.1.1 Anatomi Gingiva	16
2.1.2 Histologi Gingiva	18
2.2. Gingivitis.....	21
2.2.1 Patofisiologi Gingivitis.....	24
2.2.2 Parameter Gingivitis	28
2.2.3 Terapi gingivitis.....	29
2.3. Mekanisme Penyembuhan Jaringan pada Gingivitis	31
2.4. Respon Imun pada Gingivitis.....	36
2.5. IL-10	43
2.6. TGF- β	45
2.7. MMP-8.....	48
2.8. Saliva Sebagai Media Diagnostik	50
2.9. Kolagen	53
2.10.Efek kolagen terhadap kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8 dalam penyembuhan gingivitis	56

BAB 3 KERANGKA TEORI, KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	60
3.1. Kerangka Teori	60
3.2. Penjelasan Kerangka Teori	61
3.3. Kerangka Konseptual	65
3.4. Hipotesis Penelitian	66
BAB 4 METODE PENELITIAN	67
4.1. Jenis dan Disain Penelitian	67
4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	67
4.2.1 Lokasi Penelitian	67
4.2.2 Waktu Penelitian	67
4.3. Populasi dan Sampel	67
4.3.1 Populasi	67
4.3.2 Sampel dan Besar Sampel	67
4.3.3 Kriteria Inklusi	68
4.3.4 Kriteria Eksklusi	68
4.3.5 Teknik Pengambilan Sampel	69
4.4. Variabel Penelitian	69
4.4.1 Variabel Dependen	69
4.4.2 Variabel Independen	69
4.5. Bahan dan Instrumen Penelitian	69
4.5.1 Bahan Penelitian	69
4.5.2 Instrumen Penelitian	69
4.6. Definisi Operasional	70
4.6.1 Kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8 salivapasca scaling root planning padapasien gingivitis.	70
4.6.2. Kadar Kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8 saliva kelompok yang menderita gingivitis yang diberi gel kolagen pasca scaling root planning.	70
4.6.3. Pemberian gel kolagen	70
4.7. Persyaratan Etik Penelitian	71
4.8. Pembuatan Gel Kolagen	72
4.9. Pemantapan Mutu (Quality Assurance)	74
4.9.1 Quality Control	75
4.9.2 Pengambilan Sampel Saliva	75
4.9.3 Penyimpanan Sampel Saliva	75
4.9.4 Pengiriman Sampel Saliva	76
4.9.5 Pemeriksaan Sampel Saliva	76
4.10. Pengolahan dan Analisis Data	78
4.10.1 Pengolahan Data	78
4.10.2 Analisis Data	79
4.11. Alur Penelitian	80
BAB 5 HASIL PENELITIAN	81
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	81
5.2. Uji Normalitas	83
5.3. Perbedaan Skor Parameter Klinis Pre dan Post Intervensi	83

5.4.	Efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar Interleukin-10 (pg/ml) saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis	87
5.5.	Efek Gel Kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap Kadar Transforming Growth Factor- B (ng/L) Saliva sebagai Terapi Adjuvan pada Gingivitis	89
5.6.	Efek Gel Kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap Kadar Matriks Metaloproteinase-8 (ng/ml) Saliva sebagai Terapi Adjuvan pada Gingivitis.....	90
5.7.	Efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar Interleukin-10, Transforming growth factor- β dan Matriks metaloproteinase-8 saliva sebagai terapi adjuvan pada subjek dengan gingivitis.	91
BAB 6PEMBAHASAN		93
6.1.	Karakteristik Reponden Penelitian	93
6.2.	Karakteristik Klinis Subjek Penelitian dan Perbedaan Skor Klinis Pre dan Post Intervensi.....	94
6.3.	Kadar Interleukin-10 pada gingivitis dan Efek Gel Kolagen terhadap Kadar Interleukin-10 saliva.....	99
6.4.	Kadar Transforming Growth Factor- β Saliva pada Gingivitis dan Efek Gel Kolagen terhadap Kadar Transforming Growth Factor-B Saliva. .	103
6.5.	Kadar Metaloproteinase-8 Saliva pada Gingivitis dan Efek Gel Kolagen terhadap Kadar Matriks Metaloproteinase-8 Saliva.	107
6.6.	Efek Gel Kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap Kadar Interleukin-10, Transforming Growth Factor- β , dan Matriks Metaloproteinase-8 Saliva sebagai Terapi Adjuvan pada Gingivitis.....	114
6.7.	Keterbatasan penelitian.....	119
BAB 7KESIMPULAN DAN SARAN.....		120
7.1.	Kesimpulan	120
7.2.	Saran	120
DAFTAR PUSTAKA		121
LAMPIRAN.....		143

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur jaringan periodontal	14
Gambar 2.2	Anatomi gingiva	17
Gambar 2.3	Epitelium oral.....	19
Gambar 2.4	Histologi jaringan gingiva	20
Gambar 2.5	Fase penyembuhan jaringan	31
Gambar 2.6	Imunitas adaptif dan bawaan dalam proses penyakit periodontal.....	39
Gambar 2.7	Mekanisme Regenerasi periodontal	43
Gambar 5.1	Perbandingan skor <i>Gingival Index</i> pre dan post tindakan <i>scaling root planing</i> (SRP)	84
Gambar 5.2	Perbandingan skor <i>Bleeding on Probing</i> (BOP) pre dan post tindakan <i>scaling root planing</i> (SRP)	85
Gambar 5.3	Perbandingan skor <i>Papillary Bleeding Index</i> (PBI) pre dan post tindakan <i>scaling root planing</i> (SRP).....	86
Gambar 5.4	Perbandingan skor <i>Oral Hygiene Index</i> (OHIS) pre dan post tindakan <i>scaling root planing</i> (SRP)	87
Gambar 5.5	Perbandingan kadar <i>Interleukin-10</i> (IL-10) saliva pre dan post tindakan <i>scaling root planing</i> (SRP).....	88
Gambar 5.6	Perbandingan kadar <i>Transforming Factor- β</i> (TGF- β) saliva pre dan post tindakan <i>scaling root planing</i> (SRP).....	89
Gambar 5.7	Perbandingan kadar <i>Matrix Metaloproteinase-8</i> (MMP-8) saliva pre dan post tindakan <i>scaling root planing</i> (SRP)	90



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1: Formula gel.....	69
Tabel 5.1: Karakteristik subjek penelitian.....	78
Tabel 5.2: Karakteristik parameter klinis dan biomarker biologissubjekpenelitian.....	79
Tabel 5.3: Efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar IL-10 (pg/ml), TGF- β (ng/L) dan MMP-8 (ng/ml) saliva sebagai terapi adjuvant Padagingivitis.....	88



DAFTAR SINGKATAN

AAP	: <i>American Academy of Periodontology</i>
APCs	: <i>Antigen-presenting cells</i>
BMPs	: <i>Bone morphogenetic proteins</i>
BOP	: <i>Bleeding on Probing</i>
CD8+	: <i>Cluster of differentiation</i>
CRP	: <i>Protein C-reaktif</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
ECM	: <i>Matriks ekstraseluler</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
E-selectin	: <i>Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1</i>
FOXP3	: <i>Forkhead box P3</i>
GI	: <i>Gingival Index</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular adhesion molecule-1</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1	: <i>Interleukin -1</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1β</i>
IL-6	: <i>Interleukin -6</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-gamma</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
M2	: <i>Alternatively activated macrophages</i>
MMPs	: <i>Matriks Metalloproteinase</i>
MMP-8	: <i>Matriks Metalloproteinase-8</i>
MMP-9	: <i>Matriks Metalloproteinase-9</i>
NF- κ B	: <i>Transkripsi nuklir faktor kappa-B</i>
OHI-S	: <i>Oral Hygiene Index-Simplified</i>
PBI	: <i>Papillary Bleeding Index</i>
PI3K/Akt	: <i>Fosfatidilinositol 3-kinase/protein kinase B</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
POC	: <i>Point-of-care</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SMAD	: <i>Protein terkait Sma dan Mad</i>
SRP	: <i>Scaling and Root Planing</i>
TH	: <i>T helper</i>
TH1	: <i>T helper 1</i>
TH2	: <i>T helper 2</i>
TH17	: <i>T helper 17</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-Beta</i>
TIMPs	: <i>Tissue inhibitors of metalloproteinases</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor- Alfa</i>
Tregs	: <i>T regulator</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Data Awal Penelitian.....	141
Lampiran 2: Hasil Penelitian.....	147
Lampiran 3: Analisa Data dan Statistik.....	174
Lampiran 4: Dokumen Pendukung.....	198



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Gingivitis merupakan peradangan yang terjadi pada jaringan gingiva yang merupakan salah satu komponen dari jaringan periodontal (Martinez *et al.*, 2021). Penyakit periodontal adalah peradangan yang terjadi pada jaringan di sekitar gigi, dimulai dengan inflamasi pada gingiva dan kemudian berkembang hingga merusak struktur jaringan penyangga gigi lainnya (Prihandini dan Faizah, 2022). Klasifikasi penyakit periodontal terdiri atas gingivitis dan periodontitis (Tyas *et al.*, 2016). Periodontitis diawali oleh gingivitis, namun tidak semua gingivitis akan berkembang menjadi periodontitis (Adnyasari *et al.*, 2023). Gingivitis adalah proses peradangan yang mengenai jaringan lunak di sekitar gigi tanpa kehilangan perlekatan epitel penyatu, sehingga perlekatan tetap tidak berubah. Tanda gejala klinis dari gingivitis berupa kemerahan, bengkak dan pendarahan ringan pada gusi tanpa kerusakan pada tulang alveolar (Fitri *et al.*, 2019).

Menurut hasil survei *World Health Organization*, sekitar 50% hingga 90% penduduk di dunia menderita gingivitis (WHO, 2024). Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023 menyatakan bahwa prevalensi masalah kesehatan mulut di Indonesia khususnya gingiva berdarah sebesar 6,8%. Di Provinsi Sumatera Barat prevalensi gusi berdarah sebanyak 7,8% (Kemenkes RI, 2023). Menurut laporan Dinas Kesehatan Kota Padang 2018, terdapat 7.022 orang di Kota Padang yang didiagnosis dengan penyakit periodontal, termasuk gingivitis (Dinas Kesehatan Kota Padang, 2019).

Gingivitis dapat terjadi karena akumulasi biofilm pada plak di sekitar margin gingiva dan respon peradangan terhadap bakteri (Prihandini dan Faizah, 2022). Jika tidak dibersihkan secara teratur, plak dapat mengeras dan membentuk kalkulus. Plak yang tidak dibersihkan ini akan menjadi tempat berkumpulnya bakteri. Bakteri akan menghasilkan zat asam yang nantinya dapat merusak gingiva (Trombelli *et al.*, 2018).

Akumulasi plak pada gigi akan menginduksi bakteri dan sistem imun dengan kompleks sitokin, prostaglandin, *reactive oxygen species*, enzim proteolitik dan zat toksin yang dilepas oleh bakteri membuat respon host mengalami kerentanan yang membuat inflamasi pada gingiva menjadi berkembang. Pada saat terpaparnya bakteri dan *lipopolysaccharide* membuat teraktivasi monosit atau makrofag yang akan merangsang pengeluaran sitokin dan mediator inflamasi seperti, *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan *Matriks Metalloproteinase* (MMPs). MMPs terdiri dari berbagai bagian yang salah satunya kolagenesis yang bisa mendeteksi gingivitis disebut dengan *Matriks Metalloproteinase-8* (Fitri *et al.*, 2019).

Respon inflamasi pada gingivitis melibatkan aktivasi berbagai jenis sel imun seperti leukosit, neutrofil, T-limfosit, dan sel plasma. Proses ini disertai pelepasan antibodi, lipopolisakarida (komponen dinding sel bakteri gram negatif yang memicu respons imun), serta mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin, dan protein C-reaktif (CRP). Neutrofil pertama-tama meningkat jumlahnya di area yang terinfeksi dan memicu pelepasan sitokin seperti TNF- α dan IL-1 oleh neutrofil dan makrofag (Luis *et al.*, 2020). Neutrofil yang terkumpul di area tersebut melepaskan enzim lisosomal, seperti MMP-8 dan MMP-9, yang

berkontribusi pada penghancuran kolagen. MMP-8 adalah suatu enzim yang dapat memecah kolagen dan biomarker yang mendeteksi dapat timbulnya penyakit periodontal seperti gingivitis (Luchian *et al.*, 2022).

Proses inflamasi pada gingivitis yang dimediasi oleh sistem imun tubuh. Komponen dari sistem imun tubuh yang memiliki peran utama adalah sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan sebagai respon terhadap kehadiran bakteri dalam plak, dan dikendalikan serta dipelihara oleh interaksi antara sitokin dan kemokin yang secara konstan dihasilkan oleh sel-sel kekebalan tubuh (Andrukhov *et al.*, 2011; Ramadan *et al.*, 2020).

Sitokin adalah protein kecil yang dilepaskan oleh berbagai jenis sel untuk mengatur sinyal dan komunikasi antar sel melalui interaksi dengan reseptor spesifik di permukaan sel. Salah satu sitokin yang telah banyak diteliti adalah *Interleukin-10*(IL-10), yang dikenal sebagai sitokin pleiotropik dengan sifat anti-inflamasi dan imunoregulator yang kuat (Mollazadeh *et al.*, 2019). IL-10 diproduksi oleh berbagai jenis sel dalam sistem imun bawaan maupun adaptif dan berperan penting dalam menjaga keseimbangan respons imun tubuh. Fungsi utama IL-10 adalah untuk mengendalikan dan mengakhiri respons inflamasi, sehingga mengurangi potensi kerusakan jaringan akibat infeksi atau respons imun yang berlebihan. Selain itu, IL-10 memiliki peran penting dalam mengatur berbagai fungsi sel hemopoietik dan adaptasi terhadap mikroorganisme patogen dengan meminimalkan kerusakan jaringan inang (Zhou *et al.*, 2020; Saraiva *et al.*, 2021).

Penyembuhan gingivitis merupakan proses biologis yang kompleks yang bertujuan untuk memulihkan struktur dan fungsi jaringan gingiva (Lang and

Bartold., 2018) Proses ini melibatkan serangkaian tahapan yang saling terhubung, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan (Ricardo *et al.*, 2024). Setiap tahap tersebut melibatkan berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin yang bertindak sebagai pengatur utama respons seluler dan molekuler (Ricardo *et al.*, 2024). Salah satu faktor kunci dalam penyembuhan jaringan adalah *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β), sebuah protein multifungsi yang memiliki peran penting dalam diferensiasi sel, apoptosis, perkembangan embrio, dan regenerasi jaringan (Li *et al.*, 2019). Dalam konteks penyembuhan luka, TGF- β secara signifikan mengatur respons inflamasi, mendorong pembentukan matriks ekstraseluler, serta mengoordinasikan proliferasi dan migrasi seluler (Frangogiannis, 2020).

Pada jaringan gingiva, TGF- β dihasilkan oleh berbagai jenis sel, seperti fibroblas, sel endotel, dan sel-sel inflamasi (Deng *et al.*, 2024). TGF- β berperan dalam proses angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru di area yang terkena gingivitis. Proses ini penting untuk memastikan suplai nutrisi dan oksigen yang cukup ke jaringan yang sedang menjalani penyembuhan (Baru *et al.*, 2021).

Terapi utama dalam pengobatan gingivitis yaitu dengan melalui prosedur *Scaling and Root Planing* (SRP). SRP merupakan prosedur non-bedah yang dirancang untuk menghilangkan plak dan kalkulus yang terakumulasi di bawah garis gusi dan pada permukaan akar gigi (Yashima *et al.*, 2019). Meskipun SRP merupakan prosedur utama dalam pengobatan gingivitis, kondisi relaps sering kali terjadi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa setelah SRP, terdapat risiko tingginya kolonisasi ulang bakteri di area yang sulit dijangkau, yang berkontribusi pada kekambuhan gingivitis (Cobb and Sottosanti, 2021). SRP dapat

menghilangkan plak dan kalkulus, tetapi ada kemungkinan bakteri akan tumbuh kembali di *pocket* periodontal yang dalam sehingga menyebabkan reinfeksi (Cobb and Sottosanti, 2021).

Biofilm bakteri yang tersisa setelah prosedur sulit dihilangkan sepenuhnya, terutama di area yang sulit dijangkau (Cobb and Sottosanti, 2021). Respon inflamasi sementara yang disebabkan oleh SRP juga dapat memperburuk gejala tanpa disertai regenerasi sempurna dari jaringan gingiva (Srivastava, 2022). SRP juga dapat memicu respon inflamasi sementara yang dapat memperburuk gejala jika tidak dikendalikan dengan tepat (Vyas and Vyas, 2018).

Gambaran histologis pasca SRP menunjukkan bahwa meskipun plak dan kalkulus berhasil dihilangkan, perbaikan epitelium dan jaringan pendukung sering kali tidak optimal, ke bagian akar dan tulang, *flow rate* dan pH saliva tetap rendah sehingga tidak memperbaiki keadaan oral pasien (Srivastava, 2022). Selain itu, respon inflamasi sementara yang disebabkan oleh SRP juga dapat memperburuk gejala tanpa disertai regenerasi sempurna dari jaringan gingiva (Srivastava, 2022). SRP dapat ditambahkan dengan terapi lain agar mempercepat penyembuhan gingiva. Pemberian antibiotik dapat digunakan sebagai terapi pendamping gingivitis yang berfungsi mengurangi jumlah bakteri patogen dalam rongga mulut yang tidak bisa sepenuhnya dijangkau oleh SRP (Singh *et al.*, 2021). Pemberian antibiotik dapat membantu mengontrol infeksi dan mempercepat penyembuhan, tetapi tidak langsung mengembalikan jaringan periodonsium yang rusak (Hammami and Nasri, 2021).

Pemberian modulator imun, diperlukan untuk mengurangi peradangan berlebihan, mempercepat regenerasi jaringan, dan mencegah kekambuhan

penyakit dengan meningkatkan daya rekat gusi pada permukaan akar gigi yang telah dibersihkan (Uraz *et al.*, 2019). Terapi regeneratif yang menjadi bagian dari perawatan biologis diperlukan sebagai terapi tambahan setelah SRP dalam penyembuhan gingivitis (Stavropoulos *et al.*, 2021). Salah satu terapi regeneratif ini adalah dengan pemberian kolagen. Kolagen merupakan protein struktural utama dalam tubuh yang berperan penting dalam penyembuhan jaringan, termasuk pada kasus gingivitis (Klewin-Steinböck and Wyganowska, 2023). Studi terbaru menunjukkan bahwa kolagen umumnya dianggap aman untuk digunakan dalam berbagai aplikasi biomedis, termasuk dalam produk makanan dan terapi medis serta efek samping toksik sangat jarang terjadi (Zhao *et al.*, 2020). Gel kolagen memiliki sifat adhesif yang baik sehingga dapat menempel pada jaringan gingiva dalam waktu yang cukup lama, memungkinkan pelepasan bahan bioaktif secara terkendali (Zhao *et al.*, 2020).

Kolagen adalah protein struktural utama yang memiliki peran penting dalam menjaga kekuatan dan elastisitas jaringan ikat. Protein ini menyusun sekitar 30% dari total protein tubuh manusia dan ditemukan di berbagai jaringan seperti kulit, tulang, ligamen, tendon, gusi, dan jaringan periodontal (Silvestrini, Sartori, and Bianchi, 2022). Kolagen berfungsi dalam mengikat sel-sel yang membentuk struktur jaringan dan organ tubuh. Kolagen merupakan komponen utama dari jaringan ikat yang terdiri dari fibril kolagen. Fibril kolagen terdiri dari subunit polipeptida yang disebut tropokolagen, yang terdiri dari tiga rantai α -polipeptida yang saling silang (Afifah *et al.*, 2023). Dalam proses penyembuhan luka pada jaringan periodontal melibatkan beberapa tahap inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Fase inflamasi, terjadi pembentukan gumpalan sebagai hasil dari

agregasi trombosit dan pembekuan darah, yang berfungsi untuk menyediakan matriks (Azizah *et al.*, 2021). Fase proliferasi, kolagen bekerja dengan merangsang sel fibroblas yang merupakan sel utama dalam pembentukan jaringan ikat baru dan regenerasi jaringan yang mengalami kerusakan (Herdiani *et al.*, 2022). Fase remodeling (maturasi) adalah fase terakhir dari proses penyembuhan, kolagen dalam matriks ekstraseluler (ECM) mengalami kerusakan, selama proses penyembuhan, fibroblas menghasilkan kolagen untuk memperbaiki ECM, sehingga mengembalikan kekuatan dan integritas jaringan gingiva (Azizah *et al.*, 2021). Pemberian kolagen dapat meningkatkan regenerasi jaringan dan mempercepat proses penyembuhan jaringan periodontal (Jitprasertwong, 2022; Wijayanti *et al.*, 2024).

Penelitian Jockel *et al* 2022, mengevaluasi dampak suplemen makanan kolagen peptida spesifik terhadap parameter peradangan periodontal, Asupan suplemen kolagen peptida 5 gr per hari dapat lebih meningkatkan efek antiinflamasi setelah *Professional Mechanical Plaque Removal*(PMPR) pada pasien perawatan lanjutan periodontal. Penambahan peptida kolagen fungsional sebagai komponen dalam asupan protein harian menunjukkan potensi signifikan, tidak hanya karena karakteristik bioaktifnya, tetapi juga karena kandungan asam amino esensial kondisional yang melimpah. Asam amino ini dapat menjadi sangat vital dalam kondisi fisiologis tertentu maupun pada fase spesifik. Rekomendasi konsumsi harian peptida kolagen bervariasi, tergantung pada sifat spesifik peptida dan tujuan kesehatan yang ingin dicapai, seperti perbaikan integritas kulit dan kuku, dukungan terhadap kesehatan sendi, maupun optimalisasi fungsi otot dan tulang. Berdasarkan kajian literatur, dosis efektif peptida kolagen fungsional

berkisar antara 2,5 hingga 15 gram per hari (Paul *et al.*, 2019). Penggunaan kolagen ikan cod telah dieksplorasi sebagai salah satu agen biologis yang berpotensi berperan sebagai mediator inflamasi. Produk-produk perawatan kulit dan kosmetik yang mengandung ekstrak kolagen dari ikan cod sering diformulasi dengan konsentrasi antara 1% hingga 5%, yang telah terbukti memberikan efek pendukung regenerasi jaringan dan modulasi respon inflamasi secara topikal. Studi mengenai acellular fish skin grafts yang berasal dari ikan cod menunjukkan bahwa aplikasi topikal kolagen cod pada luka bakar dan ulkus diabetik mempercepat proses penyembuhan dengan menurunkan kadar mediator pro-inflamasi dan meningkatkan mediator anti-inflamasi (Ibrahim *et al.*, 2023).

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa gel kolagen sisik ikan kakap merah dengan konsentrasi 2% memiliki efektifitas yang paling efektif terhadap penyembuhan pada luka bakar pada *Rattus norvegicus* (subagja, yani dan Neliana, 2022). Gel umumnya memiliki viskositas yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat kumur dan pasta gigi, sehingga dapat bertahan lebih lama di mukosa oral. Gel memiliki keunggulan dalam bioavailabilitas karena mampu menempel lebih lama pada permukaan jaringan, memperpanjang waktu kontak dengan mukosa oral, dan memungkinkan penyerapan yang lebih baik (Fatemiet *al.*, 2020).

Obat kumur berbentuk cair dan biasanya mengandung agen aktif yang bekerja dengan mekanisme kontak cepat. Namun, waktu retensi dalam rongga mulut sangat terbatas karena cairan mudah tersapu oleh saliva dan ditelan (Sotthipokaet *al.*, 2018). Pasta gigi umumnya mengandung bahan aktif yang ditujukan untuk memberikan efek abrasif, remineralisasi, dan antibakteri. Namun, karena umumnya dibilas setelah digunakan, sebagian besar bahan aktif hanya

bekerja di permukaan gigi tanpa penetrasi mendalam ke mukosa (Opydo-Szymaczek *et al.*, 2022).

Penelitian yang dilakukan oleh Marques *et al*, 2024 membandingkan efek *in vitro* dari berbagai gel berbasis asam hialuronat pada sel fibroblas gingiva manusia dan bakteri oral, dengan tujuan untuk mengevaluasi potensi biokompatibilitas dan aktivitas antibakterinya. Empat gel asam hialuronat yang berbeda Bexident® Aftas (BA), GUM® AftaClear (AfC), Gengigel® (G), dan Aloclair® Plus (AIC) dianalisis dan dibandingkan dengan gel klorheksidin (Bexident® Gums, BG) sebagai kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa AIC memiliki aktivitas antibakteri terbaik tetapi dengan efek sitotoksitas yang tinggi pada sel fibroblas gingiva, sedangkan BA dan G menunjukkan biokompatibilitas terbaik meskipun dengan sedikit atau tanpa efek antibakteri. AfC menunjukkan efek bakteriostatik dengan sedikit dampak sitotoksitas, menjadikannya kandidat yang baik untuk pengobatan lesi oral. BG sebagai kontrol dengan klorheksidin memiliki efek antibakteri yang kuat, tetapi juga menunjukkan sitotoksitas yang tinggi, yang mengurangi efektivitasnya dalam terapi jangka panjang. Survey pendahuluan telah dilakukan ke 217 subjek dokter gigi, hasil survey menunjukkan bahwa 96,8% dokter gigi belum pernah menggunakan terapi tambahan pada gingivitis.

Berdasarkan uraian latar belakang diatas penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai analisis efek gel kolagen terhadap kadar *interleukin-10*, *transforming growth factor- β* dan *matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis?
2. Apakah terdapat efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Transforming growth factor- β* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.
3. Apakah terdapat efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis?
4. Bagaimana perbandingan efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10*, *Transforming growth factor- β* dan *Matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis bagaimana efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *interleukin-10*, *transforming growth factor- β* dan *matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis
2. Menganalisis efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Transforming growth factor- β* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis

3. Menganalisis efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.
4. Menganalisis parameter yang paling signifikan terhadap efek gel kolagen 1%, 2% dan 4% sebagai terapi adjuvan.

1.4. Manfaat Penelitian

Informasi dari hasil penelitian mengenai analisis efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10*, *Transforming growth factor- β* dan *Matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis pada penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi dalam :

1. Pengembangan ilmu pengetahuan
 - a. A. Memberikan informasi mengenai peran IL-10, TGF- β dan MMP-8 saliva dalam gingivitis. Jdkaon s
 - b. Memberikan informasi mengenai peran kolagen dalam *treatment* pada gingivitis.
 - c. Data penelitian diharapkan dapat digunakan peneliti selanjutnya sebagai bahan perbandingan.
2. Manfaat Terapan
 - a. Berdasarkan data yang diperoleh dari hasil penelitian ini, adanya efek kolagen terhadap kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8 saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis dapat menjadi bahan pertimbangan bagi praktisikedokteran gigi untuk memberikan terapi tambahan yang efektif terhadap penyakit periodontal.

- b. Berdasarkan data yang diperoleh dari hasil penelitian ini, adanya efek kolagen terhadap kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8 saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis akan memberikan manfaat kepada masyarakat dalam penyembuhan gingivitis yang dapat meningkatkan efektivitas terapi periodontal secara non-invasif.

1.5. **Novelty Penelitian**

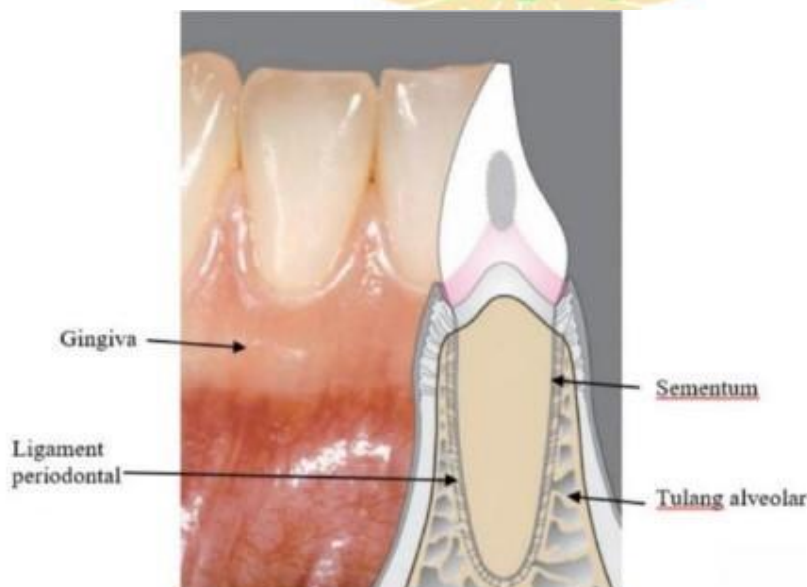
Penelitian ini menjadi temuan terbaru tentang efek gel kolagen di rongga mulut khusus gingiva. Dimana kolagen ini akan dapat digunakan sebagai terapi adjuvan yang efektif setelah dilakukan SRP pada penyakit gingivitis. Hasil penelitian ini memiliki kebaruan ilmiah yang membuktikan adanya efek gel kolagen 2% terhadap biomarker inflamasi yaitu IL-10, TGF- β dan MMP-8 saliva. Temuan ini dapat dijadikan pendekatan yang lebih pro aktif untuk mengembangkan terapi adjuvant pada gingivitis. Penelitian ini berkontribusi sebagai inovasi terbaru dalam perawatan rongga mulut dengan penggunaan gel kolagen sebagai terapi adjuvan pada gingivitis dengan memberikan pendekatan regeneratif yang lebih holistik, melibatkan aspek pengurangan inflamasi sekaligus stimulasi regenerasi jaringan gingiva dimana penggunaan gel berbahan aktif kolagen sebelumnya belum pernah digunakan dalam aplikasi klinis kedokteran gigi.



BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Jaringan Periodontal

Jaringan periodontal merupakan jaringan yang menopang dan mengelilingi gigi serta berfungsi menjaga kestabilan dan kesehatan gigi dalam rongga mulut. Struktur ini terdiri dari beberapa komponen penting, antara lain gingiva, ligamen periodontal, sementum, dan tulang alveolar (Salian *et al.*, 2023). Jaringan periodontal dibagi menjadi 2 yaitu jaringan keras seperti, sementum, ligament periodontal, tulang alveolar dan jaringan lunak seperti, gingiva (Nurniza *et al.*, 2021). Komponen-komponen tersebut juga berperan dalam proses penyembuhan dan regenerasi serta merespon berbagai kondisi patologis yang dapat mempengaruhi kesehatan gigi dan jaringan sekitarnya (Cong and Huynh, 2016). Jaringan periodontal juga berperan dalam mendukung fungsi mengunyah dan berbicara, serta membantu menjaga keseimbangan mikrobiota mulut yang sehat (Del *et al.*, 2024).



Gambar 2. 1 Struktur jaringan periodontal (Zubardiah, 2023)

1. Ligamen Periodontal

Ligamentum periodontal adalah jaringan ikat fibrosa yang menghubungkan gigi dengan tulang alveolar di sekitarnya, dan memiliki peran penting dalam menahan kekuatan mekanis yang dihasilkan dari aktivitas seperti pengunyahan, berbicara, dan menelan (Svanberg *et al.*, 2024). Ligamentum periodontal terutama terdiri dari berbagai jenis sel, termasuk fibroblas, sementoblas, osteoblas, osteoklas, dan sel induk ligamen periodontal. Jaringan ini memainkan peran krusial dalam memberikan dukungan struktural, fungsi sensorik, nutrisi, serta remodeling jaringan periodontal (Goldberg, 2022).

Ligamentum periodontal sangat penting untuk mempertahankan integritas keseluruhan jaringan periodontal, dan gangguan pada fungsinya dapat menyebabkan penyakit periodontal, seperti periodontitis, yang pada akhirnya dapat mengarah pada kehilangan gigi (de Jong *et al.*, 2017).

2. Sementum

Sementum merupakan jaringan keras yang menutupi permukaan akar gigi, memberikan tempat perlekatan bagi serat-serat ligamen periodontal (Syahrul *et al.*, 2020). Sementum berperan penting dalam menjaga stabilitas gigi dan mendukung fungsi periodontal. Sementum memiliki kemampuan yang lebih besar daripada tulang dalam menahan resorpsi. Sementum yang lebih tahan terhadap resorpsi membantu menjaga integritas struktur gigi (Mappeare *et al.*, 2023).

2. Tulang Alveolar

Tulang alveolar merupakan jaringan keras yang terdiri dari lapisan- lapisan tulang dan berfungsi sebagai penyangga gigi. Secara struktur, tulang alveolar terdiri dari dua bagian: tulang kortikal dan tulang trabekular.

Bagian luar tulang alveolar yang lebih padat, disebut tulang kortikal atau lamina dura dan terlihat jelas pada radiograf sebagai garis putih yang mengelilingi soket gigi. Sementara bagian dalamnya lebih berpori dan disebut tulang trabekular atau spongiosa, yang mengisi rongga antara gigi dan bagian dalam tulang rahang. Tulang trabekular berperan dalam menyerap dan menyebarkan tekanan saat gigi mengunyah, sehingga mengurangi beban pada tulang rahang (Asmawati *et al.*, 2023; Zubardiah, 2023).

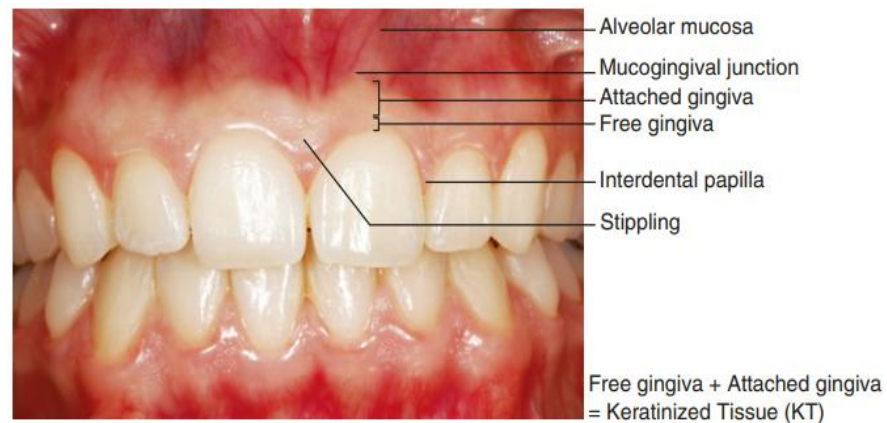
3. Gingiva

Gingiva adalah bagian dalam mulut yang menempel pada tulang rahang dan mengelilingi pangkal gigi. Gingiva terbagi menjadi beberapa bagian. Pertama, gusi tepi yang sering terlihat. Kedua, gusi yang melekat erat pada tulang. Ketiga, gusi di antara gigi. Fungsi utama gingiva adalah mendukung gigi dan melindungi tulang rahang serta jaringan di sekitarnya dari bakteri dan kerusakan (Sandhu *et al.*, 2023).

2.1.1 Anatomi Gingiva

Gingiva memiliki peran penting dalam melindungi jaringan pendukung gigi dari bakteri dan tekanan mekanis akibat aktivitas mengunyah, serta menjaga kesehatan struktur periodontium. Fungsi utama

gingiva adalah sebagai pertahanan terhadap invasi bakteri dan tekanan dari lingkungan dalam mulut, sehingga kondisi gingiva yang sehat sangat penting untuk mempertahankan kesehatan gigi dan mulut secara keseluruhan (Pretzl *et al.*, 2019).



Gambar 2. 2 Anatomi gingiva (Kasaj, 2018)

1. *Unattached gingiva (marginal gingiva)*

Marginal gingiva (*unattached gingiva*), atau yang sering dikenal dengan *free gingiva* merupakan bagian dari gingiva yang tidak terikat secara langsung pada permukaan gigi atau tulang alveolar, mengelilingi daerah leher gigi, dan membuat lekukan seperti kulit kerang. Marginal gingiva terletak mulai dari arah mahkota sampai pertautan semento email (Asmawati *et al.*, 2023).

2. *Attached gingiva (gingiva cekat)*

Gingiva *attached* adalah bagian gusi yang terhubung erat dengan tulang alveolar dan bagian bawah jaringan periodontal. Bagian ini lebih tebal dan lebih padat dibandingkan dengan gusi marginalis, memberikan stabilitas pada gigi dan melindungi struktur tulang alveolar dari infeksi dan peradangan (Yilmaz *et al.*, 2024). Gingiva *attached* memiliki tekstur kasar

dan elastis, yang membantu mempertahankan posisi gigi serta mencegah resesi gusi. Kondisi sehat pada gingiva cekat terlihat rata, tidak bengkak, dan terpasang dengan kuat pada gigi, memastikan integritas jaringan periodontal tetap terjaga (Sreeja *et al.*, 2023).

3. Gingiva interdental

Gingiva interdental adalah bagian gingiva yang berada di antara dua gigi yang berdekatan, berbentuk seperti papilla. Interdental gingiva memiliki fungsi penting dalam melindungi ruang interdental dan mencegah penumpukan makanan serta bakteri di area tersebut (Newman *et al.*, 2023).

4. Sulkus gingiva

Merupakan ruang atau cekungan kecil yang terletak di antara *marginal* gingiva dan permukaan gigi. Sulkus gingiva berfungsi sebagai pertahanan awal dalam melawan invasi bakteri dan iritasi. Sulkus gingiva biasanya memiliki kedalaman sekitar 1-3 mm pada individu dengan gingiva yang sehat. Ketika kedalaman sulkus melebihi 3 mm, biasanya menunjukkan adanya peradangan atau penyakit periodontal, dan ruang tersebut disebut sebagai *pocket* periodontal (Asmawati *et al.*, 2023).

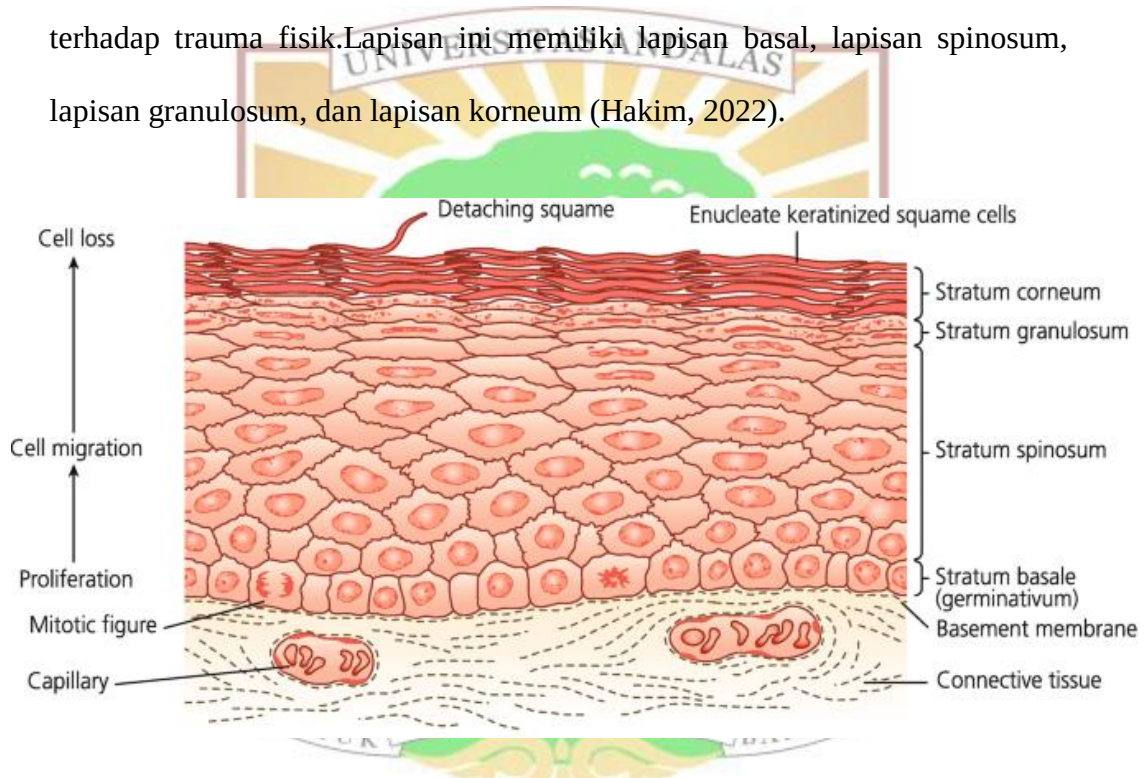
2.1.2 Histologi Gingiva

Secara histologis, gingiva terdiri dari epitelium dan jaringan ikat. Epitelium gingiva umumnya terbagi menjadi epitelium sulkular, epitelium oral, dan epitelium junctional. Epitelium sulkular melapisi bagian dalam sulkus gingiva dan tidak keratinisasi, sementara epitelium oral yang berada

di bagian luar gingiva biasanya keratinisasi, memberikan perlindungan lebih terhadap trauma fisik (Lang and Lindhe, 2015).

1. Epitelium Oral

Epitelium oral adalah lapisan epitelium yang menutupi bagian permukaan luar gingiva dan biasanya keratinisasi, memberikan perlindungan tambahan terhadap trauma fisik. Lapisan ini memiliki lapisan basal, lapisan spinosum, lapisan granulosum, dan lapisan korneum (Hakim, 2022).



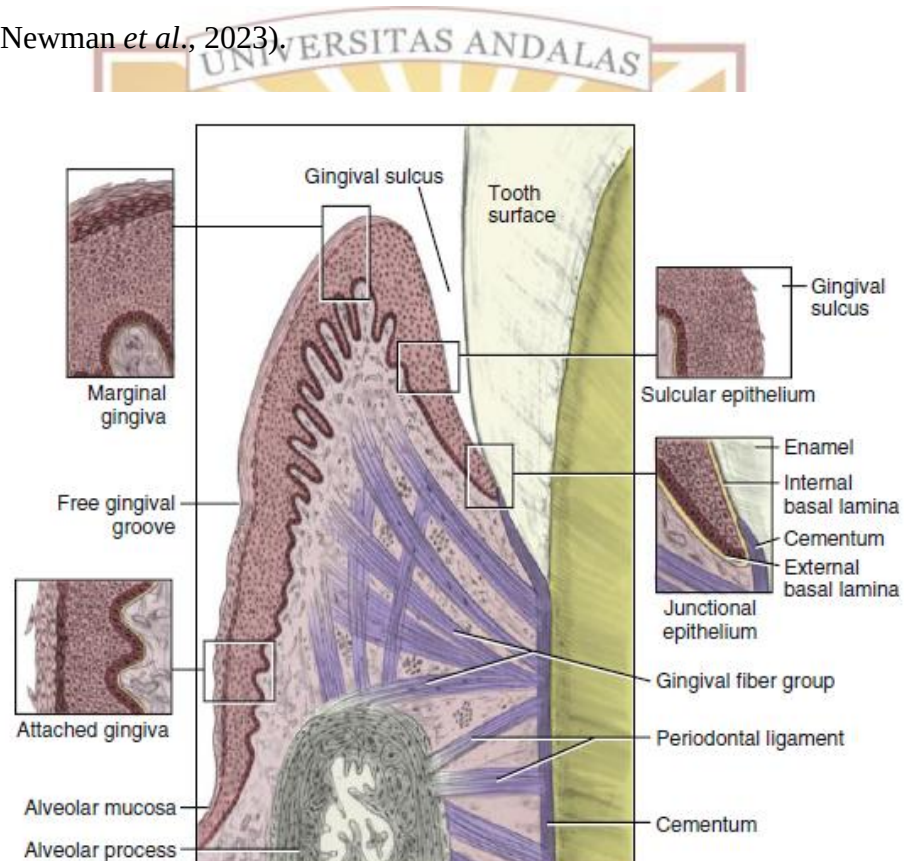
Gambar 2. 3 Epitelium oral (Min, 2023)

2. Epitelium Sulkular

Epitelium sulkular adalah lapisan epitelium yang melapisi sulkus gingiva. Epitelium ini tidak mengalami keratinisasi dan berperan sebagai penghalang terhadap bakteri, memungkinkan cairan sulkular gingiva keluar dari jaringan gingiva ke dalam sulkus untuk membuang bakteri serta produk-produk metaboliknya (Lang and Lindhe, 2015).

3. Epitelium Junctional

Epitelium junctional adalah lapisan epitelium yang menempel langsung pada permukaan gigi di sekitar leher gigi dan membentuk penghalang utama terhadap invasi mikroorganisme. Lapisan ini melekat pada permukaan gigi melalui hemidesmosom dan berfungsi sebagai penghubung antara gingiva dan permukaan gigi, yang menjadi kunci dalam pertahanan imunologi di rongga mulut (Newman *et al.*, 2023).



Gambar 2. 4 Histologi jaringan gingiva (Margaret and Tracy 2015)

Gambar 2. 4

Di bawah epitelium, terdapat jaringan ikat gingiva yang terdiri dari serat kolagen, sel-sel imun, dan matriks ekstraseluler. Serat kolagen pada jaringan ikat gingiva memberikan kekuatan dan stabilitas pada gingiva, serta membantu dalam perlekatan gingiva ke tulang alveolar dan gigi. Jaringan ikat ini juga mengandung fibroblas, sel-sel imun seperti makrofag, limfosit, dan neutrofil,

yang berperan dalam mempertahankan integritas gingiva dan melawan infeksi (Reddy, 2017).

2.2. Gingivitis

Gingivitis merupakan peradangan yang terjadi pada jaringan gingiva yang merupakan salah satu komponen dari jaringan periodontal (Martinez *et al.*, 2021). Menurut *American Academy of Periodontology* (AAP), gingivitis merupakan suatu kondisi peradangan pada jaringan gingiva yang diakibatkan oleh penumpukan plak bakteri di sekitar gigi (Caton *et al.*, 2018). Gingivitis merupakan inflamasi gingiva yang tidak disertai dengan kehilangan perlekatan. Sebagian besar penderita gingivitis tidak menyadari kondisi ini karena biasanya tidak menimbulkan rasa sakit dan jarang menyebabkan perdarahan spontan (Purnama *et al.*, 2022).

Gingivitis terjadi akibat interaksi antara faktor lokal, terutama melibatkan penumpukan plak bakteri, serta faktor sistemik yang mempengaruhi respons imun tubuh (Mutiara *et al.*, 2022). Mikroorganisme yang paling erat kaitannya dengan etiologi gingivitis meliputi *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, dan *Fusobacterium nucleatum*. Bakteri ini merupakan bakteri anaerob gram negatif yang tumbuh subur di lingkungan yang kekurangan oksigen di bawah garis gingiva (Ramadhani *et al.*, 2022). Selain bakteri tersebut, spesies *Streptococcus mutans* dan *Lactobacillus*, yang biasanya terkait dengan karies gigi juga dapat berkontribusi dalam perkembangan gingivitis dengan

menciptakan lingkungan asam yang dapat membahayakan kesehatan gingiva (Hernández *et al.*, 2022).

Plak merupakan lapisan tipis yang terbentuk pada permukaan gigi akibat kebersihan mulut yang buruk. Jika tidak dibersihkan secara teratur, plak dapat mengeras dan membentuk kalkulus. Karena plak mengandung banyak bakteri, peradangan pun dapat terjadi pada gingiva (Mahanonda *et al.*, 2016). Faktor sistemik merupakan faktor predisposisi gingivitis yang mempengaruhi tingkat keparahan dan lamanya respon host. Faktor sistemik meliputi faktor hormonal, faktor hematologi dan faktor nutrisi (Asmawati *et al.*, 2023; Nabilah *et al.*, 2020).

Faktor humoral biasanya terjadi pada masa pubertas dan kehamilan. Pada masa pubertas peningkatan hormon endokrin dapat menyebabkan dilatasi pembuluh darah dan meningkatkan sensitivitas terhadap iritasi lokal, seperti biofilm plak bakteri, yang pada akhirnya dapat memicu terjadinya gingivitis pubertas (Bidjuni *et al.*, 2023). Pada masa kehamilan seperti peningkatan hormon estrogen dan progesteron, menyebabkan meningkatnya mediator inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 dan *Prostaglandin E2* (PGE2). $\text{TNF-}\alpha$ merupakan sitokin pro inflamasi yang berperan dalam regulasi respon imun dan metabolisme tulang, serta merupakan salah satu sitokin utama yang berhubungan dengan periodontitis. Selain meningkatkan mediator inflamasi, perubahan hormonal juga dapat mempengaruhi komposisi mikrobiota subgingiva di mulut sehingga memperburuk keadaan inflamasi jaringan periodontal (Raju and Berens, 2021).

Pada pasien dengan kelainan hematologi, perubahan histopatologi biasanya terjadi pada jaringan ikat periodontal sehingga menyebabkan perdarahan gingiva.

Manifestasi penyakit hematologi yang menyebabkan perdarahan gingiva diantaranya anemia, leukimia dan leukopenia (Bidjuni *et al.*, 2023).

Malnutrisi dapat menurunkan daya tahan gingiva terhadap iritasi jaringan akibat bakteri plak. inflamasi gingiva umumnya dikaitkan dengan kekurangan vitamin C. Kekurangan vitamin C mempengaruhi sistem kekebalan tubuh sehingga menurunkan kemampuan tubuh untuk pertahanan tubuh (Jauharuddin, 2024).

Usia merupakan faktor determinan dalam profil kejadian gingivitis dan periodontitis. Studi menunjukkan bahwa individu di bawah usia 20 tahun cenderung memiliki angka kejadian gingivitis yang lebih rendah. Hal ini disebabkan oleh respons imun yang optimal serta kapasitas regeneratif jaringan yang masih prima pada masa remaja dan anak muda, sehingga meskipun terdapat paparan plak, proses inflamasi menjadi lebih terkendali (Anjum and Rajasekar, 2022). Seiring bertambahnya usia, terjadi perubahan dalam sistem kekebalan dan peningkatan paparan terhadap faktor risiko kronis yang mendukung perkembangan peradangan periodontal. Studi menunjukkan bahwa individu yang lebih tua menunjukkan peningkatan risiko terjadinya periodontitis karena proses penuaan yang mengakibatkan penurunan fungsi imunitas lokal, kekakuan jaringan, dan akumulasi faktor-faktor risiko lainnya (Hajishengallis, 2010; Wu *et al.*, 2016). Perubahan biologis pada individu yang lebih tua meliputi berkurangnya efektivitas fagositosis oleh sel-sel imunitas dan peningkatan respons inflamasi yang tidak terkendali. Hal ini tidak hanya menyebabkan peningkatan derajat peradangan kronis pada jaringan gingiva, tetapi juga berkontribusi pada degradasi struktur penyangga gigi, yang kemudian mengarah

ke periodontitis. Berdasarkan data epidemiologi, pola ini semakin jelas terlihat apabila dilakukan perbandingan antara populasi dewasa muda dengan kelompok usia yang lebih tua. Dengan penambahan usia, terjadi pergeseran dari manifestasi gingivitis ke periodontitis yang lebih parah (Hajishengallis, 2010; Wu *et al.*, 2016).

2.2.1 Patofisiologi Gingivitis

Patofisiologi gingivitis melibatkan interaksi kompleks antara faktor bakteri dari plak gigi dengan respon imun tubuh, yang memicu peradangan lokal pada gusi. Secara umum, proses patofisiologi gingivitis dapat diuraikan melalui beberapa tahap, dimulai dengan akumulasi plak gigi (tantangan bakteri) yang memicu respons inflamasi pada jaringan gingiva (Scannapieco and Dongari, 2019). Biofilm mengandung bakteri patogen yang merangsang peradangan pada gingiva. Bakteri gram negatif anaerob, seperti *Porphyromonas gingivalis* dan *Prevotella intermedia*, berperan penting dalam memicu peradangan gusi atau yang disebut respon inflamasi (Elburki, 2018). Pada gingivitis, respon inflamasi melibatkan aktivasi berbagai jenis sel imun seperti leukosit, neutrofil, T-limfosit, dan sel plasma. Proses ini disertai pelepasan antibodi, lipopolisakarida (komponen dinding sel bakteri gram negatif yang memicu respons imun), serta mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin, dan CRP. Neutrofil pertama-tama meningkat jumlahnya di area yang terinfeksi dan memicu pelepasan sitokin seperti TNF- α dan IL-1 oleh neutrofil dan makrofag (Luis *et al.*, 2020).

1. Lesi awal (*initial lesion*)

Pada tahap awal, hanya terlihat sedikit perubahan di daerah pembuluh darah gingiva yang kecil, di sebelah apikal dari junctional epithelium (Faizah &

Anindhita, 2021). Pada tahap ini, belum terlihat tanda-tanda klinis perubahan jaringan, tetapi hanya terlihat peningkatan aliran eksudat cairan (Editha & Zubardiah, 2020). Lesi awal terlihat dalam waktu dua hingga empat hari sejak dimulainya akumulasi plak. Secara mikroskopis, ini mencerminkan adanya peradangan kronis tingkat rendah yang secara alami terjadi pada jaringan gingiva akibat kehadiran biofilm subgingiva. Dalam konteks ini, lesi awal memiliki karakter histologis yang serupa dengan jaringan gingiva yang secara klinis terlihat sehat. Tahap awal peradangan ini melibatkan pembesaran pembuluh darah (vasodilatasi) dan peningkatan permeabilitasnya, disertai dengan aktivasi molekul adhesi seperti ICAM-1 dan E-selectin pada pembuluh darah di gingiva. Aktivasi ini memungkinkan neutrofil dan monosit bermigrasi ke jaringan ikat. Aliran cairan dari pembuluh darah meningkat akibat tekanan hidrostatik di mikrosirkulasi lokal, yang menyebabkan peningkatan aliran cairan di celah gingiva (Preethanath *et al.*, 2020). Kerusakan kolagen yang disebabkan oleh kolagenase dan enzim lain yang disekresikan oleh neutrofil. Sekitar 5% hingga 10% jaringan ikat ditempati oleh infiltrat inflamasi pada tahap ini (Newman *et al.*, 2019).

2. Lesi dini (*early lesion*)

Pada tahap ini, menunjukkan tanda-tanda klinis pertama, seperti kemerahan pada gingiva akibat peningkatan jumlah kapiler dan pelebaran pembuluh darah yang terjadi dalam waktu 4-10 hari. Biasanya muncul setelah satu minggu dari awal pengendapan plak (Editha & Zubardiah, 2020). Neutrofil dan limfosit T adalah jenis sel utama yang terlibat dalam respons peradangan ini. Aktivitas proliferasi sel basal epitel menuju arah apikal memicu pembengkakan

pada jaringan gingiva dan menyebabkan pendalaman sulkus gingiva. Dalam kondisi ini, biofilm subgingiva tumbuh lebih ke dalam, sehingga kontrol plak menjadi lebih sulit (Preethanath *et al.*, 2020). Jumlah kerusakan kolagen juga meningkat yaitu sebanyak 70% kolagen hancur di sekitar infiltrasi seluler. Sel-sel inflamasi yang mendominasi dalam lesi ini adalah limfosit yang mencakup 75% dari total dan makrofag. Tanda perubahan sel dan beberapa proliferasi dari sel basal terjadi pada *junctionalepithelium* dan *epitheliumcrevicular*. Fibroblas mulai berdegenerasi dan kumpulan kolagen dari kelompok serabut limfosit. Selain itu, terlihat juga beberapa sel plasma dan makrofag (Newman *et al.*, 2019).

3. Lesi yang terbentuk (*established lesion*)

Terdapat peningkatan aktivitas kolagenolitik pada tahap ini bersamaan dengan peningkatan jumlah makrofag, sel plasma, limfosit T, dan limfosit B. Namun, sel yang dominan adalah sel plasma dan limfosit B. Pada tahap ini, terbentuk *pocket gingival* kecil yang dilapisi *pocket* epitel. Tingkat keparahan gingivitis berkorelasi dengan pertumbuhan populasi sel B dan sel plasma, serta penurunan jumlah sel T (Newman *et al.*, 2019).

Lesi ini muncul setelah 14-21 hari. Lesi ini utamanya didominasi oleh sel plasma yang disertai infiltrasi sel inflamasi di jaringan ikat, yang merusak serat kolagen. Neutrofil yang terkumpul di area tersebut melepaskan enzim lisosomal, seperti MMP-8 dan MMP-9, yang berkontribusi pada penghancuran kolagen. Proses ini menyebabkan pendalaman sulkus gingiva dan pembentukan epitel poket yang ulserasi, sehingga sering terlihat perdarahan saat probing (Preethanath *et al.*, 2020). Pada tahap ini terjadi ekstrasvasi sel darah merah ke dalam jaringan ikat terhambat, karena aliran darah pada gingiva berkurang

menyebabkan aliran vena menjadi lebih lambat, sehingga pendistribusian hemoglobin ke dalam komponen pigmen menjadi berkurang. Maka tanda klinis yang tampak yaitu gingiva tampak kemerahan dan kebiruan, serta terdapat perubahan ukuran ataupun tekstur pada gingiva (Faizah & Anindhita, 2021). Tahap ini terbukti dapat pulih setelah terapi periodontal efektif menghasilkan peningkatan jumlah mikroorganisme terkait dengan kesehatan periodontal yang secara langsung berkorelasi dengan penurunan sel plasma dan limfosit (Asmawati *et al.*, 2023).

4. Lesi lanjut (*advanced lesion*)

Lesi lanjut, merupakan tahap perkembangan dari gingivitis mulai berkembang menjadi periodontitis (Preethanath *et al.*, 2020). Perluasan lesi ke tulang alveolar mencirikan tahap keempat, yang dikenal sebagai lesi lanjut atau fase kerusakan periodontal. Penderita dengan gingivitis pada tahap ini memiliki akumulasi plak yang jauh lebih banyak, kadar *interleukin-1 β* (IL-1 β) yang lebih tinggi, dan konsentrasi *interleukin-8* yang lebih rendah pada hari ke-28. Gingivitis akan berkembang menjadi periodontitis hanya pada individu yang rentan (Newman *et al.*, 2019). Periodontitis ditandai dengan hilangnya perlekatan yang bersifat *irreversible*. Perubahan inflamasi dan infeksi bakteri mulai mempengaruhi jaringan pendukung gigi dan struktur di sekitarnya seperti gingiva, ligamen periodontal, dan tulang alveolar sehingga mengakibatkan kerusakan dan akhirnya dapat mengakibatkan kehilangan gigi (Faizah & Anindhita, 2021).

2.2.2 Parameter Gingivitis

1. Gingiva Indeks

Pengukuran ini diperkenalkan oleh Loe & Silness (1963) untuk menilai status inflamasi gingiva secara visual dan dapat dilakukan untuk membandingkan kondisi sebelum dan setelah terapi. Pengukuran dilakukan pada gingiva di empat sisi gigi geligi yang diperiksa yaitu *facial gingival margin*, *lingual gingival margin*, *mesial facial papillae* dan *distal facial papillae*. Derajat keparahan inflamasi pada gingiva secara visual dan dengan menggunakan probe periodontal.

Kriteria penentuan skor gingiva adalah :

- 0 = gingiva normal
- 1 = inflamasi ringan, sedikit perubahan warna dan sedikit oedema, tidak ada *bleeding on probing*.
- 2 = inflamasi sedang, kemerahan, oedema dan mengkilat, ada *bleeding on probing*.
- 3 = inflamasi berat, kemerahan, udem, ulserasi dan ada perdarahan spontan.

Keparahan inflamasi gingiva secara klinis dapat ditentukan dari hasil skor indeks gingiva dengan kriteria sebagai berikut :

- 0,1 – 1,0 = gingivitis ringan
- > 1,0 – 2,0 = gingivitis sedang
- > 2,0 – 3,0 = gingivitis berat

2. *Bleeding on Probing*(BOP)

Menilai persentase perdarahan gingiva setelah dilakukan probing dengan probe periodontal. Pengukurannya dilakukan dengan cara prob dimasukan

sedalam 1 mm ke dalam sulkus gingiva pada permukaan distovestibular gigi. Prob kemudian dijalankan perlahan-lahan sepanjang sulkus ke arah mesial sampai kepermukaan mesiovestibular. Pencatatan dilakukan 30 detik setelah probing dengan memberikan skor :

0 = bila tidak terjadi perdarahan

1 = bila terjadi perdarahan

Skor BOP : $\frac{\text{jumlah permukaan perdarahan}}{\text{jumlah sisi yang diperiksa}} \times 100\%$

2.2.3 Terapi gingivitis

Perawatan gingivitis sangat penting dilakukan karena gingivitis merupakan tahap awal penyakit gingiva, dapat berkembang menjadi penyakit periodontal yang lebih serius jika tidak ditangani dengan baik (Chen, 2024). *Initial therapy* dalam perawatan gingivitis dilakukan untuk mengatasi peradangan pada gingiva dengan tujuan untuk mengurangi bakteri penyebab dan memulai pemulihan jaringan gingiva. Salah satu metode yang efektif dalam perawatan gingivitis ini adalah *scaling root planing* (Faizah & Anindhita, 2021).

Scaling Root Planing merupakan dua prosedur yang sering digunakan dalam kedokteran gigi secara mekanis, terutama dalam perawatan penyakit periodontal. *Scaling* merupakan prosedur perawatan untuk menghilangkan plak dan kalkulus dari permukaan gigi. *Scaling* bertujuan mencegah perkembangan penyakit periodontal dengan membersihkan bakteri dan sisa makanan yang dapat memicu gingivitis dan pembentukan karang gigi (Prihandini & Faizah,

2022). *Root planing* merupakan prosedur lanjutan dari *scaling*, yang bertujuan untuk menghaluskan permukaan akar gigi (Cobb & Sottosanti, 2021).

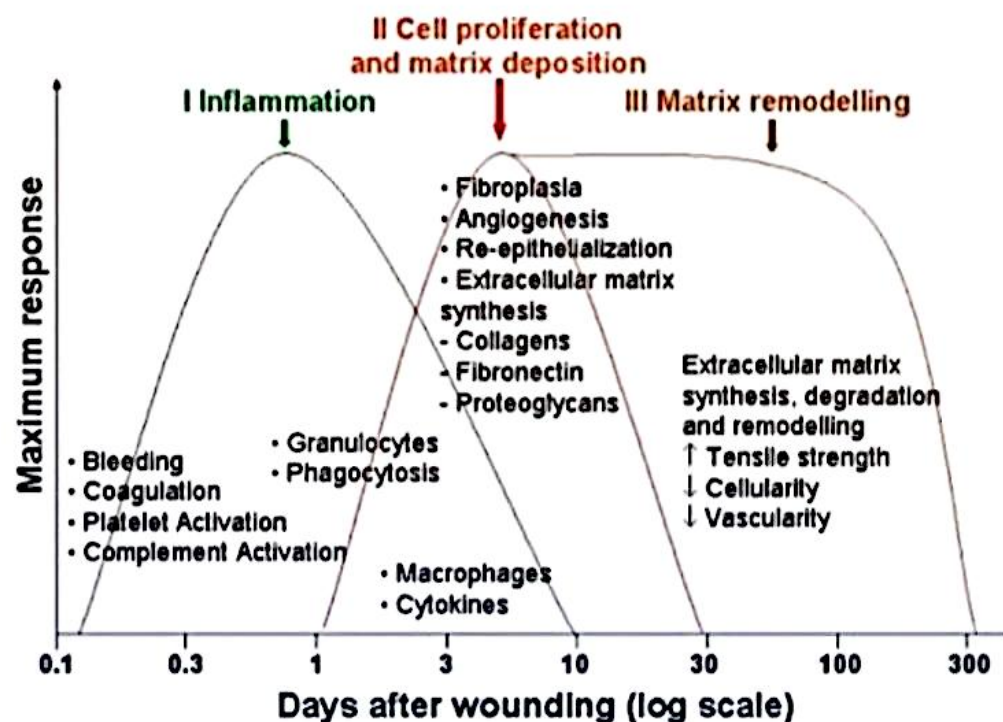
Scaling dapat dilakukan dengan dua teknik yaitu manual dan menggunakan *ultrasonic scaler*. *Scaling* manual merupakan prosedur dalam perawatan periodontal yang dilakukan untuk menghilangkan plak dan kalkulus menggunakan alat manual yaitu *sickle scaler*, yang lebih umum digunakan untuk *scaling* supragingiva. *Scaling* manual dilakukan sampai permukaan gigi terbebas dari kalkulus dengan bantuan alat seperti sonde (Krismariono, 2018). *Scaling* manual efektif dalam mengurangi kedalaman *probing* pada *pocket* periodontal sedang dan parah. Namun juga memiliki kekurangan, *scaler* manual dapat mengakibatkan hilangnya substansi akar karena instrumentasi yang berlebihan (Sabatini *et al.*, 2024).

Penggunaan *ultrasonic scaler* dalam kasus gingivitis maupun periodontitis dapat memberikan hasil yang efektif dalam membersihkan plak dan kalkulus. *Ultrasonic scaler* mampu membersihkan kalkulus lebih cepat, membuat permukaan gigi yang telah dilakukan *scaling* lebih halus tanpa menghilangkan jaringan keras gigi, dan dapat menjangkau area yang sulit dijangkau dengan *scaler* manual, seperti daerah interdental dan subgingiva (Karamoy *et al.*, 2019). Selain itu, penggunaan *ultrasonic scaler* cenderung menyebabkan lebih sedikit trauma pada jaringan lunak dibandingkan dengan *scaling* manual. Akan tetapi, kepekaan *ultrasonic scaler* dalam mendeteksi sisa kalkulus tidak sebaik *scaler* manual, sehingga biasanya setelah melakukan *scaling* menggunakan *ultrasonic scaler*, tetap dianjurkan untuk melakukan SRP dengan *scaler* manual (Krismariono, 2018).

Perawatan secara biologis dapat diberikan untuk mendukung penyembuhan gingivitis setelah dilakukan *scaling root planing*. Perawatan biologis ini salah satunya dengan pemberian kolagen sebagai terapi antiinflamasi yang dapat mengurangi gejala gingivitis. Kolagen berperan dalam proses penyembuhan luka dan regenerasi jaringan melalui stimulasi sintesis kolagen di dalam tubuh yang penting untuk memperbaiki kerusakan pada jaringan ikat dan gingiva (Handini *et al.*, 2021).

2.3. Mekanisme Penyembuhan Jaringan pada Gingivitis

Penyembuhan jaringan pada gingivitis melalui empat fase utama yang terdiri dari fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling.



Gambar 2. 5 Fase penyembuhan jaringan (Smith et al., 2019)

1. Fase hemostasis

Fase hemostasis merupakan tahap pertama dalam penyembuhan jaringan yang dimulai segera setelah ada kerusakan pada jaringan epitel gingiva untuk mencegah kehilangan darah dan melindungi jaringan gingiva dari kerusakan lebih lanjut. Pembuluh darah kecil pada gingiva mengalami penyempitan (vasokonstriksi) sementara untuk mengurangi kehilangan darah. Pembuluh darah kemudian akan mengalami pelebaran (vasodilatasi) sekitar 5–10 menit pasca kontriksi, sehingga trombosit dan leukosit akan bermigrasi ke matriks sementara (Primadina *et al.*, 2019). Trombosit akan mengalami degranulasi dan terjadi aktivasi faktor-faktor koagulasi yang menghasilkan fibrin sehingga merangsang sel-sel inflamasi dan membunuh bakteri (Ricardo dan Oktariana, 2024). Platelet kemudian melepaskan faktor pertumbuhan seperti *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β) ke area gingiva untuk mempersiapkan jaringan memasuki fase inflamasi (Meliawati *et al.*, 2022).

2. Fase inflamasi

Fase inflamasi berlangsung segera setelah terjadinya fase hemostasis sampai hari ke-3. Fase inflamasi ditandai dengan peningkatan jumlah neutrofil pada area terinflamasi. Neutrofil merupakan jenis leukosit yang berperan sebagai fagosit utama terhadap bakteri ekstraseluler dalam sistem pertahanan tubuh. Neutrofil berfungsi melawan infeksi dan membersihkan debris matriks ekstraseluler dan benda-benda asing (Martini, 2017; Primadina *et al.*, 2019). Saat fase inflamasi leukosit dan makrofag menghancurkan bakteri, membersihkan area inflamasi dari sel debris, dan lokasi inflamasi akan diinfiltrasi oleh sel host (Sunarjo *et al.*, 2019).

Neutrofil memproduksi dan melepaskan berbagai sitokin pro-inflamasi untuk mengaktifkan dan mempertahankan respon inflamasi. Sitokin pro-inflamasi ini terdiri dari *Interleukin-1 Beta* (IL-1 β), *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- α), dan *Interleukin-6* (IL-6). Sitokin IL-1 β dan TNF- α dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan berperan dalam perpanjangan respon imun alami (Widjaja *et al.*, 2023). Sitokin IL-6 berperan dalam mempertahankan respon inflamasi dan berkontribusi pada kerusakan jaringan periodontal melalui aktivasi enzim proteolitik (Winiati *et al.*, 2024). Sekresi sitokin ini membantu tubuh melawan infeksi tetapi juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan jika respon inflamasi tidak terkendali (Tetan-El *et al.*, 2021).

Sitokin IL-1 β dan TNF- α dapat merangsang fibroblas untuk memproduksi lebih banyak enzim kolagenase yang memecah kolagen dalam matriks ekstraseluler. Sitokin ini membantu mengarahkan sel-sel imun ke lokasi infeksi dengan menghilangkan patogen dan mengatasi kerusakan jaringan. Aktivitas kolagenase yang berlebihan akan mempercepat degradasi kolagen sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan pada kondisi seperti gingivitis (Putra *et al.*, 2021).

Histopatologi sampel jaringan gingiva yang meradang menunjukkan pembuluh darah dan serat kolagen yang melebar serta sel-sel inflamasi tersebar di jaringan (Ermawati *et al.*, 2021). Tingkat kehilangan kolagen merupakan penanda utama perkembangan penyakit periodontal. Kolagen dalam fokus peradangan dihancurkan hingga 70% selama proses penyakit. Ekspresi kolagen tipe I pada gingiva yang meradang menurun dibandingkan dengan jaringan sehat (Klewin-Steinböck dan Wyganowska, 2023).

3. Fase proliferasi

Fase proliferasi berlangsung pada hari ke-3 hingga hari ke-21 setelah terjadinya inflamasi. Proses penting dalam proliferasi adalah pembentukan jaringan granulasi (Sunarjo *et al.*, 2019). Jaringan granulasi merupakan jaringan sementara yang terbentuk di lokasi peradangan, terdiri dari sel-sel fibroblas, pembuluh darah baru (angiogenesis), dan *extracellular matrix* (ECM) yang baru. Fibroblas merupakan sel utama yang terlibat dalam pembentukan jaringan granulasi (Ermawati *et al.*, 2021).

Tahap awal fase proliferasi, fibroblas bermigrasi ke area yang inflamasi kemudian mulai melakukan sintesis ECM, termasuk kolagen, elastin, dan glikosaminoglikan. Kolagen ini yang menjadi komponen utama dalam ECM yang memberikan kekuatan dan stabilitas pada jaringan yang akan sembuh (Primadina *et al.*, 2019). Kolagen tipe III diproduksi dalam jumlah besar pada tahap proliferasi ini (Kusnadi *et al.*, 2024). Kepadatan serabut kolagen menjadi indikator pada fase proliferasi ini, dimana kolagen dibentuk sejak hari ke-3 dan akan tampak nyata jumlahnya di hari ke-7 setelah terjadinya inflamasi (Ermawati *et al.*, 2021).

Kolagen dapat mengikat TGF- β dalam matriks ekstraseluler dan mengarahkan pelepasannya saat diperlukan sehingga mempercepat proses penyembuhan gingivitis. *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β) merupakan faktor pertumbuhan utama yang pada gilirannya, merangsang fibroblas untuk menghasilkan lebih banyak kolagen dan mengatur integritas matriks ekstraseluler yang baru terbentuk (Diller dan Tabor, 2022). Kolagen juga berperan dalam proses angiogenesis yang sangat penting untuk menyediakan

oksigen dan nutrisi ke jaringan yang sembuh. Faktor pertumbuhan seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) diperlukan untuk pembentukan pembuluh darah baru yang akan memberikan dukungan vaskular bagi fibroblas dan sel-sel lainnya yang berperan dalam penyembuhan (Imai *et al.*, 2019).

4. Fase remodeling

Fase remodeling dalam penyembuhan gingivitis merupakan tahap lanjut setelah fase inflamasi dan proliferasi yang terjadi pada hari ke-21 hingga 1,5 tahun (Sunarjo *et al.*, 2019). Jaringan yang terbentuk selama penyembuhan termasuk jaringan granulasi mulai dimodifikasi dan diperbaiki untuk membentuk jaringan yang lebih stabil dan permanen. Saat fase remodeling, kolagen yang telah disintesis pada fase proliferasi akan mengalami perbaikan dan pematangan untuk membentuk serat kolagen yang lebih kuat dan terorganisir (Mathew-Steiner *et al.*, 2021). Kolagen yang terbentuk selama fase proliferasi dan remodeling awal bisa bersifat berlebih dan terdistribusi secara acak sehingga untuk mendapatkan jaringan yang lebih stabil dan teratur, sebagian kolagen ini akan dihilangkan dan digantikan dengan kolagen yang lebih terorganisir (Primadina *et al.*, 2019).

Matrix Metalloproteinase (MMP) membantu dalam pemecahan kolagen tipe I dan III yang sudah tidak diperlukan dan memungkinkan fibroblas mengorganisir kolagen baru yang lebih terstruktur (Smith *et al.*, 2019). Regulasi TGF- β dan kolagen terjadi pada fase remodeling ini. *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β) mengatur ekspresi gen yang mengkode kolagen dan enzim MMP sehingga mempengaruhi keseimbangan antara sintesis kolagen baru dan degradasi kolagen yang sudah ada (Marconi *et al.*, 2021). Proses *cross-linking*

terjadi setelah kolagen disintesis, menghubungkan serat-serat kolagen melalui ikatan kimia yang lebih kuat. *Cross-linking* membantu memperkuat jaringan yang sembuh dan meningkatkan daya tahan terhadap stres mekanik, yang pada gilirannya mempercepat proses penyembuhan (Rohani dan Purwoko, 2021).

2.4. Respon Imun pada Gingivitis

Gingivitis merupakan inflamasi yang terjadi pada jaringan gingiva, umumnya disebabkan oleh akumulasi plak bakteri di sekitar margin gingiva. Plak ini mengandung produk-produk mikroba, termasuk lipopolisakarida (LPS), yang memicu respon host melalui aktivasi sistem imun bawaan dan adaptif. Respon awal inflamasi melibatkan peningkatan permeabilitas vaskular yang memungkinkan migrasi neutrofil ke area yang terinfeksi untuk melawan patogen. Studi terbaru menunjukkan bahwa aktivitas neutrofil ini berperan ganda yaitu melindungi jaringan dari invasi bakteri sekaligus berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan jika tidak terkontrol (Smith *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2021).

Respon imun pada gingivitis melibatkan mekanisme kompleks antara sistem imun bawaan dan adaptif. Sistem imun bawaan, yang merupakan lini pertahanan pertama, memulai proses inflamasi melalui aktivasi neutrofil, makrofag, dan sel dendritik yang memfagosit patogen dan mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α (Johnson *et al.*, 2021). Pada saat yang sama, sistem imun adaptif melibatkan aktivasi sel T dan B yang menghasilkan sitokin dan antibodi untuk mengeliminasi patogen secara spesifik. Meskipun tujuan utama respon imun adalah melindungi jaringan gingiva dari infeksi, peradangan yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan destruksi jaringan

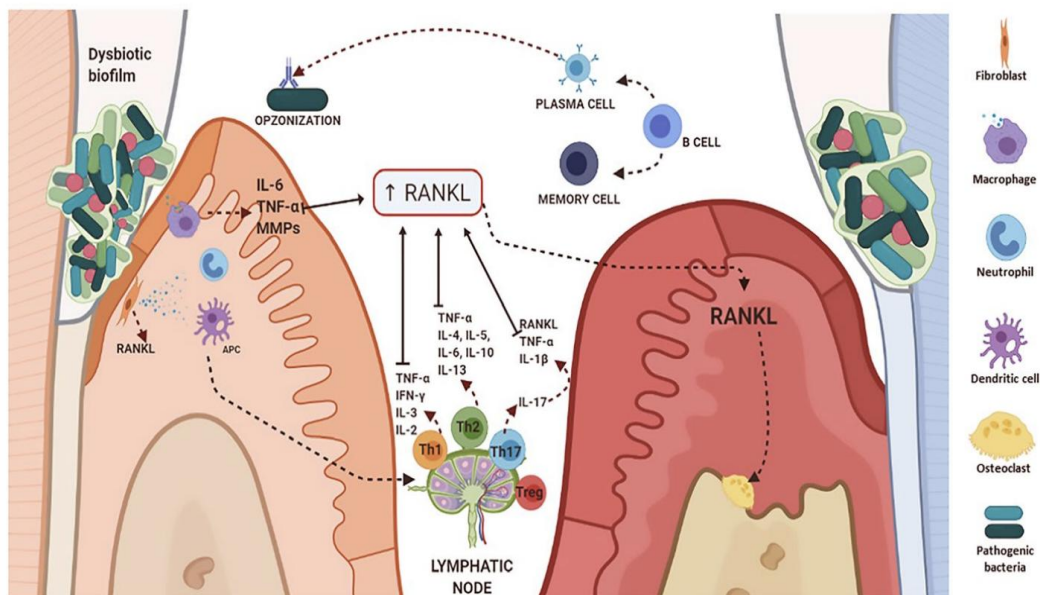
periodontal melalui peningkatan aktivitas enzim seperti MMPs, terutama MMP-8 (Chen *et al.*, 2022).

Respon imun bawaan merupakan garis pertahanan pertama terhadap bakteri penyebab gingivitis. Proses ini dimulai dengan aktivasi neutrofil, yang bermigrasi ke lokasi infeksi dan menghasilkan enzim proteolitik seperti elastase dan kolagenase untuk membunuh bakteri patogen. Selain itu, neutrofil melepaskan spesies oksigen reaktif (ROS) untuk menghancurkan mikroorganisme. Makrofag yang diaktifkan juga memproduksi sitokin proinflamasi, seperti TNF- α dan IL-1 β , yang berfungsi merekrut lebih banyak sel imun ke lokasi infeksi dan meningkatkan respon inflamasi (Brown *et al.*, 2020; Miller *et al.*, 2021). Sel dendritik, di sisi lain, berperan dalam pengambilan antigen dan presentasi antigen kepada limfosit T, yang merupakan penghubung antara imun bawaan dan adaptif (Smith *et al.*, 2022). Setelah aktivasi imun bawaan, respon imun adaptif dipicu melalui interaksi yang kompleks antara *antigen-presenting cells* (APCs) dan limfosit T. APCs, seperti sel dendritik dan makrofag, memproses antigen dan mempresentasikannya kepada limfosit T melalui molekul *major histocompatibility complex* (MHC). Sel T helper (Th) memiliki peran sentral dalam mengatur respon inflamasi dengan menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , yang meningkatkan aktivitas sel imun lainnya. Di sisi lain, sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dihasilkan oleh subpopulasi Th2 dan T regulator untuk mengurangi inflamasi dan mencegah kerusakan jaringan berlebih (Anderson *et al.*, 2021; Lee & Kim, 2022).

Sel T juga merangsang aktivasi limfosit B melalui interaksi molekuler yang melibatkan ligan CD40 pada sel T dengan reseptor CD40 pada limfosit B.

Aktivasi ini memicu proliferasi dan diferensiasi limfosit B menjadi sel plasma, yang secara aktif menghasilkan antibodi spesifik terhadap antigen patogen penyebab gingivitis. Antibodi ini berfungsi untuk menetralkan patogen, memfasilitasi opsonisasi, dan meningkatkan fagositosis oleh makrofag dan neutrofil. Mekanisme ini sangat penting dalam memperkuat imunitas adaptif, terutama dalam lingkungan inflamasi kronis seperti gingivitis, di mana keberadaan antigen bakteri yang terus-menerus dapat merangsang respon imun yang lebih intensif (Smith *et al.*, 2022; Brown *et al.*, 2023).

Sitokin memainkan peran kunci dalam patogenesis gingivitis dengan mengatur respon imun dan proses inflamasi pada jaringan gingiva. Respon imun pada gingivitis dimediasi oleh sitokin proinflamasi, seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, yang dihasilkan oleh sel imun bawaan seperti neutrofil dan makrofag. TNF- α mempromosikan rekrutmen sel imun ke area inflamasi dengan meningkatkan ekspresi molekul adhesi vaskular seperti ICAM-1 dan VCAM-1 pada endotel. IL-1 β merangsang pelepasan enzim proteolitik seperti MMPs yang berkontribusi pada degradasi matriks ekstraseluler, sedangkan IL-6 memperkuat respon inflamasi dengan menginduksi produksi protein fase akut. Interaksi kompleks antara sitokin-sitokin ini menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, rekrutmen leukosit, dan pelepasan mediator inflamasi tambahan, sehingga memperburuk inflamasi (Chen *et al.*, 2021; Smith *et al.*, 2022; Johnson *et al.*, 2023)



Gambar 2. 6Imunitas adaptif dan bawaan dalam proses penyakit periodontal (Becerra et al., 2022)

Gingivitis kronis terjadi ketidakseimbangan antara sitokin proinflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan IL-6 , dengan sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan $\text{TGF-}\beta$, berkontribusi pada destruksi jaringan yang signifikan. Sitokin proinflamasi yang dilepaskan oleh sel imun bawaan dan adaptif meningkatkan aktivitas enzim seperti MMP-8 , yang menyebabkan degradasi kolagen di matriks ekstraseluler. Pada kondisi fisiologis terjadi aktivitas MMP-8 diatur secara ketat oleh jaringan inhibitor metaloproteinase yang disebut *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs). Pada gingivitis, peningkatan stimulasi inflamasi oleh mediator seperti $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$ memulai mekanisme patologis yang kompleks. Mediator ini mengaktifasi jalur *transkripsi nuklir faktor kappa-B* ($\text{NF-}\kappa\text{B}$), yang secara langsung meningkatkan ekspresi gen untuk MMP-8 . MMP-8 , yang diproduksi terutama oleh neutrofil, berfungsi untuk mendegradasi kolagen tipe I dan III di *matriks ekstraseluler*. Proses ini menyebabkan penurunan stabilitas

struktur jaringan gingiva. IL-1 β dan TNF- α meningkatkan permeabilitas vaskular dan rekrutmen lebih banyak neutrofil ke area yang terinfeksi, yang pada gilirannya memperparah destruksi jaringan melalui pelepasan MMP-8 tambahan. (Chen *et al.*, 2022; Johnson *et al.*, 2023).

Ketidakseimbangan antara aktivitas MMP-8 dan TIMPs menjadi penyebab utama kerusakan jaringan gingiva pada gingivitis kronis (Chen *et al.*, 2022; Johnson *et al.*, 2023). Dalam ketidakseimbangan ini berkontribusi pada destruksi jaringan gingiva, yang ditandai dengan degradasi matriks ekstraseluler dan peningkatan migrasi sel inflamasi ke lokasi infeksi. Selain itu, aktivitas MMP-8 yang tidak terkontrol juga dapat menghambat proses regenerasi jaringan melalui pengurangan kolagen baru yang diperlukan untuk penyembuhan (Miller *et al.*, 2021; Brown *et al.*, 2020).

Penghambatan aktivitas MMP-8 menjadi target potensial dalam terapi untuk mengurangi destruksi jaringan pada gingivitis. Secara mekanisme, penghambatan MMP-8 dapat dicapai melalui berbagai pendekatan, termasuk penggunaan inhibitor spesifik seperti TIMPs yang secara alami mengatur aktivitas MMPs. Selain itu, modulasi ekspresi gen MMP-8 melalui penghambatan jalur sinyal NF- κ B juga telah dipelajari. Jalur ini dapat diintervensi menggunakan agen antiinflamasi, seperti kortikosteroid atau senyawa bioaktif alami, termasuk flavonoid dan polifenol. Studi terbaru menunjukkan bahwa penggunaan agen imunomodulator, seperti IL-10 dan TGF- β , dapat memberikan efek sinergis dalam menekan aktivitas MMP-8 sekaligus mempercepat proses regenerasi jaringan gingiva (Smith *et al.*, 2023; Chen *et al.*, 2022).

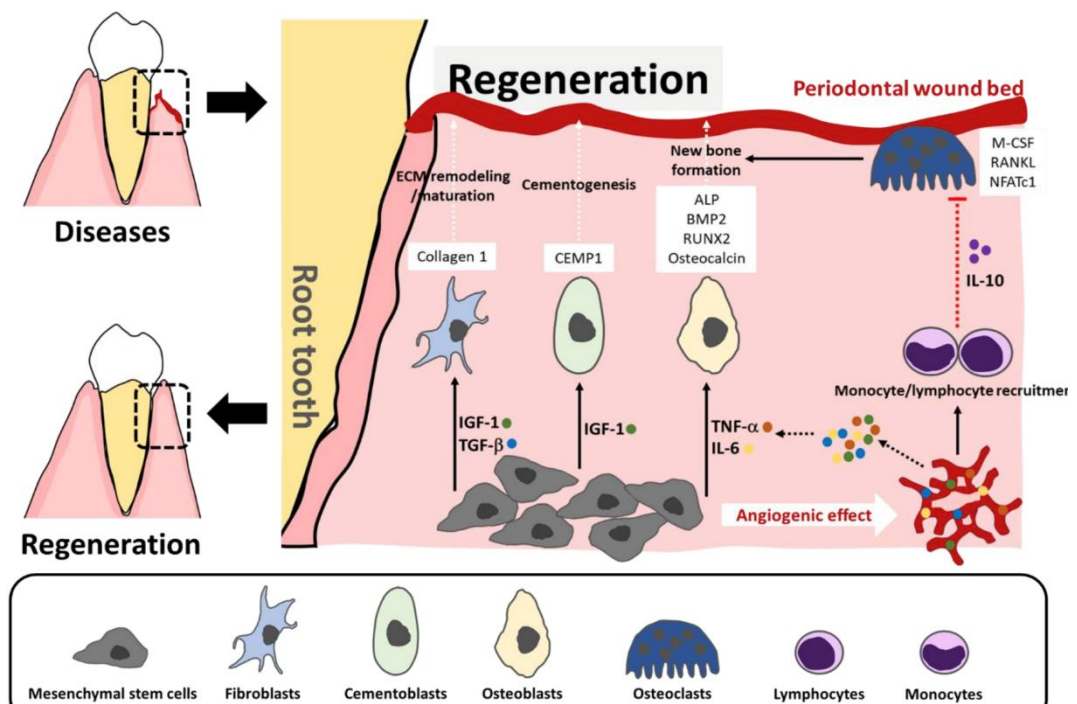
Sitokin antiinflamasi seperti IL-10 berfungsi untuk menghambat aktivasi jalur NF- κ B, yang merupakan regulator utama inflamasi, dan menginduksi makrofag menjadi fenotipe antiinflamasi (M2). Di sisi lain, TGF- β merangsang produksi kolagen oleh fibroblas gingiva dan menekan aktivitas proteolitik yang merusak jaringan gingiva. Oleh karena itu, terapi yang berfokus pada modulasi sitokin untuk menyeimbangkan respon inflamasi dan mendukung regenerasi jaringan menjadi pendekatan potensial untuk mengendalikan inflamasi periodontal (Chen *et al.*, 2021; Smith *et al.*, 2022; Johnson *et al.*, 2023).

IL-10 adalah sitokin antiinflamasi yang memainkan peran kritis dalam menjaga homeostasis imun, terutama dengan mencegah kerusakan jaringan berlebih akibat inflamasi. IL-10 diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk sel T regulator (Tregs), makrofag, dan sel dendritik. Pada gingivitis, IL-10 menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan tumor TNF- α melalui penghambatan jalur NF- κ B. Penghambatan ini mencegah aktivasi lebih lanjut dari sel efektor imun dan mengurangi kerusakan jaringan akibat ROS dan enzim proteolitik oleh neutrofil (Smith *et al.*, 2022).

IL-10 juga meningkatkan aktivitas sel T regulator yang mengontrol respon imun melalui ekspresi FOXP3, faktor transkripsi yang khas pada Tregs. Selain itu, IL-10 berperan dalam reprogramming makrofag menuju fenotipe antiinflamasi (M2), yang mendukung penyembuhan jaringan melalui produksi faktor regeneratif seperti TGF- β . Studi terbaru menunjukkan bahwa kadar IL-10 yang rendah pada gingivitis kronis berhubungan dengan destruksi jaringan yang lebih parah akibat peradangan yang tidak terkontrol (Chen *et al.*, 2021; Johnson *et al.*, 2023).

TGF- β adalah sitokin pleiotropik yang memainkan peran sentral dalam regulasi respon imun dan penyembuhan jaringan pada gingivitis. Dalam konteks imun, TGF- β menginduksi diferensiasi sel T regulator (Tregs), yang memainkan peran penting dalam menjaga toleransi imun melalui penghambatan aktivitas sel T efektor proinflamasi. Proses ini melibatkan penghambatan jalur sinyal NF- κ B, yang secara langsung menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, serta meningkatkan ekspresi faktor transkripsi FOXP3, yang menjadi penanda khas Tregs (Smith *et al.*, 2022).

TGF- β juga memodulasi aktivitas makrofag dengan mengarahkan mereka ke fenotipe anti-inflamasi (M2), yang menghasilkan sitokin seperti IL-10 untuk mengurangi inflamasi kronis (Anderson *et al.*, 2023). Dalam regenerasi jaringan, TGF- β merangsang fibroblas gingiva untuk memproduksi kolagen tipe I dan III, yang menjadi komponen utama matriks ekstraseluler. TGF- β juga menghambat aktivitas MMP-8, enzim yang bertanggung jawab atas degradasi kolagen, sehingga mendukung regenerasi jaringan gingiva yang efektif (Miller *et al.*, 2021). Aktivasi TGF- β dari bentuk tidak aktifnya diatur melalui interaksi dengan integrin pada permukaan sel target, memastikan aktivitas TGF- β di lokasi yang diperlukan (Chen *et al.*, 2021; Johnson *et al.*, 2023).



Gambar 2. 7 Mekanisme Regenerasi periodontal (Binlateh et al., 2022)

2.5. IL-10

IL-10 merupakan sitokin dengan sifat pleiotropik yang berperan penting sebagai agen antiinflamasi dan immunosupresif. Molekul ini dihasilkan oleh berbagai jenis sel imun, baik dari jalur imun bawaan maupun adaptif, seperti sel dendritik, makrofag, sel mast, sel natural killer, eosinofil, neutrofil, sel B, sel T CD8+, serta sub tipe sel T lainnya, termasuk TH1, TH2, TH17, dan sel T regulator. IL-10 memiliki peran krusial dalam proses diferensiasi dan fungsi sel T regulator, suatu jenis sel T yang baru dipahami perannya. Sel ini berpotensi memainkan peran signifikan dalam mengatur respons imun dan mempertahankan toleransi imunologis dalam tubuh (Mollazadeh *et al.*, 2019). Keluarga sitokin yang terkait dengan IL-10 mencakup berbagai anggota. Anggota subkeluarga IL-20, yang termasuk dalam keluarga IL-10, terdiri dari IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, dan IL-26 (Jin Tengchuan and Yin Qian, 2019). IL-10 sebagai sitokin

imunosupresif yang paling penting, dengan kemampuannya untuk mengurangi peradangan dan mendukung proses penyembuhan luka di area perifer (Burmeister and Marriott, 2018).

IL-10 juga memiliki peran esensial dalam mengatur respons imun untuk mencegah kerusakan jaringan akibat inflamasi yang berlebihan (Ng *et al.*, 2013; Saraiva *et al.*, 2021). IL-10 bekerja dengan menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan *interferon-gamma* (IFN- γ) (Ng *et al.*, 2013; Neurath & Kesting, 2024). Selain itu, IL-10 juga mengatur aktivitas berbagai jenis sel imun, termasuk makrofag, sel T, dan sel B, untuk mendukung toleransi imunologis dan homeostasis sistem imun (Saraiva & O'Garra, 2010; Oft., 2019).

IL-10 memiliki peran yang signifikan dalam mencegah patologi inflamasi (Sabat *et al.*, 2010; Neurath & Kesting, 2024). Sitokin ini mengatur respons imun tubuh terhadap patogen dan mencegah peradangan yang berlebihan melalui pengikatan pada reseptor IL-10 (IL-10R) (Iyer & Cheng, 2012; Oft., 2019). Dalam konteks gingivitis, IL-10 menghambat aktivasi sel T efektor dan makrofag, sehingga menekan produksi sitokin proinflamasi seperti IFN- γ , IL-1, TNF, dan IL-6 (Neurath & Kesting, 2024; Saraiva *et al.*, 2021). Rendahnya ekspresi IL-10 dikaitkan dengan imunopatologi dan peningkatan risiko penyakit inflamasi (Iyer & Cheng, 2012; Wei *et al.*, 2019). Tikus yang kekurangan IL-10 menunjukkan respons peradangan berlebihan serta lebih rentan terhadap gingivitis akibat infeksi *Porphyromonas gingivalis* (Sasaki *et al.*, 2008; Ricardo *et al.*, 2024).

Gingivitis dipicu oleh lipopolisakarida dari bakteri yang merangsang produksi sitokin inflamasi (Gamonal *et al.*, 2000; Yang *et al.*, 2023). IL-10

mengurangi produksi sitokin seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ , dan TNF- α , yang semuanya memainkan peran utama dalam peradangan (Ricardo *et al.*, 2024). Kekurangan IL-10 dapat mempercepat kerusakan tulang alveolar, sebagaimana ditunjukkan dalam penelitian pada manusia dan in vivo (Hirose *et al.*, 2001; Wei *et al.*, 2019). Dengan demikian, IL-10 berperan penting dalam menjaga kesehatan gigi dan mencegah kerusakan tulang periodontal (Al-Rasheed *et al.*, 2003; Preshaw & Taylor, 2019).

2.6. TGF- β

Transforming Growth Factor- β adalah kelompok sitokin dengan berbagai fungsi yang berperan penting dalam mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel, mengontrol siklus sel, serta mendukung proses perbaikan jaringan (Li, 2020). Penyembuhan jaringan gingiva pada kasus gingivitis, peran TGF- β dapat dijelaskan melalui modulasi respons inflamasi. TGF- β memiliki efek pleiotropik pada sistem kekebalan, berfungsi sebagai immunosupresan dalam beberapa situasi dan bersifat pro inflamasi dalam situasi lain. Pada tahap awal penyembuhan, TGF- β membantu merekrut sel-sel inflamasi ke area yang terluka. Namun, pada tahap berikutnya, TGF- β berperan dalam menekan respons inflamasi yang berlebihan, mendukung transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi (Aisyah *et al.*, 2019).

TGF- β berperan dalam mengatur proliferasi dan diferensiasi sel, menjadikannya sitokin penting dalam proses penyembuhan luka, perombakan jaringan, dan regenerasi. Selain itu, TGF- β meningkatkan sintesis molekul matriks ekstraseluler dengan merangsang berbagai jenis sel. Sitokin juga dapat menginduksi *fenotipe fibroblast formatif*, yang berfungsi untuk memproduksi

matriks jaringan ikat dalam proses penyembuhan dan regenerasi jaringan (Endah *et al.*, 2021).

TGF- β diketahui memiliki peran utama dalam mengatur metabolisme kolagen, baik dalam kondisi fisiologis normal maupun patologis, seperti pada kasus periodontitis. Peran ini mencakup pengendalian sintesis dan degradasi kolagen, yang penting dalam mempertahankan keseimbangan jaringan serta respon terhadap peradangan dan kerusakan jaringan (Goodman dan Savage-Dunn, 2022). TGF- β diatur oleh 33 gen berbeda dan tersebar di hampir seluruh jaringan tubuh. Fungsi biologis TGF- β aktif saat berikatan dengan kompleks heteromerik yang memiliki reseptor TGF- β tipe I dan tipe II. Reseptor tipe I dan II TGF- β diregulasi saat luka sembuh dan regenerasi jaringan periodontal (Checchi *et al.*, 2020).

Salah satu peran penting TGF- β adalah mengatur peradangan. TGF- β bekerja mengurangi peradangan setelah fase akut infeksi atau cedera. Ia bisa menghambat sel-sel inflamasi seperti makrofag, mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi (seperti TNF- α , IL-1), dan meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi (seperti IL-10 dan TGF- β) untuk menghentikan peradangan. Selain itu, TGF- β juga berperan dalam mengatur respon kekebalan tubuh dengan mengubah aktivitas sel T dan sel B. Sebagai contoh, TGF- β bisa mempengaruhi perbedaan sel T menjadi tipe yang menghambat peradangan dan mendukung penyembuhan jaringan (Aisyah *et al.*, 2019).

Pada tahap awal peradangan gingivitis, penumpukan plak bakteri di tepi gusi memicu respon imun lokal, di mana sel-sel imun seperti makrofag dan limfosit mulai aktif melawan infeksi. Level TGF- β meningkat untuk membantu

mengatur dan menyeimbangkan peradangan dengan menghambat pertumbuhan sel T pro-inflamasi serta mendukung proses diferensiasi sel T regulator (Treg) yang berfungsi mengurangi respons inflamasi (Wulandari *et al.*, 2021). Pada fase inflamasi yang sedang berlangsung, di mana peradangan menjadi jelas ditandai oleh warna kemerahan, pembengkakan, dan perdarahan pada gusi, tingkat TGF- β tetap tinggi atau bahkan meningkat lagi (Malaha *et al.*, 2023).

Setelah peradangan berhasil dikendalikan tubuh memasuki fase pemulihan di mana regenerasi jaringan gingiva yang rusak berlangsung secara aktif. Tingkat TGF- β tetap tinggi, tetapi perlahan-lahan berkurang seiring proses penyembuhan. TGF- β membantu pertumbuhan dan pengembangan fibroblas menjadi miofibroblas, yang nantinya memproduksi kolagen untuk memulihkan jaringan. Saat jaringan gingiva pulih, pada tahap pemeliharaan dan keseimbangan, jumlah produksi TGF- β menurun hingga mencapai level normal. Penurunan ini menjamin bahwa jaringan tetap dapat bergerak dengan baik dan berfungsi tanpa kelebihan kolagen atau kondisi fibrosis (Mutia *et al.*, 2022).

Selama proses penyembuhan gingivitis, TGF- β mempengaruhi berbagai jenis sel target yang terlibat dalam perbaikan dan pemeliharaan jaringan gingiva. Sel sasaran utama adalah fibroblas, yang dirangsang oleh TGF- β untuk menghasilkan kolagen tipe I dan III serta komponen matriks ekstraseluler lainnya, sehingga dapat memperkuat dan memperbaharui struktur jaringan gingiva (Dongmo *et al.*, 2023). Pada penelitian yang dilakukan oleh (Mutia, 2022). Kadar TGF- β dalam penyembuhan luka pada fase proliferasi dan remodeling dalam kelompok kontrol pada pengamatan pada hari ke-12, 18, dan 24 sebesar 240,4 mg/mL (Mutia, 2022).

2.7. MMP-8

Matriks metalloproteinase-8 adalah enzim utama berupa enzim proteolitik yang terdeteksi didalam jaringan periodontal karena peradangan yang bersumber dari neutrofil yang degranulasi (Zalewska *et al.*, 2024). MMP-8 merupakan protease neutrofil yang dapat memecah banyak susbtrat seperti kolagen dan sitokin (Sirniö *et al.*, 2018). MMP-8 disebut sebagai kolagenase tipe 2 yang dikatakan menjadi biomarker untuk periodontitis di dalam saliva mulut yang dimana merupakan yang sangat berharga dalam mengobati periodontitis (Luchian *et al.*, 2022). Kolagenase merupakan suatu metalloproteinase yang dapat memecah molekul dalam sel (Maulina, 2021).

MMP-8 juga berfungsi sebagai fasilitasi perpindahan neutrofil dari sirkulasi ke dalam jaringan termasuk dalam jaringan periodontal. MMP-8 memiliki peran penting dalam mendegradasi matriks ekstraseluler, termasuk kolagen fibrilar tipe I, II, III, dan protein lainnya seperti fibronectin, aggrekan, fibrinogen, dan α 2-makroglobulin. Aktivitas ini memungkinkan migrasi neutrofil ke jaringan yang rusak, mendukung proses inflamasi, penyembuhan luka, dan remodeling jaringan. Dalam jaringan gigi, MMP-8 merupakan enzim utama yang aktif pada dentin dan pulpa. Meski berperan dalam fungsi fisiologis, aktivitas berlebihan MMP-8 dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang signifikan, berkontribusi padaberbagai penyakit seperti periodontitis, rheumatoid arthritis,

asma, dan kanker. Oleh karena itu, enzim ini dianggap sebagai target potensial dalam terapi penyakit-penyakit tersebut (Zalewska *et al.*, 2024).

Gingivitis dimulai dari akumulasi biofilm bakteri di gigi atau bawah gusi, yang memicu kerusakan jaringan akibat interaksi antara bakteri dan sistem imun tubuh. Bakteri plak melepaskan sitokin, prostaglandin, enzim proteolitik, dan toksin yang merangsang respon imun, menyebabkan peradangan. Perkembangan gingivitis dipengaruhi oleh respons imun host/inang yang tidak mampu menghancurkan bakteri secara optimal. Aktivasi sel imun seperti monosit, makrofag, dan neutrofil menyebabkan sekresi mediator inflamasi (IL-1, IL-6, MMPs) yang merusak kolagen dan jaringan periodontal. MMP-8, sebagai biomarker utama kerusakan jaringan, terdeteksi dalam cairan oral dan diproduksi oleh neutrofil serta sel-sel lainnya seperti fibroblas dan makrofag (Hayati *et al.*, 2023).

Ketika gingiva mengalami peradangan maka produksi dari MMP-8 yang akan memecah jaringan ikat pada gingiva yang dimana bisa dikatakan jika kadar MMP-8 tinggi maka akan membuat kerusakan pada gingiva yang nantinya akan timbul penyakit gingivitis. Dalam hal ini MMP-8 bisa disebut sebagai penanda, pendeteksi adanya penyakit gingivitis atau tidaknya dalam mulut (Luchian *et al.*, 2022). MMP-8 ditemukan pada cairan gingiva dimana makin dalam poket gingiva yang akan membuat meningkatnya konsentrasi MMP-8 di saliva yang di temukan. Selain itu, konsentrasi MMP-8 menurun di saliva saat dilakukannya perawatan periodontal berupa perawatan laser ataupun bedah yang dikombinasi dengan penggunaan antibiotik oral yang nanti membuat terjadinya penurunan kadar

MMP-8 di saliva setelah 3 hingga 6 bulan setelah perawatan (Zalewska *et al.*, 2024).

2.8. Saliva Sebagai Media Diagnostik

Saliva adalah cairan biologis oral yang bersifat asam (pH 6-7) yang disekresikan oleh tiga kelenjar saliva mayor (parotid, submandibular, sublingual) serta kelenjar saliva minor. Komposisi saliva terdiri dari 99% air, 0,3% protein, dan 0,2% zat organik maupun anorganik. Komponen anorganik meliputi natrium, kalium, kalsium, magnesium, klorida, dan karbonat, sedangkan komponen organiknya terdiri atas *amilase, peroksidase, lipase, musin, lisozim, laktoferin, kallikrein, cystatin*, hormon, serta faktor pertumbuhan. Pada individu sehat, volume sekresi saliva harian diperkirakan mencapai 0,5 hingga 1,5 liter (Kaczor *et al.*, 2018; Harthoorn *et al.*, 2020).

Saliva merupakan cairan biologis yang kaya informasi klinis, saliva memiliki potensi besar untuk digunakan dalam pendekatan baru diagnosis laboratorium dan klinis, termasuk pemantauan serta pengelolaan penyakit oral maupun sistemik. Keunggulannya meliputi kemudahan pengumpulan, penyimpanan, serta sifatnya yang ideal untuk deteksi dini karena mengandung berbagai biomarker spesifik. Biomarker ini memungkinkan pengujian multiplex yang sedang dikembangkan sebagai perangkat *point-of-care* (POC), tes cepat, serta format standar laboratorium klinis. Saliva dapat dianggap sebagai media diagnostik dinamis untuk mendiagnosis penyakit, memberikan prognosis, dan mendukung pengambilan keputusan klinis penting (Pardini *et al.*, 2020; Malathi *et al.*, 2021).

Saliva sebagai media diagnostik telah berkembang pesat dan berperan penting dalam bidang diagnostik molekuler. Hal ini mencakup pengembangan obat, farmakogenomik, serta penemuan biomarker untuk diagnosis penyakit oral dan sistemik. Sebagian besar biomarker yang ditemukan dalam darah dan urin juga dapat dideteksi dalam saliva. Dengan demikian, saliva dan sampel oral lainnya dapat digunakan untuk diagnosis berbagai penyakit sistemik dan oral. Selain itu, prosedur pengambilan saliva bersifat non-invasif, hemat biaya, dapat diandalkan, serta memberikan informasi mengenai status kesehatan rongga mulut maupun sistemik (Rathnayake *et al.*, 2019; Prodan *et al.*, 2021).

2.8.1. Penggunaan Saliva Sebagai Media Diagnosis Pada Penyakit Periodontal

Analisis saliva menawarkan alat yang bermanfaat untuk menilai status periodontal, memantau respons terhadap pengobatan, serta memprediksi perkembangan penyakit. Mediator inflamasi dalam saliva, seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , *elastase*, *aspartate*, dan *aminotransferase*, menjadi indikator penting dalam proses diagnosis. Penanda spesifik kerusakan jaringan dan ikat meliputi kolagen *telopectida*, MMP-9, *osteocalcin*, *proteoglikan*, serta *fibronectin* (Knight *et al.*, 2018; Giannobile *et al.*, 2020).

Selain itu, profil metabolik saliva dapat memberikan gambaran menyeluruh mengenai perubahan yang terkait dengan penyakit periodontal. Parameter ini mencakup enzim host seperti alkaline phosphatase, esterase, glucuronidase, dan aminopeptidase, serta prostaglandin E2 dan matrix metalloproteinase-8. Dipeptida seperti leucylisoleucine dan serylisoleucine, serta asam lemak tertentu, juga ditemukan memiliki hubungan erat dengan status

periodontal pasien (Mikkonen *et al.*, 2020). Saliva dikumpulkan dan dianalisis menggunakan susunan antibodi untuk mengukur kadar sitokin pro-inflamasi serta penanda lainnya. Data biomarker saliva ini kemudian dikorelasikan dengan tingkat biofilm plak klinis, radiografi, serta mikroba komprehensif menggunakan metode PCR kuantitatif. Biomarker seperti MMP-8 dan -9 meningkat secara signifikan pada subjek dengan periodontitis lanjut. Adjuvan biomarker ini bersama patogen periodontal *anaerob*, seperti *Porphyromonas gingivalis* atau *Treponema denticola*, menjadi model yang efektif untuk identifikasi penyakit periodontal (Ramseier *et al.*, 2019; Schmalz *et al.*, 2021).

Kerusakan jaringan periodontal sering kali disebabkan oleh proses imun host yang berlebihan atau dikenal sebagai *bystander damage*. Respon imun ini, yang dipicu oleh bakteri plak subgingiva, mengakibatkan disregulasi mediator inflamasi dan produksi enzim destruktif yang berlebihan seperti matrix metalloproteinase. Akibatnya, terjadi kerusakan jaringan yang menjadi tanda klinis utama penyakit periodontal (Newman *et al.*, 2021).

Saliva juga telah terbukti efektif dalam mendeteksi kadar sitokin seperti IL-10 dan TGF- β , yang merupakan biomarker penting dalam berbagai kondisi inflamasi dan imunologis. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa saliva dapat digunakan untuk mendeteksi kadar IL-10 dan TGF- β pada pasien dengan penyakit inflamasi kronis dan penyakit autoimun, dengan hasil yang menunjukkan korelasi signifikan antara kadar sitokin dalam saliva dan serum (Smith *et al.*, 2020; Johnson *et al.*, 2021). Analisis kadar sitokin ini dapat dilakukan melalui teknik seperti *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), yang menawarkan sensitivitas dan spesifisitas tinggi untuk mendeteksi perubahan biomarker pada

saliva. Hal ini semakin memperkuat nilai saliva sebagai media diagnostik yang fleksibel dan akurat (Malathi *et al.*, 2021; Pardini *et al.*, 2020).

2.9. Kolagen

Kolagen adalah protein struktural utama yang memiliki peran penting dalam menjaga kekuatan dan elastisitas jaringan ikat. Protein ini menyusun sekitar 30% dari total protein tubuh manusia dan ditemukan di berbagai jaringan seperti kulit, tulang, ligamen, tendon, gusi, dan jaringan periodontal (Silvestrini, Sartori, and Bianchi, 2022). Protein ini adalah komponen utama dari matriks ekstraseluler (ECM) dan menyumbang sekitar 30% dari total protein tubuh manusia (Shoulders and Raines, 2020).

Kolagen dapat berfungsi dalam mempercepat proses penyembuhan dan regenerasi jaringan ikat yang rusak, terutama setelah inflamasi. Dalam kasus gingivitis, kolagen membantu mengembalikan struktur dan fungsi jaringan dengan merangsang pembentukan matriks ekstraseluler dan meningkatkan stabilitas jaringan ikat selama fase penyembuhan (Zhu, Wang and Chen, 2022).

Kolagen terdiri dari rantai α -heliks yang membentuk struktur *triple helix*, yang sangat stabil karena adanya ikatan hidrogen antar rantai (Frantz *et al.*, 2021). Hingga saat ini, telah teridentifikasi setidaknya 28 jenis kolagen berdasarkan struktur dan distribusinya, dengan kolagen tipe I, II, III, IV, dan V sebagai tipe yang paling umum ditemukan di berbagai jaringan tubuh (Sorushanova *et al.*, 2019). Kolagen tipe I adalah jenis yang paling melimpah dan ditemukan di kulit, tendon, ligamen, tulang, serta jaringan gingiva, di mana ia memberikan kekuatan mekanik dan mendukung regenerasi jaringan (Yousefi *et al.*, 2020). Kolagen tipe

III sering ditemukan bersama tipe I di gingiva, terutama selama proses penyembuhan luka, karena kemampuannya untuk mendukung pembentukan jaringan granulasi (Ricard-Blum *et al.*, 2020). Kolagen tipe IV, yang ditemukan di membran basal, juga berperan dalam menjaga struktur jaringan gingiva dan mendukung interaksi seluler (Sivaraj *et al.*, 2021).

Sintesis kolagen dimulai di dalam fibroblas dengan produksi prokolagen, prekursor kolagen yang mengandung domain terminal propeptida. Prokolagen kemudian mengalami modifikasi post-translasi, seperti hidroksilasi residu prolin dan lisin, yang penting untuk pembentukan struktur *triple helix* (Sivaraj *et al.*, 2021). Setelah sekresi, domain propeptida dipotong oleh enzim spesifik, dan kolagen matang mengalami proses fibrillogenesis untuk membentuk serat kolagen (Zhao *et al.*, 2020). Degradasi kolagen dimediasi oleh enzim *matriks metaloproteinase*, seperti MMP-1 (kolagenase-1) dan MMP-8 (kolagenase neutrofil). Aktivitas MMPs diatur oleh inhibitor spesifik, yaitu *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs), untuk menjaga homeostasis jaringan (Munir *et al.*, 2020).

Kolagen dapat diperoleh dari berbagai sumber alami, baik dari hewan darat seperti sapi dan babi, maupun dari organisme laut seperti ikan. Kolagen hewan darat, terutama yang berasal dari sapi dan babi, adalah sumber utama dalam industri medis dan kosmetik. Kolagen dari ikan semakin banyak digunakan karena memiliki risiko antigenik yang lebih rendah dan tingkat biokompatibilitas yang lebih tinggi (Zhao *et al.*, 2020).

Kolagen dari sumber laut sering kali diperoleh dari kulit, tulang, dan sisik ikan, yang dianggap lebih ramah lingkungan karena memanfaatkan limbah

industri perikanan (Sivaraj *et al.*, 2021). Keunggulan lain dari kolagen laut adalah kemampuannya untuk larut pada suhu rendah, sehingga lebih mudah digunakan dalam berbagai aplikasi biomedis (Sorushanova *et al.*, 2019). Selain itu, sumber tumbuhan, seperti kolagen rekombinan yang diproduksi menggunakan teknologi DNA rekombinan, mulai menjadi alternatif potensial dalam memenuhi kebutuhan kolagen yang lebih aman dan etis (Ricard, 2020). Efek samping toksik sangat jarang terjadi, tetapi potensi imunogenisitas dapat timbul jika kolagen tidak diproses dengan baik, terutama kolagen yang berasal dari sumber hewan darat seperti sapi dan babi (Zhao *et al.*, 2020). Penggunaan kolagen laut dilaporkan memiliki risiko antigenik yang lebih rendah dibandingkan dengan kolagen darat (Sorushanova *et al.*, 2019). Studi terbaru menunjukkan bahwa kolagen umumnya dianggap aman untuk digunakan dalam berbagai aplikasi biomedis, termasuk dalam produk makanan dan terapi medis (Zhao *et al.*, 2020). Kolagen dari ikan cod (*Gadus morhua*) umumnya terdiri dari kolagen tipe I, yang merupakan jenis kolagen dominan dalam kulit dan tulang ikan. Kolagen tipe I memiliki struktur triple-helix yang kuat dan banyak digunakan dalam aplikasi biomedis, termasuk dalam regenerasi jaringan, perawatan luka (Rodrigues *et al.*, 2023).

Kolagen memiliki berbagai efek positif pada tubuh manusia, mulai dari mendukung kekuatan jaringan hingga memperbaiki struktur kulit dan tulang. Sebagai protein utama dalam matriks ekstraseluler, kolagen berkontribusi pada regenerasi jaringan dengan cara merangsang proliferasi fibroblas dan meningkatkan sintesis matriks baru (Frantz *et al.*, 2021).

Kolagen telah banyak digunakan dalam aplikasi klinis, termasuk sebagai biomaterial untuk penyembuhan luka, rekonstruksi jaringan, dan sebagai matriks

scaffolding dalam teknik rekayasa jaringan (Sivaraj *et al.*, 2021). Dalam terapi periodontal, kolagen dapat digunakan sebagai pembawa obat, bahan regeneratif, atau scaffold untuk mendukung regenerasi jaringan periodontal (Ricard *et al.*, 2020). Kolagen juga memiliki sifat antiinflamasi dengan menginduksi produksi sitokin antiinflamasi, seperti IL-10, serta menghambat aktivitas MMPs yang berlebihan (Munir *et al.*, 2020). Penelitian telah menunjukkan bahwa kolagen mampu menstimulasi fibroblas dan meningkatkan deposisi ECM, yang berkontribusi pada pemulihan jaringan (Zhao *et al.*, 2020).

Gel kolagen memiliki sifat adhesif yang baik sehingga dapat menempel pada jaringan gingiva dalam waktu yang cukup lama, memungkinkan pelepasan bahan bioaktif secara terkendali (Zhao *et al.*, 2020). Studi menunjukkan bahwa gel kolagen dapat memberikan efek terapi selama 7-14 hari tergantung pada formulasi dan kondisi jaringan (Sorushanova *et al.*, 2019).

2.10. Efek kolagen terhadap kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8 dalam penyembuhan gingivitis

Aplikasi kolagen dapat meningkatkan ekspresi IL-10 pada jaringan gingiva melalui beberapa mekanisme. Pertama, kolagen berfungsi sebagai matriks bioaktif yang mendukung migrasi dan adhesi sel imun seperti makrofag melalui interaksi dengan reseptor permukaan sel, seperti integrin $\beta 1 \beta 1$, yang berperan penting dalam produksi IL-10 (Zhang *et al.*, 2022). Mekanisme ini melibatkan aktivasi jalur sinyal PI3K/Akt yang mendorong diferensiasi makrofag menjadi fenotipe anti-inflamasi (M2), yang kemudian memproduksi IL-10 dalam jumlah lebih besar (Chen *et al.*, 2023). Selain itu, kolagen menyediakan lingkungan mikro yang mendukung stabilitas jaringan dan mengurangi stres oksidatif melalui

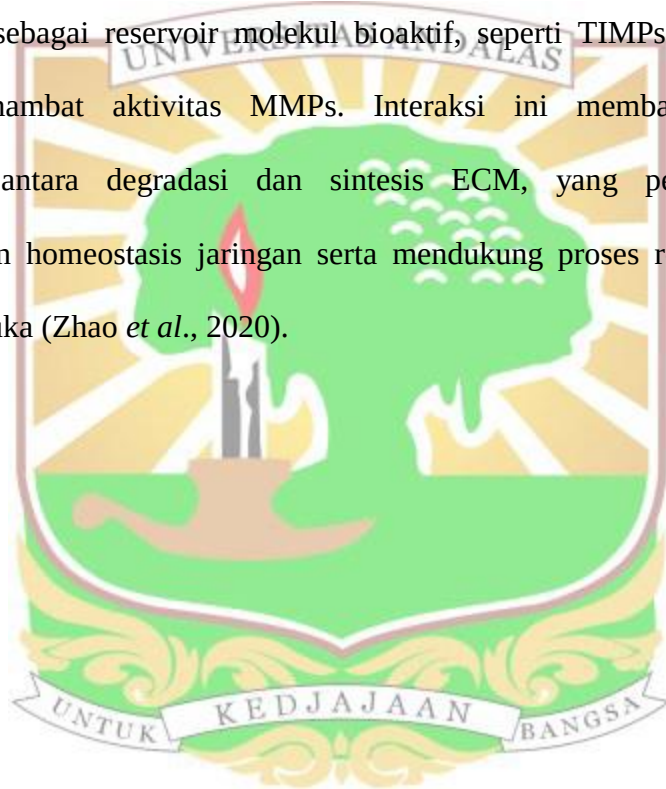
beberapa mekanisme spesifik. Kolagen memiliki kemampuan untuk mengikat ROS secara langsung melalui residu aminonya, sehingga menurunkan konsentrasi ROS dalam jaringan (Chen *et al.*, 2023). Penurunan ROS ini mencegah kerusakan oksidatif pada protein, lipid, dan DNA, yang mendukung stabilitas jaringan gingiva (Yu *et al.*, 2022). Selain itu, pengurangan ROS oleh kolagen juga mengurangi aktivasi jalur sinyal pro-inflamasi seperti NF- κ B, yang pada akhirnya meningkatkan produksi IL-10 sebagai respon anti-inflamasi utama (Zhang *et al.*, 2022). Stabilitas lingkungan jaringan ini menciptakan kondisi optimal untuk meningkatkan aktivitas sel imun, khususnya makrofag fenotipe M2, yang memproduksi IL-10 sebagai respons anti-inflamasi utama (Zhang *et al.*, 2022).

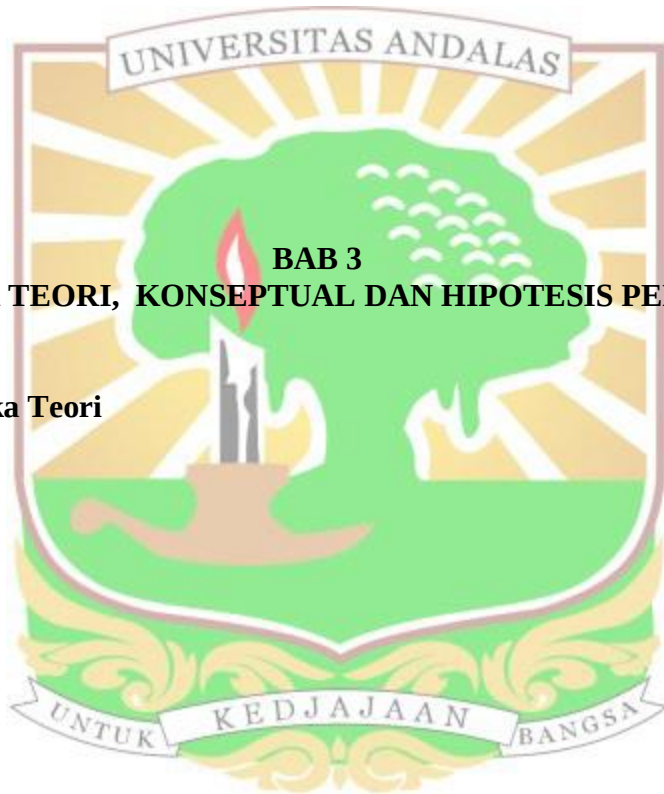
Kolagen dengan sifat bioaktifnya, dapat meningkatkan kadar TGF- β melalui stimulasi langsung pada fibroblas gingiva. Interaksi antara kolagen dan reseptor permukaan sel seperti integrin β 1 β 1 pada fibroblas memicu aktivasi jalur sinyal Smad dan MAPK. Jalur ini kemudian menginduksi ekspresi TGF- β , yang berperan dalam mempercepat proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen matriks ekstraseluler baru. Selain itu, Gel kolagen juga dapat mengatur aktivitas protease jaringan melalui mekanisme pengikatan langsung pada enzim proteolitik seperti MMPs, termasuk MMP-1 dan MMP-8, yang bertanggung jawab atas degradasi TGF- β di lingkungan jaringan (Zhao *et al.*, 2023). Mekanisme ini melibatkan interaksi fisik antara struktur tripel heliks kolagen dengan situs aktif protease, yang secara efektif menghambat aktivitas enzimatisnya. Selain itu, gel kolagen dapat menginduksi ekspresi TIMPs, yang selanjutnya menekan aktivitas MMPs, sehingga meningkatkan stabilitas dan kadar TGF- β dalam jaringan gingiva (Chen *et al.*, 2023).

Kolagen bertindak sebagai substrat kompetitif dengan cara mengikat situs aktif pada MMP-8, yang merupakan enzim proteolitik utama yang berperan dalam degradasi kolagen tipe I. Pengikatan ini menghalangi akses MMP-8 ke substrat alami, yaitu kolagen endogen, sehingga mencegah kerusakan lebih lanjut pada matriks ekstraseluler gingiva (Chen *et al.*, 2023). Selain itu, kolagen juga memiliki afinitas terhadap ion seng, yang merupakan kofaktor esensial bagi aktivitas MMP-8. Dengan mengganggu ketersediaan ion seng pada MMP-8, kolagen menurunkan efisiensi aktivitas enzimatisnya. Mekanisme ini tidak hanya membantu melindungi jaringan gingiva dari degradasi lebih lanjut, tetapi juga menciptakan lingkungan yang kondusif untuk regenerasi jaringan melalui stabilisasi matriks ekstraseluler dan penurunan aktivitas inflamasi lokal (Zhao *et al.*, 2023).

Kolagen merangsang ekspresi inhibitor alami MMP-8, yaitu TIMPs, melalui mekanisme yang melibatkan interaksi langsung antara kolagen dan sel-sel jaringan gingiva. Jalur ini dimediasi oleh aktivasi reseptor integrin $\beta 1 \beta 1$, yang menginduksi ekspresi gen-gen pengkode TIMPs melalui aktivasi jalur sinyal PI3K/Akt dan MAPK. TIMPs kemudian bekerja dengan cara mengikat MMP-8 pada situs aktifnya, sehingga secara langsung menghambat aktivitas proteolitik enzim ini. Dengan penghambatan ini, degradasi kolagen tipe I dan komponen lain dari matriks ekstraseluler dapat diminimalkan, mendukung stabilitas struktur jaringan gingiva. Selain itu, stabilisasi ini menciptakan lingkungan mikro yang lebih mendukung untuk regenerasi jaringan baru, termasuk proliferasi fibroblas dan deposisi matriks kolagen baru (Chen *et al.*, 2023; Zhao *et al.*, 2023).

Kolagen dapat meningkatkan stabilitas jaringan dengan menghambat aktivitas MMPs melalui mekanisme langsung atau tidak langsung. Mekanisme langsung melibatkan interaksi kolagen dengan MMPs untuk mengurangi aktivitas enzimatisnya, sehingga degradasi matriks ekstraseluler (ECM) dapat dikontrol dengan lebih baik (Munir *et al.*, 2020). Mekanisme tidak langsung mencakup peran kolagen sebagai reservoir molekul bioaktif, seperti TIMPs, yang secara spesifik menghambat aktivitas MMPs. Interaksi ini membantu menjaga keseimbangan antara degradasi dan sintesis ECM, yang penting dalam mempertahankan homeostasis jaringan serta mendukung proses regenerasi dan penyembuhan luka (Zhao *et al.*, 2020).

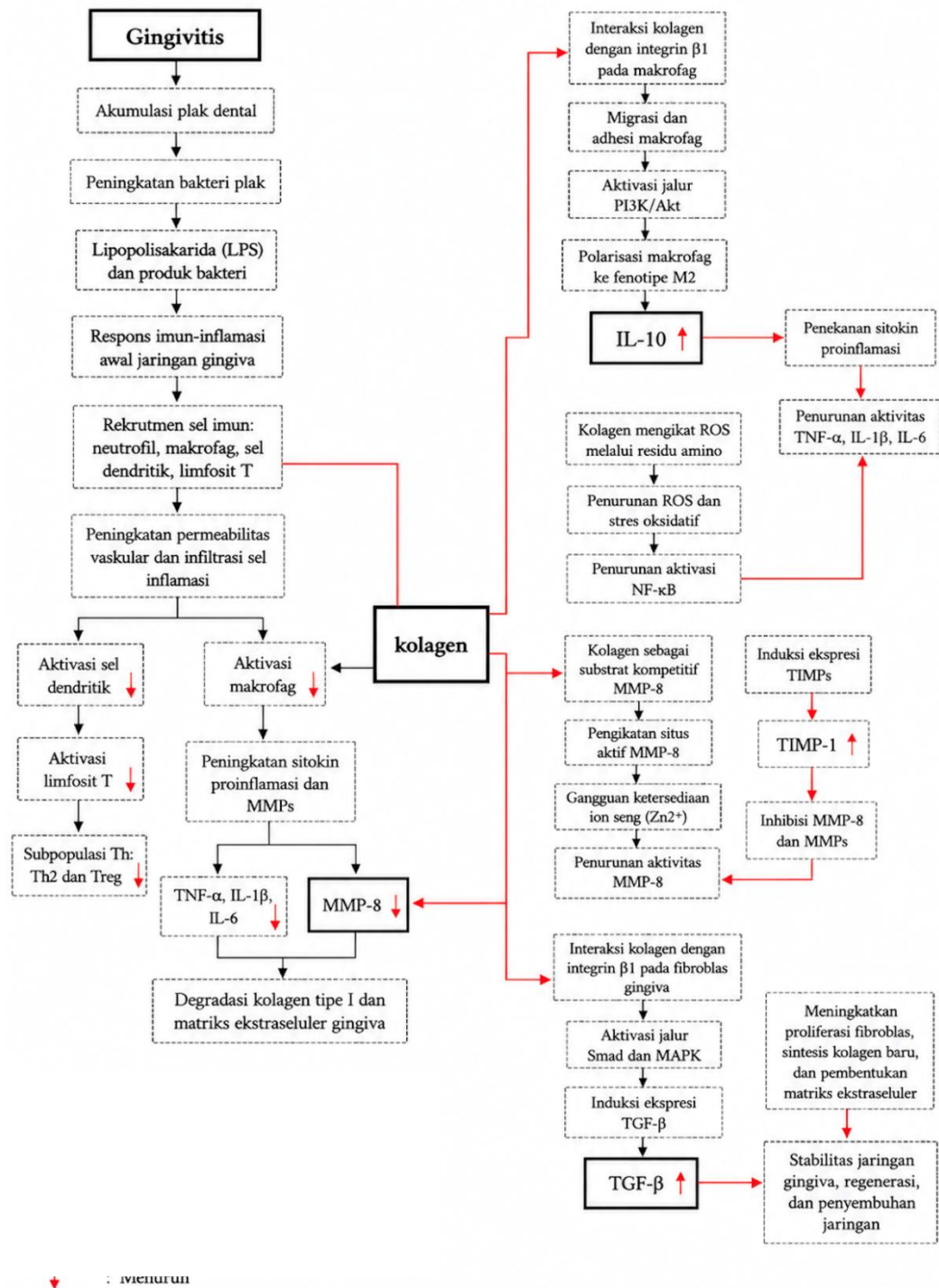




BAB 3

KERANGKA TEORI, KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori



3.2. Penjelasan Kerangka Teori

Gingivitis merupakan kondisi inflamasi pada jaringan gingiva yang umumnya diawali oleh akumulasi plak dental. Bakteri plak tersebut dapat menghasilkan komponen dinding sel seperti lipopolisakarida (LPS), terutama dari bakteri Gram negatif. LPS berperan sebagai pemicu utama respons imun karena dapat dikenali oleh sel-sel imun jaringan periodontal. Paparan LPS kemudian menyebabkan terjadinya respons awal inflamasi pada jaringan gingiva. Respons awal inflamasi ditandai dengan aktivasi sistem imun bawaan. Pada tahap ini sel imun seperti neutrofil, makrofag, dan sel dendritik mulai bermigrasi ke area yang mengalami iritasi. Sel-sel tersebut bertugas mengenali bakteri, melakukan fagositosis, serta menghasilkan mediator inflamasi. Aktivasi sel imun ini menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, sehingga pembuluh darah menjadi lebih mudah dilalui oleh cairan plasma dan sel inflamasi.

Peningkatan permeabilitas vaskular memperkuat rekrutmen sel imun ke jaringan gingiva. Sel dendritik berperan dalam mempresentasikan antigen kepada limfosit T, sehingga mengaktifkan respons imun adaptif. Aktivasi limfosit T kemudian dapat memengaruhi keseimbangan subset sel T, termasuk Th1, Th2, dan T regulator/Treg. Pada kondisi inflamasi sel T dan makrofag dapat menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, dan IL-1 β . Sitokin-sitokin ini memperkuat respons inflamasi, meningkatkan destruksi jaringan, dan merangsang produksi enzim proteolitik. Salah satu enzim penting dalam kerusakan jaringan periodontal adalah *Matrix Metalloproteinase-8* (MMP-8). MMP-8 merupakan enzim kolagenase yang berperan dalam degradasi kolagen matriks ekstraseluler, terutama kolagen tipe I yang banyak terdapat pada jaringan

periodontal. Pada gingivitis, peningkatan sitokin proinflamasi dapat meningkatkan ekspresi dan aktivitas MMP-8.

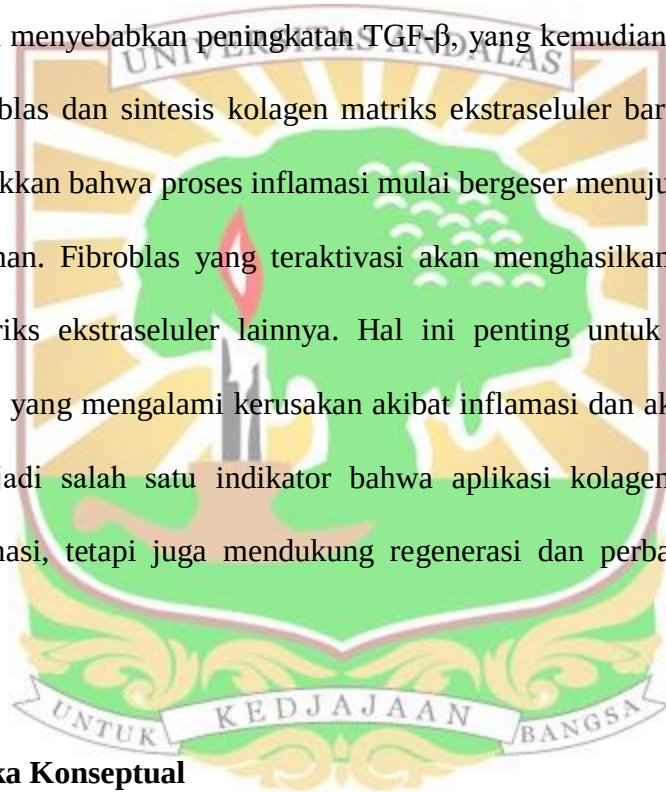
Kolagen berperan sebagai intervensi yang diharapkan dapat membantu proses perbaikan jaringan dan mengatur respons inflamasi. Kolagen merupakan komponen utama matriks ekstraseluler yang berfungsi sebagai struktur pendukung jaringan, tempat perlekatan sel, serta media yang membantu migrasi dan proliferasi sel selama proses penyembuhan. Setelah aplikasi kolagen, terjadi beberapa mekanisme yang diharapkan dapat menurunkan respons inflamasi dan meningkatkan penyembuhan. Kolagen dapat mendukung migrasi dan adhesi makrofag. Makrofag memiliki peran penting dalam proses inflamasi dan penyembuhan karena dapat berubah dari fenotipe proinflamasi menuju fenotipe yang lebih reparatif. Aktivasi makrofag yang lebih terarah dapat meningkatkan produksi mediator antiinflamasi, salah satunya Interleukin-10 (IL-10). IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang berperan penting dalam menekan respons inflamasi. Peningkatan IL-10 dapat menghambat aktivitas sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β . Dengan meningkatnya IL-10 sinyal aktivasi sitokin proinflamasi akan menurun. IL-10 berperan sebagai mediator yang membantu mengendalikan inflamasi pada gingivitis.

Kolagen juga berhubungan dengan kemampuan mengikat atau menurunkan aktivitas Reactive Oxygen Species (ROS). ROS merupakan molekul reaktif yang dapat meningkat selama proses inflamasi. Kolagen berpotensi menurunkan ROS melalui interaksi kimia antara ROS dan residu asam amino penyusun kolagen. Residu prolin dan hidroksiprolin yang dominan pada kolagen

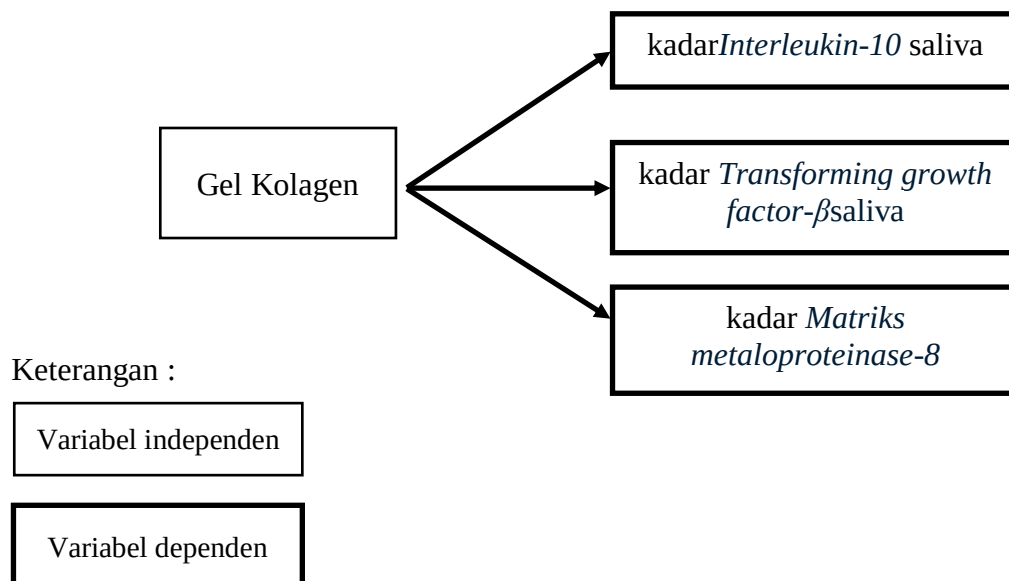
dapat berperan sebagai donor atom hidrogen atau elektron, sehingga membantu menstabilkan radikal bebas. Gugus hidroksil pada hidroksiprolin juga dapat mendukung interaksi polar dengan ROS melalui pembentukan ikatan hidrogen dan transfer proton. Residu reaktif seperti metionin, sistein, tirosin, dan histidin dapat mengalami oksidasi terkontrol sehingga berperan sebagai target untuk menurunkan beban oksidatif jaringan. Beberapa residu bermuatan seperti asam aspartat, asam glutamat, lisin, hidroksilisin, dan histidin, juga dapat berkontribusi dalam pengkelatan ion logam prooksidan, sehingga menghambat pembentukan ROS sekunder melalui reaksi Fenton. Penurunan ROS tersebut selanjutnya menghambat aktivasi jalur proinflamasi, menurunkan produksi sitokin proinflamasi, mengurangi stimulasi MMP-8, serta mendukung pergeseran lingkungan jaringan menuju fase reparatif melalui peningkatan IL-10 dan TGF- β . Kadar ROS yang tinggi dapat merusak sel, protein, lipid, dan komponen matriks ekstraseluler. Dengan berkurangnya aktivitas ROS, kerusakan jaringan akibat stres oksidatif dapat ditekan. Penurunan ROS juga dapat mengurangi aktivasi jalur inflamasi yang merangsang produksi sitokin proinflamasi dan MMPs.

Kolagen juga berkaitan dengan peningkatan TIMP-1/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1. TIMP-1 merupakan inhibitor alami dari MMPs. Ketika TIMP-1 meningkat, aktivitas MMPs, termasuk MMP-8, dapat ditekan. Dalam konteks gingivitis, peningkatan TIMP-1 setelah aplikasi kolagen diharapkan mampu menghambat degradasi kolagen jaringan oleh MMP-8. Oleh karena itu, secara teoritis, aplikasi kolagen dapat menyebabkan penurunan MMP-8 melalui peningkatan TIMP-1 dan penurunan sinyal proinflamasi.

Mekanisme lain yang penting adalah kemampuan kolagen dalam menginduksi ekspresi *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β). TGF-β merupakan mediator penting dalam proses penyembuhan jaringan. Sitokin ini berperan dalam merangsang proliferasi fibroblas, meningkatkan sintesis kolagen, serta mendukung pembentukan matriks ekstraseluler baru. Dalam kerangka teori ini, aplikasi kolagen menyebabkan peningkatan TGF-β, yang kemudian mempercepat proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen matriks ekstraseluler baru. Peningkatan TGF-β menunjukkan bahwa proses inflamasi mulai bergeser menuju fase reparatif atau penyembuhan. Fibroblas yang teraktivasi akan menghasilkan kolagen dan komponen matriks ekstraseluler lainnya. Hal ini penting untuk memperbaiki jaringan gingiva yang mengalami kerusakan akibat inflamasi dan aktivitas MMP-8. TGF-β menjadi salah satu indikator bahwa aplikasi kolagen tidak hanya menekan inflamasi, tetapi juga mendukung regenerasi dan perbaikan jaringan periodontal

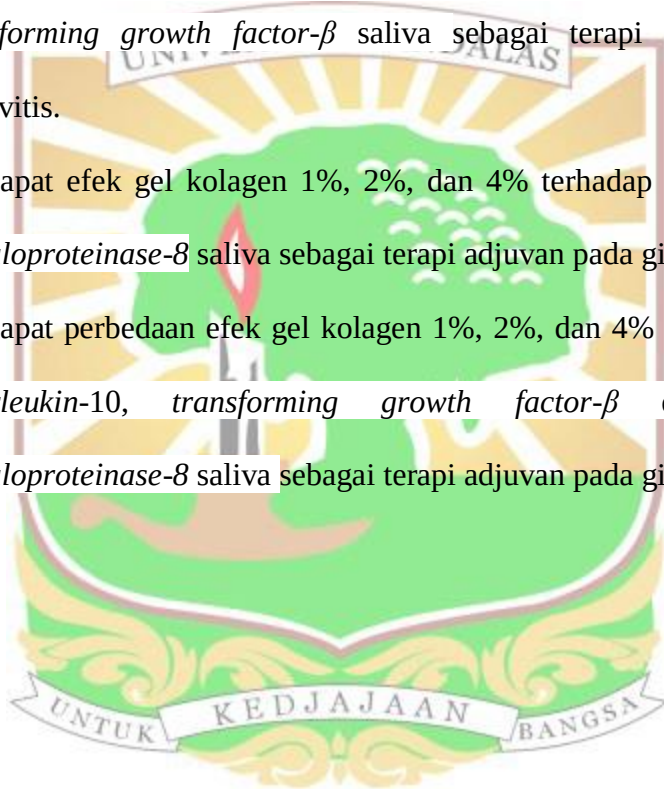


3.3. Kerangka Konseptual



3.4. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *interleukin-10* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.
2. Terdapat efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *transforming growth factor- β* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.
3. Terdapat efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.
4. Terdapat perbedaan efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *interleukin-10*, *transforming growth factor- β* dan *matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis dan Disain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *experimental* dengan rancangan *pre and post test control group design*.

4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian

4.2.1 Lokasi Penelitian

Lokasi penelitian dilakukan di Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas Andalas, Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan Laboratorium Farmasi Universitas Andalas

4.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari 2025 sampai Desember 2025.

4.3. Populasi dan Sampel

4.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah pasien gingivitis di Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas Andalas.

4.3.2 Sampel dan Besar Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah pasien di Poli Perio Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas Andalas yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini fokus pada kesehatan dan merupakan pembuktian konsep eksploratori, perhitungan formal untuk ukuran sampel tidak dilakukan. Total sampel pada penelitian ini sebanyak 50. (Chen and Beckman, 2014; Hartopo et al, 2025).

Besar sampel tiap kelompok sebanyak 10 sampel terdiri dari beberapa kelompok sampel yaitu :

- a. Kelompok sehat
- b. Kelompok gingivitis dan mendapat perlakuan SRP
- c. Kelompok gingivitis, mendapat perlakuan SRP dan gel kolagen 1%
- d. Kelompok gingivitis, mendapat perlakuan SRP dan gel kolagen 2%
- e. Kelompok gingivitis, mendapat perlakuan SRP dan gel kolagen 4%

4.3.3 Kriteria Inklusi

1. Laki-laki dan perempuan usia 20-35 tahun.
2. Subjek menderita gingivitis sedang dan gingivitis berat.
3. Penderita gingivitis yang tidak diterapi selama enam bulan terakhir.
4. Subjek bersedia menjadi subjek penelitian dan menandatangani *informed consent*.

4.3.4 Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan riwayat alergi terhadap kolagen ikan kod
2. Pasien penderita gangguan perdarahan
3. Pasien yang sedang hamil
4. Pasien yang sedang menstruasi
5. Pasien menjalani terapi bedah maupun non bedah periodontal selama enam bulan terakhir.
6. Pasien sedang menjalani perawatan *orthodontic*.
7. Pasien memiliki riwayat penyakit sistemik (diabetes, hipertensi, jantung, ginjal, hati) atau kondisi sistemik lain yang dapat berdampak terhadap terapi yang diberikan maupun terhadap kepatuhan subyek.
8. Pasien mengkonsumsi suplemen nutrisi lainnya (estrogen; biphosphonate, vitamin larut lemak lainnya) lebih dari enam bulan.

9. Pasien mengkonsumsi obat antibiotik, obat anti inflamasi, obat steroid, dan obat antikonvulsan.
10. Pasien memiliki kebiasaan merokok.
11. Pasien memiliki karies profunda.
12. Pasien memakai gigi tiruan.
13. Pasien yang menggunakan suplemen vitamin C, baik oral dan atau injeksi

4.3.5 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling* yaitu pengambilan sampel dengan kriteria yang cocok dengan penelitian.

4.4. Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Dependen

- Kadar IL-10
- Kadar TGF- β
- Kadar MMP-8

4.4.2 Variabel Independen

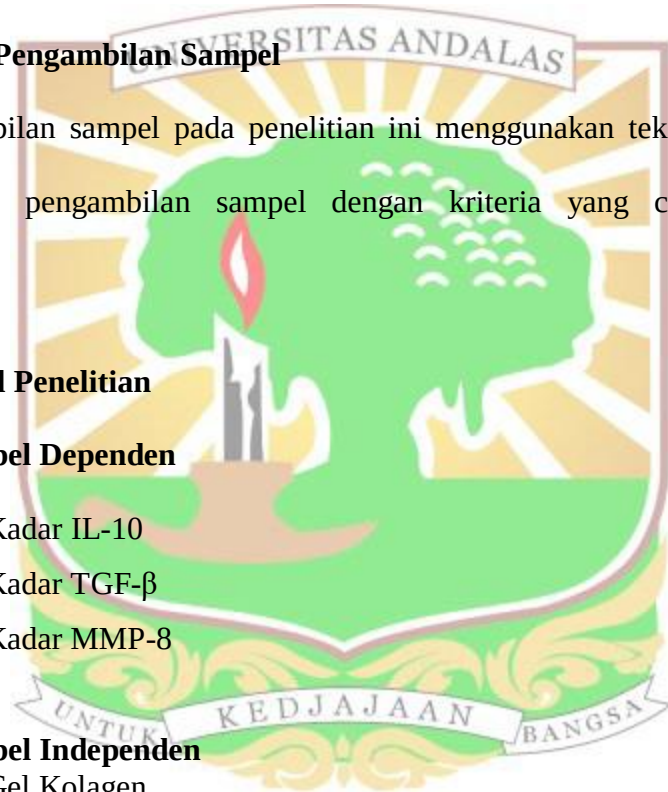
- Gel Kolagen

4.5. Bahan dan Instrumen Penelitian

4.5.1 Bahan Penelitian

Adapun bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *ZymoResearchsaliva collection kits*, Saliva, Alkohol, Masker, Handscoon, *Tissue*, Serbuk kolagen ikan kod (Xi'An Sheerherb Biological Technology Co., Ltd), HPMC, Metil Paraben, Propil Paraben, Propilen Glikol dan Aquadest.

4.5.2 Instrumen Penelitian



Adapun alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Microplate Elisa Reader (Biorad)*, *Sentrifuge Thermo Scientific*, *Tube eppendorf* ukuran 1,5 μ L, Kotak pendingin berisi *dry ice* untuk box penyimpanan spesimen, Pipet mikroliter, *Vortex (Blared)*, *BT LAB Human Il-10 Kit*, *BT LAB Human TGF- β Kit*, *BT LAB Human MMP-8 ELISA Kit*, *Nierbecken*, Gelas Kumur, *ProbePriodontal UNC'15*, Diagnostik set, *Ultrasonic scaller*, Ph meter, Viskometer, *Beaker glass*, *Centrifuga*, Timbangan Analitik, *Magnetic Stirer*, Tabung Reaksi, Pipet Tetes dan Batang Pengaduk.

4.6. Definisi Operasional

4.6.1. Kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8 salivapasca *scaling root planning* pada pasien gingivitis.

Cara ukur : metode *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*

Alat ukur : *microplate reader set*

Hasil ukur : ng/ μ L

Skala ukur : rasio

4.6.2. Kadar Kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8 saliva kelompok yang menderita gingivitis yang diberi gel kolagen pasca *scaling root planning*.

Cara ukur : metode *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*

Alat ukur : *microplate reader set*

Hasil ukur : ng/ μ L

Skala ukur : rasio

4.6.3. Pemberian gel kolagen

Pemberian kolagen dalam penelitian ini menggunakan sediaan gel kolagen 1%, 2% dan 4 % yang terbuat dari bubuk kolagen ikan kod yang diperoleh

dari perusahaan *SheerHerbs*, yang telah lulus sertifikasi ISO 9001, HACCP, CGMP, dan organik. Bubuk kolagen ikan kod ini diolah menjadi gel dengan konsentrasi 1%, 2% dan 4 %. Gel kolagen ini kemudian diaplikasikan pada sulkus gingiva hingga mencapai tepi gingiva. Terapi tambahan kolagen diberikan sebanyak 2x1 sehari pada pagi dan malam hari setelah sikat gigi lalu gusi dikeringkan menggunakan *catton rool*, tidak boleh menyentuh gusi yang dioles dengan lidah selama 2 menit, tidak boleh makan dan minum selama 30 menit setelah aplikasi, gel kolagen diaplikasikan dengan menggunakan *syringe* dengan *Dental Pre-Bent Flow* ukuran 0,5 mm selama 7 hari (Smith *et al.*, 2019)

4.7. Persyaratan Etik Penelitian

Sebelum melakukan penelitian akan diminta persetujuan etik kepada Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan melampirkan proposal penelitian, informasi yang diberikan kepada subjek penelitian yang meliputi alasan penderita diperlukan, imbalan yang didapat, pemberitahuan hasil penelitian, resiko penelitian, dan manfaat langsung.

Implikasi etik pada penelitian ini mengikuti ketentuan “Deklarasi Helsinki”. Peneliti melaksanakan penelitian ini dengan penuh tanggung jawab melalui beberapa organisasi penelitian, antara lain:

Semua tenaga yang terlibat dalam penelitian ini diberikan pembekalan terlebih dahulu dengan :

- a. Memberikan informasi yang lengkap dan jelas alasan tujuan penelitian.

- b. Memberikan pelatihan sesuai dengan kegiatan (*task*) yang akan dilakukannya.
- c. Kemampuan dan ketepatan melakukan pencatatan dan meverifikasikannya.
- d. Mempersiapkan hasil penelitian dengan baik.
- e. Peneliti menjamin kerahasiaan dokumen yang berkaitan dengan data subyek.
- f. Penelitian ini dilakukan dan diawasi oleh dokter yang mempunyai kompetensi di dalam bidangnya.
- g. Peneliti sangat menghormati dan mengutamakan kepentingan subyek daripada kepentingan ilmiahnya.
- h. Peneliti akan memberikan informasi yang akurat kepada pihak yang berkepentingan apabila diperlukan.
- i. Segala akibat yang ditimbulkan pada pelaksanaan penelitian ini menyangkut tindakan intervensi terhadap pasien adalah menjadi tanggung jawab peneliti.

4.8. Pembuatan Gel Kolagen

Gel kolagen akan dibuat di Laboratorium Farmasi Fisika dan Farmakokinetika Fakultas Farmasi Universitas Andalas.

a. Formulasi Gel

Tabel 4. 1 Formula Gel (Widayanti *et al.*, 2016)

No.	Bahan	Formula (%)			Fungsi
		I	II	III	
1	HMPC	1	2	3	<i>Gelling agent</i>

2.	Propilen glikol	15	15	15	Humektan
3.	Metil paraben	0,18	0,18	0,18	Pengawet
4.	Propil paraben	0,02	0,02	0,02	Pengawet
5.	Aquadest	100	100	100	Vehiculum

Prosedur pembuatan gel kolagen dengan mengembangkan terlebih dahulu HMPC dengan aquadest 70°C (wadah 1) hingga HPMC mengembang, kemudian dibuat campuran propilen glikol, metil paraben, dan propil paraben (wadah 2), kolagen dilarutkan dengan aquadest secukupnya (wadah 3). Selanjutnya, wadah 2 dicampur ke dalam wadah 3 sambil diaduk. Setelah itu dicampurkan dengan wadah 1. Kemudian dicukupkan dengan aquadest.

b. Evaluasi Sediaan Gel Kolagen (Widayanti *et al.*, 2016)

1. Organoleptik

Uji dilakukan dengan melihat warna, bentuk, bau dan rasa sediaan secara visual. Gel kolagen diamati apakah terjadi perubahan terhadap warna, bau, dan bentuk.

2. Homogenitas

Sediaan diletakkan di antara dua keping kaca objek. Gel kolagen diamati secara visual untuk melihat gel homogen atau tidak.

3. Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan menggunakan viskometer *brookfield* dengan cara gel diletakkan ke dalam wadah berupa tabung silinder kaca, dengan menggunakan spindel nomor 7 dengan kecepatan 50 rpm. Kemudian spindel diturunkan sehingga batas menunjukkan angka yang konstan.

4. Uji pH

Elektroda dicuci dan dibilas dengan aquadest, kemudian dilakukan kalibrasi pH meter dengan larutan dapat fosfat pH 4,0 dan pH 7,0. Kemudian siapkan gel yang akan diukur, lalu celupkan elektroda pH sampai ujung elektroda tercelup ke dalam sediaan.

5. Metode sentrifugasi

Sediaan gel dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi kemudian dilakukan pengocokan atau sentrifugasi pada kecepatan 3750 rpm selama 5 jam.

6. Metode *freeze thaw*

Freeze thaw dilakukan pada suhu 4°C dan 45°C. Siklus pemisahan fase dengan metode *freeze thaw* pada gel dilakukan dengan cara sediaan gel disimpan pada suhu 4°C selama 48 jam, dilanjutkan dengan penyimpanan sediaan gel pada suhu 45°C selama 48 jam (1 siklus). Penyimpanan dilakukan sebanyak 6 siklus dan diamati terjadinya perubahan fisik dari gel.

Setelah di dapatkan formula gel yang tepat selanjutnya akan ditambahkan kolagen dengan persentase 1%, 2% dan 4%.

4.9. Pemantapan Mutu (*Quality Assurance*)

Pada penelitian ini dilakukan pemantapan mutu untuk menjamin ketelitian dan ketepatan hasil pemeriksaan laboratorium. Cakupan pemantapan mutu meliputi tahap pra analitik, analitik, dan paska analitik. Dalam penelitian ini upaya pemantapan mutu

telah mulai dari persiapan subjek, pengambilan sampel, pengiriman dan penyimpanan sampel, pemeriksaan dan pencatatan hasil.

4.9.1 *QualityControl*

- a. Subjek memenuhi kriteria inskusi dan ekslusi
- b. Pemeriksaan GI dan BOP dilakukan oleh satu orang dokter gigi
- c. SRP dilakukan oleh satu orang dokter gigi
- d. Alat scaler dan tipe mata scalernya yang digunakan dengan merek yang sama
- e. Pemberian gel dilakukan oleh satu orang dokter gigi, aplikasi gel pertama langsung diaplikasikan setelah SRP. Pemakaian gel kolagen dilakukan sebanyak 2x sehari yaitu pagi dan malam hari dan diaplikasikan oleh satu orang dokter gigi selama 7 hari.
- f. Semua subjek diberikan pasta gigi dan sikat gigi yang sama
- g. Waktu pengambilan saliva pre and post dilakukan pada waktu yang sama yaitu jam 08.00- 11.00

4.9.2 *Pengambilan Sampel Saliva*

- a. Pasien duduk di dental unit dengan posisi ergonomis.
- b. Diinstruksikan untuk berkumur dengan air mineral.
- c. Pengambilan sampel saliva diambil dengan *Unstimulated method* subjek duduk dengan posisi tegak, kepala sedikit ke bawah dan diminta untuk tidak menelan atau menggerakkan lidah dan bibir selama periode pengumpulan. Saliva dikumpulkan pada pukul 08.00 – 11.00 pagi. Saliva dibiarkan menetes dari bibir bawah dan ditampung dengan tabung *eppendorf*. Saliva yang dikumpulkan sebanyak 1,5 μ L.

4.9.3 *Penyimpanan Sampel Saliva*

- a. Sampel yang telah diambil akan di ELISA dalam waktu 90 menit pada suhu kamar

atau sampel dapat disimpan pada suhu -20°C jika sampel akan digunakan dalam waktu 3 bulan. Jika penyimpanan sampel lebih dari 3 bulan sampai jumlah sampel mencukupi sesuai petunjuk yang ada dalam kit, maka sampel disimpan pada suhu -80°C .

- b. Box penyimpanan sampel dikhususkan hanya untuk satu penelitian.
- c. Setiap penyimpanan sampel dilakukan rekapitulasi data penelitian.
- d. Suhu freezer dipantau setiap hari dan freezer dipastikan selalu tersambung dengan listrik/ genset

4.9.4 Pengiriman Sampel Saliva

- a. Label sampel sebelum dikirim dipastikan masih terpasang dengan baik dan disusun sesuai urutan daftar nama.
- b. Sampel dibungkus dengan plastik *zip lock* atau plastik yang cukup tebal dan ditutup rapat lalu dimasukkan ke *cool box*.
- c. Pengiriman dilakukan dalam suhu yang sesuai dengan *dry ice*.

4.9.5 Pemeriksaan Sampel Saliva

I. Pemeriksaan laboratorium

Sampel disimpan pada *freezer* dengan suhu -80°C . Pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang memiliki sumber daya kompeten di bidangnya.

Alat-alat dikalibrasi sebelum digunakan menurut *quality control system*.

1. Tahap persiapan reagen

- Semua reagen dikondisikan sesuai suhu ruangan sebelum digunakan.
- Pembuatan reagen standar dilakukan sesuai petunjuk pabrik.

2. Tahap persiapan sampel

- Box penyimpanan sampel dikeluarkan sampai mencapai suhu ruangan.

- Sampel dihomogenkan dengan *vortex mixer*.

3. Tahap pengerjaan ELISA

- Siapkan semua reagen, standar dan sampel
- Persiapkan jumlah well yang akan digunakan
- Masukkan 50 μ l Assay Diluent RD1W ke dalam masing-masing well.
- Ditambahkan 50 μ l standard, kontrol atau sample ke masing-masing well plate. Tutup dengan plate sealer lalu inkubasi pada suhu ruangan selama 2 jam.
- Aspirasi dan wash, ulangi 3x. Wash dengan mengisi tiap well dengan wash buffer (400 μ L) menggunakan *squirt bottle*, *manifold dispenser*, atau *autowasher*.
- Ditambahkan 200 μ l *Human Conjugate* pada masing-masing well, tutup dengan adhesive strip baru. Inkubasi selama 2 jam pada suhu ruangan dan diatas shaker.
- Ulangi aspiration, wash seperti tahap 5.
- Ditambahkan 200 μ l *Substrate Solution* ke masing-masing well. Inkubasi selama 30 menit pada suhu ruangan dan di atas *bench top*. Hindari dari cahaya.
- Ditambahkan 50 μ l *stop solution* ke masing-masing well. Terjadi perubahan warna biru menjadi kuning.
- Ditentukan *Optical Density* (OD), dan dibaca dengan Elisa Reader pada panjang gelombang 450 nm, dalam 30 menit setelah penambahan *Stop Solution*.

4. Pemeriksaan sampel menggunakan ELISA dilakukan secara duplo untuk membandingkan hasil data pertama dan kedua sehingga data yang dihasilkan lebih akurat.

4.10. Pengolahan dan Analisis Data

4.10.1 Pengolahan Data

Dalam pengolahan data dilakukan dengan tahapan sebagai berikut (Notoatmodjo, 2012).

1. *Editing*

Editing merupakan kegiatan untuk melakukan pengecekan data yang telah dikumpulkan apakah sudah lengkap, jelas, relevan dan konsisten.

2. *Coding*

Coding merupakan kegiatan merubah data berbentuk huruf menjadi kata berbentuk angka (berupa kode). Kegunaan dari *coding* adalah untuk mempermudah pada saat analisis data dan juga mempercepat pada saat *entry data*.

3. *Entry*

Entry data merupakan suatu proses memasukan data yang telah diberi kode untuk kemudian diolah menggunakan aplikasi pada computer.

4. *Tabulating*

Tabulating merupakan kegiatan mengelompokkan dan memasukkan data ke dalam kategori sampel berbentuk tabel distribusi frekuensi.

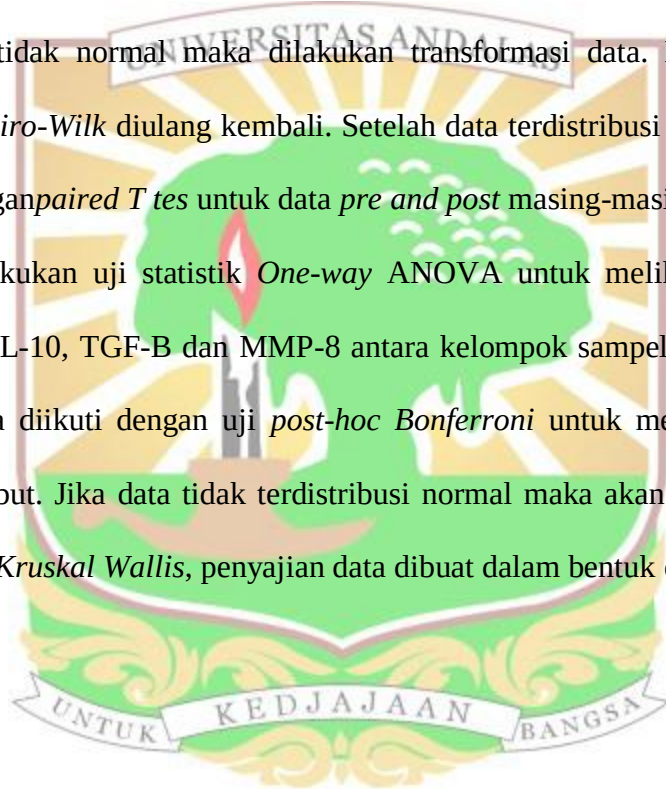


5. *Cleaning*

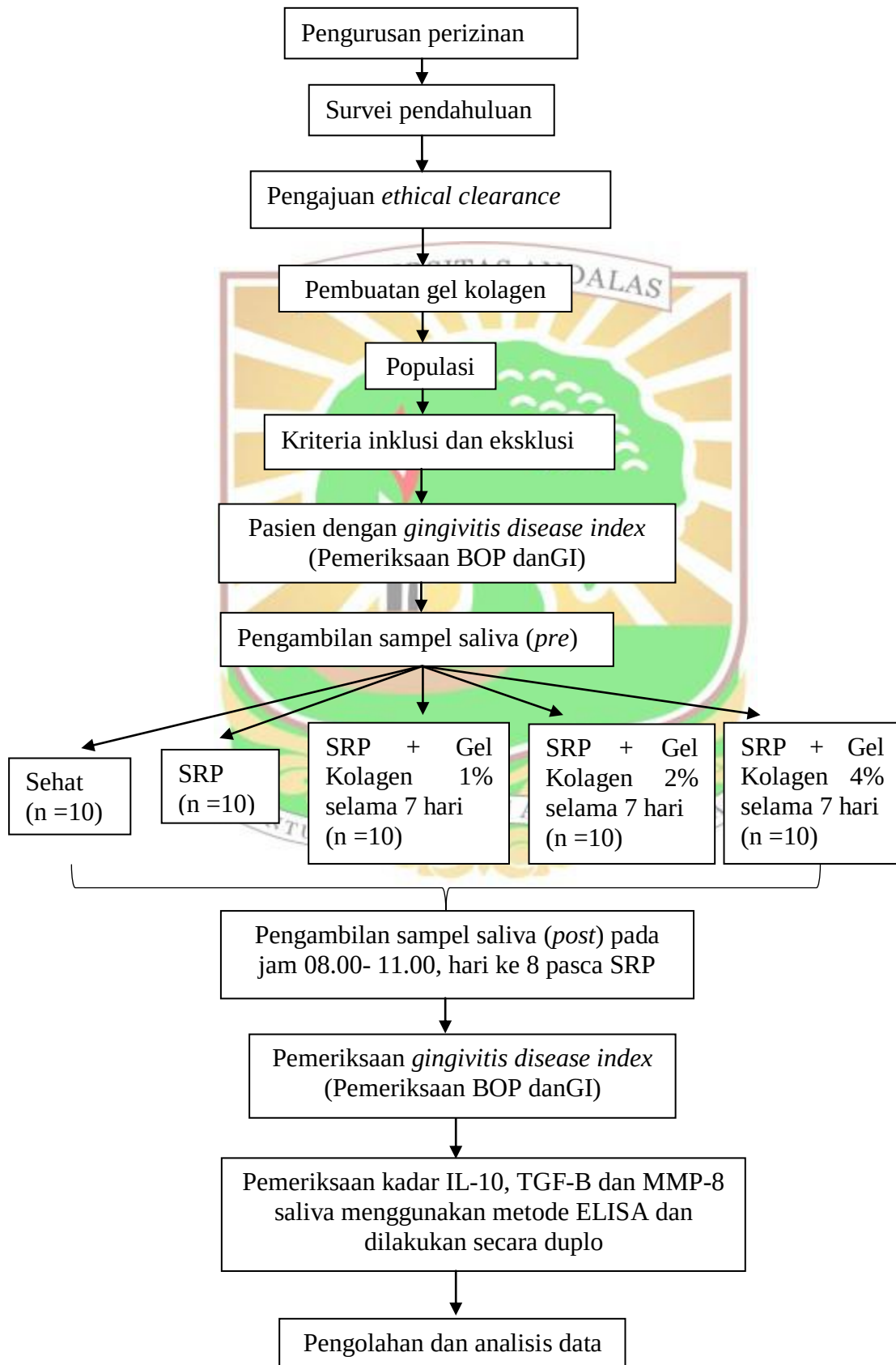
Cleaning (pembersih data) merupakan kegiatan pengecekan kembali data yang sudah dimasukkan apakah ada kesalahan atau tidak sebelum dilakukan analisis.

4.10.2 Analisis Data

Data penelitian dianalisis dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk*, jika distribusi data tidak normal maka dilakukan transformasi data. Kemudian uji normalitas *Shapiro-Wilk* diulang kembali. Setelah data terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan *paired T tes* untuk data *pre and post* masing-masing kelompok, selanjutnya dilakukan uji statistik *One-way ANOVA* untuk melihat perbedaan rata-rata kadar IL-10, TGF-B dan MMP-8 antara kelompok sampel, jika terdapat perbedaan maka diikuti dengan uji *post-hoc Bonferroni* untuk membandingkan perbedaan tersebut. Jika data tidak terdistribusi normal maka akan dilakukan uji non parametrik *Kruskal Wallis*, penyajian data dibuat dalam bentuk diagram.



4.11. Alur Penelitian



BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Telah dilakukan penelitian untuk mengetahui efek gel kolagen terhadap kadar interleukin-10, *transforming growth factor- β* dan *matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas Andalas, Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan Laboratorium Farmasi Universitas Andalas. Pengambilan sampel dan pemeriksaan sampel dilakukan pada bulan Mei sampai bulan Agustus 2025. Total sampel pada penelitian ini sebanyak 50, sampel terdiri dari beberapa kelompok sampel yaitu kelompok sehat dan kelompok gingivitis. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling*. Kelompok gingivitis dibagi menjadi empat kelompok perlakuan yaitu mendapat perlakuan SRP saja, mendapat perlakuan SRP dan gel kolagen 1%, mendapat perlakuan SRP dan gel kolagen 2% dan mendapat perlakuan SRP dan gel kolagen 4%. Berikut adalah karakteristik subjek penelitian.

Tabel 5. 1 Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik		Sehat		Gingivitis	
		f (n=10)	%	f (n=40)	%
Jenis kelamin	Laki-laki	3	30	12	30
	Perempuan	7	70	28	70
Usia	Umur 20	1	10	31	78
	Umur 21	2	20	3	8
	Umur 22	7	70	6	15

Tabel 5.1 menunjukkan karakteristik subjek dimana prevalensi gingivitis yang bervariasi berdasarkan jenis kelamin. Pada perempuan $n = 28$ (70%) mengalami gingivitis sementara pada laki-laki $n = 12$ (30%). Sedangkan kelompok sehat perempuan $n = 7$ (70%) sementara laki-laki $n = 3$ (30%). Usia subjek 78% adalah umur 20 tahun.

Tabel 5. 2 Karakteristik parameter klinis dan biomarker biologis subjek penelitian

Parameter	Sehat ($n=10$)	Gingivitis ($n=40$)
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
GI score	$0,07 \pm 0,02$	$1,67 \pm 0,3$
BOP score	$4,4 \pm 3,5$	$76,7 \pm 16,2$
PBI score	$0,04 \pm 0,04$	$1,9 \pm 0,6$
OHIS score	$0,07 \pm 0,02$	$1,7 \pm 0,3$
IL-10 saliva ((pg/ml)	$590,4 \pm 314,7$	$539,3 \pm 307,4$
TGF- β saliva ((ng/L)	$2073,1 \pm 1248,3$	$754,1 \pm 143,9$
MMP-8 saliva (ng/ml)	$7,7 \pm 2,8$	$4,6 \pm 3,8$

Tabel 5.2 Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata skor parameter klinis kelompok gingivitis dengan skor GI $1,67 \pm 0,30$, BOP $76,68 \pm 16,24\%$, PBI $1,87 \pm 0,65$, dan OHI-S $1,66 \pm 0,30$ lebih tinggi dibandingkan kelompok sehat. Pada biomarker biologis, rata-rata kadar TGF- β pada kelompok gingivitis $754,14 \pm 143,99$ lebih rendah dibandingkan kelompok sehat $2073,11 \pm 1248,26$. Rata-rata kadar IL-10 relatif lebih rendah pada gingivitis $539,33 \pm 307,45$ dibandingkan sehat $590,45 \pm 314,67$. Rata-rata kadar MMP-8 lebih rendah pada kelompok gingivitis $4,58 \pm 3,84$ dibandingkan sehat $7,66 \pm 2,85$.

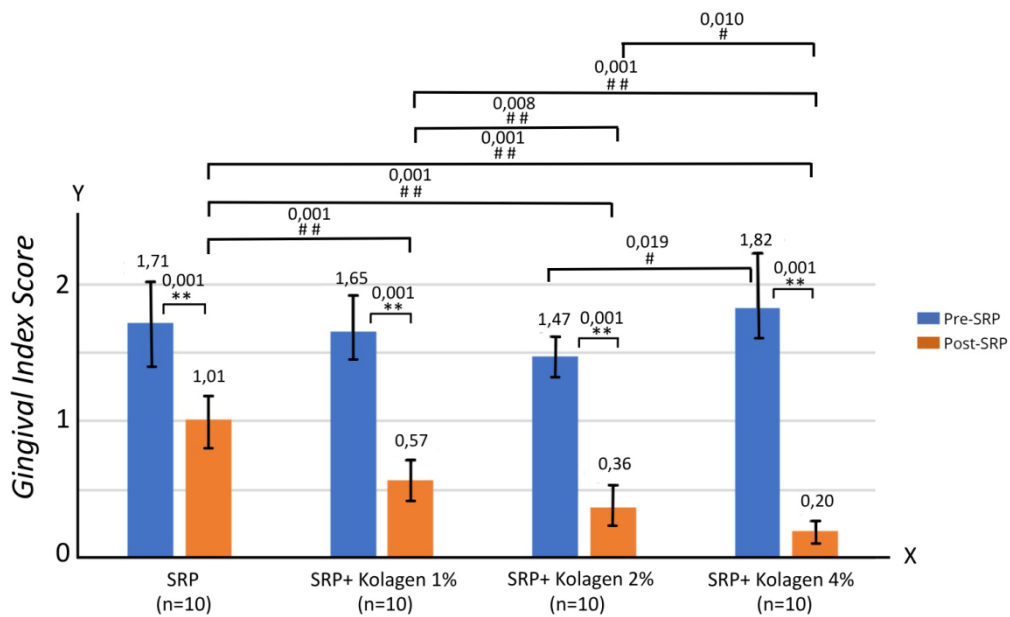
5.2. Uji Normalitas

Sebelum dilakukan analisis data, dilihat apakah data numerik sudah terdistribusi normal atau tidak. Jumlah masing-masing kelompok kurang dari 50, sehingga dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*.

Hasil uji normalitas untuk variabel IL-10, TGF- β , dan MMP-8 dan parameter klinis GI, BOP, PBI dan OHIS pada setiap kelompok sebelum dan setelah perlakuan (*pre*-SRP dan *post*-SRP). Hasil uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan nilai p yang bervariasi antara kelompok. Jika nilai p lebih besar dari 0,05, data tersebut dianggap terdistribusi normal. Beberapa kelompok seperti pada kelompok SRP + Kolagen 1% dan 2% untuk IL-10 dan MMP-8 menunjukkan $p > 0,05$, yang mengindikasikan distribusi normal. Namun, beberapa kelompok lain seperti SRP + kolagen 4% untuk IL-10 dan MMP-8 menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti data tidak terdistribusi normal dan membutuhkan pendekatan analisis non-parametrik, tabel uji normalitas dapat dilihat pada lampiran 3. Oleh karena itu analisis lebih lanjut pada kelompok yang tidak terdistribusi normal menggunakan uji non-parametrik yaitu uji *Wilcoxon*, uji *Mann-Whitney* dan uji *Kruskal Wallis*. Uji *parametrik t-test* dan uji *paired t-test* untuk kelompok yang terdistribusi normal.

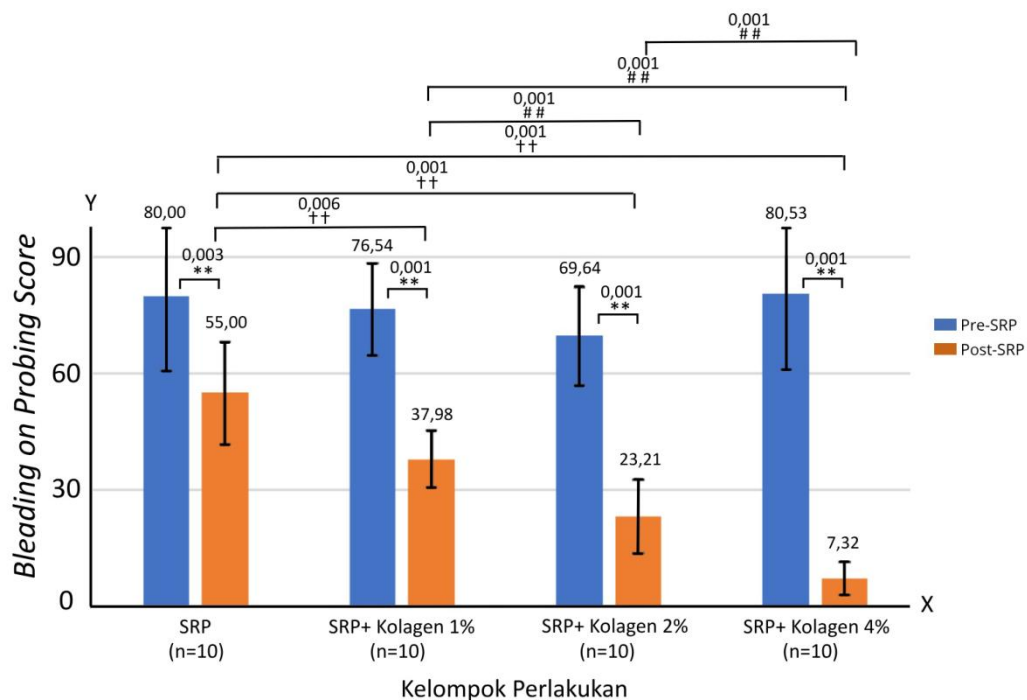
5.3. Perbedaan Skor Parameter Klinis *Pre* dan *Post* Intervensi

Skor parameter klinis yang diukur pada subjek penelitian yaitu GI, BOP, PBI dan OHIS. Skor parameter klinis pada subjek penelitian kelompok gingivitis dilakukan *pre* dan *post* intervensi. Efek gel kolagen terhadap parameter klinis pada *pre* dan *post* masing-masing kelompok dan perbedaan efek *post* masing-masing kelompok dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



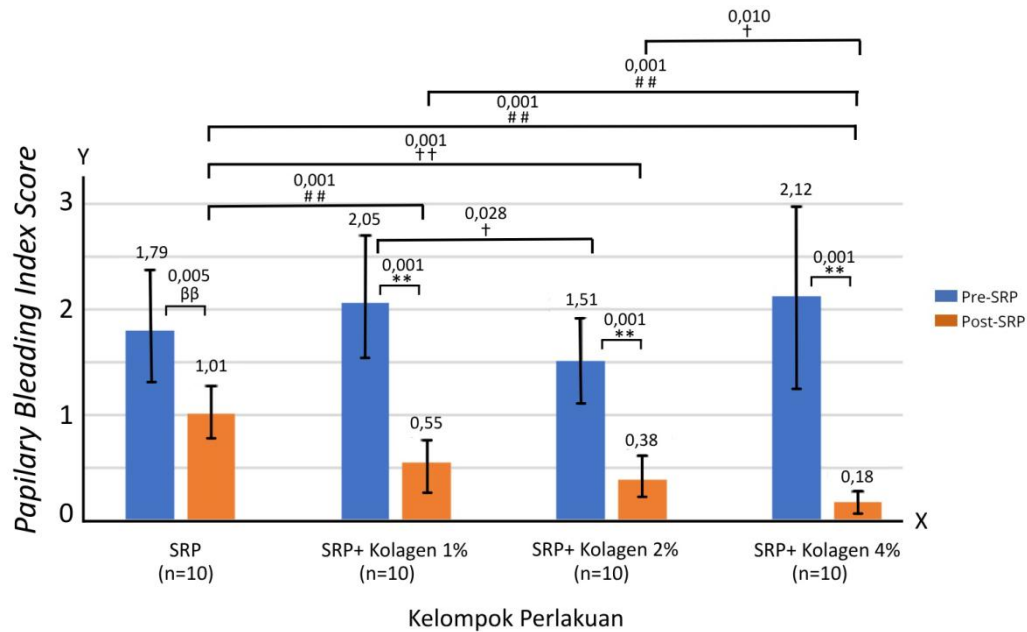
Gambar 5. 1 Perbandingan skor *Gingival Index* pre dan post tindakan *scaling root planing* (SRP) dengan jumlah subjek masing-masing kelompok (n=10). Kelompok kontrol diberikan perlakuan SRP, sedangkan kelompok perlakuan diberi perlakuan SRP dan tambahan kolagen dengan konsentrasi masing-masing 1%, 2% dan 4%. Nilai ** $p < 0,01$ (berdasarkan uji *Paired T-test*), nilai ## $p < 0,01$ (berdasarkan uji *Independen T-test*)

Berdasarkan gambar 5.1 menunjukkan skor GI kelompok SRP turun dari $1,71 \pm 0,29$ menjadi $1,01 \pm 0,17$ ($p = 0,001^*$), dengan penurunan terbesar pada kelompok SRP+kolagen 4% dari $1,82 \pm 0,39$ menjadi $0,20 \pm 0,70$ ($p = 0,001^*$). Terdapat perbedaan signifikan antara skor GI kelompok post SRP saja dengan post SRP + kolagen baik kolagen 1%, 2% dan 4%. Serta terdapat perbedaan signifikan post SRP+ kolagen 1 % dengan post SRP kolagen 1% dan 2%. Terdapat juga perbedaan signifikan antara post SRP+ kolagen 2% dengan post SRP + kolagen 4%.



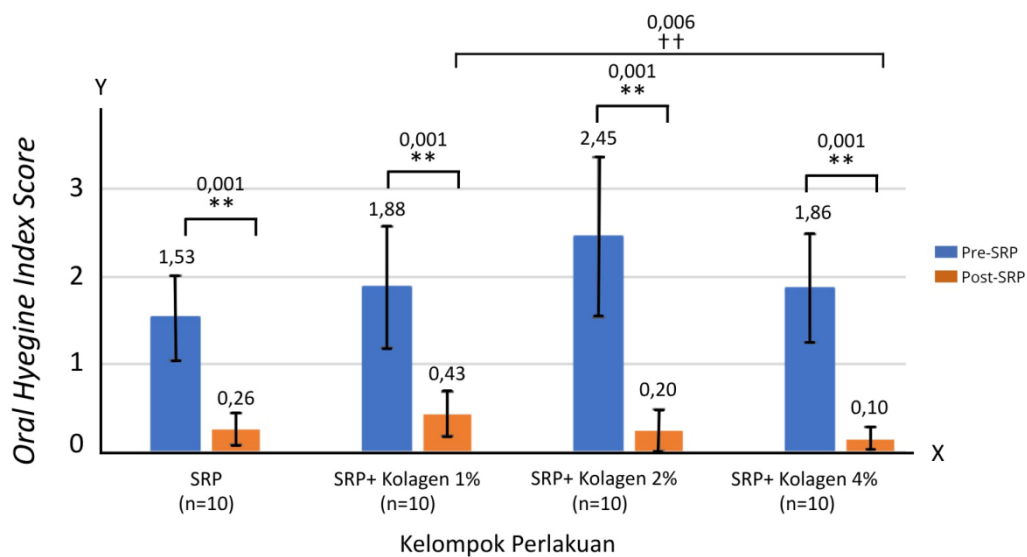
Gambar 5. 2Perbandingan skor *Bleeding on Probing* (BOP) pre dan post tindakan *scaling root planing* (SRP) dengan jumlah subjek masing-masing kelompok (n=10). Kelompok kontrol diberikan perlakuan SRP, sedangkan kelompok perlakuan diberi perlakuan SRP dan tambahan kolagen dengan konsentrasi masing-masing 1%, 2% dan 4%. Nilai ** $p < 0,01$ (berdasarkan uji *Paired T-test*), nilai ## $p < 0,01$ (berdasarkan uji *Independent T-test*) dan nilai †† $p < 0,01$ (berdasarkan uji *Mann-Whitney*)

Berdasarkan gambar 5.2 menunjukkan skor BOP pada kelompok SRP turun dari $80,00 \pm 19,41$ menjadi $55,00 \pm 13,27$ ($p = 0,003$) dengan penurunan terbesar pada kelompok SRP+kolagen 4% dari $80,53 \pm 19,65$ menjadi $7,32 \pm 4,24$ ($p = 0,001$). Terdapat perbedaan signifikan antara skor BOP pada post SRP saja dengan post SRP + kolagen baik kolagen 1%, 2% dan 4%. Serta terdapat perbedaan signifikan post SRP+ kolagen 1 % dengan post SRP kolagen 1% dan 2%. Terdapat juga perbedaan signifikan antara post SRP+ kolagen 2% dengan post SRP + kolagen 4%.



Gambar 5. 3Perbandingan skor *Papillary Bleeding Index* (PBI) pre dan posttindakan *scaling root planing* (SRP) dengan jumlah subjek masing-masing kelompok (n=10). Kelompok kontrol diberikan perlakuan SRP, sedangkan kelompok perlakuan diberi perlakuan SRP dan tambahan kolagen dengan konsentrasi masing-masing 1%, 2% dan 4%. Nilai $**p < 0,01$ (berdasarkan uji *Paired T-test*), nilai $## p < 0,01$ (berdasarkan *Independen T-test*), nilai $\beta\beta p < 0,01$ (berdasarkan uji *Wilcoxon*) dan nilai $\dagger p < 0,05$ dan $\dagger\dagger p < 0,01$ (berdasarkan uji *Mann-Whitney*)

Berdasarkan gambar 5.3 Skor PBI pada kelompok SRP turun dari $1,79 \pm 0,58$ menjadi $1,01 \pm 0,25$ ($p = 0,005^*$), dengan penurunan terbesar pada kelompok SRP+kolagen 4% dari $2,12 \pm 0,84$ menjadi $0,18 \pm 0,99$ ($p = 0,001^*$). Terdapat perbedaan signifikan antara skor PBI antara post SRP saja dengan post SRP + kolagen 2% dan 4%. Serta terdapat perbedaan signifikan post SRP+ kolagen 1 % dengan post SRP + kolagen 4%. Terdapat juga perbedaan signifikan antara post SRP+ kolagen 2% dengan post SRP + kolagen 4%.



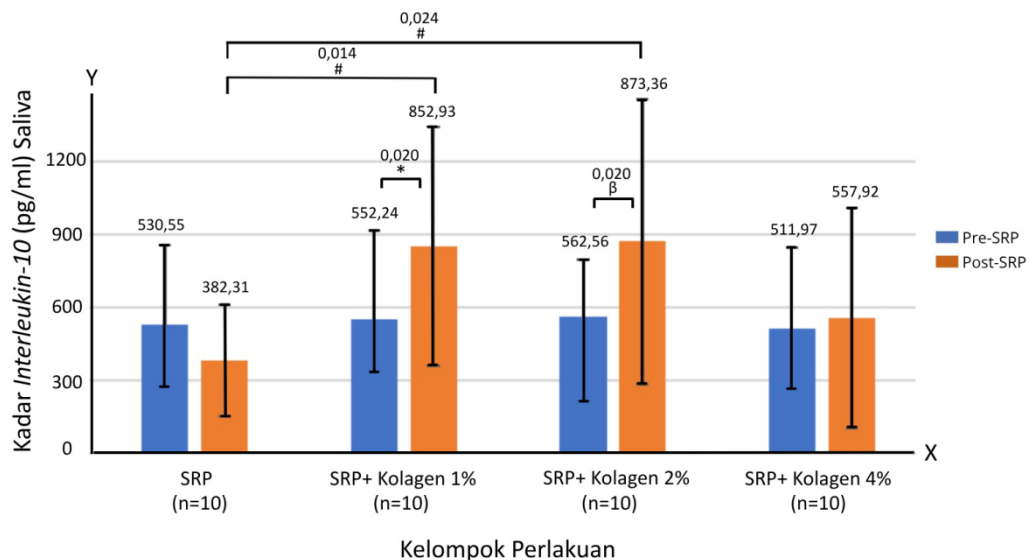
Gambar 5. 4Perbandingan skor *Oral Hyegine Index* (OHIS) *pre* dan *post* tindakan *scaling root planing* (SRP) dengan jumlah subjek masing-masing kelompok (n=10). Kelompok kontrol diberikan perlakuan SRP, sedangkan kelompok perlakuan diberi perlakuan SRP dan tambahan kolagen dengan konsentrasi masing-masing 1%, 2% dan 4%. Nilai $**p < 0,05$ (berdasarkan uji *Paired T-test*) dan nilai $†† p < 0,01$ (berdasarkan uji *Mann-Whitney*)

Berdasarkan gambar 5.4 menunjukkan terjadi penurunan signifikan skor OHIS pada semua kelompok. Penurunan pada kelompok SRP dari $1,53 \pm 0,48$ menjadi $0,26 \pm 0,17$ ($p = 0,001*$). Penurunan terbesar pada kelompok SRP+kolagen 2% dari $2,451 \pm 0,912$ menjadi $0,249 \pm 0,239$ ($p = 0,001*$). Terdapat perbedaan signifikan antara skor OHIS post SRP+kolagen 1% dengan post SRP + kolagen 4%.

5.4. Efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10* (pg/ml) saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis

Efek gel kolagen terhadap kadar IL-10 saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis dilakukan beberapa uji statistik. Uji parametrik *paired t test* untuk *pre* dan *post* masing-masing kelompok yang terdistribusi normal dan uji non paramterik *Wilcoxon* untuk *pre* dan *post* masing-masing kelompok yang tidak

terdistribusi normal. Uji *independent t test* untuk melihat perbedaan efek *post* masing-masing kelompok. Efek gel gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10* (ng/ml) saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis dapat dilihat pada gambar 5.5.

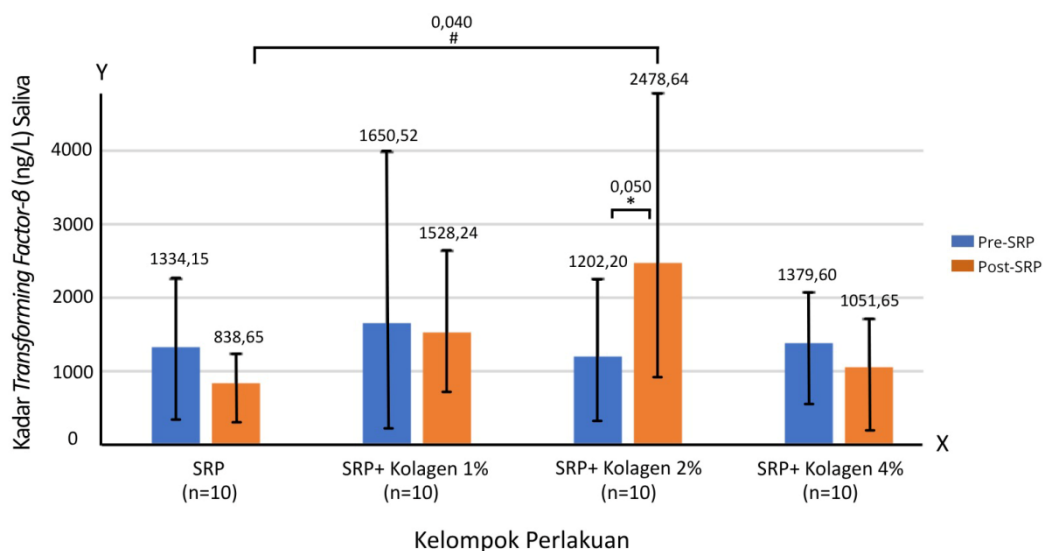


Gambar 5. 5Perbandingan kadar *Interleukin-10* (IL-10) saliva *pre* dan *post*tindakan *scaling root planing* (SRP) dengan jumlah subjek masing-masing kelompok (n=10). Kelompok kontrol diberikan perlakuan SRP, sedangkan kelompok perlakuan diberi perlakuan SRP dan tambahan kolagen dengan konsentrasi masing-masing 1%, 2% dan 4%. Nilai * $p < 0,05$ (berdasarkan uji *Paired T-test*), nilai # $p < 0,05$ (berdasarkan uji *Independen T-test*) dan nilai $\beta p < 0,05$ (berdasarkan uji *Wilcoxon*)

Berdasarkan gambar 5.5 menunjukkan perubahan kadar IL-10 antara *pre*-SRP dan *post*-SRP pada kelompok SRP + kolagen 1% ($p = 0,02$) dan SRP+ kolagen 2% ($p = 0,02$). Terdapat perbedaan signifikan antara *post* SRP saja dengan *post* SRP+kolagen 1 % ($p = 0,014$) dan *post* SRP dengan *post* SRP + kolagen 2% ($p = 0,024$).

5.5. Efek Gel Kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap Kadar *Transforming Growth Factor-β* (ng/L) Saliva sebagai Terapi Adjuvan pada Gingivitis

Efek gel kolagen terhadap kadar TGF- β saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis dilakukan beberapa uji statistik. Uji parametrik *paired t test* untuk *pre* dan *post* masing-masing kelompok. Uji *independent t test* untuk melihat perbedaan efek *post* masing-masing kelompok. Efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar TGF- β saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis dapat dilihat pada gambar 5.6.



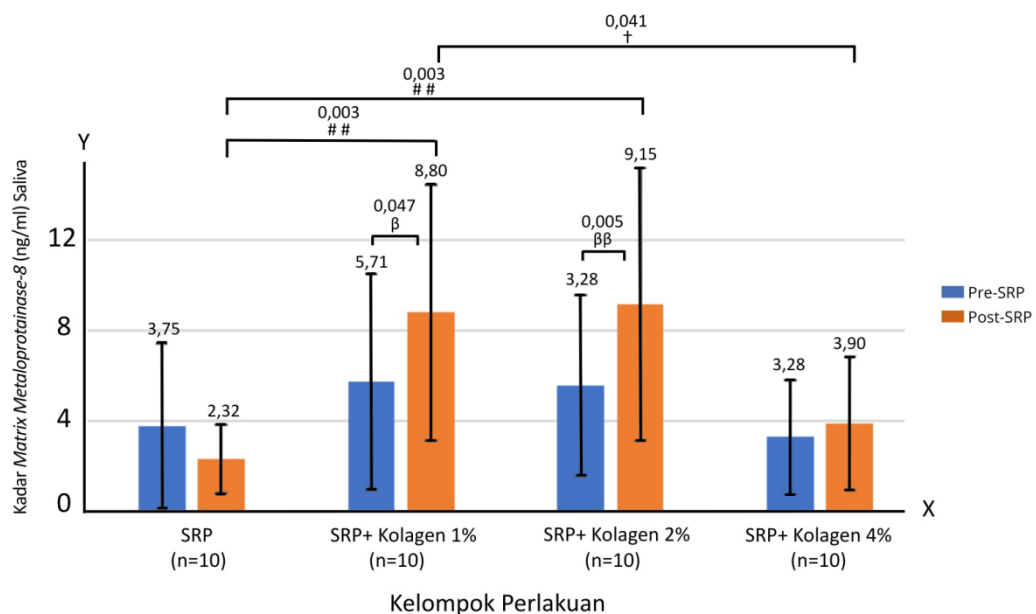
Gambar 5. 6 Perbandingan kadar *Transforming Factor-β* (TGF- β) saliva *pre* dan *post* tindakan *scaling root planing* (SRP) dengan jumlah subjek masing-masing kelompok ($n=10$). Kelompok kontrol diberikan perlakuan SRP, sedangkan kelompok perlakuan diberi perlakuan SRP dan tambahan kolagen dengan konsentrasi masing-masing 1%, 2% dan 4%. Nilai $*p < 0,05$ (berdasarkan uji *Paired T-test*) dan nilai $\# p < 0,05$ (berdasarkan uji *Independent T-test*)

Berdasarkan gambar 5.6 menunjukkan perubahan kadar TGF- β antara *preSRP* dan *postSRP* pada kelompok SRP + kolagen 2% ($p = 0,05$) dan terdapat

perbedaan signifikan antara *post* SRP saja dengan *post* SRP + kolagen 2 % ($p = 0,04$).

5.6. Efek Gel Kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap Kadar Matriks Metaloproteinase-8 (ng/ml) Saliva sebagai Terapi Adjuvan pada Gingivitis

Efek gel kolagen terhadap kadar MMP-8 saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis dilakukan beberapa uji statistik. Uji non paramterik *Wilcoxon* untuk *pre* dan *post* masing-masing kelompok yang tidak terdistribusi normal. Uji *independent t test* untuk melihat perbedaan efek *post* masing-masing kelompok pada kelompok data yang terdistribusi normal dan Uji *Mann-Whitney* pada data yang tidak terdistribusi normal. Efek gel gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar MMP-8 saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis dapat dilihat pada gambar 5.7.



Gambar 5. 7 Perbandingan kadar *Matrix Metaloproteinase-8* (MMP-8) saliva *pre* dan *post* tindakan *scaling root planing* (SRP) dengan jumlah subjek masing-masing kelompok ($n=10$). Kelompok kontrol diberikan perlakuan SRP, sedangkan kelompok perlakuan diberi perlakuan

SRP dan tambahan kolagen dengan konsentrasi masing-masing 1%, 2% dan 4%. Nilai $\beta p < 0,05$ dan $\beta \beta p < 0,01$ (berdasarkan uji *Wilcoxon*), nilai $\# p < 0,05$ (berdasarkan uji *Independent T-test*) dan nilai $\dagger p < 0,05$ (berdasarkan uji *Mann-Whitney*)

Berdasarkan gambar 5.7 menunjukkan perubahan kadar MMP-8 antar *pre*-SRP dan *post*-SRP pada kelompok SRP + kolagen 1% ($p = 0,03$) dan SRP+ kolagen 2% ($p = 0,02$). Terdapat perbedaan signifikan antara *post* SRP saja dengan *post* SRP + kolagen 1 % ($p = 0,003$) dan *post* SRP dengan *post* SRP + kolagen 2% ($p = 0,003$) serta terdapat perbedaan signifikan antara *post* SRP + Kolagen 1% dengan *post* SRP + kolagen 2%.

5.7. Efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10*, *Transforming growth factor- β* dan *Matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada subjek dengan gingivitis.

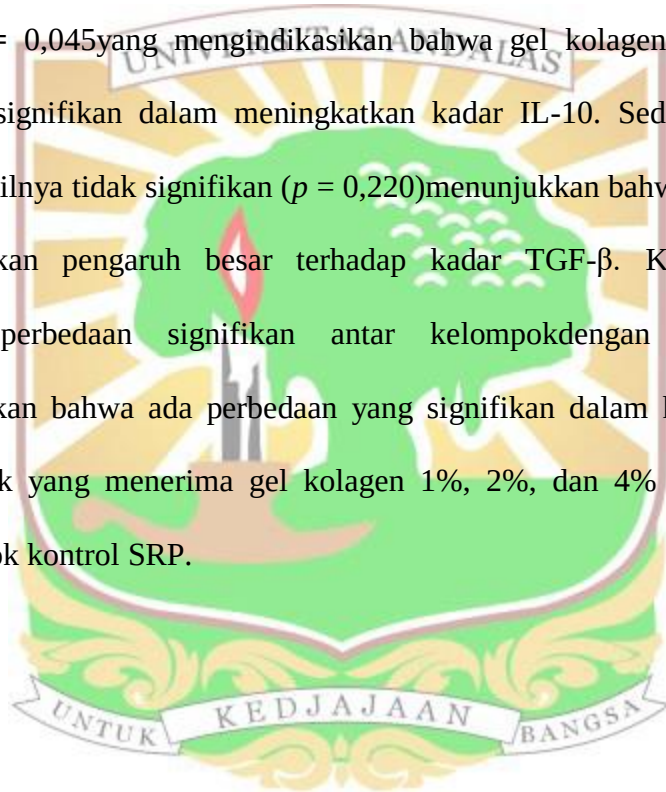
Efek gel 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10*, *Transforming growth factor- β* dan *Matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis pada semua kelompok dilakukan uji statistik non parametrik Kruskal Wallis dapat dilihat pada tabel 5.4

Tabel 5. 3 Efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% selama 7 hari terhadap kadar IL-10 (pg/ml), TGF- β (ng/L) dan MMP-8 (ng/ml) saliva sebagai terapi adjuvan pada subjek dengan gingivitis.

Kadar	SRP	SRP+ Kolagen 1%	SRP+ Kolagen 2%	SRP+ Kolagen 4%	<i>p-value</i>
	<i>Mean Rank</i>	<i>Mean Rank</i>	<i>Mean Rank</i>	<i>Mean Rank</i>	
IL-10	13,30	25,30	25,70	17,70	0,045*
TGF- β	15,55	22,80	25,50	18,15	0,220
MMP-8	12,00	26,30	26,90	16,80	0,008*

Keterangan * : Signifikan berdasarkan uji *Kruskal Wallis*

Tabel 5.4 menunjukkan perbandingan antara kelompok SRP dan kelompok SRP yang mendapat perlakuan gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa gel kolagen 1% dan 2% memberikan efek yang signifikan terhadap kadar IL-10 dengan nilai $p = 0,045$ yang mengindikasikan bahwa gel kolagen 1% dan 2% memiliki efek signifikan dalam meningkatkan kadar IL-10. Sedangkan untuk kadar TGF- β hasilnya tidak signifikan ($p = 0,220$) menunjukkan bahwa gel kolagen tidak memberikan pengaruh besar terhadap kadar TGF- β . Kadar MMP-8 menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok dengan nilai $p = 0,008$ menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan dalam kadar MMP-8 antara kelompok yang menerima gel kolagen 1%, 2%, dan 4% dibandingkan dengan kelompok kontrol SRP.



BAB 6 PEMBAHASAN

6.1. Karakteristik Reponden Penelitian

Penelitian ini menganalisis mengetahui efek gel kolagen terhadap kadar *interleukin-10*, *transforming growth factor- β* dan *matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis. Subjek penelitian terdiri atas 50 subjek dengan 10 subjek sehat ($n = 10$), dan 40 subjek gingivitis ($n=40$). Subjek Gingivitis dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok gingivitis yang diberikan terapi SRP ($n = 10$), kelompok gingivitis yang diberikan terapi SRP dan gel kolagen 1% ($n = 10$), kelompok gingivitis yang diberikan terapi SRP dan gel kolagen 2% ($n = 10$), kelompok gingivitis yang diberikan terapi SRP dan gel kolagen 4% ($n = 10$).

Hasil penelitian ini menunjukkan karakteristik subjek, prevalensi gingivitis yang bervariasi berdasarkan jenis kelamin dan umur. Pada perempuan 70% mengalami gingivitis sementara pada laki-laki hanya 30%. Kelompok umur 20 tahun memiliki prevalensi gingivitis tertinggi, yaitu 78%, diikuti kelompok umur 22 tahun dengan 15%, dan kelompok umur 21 tahun yang memiliki prevalensi terendah, yakni 8%. Secara keseluruhan perempuan dan kelompok umur 20 tahun menunjukkan angka gingivitis yang lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya. Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Sriram *et al.*, (2021) yang menunjukkan bahwa perempuan lebih rentan terhadap

gangguan periodontal seperti gingivitis dibandingkan laki-laki. Hal ini terkait perubahan hormonal pada perempuan, terutama selama masa pubertas, kehamilan, dan menopause, dapat mempengaruhi kesehatan gusi (Sriram *et al.*, 2021). Faktor kebersihan mulut dan pola makan yang tidak sehat juga berperan dalam meningkatkan prevalensi gingivitis pada perempuan (Shah *et al.*, 2021). Penelitian menyatakan bahwa prevalensi gingivitis lebih tinggi pada individu yang lebih muda, terutama pada kelompok umur 20 tahun. Penyebabnya terkait dengan pada usia muda memiliki kebiasaan kebersihan mulut yang kurang baik di usia tersebut dan ketidaktahuan serta kelalaian dalam menjaga kesehatan gigi. Penelitian oleh Alamoudi *et al.*, (2024) mendukung temuan ini dengan menunjukkan bahwa kebersihan gigi yang buruk pada usia muda sangat berhubungan dengan peningkatan risiko gingivitis (Alamoudi *et al.*, 2024)

6.2. Karakteristik Klinis Subjek Penelitian dan Perbedaan Skor Klinis Pre dan Post Intervensi

Penelitian ini menunjukkan hasil pemeriksaan parameter klinis subjek yang terdiri dari GI, BOP, PBI dan OHIS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata skor parameter klinis kelompok gingivitis dengan skor GI $1,67 \pm 0,30$, BOP $76,68 \pm 16,24\%$, PBI $1,87 \pm 0,65$, dan OHI-S $1,66 \pm 0,30$ lebih tinggi dibandingkan kelompok sehat, hal ini mengindikasikan adanya peradangan gusi yang lebih parah pada kelompok gingivitis. Penggunaan parameter klinis iniseperti GI, BOP, PBI, dan OHIS, sudah terbukti efektif dalam menilai tingkat keparahan gingivitis (Silness and Loe, 1964 ; Shah *et al.*, 2021).

Gingival Index yang dikembangkan oleh Loe dan Silness memberikan penilaian terhadap inflamasi dengan mempertimbangkan perubahan warna, kontur, dan keberadaan perdarahan (Meharwade *et al.*, 2014). Indeks ini

merupakan metode pengukuran yang efisien untuk mengevaluasi derajat gingivitis dan dapat diukur pada semua gigi menjadikannya parameter dasar dalam penilaian kesehatan periodontal (Veynachter *et al.*, 2020). BOP sebagai indikator penting dari peradangan periodontal juga digunakan untuk menilai tingkat inflamasi gingivitis. Peningkatan skor BOP menunjukkan adanya respon inflamasi progresif di jaringan gingiva, yang menggambarkan bahwa terdapat keberadaan bakteri patogen dalam plak. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pasien yang terjadi perdarahan gusi saat menyikat gigi dan setara dengan skor perdarahan saat probing (Ito *et al.*, 2023).

Papillary Bleeding Index berfungsi untuk menilai tingkat inflamasi pada gingiva, PBI yang lebih tinggi sering kali bertepatan dengan peningkatan GI yang menunjukkan bahwa inflamasi pada papila juga berkontribusi pada keseluruhan profil kesehatan periodontal. Penelitian oleh Shrivastava *et al.*, (2021) menyatakan bahwa penggunaan metode skala yang tepat dapat memperbaiki parameter klinis secara signifikan, termasuk PBI, di pasien gingivitis yang dirawat dengan terapi nonsurgical (Shrivastava *et al.*, 2021). Hal ini sejalan dengan penelitian lainnya yang menyatakan bahwa peningkatan parameter klinis seperti GI dan BOP menunjukkan kerusakan jaringan periodontal yang lebih besar (Preethanath *et al.*, 2020).

Oral Hygiene Index–Simplified menunjukkan skor yang lebih tinggi di kelompok gingivitis ($1,933 \pm 0,745$) dibandingkan dengan kelompok sehat ($0,251 \pm 0,211$). Skor OHIS yang tinggi menunjukkan bahwa kebersihan mulut yang buruk berkontribusi terhadap kondisi gingivitis yang dialami kelompok ini.

Secara statistik telah menunjukkan bahwa adanya keterkaitan antara kebersihan mulut dan tingkat inflamasi periodontal seperti yang diukur dengan parameter untuk indeks inflamasi gingiva yaitu kebersihan mulut yang buruk berhubungan erat dengan peningkatan GI dan BOP (Nakahara *et al.*, 2022).

Pada penelitian ini terdapat perbedaan awal secara klinis antara kelompok sehat dan kelompok gingivitis tampak konsisten pada parameter GI, BOP, PBI, dan OHIS. Skor inflamasi dan kebersihan mulut yang lebih tinggi pada kelompok gingivitis menguatkan validitas internal pemilahan kelompok, karena gingivitis secara klinis ditandai oleh inflamasi gingiva, kemerahan, edema, dan perdarahan saat probing tanpa kehilangan perlekatan klinis yang nyata. Oleh karena itu parameter klinis dalam penelitian ini tidak hanya berfungsi sebagai luaran tetapi juga menjadi dasar kontekstual untuk menafsirkan biomarker saliva. Pada kondisi gingivitis, peningkatan parameter perdarahan dan inflamasi mencerminkan aktivasi respons imun lokal terhadap biofilm, sedangkan perubahan biomarker saliva menggambarkan dinamika mediator biologis yang menyertai penurunan inflamasi dan remodeling jaringan setelah terapi.

Penelitian ini juga menganalisis efek gel kolagen setelah terapi SRP pada gingivitis terhadap parameter klinis. Penelitian ini menunjukkan bahwa adanya perbedaan signifikan pada empat parameter yaitu indeks GI, PBI, BOP OHIS di antara kelompok yang menerima SRP dengan dan tanpa tambahan kolagen, dengan nilai $p < 0,005$ yang menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik. Hasil penelitian menunjukkan kelompok perlakuan yang diberikan tambahan gel kolagen 1%, 2%, dan 4% pasca scaling root planing berpengaruh signifikan terhadap penurunan skor parameter klinis gingivitis dengan skor

penurunan lebih baik daripada terapi SRP saja. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Rodrigues dkk, 2023 menyatakan bahwa ekstrak kolagen dari kulit ikan kodu dengan konsentrasi sampai 1% penerapannya disarankan untuk bidang biomedis yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Rodrigues *et al.*, 2023).

Kolagen sebagai komponen utama matriks ekstraseluler yang berperan dalam proses reparasi jaringan. Pada saat terjadi luka fibroblas aktif mensintesis kolagen yang mendukung integritas dan kekuatan jaringan. Penelitian oleh Yuza *et al.* menunjukkan bahwa ekstrak lidah buaya dapat meningkatkan kepadatan serabut kolagen pada penyembuhan pasca ekstraksi gigi, yang mendukung peran kolagen dalam proses penyembuhan (Yuza *et al.*, 2014). Potensi nanofiber kolagen dalam proses penyembuhan luka menyatakan bahwa kolagen dalam bentuk nanofiber dapat meningkatkan efektivitas penyembuhan dibandingkan bentuk konvensional. Pengurangan kolagen menjadi ukuran partikel yang lebih kecil dapat meningkatkan interaksi dengan sel-sel penghasil kolagen dan fibroblas, yang mempercepat penyembuhan luka (Anggraeni *et al.*, 2022).

Terapi kolagen secara topikal terutama dalam bentuk gel jauh lebih efektif dalam konteks penyembuhan luka pada jaringan oral dibandingkan dengan bentuk kumur atau tablet. Gel kolagen memungkinkan aplikasi langsung pada area yang terluka memberikan konsentrasi kolagen yang tinggi di tempat yang tepat serta menciptakan penghalang fisik yang mendukung perbaikan jaringan. Penelitian oleh Sucita *et al.* menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak etanol secara topikal dapat meningkatkan kepadatan kolagen pada area insisi membuktikan bahwa aplikasi langsung lebih mendukung proses penyembuhan luka di jaringan yang dibutuhkan (Sucita *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Subagja dkk, 2022 menyebutkan bahwa gel kolagen ikan efektif terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus putih jantan dengan konsentrasi 2% (Subagja dkk, 2022). Penelitian lain yang dilakukan Abu-Seida, 2023 menunjukkan bahwa gel aloe vera dengan konsentrasi 2% dapat sebagai anti inflamasi dan mempercepat penyembuhan luka. Aloe Vera memiliki lapisan lendir Glukomanan yang meningkatkan faktor pertumbuhan fibroblas dan mendorong proliferasi serta aktivitas sel-sel ini yang menghasilkan lebih banyak kolagen dan serat elastis (Abu-seid, 2023). Penelitian lain yang sudah pernah dilakukan juga menunjukkan bahwasanya kolagen ikan juga dapat meningkatkan viabilitas sel fibroblas gingiva manusia (Romadhonaet *al.*, 2022). Aloe vera terbukti mengandung senyawa polisakarida seperti acemannan (β -(1 $\rightarrow$ 4)-linked acetylated mannan) yang dapat merangsang proliferasi sel fibroblasnamun senyawa ini sangat mudah terdegradasi oleh faktor lingkungan seperti panas dan paparan cahayasehingga menyebabkan ketidakkonsistenan dalam efek terapeutiknya di berbagai formulasi klinis (Iosageanu et *al.*, 2024). Penggunaan kolagen ikan telah terbukti menyatu dengan jaringan baru yang mendukung angiogenesis, deposisi kolagen, serta re-epitelisasi dengan stabilitas substrat yang lebih konsisten dan efektivitas lebih cepat dibandingkan pemberian gel aloe vera secara topikal (Almeida et *al.*, 2021).

Penurunan skor GI, BOP, PBI, dan OHIS dalam penelitian ini pada semua kelompok menunjukkan bahwa eliminasi biofilm dan kalkulus tetap merupakan mekanisme utama perbaikan klinis gingivitis. SRP menurunkan beban mikroba, mengurangi stimulus inflamasi dan memfasilitasi kembalinya jaringan gingiva ke kondisi homeostasis. Penurunan yang lebih besar pada kelompok yang mendapat

tambahan gel kolagen. Hal ini menunjukkan bahwa kolagen berpotensi bertindak sebagai terapi adjuvan, bukan sebagai pengganti terapi mekanis. Efek utama SRP adalah menghilangkan etiologi lokal, sedangkan gel kolagen memperkuat fase penyembuhan melalui dukungan matriks ekstraseluler, stabilisasi permukaan luka gingiva, dan penciptaan mikro-lingkungan yang lebih kondusif bagi migrasi fibroblas, deposisi matriks, serta re-epitelisasi (Cho YDet *al.*, 2021)

6.3. Kadar Interleukin-10 pada gingivitis dan Efek Gel Kolagen terhadap Kadar Interleukin-10 saliva.

Hasil penelitian ini menunjukkan rata-rata kadar IL-10 relatif lebih rendah pada gingivitis $539,33 \pm 307,45$ dibandingkan sehat $590,45 \pm 314,67$. IL-10 merupakan sitokin anti-inflamasi yang berperan dalam mengatur respons imun dan menjaga homeostasis dalam jaringan. Peningkatan kadar IL-10 pada kelompok gingivitis menunjukkan adanya respons imun yang lebih kuat terhadap peradangan gusi, yang dapat dijelaskan melalui aktivasi sistem kekebalan tubuh dalam merespon mikroorganisme penyebab infeksi gusi. Penelitian sebelumnya oleh Cebesoy *et al.*, (2024) menyatakan bahwa kadar IL-10 meningkat pada individu dengan peradangan periodontal, yang berfungsi untuk membatasi kerusakan jaringan dan meredakan respons inflamasi (Cebesoy *et al.*, 2024).

Hasil penelitian ini juga menunjukkan efek gel kolagen pada kadar IL-10 saliva pasca terapi SRP. Analisis data menunjukkan perubahan kadar IL-10 antara pre-SRP dan post-SRP pada kelompok SRP + kolagen 1% ($p = 0,03$) dan SRP + kolagen 2% ($p = 0,02$). Terdapat perbedaan signifikan antara post SRP saja dengan post SRP+kolagen 1% ($p = 0,014$) dan post SRP dengan post SRP + kolagen 2% ($p = 0,024$). Peningkatan ini menunjukkan bahwa konsentrasi 1% dan 2% dapat berfungsi sebagai terapi adjuvan yang efektif dalam meningkatkan

respon imun terhadap gingivitis yang berkorelasi dengan penurunan peradangan yang diinduksi oleh patogen oral dalam rongga mulut (Toraman *et al.*, 2022). Kenaikan kadar IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi menunjukkan efek positif kolagen dalam modifikasi respons imun pasca terapi. IL-10 berfungsi untuk menghambat aktivitas sitokin pro-inflamasi dimana peningkatannya sangat relevan dalam konteks pengobatan penyakit periodontal yang ditandai dengan inflamasi (Komai *et al.*, 2018).

Gel kolagen dengan konsentrasi 4% tidak menunjukkan peningkatan signifikan pada kadar IL-10 dengan perubahan nilai $p = 0,87$. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi yang lebih tinggi tidak memberikan efek terapeutik tambahan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa reaksi biologis tidak selalu sejalan dengan peningkatan konsentrasi agen terapeutik (Toraman *et al.*, 2022). Peningkatan biomarker inflamasi dapat beragam berdasarkan konsentrasi zat aktif dan karakteristik individu pasien (Toraman *et al.*, 2022). Penelitian oleh Başkol *et al.*, 2024 menunjukkan bahwa kadar IL-10 yang rendah dapat mencerminkan ketidakcukupan dalam resolusi peradangan yang menunjukkan bahwa produksi IL-10 yang cukup penting untuk memperbaiki kerusakan jaringan dan menyelesaikan respon inflamasi (Pan *et al.*, 2018). Temuan ini sejalan dengan teori bahwa meningkatnya produksi IL-10 berkorelasi positif dengan penyelesaian inflamasi. Setelah terapi yang efektif seperti penggunaan gel kolagen yang diharapkan dapat meningkatkan IL-10 sebagai respons terhadap proses penyembuhan dan kemudian menurun setelah penyembuhan tercapai (Awad *et al.*, 2021).

Selama fase peradangan tingkat IL-10 dapat meningkat sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi yang berfungsi untuk menetralkan sitokin pro-inflamasi dan mendukung pemulihan jaringan. IL-10 adalah sitokin anti-inflamasi yang berperan penting dalam mengurangi ekspresi mediator inflamasi serta mendukung resolusi dari proses inflamasi, yang merupakan bagian integral dari homeostasis tubuh (Satyanarayanan *et al.* 2019; Kang *et al.*, 2020). Ketika proses inflamasi mulai mereda atau jaringan telah sembuh biasanya terjadi penurunan konsentrasi IL-10 hal ini mencerminkan penyelesaian respons imun (Chen *et al.*, 2021). Hal yang sama juga disampaikan oleh Yücel *et al.*, yang mengungkapkan bahwa tidak semua peningkatan sitokin inflamasi berimplikasi positif terhadap pemulihan jaringan gingiva (Yücel *et al.*, 2021).

Aktifitas IL-10 tidak selalu berbanding lurus dengan penurunan sitokin pro-inflamasi lainnya (Lee *et al.*, 2021). Ini menunjukkan bahwa meskipun IL-10 berfungsi untuk mengurangi inflamasi dimana peranannya dalam pengaturan kelangsungan dalam mikroekologi keadaan inflamasi mungkin lebih kompleks dimana faktor-faktor lain juga ikut berkontribusi terhadap respon inflamasi dan resolusi (Parenrengi *et al.*, 2024).

Pada penelitian ini menunjukkan peningkatan IL-10 pada kelompok SRP + kolagen 1% dan 2%. Pemberian kolagen dapat memperkuat respons anti-inflamasi setelah faktor etiologi lokal dikurangi melalui SRP. IL-10 dapat membatasi produksi mediator proinflamasi dan membantu mencegah kerusakan jaringan akibat respons imun yang berlebihan. Dalam penelitian ini, konsentrasi 2% menghasilkan kadar IL-10 *post-intervensi* tertinggi, sehingga dapat diinterpretasikan sebagai konsentrasi yang paling efektif dalam mendorong

keseimbangan imun menuju perbaikan inflamasi. Namun, konsentrasi 4% tidak menunjukkan pola peningkatan yang sama, sehingga respons IL-10 pada penelitian ini tidak mengikuti pola dosis-respons linear. Hal ini dapat dijelaskan melalui beberapa kemungkinan mekanisme. Pertama, gel dengan konsentrasi lebih tinggi dapat memiliki viskositas lebih besar sehingga pelepasan molekul bioaktif, difusi saliva, dan kontak seluler tidak seoptimal konsentrasi sedang. Kedua, jaringan yang telah menerima stimulus matriks berlebih dapat mencapai titik jenuh reseptor atau titik jenuh respons seluler, sehingga peningkatan konsentrasi tidak lagi meningkatkan sinyal anti-inflamasi. Ketiga, konsentrasi tinggi dapat membentuk barrier fisik yang lebih padat pada permukaan gingiva sehingga efek klinis berupa proteksi lokal tetap terlihat, tetapi respons sitokin anti-inflamasi tidak meningkat secara proporsional.

Pada kelompok SRP + kolagen 1%, korelasi IL-10 dengan GI tergolong lemah ($r = 0,214$), sedangkan korelasi IL-10 dengan BOP tergolong sedang ($r = 0,526$). Pola ini menunjukkan bahwa peningkatan IL-10 lebih berkaitan dengan parameter perdarahan gingiva dibandingkan dengan skor inflamasi klinis secara umum. IL-10 merupakan sitokin anti-inflamasi yang berperan membatasi respons inflamasi berlebihan dan menjaga homeostasis jaringan periodontal. Oleh karena itu, korelasi positif IL-10 dengan BOP dapat ditafsirkan sebagai respons kompensatorik tubuh terhadap inflamasi gingiva yang masih aktif setelah terapi. Temuan ini sejalan dengan tinjauan sistematis yang menyatakan bahwa sitokin saliva dapat digunakan untuk memantau respons terhadap terapi periodontal non-bedah (Kim and Kim, 2021).

Pada kelompok SRP + kolagen 2%, IL-10 menunjukkan korelasi sedang dengan BOP ($r = 0,683$) dan korelasi lemah hingga sedang dengan GI ($r = 0,467$) serta PBI ($r = 0,358$). Hasil ini mendukung interpretasi bahwa konsentrasi kolagen 2% berpotensi menciptakan respons imun-regulatif yang lebih aktif dibandingkan konsentrasi 1% dan 4%. Peningkatan IL-10 pada kelompok ini dapat berperan dalam menekan mediator pro-inflamasi dan mendukung fase resolusi inflamasi, sehingga berkaitan dengan perbaikan parameter klinis gingivitis. Gingivitis sendiri merupakan inflamasi gingiva yang dipicu akumulasi plak dan secara klinis dapat ditandai dengan kemerahan, pembengkakan, serta perdarahan saat probing (Rathee and Jain, 2023). Dengan demikian, hubungan IL-10 dengan BOP dan GI pada kelompok kolagen 2% menunjukkan bahwa perbaikan klinis tidak hanya terjadi melalui pengurangan plak secara mekanis oleh SRP, tetapi juga melalui modulasi respons imun lokal.

6.4. Kadar Transforming Growth Factor- β Saliva pada Gingivitis dan Efek Gel Kolagen terhadap Kadar Transforming Growth Factor- β Saliva.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rata-rata kadar TGF- β pada kelompok gingivitis $754,14 \pm 143,99$ lebih rendah dibandingkan kelompok sehat $2073,11 \pm 1248,26$. Peningkatan kadar TGF- β pada kelompok gingivitis dapat mengindikasikan proses reparatif yang terjadi sebagai respons terhadap cedera jaringan akibat peradangan gusi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fanet *al.* (2018) yang menyatakan bahwa peningkatan TGF- β pada jaringan periodontal terkait dengan upaya penyembuhan jaringan setelah peradangan (Fan *et al.*, 2019).

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa TGF- β dapat berkontribusi terhadap proses inflamasi dan reparasi jaringan (Zhang *et al.*, 2018; Kuznetsova *et*

al., 2025). Penelitian lain mencatat bahwa kelebihan TGF- β dapat memperburuk progresifitas penyakit periodontal sehingga perannya dalam kesehatan periodontal sangat kompleks (Zhang *et al.*, 2018; Kuznetsova *et al.*, 2025).

Peningkatan TGF- β yang terukur pada permukaan gingiva dapat berfungsi mengontrol respon inflamasi pada individu dengan periodontitis meskipun dalam batas fisiologis (Hetta *et al.*, 2020). Sementara kadar TGF- β pada kelompok SRP + kolagen 4% terendah, yaitu $1051,65 \pm 653,56$ pg/ml. TGF- β adalah sitokin yang dikenal untuk mempromosikan penyembuhan jaringan dengan menstimulasi sintesis kolagen dan menghambat resorpsi tulang (Wu *et al.*, 2022; Han *et al.*, 2020). Peningkatan signifikan kadar TGF- β terutama pada kelompok dengan penggunaan kolagen menunjukkan bahwa kolagen berpotensi mempercepat remodeling jaringan periodontal yang lebih baik (Wang *et al.*, 2024). Penelitian oleh Maet *al.*, 2024 menjelaskan pentingnya TGF- β dalam proses penyembuhan dan perbaikan jaringan yang meradang (Maet *al.*, 2024).

Penelitian ini juga menunjukkan perubahan kadar TGF- β antara *pre*-SRP dan *post*-SRP pada kelompok SRP + kolagen 2% ($p = 0,005$) dan terdapat perbedaan signifikan antara *post* SRP saja dengan *post* SRP + kolagen 2% ($p = 0,040$). TGF- β merupakan sitokin pleiotropik yang berperan penting dalam proses peradangan dan penyembuhan jaringan termasuk dalam konteks penyakit periodontal. Study oleh Çelen *et al.*, 2021 menunjukkan bahwa peningkatan kadar aktif TGF- β dalam saliva terkait dengan penanganan yang lebih baik pada penyakit periodontal. Sitokin ini mencerminkan peran dalam mengatur respons inflamasi setelah terapi periodontal (Çelen *et al.*, 2021). Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa gel kolagen 2% dapat

meningkatkan kadar TGF- β secara signifikan. TGF- β juga terlibat dalam proses penyembuhan jaringan dalam gingivitis. Penelitian oleh Fan *et al.*, 2023 menemukan bahwa aplikasi topikal dari gel hyaluronic acid menginduksi perbaikan jaringan lunak periodontal melalui peningkatan kadar TGF- β (Fan *et al.*, 2023).

Pada konsentrasi gel kolagen 1% dan 4%, tidak terjadi peningkatan TGF- β secara signifikan. Dosis optimal dari kolagen sangat penting untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Peran TGF- β dalam mengatur diferensiasi sel mesenkimal stem cells (MSCs) sangat dipengaruhi oleh jumlah dan konsentrasi dari faktor pertumbuhannya sehingga konsentrasi yang tidak memadai tidak dapat memicu respon biologis yang diinginkan (Zheng *et al.*, 2018). Penelitian oleh Eltas *et al.*, 2019 menemukan bahwa peningkatan kadar TGF- β setelah terapi non-bedah terkait dengan penurunan peradangan periodontal yang menunjukkan hubungan positif antara terapi dan hasil klinis (Eltas *et al.*, 2019). Hal tersebut tidak sejalan dengan penelitian oleh Derakhshan *et al.*, 2024 yang mengamati kadar TGF- β pada anak-anak dengan karies gigi dimana tidak ditemukan perbaikan serupa terkait dengan pengobatan periodontal hal ini mengindikasikan bahwa konteks dan jenis perawatan dapat mempengaruhi hasil (Derakhshan *et al.*, 2024). Sementara itu studi lain oleh Bansal *et al.*, 2023 menunjukkan bahwa kadar TGF- β yang tinggi dalam jaringan submukosa mulut berhubungan dengan fibrosis yang dapat menjadi faktor penyebab dalam pengembangan penyakit periodontal lebih lanjut (Bansal *et al.*, 2023).

Hasil penelitian ini menunjukkan efek gel kolagen terhadap TGF- β paling signifikan muncul pada kelompok SRP + kolagen 2%, baik pada analisis *pre-post*

maupun perbandingan dengan kelompok SRP saja. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi 2% mampu memberikan stimulus reparatif yang paling sesuai untuk aktivasi jalur penyembuhan. Secara biologis, TGF- β berperan dalam aktivasi fibroblas gingiva, diferensiasi miofibroblas, sintesis kolagen, dan maturasi matriks. Peningkatan TGF- β pada kelompok 2% sejalan dengan peran kolagen sebagai matriks biologis yang dapat memperkuat interaksi sel dengan lingkungan ekstraseluler. Dengan demikian, konsentrasi 2% dapat diposisikan sebagai konsentrasi yang paling seimbang antara ketersediaan substrat kolagen, kenyamanan aplikasi lokal, dan kemampuan memicu respons reparatif jaringan. Respons TGF- β terhadap gel kolagen bersifat non-linear. Dalam biologi jaringan, respons terhadap biomaterial dipengaruhi bukan hanya oleh konsentrasi bahan, tetapi juga oleh arsitektur matriks, porositas, degradasi, difusi mediator, dan interaksi sel-matriks. Konsentrasi yang terlalu tinggi dapat mengubah sifat fisik gel sehingga mengurangi permeabilitas dan menghambat distribusi sinyal biologis. Pada hasil penelitian ini konsentrasi 2% memberikan titik optimum untuk mengaktifkan respons reparatif yang terukur secara statistik.

Analisa korelasi TGF- β menunjukkan kelompok SRP + kolagen 2%, terutama terhadap PBI ($r = 0,673$) dan OHI-S ($r = 0,600$), yang termasuk korelasi kuat. TGF- β berperan penting dalam diferensiasi fibroblas gingiva menjadi miofibroblas, produksi matriks ekstraseluler, sintesis kolagen, dan remodeling jaringan selama penyembuhan luka gingiva (Marconi *et al.*, 2021). Korelasi kuat antara TGF- β dengan PBI dan OHI-S menunjukkan bahwa pada konsentrasi kolagen 2%, proses penyembuhan jaringan masih berkaitan erat dengan kondisi perdarahan papila dan status kebersihan mulut. Dengan kata lain, semakin besar

aktivitas inflamasi residual atau beban plak, semakin besar pula kebutuhan jaringan terhadap sinyal reparatif yang dimediasi TGF- β . Hal ini menjelaskan mengapa peningkatan TGF- β pada kelompok kolagen 2% dapat dipandang sebagai respons reparatif yang mendukung pembentukan matriks dan pemulihan jaringan gingiva.



6.5. Kadar Metaloproteinase-8 Saliva pada Gingivitis dan Efek Gel Kolagen terhadap KadarMatriks Metaloproteinase-8 Saliva.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rata-rata kadar MMP-8 lebih rendah pada kelompok gingivitis $4,58 \pm 3,84$ dibandingkan sehat $7,66 \pm 2,85$. MMP-8 adalah enzim proteolitik yang terlibat dalam degradasi kolagen dan komponen matriks ekstraseluler lainnya dan merupakan biomarker dalam proses inflamasi pada periode penyakit periodontal. Penurunan kadar MMP-8 pada kelompok gingivitis yang lebih rendah dari kelompok sehat hal ini mencerminkan adanya kerusakan atau disfungsi dalam proses remodeling jaringan yang seharusnya terjadi pada kondisi peradangan. Penurunan ini dapat mengarah pada penghambatan reparasi jaringan yang seharusnya dipicu oleh peradangan dan mengindikasikan kinerja proliferasi sel pemulihan yang baik dalam kondisi mikroflora yang seimbang (Damaiyanti *et al.*, 2019; Kasumaet *al.*, 2020; Umeizudike *et al.*, 2022).

Penelitian oleh Ramenzoni *et al.*, (2021) mengungkapkan bahwa konsentrasi MMP-8 dalam cairan *gingival crevicular* lebih tinggi dibandingkan

dengan saliva keseluruhan dan kelenjar saliva. Pada pasien dengan periodontitis, MMP-8 dalam saliva dapat ditemukan dalam berbagai bentuk, seperti bentuk aktif, terikat dalam kompleks, pro-MMP-8 yang berasal dari neutrofil, serta yang berasal dari mesenkim. MMP-8 telah diketahui sebagai biomarker diagnostik untuk penyakit periodontal. Untuk mengukur konsentrasi total MMP-8, dapat digunakan metode seperti *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dan immunofluorometric assay (IFMA). Menurut Zalewska *et al.*, (2024) pengukuran *active-matrix metalloproteinase-8* (aMMP-8) lebih disarankan dibandingkan total MMP-8 (tMMP-8) karena aMMP-8 memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang lebih tinggi sebagai biomarker. Hal ini sejalan dengan temuan Deng *et al.*, (2024) yang melaporkan bahwa aMMP-8 memiliki sensitivitas sebesar 85,2% dan spesifisitas 100% pada pasien dengan periodontitis (Deng *et al.*, 2024). Pada banyak penelitian kadar aMMP-8 (aktif) pada pasien dengan gingivitis atau periodontitis dilaporkan lebih tinggi dibandingkan jaringan sehat, karena proses inflamasi mengaktifkan pro-MMP-8 menjadi bentuk aktif (Umezudike *et al.*, 2022).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Keles *et al.*, 2020 melibatkan tiga kelompok sehat, gingivitis, dan periodontitis. Hasilnya aMMP-8 saliva *tidak signifikan berbeda* antara gingivitis dan sehat. Penelitian oleh Umezudike *et al* 2022 menunjukkan bahwa kadar rerata (ng/ml) MMP-8 dengan metode ELISA menunjukkan pada kelompok sehat lebih tinggi dari pada kelompok gingivitis. Perbedaan antara total MMP-8 (pro+aktif) yang diukur oleh immunoassay dibandingkan dengan aktivitas aMMP-8 yang sesungguhnya sangat penting. Walaupun kelompok sehat memiliki akumulasi pro-MMP-8 laten dalam kondisi

gingivitis sebagian pro-MMP-8 telah diaktivasi atau diikat oleh inhibitor sehingga signal immunologis untuk bentuk laten dapat menurun relatif. Studi terbaru menekankan bahwa aMMP-8 lebih unggul sebagai biomarker dibandingkan total MMP-8, karena lebih mencerminkan aktivitas proteolitik di lokasi penyakit (Räsänen *et al.*, 2023).

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa terjadi peningkatan rata-rata kadar MMP-8 setelah terapi SRP pada semua kelompok perlakuan. Perubahan kadar MMP-8 antarpada *pre*-SRP dan *post*-SRP pada kelompok SRP + kolagen 1% ($p = 0,03$) dan SRP + kolagen 2% ($p = 0,02$). Terdapat perbedaan signifikan antara *post* SRP saja dengan *post* SRP + kolagen 1% ($p = 0,003$) dan *post* SRP dengan *post* SRP + kolagen 2% ($p = 0,003$) serta terdapat perbedaan signifikan antara *post* SRP + Kolagen 1% dengan *post* SRP + kolagen 2%. Kenaikan kadar MMP-8 pada kelompok SRP + kolagen 2% menunjukkan bahwa meskipun kolagen memiliki efek mendukung penyembuhan. Aktivitas matriks tetap signifikan akibat proses remodeling jaringan yang sedang berlangsung. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa MMP-8 dapat berfungsi dalam mengatur keseimbangan antara pembentukan dan degradasi matriks jaringan (Damaiyanti *et al.*, 2019). Kadar MMP-8 dalam saliva berhubungan erat dengan tingkat keparahan gingivitis dan periodontitis sehingga mengurangi kadar MMP-8 bisa menjadi indikator yang positif terhadap perbaikan kondisi periodontal (Gupta *et al.*, 2014; , Yücel *et al.*, 2020). MMP-8 berperan penting dalam remodeling jaringan periodontal dan peningkatan konsentrasi MMP-8 ini sering kali dikaitkan dengan aktivasi peradangan yang berlangsung dalam jaringan (Spasovski *et al.*, 2016). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Nerawati, 2025 yang menyatakan

bahwa terdapat peningkatan yang bermakna kadar MMP-8 saliva pasca SRP pada anak stunting dan anak normal yang menderita gingivitis (Nerawati, 2025)

Penggunaan gel kolagen sebagai bentuk terapi adjuvan dapat menjadi pendekatan strategis untuk mengatasi efek destruktif dari MMP-8 (López-Valverde *et al.*, 2021). Penelitian oleh Al-Majid *et al.*, 2018 menegaskan bahwa kadar MMP-8 yang teraktivasi (aMMP-8) dapat digunakan untuk membedakan antara gingivitis dan periodontitis, di mana peningkatan sedikit pada tingkat MMP-8 dapat diamati dalam kasus gingivitis (Al-Majid *et al.*, 2018).

Hal ini sejalan dengan temuan bahwa MMP-8 berkorelasi dengan parameter klinis dari peradangan periodontal dan konsentrasi yang tinggi dari enzim ini mencerminkan risiko yang lebih besar dari perkembangan penyakit periodontal (Salminen *et al.*, 2014). MMP-8 enzim yang pengaruhnya penting sebagai biomarker dalam diagnosis dan progresi penyakit periodontal termasuk tahap gingivitis. MMP-8 yang sering kali hadir dalam bentuk laten (proMMP-8), memainkan peran kunci dalam proses inflamasi periodontal. Konversi proMMP-8 menjadi bentuk aktif (aMMP-8) umumnya terjadi sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi dan ini dapat mengarah pada peningkatan kadar MMP-8 yang terdeteksi dalam saliva dan cairan gingiva setelah prosedur seperti scaling (Al-Majid *et al.*, 2018).

Penelitian oleh Al-Majid *et al.*, 2018 menunjukkan bahwa kadar MMP-8, terutama bentuk aktifnya dapat membedakan antara gingivitis dan periodontitis dengan peningkatan kadar MMP-8 yang teramati pada individu dengan gingivitis yang berlanjut setelah pembersihan gigi sebagaimana dibuktikan dengan pengurangan kadar MMP-8 pasca intervensi (Al-Majid *et al.*, 2018). Penelitian

ini mendukung pemahaman bahwa meskipun proMMP-8 mungkin berfungsi dalam kondisi laten peningkatan aktivasi dan pelepasan MMP-8 selama fase aktif penyakit periodontal memperlihatkan dampak langsung pada kesehatan jaringan periodontal. Berdasarkan penelitian Nascimento *et al.*, 2019 ditemukan bahwa selama fase awal perkembangan gingivitis neutrofil berfungsi sebagai garis pertahanan pertama dengan meningkatkan produksi MMP-8 (Nascimento *et al.*, 2019).

Penelitian oleh Umeizudike *et al.*, 2024 menunjukkan bahwa peningkatan kadar MMP-8 dalam saliva dapat berhubungan dengan kerusakan jaringan periodontal dan dipengaruhi oleh perubahan dalam interaksi antara mediator inflamasi dan MMP-8 itu sendiri (Umeizudike *et al.*, 2024). Produksi MMP-8 dimulai dalam bentuk inaktif (proMMP-8) yang kemudian diaktifkan dalam keadaan peradangan. Aktivasi ini terjadi melalui pemecahan propeptida yang menghalangi bagian aktif enzim MMP-8 (Inanc *et al.*, 2017). Setelah aktif MMP-8 dapat memecah kolagen sehingga berperan penting dalam remodeling matriks ekstraseluler (Klaus *et al.*, 2017). Meskipun aktivitas kolagenolitik MMP-8 diperlukan untuk proses perbaikan jaringan, jika terlalu berlebihan enzim ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan karena meningkatnya degradasi kolagen yang tidak terkontrol (Agren *et al.*, 2015). Disisi lain kolagen juga memengaruhi aktivitas MMP-8. Interaksi langsung antara kolagen dan sel penghasil MMP-8 memainkan peran penting dalam modifikasi ekspresi dan aktivitas MMP ini (Quillard *et al.*, 2011). Mekanisme aktivasi dan regulasi MMP-8 sangat dipengaruhi oleh aktivator proteolitik dan kondisi oksidatif seperti MMP-3, plasmin, ROS yang memutus ikatan cysteine-Zn pada domain propeptida dan

mengubah pro-MMP-8 menjadi aMMP-8. Inhibitor endogen seperti TIMP-1 dan α 2-macroglobulin yang mengikat dan menonaktifkan aMMP-8 bebas. Variabilitas ekspresi seluler seperti neutrofil, fibroblast dan sel epitel di tiap individu. Modifikasi pasca-translasi atau proteolisis mikroba yang memecah MMP-8 menjadi fragmen yang tidak dideteksi oleh antibodi tertentu serta faktor sistemik yang memodulasi ekspresi dasar MMP-8 (Ranta *et al.*, 2024).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kolagen dapat bertindak sebagai faktor modulator dalam jalur pensinyalan intraseluler yang memengaruhi pengeluaran MMP-8. Ketika kolagen terdegradasi MMP-8 dapat dieksresikan lebih banyak untuk melanjutkan proses remodeling yang dapat berujung pada perubahan dalam komposisi ECM (Robertoni *et al.*, 2015). Keseimbangan antara sintesis kolagen dan aktivitas MMP-8 sangat penting untuk menjaga kesehatan jaringan, dan gangguan dalam keseimbangan ini dapat berkontribusi pada berbagai kondisi patologis seperti penyakit degeneratif jaringan dan peradangan kronis (Quillard *et al.*, 2014).

Peningkatan kadar MMP-8 dapat terjadi sebagai respons terhadap proses peradangan dan remodeling jaringan setelah SRP. Meskipun peningkatan kadar MMP-8 menunjukkan adanya aktivitas proteolitik, hal ini tidak selalu berbanding lurus dengan perburukan kondisi klinis. Peningkatan MMP-8 dapat mencerminkan proses remodeling jaringan yang sehat, di mana kolagen lama dipecah untuk digantikan dengan kolagen baru yang lebih kuat dan elastis (Amaret *et al.*, 2017).

Kolagen berinteraksi dengan sel-sel di sekitarnya melalui reseptor seperti integrin dan DDR (*Discoidin Domain Receptors*). Interaksi ini menginduksi

aktivasi jalur pensinyalan intraseluler yang berperan dalam ekspresi gen, termasuk gen MMP-8. Aktivasi jalur pensinyalan seperti MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) dan NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) dapat meningkatkan ekspresi MMP-8, yang berfungsi untuk memecah kolagen yang rusak atau berlebih. Kolagen juga dapat mempengaruhi sekresi sitokin peradangan seperti TNF- α dan IL-1 β , yang selanjutnya mengaktifkan jalur pensinyalan yang meningkatkan ekspresi MMP-8. Sitokin-sitokin ini akan merangsang aktivasi faktor transkripsi yang mengarah pada peningkatan produksi MMP-8 (Amaret *et al.*, 2017).

Pada penelitian ini kadar MMP-8 saliva pada kelompok SRP + kolagen 1% dan 2% signifikan secara statistik. Dalam fase penyembuhan, MMP-8 dapat meningkat sebagai bagian dari remodeling matriks, pembersihan kolagen yang rusak, dan pembentukan ulang jaringan. Pemeriksaan ELISA pada penelitian ini membaca hasil baik bentuk pro-MMP-8, aktif-MMP-8, fragmen MMP-8, atau kompleks sehingga tidak seluruhnya merepresentasikan aktivitas proteolitik destruktif.

Analisa korelasi MMP-8 menunjukkan korelasi positif dengan sebagian besar parameter klinis, terutama pada kelompok SRP + kolagen 2%, yaitu dengan PBI ($r = 0,648$), OHI-S ($r = 0,467$), BOP ($r = 0,384$), dan GI ($r = 0,200$). Pada kelompok SRP + kolagen 1%, MMP-8 juga berkorelasi sedang dengan GI ($r = 0,499$) dan BOP ($r = 0,434$). MMP-8 merupakan kolagenase utama yang terlibat dalam degradasi kolagen jaringan periodontal dan telah banyak dilaporkan sebagai biomarker aktivitas penyakit periodontal. Tinjauan sistematik oleh Zhang *et al.* (2018) menunjukkan bahwa kadar MMP-8 saliva lebih tinggi pada pasien

periodontitis dibandingkan kontrol sehat, sedangkan Al-Majid *et al.* (2018) menegaskan bahwa bentuk aktif MMP-8 berhubungan dengan parameter klinis periodontal seperti BOP, kedalaman poket, dan kehilangan perlekatan klinis. Oleh karena itu, korelasi MMP-8 dengan BOP, PBI, dan OHI-S dalam penelitian ini menunjukkan bahwa aktivitas remodeling atau degradasi matriks masih berhubungan dengan derajat inflamasi dan kebersihan mulut setelah terapi.

6.6. Efek Gel Kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap Kadar *Interleukin-10*, *Transforming Growth Factor-β*, dan *Matriks Metaloproteinase-8* Saliva sebagai Terapi Adjuvan pada Gingivitis.

Penelitian ini menjelaskan mengenai efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar IL-10, TGF- β , dan MMP-8. Hasil penelitian menunjukkan bahwa gel kolagen memberikan efek yang signifikan terhadap kadar IL-10 dengan nilai $p = 0,045$ dan Kadar MMP-8 menunjukkan perbedaan signifikan dengan nilai $p = 0,008$. Sedangkan untuk kadar TGF- β hasilnya menunjukkan hasil yang tidak signifikan ($p = 0,220$). Peningkatan kadar IL-10 dapat dikaitkan dengan potensi kolagen dalam mengurangi inflamasi dan mendorong regenerasi jaringan (Furuzawa- Carballeda *et al.*, 2012).

IL-10 berfungsi sebagai sitokin anti-inflamasi yang mengurangi aktivasi sel-sel inflamasi sehingga berperan penting dalam penyembuhan luka. Penelitian sebelumnya dari Anggraeni *et al.*, 2022 menunjukkan potensi kolagen nanofiber dalam mempercepat proses penyembuhan luka, dengan proinflamasi yang lebih terkendali yang dapat meningkatkan kadar IL-10 (Anggraeni *et al.*, 2022). MMP-8 yang terlibat dalam degradasi kolagen dan remodeling jaringan menunjukkan peningkatan yang signifikan pada kelompok yang menerima kolagen. Ini sejalan

dengan penelitian yang menunjukkan bahwa MMP-8 berfungsi dalam proses penyembuhan luka di mana peningkatan tingkat MMP-8 biasanya menandakan adanya peradangan (Fan *et al.*, 2023). Selain itu laporan oleh Basheer *et al.* menjelaskan pola sitokin dimana terjadi peningkatan MMP-8 terkait dengan respon inflamasi yang meningkat dan pengendalian MMP-8 dapat mendukung penyembuhan yang lebih efektif (Basheer *et al.*, 2022).

TGF- β sebagai faktor pertumbuhan yang berperan dalam pembentukan jaringan parut tidak menunjukkan perubahan signifikan dalam penelitian ini. Kolagen dapat berperan dalam modifikasi pelepasan TGF- β dalam konteks penyembuhan luka namun hasil ini menunjukkan bahwa interaksi spesifik antara gel kolagen dan TGF- β mungkin diperlukan untuk pengaruh yang lebih jelas (Ulfa *et al.*, 2022). Tahap awal peradangan gingivitis memicu respon imun lokal seperti makrofag dan limfosit mulai aktif melawan infeksi. Hal ini menyebabkan peningkatan TGF- β untuk membantu mengatur dan menyeimbangkan peradangan dengan menghambat pertumbuhan sel T pro-inflamasi serta mendukung proses diferensiasi sel T regulator yang berfungsi mengurangi respons inflamasi (Wulandari *et al.*, 2021).

Pada fase inflamasi peradangan menjadi jelas ditandai oleh warna kemerahan, pembengkakan, perdarahan pada gingiva dan peningkatan TGF- β (Malaha *et al.*, 2023). Setelah peradangan berhasil dikendalikan tubuh memasuki fase pemulihan di mana regenerasi gingiva yang rusak berlangsung secara aktif. Tingkat TGF- β tetap tinggi dan berkurang seiring proses penyembuhan serta membantu pertumbuhan dan pengembangan fibroblas menjadi miofibroblas yang memproduksi kolagen untuk memulihkan jaringan. Saat gingiva pulih pada tahap

pemeliharaan dan keseimbangan jumlah produksi TGF- β menurun hingga mencapai level normal. Penurunan berfungsi agar jaringan tetap dapat bergerak dengan baik dan berfungsi tanpa kelebihan kolagen atau kondisi fibrosis (Mutia *et al.*, 2022).

Penurunan kadar TGF- β saat penyembuhan gingivitis mencapai tahap akhir saat gingiva sudah pulih dan peradangan sudah berkurang. Penurunan terjadi setelah fase peradangan awal dan fase proliferasi atau regenerasi, di mana TGF- β awalnya tinggi untuk merangsang perbaikan jaringan, mendorong pembentukan kolagen, serta mengendalikan respons imun agar tidak berlebihan (Zahra *et al.*, 2021). Saat jaringan sudah sembuh dan tidak lagi perlu perbaikan yang intensif, produksi TGF- β mulai menurun untuk mencegah terbentuknya jaringan ikat yang berlebihan (Jamil, 2017).

Sel Makrofag tipe M1 pada awal proses penyembuhan membantu peradangan untuk melawan infeksi. Saat proses tersebut berlanjut ke tahap pemulihan makrofag berubah menjadi tipe M2 yang membantu dalam proses penyembuhan dengan menurunkan kadar TGF- β saat peradangan mereda untuk pemulihan jaringan dengan baik (Zeng *et al.*, 2024). Sel T-regulator mengurangi peradangan yang terus-menerus, menjaga keseimbangan antara perbaikan jaringan dan pemulihan fungsi normal gingiva (Moreau *et al.*, 2022). Fibroblas juga merupakan komponen penting dalam mengatur kadar TGF- β selama penyembuhan gingivitis. Fibroblas berubah dari memperbaiki jaringan menjadi menjaga struktur jaringan agar tetap berfungsi dengan baik tanpa fibrosis (Zhang *et al.*, 2020). Sel epitel membantu menjaga keseimbangan jaringan dan memastikan bahwa gingiva kembali ke bentuk dan fungsi normal (Massague and

Sheppard, 2023). Mengendalikan kadar TGF- β dalam proses penyembuhan gingiva berlangsung dengan baik dan tanpa komplikasi dari pertumbuhan jaringan yang berlebihan (Alvarez *et al.*, 2020).

Kolagen dapat meningkatkan stabilitas jaringan dengan menghambat aktivitas MMPs melalui mekanisme langsung atau tidak langsung. Mekanisme langsung melibatkan interaksi kolagen dengan MMPs untuk mengurangi aktivitas enzimatisnya, sehingga degradasi matriks ekstraseluler (ECM) dapat dikontrol dengan lebih baik (Munir *et al.*, 2020). Mekanisme tidak langsung mencakup peran kolagen sebagai reservoir molekul bioaktif, seperti TIMPs, yang secara spesifik menghambat aktivitas MMPs. Interaksi ini membantu menjaga keseimbangan antara degradasi dan sintesis ECM, yang penting dalam mempertahankan homeostasis jaringan serta mendukung proses regenerasi dan penyembuhan luka (Zhao *et al.*, 2020).

Gel kolagen terbukti efektif dalam berbagai setting klinis seperti di bidang kedokteran gigi dan perawatan luka lainnya. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Pringgandini *et al.*, nanokoloagen yang dihasilkan dari sisik ikan terbukti efektif dalam mempercepat penyembuhan luka mengindahkan langkah-langkah kolagen pada pengukuran waktu penyembuhan (Pringgandini *et al.*, 2018). Penelitian oleh Sari *et al.*, 2015 menemukan bahwa aplikasi kolagen secara topikal tidak hanya meningkatkan kadar kolagen tetapi juga meningkatkan koloni fibroblas yang diperlukan untuk regenerasi jaringan yang optimal (Sari *et al.*, 2015; Bakhri *et al.*, 2021).

Hubungan dosis-respons dalam penelitian ini tidak linear. Bila responsnya linear, maka konsentrasi 4% seharusnya menghasilkan respons biomarker paling

tinggi secara konsisten. Namun, hasil penelitian menunjukkan bahwa respons paling bermakna justru berada pada konsentrasi 2%, sedangkan 4% tidak memberikan peningkatan biomarker yang sebanding. Pola ini dapat dijelaskan melalui konsep respons biphasic atau hormetic-like response pada sistem biologis, yaitu adanya rentang dosis optimum di mana efek biologis mencapai puncak, kemudian menurun atau stagnan pada konsentrasi yang lebih tinggi. Dalam konteks gel kolagen, konsentrasi 1% mungkin cukup untuk memberi stimulus awal, konsentrasi 2% mencapai keseimbangan optimal antara bioavailabilitas dan interaksi sel-matriks, sedangkan konsentrasi 4% dapat menimbulkan efek saturasi, hambatan difusi, atau perubahan viskoelastisitas gel yang mengurangi efektivitas sinyal biologis (Kharaziha *et al.*, 2021)

Secara integratif, konsentrasi 2% dapat dipandang sebagai dosis optimum statistik dan biologis dalam penelitian ini karena menunjukkan signifikansi pada IL-10, TGF- β pre-post, MMP-8, serta mean rank tertinggi pada ketiga biomarker. IL-10 yang meningkat menunjukkan penguatan jalur anti-inflamasi; TGF- β yang meningkat menunjukkan aktivasi proses reparatif; dan MMP-8 yang meningkat dalam konteks perbaikan klinis menunjukkan remodeling matriks yang aktif. Kombinasi ketiga perubahan ini membentuk pola biologis yang koheren. SRP mengurangi beban inflamasi, sementara gel kolagen 2% menyediakan lingkungan matriks yang paling mendukung resolusi inflamasi dan perbaikan jaringan.

Pada kelompok SRP + kolagen 4%, pola korelasi IL-10 dan TGF- β cenderung negatif atau lemah terhadap GI, BOP, PBI, dan OHI-S, sedangkan MMP-8 hanya menunjukkan korelasi lemah hingga sedang, terutama dengan OHI-S ($r = 0,459$) dan BOP ($r = 0,226$). Pola ini dapat mengindikasikan bahwa

konsentrasi kolagen 4% menghasilkan perbaikan klinis yang lebih besar, tetapi respons biomarker tidak meningkat secara paralel. Salah satu kemungkinan penjelasannya adalah bahwa setelah inflamasi gingiva lebih terkendali, kebutuhan terhadap peningkatan mediator anti-inflamasi dan reparatif menjadi lebih rendah. Hal ini juga dapat menggambarkan bahwa konsentrasi kolagen yang lebih tinggi tidak selalu memberikan respons biomarker yang lebih kuat, karena proses penyembuhan jaringan dipengaruhi oleh keseimbangan antara inflamasi, proliferasi fibroblas, deposisi kolagen, dan degradasi matriks. Secara keseluruhan, hasil korelasi memperkuat bahwa efek gel kolagen sebagai terapi adjuvan setelah SRP tidak hanya tercermin dari penurunan parameter klinis, tetapi juga dari hubungan biologis antara mediator anti-inflamasi, mediator reparatif, dan enzim remodeling matriks. Konsentrasi kolagen 2% menunjukkan pola korelasi paling konsisten antara biomarker biologis saliva dan parameter klinis, hal ini menunjukkan bahwa kolagen 2% merupakan konsentrasi yang paling seimbang dalam memodulasi respons inflamasi dan proses penyembuhan jaringan gingiva. Terapi periodontal non-bedah seperti SRP telah terbukti memperbaiki parameter klinis periodontal, termasuk perdarahan dan kedalaman poket, sedangkan biomarker saliva dapat memberikan informasi tambahan mengenai respons biologis jaringan terhadap terapi (Joseph *et al.*, 2024; Kim and Kim, 2021).

6.7. Keterbatasan penelitian

1. Pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran secara periodik terhadap kadar biomarker IL-10, TGF- β , dan MMP-8 setelah intervensi. Hal ini mengurangi

kemampuan untuk menganalisis efek dari penggunaan gel kolagen pada kadar biomarker inflamasi dan penyembuhan gingivitis secara periodik.

2. Metode pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan metode *purposive sampling* tanpa randomisasi dan *blind method* dimana untuk pengendalian potensi bias dilakukan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.



BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

1. Terdapat efek gel kolagen 1% dan 2%, terhadap kadar *Interleukin-10* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.
2. Terdapat efek gel kolagen 2%, terhadap kadar *Transforming growth factor- β* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.
3. Terdapat efek gel kolagen 1% dan 2% terhadap kadar *Matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.
4. Parameter yang paling signifikan terhadap efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% sebagai terapi adjuvan pada gingivitis adalah *Interleukin-10*

7.2. Saran

1. Penelitian selanjutnya dapat mencakup pengukuran kadar IL-10, TGF- β , dan MMP-8 pada beberapa titik waktu pasca-perawatan untuk melihat efek jangka panjang dari gel kolagen sebagai terapi adjuvan. Hal ini dapat memberikan gambaran lebih jelas mengenai durasi efektivitas terapi ini

2. Peneliti selanjutnya dapat melakukan penerapan metode pemilihan sampel dengan randomisasi dengan *blind method* agar memperkuat validitas dan memperkecil potensi bias.



Abe, M., Mitani, A., Hoshi, K., & Yanagimoto, S. (2020). Large gender gap in oral hygiene behavior and its impact on gingival health in late adolescence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(12), 4394.

Abu-seida AM. Aloe Vera In Dentistry : Current Status and Future Prospects. *Int Arab J Dent*. 2023;14(2):188–99.

Adnyasari, N. L. P. S. M., Syahriel, D., & Haryani, I. G. A. D. (2023). Plaque Control in Periodontal Disease. *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi (IJKG)*, 19(1), 55–61.

Afifah, A., Wahyu Nugraha, A., Putri Larassati, D., Industri Pertanian, T., Teknologi Sumatera, I., Hui, W., & Selatan, L. (2023). *Aplikasi Ekstrak Kolagen Sebagai Minuman Kolagen*. 2(2).

Ågren, M., Schnabel, R., Christensen, L., & Mirastschijski, U. (2015). Tumor necrosis factor- α -accelerated degradation of type I collagen in human skin is associated with elevated matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 ex vivo. *European Journal of Cell Biology*, 94(1), 12–21.

Aisyah, R., & Jatmiko, S. W. (2019). Jalur Sinyal TGF- β Berperan Dalam Self Renewal, Diferensiasi, Dan Proliferasi Stem Cell. *Saintika Medika*, 15(1), 50.

Almeida Cruz M, Tiago & Araujo A, Avanzi IR, Parisi JR, Martins De Andrade AL, et al. (2021) Collagen from Marine Sources and Skin Wound Healing in Animal Experimental Studies: a Systematic Review. *Mar Biotechnol* [Internet]. 23:1–11.

Amar, S., Smith, L., & Fields, G. B. (2017). Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* (Vol. 1864, Issue 11).

- Anderson, T., Smith, A., & Brown, P. (2023). "Anti-inflammatory cytokines in gingival health restoration." *Journal of Clinical Periodontology*, 30(4), 330- 345
- Andrukhov, O., Ulm, C., Reischl, H., Nguyen, P. Q., Matejka, M., & Rausch-Fan, X. (2011). Serum Cytokine Levels in Periodontitis Patients in Relation to the Bacterial Load. *Journal of Periodontology*, 82(6), 885–892.
- Anggraeni, T., Aryani, R., & Soewondo, B. P. (2022). Kajian pustaka potensi nanofiber kolagen sebagai bahan
- Alamoudi, R. M., Alrashidi, A., Kawthar, A. M., Alalawi, A. I., Alshammari, A. S., Alghamdi, W. M., et al. (2024). Socio-demographic determinants as predictors of gingivitis in children: a systematic review. *Journal of Healthcare Sciences*, 04(09), 357-370.
- Al-Majid, A., Alassiri, S., Rathnayake, N., Tervahartiala, T., Gieselmann, D., & Sorsa, T. (2018). Matrix metalloproteinase-8 as an inflammatory and prevention biomarker in periodontal and peri-implant diseases. *International Journal of Dentistry*, 2018, 1-27.
- Al-Rasheed, A., Iqbal, Z., & Khan, M. (2003) 'The role of interleukin-10 in periodontal health and disease', *Journal of Clinical Periodontology*, 30(4), 379–385
- Alvarez, C., Suliman, S., Almarhoumi, R., Vega, M. E., Rojas, C., Monasterio, G., et al. (2020). Regulatory T cell phenotype and anti-osteoclastogenic function in experimental periodontitis. *Scientific Reports*, 10(1).
- Anjum, S. and Rajasekar, A. (2022). Assessment of independent variables of periodontal disease among selected south indian population. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology Amp Research*. 13(1). 288-292.
- Asmawati, P., Fachruddin, A., Dewi Puspitas, L., & Bina Husada Kendari, P. (2023). Efektifitas Larutan Jeruk Nipis (Citrus Aurantifolia) Terhadap Penurunan Peradangan Gingiva. In *Jurnal Riset Ilmiah*. 2(5).
- Awad, M. A., Hadi, F. H., & Abbas, N. F. (2021). Association between effect of some pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines before and after surgical patients. *Medico Legal Update*, 21(2), 839-845
- Azizah, Adam, & Mardiana. (2021). Stres dan penyembuhan periodontal. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah, Special Edition*, 8(2), 202–209.
- Bakhri, S., Aziza, Z. N., Uliyah, U., & Yaqin, A. N. (2021). Proses saponifikasi minyak jelantah dan sisik ikan untuk produksi sabun cair penghilang luka. *Jurnal Sosial Teknologi*, 1(9).

- Balgiu, B., Sfeatcu, R., Mihai, C., Lupușoru, M., Bucur, M., & Tribus, L. (2022). Romanian version of the oral health values scale: adaptation and validation. *Medicina*, 58(4), 544.
- Bansal, S., Pereira, T., Desai, R., Jena, A., & Mehta, V. (2023). Expression of transforming growth factor- β in oral submucous fibrosis: a systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 27(2), 348-358.
- Baru, O., Nutu, A., Braicu, C., Cismaru, C. A., Berindan-Neagoe, I., Buduru, S., et al. (2021). Angiogenesis in regenerative dentistry: Are we far enough for therapy? In *International Journal of Molecular Sciences*. 22 (2), 1–19
- Basheer, M., Saad, E., Kananeh, M., Asad, L., Khayat, O., Badarne, A., et al. (2022). Cytokine patterns in covid-19 patients: which cytokines predict mortality and which protect against?. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(10), 4735-4747
- Bastu Edo Hermendy, Dwi Reno Pawarti, (2017). Peran Transforming Growth Factor Beta (TGF-B) Pada Rinitis Alergi. *Jurnal THT-KL*, 27–35.
- Becerra-Ruiz, J. S., Guerrero-Velázquez, C., Martínez-Esquivias, F., Martínez-Pérez, L. A., & Guzmán-Flores, J. M. (2022). Innate and adaptive immunity of periodontal disease. From etiology to alveolar bone loss. In *Oral Diseases*. 28 (6). 1-7
- Bidjuni, M., Ketut Harapan, I., Luh Rizky Astiti, N., & Politeknik Kesehatan Kemenkes Manado Jurusan Kesehatan Gigi, D. (2023). Tingkat Pengetahuan Tentang Cara Memelihara Kesehatan Gigi Dan Mulut Dengan Kejadian Gingivitis Masa Pubertas Pada Siswa Kelas VII A SMP Negeri 8 Manado. *Dental Health Journal*, 10(2).
- Binlateh, T., Thammanichanon, P., Rittipakorn, P., Thinsathid, N., & Jitprasertwong, P. (2022). Collagen-Based Biomaterials in Periodontal Regeneration: Current Applications and Future Perspectives of Plant-Based Collagen. In *Biomimetics*. (2), 1-16
- Blanco- Pintos, T., Regueira- Iglesias, A., Seijo- Porto, I., Balsa- Castro, C., Castelo- Baz, P., et al. (2023). Accuracy of periodontitis diagnosis obtained using multiple molecular biomarkers in oral fluids: a systematic review and meta- analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(11), 1420-1443.
- Brown, L., & Smith, A. (2022). "Matrix metalloproteinases: Regulation and targeting in gingivitis. *Current Advances in Oral Biology*, 20(3), 250-270.
- Burmeister, A. R., & Marriott, I. (2018). The Interleukin-10 Family of Cytokines and Their Role in the CNS. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12(458), 1–13.
- Cebesoy, E. I., Altaca, M., Kocak-Oztug, N. A., Bingül, I., & Cifcibasi, E. (2024). Associations between interleukin-10, -12, and -18 and periodontal health

and disease: a cross-sectional study. *Clinical oral investigations*, 28(8), 458

Çelen, S., Dede, F., & Avşar, C. (2021). Role of inhibitor smads in stage 3 grade b periodontitis before and after periodontal treatment. *Journal of Periodontal Research*, 57(1), 41-51

Checchi, V., Maravic, T., Bellini, P., Generali, L., Consolo, U., Breschi, L., et al. (2020). The role of matrix metalloproteinases in periodontal disease. In *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 17(14), 1–13

Chen, C., & Beckman, R. A. (2014). Maximizing return on socioeconomic investment in phase II proof-of-concept trials. *Clinical Cancer Research*, 20(7).

Chen, Y. (2024). Gingivitis: Etiology, Treatment Modalities, and Preventive Strategies. *Journal of Dental Sciences*, 12(1)

Chen, R., & Johnson, S. (2021). "Immunological pathways in gingivitis: Potential therapeutic targets." *International Journal of Periodontal Science*, 12(3), 223-234

Chen, R., & Miller, B. (2021). "Transforming growth factor- β and its role in tissue repair." *Journal of Dental Science and Therapy*, 10(4), 321-330.

Chen, J., Liu, F., Zhao, Z., Wang, T. & Zhang, H. (2023) 'Modulation of MMP-8 by collagen hydrogel in inflammatory periodontal tissue', *Frontiers in Dentistry*, 10(4), 123–132.

Chen, W., Balan, P., & Popovich, D. G. (2021). The effects of new zealand grown ginseng fractions on cytokine production from human monocytic thp-1 cells. *Molecules*, 26(4), 1158.

Cho, H., Im, A., Sim, Y., Jang, H., & Lim, H. (2020). The association between oral health literacy and oral health behaviors in north korean defectors: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 20(1).

Cho YD, Kim KH, Lee YM, Ku Y, Seol YJ. Periodontal wound healing and tissue regeneration: a narrative review. *Pharmaceuticals*. 2021;14(5):456.

Cobb, C. M., & Sottosanti, J. S. (2021a). A re-evaluation of Scaling and Root Planing. *Journal of Periodontology*, 92(10), 1370–1378.

Cong, N., & Huynh, N. (2016). Role of Cellular Responses in Periodontal Tissue Destruction. In *Intech*. 11, 1–14

Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., et al. (2018). A New Classification Scheme for Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89(1), 1–8.

- Dadalti, M., Cunha, A., Souza, T., Silva, B., Luiz, R., & Risso, P. (2021). Anxiety about dental treatment – a gender issue. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 34(2), 195-200
- Damaiyanti, D., Mulawarmanti, D., & Parisihni, K. (2019). Protection against periodontal destruction in diabetic condition with sardinella longiceps fish oil: expression of matrix-metalloproteinase 8 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, 52(1), 51-56.
- De Jong, T., Bakker, A. D., Everts, V., & Smit, T. H. (2017). The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *Journal of Periodontal Research*, 52(6), 965–974.
- Del P., A., D, M., Fong, C., & Medina, D. (2024). Bacteria of healthy periodontal tissues as candidates of probiotics: a systematic review. *European Journal of Medical Research*, 29(1), 1–17.
- Deng, Z., Fan, T., Xiao, C., Tian, H., Zheng, Y., Li, C., et al. (2024). TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. In *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 9 (1)
- Deng, K., Pelekos, G., Jin, L. and Tonetti, M.S. (2021), Diagnostic accuracy of a point-of-care aMMP-8 test in the discrimination of periodontal health and disease. *J Clin Periodontol*, 48: 1051-1065
- Derakhshan, S., Kamiab, Z., Pourjahanshah, D., Hoseinzade, F., & Karimabad, M. (2024). The relationship between dental caries and salivary tgf- β level and growth indicators in 5-6-year-old children: a case-control study..
- Dinas Kesehatan Kota Padang. (2019). Laporan Tahunan Tahun 2018 Edisi 2019. *Dinas Kesehatan Kota Padang*, 135–136.
- Ebersole, J., Kirakodu, S., Nguyen, L., & González, O. (2023). Sex and age effects on healthy gingival transcriptomic patterns. *Journal of Dental Research*, 102(8), 947-956.
- Editha, M. S., & Zubardiah, L. (2020). Distribusi Gingivitis pada Pasien Skizofrenia. *Jurnal Kedokteran Gigi Terpadu*, 2.
- Elburki, M. S. (2018). The Etiology and Pathogenesis of Periodontal Disease. *BAOJ Dentistry*, 2(4), 4–42.
- Eltas, Ş., Dündar, S., Eltas, A., Karabulut, A., Otlu, Ö., & Arife, C. (2019). Evaluating clinical and laboratory effects of ozone in non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Journal of Applied Oral Science*, 27.

- Endah Kusumaningrum. (2021). Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis 10% Dan Fototerapi Near Infrared Pada Penyembuhan Luka Pasca Kuratase. Thesis, Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
- Faizah, A., & Anindhita, M. (2021). Curettage Treatment in Cases Of Gingivitis Et Causa Plaque and Dental Calculus. Prosiding 14th Urecol. 284-292
- Fan, C., Ji, Q., Zhang, C., Xu, S., Sun, H., & Li, Z. (2019). TGF- β induces periodontal ligament stem cell senescence through increase of ROS production. *Molecular Medicine Reports*, 20, 3123-3130
- Fan, L., He, D., Ren, S., & Sun, J. (2023). Topical application of microneedling and a hyaluronic acid gel promotes periodontal soft tissue regeneration <in vivo >. *Journal of Hard Tissue Biology*, 32(3), 167-176.
- Fatemi, K., Chavoshi, A., Alidadiani, A., Mokhtari, M (2022) Comparison of curcumin topical nanogel and chlorhexidine mouthwash for the treatment of chronic gingivitis: A randomized clinical trial. *Journal of Oral Health and Oral Epidemiology*. 11(1):8-13
- Fitri, H., Fajrin, F. N., Kasuma, N., & Suharti, N. (2019). Efek Pemberian Zink Pasca Scalling Root Planning Terhadap Kadang MMP-8 Saliva Pada Pasien Gingivitis. *B-Dent: Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah*, 6(2), 132–141.
- Frantz, C., Stewart, K. M., & Weaver, V. M. (2021). The extracellular matrix at a glance. *Journal of Cell Science*, 134(1)
- Frangogiannis, N. G. (2020). Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. In *Journal of Experimental Medicine*. 217(3). 1-16
- Furuzawa- Carballeda, J., Lima, G., Llorente, L., Núñez- Álvarez, C. A., Ruíz-Ordaz, B. H., et al. (2012). Polymerized-type i collagen downregulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee osteoarthritis following arthroscopic lavage: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *The Scientific World Journal*, 2012, 1-11.
- Gamonal, J., Acevedo, A., Bascones, A., Jorge, O., & Silva, A. (2000). Levels of Interleukin- 1 β , - 8, and - 10 and RANTES in Gingival Crevicular Fluid and Cell Populations in Adult Periodontitis Patients and the Effect of Periodontal Treatment. *Journal of Periodontology*, 71(10), 1535–1545.
- Gamonal, J., Bascones, A., & Acevedo, A. (2000) ‘Cytokine expression and pathogenic pathways in periodontal disease’, *Periodontology* 2000, 24(1), 114–132.
- Garlet, G. P., & Giannobile, W. V. (2018). Macrophages: The Bridge between Inflammation Resolution and Tissue Repair? *Journal of Dental Research*, 97(10), 1079–1081

- Giannobile, W. V., McDevitt, J. T., Niedbala, R. S., & Malamud, D. (2020). (2020). "Advances in Saliva Diagnostics for Periodontal and Systemic Diseases." *Journal of Periodontology*, 91(3), 257-266.
- Goldberg, M. (2022b). The Periodontal Ligament-A Link between the Cementum and Alveolar Bone. *Journal of Clinical Medical Research*, 03(01), 1–18.
- Goodman, M. B., & Savage-Dunn, C. (2022). Reciprocal interactions between transforming growth factor beta signaling and collagens: Insights from *Caenorhabditis elegans*. In *Developmental Dynamics*. 251(1) 47-60.
- Gupta, A., Khan, S., & Bansal, N. (2014). Role of salivary matrix metalloproteinase-8 (mmp-8) in chronic periodontitis diagnosis. *Frontiers of Medicine*, 9(1), 72-76.
- Hajishengallis, G. (2010). Too old to fight? aging and its toll on innate immunity. *Molecular Oral Microbiology*, 25(1), 25-37.
- Hakim, R. F. (2022). *Anatomi, Histologi, Fisiologi Sistem Rongga Mulut* (1st ed.). Syiah Kuala University Press.
- Hammami, C., & Nasri, W. (2021). Antibiotics in the Treatment of Periodontitis. *International Journal of Dentistry*.
- Handini, A. F., Pratiwi, R., & Danifatis Sunnah, T. (2021). Regenerasi Sel Ligamen Periodontal dengan Kolagen Sisik Ikan Nila (*Oreochromis niloticus*). *Medali Journal*, 3(1).
- Harthoorn, T., de Boer, F., van den Berg, J., & van der Meer, R. (2020). (2020). "Salivary Biomarkers in Systemic Diseases." *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5606.
- Hartopo, A. B., Achyar, A. C., Bagaswoto, H. P., Saputra, F., Mumpuni, H., Kusumastuti, D. A., et al. (2025). The ADESTE trial: A phase 2 study of enibarcimab, a monoclonal antibody targeting adrenomedullin, in acute heart failure. *ESC Heart Failure*. 1-13
- Herdiani, M., Pramasari, N., & Purnamasari, C. B. (2022). Pengaruh Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) Terhadap Penyembuhan Luka. *Mulawarman Dental Journal*, 2(1), 2022.
- Hernández, M., Mayer, M. P. A., & Santi-Rocca, J. (2022). The Human Microbiota in Periodontitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12.
- Hetta, ., Mwafey, I., Batiha, G., Alomar, S., Mohamed, N., Ibrahim, M., et al. (2020). Cd19+ cd24hi cd38hi regulatory b cells and memory b cells in periodontitis: association with pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Vaccines*, 8(2), 340.

- Hirose, K., Takada, H., & Yokoyama, T. (2001) 'Role of IL-10 in bone resorption in periodontal disease', *Journal of Periodontal Research*, 36(6), 345–350.
- Ibrahim, M. M., Ayyoubi, H. S., Alkhairi, L. A., Tabbaa, H., Elkins, I., & Narvel, R. (2023). Fish skin grafts versus alternative wound dressings in wound care: a systematic review of the literature. *Cureus*.
- Inanc, S., Keleş, D., & Oktay, G. (2017). An improved collagen zymography approach for evaluating the collagenases mmp-1, mmp-8, and mmp-13. *Biotechniques*, 63(4), 174-180
- Iosageanu A, Mihai E, Seciu-Grama AM, Utoiu E, Gaspar-Pintiliescu A, Gatea F, et al. (2024). In Vitro Wound-Healing Potential of Phenolic and Polysaccharide Extracts of Aloe Vera Gel. *J Funct Biomater* [Internet]. ;15(9)
- Ito, H., Numabe, Y., Hashimoto, S., Sekino, S., Murakashi, E., Ishiguro, H., et al. (2023). Utility of a haemoglobin test of gingival crevicular fluid: a multicentre, observational study. *Oral Diseases*, 30(3), 1533-1542.
- Iyer, S. S., & Cheng, G. (2012). Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. *Critical ReviewsTM in Immunology*, 32(1), 23–63.
- Jauharuddin, A. (2024). The Role Of Vitamin C In Health Body And Oral Cavity. *Journal of Public Health and Industrial Nutrition*, 1(1).
- Jeevanandan, G., (2020). Gingivitis and Oral Health: A Review of Prevalence and Risk Factors. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(6), 612–623
- Jin, T., & Yin, Q. (2019). *Advances in Experimental Medicine and Biology* (1st ed., Vol. 1172). Springer Nature Singapore Pte Ltd.
- Jin, W., Dong, C., & Yin, Z. (2019) 'IL-10 signaling: mechanisms and biological functions', *Nature Reviews Immunology*, 19(3), 143–157.
- Jin, W., Dong, C., & Yin, Z. (2022) 'Recent insights into the role of IL-10 in immune regulation', *Immunological Reviews*, 305(2), 115–129.
- Jitprasertwong, D. P. (2022). Biomaterial Berbasis Kolagen dalam Regenerasi Periodontal: Aplikasi Saat Ini dan Prospek Masa Depan Kolagen Berbasis Tanaman. *Journal Biomimetics*, 7(2), 34.
- Johnson, P., & Anderson, L. (2023). "Inflammatory cytokines in periodontal disease progression." *Clinical Immunology Reviews*, 48(2), 150-165.
- Johnson, P., Brown, L., Thompson, R., & Wilson, J. (2021). "Saliva-Based Detection of Cytokines in Chronic Inflammatory Diseases." *Cytokine Research*, 33(5), 456-464
- Johnson, T., Chen, P., & Lee, N. (2022). "Therapeutic modulation of cytokines in periodontal disease." *Oral Health and Immunology Research*, 7(5), 180-195.

- Jockel-Schneider, Y., Stoelzel, P., Hess, J., Haubitz, I., Fickl, S., & Schlagenhauf, U. (2022). Impact of a Specific Collagen Peptide Food Supplement on Periodontal Inflammation in Aftercare Patients—A Randomised Controlled Trial. *Nutrients*, 14(21)
- Joseph P, Prabhakar P, Holtfreter B, Pink C, Suvan J, Kocher T, Pitchika V. (2024) Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of non-surgical periodontal treatment in patients with concurrent systemic conditions. *Clinical Oral Investigations*. 28 (21)
- Kasaj, A. (2018). *Gingival Recession Management*. Springer. Tersedia dari <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-70719-8> [Diakses pada 10 Oktober 2024]
- Kharaziha M, Baidya A, Annabi N. Rational Design of Immunomodulatory Hydrogels for Chronic Wound Healing. *Adv Mater*. 2021;33(39):e2100176
- Kang, M., Jang, A., Park, J., Ahn, J., Lee, T., Kim, et al. (2020). Il-10 protects mice from the lung infection of acinetobacter baumannii and contributes to bacterial clearance by regulating stat3-mediated marco expression in macrophages. *Frontiers in Immunology*, 11
- Kasuma N, Oenzil F, Darwin E, Sofyan Y. The analysis of matrix metalloproteinase-8 in gingival crevicular fluid and periodontal diseases. *Indian J Dent Res*. 2018 Jul-Aug;29(4):450-454
- Keles Yucel, Z. P., Afacan, B., Emingil, G., Tervahartiala, T., Kose, T., & Sorsa, T. (2020). Local and systemic levels of aMMP-8 in gingivitis and stage 3 grade C periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 55(6).
- Kemenkes RI. (2023). *Survei Kesehatan Indonesia (SKI)*. Tersedia pada <https://www.badankebijakan.kemkes.go.id/ski-2023-dalamangka/> [Diakses 10 Agustus 2024]
- Kim JY, Kim HN. (2021) Changes in Inflammatory Cytokines in Saliva after Non-Surgical Periodontal Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 18(1):194
- Klaus, V., Tanios-Schmies, F., Reeps, C., Trenner, M., Matevossian, E., Eckstein, H., et al. (2017). Association of matrix metalloproteinase levels with collagen degradation in the context of abdominal aortic aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 53(4), 549-558
- Klewin-Steinböck, S., & Wyganowska, M. (2023). Reduction in Gingival Bleeding after Atelocollagen Injection in Patients with Hashimoto's Disease—A Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4).

Komai, T., Inoue, M., Okamura, T., Morita, K., Iwasaki, Y., Sumitomo, S., et al. (2018). Transforming growth factor- β and interleukin-10 synergistically regulate humoral immunity via modulating metabolic signals. *Frontiers in Immunology*, 9.

Krismariono, A. (2018). Prinsip-prinsip Dasar Scaling dan Root Planing dalam Perawatan Periodontal. *Periodontic Journal*, 1(1), 1–5.

Kumar, V., & Lee, M. (2021). "Pathogenesis of gingivitis: Interplay between innate and adaptive immune responses." *Periodontal Research Today*, 23(5), 345–360.

Kulthanaamondhita, P., Kornsutisophon, C., Chansaenroj, A., Trachoo, V., Manokawinchoke, J., Samaranayake, L., et al. (2024). MicroRNA expression in jag1/notch-activated periodontal ligament stem cells. *BDJ Open*, 10(1).

Kuznetsova, A., Попова, O., Danilova, T., Latyshev, A., Yanushevich, O., & Aa, I. (2025). Effects of ecm components on periodontal ligament stem cell differentiation under conditions of disruption of wnt and tgf- β signaling pathways. *Journal of Functional Biomaterials*, 16(3), 94.

Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. In *Journal of periodontology* (Vol. 89, pp. S9–S16).

Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 2 Volume Set (1st ed., Vol. 2). Wiley.

Lee, H., & Kim, J. (2022). "Cytokine networks in gingival inflammation and resolution." *Journal of Periodontal Medicine*, 25(1), 50–67.

Lee, Y., Kim, B., Ahn, Y., Choi, J. H., Choi, Y., & Kang, J. L. (2021). Stat6 signaling mediates ppar γ activation and resolution of acute sterile inflammation in mice. *Cells*, 10(3), 501

Li, H. (2020). MCTR1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by protecting lung endothelial glycocalyx. *Journal of Cellular Physiology*, 235(10), 7283–7294.

Li, Y., Qiao, Z., Yu, F., Hu, H., Huang, Y., Xiang, Q., et al. (2019). Transforming growth factor- β 3/chitosan sponge (TGF- β 3/CS) facilitates osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20).

Li, X., Zhou, R., Wang, Y., Zhang, L. & Sun, Q. (2021) 'Enhancing periodontal regeneration with collagen gel', *International Journal of Oral Science*, 13(1). 56–64.

Liu, P., Wen, W., Yu, K., Gao, X., & Wong, M. (2019). Dental care-seeking and information acquisition during pregnancy: a qualitative study.

International Journal of Environmental Research and Public Health, 16(14), 2621

López-Valverde, N., Pardal-Peláez, B., López- Valverde, A., Flores- Fraile, J., Herrero-Hernández, S., Sousa, B. M. d., et al. (2021). Effectiveness of propolis in the treatment of periodontal disease: updated systematic review with meta-analysis. *Antioxidants*, 10(2), 269

Luchian, I., Goriuc, A., Sandu, D., & Covasa, M. (2022). The Role Of Matrix Metalloproteinases (Mmp-8, Mmp-9, Mmp-13) In Periodontal And Peri-Implant Pathological Processes. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(3), 1–18.

Lichtman, M. K., Otero-Vinas, M., & Falanga, V. (2016). Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis. In *Wound Repair and Regeneration*. Blackwell Publishing Inc. 24(2), 215–222)

Luis Muñoz-Carrillo, J., Elizabeth Hernández-Reyes, V., Eduardo García-Huerta, O.,Chávez-Ruvalcaba, F., Isabel Chávez-Ruvalcaba, M., Mariana Chávez-Ruvalcaba, K., et al. (2020). Pathogenesis of Periodontal Disease. In *Periodontal Disease - Diagnostic and Adjunctive Non-surgical Considerations*. IntechOpen. 1–14

MaT. Y., Tang,S. L., Wang, B. Wang, G.,. Sun, C. M . Pan, J. X ., et al. (2024).“ Role of TGF- β 3 in Modulating Inflammatory Responses and Wound Healing Processes in Ischemic Ulcers in Atherosclerotic Patients,” *International Wound Journal* 21:(2). e14762

Madej, W., Sobolewski, P., & Karpińska, A. (2014) ‘IL-10 structure and functions: molecular mechanisms’, *Journal of Biological Chemistry*, 289(12),854– 867.

Madej, W., Sobolewski, P., & Karpińska, A. (2023) ‘Cytokine dimerization and immune modulation’, *Structural Biology Reports*, 18(7), 231–245.

Mahanonda, R., Champaiboon, C., Subbalekha, K., Sa-Ard-Iam, N., Rattanathammatada, W., Thawanaphong, S.,et al. (2016). Human Memory B Cellsin Healthy Gingiva, Gingivitis, and Periodontitis. *The Journal of Immunology*, 197(3), 715–725.

Malathi, N., Kumar, A., Singh, R., & Verma, P. (2021). "Saliva as a Diagnostic Tool in Oral and Systemic Diseases." *Diagnostic and Clinical Research*, 13(2), 76-81.

Mappeare, F., Paramma, Z. I., & Pawinru, A. S. (2023). Resorpsi Akar Akibat Perawatan Ortodonti. *Makassar Dental Journal*, 12(1), 133–138.

Marconi GD, Fonticoli L, Rajan TS, Lanuti P, Della Rocca Y, Pierdomenico SD, Trubiani O, Pizzicannella J, Diomede F.(2021).Transforming Growth Factor-Beta1 and Human Gingival Fibroblast-to-Myofibroblast Differentiation: Molecular and Morphological Modifications. *Frontiers in Physiology*.12:676512

- Margaret J. Fehrenbach, R. M., & Tracy Popowics. (2015). *Illustrated Dental Embryology, Histology, and Anatomy* (4th ed.). Elsevier Health Sciences.
- Martínez-García, M., & Hernández-Lemus, E. (2021). Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A.
- Marques, A. F. S., Silva, N. M., da Cruz, M., Marques, J., & da Mata, A. D. (2024). Hyaluronic acid-based gels for oral application: Comparison of in vitro effects on gingival cells and bacteria. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 14(3).
- Massagué, J., & Sheppard, D. (2023a). TGF- β signaling in health and disease. In *Cell*. Elsevier B.V. 186 (19), 4007–4037
- Meharwade, V. V., Gayathri, G., & Mehta, D. S. (2014). Effects of scaling and root planing with or without a local drug delivery system on the gingival crevicular fluid leptin level in chronic periodontitis patients: a clinico-biochemical study. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 44(3), 118
- Mikkonen, J. J., Singh, A., Prasad, S., & Kainulainen, V. (2020). "Metabolic Profiling of Saliva in Periodontal Disease." *Clinical Oral Investigations*, 24(7), 2687-2698.
- Miller, C., Anderson, K., & Brown, R. (2021). "Anti-inflammatory roles of TGF- β in oral diseases." *Dental Science Today*, 14(2), 125-140.
- Min, BM. (2023). Oral Mucosa and Gingiva. In: *Oral Biochemistry*. Springer, Singapore. Terdapat pada https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-99-3596-3_6 [Diakses 1 Mei 2025]
- Misiak, M., Butovskaya, M., Oleszkiewicz, A., & Sorokowski, P. (2020). Digit ratio and hand grip strength are associated with male competition outcomes: A study among traditional populations of the Yali and Hadza. *American Journal of Human Biology*, 32(2).
- Mollazadeh, H., Cicero, A. F. G., Blesso, C. N., Pirro, M., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2019a). Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(1), 89-101.
- Mollazadeh, H., Cicero, A. F. G., Blesso, C. N., Pirro, M., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2019b). Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(1), 89-101.
- Moreau, J. M., Velegraki, M., Bolyard, C., Rosenblum, M. D., & Li, Z. (2022). Transforming growth factor- β 1 in regulatory T cell biology. In *Science Immunology*. 7 (69)

- Munir, H., Jones, J. O., Zhao, X., & Scott, J. L. (2020). Matrix Metalloproteinases in tissue remodeling and inflammatory diseases. *Molecular Biology Reports*, 47(7), 5501-5511.
- Murad, M., Ingle, N., & Assery, M. (2020). Evaluating factors associated with fear and anxiety to dental treatment—a systematic review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(9), 4530
- Mutiara, Z, T. (2022) Perawatan Penyakit Periodontal Pada Anak Yang Mengalami Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis (ANUG) [Literature Review] Makassar: FKG UNHAS.
- Nabilah, H. H., Anggrawati, H., Herianto, Y., Restuning, S. (2020). Gambaran Penyakit Gingivitis Pada Pasien Yang Berkunjung Ke Poli Gigi Rumah Sakit. [Studi Literatur]. Politeknik kesehatan Bandung.
- Nakahara, M., Toyama, N., Ekuni, D., Takeuchi, N., Maruyama, T., Yokoi, A., et al. (2022). Trends in self-rated oral health and its associations with oral health status and oral health behaviors in japanese university students: a cross-sectional study from 2011 to 2019. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20), 13580.
- Nascimento, G., Bælum, V., Sorsa, T., Tervahartiala, T., Skottrup, P., & López, R. (2019). Salivary levels of mpo, mmp-8 and timp-1 are associated with gingival inflammation response patterns during experimental gingivitis. *Cytokine*, 115, 135-141.
- Ng, T. H., Nadkarni, S., & Schmidt-Weber, C. B. (2013) 'IL-10 and immune tolerance in inflammation', *Clinical and Experimental Immunology*, 172(3), 337–346.
- Nerawati, M. 2025. Efektifitas Scaling Root Planing pada Anak Stunting yang Menderita Gingivitis terhadap Kadar Matriks Metalloproteinase-8, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 dan Interleukin 10. Disertasi Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Andalas. Padang
- Neurath, N., & Kesting, M. (2024). Cytokines in Gingivitis and Periodontitis: From Pathogenesis to Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology*, 15(1435054), 1–13.
- Neurath, M. F., & Kesting, S. (2024) 'IL-10 in chronic inflammation', *Immunity*, 56(1), 12–21.
- Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2021). *Carranza's Clinical Periodontology*. 13th Edition. Elsevier
- Newman, M. G., Klokkevold, P. R., Elangovan, S., Kapila, Y., Carranza, F. A., & Takei, H. (2023). *Newman and Carranza's Clinical Periodontology and Implantology* (14th ed.). Elsevier Health Sciences.

- Nugrahini, S.(2020). *Peningkatan Aktivitas Sel Epitel Pada Kasus Denture Stomatitis Oleh Gel Epigallocatechin gallate 0,5%*. 14(2), 45-50
- Nurniza, N., Setianingtyas, P., & Ardy, O. M. (2021). Pengetahuan Kesehatan Jaringan Periodontal Pada Usia 11-14 Tahun Siswa/i Smpn 77 Jakarta. *J- Dinamika : Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 6(1), 135–138.
- Oft, M. (2019). Immune regulation and cytotoxic T cell activation of IL-10 agonists – Preclinical and clinical experience. In *Seminars in Immunology* (Vol. 44).101325
- Okobi, E., Okobi, O., David, A., & Ofochukwu, V. (2024). Oral health considerations for adults aged 18 years or more seeking dental care in the past year: a cdc oral health data analysis. *Cureus*. 16(1). 1-15
- Opydo-Szymaczek, J., Pawlaczyk-Kamieńska, T., & Borysewicz-Lewicka, M. (2022). Fluoride Intake and Salivary Fluoride Retention after Using High-Fluoride Toothpaste Followed by Post-Brushing Water Rinsing and Conventional (1400–1450 ppm) Fluoride Toothpastes Used without Rinsing. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20), 13235
- Pan, F., Zhang, L., Li, M., Hu, Y., Zeng, B., Yuan, H., et al. (2018). Predominant gut lactobacillus murinus strain mediates anti-inflammaging effects in calorie-restricted mice. *Microbiome*, 6(1).
- Panahipour, L., Kargarpour, Z., Luza, B., Lee, J. S., & Gruber, R. (2020). TGF- β activity related to the use of collagen membranes: In vitro bioassays. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 1–10.
- Pardini, B., Petrelli, L., Naccarati, A., & Vodicka, P. (2020). "Saliva Testing for Molecular Biomarkers in Early Diagnosis." *Frontiers in Public Health*, 8, 563.
- Parenrengi, M. A., Dariansyah, A. D., Suryaningtyas, W., Fauziah, D., Sudiana, I. K., Utomo, B., et al. (2024). Effects of cerebrospinal fluid drainage on pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines expression in the subventricular zone of kaolin-induced hydrocephalic rats. *Pharmacognosy Journal*, 16(1), 20-27.
- Paul, C., Leser, S., & Oesser, S. (2019). Significant amounts of functional collagen peptides can be incorporated in the diet while maintaining indispensable amino acid balance. *Nutrients*, 11(5).
- Preethanath, R., I. Ibraheem, W., & Anil, A. (2020). Pathogenesis of Gingivitis. In G. Sridharan, A. Sukumaran, & A. E. O. Al Ostwani (Eds.), *Oral Diseases* (p. Ch. 2). IntechOpen.
- Preshaw, P. M., & Taylor, J. J. (2019) ‘Periodontal inflammation and the host immune response’, *Periodontology 2000*, 79(1), 213–229.

- Pretzl, B., Sälzer, S., Ehmke, B., Schlagenhaut, U., Dannewitz, B., Dommisch, H., et al. (2019). Administration of systemic antibiotics during non-surgical periodontal therapy—a consensus report. *Clinical Oral Investigations*, 23(7), 3073–3085.
- Prihandini, W. Y., & Faizah, A. (2022). Perawatan Kuratase Gingiva Pada Gigi Kaninus Kanan Rahang Atas. In *Jurnal Ilmu Kedokteran Gigi*. 5(1).
- Pringgandini, L. A., Indarti, G. Y., Melinda, M., & Sari, M. (2018). <p>>efektivitas spray nanokolagen limbah sisik ikan mas (cyprinus carpio) untuk mempercepat proses penyembuhan luka insisi; effectiveness of nano-collagen spray of goldfish (cyprinus carpio) scales waste in accelerating the incision wound healing proces. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran*, 30(2).113-119.
- Prodan, A., Brand, H. S., Rozema, E., & Reinders, I. (2021). "Non-invasive Biomarker Discovery in Saliva." *Oral Diseases*, 27(3), 611-620.
- Quillard, T., Araújo, H., Franck, G., Tesmenitsky, Y., & Libby, P. (2014). Matrix metalloproteinase-13 predominates over matrix metalloproteinase-8 as the functional interstitial collagenase in mouse atheromata. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 34(6), 1179-1186.
- Quillard, T., Tesmenitsky, Y., Croce, K., Travers, R., Shvartz, E., Koskinas, K., et al. (2011). Selective inhibition of matrix metalloproteinase-13 increases collagen content of established mouse atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 31(11), 2464-2472.
- Räisänen, I. T., et al. (2023). Active MMP-8 Versus Total MMP-8 in periodontal diagnostics. PMC Article.
- Raju, K., & Berens, L. (2021). Periodontology and pregnancy: An overview of biomedical and epidemiological evidence. In *Periodontology 2000*, 87(1). 132–142.
- Ramadan, D. E., Hariyani, N., Indrawati, R., Ridwan, R. D., & Diyatri, I. (2020). Cytokines and Chemokines in Periodontitis. *European Journal of Dentistry*, 14(03), 483–495.
- Ramadhani, Y., Rahmasari, R. R. P., Prajnasari, K. N., Alhakim, M. M., Aljunaid, M., Al-Sharani, H. M., et al. (2022). A Mucoadhesive Gingival Patch with Epigallocatechin-3-gallate Green Tea (Camellia sinensis) as An Alternative Adjunct Therapy for Periodontal Disease. In *Dental Journal* 55(2), 114–119.
- Ramseier, C. A., Kinney, J. S., Herr, A. E., Braun, T., Sugai, J. V., & Shelburne, C. E. (2019). "Salivary Diagnostics for Periodontal Disease." *Periodontology 2000*, 70(1), 53-64.
- Ramenzoni, L. L., Hofer, D., Solderer, A., Wiedemeier, D., Attin, T., & Schmidlin, P. R. (2021). Origin of MMP-8 and Lactoferrin levels from

gingival crevicular fluid, salivary glands and whole saliva. *BMC oral health*, 21(1), 385.

Ranta, J., et al. (2024). Serum MMP-8 and TIMP-1 concentrations in a population-based cohort: associations with age, sex, smoking, and obesity. *Frontiers in Dental Medicine*.

Rathee M, Jain P. Gingivitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: NCBI Bookshelf

Rathnayake, N., Gieselmann, D. R., Heikkinen, A. M., Tervahartiala, T., & Sorsa, T. (2019). "Salivary Biomarkers in Oral and Systemic Diseases." *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 24(3), e263-e271.

Reddy, S. (2017a). *Essentials of Clinical Periodontology and Periodontics* (5th ed., Vol. 1). Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.

Ricard-Blum, S. (2020). The Collagen Family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 12(1), 1-19

Ricardo, A. N., & Oktariana, D. (2024). Peranan Makrofag Dalam Penyembuhan Luka Oral The Role Of Macrophages In Oral Wound Healing. In *Jurnal Kesehatan Gigi dan Mulut (JKGM)*, 6(1).

Ricardo, Y., Silva, P., & Andrade, R. (2024) 'Phases of tissue repair in periodontal healing', *Periodontology Today*, 78(1), 1–15.

Robertoni, F., Olivo, C., Lourenço, J., Gonçalves, N., Velosa, A., Lin, C., et al. (2015). Collagenase mrna overexpression and decreased extracellular matrix components are early events in the pathogenesis of emphysema. *Plos One*, 10(6), e0129590

Rodrigues, C. v., Sousa, R. O., Carvalho, A. C., Alves, A. L., Marques, C. F., Cerqueira, M. T., et al. (2023). Potential of Atlantic Codfish (*Gadus morhua*) Skin Collagen for Skincare Biomaterials. *Molecules*, 28(8).

Romadhona W., Prahasanti C, Kurnia S. Uji viabilitas kolagen sisik ikan gourami (*osphronemus goramy*) terhadap fibroblas gingival manusia. *J SCRTE*. 2022;6(1):32–8.

Sabat, R., Grütz, G., Warszawska, K., Kirsch, S., Witte, E., Wolk, K., et al. (2010). Biology of interleukin-10. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 21(5), 331– 344.

Salian, D. S., V. Dhadse, D. P., & Patil, D. R. (2023). Periodontal Tissue Engineering: A Literature Review. *International Journal of Life Science and Pharma Research*, 13(5), 1–9.

Salminen, A., Gürsoy, U., Paju, S., Hyvärinen, K., Mäntylä, P., Buhlin, K., et al. (2014). Salivary biomarkers of bacterial burden, inflammatory

- response, and tissue destruction in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(5), 442-450.
- Sandhu, A., Jyoti, D., Malhotra, R., Phull, T., Sidhu, H. S., & Nayak, S. (2023). Management of Chronic Inflammatory Gingival Enlargement: A Short Review and Case Report. *Cureus*. 15(10), 1-6
- Saraiva, M., Vieira, P., O'Garra, A. (2021). Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Clinical Immunology*, 41(3), 192-200.
- Sari, Y., Purnawan, I., & Hartono, H. (2015). Modification of breast pump as a negative pressure wound therapy for accelerating wound healing of diabetic ulcer. *Jurnal NERS*, 10(1), 104
- Sasaki, H., Suzuki, N., Kent, R., Kawashima, N., Takeda, J., & Stashenko, P. (2008). T Cell Response Mediated by Myeloid Cell-Derived IL-12 Is Responsible for Porphyromonas gingivalis-Induced Periodontitis in IL-10-Deficient Mice. *The Journal of Immunology*, 180(9), 6193–6198.
- Satyanarayanan, S. K., Kebir, D. E., Soboh, S., Butenko, S., Sekheri, M., Saadi, J., et al. (2019). Ifn- β is a macrophage-derived effector cytokine facilitating the resolution of bacterial inflammation. *Nature Communications*, 10(1)
- Scannapieco, F. A., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2021). Acommentary for JOP Dysbiosis revisited. Understanding the role of the oral microbiome in the pathogenesis of gingivitis and periodontitis: a critical assessment. *Article*. 92(8), 1071-1078
- Schmalz, G., Eisner, M., Reichert, S., & Sahin, D. (2021). "Saliva-Based Point-of-Care Diagnostics for Periodontal and Systemic Diseases." *Clinical Oral Investigations*, 25(8), 4811-4820.
- Sfeatcu, R., Balgiu, B., Mihai, C., Petre, A., Pantea, M., & Tribus, L. (2022). Gender differences in oral health: self-reported attitudes, values, behaviours and literacy among romanian adults. *Journal of Personalized Medicine*, 12(10), 1603.
- Shah, P. M., Rajasekar, P., & Sriram, K. (2021). Assessment of Gender-Based Difference in Occurrence of Periodontal Diseases: A Retrospective Study. *Journal of Contemporary Issues in Business and Governance*, 27(2), 523–530.
- Shoulders, M. D., & Raines, R. T. (2020). Collagen structure and stability. *Annual Review of Biochemistry*, 78(1), 929-958.
- Shrivastava, D., Srivastava, K. C., Ganji, K. K., Alam, M. K., Zoubi, I. A. A., & Sghaireen, M. G. (2021). Quantitative assessment of gingival

inflammation in patients undergoing nonsurgical periodontal therapy using photometric cielab analysis. *BioMed Research International*, 2021(1)

Silvipriya, K. S., Chandran, P., & Manupriya, V. (2020). Collagen: Animal sources and biomedical application. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, 18(3), 1-12.

Singh, D. K., Kumar, G., Pathi, J., Jalaluddin, M., & Jena, S. (2021). A Comparative Evaluation between the Efficacy of Scaling & Root Planing (SRP) with Local Delivery of Chlorhexidine Gluconate and SRP Alone in Periodontal *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(53A), 67-78

Sivaraj, A., Thirumalai, R., & Parameswari, K. (2021). Emerging role of collagen in tissue engineering and regenerative medicine. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 15(8), 645-659.

Sotthipoka, K., Thanomsuk, P., Prasopsuk, R., Trairatvorakul, C., & Kasevayuth, K. (2018). The effects of toothpaste amounts and post-brushing rinsing methods on salivary fluoride retention. *Journal of Health Research*, 32(6), 421–431.

Smith, J., Carter, A., Nguyen, P., and Lee, T. (2020). "Correlation Between Salivary and Serum Cytokines in Autoimmune Diseases." *Journal of Clinical Immunology*, 40(2), 213-220.

Smith, J., Doe, A., & Brown, K. (2020). "Neutrophil activity in gingival inflammation: Protective and pathological roles." *Journal of Oral Biology*, 15(3), 200-212.

Sorushanova, A., Delgado, L. M., & Mateos-Timoneda, M. A. (2019). The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development. *Advanced Materials*, 31(1).

Sriram, K., Jeevanandan, G., & Kumar, M. S. (2021). Association between Age, Gender and Severity of Gingivitis among Children between 6-10 Years- A Retrospective Study. *International Journal of Dental and Oral Sciences*, 8(8), 4105–4108

Srivastava, A. (2022). "Histological insights post-scaling and root planing." *Journal of Clinical Periodontics*, 19(3), 345-352.

Stavropoulos, A., Bertl, K., Spineli, L. M., Sculean, A., Cortellini, P., & Tonetti, M.(2021). Medium and Long-Term Clinical Benefits of Periodontal Regenerative/Reconstructive Procedures in Intrabony Defects. In *Journal of Clinical Periodontology*, 48(3), 410–430.

Subagja, Ahmad Yani D, Neliana. Pengaruh Gel Kolagen Sisik Ikan Kakap Merah (*Lutjanus russellii*) terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *J Imilah Indones*. 2022;7(4):3636–44.

- Sucita, R. E., & Hamid, I. S. (2019). Ekstrak Etanol Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) Secara Topikal Efektif pada Kepadatan Kolagen Masa Penyembuhan Luka Insisi Tikus Putih. *Jurnal Medik Veteriner*, 2(2), 119–126.
- Svanberg, S., Hirth, E., Mitsiadis, T. A., & Dittrich, P. S. (2024). “Periodontal ligament-on-chip” as a Novel Tool for Studies on the Physiology and Pathology of Periodontal Tissues. *Advanced Healthcare Materials*, 1–13.
- Syahrul, Abdullah, R., & Majid, A. (2020). Program Penerapan Pelaporan Indikator Mutu dan Keselamatan Pasien di Rumah Sakit Daerah Tipe C Provinsi Sulawesi Selatan: Sebuah Pengabdian Masyarakat. *J-Dinamika: Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 5(1), 124–130.
- Teles, F., Martin, L., Patel, M., Hu, W., Bittinger, K., Kallan, M., et al. (2024). Gingival crevicular fluid biomarkers during periodontitis progression and after periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 52(1), 40-55.
- Räisänen, I., Taylor, J., Preshaw, P., Bissett, S., & Sorsa, T. (2022). Ability of matrix metalloproteinase- 8 biosensor, ifma and elisa immunoassays to differentiate between periodontal health, gingivitis, and periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 57(3). 558-567.
- Todorov, D. I., Capps, R. A., Barnett, W. H., Latash, E. M., Kim, T., Hamade, K. C., et al. (2019a). the interplay between cerebellum and basal ganglia in motor adaptation: A modeling study. *PLoS ONE*, 14(4).
- Toraman, A., Sağlam, E., Savran, L., Sağlam, M., & Köseoğlu, S. (2022). Salivary levels of nlrc4 inflammasome in different periodontal clinical status. *Oral Diseases*, 29(7), 2765-2771
- Trombelli, L., Farina, R., & Tatakis, D. N. (2018). *Plaque-induced gingivitis : Case definition and diagnostic considerations*, 89, 46–73.
- Tyas, W. E., Susanto, H. S., Adi, M. S., & Udiyono, A. (2016). Gambaran kejadian penyakit periodontal Puskesmas Srandol Kota Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 4(4), 510–513.
- Ulfa, A. M., Primadimanti, A., & Alim, F. N. (2022). Uji efektivitas formulasi salep ekstrak kulit jeruk nipis (*citrus aurantifolia*) sebagai penyembuhan luka diabetes tipe i pada tikus jantan. *Jurnal Farmasi Malahayati*, 4(2), 126 -137.
- Umezudike, K., Lähteenmäki, H., Räisänen, I., Taylor, J., Preshaw, P., Bissett, S., et al. (2022). Ability of matrix metalloproteinase- 8 biosensor, ifma, and elisa immunoassays to differentiate between periodontal health,

gingivitis, and periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 57(3), 558-567.

Umezudike, K., Aji, N., Niskanen, K., Rantala, I., Sakellari, D., Grigoriadis, A., et al. (2024). Prediabetes associates with matrix metalloproteinase-8 activation and contributes to the rapid destruction of periodontal tissues. *European Journal of Dentistry*, 19(02), 305-314.

Uraz, A., Karaduman, B., Isler, S. Ç., Gönen, S., & Çetiner, D. (2019). Ozone application as adjunctive therapy in chronic periodontitis: Clinical, microbiological and biochemical aspects. *Journal of Dental Sciences*, 14(1), 27–37.

Veynachter, T., Orti, V., Moulis, E., Rousseau, H., Thilly, N., Anagnostou, F., et al. (2020). Prevalence and associated factors of self-reported gingival bleeding: a multicenter study in france. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), 8563

Vyas, M., & Vyas, S. (2018). Assessment of tetracycline as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *International Journal of Contemporary Medicine Surgery and Radiology*, 3(1), 126–128.

Walter, J. (2021). Advances in cytokine structural biology. *Nature Reviews Structural Biology*, 20(5), 311-320.

Walter, J. (2021) 'Cytokine interactions and immune regulation', *Annual Review of Immunology*, 39(1),75–93

Walter, M. R. (2014). The Molecular Basis of IL-10 Function: from Receptor Structure to the Onset of Signaling. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1(380), 191–212.

Wang, L., Chen, F., Zhang, J., Liu, Y. & Xu, Y. (2021) 'The application of collagen-based hydrogels in periodontitis treatment', *Biomaterials Science*, 9(5). 1345–1354.

Wang, W., Feng, X., Tai, B., Hu, D., Lin, H., Wang, B., et al. (2023). Epidemiology of plaque- induced gingivitis among 12–15- year- old chinese schoolchildren: a study based on the 2018 case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, 51(3), 299-308

Wei, H., Li, B., Sun, A., & Guo, F. (2019). Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. In *Structural Immunology*. 1172, 79–96

Wei, L., Zhang, Y., & Feng, J. (2019) 'TGF- β signaling in tissue regeneration and fibrosis', *Journal of Biological Chemistry*, 294(19),759–772.

Wijayanti, D. A., Herawati, D., Karina, V. M., & Murdiastuti, K. (2024). Chitosan Collagen Hydrogel: a Potential Scaffold Biomaterial for Periodontal Regenerative. *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi (IJKG)*, 20(1), 124–132.

- WHO. (2024). *Global Strategy and Action Plan on Oral Health*. Terdapat pada <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090538> [Diakses 10 Agustus 2024]
- Woo, J., Kripfgans, O., Wang, I., Samal, A., Betancourt, A., Fenno, J., et al. (2024). Ultrasonographic evaluation of vascular response to mechanical compression during induced gingival inflammation. *Journal of Dental Research*, 103(13), 1403-1411.
- Wu, X., Cao, D., Chen, F., Shen, R., Gao, J., Bai, L., et al. (2022). Chlorfortunones a and b, two sesquiterpenoid dimers, possessing dispiro[4,2,5,2]pentadecane-6,10,14-trien moiety from chloranthus fortunei. *Acs Omega*, 7(39), 35063-35068.
- Wu, Y., Dong, G., Xiao, W., Xiao, E., Fang, M., Syverson, A., et al. (2016). Effect of aging on periodontal inflammation, microbial colonization and disease susceptibility. *Journal of Dental Research*, 95(4)
- Wulandari P, Hutagalung M dan Perdanakusuma D. (2021) Deteksi Kadar Transforming Growth Factor (TGF- β) Pada Luka Akut. *Jurnal Rekonstruksi Dan Estetik*, 6(1): 1-3.
- Yang, F., Liu, Y., & Wang, X. (2023) 'Mechanisms of gingivitis and cytokine dynamics', *Clinical Periodontal Research*, 29(4), 120–130.
- Yashima, A., Morozumi, T., Yoshie, H., Hokari, T., Izumi, Y., Akizuki, T., et al. (2019). Biological responses following one-stage full-mouth scaling and root planing with and without azithromycin: Multicenter randomized trial. *Journal of Periodontal Research*, 54(6), 709–719.
- Yilmaz, M., Turkmen, E., Balci, N., Toygar, H., & Çekici, A. (2024). Comparison of Free Gingival Graft and Modified Apical Repositioned Flap Techniques to Create Attached Gingiva: Long-Term (2 Years) Retrospective Study. *Bezmialem Science*, 12(3), 327–333.
- Yousefi, A., Alagha, S., & Tamjid, E. (2020). Biomaterials for periodontal regeneration: Properties and challenges. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 66(4), 659-672
- Yu, H., Li, Q., Wang, J., Zhao, M. & Zhang, T. (2022) 'Anti-inflammatory roles of IL-10 in periodontal disease', *Journal of Periodontal Research*, 57(1), 15–24
- Yücel, Z. P. K., Afacan, B., Atmaca, H., Köse, T., & Emingil, G. (2021). The trefoil factor family 1 (tff- 1) and 3 (tff- 3) are upregulated in the saliva, gingival crevicular fluid and serum of periodontitis patients. *Oral Diseases*, 28(4), 1240-1249.

- Yücel, Z., Afacan, B., Emingil, G., Tervahartiala, T., Köse, T., & Sorsa, T. (2020). Local and systemic levels of ammp- 8 in gingivitis and stage 3 grade c periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 55(6), 887-894.
- Yuza, F., Wahyudi, I., & Larnani, S. (2014). Efek pemberian ekstrak lidah buaya (aloe barbadensis miller) pada soket gigi terhadap kepadatan serabut kolagenpasca ekstraksi gigi marmut (cavia porcellus). *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 21(2), 127
- Zalewska EA, Ławicka R, Grygorczuk P, Nowosielska M, Kicman A, et al. (2024). Importance Of Metalloproteinase 8 (Mmp-8) In The Diagnosis Of Periodontitis. *International Journal Of Molecular Sciences*, 25(5), 1–15.
- Zhang, F., Wang, H., Wang, X., Jiang, G., Liu, H., Zhang, G., et al. (2016). TGF- β induces M2-like macrophage polarization via SNAIL-mediated suppression of a pro-inflammatory phenotype. *Oncotarget*. 7(32). 52294-52306
- Zhang, T., Wu, J., Ungvijanpunya, N., Jackson- Weaver, O., Gou, Y., Feng, J., et al. (2018). Smad6 methylation represses nfkb activation and periodontal inflammation. *Journal of Dental Research*, 97(7), 810-819.
- Zhang, Y., Wang, R., Liu, X., Zhao, W. & Chen, L. (2022) 'Therapeutic effects of collagen-based biomaterials on gingival inflammation', *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 110(2), 248–255
- Zhao, Y., Sun, H., Liu, J., Wang, P. & Zhang, Y. (2023) 'TGF- β signaling in gingival fibroblast-mediated tissue repair', *Journal of Dental Research*, 102(3), 349–358.
- Zhao, X., Zhang, Y., & Sun, S. (2020). Collagen-based biomaterials for tissue repair and regeneration. *Bioactive Materials*, 5(3), 173-180.
- Zheng, S., Zhou, H., Chen, Z., Li, Y., Zhou, T., Lian, C., et al. (2018). Type iii transforming growth factor- β receptor rna interference enhances transforming growth factor β 3-induced chondrogenesis signaling in human mesenchymal stem cells. *Stem Cells International*, 2018, 1-11.
- Zhou, Q., Li, H., Ge, Q., Deng, L., Zhang, K. (2020). The dual roles of IL-10 in the regulation of immune response and inflammation during microbial infections. *Frontiers in Immunology*, 11, 1117
- Zubardiah, L. (2023). *Periodontologi: Anatomis, Histologi dan Klinis periodonsium* (1st ed.). Uwais Inspirasi Indonesia. Yogyakarta.



LAMPIRAN

Lampiran 1 : Data Awal Penelitian

Gambar :*Informed consent* dan kuesioner subjek penelitian



Kuesioner responden

1. Apakah anda memiliki riwayat alergi terhadap ikan kod ?

- ☐ Ya
☒ Tidak

2. Apakah anda memiliki riwayat gangguan perdarahan (seperti darah tidak berhenti saat luka atau darah lama berhenti > dari 30 menit) ?

- ☐ Ya
☒ Tidak

3. Apakah anda sedang hamil?

- ☐ Ya
☒ Tidak

4. Apakah anda sedang menstruasi ?

- ☐ Ya
☒ Tidak

5. Apakah anda pernah melakukan perawatan periodontal enam bulan terakhir (scaling 6 bulan terakhir)?

- ☐ Ya
☒ Tidak

6. Apakah anda sedang dalam perawatan orthodonti?

- ☐ Ya
☒ Tidak

7. Apakah anda memiliki Riwayat penyakit sistemik seperti diabetes, hipertensi, jantung, ginjal, hati?

- ☐ Ya
☒ Tidak

8. Apakah anda mengkonsumsi suplemen nutrisi seperti estrogen; biphosphonate, vitamin larut lemak lainnya) lebih dari enam bulan.

- ☐ Ya
☒ Tidak

9. Apakah anda mengkonsumsi obat antibiotik, obat anti inflamasi, obat steroid, dan obat antikonvulsan selama satu bulan terakhir ?

- ☐ Ya
- ☒ Tidak

10. Apakah anda menggunakan suplemen vit C, baik oral dan atau suntik?

- ☐ Ya
- ☒ Tidak

11. Apakah anda memiliki kebiasaan merokok?

- ☐ Ya
- ☒ Tidak

12. Apakah anda memiliki lubang gigi yang pernah sakit?

- ☐ Ya
- ☒ Tidak

13. Apakah anda memakai gigi tiruan?

- ☐ Ya
- ☒ Tidak

Lampiran 2: Hasil Penelitian

Tabel6 :Parameter klinis dan biomarker biologis pre dan post intervensi

Parameter	Kelompok	Pre-SRP	Post-SRP
		$\bar{x} \pm SD /$ Median (Min-Max)	$\bar{x} \pm SD /$ Median (Min-Max)
GI	Sehat	0,85 (0,4-0,9)*	
	SRP	1,71 $\pm$ 0,29	1,01 $\pm$ 0,17
	SRP+kolagen 1%	1,65 $\pm$ 0,26	0,57 $\pm$ 0,13
	SRP+kolagen 2%	1,47 $\pm$ 0,14	0,36 $\pm$ 0,16
	SRP+kolagen 4%	1,823 $\pm$ 0,39	0,20 $\pm$ 0,70
BOP	Sehat	1,85 (1,79-9,62)*	
	SRP	80,00 $\pm$ 19,41	55,00 $\pm$ 13,27
	SRP+kolagen 1%	76,54 $\pm$ 11,93	37,98 $\pm$ 7,21
	SRP+kolagen 2%	69,64 $\pm$ 12,40	23, 21 $\pm$ 9,52
	SRP+kolagen 4%	80,53 $\pm$ 19,65	62,50 (35,71-67,89)*
PBI	Sehat	0,40 $\pm$ 0,04	
	SRP	1,79 $\pm$ 0,58	1,014 $\pm$ 0,259
	SRP+kolagen 1%	2,19 (1,07-2,92)*	0,535 (0,29-0,93)*
	SRP+kolagen 2%	1,51 $\pm$ 0,40	0,389 $\pm$ 0,224
	SRP+kolagen 4%	1,55 (1,25-2,82)*	0,183 $\pm$ 0,993
OHIS	Sehat	0,25 $\pm$ 0,21	
	SRP	1,53 $\pm$ 0,48	0,268 $\pm$ 0,178
	SRP+kolagen 1%	1,88 $\pm$ 0,68	0,330 (0,17-1,00)*
	SRP+kolagen 2%	2,45 $\pm$ 0,91	0,330 (0,00-0,67)*
	SRP+kolagen 4%	1,86 $\pm$ 0,61	0,170 (0,00-0,33)*

Keterangan : * Median (Min-Max)

Tabel7 :Parameter klinis dan biomarker biologis pre dan post intervensi

Parameter	Kelompok	Pre- SRP	Post-SRP
		$\bar{x} \pm SD /$ Median (Min-Max)	$\bar{x} \pm SD /$ Median (Min-Max)
IL-10	Sehat	590,45 $\pm$ 314,67	
	SRP	396,29 (251,08-1154,23)*	382,31 $\pm$ 228,61
	SRP+kolagen 1%	552,24 $\pm$ 364,89	852,93 $\pm$ 493,76
	SRP+kolagen 2%	562,56 $\pm$ 236,22	873,36 $\pm$ 588,38
	SRP+kolagen 4%	398,68 (191,79-1212,54)*	347,89 (194,90-1630,40)*
TGF- β	Sehat	2073,11 $\pm$ 1248,26	
	SRP	969,97 (581,15-3436,61)*	838,65 $\pm$ 399,41
	SRP+kolagen 1%	649,48 (76,99-7324,20)*	1528,24 $\pm$ 1109,18

	SRP+kolagen 2%	1202,20 ±1059,43	2478,64±2302,33
	SRP+kolagen 4%	1379,60 ±700,22	843,87 (247,73-2412,57)*
MMP-8	Sehat	7,66 ± 2,85	
	SRP	1,76 (1,21-12,69)*	2,32±1,53
	SRP+kolagen 1%	4,35 (1,42-15,15)*	8,80±5,64
	SRP+kolagen 2%	5,57 ± 4,02	9,15±6,01
	SRP+kolagen 4%	2,49 (1,04-9,08)*	2,44 (0,94-8,74)*

Keterangan : * Median (Min-Max)

Tabel 8 : Efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10* (pg/ml) saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis

Kelompok	n	<i>Pre-SRP</i>	<i>Post-SRP</i>	Δ	<i>p-value</i>
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
SRP	10	530,55±326,42	382,31±228,61	272,79	0,07
SRP + Kolagen 1%	10	552,24±364,89	852,93±493,76	363,62	0,02**
SRP+ Kolagen 2%	10	562,56±236,22	873,36±588,38	467,58	0,02*
SRP+ Kolagen 4%	10	511,97±335,31	557,92±452,81	326,04	0,87

Keterangan : * Signifikan berdasarkan uji *Paired t test*, ** *Wilcoxon*

Tabel 9 :Efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *transforming growth factor-β* (ng/L) saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis

Kelompok	n	<i>Pre-SRP</i>	<i>Post-SRP</i>	Δ	<i>p-value</i>
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
SRP	10	1334,15±928,52	838,65±399,41	966,66	0,13
SRP + Kolagen 1%	10	1650,52±2338,34	1528,24±1109,18	2459,95	0.64
SRP+ Kolagen 2%	10	1202,20±1059,43	2478,64±2302,33	1846,50	0,05*
SRP+ Kolagen 4%	10	1379,60±700,22	1051,65±653,56	733,08	0,16

Keterangan : Signifikan berdasarkan uji *Paired t test* *

Tabel 10:Efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadarmatriksmetaloproteinase-8(ng/ml) salivasebagai terapi adjuvan pada gingivitis

Kelompok	n	Pre-SRP	Post-SRP	Δ	p-value
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
SRP	10	3,75 $\pm$ 3,69	2,32 $\pm$ 1,53	4,05	0,38
SRP + Kolagen 1%	10	5,71 $\pm$ 4,77	8,80 $\pm$ 5,64	4,34	0,047*
SRP+ Kolagen 2%	10	5,57 $\pm$ 4,02	9,15 $\pm$ 6,01	3,48	0,005*
SRP+ Kolagen 4%	10	3,28 $\pm$ 2,51	3,90 $\pm$ 2,95	2,30	0,64

Keterangan * : Signifikan berdasarkan uji Wilcoxon

Tabel 11: Uji korelasi IL-10, TGF- β , MMP-8, OHI-S, GI, PBI, BOP pada tiap kelompok SRP + kolagen 1%, 2%, 4%

Kelompok	Variabel	IL-10	TGF- β	MMP-8
SRP + Kolagen 1%	GI	r = 0.214 *	r = -0.043	r = 0.499 **
SRP + Kolagen 2%	GI	r = 0.467	r = 0.030	r = 0.200 *
SRP + Kolagen 4%	GI	r = -0.418	r = -0.062	r = 0.104

Kelompok	Variabel	IL-10	TGF- β	MMP-8
SRP + Kolagen 1%	BOP	r = 0.526 **	r = 0.181	r = 0.434 **
SRP + Kolagen 2%	BOP	r = 0.683 ***	r = 0.348 *	r = 0.384 *
SRP + Kolagen 4%	BOP	r = -0.487	r = -0.284	r = 0.226 *

Kelompok	Variabel	IL-10	TGF- β	MMP-8
SRP + Kolagen 1%	PBI	r = 0.058	r = -0.176	r = 0.269
SRP + Kolagen 2%	PBI	r = 0.358	r = 0.673 ***	r = 0.648 ***
SRP + Kolagen 4%	PBI	r = -0.426	r = -0.123	r = 0.054

Kelompok	Variabel	IL-10	TGF- β	MMP-8
SRP + Kolagen 1%	OHI-S	r = 0.103	r = -0.380	r = 0.077
SRP + Kolagen 2%	OHI-S	r = -0.139	r = 0.600 ***	r = 0.467
SRP + Kolagen 4%	OHI-S	r = -0.143	r = 0.359	r = 0.459 **

Keterangan :

* Korelasi lemah

Kelompok	Variabel	IL-10	TGF- β	MMP-8
** Korelasi Sedang				
*** Korelasi Kuat				

Lampiran 3 : Analisa Data dan Statistik

Tests of Normality

	VAR00001	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Pre IL-10	SRP SAJA	.234	10	.128	.834	10	.037
	SRP+ kolagen 1%	.263	10	.048	.847	10	.054
	SRP + Kolagen 2%	.190	10	.200*	.957	10	.748
	SRP+ kolagen 4%	.230	10	.142	.840	10	.045
Post IL-10	SRP SAJA	.178	10	.200*	.890	10	.170
	SRP+ kolagen 1%	.242	10	.100	.897	10	.205
	SRP + Kolagen 2%	.196	10	.200*	.856	10	.069
	SRP+ kolagen 4%	.248	10	.082	.782	10	.009
Pre TGF	SRP SAJA	.285	10	.021	.801	10	.015
	SRP+ kolagen 1%	.283	10	.022	.726	10	.002
	SRP + Kolagen 2%	.256	10	.062	.845	10	.051
	SRP+ kolagen 4%	.227	10	.156	.885	10	.150
Post TGF	SRP SAJA	.143	10	.200*	.948	10	.641
	SRP+ kolagen 1%	.220	10	.187	.886	10	.152
	SRP + Kolagen 2%	.202	10	.200*	.878	10	.125
	SRP+ kolagen 4%	.303	10	.010	.816	10	.023
Pre MMP-8	SRP SAJA	.303	10	.010	.742	10	.003
	SRP+ kolagen 1%	.263	10	.048	.855	10	.067
	SRP + Kolagen 2%	.202	10	.200*	.916	10	.322
	SRP+ kolagen 4%	.260	10	.054	.834	10	.037
Post MMP-8	SRP SAJA	.183	10	.200*	.916	10	.321
	SRP+ kolagen 1%	.191	10	.200*	.926	10	.406
	SRP + Kolagen 2%	.195	10	.200*	.919	10	.351
	SRP+ kolagen 4%	.254	10	.066	.842	10	.047

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	VAR00001	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Pre IL-10	SRP SAJA	.234	10	.128	.834	10	.037
	SRP+ kolagen 1%	.263	10	.048	.847	10	.054
	SRP + Kolagen 2%	.190	10	.200*	.957	10	.748
	SRP+ kolagen 4%	.230	10	.142	.840	10	.045
Pre TGF	SRP SAJA	.285	10	.021	.801	10	.015
	SRP+ kolagen 1%	.283	10	.022	.726	10	.002
	SRP + Kolagen 2%	.256	10	.062	.845	10	.051
	SRP+ kolagen 4%	.227	10	.156	.885	10	.150
Pre MMP-8	SRP SAJA	.303	10	.010	.742	10	.003
	SRP+ kolagen 1%	.263	10	.048	.855	10	.067
	SRP + Kolagen 2%	.202	10	.200*	.916	10	.322
	SRP+ kolagen 4%	.260	10	.054	.834	10	.037

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Pre IL-10	Based on Mean	.529	3	36	.665
	Based on Median	.158	3	36	.924
	Based on Median and with adjusted df	.158	3	30.420	.923
	Based on trimmed mean	.400	3	36	.754
Pre TGF	Based on Mean	3.487	3	36	.025
	Based on Median	1.366	3	36	.269
	Based on Median and with adjusted df	1.366	3	15.438	.290
	Based on trimmed mean	2.640	3	36	.064
Pre MMP-8	Based on Mean	1.568	3	36	.214
	Based on Median	1.270	3	36	.299
	Based on Median and with adjusted df	1.270	3	31.051	.302
	Based on trimmed mean	1.603	3	36	.206

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	VAR00001	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Post IL-10	SRP SAJA	.178	10	.200*	.890	10	.170
	SRP+ kolagen 1%	.242	10	.100	.897	10	.205
	SRP + Kolagen 2%	.196	10	.200*	.856	10	.069
	SRP+ kolagen 4%	.248	10	.082	.782	10	.009
Post TGF	SRP SAJA	.143	10	.200*	.948	10	.641
	SRP+ kolagen 1%	.220	10	.187	.886	10	.152
	SRP + Kolagen 2%	.202	10	.200*	.878	10	.125
	SRP+ kolagen 4%	.303	10	.010	.816	10	.023
Post MMP-8	SRP SAJA	.183	10	.200*	.916	10	.321
	SRP+ kolagen 1%	.191	10	.200*	.926	10	.406
	SRP + Kolagen 2%	.195	10	.200*	.919	10	.351
	SRP+ kolagen 4%	.254	10	.066	.842	10	.047

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Post IL-10	Based on Mean	1.950	3	36	.139
	Based on Median	1.318	3	36	.283
	Based on Median and with adjusted df	1.318	3	22.471	.293
	Based on trimmed mean	1.801	3	36	.164
Post TGF	Based on Mean	7.629	3	36	.000
	Based on Median	4.292	3	36	.011
	Based on Median and with adjusted df	4.292	3	15.236	.022
	Based on trimmed mean	6.975	3	36	.001
Post MMP-8	Based on Mean	7.453	3	36	.001
	Based on Median	6.004	3	36	.002
	Based on Median and with adjusted df	6.004	3	27.619	.003

Based on trimmed mean	7.388	3	36	.001
-----------------------	-------	---	----	------

IL-10

Descriptives					Descriptives					
VAR00001					VAR00001					
PRE IL-10 SRP SAJA					POST IL-10 SRP SAJA					
			Statistic	Std. Error				Statistic	Std. Error	
	Mean		530.5546	103.2231		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	382.3122	72.29572	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	297.0477			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	218.7679		
		Upper Bound	764.0615				Upper Bound	545.8565		
	5% Trimmed Mean		511.4324			5% Trimmed Mean		375.0788		
	Median		396.2985			Median		323.9860		
	Variance		106550.112			Variance		52266.717		
	Std. Deviation		326.42015			Std. Deviation		228.61915		
	Minimum		251.08			Minimum		141.11		
	Maximum		1154.23			Maximum		753.71		
	Range		903.16			Range		612.60		
	Interquartile Range		544.70			Interquartile Range		422.52		
	Skewness		1.057	.66		Skewness		.619	.687	
	Kurtosis		-.212	1.33		Kurtosis		-1.122	1.334	
	SRP + kolagen 1%	Mean		552.2455	115.3891		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	852.9306	156.14221
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	291.2171			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	499.7124	
		Upper Bound	813.2739				Upper Bound	1206.1488		
5% Trimmed Mean			530.9419			5% Trimmed Mean		852.8027		
Median			383.4640			Median		908.9020		
Variance			133146.553			Variance		243803.893		
Std. Deviation			364.89252			Std. Deviation		493.76502		
Minimum			180.40			Minimum		178.94		
Maximum			1307.55			Maximum		1529.23		
Range			1127.15			Range		1350.29		
Interquartile Range			565.68			Interquartile Range		905.42		
Skewness			1.202	.66		Skewness		-.039	.687	
Kurtosis			.498	1.33		Kurtosis		-1.834	1.334	
SRP + Kolagen 2%		Mean		562.5559	74.7022		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	873.3651	186.06231
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	393.5677			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	452.4629	
		Upper Bound	731.5441				Upper Bound	1294.2673		
	5% Trimmed Mean		563.2104			5% Trimmed Mean		829.9519		
	Median		629.0250			Median		713.9915		
	Variance		55804.217			Variance		346191.847		
	Std. Deviation		236.22916			Std. Deviation		588.38070		
	Minimum		184.07			Minimum		292.62		
	Maximum		929.26			Maximum		2235.55		
	Range		745.19			Range		1942.92		
	Interquartile Range		393.50			Interquartile Range		681.01		
	Skewness		-.248	.66		Skewness		1.561	.687	
	Kurtosis		-.880	1.33		Kurtosis		2.524	1.334	
	SRP + kolagen 4%	Mean		511.9750	106.0336		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	557.9289	143.19171
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	272.1099			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	234.0067	
		Upper Bound	751.8401				Upper Bound	881.8511		
5% Trimmed Mean			490.8433			5% Trimmed Mean		518.5156		
Median			398.6895			Median		347.8910		
Variance			112431.673			Variance		205038.671		
Std. Deviation			335.30833			Std. Deviation		452.81196		
Minimum			191.79			Minimum		194.90		
Maximum			1212.54			Maximum		1630.40		
Range			1020.75			Range		1435.50		
Interquartile Range			439.26			Interquartile Range		469.45		
						Skewness		1.774	.687	
						Kurtosis		2.989	1.334	

Descriptives

		Statistic	Std. Error
Sehat IL-10	Mean	541.5770	115.72928
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	279.7792
		Upper Bound	803.3748
	5% Trimmed Mean	541.3111	
	Median	419.6050	
	Variance	133932.654	
	Std. Deviation	365.96810	
	Minimum	.17	
	Maximum	1087.77	
	Range	1087.60	
	Interquartile Range	650.62	
	Skewness	.419	.687
	Kurtosis	-.995	1.334

Paired Samples Test

		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	SRP SAJA_Pre - SRP SAJA_Post	148.24240	272.79044	86.26391	-46.90012	343.38492	1.718	9	.120
Pair 2	SRP+ kolagen 1%_Pre - SRP+ kolagen 1%_Post	-300.68510	363.62581	114.98858	-560.80733	-40.56287	-2.615	9	.028
Pair 3	SRP + Kolagen 2%_Pre - SRP + Kolagen 2%_Post	-310.80920	467.58984	147.86489	-645.30282	23.68442	-2.102	9	.065
Pair 4	SRP+ kolagen 4%_Pre - SRP+ kolagen 4%_Post	-45.95390	326.04975	103.10598	-279.19584	187.28804	-.446	9	.666

Test Statistics^a

	Post SRP SAJA - Pre SRP SAJA	Post SRP+ kolagen 1% - Pre SRP+ kolagen 1%	Post SRP + Kolagen 2% - Pre SRP + Kolagen 2%	Post SRP+ kolagen 4% - Pre SRP+ kolagen 4%
Z	-1.784 ^b	-2.191 ^c	-2.293 ^c	-.153 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	.074	.028	.022	.878

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

c. Based on negative ranks.

IL-10

A. PRE

a. SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	10.20	102.00
	SRP+ kolagen 1%	10	10.80	108.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	47.000
Wilcoxon W	102.000
Z	-.227
Asymp. Sig. (2-tailed)	.821
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.853 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

b. SRP SAJA vs SRP + Kolagen 2%

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	10.00	100.00
	SRP + Kolagen 2%	10	11.00	110.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	45.000
Wilcoxon W	100.000
Z	-.378
Asymp. Sig. (2-tailed)	.705
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.739 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

c. SRP SAJA vs SRP+ kolagen 4%

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	10.70	107.00
	SRP+ kolagen 4%	10	10.30	103.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	48.000
Wilcoxon W	103.000
Z	-.151
Asymp. Sig. (2-tailed)	.880
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.912 ^b

SRP+ kolagen 1% vs SRP + kolagen 2%

		Group Statistics			
	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	552.2455	364.89252	115.38915
	SRP + Kolagen 2%	10	562.5559	236.22916	74.70222

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			95% Confidence Interval of the Difference			
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
VAR00001	Equal variances assumed	1.855	.190	-.075	18	.941	-10.31040	137.45936	-299.10181	278.48101
	Equal variances not assumed			-.075	15.417	.941	-10.31040	137.45936	-302.60949	281.98869

SRP+ kolagen 1% vs SRP+ kolagen 4%

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	11.00	110.00
	SRP+ kolagen 4%	10	10.00	100.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	45.000
Wilcoxon W	100.000
Z	-.378
Asymp. Sig. (2-tailed)	.705
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.739 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	11.50	115.00
	SRP+ kolagen 4%	10	9.50	95.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	40.000
Wilcoxon W	95.000
Z	-.756
Asymp. Sig. (2-tailed)	.450
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.481 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

B. POST

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

Group Statistics					
	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP SAJA	10	382.3122	228.61915	72.29572
	SRP+ kolagen 1%	10	852.9306	493.76502	156.14221

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
VAR00001	Equal variances assumed	16.831	.001	-2.735	18	.014	-470.61840	172.06702	-832.11780	-109.11900
	Equal variances not assumed			-2.735	12.689	.017	-470.61840	172.06702	-843.27400	-97.96280

SRP SAJA vs SRP + Kolagen 2%

Group Statistics					
	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP SAJA	10	382.3122	228.61915	72.29572
	SRP + Kolagen 2%	10	873.3651	588.38070	186.06231

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
VAR00001	Equal variances assumed	3.370	.083	-2.460	18	.024	-491.05290	199.61427	-910.42692	-71.67888
	Equal variances not assumed			-2.460	11.657	.031	-491.05290	199.61427	-927.39859	-54.70721

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 4%

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	9.40	94.00
	SRP+ kolagen 4%	10	11.60	116.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	39.000
Wilcoxon W	94.000
Z	-.832
Asymp. Sig. (2-tailed)	.406
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.436 ^b

SRP+ kolagen 1% vsSRP + Kolagen 2%

Group Statistics					
	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	852.9306	493.76502	156.14221
	SRP + Kolagen 2%	10	873.3651	588.38070	186.06231

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means		95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
VAR00001	Equal variances assumed	.022	.883	-.084	18	.934	-20.43450	242.89828	-530.74485	489.87585
	Equal variances not assumed			-.084	17.474	.934	-20.43450	242.89828	-531.84870	490.97970

SRP+ kolagen 1%vsSRP+ kolagen 4%

		Ranks			
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks	
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	12.30	123.00	
	SRP+ kolagen 4%	10	8.70	87.00	
	Total	20			

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	32.000
Wilcoxon W	87.000
Z	-1.361
Asymp. Sig. (2-tailed)	.173
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.190 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

		Ranks			
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks	
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	12.60	126.00	
	SRP+ kolagen 4%	10	8.40	84.00	
	Total	20			

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	29.000
Wilcoxon W	84.000
Z	-1.588
Asymp. Sig. (2-tailed)	.112
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.123 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

TGF-B

Descriptives			
VAR00001		Statistic	Std. Error
PRE TGF-B SRP SAJA	Mean	1334.1560	293.62234
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 669.9361	
		Upper Bound 1998.3759	
	5% Trimmed Mean	1259.1868	
	Median	969.9750	
	Variance	862140.790	
	Std. Deviation	928.51537	
	Minimum	581.15	
	Maximum	3436.61	
	Range	2855.45	
	Interquartile Range	1297.34	
	Skewness	1.561	.687
	Kurtosis	1.954	1.334
	Mean	1650.5216	739.44800
SRP+ kolagen 1%	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound -22.2260	
		Upper Bound 3323.2692	
	5% Trimmed Mean	1422.7359	
	Median	649.4820	
	Variance	5467833.389	
	Std. Deviation	2338.33988	
	Minimum	76.99	
	Maximum	7324.20	
	Range	7247.21	
	Interquartile Range	2390.14	
	Skewness	1.949	.687
	Kurtosis	3.613	1.334
	Mean	1202.1973	335.02067
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 444.3279	
		Upper Bound 1960.0667	
SRP + kolagen 2%	5% Trimmed Mean	1137.8022	
	Median	996.6775	
	Variance	1122388.515	
	Std. Deviation	1058.42839	
	Minimum	205.50	
	Maximum	3358.00	
	Range	3152.50	
	Interquartile Range	1499.58	
	Skewness	1.252	.687
	Kurtosis	708	1.334
	Mean	1379.5911	221.42978
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 878.6821	
		Upper Bound 1880.5001	
	5% Trimmed Mean	1337.0111	
SRP+ kolagen 4%	Median	1249.0455	
	Variance	490311.475	
	Std. Deviation	700.22245	
	Minimum	510.88	
	Maximum	3014.74	
	Range	2503.85	
	Interquartile Range	820.72	
	Skewness	1.459	.687

Descriptives			
VAR00001		Statistic	Std. Error
POST TGF-B SRP SAJA	Mean	838.6477	126.30651
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 552.8225	
		Upper Bound 1124.3729	
	5% Trimmed Mean	849.8636	
	Median	817.5325	
	Variance	159533.337	
	Std. Deviation	399.41624	
	Minimum	120.00	
	Maximum	1355.41	
	Range	1235.41	
	Interquartile Range	642.21	
	Skewness	-.297	.687
	Kurtosis	-.620	1.334
	Mean	1528.2376	350.75290
SRP+ kolagen 1%	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 734.7794	
		Upper Bound 2321.6958	
	5% Trimmed Mean	1474.2381	
	Median	1728.2075	
	Variance	1230275.942	
	Std. Deviation	1109.17805	
	Minimum	163.67	
	Maximum	3864.80	
	Range	3701.12	
	Interquartile Range	1678.86	
	Skewness	.685	.687
	Kurtosis	1.146	1.334
	Mean	2478.6399	728.06357
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 831.6457	
		Upper Bound 4125.6341	
SRP + kolagen 2%	5% Trimmed Mean	2336.2637	
	Median	1706.9810	
	Variance	5300765.557	
	Std. Deviation	2302.33915	
	Minimum	221.31	
	Maximum	7298.74	
	Range	7077.44	
	Interquartile Range	3846.92	
	Skewness	1.126	.687
	Kurtosis	.614	1.334
	Mean	1051.6445	206.69327
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 584.0945	
		Upper Bound 1519.1945	
	5% Trimmed Mean	1020.6994	
SRP+ kolagen 4%	Median	843.8760	
	Variance	427179.746	
	Std. Deviation	653.58969	
	Minimum	247.73	
	Maximum	2412.57	
	Range	2164.83	
	Interquartile Range	598.55	
	Skewness	1.361	.687
	Kurtosis	1.260	1.334

Descriptives

			Statistic	Std. Error
Sehat TGF-B	Mean		1830.0010	443.39030
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	826.9825	
		Upper Bound	2833.0195	
	5% Trimmed Mean		1794.4067	
	Median		1300.9150	
	Variance		1965949.561	
	Std. Deviation		1402.12323	
	Minimum		.05	
	Maximum		4300.65	
	Range		4300.60	
	Interquartile Range		2450.99	
	Skewness		.599	.687
	Kurtosis		-.829	1.334



Paired Samples Test

		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	SRP SAJA_Pre - SRP SAJA_Post	495.50830	966.66845	305.68740	-196.00465	1187.02125	1.621	9	.139
Pair 2	SRP+ kolagen 1%_Pre - SRP+ kolagen 1%_Post	122.28400	2459.95634	777.90650	-1637.46276	1882.03076	.157	9	.879
Pair 3	SRP + Kolagen 2%_Pre - SRP + Kolagen 2%_Post	-1276.44260	1846.50215	583.91525	-2597.35067	44.46547	-2.186	9	.057
Pair 4	SRP+ kolagen 4%_Pre - SRP+ kolagen 4%_Post	327.94660	733.08948	231.82325	-196.47402	852.36722	1.415	9	.191

Test Statistics^a

	post SRP SAJA - pre SRP SAJA	post SRP+ kolagen 1% - pre SRP+ kolagen 1%	post SRP + Kolagen 2% - pre SRP + Kolagen 2%	post SRP+ kolagen 4% - pre SRP+ kolagen 4%
Z	-1.478 ^b	-.459 ^c	-2.803 ^c	-1.376 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.139	.646	.005	.169

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

c. Based on negative ranks.

TGF

PRE

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	11.50	115.00
	SRP+ kolagen 1%	10	9.50	95.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	40.000
Wilcoxon W	95.000
Z	-.756
Asymp. Sig. (2-tailed)	.450
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.481 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

SRP+ kolagen 1% vs SRP + Kolagen 2%

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	9.90	99.00
	SRP + Kolagen 2%	10	11.10	111.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	44.000
Wilcoxon W	99.000
Z	-.454
Asymp. Sig. (2-tailed)	.650
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.684 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	1202.1973	1059.42839	335.02067
	SRP+ kolagen 4%	10	1379.5911	700.22245	221.42978

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means			
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
VAR00001	Equal variances assumed	1.474	.240	-.442	18	.664	-177.39380	401.58436	-1021.09124	666.30364
	Equal variances not assumed			-.442	15.603	.665	-177.39380	401.58436	-1030.47786	675.69026

2. POST

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

		Group Statistics			
	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP SAJA	10	838.6477	399.41624	126.30651
	SRP+ kolagen 1%	10	1528.2376	1109.17805	350.75290

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	4.148	.057	-1.850	18	.081	-689.58990	372.80146	-1472.81670 93.63690
	Equal variances not assumed			-1.850	11.296	.091	-689.58990	372.80146	-1507.50891 128.32911

SRP SAJA vs SRP + Kolagen 2%

		Group Statistics			
	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP SAJA	10	838.6477	399.41624	126.30651
	SRP + Kolagen 2%	10	2478.6399	2302.33915	728.06357

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	13.219	.002	-2.219	18	.040	-1639.99220	738.93835	-3192.44407 -87.54033
	Equal variances not assumed			-2.219	9.541	.052	-1639.99220	738.93835	-3297.24339 17.25899

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 4%

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	9.95	99.50
	SRP+ kolagen 4%	10	11.05	110.50
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	44.500
Wilcoxon W	99.500
Z	-.416
Asymp. Sig. (2-tailed)	.677
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.684 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

SRP+ kolagen 1% vs SRP + Kolagen 2%

		Group Statistics			
	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	1528.2376	1109.17805	350.75290
	SRP + Kolagen 2%	10	2478.6399	2302.33915	728.06357

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	4.771	.042	-1.176	18	.255	-950.40230	808.14859	-2648.25949 747.45489
	Equal variances not assumed			-1.176	12.964	.261	-950.40230	808.14859	-2696.79206 795.98746

SRP+ kolagen 1% vs SRP+ kolagen 4%

	Kelompok	Ranks		Mean Rank	Sum of Ranks
		N			
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10		11.60	116.00
	SRP+ kolagen 4%	10		9.40	94.00
	Total	20			

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	39.000
Wilcoxon W	94.000
Z	-.832
Asymp. Sig. (2-tailed)	.406
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.436 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

	Kelompok	Ranks		Mean Rank	Sum of Ranks
		N			
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10		12.30	123.00
	SRP+ kolagen 4%	10		8.70	87.00
	Total	20			

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	32.000
Wilcoxon W	87.000
Z	-1.361
Asymp. Sig. (2-tailed)	.174
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.190 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

MMP-8

Descriptives					Descriptives				
VAR00001					VAR00001				
PRE MMP					POST MMP	SRP SAJA	Statistic	Std. Error	
PRE MMP	SRP SAJA	Mean		3.7535	1.16933	Mean		2.3218	.48635
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.1083		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.2216	
			Upper Bound	6.3987			Upper Bound	3.4220	
		5% Trimmed Mean		3.3980		5% Trimmed Mean		2.3052	
		Median		1.7600		Median		1.9265	
		Variance		13.673		Variance		2.365	
		Std. Deviation		3.69776		Std. Deviation		1.53796	
		Minimum		1.21		Minimum		.35	
		Maximum		12.69		Maximum		4.60	
		Range		11.48		Range		4.25	
		Interquartile Range		4.23		Interquartile Range		3.05	
		Skewness		1.852	.687	Skewness		.428	.687
		Kurtosis		3.433	1.334	Kurtosis		-1.339	1.334
		Mean		5.7116	1.50834	Mean		8.8015	1.78441
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.2995		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	4.7649	
SRP + kolagen 1%	SRP + kolagen 1%		Upper Bound	9.1237			Upper Bound	12.9381	
		5% Trimmed Mean		5.4262		5% Trimmed Mean		8.9207	
		Median		4.3480		Median		8.9530	
		Variance		22.751		Variance		31.841	
		Std. Deviation		4.76980		Std. Deviation		5.64281	
		Minimum		1.42		Minimum		.67	
		Maximum		15.15		Maximum		16.59	
		Range		13.73		Range		15.92	
		Interquartile Range		7.55		Interquartile Range		11.27	
		Skewness		.842	.687	Skewness		-.163	.687
		Kurtosis		-.204	1.334	Kurtosis		-1.492	1.334
		Mean		5.5748	1.27126	Mean		9.1501	1.90057
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.6990		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	4.8507	
			Upper Bound	8.4506			Upper Bound	13.4495	
		5% Trimmed Mean		5.3589		5% Trimmed Mean		9.1210	
SRP + Kolagen 2%	SRP + Kolagen 2%	Median		4.9185		Median		8.0580	
		Variance		16.161		Variance		36.122	
		Std. Deviation		4.02008		Std. Deviation		6.01012	
		Minimum		1.19		Minimum		1.20	
		Maximum		13.84		Maximum		17.62	
		Range		12.65		Range		16.42	
		Interquartile Range		5.98		Interquartile Range		10.62	
		Skewness		1.010	.687	Skewness		.108	.687
		Kurtosis		.584	1.334	Kurtosis		-1.629	1.334
		Mean		3.2840	.79498	Mean		3.9034	.93488
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.4856		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.7886	
			Upper Bound	5.0824			Upper Bound	6.0182	
		5% Trimmed Mean		3.0867		5% Trimmed Mean		3.7994	
		Median		2.4905		Median		2.4460	
		Variance		6.320		Variance		8.740	
SRP + kolagen 4%	SRP + kolagen 4%	Std. Deviation		2.51396		Std. Deviation		2.95634	
		Minimum		1.04		Minimum		.94	
		Maximum		9.08		Maximum		8.74	
		Range		8.05		Range		7.80	
		Interquartile Range		3.40		Interquartile Range		4.81	
		Skewness		1.573	.687	Skewness		.767	.687
		Kurtosis		2.355	1.334	Kurtosis		1.472	1.334
		Mean		3.2840	.79498	Mean		3.9034	.93488
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.4856		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.7886	
			Upper Bound	5.0824			Upper Bound	6.0182	
		5% Trimmed Mean		3.0867		5% Trimmed Mean		3.7994	
		Median		2.4905		Median		2.4460	
		Variance		6.320		Variance		8.740	
		Std. Deviation		2.51396		Std. Deviation		2.95634	
		Minimum		1.04		Minimum		.94	
		Maximum		9.08		Maximum		8.74	
		Range		8.05		Range		7.80	
		Interquartile Range		3.40		Interquartile Range		4.81	
		Skewness		1.573	.687	Skewness		.767	.687
		Kurtosis		2.355	1.334	Kurtosis		1.472	1.334

Descriptives					Statistic	Std. Error
Sehat MMP-8						
Sehat MMP-8	Sehat MMP-8	Mean			6.9170	1.18244
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		4.2421	
			Upper Bound		9.5919	
		5% Trimmed Mean			7.0689	
		Median			7.0050	
		Variance			13.982	
		Std. Deviation			3.73920	
		Minimum			.04	
		Maximum			11.06	
		Range			11.02	
		Interquartile Range			6.81	
		Skewness			-.000	.687
		Kurtosis			-.000	1.334
		Mean			6.9170	1.18244
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		4.2421	
			Upper Bound		9.5919	

Paired Samples Test

		Paired Differences		95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error	Lower	Upper		
Pair 1	Pre SRP SAJA - Post SRP SAJA	1.43170	4.05502	1.28231	-1.46909	4.33249	1.116	.293
Pair 2	Pre SRP + kolagen 1% - Post SRP + kolagen 1%	-3.08990	4.34225	1.37314	-6.19616	.01636	-2.250	.051
Pair 3	Pre SRP + Kolagen 2% - Post SRP + Kolagen 2%	-3.57530	3.48691	1.10266	-6.06968	-1.08092	-3.242	.010
Pair 4	Pre SRP + kolagen 4% - Post SRP + kolagen 4%	-.61940	2.30768	.72975	-2.27021	1.03141	-.849	.418

Test Statistics^a

	Post SRP SAJA - Pre SRP SAJA	Post SRP + kolagen 1% - Pre SRP + kolagen 1%	Post SRP + Kolagen 2% - Pre SRP + Kolagen 2%	Post SRP + kolagen 4% - Pre SRP + kolagen 4%
Z	-.866 ^b	-1.988 ^c	-2.803 ^c	-.459 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	.386	.047	.005	.646

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

c. Based on negative ranks.

MMP-8

PRE

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

	Kelompok	Ranks N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	8.90	89.00
	SRP+ kolagen 1%	10	12.10	121.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	34.000
Wilcoxon W	89.000
Z	-1.209
Asymp. Sig. (2-tailed)	.226
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.247 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

SRP+ kolagen 1% vs SRP + Kolagen 2%

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	5.7116	4.76980	1.50834
	SRP + Kolagen 2%	10	5.5748	4.02008	1.27126

Independent Samples Test

Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	.852	.368	.069	18	.945	.13680	1.97261	-4.00750 4.28110
	Equal variances not assumed			.069	17.498	.945	.13680	1.97261	-4.01604 4.28964

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

	Kelompok	Ranks N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	12.30	123.00
	SRP+ kolagen 4%	10	8.70	87.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	32.000
Wilcoxon W	87.000
Z	-1.361
Asymp. Sig. (2-tailed)	.174
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.190 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

POST

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP SAJA	10	2.3218	1.53796	.48635
	SRP+ kolagen 1%	10	8.8015	5.64281	1.78441

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	13.065	.002	-3.503	18	.003	-6.47970	1.84950	-10.36536 -2.59404
	Equal variances not assumed			-3.503	10.330	.005	-6.47970	1.84950	-10.58288 -2.37652

SRP SAJA vs SRP + Kolagen 2%

Group Statistics				
	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation
VAR00001	SRP SAJA	10	2.3218	1.53796
	SRP + Kolagen 2%	10	9.1501	6.01012

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	19.112	.000	-3.481	18	.003	-6.82830	1.96181	-10.94990 -2.70670
	Equal variances not assumed			-3.481	10.174	.006	-6.82830	1.96181	-11.18939 -2.46721

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 4%

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	9.00	90.00
	SRP+ kolagen 4%	10	12.00	120.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	35.000
Wilcoxon W	90.000
Z	-1.134
Asymp. Sig. (2-tailed)	.257
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.280 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok
b. Not corrected for ties.

SRP+ kolagen 1% vs SRP + Kolagen 2%

Group Statistics				
	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	8.8015	5.64281
	SRP + Kolagen 2%	10	9.1501	6.01012

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	.152	.701	-.134	18	.895	-.34860	2.60697	-5.82564 5.12844
	Equal variances not assumed			-.134	17.929	.895	-.34860	2.60697	-5.82719 5.12999

SRP+ kolagen 1% vs SRP+ kolagen 4%

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	13.20	132.00
	SRP+ kolagen 4%	10	7.80	78.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	23.000
Wilcoxon W	78.000
Z	-2.041
Asymp. Sig. (2-tailed)	.041

Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.043 ^b
--------------------------------	-------------------

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	13.00	130.00
	SRP+ kolagen 4%	10	8.00	80.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	25.000
Wilcoxon W	80.000
Z	-1.890
Asymp. Sig. (2-tailed)	.059
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.063 ^b

Selisih Standar Deviasi

IL-10

		Mean	Std. Deviation
Pair 1	SRP SAJA_Pre - SRP SAJA_Post	148.24240	272.79044
Pair 2	SRP+ kolagen 1%_Pre - SRP+ kolagen 1%_Post	-300.68510	363.62581
Pair 3	SRP + Kolagen 2%_Pre - SRP + Kolagen 2%_Post	-310.80920	467.58984
Pair 4	SRP+ kolagen 4%_Pre - SRP+ kolagen 4%_Post	-45.95390	326.04975

TGF

		Mean	Std. Deviation
Pair 1	SRP SAJA_Pre - SRP SAJA_Post	495.50830	966.66845
Pair 2	SRP+ kolagen 1%_Pre - SRP+ kolagen 1%_Post	122.28400	2459.95634
Pair 3	SRP + Kolagen 2%_Pre - SRP + Kolagen 2%_Post	-1276.44260	1846.50215
Pair 4	SRP+ kolagen 4%_Pre - SRP+ kolagen 4%_Post	327.94660	733.08948

MMP

		Mean	Std. Deviation
Pair 1	Pre SRP SAJA - Post SRP SAJA	1.43170	4.05502
Pair 2	Pre SRP+ kolagen 1% - Post SRP+ kolagen 1%	-3.08990	4.34225
Pair 3	Pre SRP + Kolagen 2% - Post SRP + Kolagen 2%	-3.57530	3.48691
Pair 4	Pre SRP+ kolagen 4% - Post SRP+ kolagen 4%	-.61940	2.30768

Ranks

	VAR00005	N	Mean Rank
IL-10	SRP SAJA	10	13.30
	SRP+ kolagen 1%	10	25.30
	SRP + Kolagen 2%	10	25.70
	SRP+ kolagen 4%	10	17.70
	Total	40	
TGF	SRP SAJA	10	15.55
	SRP+ kolagen 1%	10	22.80
	SRP + Kolagen 2%	10	25.50
	SRP+ kolagen 4%	10	18.15
	Total	40	
MMP-8	SRP SAJA	10	12.00
	SRP+ kolagen 1%	10	26.30
	SRP + Kolagen 2%	10	26.90

SRP+ kolagen 4%	10	16.80
Total	40	

Test Statistics^{a,b}

	IL-10	TGF	MMP-8
Kruskal-Wallis H	8.032	4.414	11.747
df	3	3	3
Asymp. Sig.	.045	.220	.008

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: VAR00005

Gingival Index

PRE

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

Group Statistics					
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP SAJA	10	1.7150	.29763	.09412
	SRP+ kolagen 1%	10	1.6560	.26399	.08348

Independent Samples Test

Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	.543	.471	.469	18	.645	.05900	.12581	-.20531 .32331
	Equal variances not assumed			.469	17.747	.645	.05900	.12581	-.20558 .32358

SRP+ kolagen 1% vs SRP + Kolagen 2%

Group Statistics					
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	1.6560	.26399	.08348
	SRP + Kolagen 2%	10	1.4790	.14348	.04537

Independent Samples Test

Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	4.888	.040	1.863	18	.079	.17700	.09502	-.02262 .37662
	Equal variances not assumed			1.863	13.891	.084	.17700	.09502	-.02694 .38094

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

Group Statistics					
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	1.4790	.14348	.04537
	SRP+ kolagen 4%	10	1.8230	.39562	.12510

Independent Samples Test

Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	20.214	.000	-2.585	18	.019	-.34400	.13308	-.62359 -.06441
	Equal variances not assumed			-2.585	11.327	.025	-.34400	.13308	-.63587 -.05213

POST

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

Group Statistics					
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP SAJA	10	1.0120	.17306	.05473
	SRP+ kolagen 1%	10	.5730	.13992	.04425

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
VAR00001	Equal variances assumed	1.016	.327	6.238	18	.000	.43900	.07038	.29114	.58686
	Equal variances not assumed			6.238	17.244	.000	.43900	.07038	.29068	.58732

SRP SAJA vs SRP + Kolagen 2%

Group Statistics				
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation
VAR00001	SRP SAJA	10	1.0120	.17306
	SRP + Kolagen 2%	10	.3690	.16536

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
VAR00001	Equal variances assumed	.001	.976	8.495	18	.000	.64300	.07569	.48397	.80203
	Equal variances not assumed			8.495	17.963	.000	.64300	.07569	.48395	.80205

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 4%

Group Statistics				
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation
VAR00001	SRP SAJA	10	1.0120	.17306
	SRP+ kolagen 4%	10	.2040	.07074

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
VAR00001	Equal variances assumed	9.566	.006	13.666	18	.000	.80800	.05912	.68379	.93221
	Equal variances not assumed			13.666	11.926	.000	.80800	.05912	.67909	.93691

SRP+ kolagen 1% vs SRP + Kolagen 2%

Group Statistics				
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	.5730	.13992
	SRP + Kolagen 2%	10	.3690	.16536

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
VAR00001	Equal variances assumed	1.357	.259	2.978	18	.008	.20400	.06850	.06009	.34791
	Equal variances not assumed			2.978	17.520	.008	.20400	.06850	.05980	.34820

SRP+ kolagen 1% vs SRP+ kolagen 4%

Group Statistics				
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	.5730	.13992
	SRP+ kolagen 4%	10	.2040	.07074

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
VAR00001	Equal variances assumed	3.351	.084	7.442	18	.000	.36900	.04958	.26483	.47317
	Equal variances not assumed			7.442	13.319	.000	.36900	.04958	.26215	.47585

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

Group Statistics					
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	.3690	.16536	.05229
	SRP+ kolagen 4%	10	.2040	.07074	.02237

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	14.486	.001	2.901	18	.010	.16500	.05688	.04551 .28449
	Equal variances not assumed			2.901	12.188	.013	.16500	.05688	.04129 .28871

Bleeding On Probing

PRE

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

Group Statistics					
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP SAJA	10	80.0020	19.41098	6.13829
	SRP+ kolagen 1%	10	76.5470	11.93866	3.77533

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	1.065	.316	.479	18	.637	3.45500	7.20637	-11.68502 18.59502
	Equal variances not assumed			.479	14.957	.639	3.45500	7.20637	-11.90889 18.81889

SRP+ kolagen 1% vs SRP + Kolagen 2%

Group Statistics					
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	76.5470	11.93866	3.77533
	SRP + Kolagen 2%	10	69.6450	12.40184	3.92181

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	.151	.702	1.268	18	.221	6.90200	5.44368	-4.53476 18.33876
	Equal variances not assumed			1.268	17.974	.221	6.90200	5.44368	-4.53594 18.33994

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

Group Statistics					
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	69.6450	12.40184	3.92181
	SRP+ kolagen 4%	10	80.5360	19.65987	6.21700

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	2.785	.112	-1.482	18	.156	-10.89100	7.35062	-26.33408 4.55208
	Equal variances not assumed			-1.482	15.184	.159	-10.89100	7.35062	-26.54199 4.75999

POST

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

		Ranks		
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	14.10	141.00
	SRP+ kolagen 1%	10	6.90	69.00
	Total	20		

Test Statistics^a

VAR00001	
Mann-Whitney U	14.000
Wilcoxon W	69.000
Z	-2.728
Asymp. Sig. (2-tailed)	.006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.005 ^b

a. Grouping Variable: VAR00005

b. Not corrected for ties.

SRP SAJA vs SRP + Kolagen 2%

		Ranks		
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	15.20	152.00
	SRP + Kolagen 2%	10	5.80	58.00
	Total	20		

Test Statistics^a

VAR00001	
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	58.000
Z	-3.557
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^b

a. Grouping Variable: VAR00005

b. Not corrected for ties.

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 4%

		Ranks		
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	15.50	155.00
	SRP+ kolagen 4%	10	5.50	55.00
	Total	20		

Test Statistics^a

VAR00001	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	55.000
Z	-3.787
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^b

a. Grouping Variable: VAR00005

b. Not corrected for ties.

SRP+ kolagen 1% vs SRP + Kolagen 2%

		Group Statistics			
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	37.9820	7.21568	2.28180
	SRP + Kolagen 2%	10	23.2150	9.52313	3.01148

Independent Samples Test										
Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
VAR00001	Equal variances assumed	.266	.612	3.908	18	.001	14.76700	3.77831	6.82907	22.70493
	Equal variances not assumed			3.908	16.772	.001	14.76700	3.77831	6.78722	22.74678

SRP+ kolagen 1% vs SRP+ kolagen 4%

Group Statistics				
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	37.9820	7.21568
	SRP+ kolagen 4%	10	7.3220	4.24552

Independent Samples Test										
Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
VAR00001	Equal variances assumed	4.197	.055	11.581	18	.000	30.66000	2.64746	25.09789	36.22211
	Equal variances not assumed			11.581	14.564	.000	30.66000	2.64746	25.00234	36.31766

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

Group Statistics				
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	23.2150	9.52313
	SRP+ kolagen 4%	10	7.3220	4.24552

Independent Samples Test										
Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
VAR00001	Equal variances assumed	3.586	.074	4.820	18	.000	15.89300	3.29719	8.96587	22.82013
	Equal variances not assumed			4.820	12.442	.000	15.89300	3.29719	8.73722	23.04878

Oral Hygene Index Simplified PRE

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

Group Statistics				
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation
VAR00001	SRP SAJA	10	1.5320	.48366
	SRP+ kolagen 1%	10	1.8820	.68913

Independent Samples Test										
Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
VAR00001	Equal variances assumed	1.357	.259	-1.315	18	.205	-.35000	.26624	-.90935	.20935
	Equal variances not assumed			-1.315	16.135	.207	-.35000	.26624	-.91402	.21402

SRP+ kolagen 1% vs SRP + Kolagen 2%

Group Statistics				
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	1.8820	.68913
	SRP + Kolagen 2%	10	2.4510	.91277

Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	2.154	.159	-1.573	18	.133	-.56900	.36167	-1.32884 .19084
	Equal variances not assumed			-1.573	16.744	.134	-.56900	.36167	-1.33295 .19495

SRP + Kolagen 2% vs SRP + kolagen 4%

Group Statistics					
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	2.4510	.91277	.28864
	SRP+ kolagen 4%	10	1.8670	.61783	.19537

Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	3.358	.083	1.676	18	.111	.58400	.34855	-.14827 1.31627
	Equal variances not assumed			1.676	15.816	.113	.58400	.34855	-.15559 1.32359

POST

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

Ranks				
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	8.50	85.00
	SRP+ kolagen 1%	10	12.50	125.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	30.000
Wilcoxon W	85.000
Z	-1.570
Asymp. Sig. (2-tailed)	.117
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.143 ^b

a. Grouping Variable: VAR00005

b. Not corrected for ties.

SRP SAJA vs SRP + Kolagen 2%

Ranks				
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	10.85	108.50
	SRP + Kolagen 2%	10	10.15	101.50
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	46.500
Wilcoxon W	101.500
Z	-.272
Asymp. Sig. (2-tailed)	.786
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.796 ^b

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 4%

Ranks				
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	12.30	123.00
	SRP+ kolagen 4%	10	8.70	87.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
--	----------

Mann-Whitney U	32.000
Wilcoxon W	87.000
Z	-1.425
Asymp. Sig. (2-tailed)	.154
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.190 ^b

SRP+ kolagen 1% vs SRP + Kolagen 2%

Group Statistics					
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	.4330	.25109	.07940
	SRP + Kolagen 2%	10	.2490	.23909	.07561

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	.036	.851	1.678	18	.111	.18400	.10964	-.04635 .41435
	Equal variances not assumed			1.678	17.957	.111	.18400	.10964	-.04639 .41439

SRP+ kolagen 1% vs SRP+ kolagen 4%

Ranks				
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	14.00	140.00
	SRP+ kolagen 4%	10	7.00	70.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	15.000
Wilcoxon W	70.000
Z	-2.737
Asymp. Sig. (2-tailed)	.006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.007 ^b

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

Ranks				
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	11.70	117.00
	SRP+ kolagen 4%	10	9.30	93.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	38.000
Wilcoxon W	93.000
Z	-.961
Asymp. Sig. (2-tailed)	.337
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.393 ^b

Papillary Bleeding Index

PRE

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

Ranks				
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	9.30	93.00
	SRP+ kolagen 1%	10	11.70	117.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	38.000
Wilcoxon W	93.000

Z	-.908
Asymp. Sig. (2-tailed)	.364
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.393 ^b

SRP+ kolagen 1% vs SRP + Kolagen 2%

		Ranks		
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	13.40	134.00
	SRP + Kolagen 2%	10	7.60	76.00
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	21.000
Wilcoxon W	76.000
Z	-2.197
Asymp. Sig. (2-tailed)	.028
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

		Ranks		
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	8.45	84.50
	SRP+ kolagen 4%	10	12.55	125.50
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	29.500
Wilcoxon W	84.500
Z	-1.551
Asymp. Sig. (2-tailed)	.121
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.123 ^b

POST

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 1%

		Group Statistics			
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP SAJA	10	1.0140	.25950	.08206
	SRP+ kolagen 1%	10	.5580	.20826	.06586

Independent Samples Test

Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	.740	.401	4.334	18	.000	.45600	.10522	.23494 .67706
	Equal variances not assumed			4.334	17.194	.000	.45600	.10522	.23420 .67780

SRP SAJA vs SRP + Kolagen 2%

		Ranks		
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP SAJA	10	15.45	154.50
	SRP + Kolagen 2%	10	5.55	55.50
	Total	20		

Test Statistics^a

	VAR00001
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	55.500
Z	-3.757
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^b

SRP SAJA vs SRP+ kolagen 4%

		Group Statistics			
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP SAJA	10	1.0140	.25950	.08206
	SRP+ kolagen 4%	10	.1830	.09934	.03141

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	8.545	.009	9.458	18	.000	.83100	.08787	.64640 1.01560
	Equal variances not assumed			9.458	11.582	.000	.83100	.08787	.63879 1.02321

SRP+ kolagen 1% vs SRP + Kolagen 2%

		Ranks		
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	12.75	127.50
	SRP + Kolagen 2%	10	8.25	82.50
	Total	20		

Test Statistics ^a		VAR00001
Mann-Whitney U		27.500
Wilcoxon W		82.500
Z		-1.709
Asymp. Sig. (2-tailed)		.087
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.089 ^b

SRP+ kolagen 1% vs SRP+ kolagen 4%

		Group Statistics			
	VAR00005	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	SRP+ kolagen 1%	10	.5580	.20826	.06586
	SRP+ kolagen 4%	10	.1830	.09934	.03141

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
VAR00001	Equal variances assumed	4.245	.054	5.139	18	.000	.37500	.07297	.22170 .52830
	Equal variances not assumed			5.139	12.894	.000	.37500	.07297	.21723 .53277

SRP + Kolagen 2% vs SRP+ kolagen 4%

		Ranks		
	VAR00005	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	SRP + Kolagen 2%	10	13.85	138.50
	SRP+ kolagen 4%	10	7.15	71.50
	Total	20		

Test Statistics ^a		VAR00001
Mann-Whitney U		16.500
Wilcoxon W		71.500
Z		-2.560
Asymp. Sig. (2-tailed)		.010
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.009 ^b

a. Grouping Variable: VAR00005

b. Not corrected for ties.

Lampiran 4 : Dokumen Pendukung Penelitian

Gambar 4 : Surat izin penelitian

	KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS, DAN TEKNOLOGI UNIVERSITAS ANDALAS FAKULTAS KEDOKTERAN PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan No.94, Telepon 0751-891661 Padang 25127
Nomor : 069 /UN16/S3/PP/2025	Padang, 14 April 2025
Lamp. : ---	
Hal : Izin Penelitian	
Kepada Yth : Kepala laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Di Padang	
Dengan hormat,	
Sehubungan dengan penelitian yang akan dilakukan oleh mahasiswa Program Studi Doktor Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Unand, atas nama :	
Nama	: Haria Fitri
N I M	: 2330312025
Program Studi	: Ilmu Biomedis Program Doktor
Judul Penelitian	: Analisa Efek Gel Kolagen terhadap Kadar Interleukin-10, Transforming Growth Factor-β dan Matrik Metaloproteinase-8 Saliva sebagai Terapi Adjuvan pada Gingivitis
Promotor	: Prof. Dr. drg. Nila Kasuma, M.Biomed
Co Promotor I	: Prof. dr. Hardisman, M.HID, Dr.PH, FRSPH
Co Promotor II	: dr. Hirowati Ali, PhD
Untuk itu kami mohon agar dapat memberikan izin penelitian kepada mahasiswa tersebut diatas yang berkaitan dengan judul disertasi yang dibuat.	
Demikian hal ini kami sampaikan, atas perhatian dan bantuannya diucapkan terimakasih.	
	
Ketua Program Studi Ilmu Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Prof. Dr. dr. Aisyah Elliyanti, Sp.KN (K), M.Kes NIP. 196903071996012001	



KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI,
SAINS, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ANDALAS
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan No.94, Telepon 0751-891661 Padang 25127

Nomor : 082 /UN16/S3/PP/2025

Padang, 02 Mei 2025

Lamp. : ---

Hal : **Izin Penelitian**

Kepada Yth :
Dekan Fakultas Farmasi
qq. Kepala Laboratorium teknologi sediaan steril
Fakultas Farmasi Universitas Andalas
Di
Padang

Dengan hormat,

Sehubungan dengan penelitian yang akan dilakukan oleh mahasiswa Program Studi Doktor Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Unand, atas nama :

Nama : Haria Fitri
N I M : 2330312025
Program Studi : Ilmu Biomedis Program Doktor
Judul Penelitian : **Analisa Efek Gel Kolagen terhadap Kadar Interleukin-10, Transforming Growth Factor- β dan Matrik Metaloproteinase-8 Saliva sebagai Terapi Adjuvan pada Gingivitis**
Lama Penelitian : 1 (Satu) bulan
Promotor : Prof. Dr. drg. Nila Kasuma, M.Biomed
Co Promotor I : Prof. dr. Hardisman, M.HID, Dr.PH, FRSPH
Co Promotor II : dr. Hirowati Ali, PhD

Untuk itu kami mohon agar dapat memberikan izin penelitian di Laboratorium teknologi sediaan steril Fakultas Farmasi Universitas Andalas kepada mahasiswa tersebut diatas yang berkaitan dengan judul disertasi yang dibuat.

Demikian hal ini kami sampaikan, atas perhatian dan bantuannya diucapkan terimakasih.

Ketua Program Studi Ilmu Biomedis Program Doktor
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



Prof. Dr. dr. Aisyah Elliyanti, Sp.KN (K), M.Kes
NIP. 196903071996012001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI,
SAINS, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ANDALAS
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan No.94, Telepon 0751-891661 Padang 25127

Nomor : 068 /UN16/S3/PP/2025
Lamp. : ---
Hal : Permohonan Persetujuan Etik

Padang, 14 April 2025

Kepada Yth.
Ketua Komisi Etik Penelitian
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Sehubungan dengan rencana penelitian yang akan dilaksanakan oleh:

Nama : Haria Fitri
N I M : 2330312025
Program Studi : Ilmu Biomedis Program Doktor
Judul Penelitian : **Analisa Efek Gel Kolagen terhadap Kadar Interleukin-10, Transforming Growth Factor- β dan Matrik Metaloproteinase-8 Saliva sebagai Terapi Adjuvan pada Gingivitis**

Promotor : Prof. Dr. drg. Nila Kasuma, M.Biomed
Co Promotor I : Prof. dr. Hardisman, M.HID, Dr.PH, FRSPH
Co Promotor II : dr. Hirowati Ali, PhD

maka bersama ini kami mengajukan permohonan persetujuan etik sebagai salah satu syarat penelitian tersebut bisa dilakukan.

Demikian kami sampaikan, atas bantuan dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.



Ketua Program Studi Ilmu Biomedis Program Doktor
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Prof. Dr. dr. Aisyah Elliyanti, Sp.KN (K), M.Kes
NIP. 196903071996012001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI,
SAINS, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ANDALAS
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan No.94, Telepon 0751-891661 Padang 25127

Nomor : 070 /UN16/S3/PP/2025

Padang, 14 April 2025

Lamp. : ---

Hal : **Izin Penelitian**

Kepada Yth :
Direktur RSGM
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Andalas
Di
Padang

Dengan hormat,

Sehubungan dengan penelitian yang akan dilakukan oleh mahasiswa Program Studi Doktor Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Unand, atas nama :

Nama : Haria Fitri
N I M : 2330312025
Program Studi : Ilmu Biomedis Program Doktor
Judul Penelitian : **Analisa Efek Gel Kolagen terhadap Kadar Interleukin-10, Transforming Growth Factor- β dan Matrik Metaloproteinase-8 Saliva sebagai Terapi Adjuvan pada Gingivitis**

Promotor : Prof. Dr. drg. Nila Kasuma, M.Biomed
Co Promotor I : Prof. dr. Hardisman, M.HID, Dr.PH, FRSPH
Co Promotor II : dr. Hirowati Ali, PhD

Untuk itu kami mohon agar dapat memberikan izin penelitian kepada mahasiswa tersebut diatas yang berkaitan dengan judul disertasi yang dibuat.

Demikian hal ini kami sampaikan, atas perhatian dan bantuannya diucapkan terimakasih.

Ketua Program Studi Ilmu Biomedis Program Doktor
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Prof. Dr. dr. Aisyah Elliyanti, Sp.KN (K), M.Kes
NIP. 196903071996012001

Gambar 5 : Ethical Clearance

	KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS DAN TEKNOLOGI UNIVERSITAS ANDALAS FAKULTAS KEDOKTERAN KOMISI ETIK PENELITIAN Alamat : Kampus Universitas Andalas, Limau Manis Padang Kode Pos 25163 Telepon : 0751-31746, Faksimile : 0751-32838, Dekan : 0751-39844 Laman : http://fk.unand.ac.id e-mail : dekanat@med.unand.ac.id
KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL	
No : 356 /UN.16.2/KEP-FK/2025	
Tim Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, dalam upaya melindungi Hak Azazi dan Kesejahteraan Subjek Penelitian kedokteran/kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian dengan judul : <i>(The Research Ethics Committee Faculty of Medicine Universitas Andalas, in order to protect human rights and welfare of medical/health research subject, has carefully reviewed the research protocol entitled) :</i>	
Analisa Efek Gel Kolagen terhadap Kadar Interleukin-10, Transforming Growth Factor-I dan Matriks Metaloproteinase-8 Saliva sebagai Terapi Adjuvan pada Gingiviti	
Nama Peneliti Utama Principal Researcher	: Haria Fitri
Nama Institusi Institution	: Program Studi Ilmu Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran • Universitas Andalas : Biomedical Science Study Doctoral Program Faculty of Medicine, Universitas Andalas
Protokol Penelitian tersebut dapat disetujui pelaksanaannya <i>and approved the research protocol.</i>	
Padang, 02 Juni 2025	
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Dean of Faculty of Medicine Universitas Andalas  Dr. dr. Sukri Rahman, Sp.THT-BKL, Subsp.Onk(K), FACS, FFSTED NIP 197810072003121001	Ketua Chairman  Prof. Dr. dr. Yulfarni Syafrita, Sp.N (K) NIP 196407081991032001
Keterangan/notes: Keterangan lolos kaji etik ini berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan. <i>This ethical approval is effective for one year from the due date.</i> Jika ada kejadian serius yang tidak diinginkan (KTD) harus segera dilaporkan ke Komisi Etik Penelitian. <i>If there are Serious Adverse Events (SAE) should be immediately reported to the Research Ethics Committee.</i> re are Serious Adverse Events (SAE) should be immediately reported to the Research Ethics Committee.	

Gambar 6 : Surat Keterangan Bebas Labor

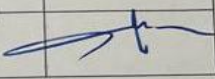
KETERANGAN BEBAS ALAT DAN BAHAN LABORATORIUM

Yang bertanda tangan di bawah ini menerangkan bahwa:

Nama : drg. Haria Fitri, M.Biomed

NIP : 198905062015042001

Telah bebas bon alat dan bahan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Andalas.
Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya (*isi sesuai laboratorium yang digunakan):

No.	Laboratorium	Laboran	Kepala Labor
1.	Laboratorium Teknologi Sediaan Steril		



KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS DAN
TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ANDALAS
FAKULTAS KEDOKTERAN
LABORATORIUM BIOMEDIK (RISET TERPADU)
PUSAT DIAGNOSTIK DAN RISET PENYAKIT NON INFEKSIUS
Jln. Perintis Kemerdekaan PO.BOX 49, Padang 25127, Sumatera Barat
e-mail: labbiomedik@gmail.com



KETERANGAN BEBAS LABORATORIUM
Nomor : LB/SBL/2025/43

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Hirowati Ali, Ph.D
Jabatan : Ketua Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas Padang

Menerangkan bahwa :

Nama : Haria Fitri
Instansi : S3 Biomedik FK UNAND

Telah melakukan penelitian dengan judul "ANALISA EFEK GEL KOLAGEN
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-10, TRANSFORMING GROWTH FACTOR-B
DAN MATRIKS METALOPROTEINASE-8 SALIVA SEBAGAI TERAPI ADJUVAN
PADA GINGIVITIS

" di Laboratorium Biomedik dan telah menyelesaikan administrasi terkait di Laboratorium
Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Demikian surat keterangan ini saya buat dan dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Padang, 22 Oktober 2025
Sekretaris Laboratorium Biomedik
Fakultas Kedokteran UNAND

Dr. Dessy Arisantiy, M.Sc
NIP. 197801122010122002

Tabel 12 : Lampiran – Checklist OHSTAT

No	Item OHSTAT	Kriteria Pemenuhan (sesuai disertasi Anda)	Halaman
1	Title includes study design	Menyebutkan desain pre-post experimental control group	1
2	Structured abstract	Background, objective, methods, results, conclusion	viii–ix
3	Abstract consistency	Konsisten dengan isi Bab 5	viii–112
4	Background/problem	Gingivitis, IL-10, TGF- β , MMP-8, SRP, kolagen	22–31
5	Objectives	Tujuan umum & khusus jelas	31–32
6	Study design	Pre-post control group experimental	88
7	Trial type	Explanatory trial (efikasi terapi kolagen)	88
8	Registration	Tidak disebutkan / tidak ada	—
9	Ethical approval	Ethical clearance FKG UNAND	92
10	Funding & COI	Dicantumkan di bagian akhir disertasi	139
11	Study setting	FKG Universitas Andalas / klinik	88
12	Eligibility criteria	Inklusi & eksklusi jelas	89
13	Recruitment	Pengambilan sampel dijelaskan	90
14	Interventions	SRP + gel kolagen 1%, 2%, 4%	88–91
15	Outcomes	IL-10, TGF- β , MMP-8, GI, BOP, OHI-S	90
16	Unit of analysis	Pasien	90
17	Clinical importance	Tidak dijelaskan eksplisit	—
18	Randomization	Pembagian kelompok dijelaskan	88–90
19	Allocation concealment	Tidak dijelaskan detail	—
20	Blinding	Tidak disebutkan	—
21	Data collection	Pengambilan saliva & klinis	95–97
22	Measurement	ELISA IL-10, TGF- β , MMP-8	95–97
23	Sample size	50 subjek	88
24	Statistical methods	Shapiro, t-test, Mann-Whitney	99
25	Primary analysis	Perubahan biomarker utama	108–112
26	Analysis population	Per kelompok (control vs treatment)	104
27	Stopping rules	Tidak ada	—
28	Data preparation	Cleaning & normality test	99
29	Multivariable analysis	Tidak digunakan	—
30	Correlated data	Pre-post measurement	104–111
31	Ancillary analysis	Analisis tambahan klinis	111
32	Post hoc analysis	Tidak disebutkan	—
33	Hypothesis testing	p-value dilaporkan	108–112
34	Participant flow	Jumlah sampel 50 dibagi kelompok	102

No	Item OHSTAT	Kriteria Pemenuhan (sesuai disertasi Anda)	Halaman
35	Baseline characteristics	Tabel karakteristik subjek	102–103
36	Study period	Periode penelitian disebutkan	88
37	Primary results	IL-10, TGF- β , MMP-8 hasil utama	108–112
38	Protocol deviations	Tidak dilaporkan	—
39	Harms	Tidak ada efek samping signifikan	112
40	Modeling results	Analisis statistik kelompok	110–112
41	Exploratory analysis	Analisis tambahan klinis	112
42	Summary findings	Ringkasan hasil penelitian	114
43	Interpretation	Mekanisme inflamasi & regenerasi	126
44	Literature comparison	Dibandingkan penelitian sebelumnya	126–133
45	Generalizability	Berlaku pada pasien gingivitis	133
46	Clinical implications	Kolagen sebagai adjuvan SRP	137
47	Limitations	Keterbatasan sampel & desain	137
48	Conclusions	Kesimpulan berbasis outcome klinis	138



Gambar 7 : Dokumentasi penelitian



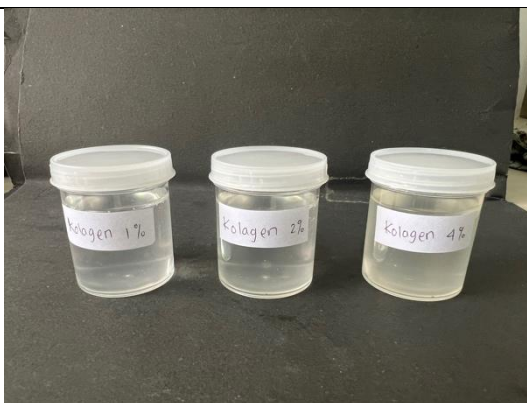
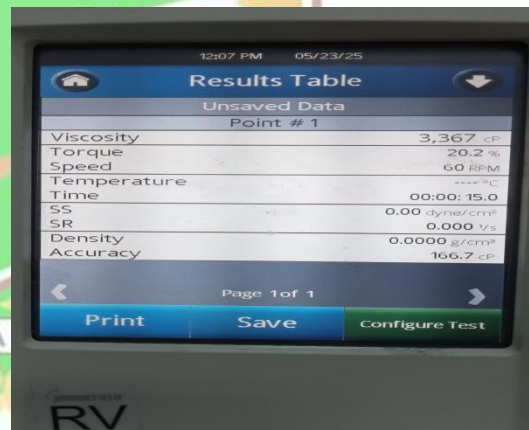
Gambar 1: Proses penimbangan bahan dengan timbangan analitik



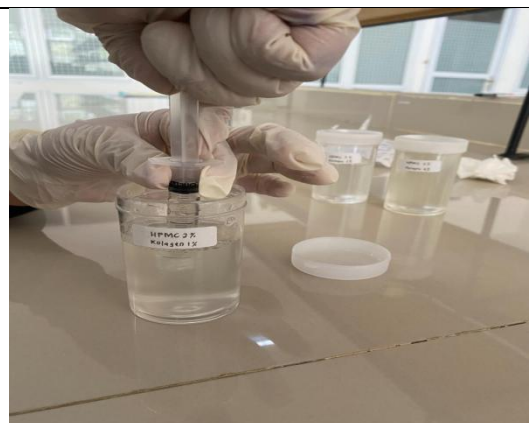
Gambar 2: proses pengadukan semua bahan dengan ultra turax



Gambar 3 : HPMC dalam berbagai konsentrasi



Gambar 5 : konsentrasi Gel !%, 2% dan 4%



Gambar 6: proses memasukkan gel ke dalam spuit



Gambar 7: Pengambilan sampel saliva



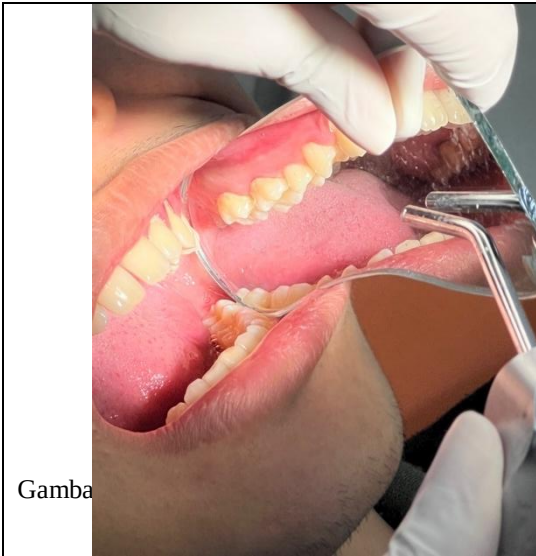
Gambar 8: Pengambilan sampel saliva



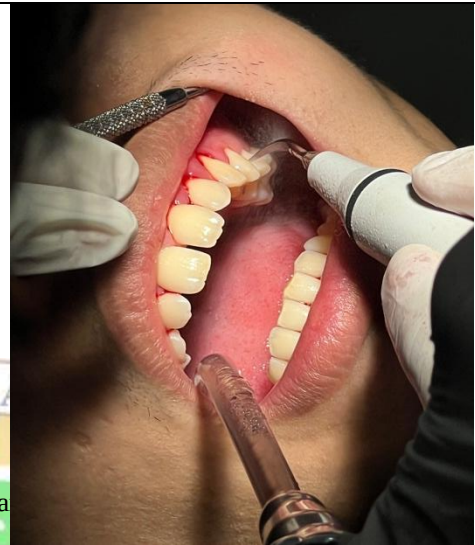
Gambar 9: Pemeriksaan parameter klinis



Gambar 10 : Pemeriksaan parameter klinis



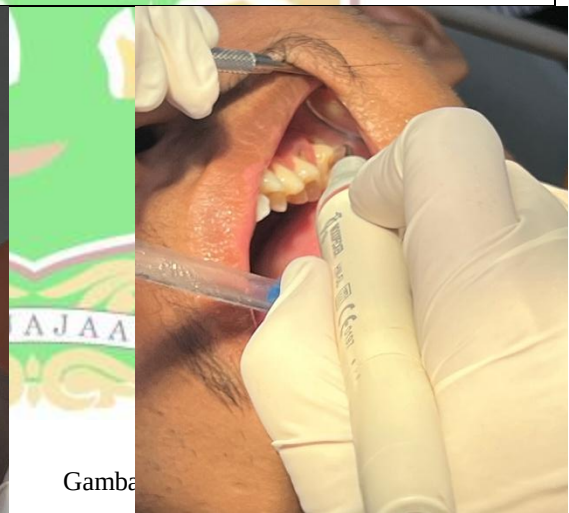
Gamba



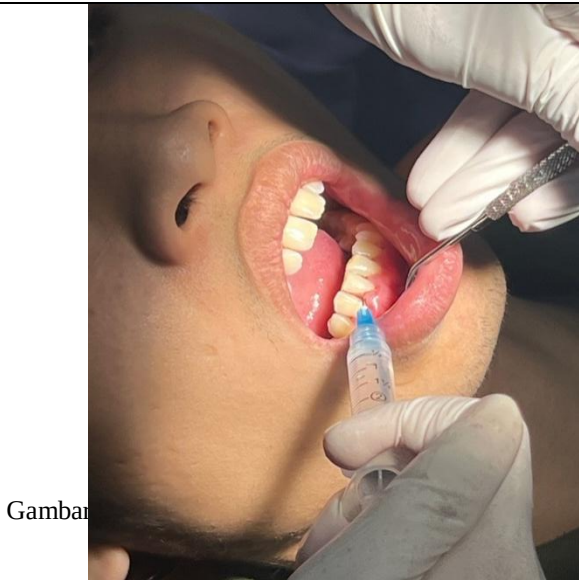
Gamba



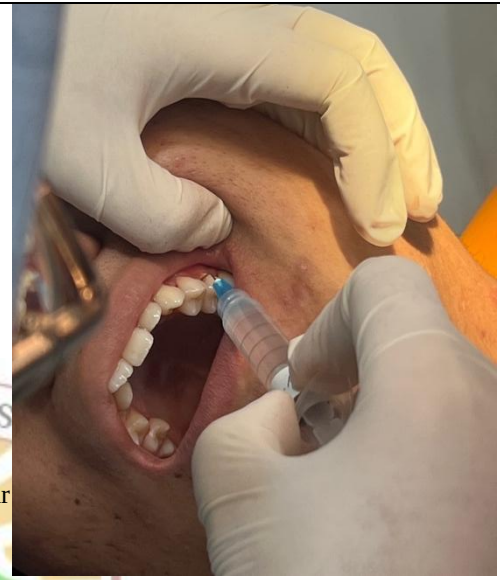
Gamba



Gamba



Gambar



Gambar



Gambar 17 : Gambaran klinis setelah hari ke 8



Gambar 18: Gambaran klinis setelah hari ke 8



Gambar 19: Gambaran Gingiva sehat



Gambar 20 : Gambaran gingiva kelompok SRP saja pada hari ke 8



Gambar 21 : Gambaran gingiva kelompok SRP+kolagen 1% saja pada hari ke 8



Gambar 22: Gambaran gingiva kelompok SRP+kolagen 2% saja pada hari ke 8



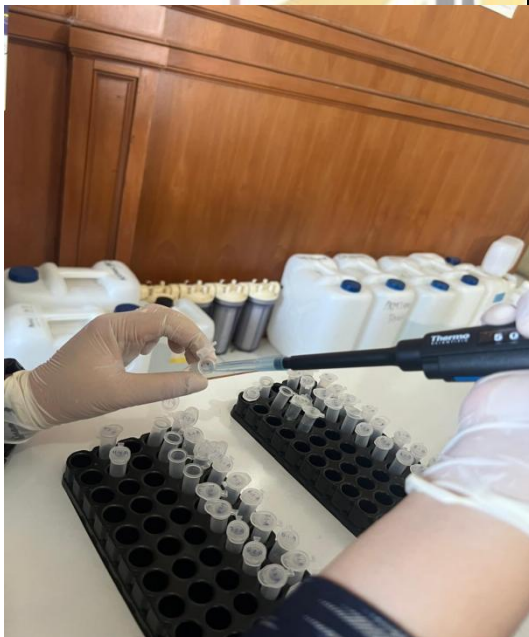
Gambar 23: Gambaran gingiva kelompok SRP+kolagen 4% saja pada hari ke 8



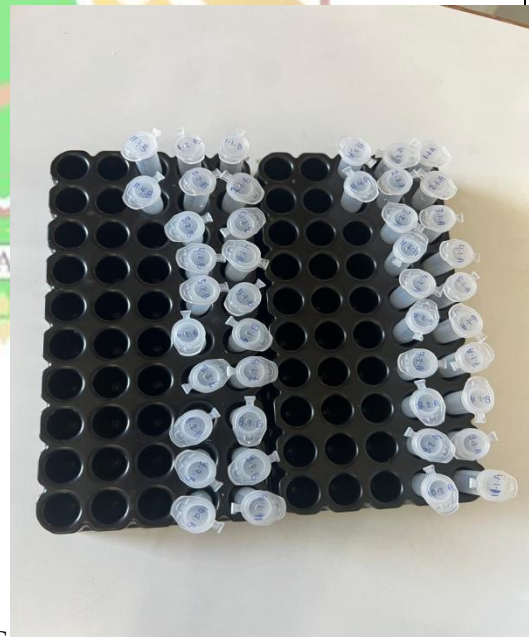
Gambar 24. Proses sentrifugasi



Gambar 25. Berikan proses sentrifugasi



Gambar 26. Pipeting memisahkan saliva dari molekul lain yang berbentuk padat



Gambar 27. Saliva sesudah dipisah dengan partikel lain



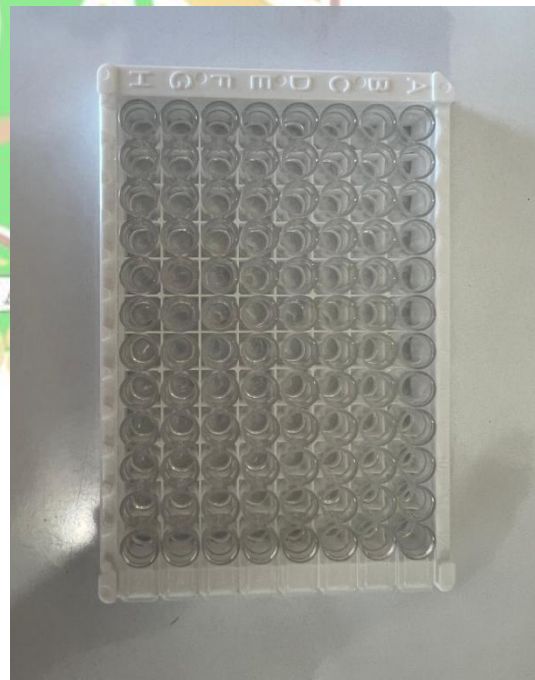
Gambar 28: Enzim RT yang digunakan



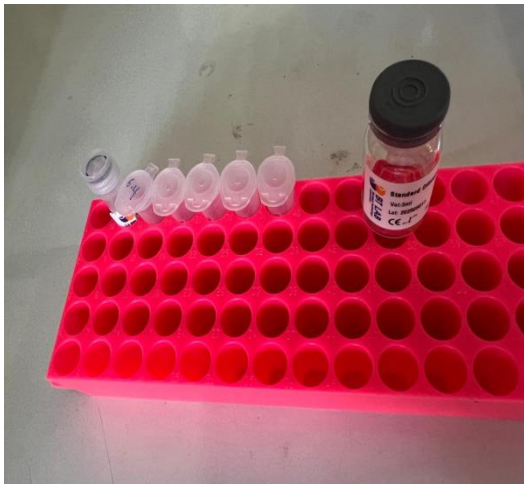
Gambar 29: Proses vortex untuk menghomogenkan sampel



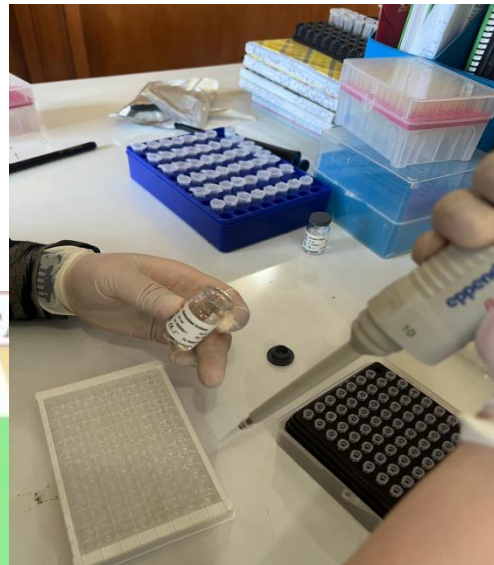
Gambar 30: memasukkan sampel kedalam well



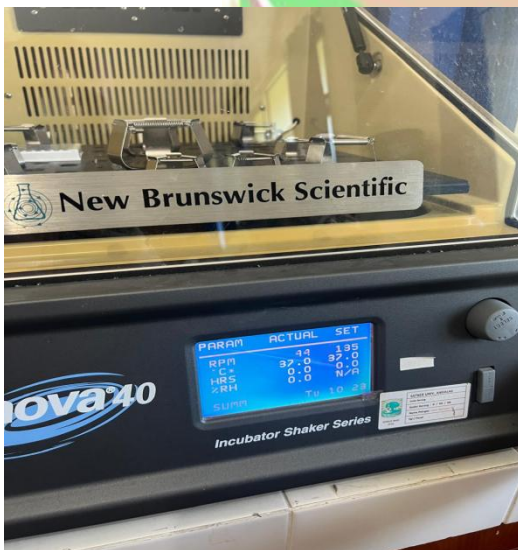
Gambar 31: sampel sudah masuk ke dalam well



Gambar 32 : Memuat Standar



Gambar 33: memasukkan antibody kedalam well



Gambar 34: mix well



Gambar 35: Incubasi selama satu jam



Gambar 36 : penyiraman dengan aquades dan wash buffer



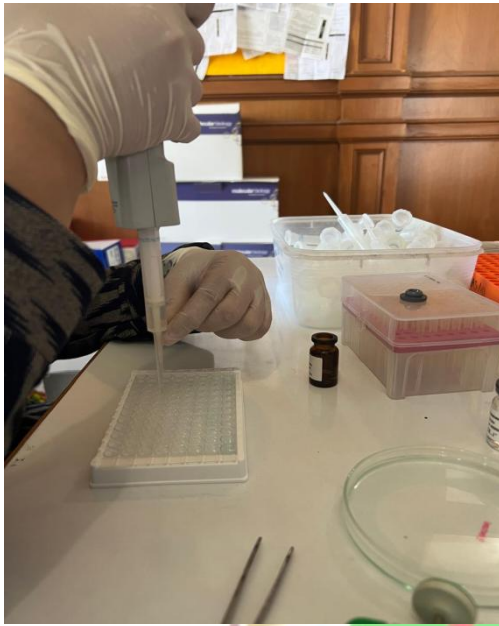
Gambar 37 : penyiraman dengan aquades dan wash buffer



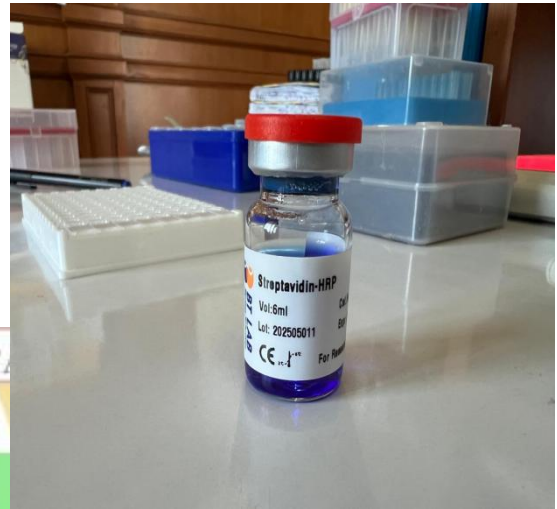
Gambar 38: Substrate solution A dan B



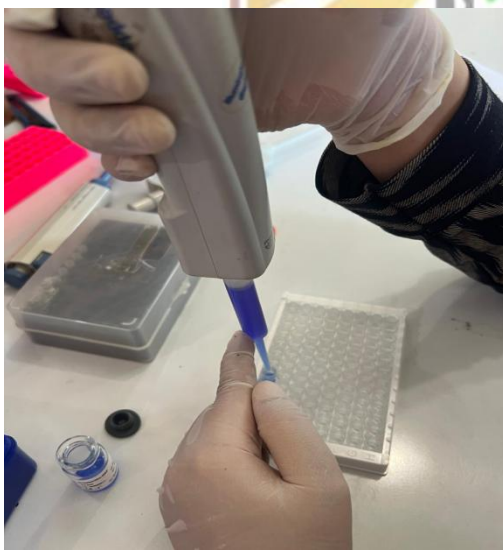
Gambar 39: memasukkan subtrat solution A kedalam well



Gambar 40: memasukkan substrat solution B kedalam well



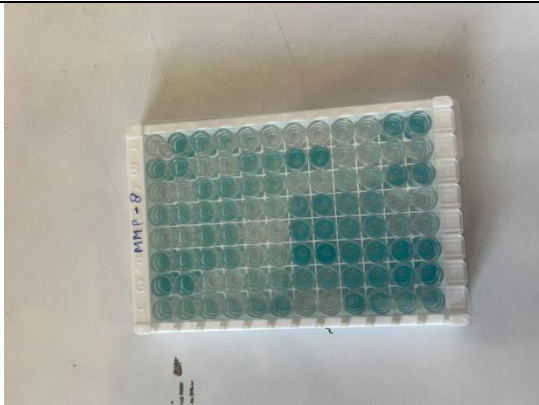
Gambar 41: Streptavidin hrp



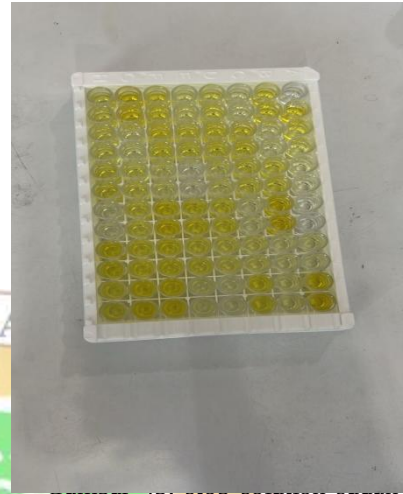
Gambar 42 : Memasukkan Streptavidin hrp ke dalam well



Gambar 43: Incubasi selama 10 menit



Gambar 44: well mmp-8 setelah dimasukkan Streptavidin hrp



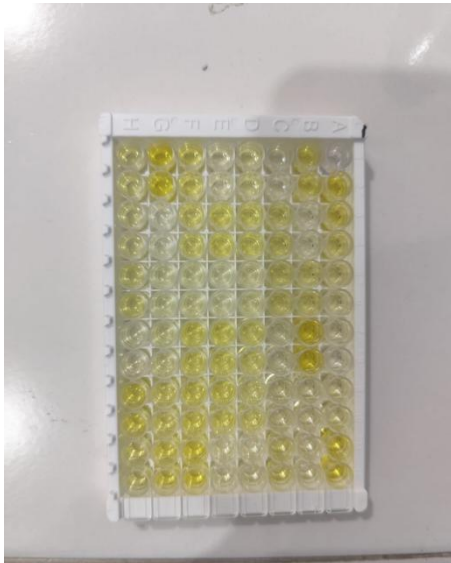
ke dalam semua well



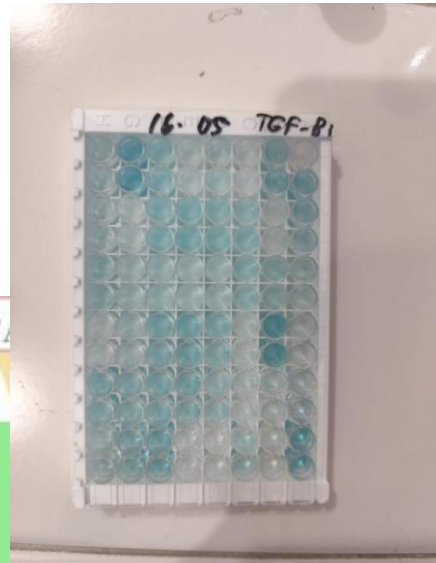
Gambar 46: Pembacaan hasil dengan mikro reader



Gambar 67: Incubasi selama 10 menit



Gambar 46: well tgi-b setelah dimasukkan stop solution



Gambar 49: well tgi-b setelah dimasukkan Streptavidin hrp



Gambar 50: well IL-10 setelah dimasukkan stop solution



Gambar 51: well IL-10 setelah dimasukkan Streptavidin hrp