

**KEMAMPUAN *PATCH* GINGIVA MUKOADHESIF
EGCG TERHADAP PENURUNAN EKSPRESI
NUCLEAR FACTOR-KAPPA B (NF- κ B) PADA TIKUS
WISTAR DENGAN PERIODONTITIS**

SKRIPSI



Oleh:

RISKI RAHAYU PUTRI RAHMASARI

NIM: 021811133080

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**KEMAMPUAN *PATCH* GINGIVA MUKOADHESIF
EGCG TERHADAP PENURUNAN EKSPRESI
NUCLEAR FACTOR-KAPPA B (NF- κ B) PADA TIKUS
WISTAR DENGAN PERIODONTITIS**

SKRIPSI



Oleh:

RISKI RAHAYU PUTRI RAHMASARI

NIM: 021811133080

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**KEMAMPUAN *PATCH* GINGIVA MUKOADHESIF
EGCG TERHADAP PENURUNAN EKSPRESI
NUCLEAR FACTOR-KAPPA B (NF- κ B) PADA TIKUS
WISTAR DENGAN PERIODONTITIS**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Dokter Gigi Di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas
Airlangga Surabaya**

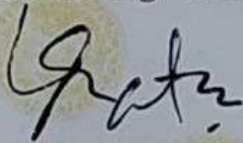
Oleh:

RISKI RAHAYU PUTRI RAHMASARI

NIM: 021811133080

Menyetujui

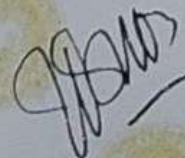
Pembimbing Utama



Dr. Indeswati Diyatri, drg., MS

NIP. 196203151987012001

Pembimbing Serta



Wisnu Setyari J, drg., M.Kes

NIP. 195707101986012001

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 25 Januari 2022

PANITIA PENGUJI SKRIPSI:

- 1. Dr. Indeswati Diyatri, drg., MS (Pembimbing Utama)**
- 2. Wisnu Setyari J, drg., M.Kes (Pembimbing Serta)**
- 3. Yuliati, drg., M.Kes (Ketua Penguji)**
- 4. Prof. Dr. Indah Listiana K, drg., M.Kes (Anggota Penguji)**
- 5. Prof. Dr. Rini Devijanti R, drg., M.Kes (Anggota Penguji)**

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Riski Rahayu Putri Rahmasari

NIM : 021811133080

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

“KEMAMPUAN *PATCH* GINGIVA MUKOADHESIF EGCG TERHADAP PENURUNAN EKSPRESI *NUCLEAR FACTOR-KAPPA B* (NF- κ B) PADA TIKUS WISTAR DENGAN PERIODONTITIS”

Apabila pada suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 25 Januari 2022



Riski Rahayu Putri Rahmasari

NIM. 021811133080

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahirabbil'alamiin, segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“KEMAMPUAN *PATCH* GINGIVA MUKOADHESIF EGCG TERHADAP PENURUNAN EKSPRESI *NUCLEAR FACTOR-KAPPA B* (NF- κ B) PADA TIKUS WISTAR DENGAN PERIODONTITIS”** dengan baik. Sholawat salam saya haturkan kepada junjungan saya, Nabi Muhammad SAW yang menjadi panutan sekaligus idola saya. Dalam kesempatan ini, izinkan saya menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes., M.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan Strata 1 di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Aqsa Sjuhada Oki, drg., M.Kes selaku Ketua Bagian Biologi Oral yang telah memberi izin untuk pembuatan skripsi.
3. Dr. Indeswati Diyatri, drg., MS selaku pembimbing utama sekaligus ketua penguji proposal skripsi, yang telah rela meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta berbagi ilmu dari pembuatan proposal hingga skripsi.
4. Wisnu Setyari J, drg., M.Kes selaku pembimbing serta sekaligus anggota penguji proposal skripsi, yang selalu memberi tambahan ilmu dan evaluasi dari pembuatan proposal hingga skripsi.
5. Yuliati, drg., M.Kes, Prof. Dr. Indah Listiana K, drg., M.Kes dan Prof. Dr. Rini Devijanti R, drg., M.Kes selaku penguji skripsi yang telah memberi saran serta arahan yang membangun dan sangat berarti untuk kesempurnaan skripsi ini.
6. Seluruh dosen dan staf Bagian Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
7. Nurina Febriyanti Ayuningtyas, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.PM dan Wibi Riawan, S.Si selaku pembaca hasil penelitian saya.
8. Dr. Alexander Patera Nugraha, drg., M.Imun, yang telah membantu proses publikasi *review article* saya.
9. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.

10. Kedua orang tua saya, bapak Toto Ismanto dan ibu Warsini yang selalu mencurahkan cinta dan mendukung setiap langkah saya.
11. Adik saya, Anugrah Prasetyo Dwi Putranto yang sabar memiliki kakak seperti saya ini.
12. Regita Pratista Mageti Putri dan Budhe di Madiun yang menjadi rumah kedua bagi saya.
13. Keluarga besar yang selalu mendoakan yang terbaik untuk saya.
14. Guru-guru saya dari TK, SD, SMP, dan SMA yang pernah mendidik saya hingga saya bisa ada di titik ini.
15. Tim skripsi EGCG, Jihan dan Maksu yang telah menjadi teman belajar dan tempat berkeluh kesah.
16. Mas Yoni dan mas Heru RC, yang telah membantu seluruh proses penelitian.
17. Teman kos Ululululuuuuu, Rahmadanty Mustika, Yeka Ramadhani, Laili Adi, Akromuna 'Ishmah, Michelle Margaretha, Nurul Annisa, Ivan Nur Fadela dan Muhammad Riza yang selalu ada saat saya butuhkan.
18. Penghuni kos Mojo, mbak Indah, mbak Dindha, Sonia, dan Ambar yang banyak membantu saya, dan memaklumi kelakuan *absurd* saya.
19. Teman yang memotivasi saya untuk hijrah dan jadi lebih baik, Fera Astika.
20. Teman-teman SMA, Sofani Rachmada, Puspita Yuandika, Galih Dwi, dan Talitha Shafa yang masih terus berkomunikasi dan bersahabat dengan saya sampai saat ini.
21. Teman PBL Barokah (B2) yang telah berkolaborasi dengan epik bersama saya selama 3,5 tahun.
22. Ratu Sofia dan Amelia Putri, yang menjadi partner belajar saya.
23. Mas Ilham Nur yang sudah membantu mengajarkan analisis statistik dan sering meminjamkan alat kedokteran gigi.
24. Mas Fuad yang banyak menjawab pertanyaan saya seputar ospek, dunia perkuliahan, dan skripsi. serta sering meminjamkan alat kedokteran gigi.
25. Teman-teman Odontoblast yang telah kebersamai perjalanan S1 saya dari awal hingga akhir.
26. Sepupu saya, Indra Mawanto yang paling baik sedunia.

27. Fallarry dan Gde Dharma yang secara tidak langsung memotivasi saya untuk masuk FKG.

28. *Last but not least, my future husband*, dimanapun kamu berada.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun akan selalu penulis harapkan. Semoga skripsi ini memberikan manfaat dan kontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan, masyarakat, bangsa dan negara.

Surabaya, 25 Januari 2022

Penulis

***THE ABILITY OF EGCG MUCOADHESIVE GINGIVAL PATCH TO
DECREASE NUCLEAR FACTOR-KAPPA B (NF-KB) EXPRESSION IN
WISTAR RATS WITH PERIODONTITIS***

ABSTRACT

Background: Periodontitis is a pathological manifestation of the host response against bacteria, characterized by destructive inflammation of the supporting tissues of the teeth. One of the main bacteria that causes periodontitis is *Porphyromonas gingivalis*. Herbal ingredients can be used as an alternative treatment for periodontitis, one of the example is Epigallocatechin -3- Gallate (EGCG) green tea, because it has anti-inflammatory and antibacterial effects. Mucoadhesive gingival patch can be used as a drug delivery agent for EGCG because it can deliver drugs effectively. ***Purpose:*** To know the ability of mucoadhesive gingival patch with EGCG to decrease the number of nuclear factor-kappa B (NF-kB) in wistar rats with periodontitis. ***Methods:*** Mucoadhesive gingival patch with EGCG was made by solvent casting method and applied to the mandibular incisor gingiva of wistar rats. The mandible was made into paraffin block preparations and then stained with immunohistochemical techniques to evaluate the amount of NF-kB expression in macrophage cells. ***Results:*** The mucoadhesive gingival patch with EGCG showed better results in reducing NF-kB, than the mucoadhesive gingival patch, but not better than the mucoadhesive gingival patch with doxycycline. ***Conclusion:*** Mucoadhesive gingival patch with EGCG was able to decrease the the number of nuclear factor-kappa B (NF-kB) in wistar rats with periodontitis.

Keywords: Mucoadhesive gingival patch, EGCG, NF-kB, wistar rat, periodontitis.

KEMAMPUAN *PATCH* GINGIVA MUKOADHESIF EGCG TERHADAP PENURUNAN EKSPRESI *NUCLEAR FACTOR-KAPPA B* (NF-KB) PADA TIKUS WISTAR DENGAN PERIODONTITIS

ABSTRAK

Latar Belakang: Periodontitis merupakan manifestasi patologis dari respons *host* melawan bakteri, ditandai dengan inflamasi yang bersifat destruktif terhadap jaringan penyangga gigi. Salah satu bakteri utama penyebab periodontitis adalah *Porphyromonas gingivalis*. Bahan herbal yang digunakan sebagai alternatif pengobatan periodontitis, salah satu contohnya adalah *Epigallocatechin -3-Gallate* (EGCG) teh hijau, karena memiliki efek antiinflamasi dan antibakteri. *Patch* gingiva mukoadhesif dapat digunakan sebagai penghantar sediaan obat dari EGCG karena dapat menghantarkan obat dengan efektif. **Tujuan:** mengetahui kemampuan *patch* gingiva mukoadhesif dengan EGCG dalam menurunkan jumlah NF-kB pada tikus wistar dengan periodontitis. **Metode:** *Patch* gingiva mukoadhesif dengan EGCG dibuat dengan metode *solvent casting* dan diaplikasikan pada gingiva insisif rahang bawah tikus wistar. Potongan rahang bawah dibuat preparat *paraffin block* kemudian diwarnai dengan teknik imunohistokimia untuk mengevaluasi jumlah ekspresi NF-kB pada sel makrofag. **Hasil:** *Patch* gingiva mukoadhesif dengan EGCG menunjukkan hasil yang lebih baik dalam menurunkan NF-kB, dibandingkan *patch* gingiva mukoadhesif, namun tidak lebih baik dibandingkan *patch* gingiva mukoadhesif dengan doksisisiklin. **Kesimpulan:** *Patch* gingiva mukoadhesif dengan EGCG mampu menurunkan jumlah *nuclear factor-kappa B* (NF-kB) pada tikus wistar dengan periodontitis.

Kata Kunci: *Patch* gingiva mukoadhesif, EGCG, NF-kB, tikus wistar, periodontitis.

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN.....	i
SAMPUL DALAM.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI.....	iii
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
<i>ABSTRACT</i>	viii
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
 BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	6
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Periodontitis.....	7
2.2 <i>Porphyromonas gingivalis</i>	9
2.3 Respons Imun Bawaan pada Penyakit Periodontal.....	10
2.4 <i>Nuclear factor-kappa B</i> (NF-κB).....	12
2.5 Teh Hijau (<i>Camellia Sinensis</i>).....	14
2.5.1 Taksonomi Teh Hijau.....	14
2.5.2 <i>Epigallocatechin -3- gallate</i> (EGCG) pada Teh Hijau.....	15
2.6 <i>Patch</i> Gingiva Mukoadhesif.....	16

BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL

3.1.	Kerangka Konseptual.....	19
3.2.	Penjelasan Kerangka Konsep.....	20
3.3.	Hipotesis.....	21

BAB IV. METODE PENELITIAN

4.1.	Jenis Penelitian.....	22
4.2.	Rancangan Penelitian.....	22
4.3.	Populasi Penelitian.....	23
4.4.	Sampel dan Besar Sampel Penelitian.....	23
4.4.1	Sampel Penelitian.....	23
4.4.2	Besar Sampel Penelitian.....	24
4.4.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi dari Penelitian Sampel Hewan.....	25
4.4.4	Teknik pengambilan sampel.....	25
4.4.5	Unit Penelitian.....	25
4.4.6	Distribusi Kelompok Sampel.....	26
4.5.	Variabel Penelitian.....	28
4.5.1	Variabel Bebas.....	28
4.5.2	Variabel Terikat.....	28
4.5.3	Variabel Terkendali.....	28
4.6.	Definisi Operasional.....	28
4.7.	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	29
4.7.1	Lokasi Penelitian.....	29
4.7.2	Waktu Penelitian.....	30
4.8.	Instumen Penelitian.....	30
4.8.1	Alat.....	30
4.8.2	Bahan.....	30
4.9.	Prosedur Kerja.....	31
4.10.	Interpretasi Preparat.....	32
4.11.	Analisis Data.....	32
4.12.	Alur Penelitian.....	33

BAB V. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1.	Hasil Penelitian.....	34
5.2.	Analisis Data.....	35
5.2.1	Uji Normalitas.....	35
5.2.2	Uji Homogenitas.....	36
5.2.3	Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	37
5.2.4	Uji <i>Mann-Whitney</i>	37

BAB VI.	PEMBAHASAN.....	39
---------	-----------------	----

BAB VII. SIMPULAN DAN SARAN	
7.1	Simpulan..... 44
7.2	Saran..... 44
DAFTAR PUSTAKA..... 45	

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Waktu Penelitian.....	30
Tabel 5.1. Rerata Jumlah Ekspresi NF- κ B pada Setiap Kelompok Sampel.....	34
Tabel 5.2. Hasil Uji <i>Shapiro-Wilk</i> Jumlah Ekspresi NF- κ B.....	35
Tabel 5.3. Hasil Uji <i>Levene</i> Jumlah Ekspresi NF- κ B.....	36
Tabel 5.4 Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Jumlah Ekspresi NF- κ B.....	37
Tabel 5.5 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Jumlah Ekspresi NF- κ B.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Periodontitis.....	8
Gambar 2.2.	Teh Hijau.....	15
Gambar 2.3.	<i>Patch</i> Mukoadhesif.....	17
Gambar 5.1.	Hasil Pewarnaan IHC Perbesaran 400x.....	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Laik Etik.....	55
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	56
Lampiran 3. Pembuatan <i>Patch</i> Gingiva Mukoadhesif.....	57
Lampiran 4. Persiapan Hewan Coba.....	59
Lampiran 5. Persiapan dan Induksi <i>Porphyromonas gingivalis</i>	60
Lampiran 6. Evaluasi Klinis dan Histopatologis Periodontitis.....	61
Lampiran 7. Aplikasi <i>Patch</i> Gingiva Mukoadhesif dengan EGCG / Antibiotik Doksisisiklin.....	62
Lampiran 8. Eutanasia Hewan Coba.....	63
Lampiran 9. Persiapan Preparat Histologis (<i>Paraffin Block</i>).....	64
Lampiran 10. Persiapan Histopatologi.....	67
Lampiran 11. Pembuatan Slide.....	68
Lampiran 12. Hasil Pewarnaan IHC.....	69
Lampiran 13. Hasil Pembacaan Jumlah Ekspresi NF- κ B.....	72
Lampiran 14. Analisis Statistik.....	73

DAFTAR SINGKATAN

67LR	: Reseptor 67-kDa laminin
AAP	: <i>American Academy of Periodontology</i>
BAFF-R	: <i>B-cell activating factor receptor</i>
BHI broth	: <i>Brain heart infusion broth</i>
CD40	: <i>Cluster of Differentiation 40</i>
CMC-Na	: <i>Sodium-Carboxymethyl Cellulose</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
DAMP	: <i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
DMSO	: Dimetil sulfoksida
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EDTA	: <i>Ethylene diamine tetraacetic acid</i>
EGCG	: <i>Epigallocatechin -3- gallate</i>
H ₂ O ₂	: Hidrogen peroksida
HEC	: <i>Hydroxyethylcellulose</i>
HPMC	: <i>Hydroxypropyl methylcellulose</i>
IκB	: <i>Inhibitor kappa B</i>
IKK	: <i>Inhibitory il-1kappa B kinases</i>
IKKα	: <i>Inhibitor kappa B kinase alpha</i>
IKKβ	: <i>Inhibitor kappa B kinase beta</i>
IL-1β	: <i>Interleukin-1 beta</i>
IL-1R	: <i>Interleukin-1 receptor</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-12	: <i>Interleukin-12</i>
iNOS	: <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
IPM	: Isopropil miristat

IRAK	: <i>Interleukin-1 receptor-associated kinase</i>
IRF3	: <i>IFN regulatory factor 3</i>
LA	: Asam linoleat
LPS	: Lipopolisakarida
LRR	: <i>Leucine rich repeats</i>
LTbR	: <i>Leucine and tryptophan biosynthesis regulator</i>
MEKK3	: <i>MAP/ERK kinase kinase 3</i>
MMPs	: <i>Matrix metalloproteinases</i>
MyD88	: <i>Myeloid differentiation factor 88</i>
NIK	: <i>NF-κB inducing kinase</i>
NF-IL-6	: <i>Nuclear factor IL-6</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa β</i>
OA	: Asam oleat
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
PAMP	: <i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>
PEG 400	: <i>Polyethylene glycol 400</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin-E2</i>
PRR	: <i>Pattern recognition receptor</i>
PVA	: <i>Polyvinyl alcohol</i>
RANK	: <i>Receptor activator of nuclear factor-$\kappa$$\beta$</i>
RANKL	: <i>Receptor activator of nuclear factor-$\kappa$$\beta$ ligand</i>
RIP1	: <i>Receptor kinase adaptor 1</i>
TBK1	: <i>TANK-binding kinase 1</i>
TIR	: <i>Toll/interleukin-1 receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumour-necrosis factor alpha</i>
TNFR	: <i>Tumor necrosis factor receptor</i>
TLR	: <i>Toll-like receptors</i>
Tollip	: <i>Toll-interacting protein</i>

TRAF6 : *Tumour necrosis factor receptor-associated factor 6*
TRIF : *TIR-domain-containing adapter-inducing IFN- β*
TSB : *Tryptic soy broth*