

EFFECTS OF MANGOSTEEN SKIN GEL EXTRACTS ON INCREASING THE NUMBER OF FIBROBLASTS IN THE HEALING PROCESS OF RATS PERIODONTITIS

Adisty Restu Poetri*, Anggun Feranisa **, Adhiatarika Rismadianti ***

* Departemen Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

**Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang

*** Program Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

Correspondence: adistyrestupoetri@unissula.ac.id

Keywords:

Mangosteen peel extract gel, metronidazole gel, number of fibroblast cells

ABSTRACT

Background: Periodontitis is one of the most common periodontal diseases in Indonesia. Inflammation and the bacteria that cause periodontitis can be treated by providing additional therapy in the form of a gel by the dentist. Mangosteen peel extract gel contains xanthenes which function as antibacterial and anti-inflammatory that will accelerate the inflammatory phase. This study aims to determine the effectiveness of a gel made from mangosteen peel extract to increase the number of fibroblast cells on the healing process of periodontitis in Wistar rats.

Methods: This is an experimental laboratory with post test only design. The treatment group composed of 50% mangosteen peel extract gel, 75% mangosteen peel extract gel, 25% metronidazole gel, and metronidazole plus mefenamic acid gel which were applied to Wistar rats after periodontitis induced.

Results: The research data were analyzed by One Way ANOVA and exhibited a significance score of $p = 0.000$ ($p < 0.05$) which indicated a significant difference. In the inter-group test with Bonferroni post hoc, it was found that there was no significant difference between the 75% mangosteen peel extract gel group and 25% metronidazole gel group with a score of $p = 0.709$ ($p > 0.05$).

Conclusion: The conclusion of this research showed that mangosteen peel extract gel was effective in increasing the number of fibroblast cells in the recuperation process of periodontitis

PENDAHULUAN

Di Indonesia, penyakit periodontal banyak dijumpai pada individu dengan *oral hygiene* yang buruk, salah satunya adalah periodontitis^{1,2}. Periodontitis merupakan peradangan jaringan pendukung gigi yang diawali oleh infeksi mikroorganisme yang berkolonisasi pada plak seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, dan *Brotella forsythus*. Bakteri ini merusak ligamen periodontal dengan adanya perluasan plak subgingiva ke dalam sulkus

gingiva sehingga mengganggu perlekatan epithelium dari permukaan gigi, kemudian terjadi destruksi jaringan karena ketidakseimbangan jumlah bakteri dengan respon penjamu yang menyebabkan terbentuknya poket periodontal serta hilangnya perlekatan gingiva^{3,4}.

Perawatan mekanik yang dapat diberikan adalah *scaling*, *root planing*, dan kuretase. Kuretase dilakukan untuk membentuk perlekatan jaringan baru dengan mengambil jaringan terinflamasi⁵. Selain itu,

perawatan periodontitis dapat dikombinasikan dengan antibiotik seperti gel metronidazole sebagai terapi tambahan. Namun, penggunaan antibiotik dengan durasi yang tidak tepat dapat menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik⁶. Karena itu, perawatan dapat diberikan melalui bahan berbasis herbal yaitu ekstrak dari kulit buah manggis yang terbukti mampu meningkatkan jumlah sel fibroblas karena terdapat kandungan berupa xanthone sebagai antiinflamasi dan antibakteri⁷⁻⁹.

Pengolahan ekstrak kulit buah manggis menjadi sediaan gel akan mendukung sel fibroblas bermigrasi dengan baik karena aplikasi yang lebih mudah, tidak lengket, dan terlokalisir. Konsentrasi ekstrak yang paling efektif untuk meningkatkan jumlah sel fibroblas adalah 50% dan 75%. Sel fibroblas yang diproduksi lebih cepat dan jumlah yang semakin banyak akan mempersingkat waktu penyembuhan jaringan^{10,11}.

Berdasarkan teori ilmiah tersebut, tujuan penelitian ini adalah mengetahui efektivitas gel ekstrak kulit buah manggis dan metronidazole terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas.

METODE

Penelitian ini dilakukan berdasarkan *ethical clearance* No.281/B.1-KEPK/SA-FKG/VI/2021 yang didapatkan melalui Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang dengan jenis eksperimental laboratoris. Pengamatan hanya dilakukan setelah hewan coba diberikan perlakuan.

Penelitian ini mencakup kelompok perlakuan diantaranya gel ekstrak kulit buah manggis 50%, gel ekstrak kulit buah manggis 75%, gel metronidazole 25%, dan gel metronidazole plus asam mefenamat. Sampel penelitian diambil dari ligamen periodontal tikus wistar yang telah diinduksi periodontitis dan diberi perlakuan selama 3 hari sebanyak 24 sampel.

Penelitian ini menggunakan alat dan bahan yang terbagi menjadi beberapa bagian untuk melakukan beberapa proses seperti ekstraksi dan pembuatan gel ekstrak kulit buah manggis, proses pemeliharaan dan induksi periodontitis pada hewan coba, proses pemberian perlakuan, proses pengambilan jaringan dan pewarnaan, serta proses pengamatan jumlah sel fibroblas.

Proses ekstraksi dan pembuatan gel ekstrak kulit buah manggis diawali dengan proses pengeringan, pemotongan, dan penggilingan hingga menjadi serbuk yang dilanjutkan dengan maserasi menggunakan pelarut etanol 95% untuk proses ekstraksi. Hasil ekstraksi kemudian dilakukan penyaringan, penguapan, pengujian warna xanthone, dan pencampuran dengan basis gel hingga didapatkan konsentrasi 50% dan 75%. Proses ekstraksi dan pembuatan gel dilakukan di Laboratorium Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

Hewan coba dilakukan pemeliharaan, induksi periodontitis, dan perlakuan di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Unissula. Pada penelitian ini digunakan 12 tikus wistar jantan yang diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari kemudian diinduksi periodontitis pada insisivus

rahang atas dan rahang bawah. Induksi periodontitis menggunakan *silk ligature* ukuran 3,0 di sekeliling insisivus rahang atas dan bawah kemudian sedikit ditekan hingga masuk ke subgingiva dan dibiarkan sekitar 14 hari hingga muncul tanda-tanda periodontitis. Tanda periodontitis yang diamati berupa kemerahan, resesi gingiva, dan disertai pembentukan poket mencapai >3 mm.

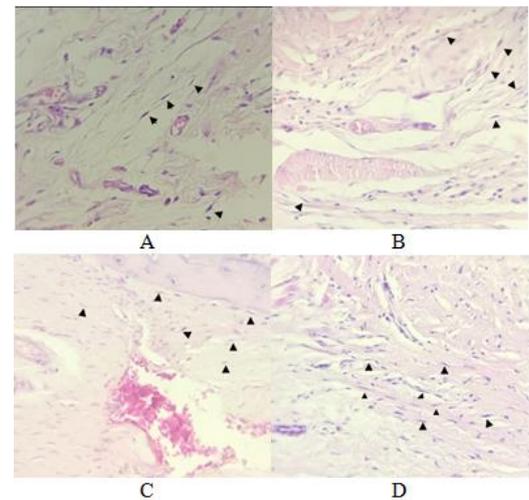
Setelah terjadi periodontitis, hewan coba diberi perlakuan satu kali sehari sesuai kelompoknya. Aplikasi gel ekstrak kulit buah manggis 50%, 75%, gel metronidazole 25%, dan gel metronidazole plus asam mefenamat menggunakan *microbrush* yang diletakkan ke dalam poket periodontal sedalam 2 mm sampai terlihat adanya gel yang keluar dari margin gingiva.

Pengambilan jaringan dilakukan pada hari ke-3 yang diawali dengan mengorbankan hewan coba melalui pemberian clorofom, selanjutnya dilakukan dekapitasi. Jaringan difiksasi terlebih dahulu menggunakan *buffered formalin 10%* selama 24 jam, lalu spesimen dilunakkan menggunakan EDTA 10%. Spesimen yang telah lunak ditanam pada blok parafin dan dipotong setebal 5µm untuk dilakukan pewarnaan HE. Kemudian, rata-rata jumlah sel fibroblas dilakukan penghitungan dengan mengamatinya melalui tiga lapang pandang yang berbeda dan mikroskop diatur perbesarannya hingga 400 kali.

HASIL

Ligamen periodontal pada tikus Wistar periodontitis yang telah diberi perlakuan sesuai

dengan masing-masing kelompok menunjukkan gambaran histopatologi sebagai berikut :



Gambar 1 Sel Fibroblas Setelah Aplikasi Gel
A. Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis 50%, B. Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis 75%, C. Gel Metronidazole 25%, D. Gel Metronidazole Plus

Berdasarkan gambaran tersebut, terlihat jumlah sel fibroblas yang tertinggi ditunjukkan oleh kelompok gel metronidazole plus asam mefenamat, kemudian kelompok gel metronidazole 25%, selanjutnya kelompok gel ekstrak kulit buah manggis 75%, dan yang paling rendah adalah kelompok yang diberikan gel ekstrak kulit buah manggis 50%.

Penelitian yang telah dilakukan menghasilkan data yang harus diketahui normalitasnya dengan *Shapiro-Wilk Test* dan didapatkan nilai signifikansi ($p > 0,05$) yang berarti data tersebut normal. Selanjutnya, untuk mengetahui homogen atau tidaknya data, dilakukan uji *Levene Test* dan dihasilkan nilai signifikansi sebesar ($p > 0,05$) yang berarti data homogen. Dari hasil kedua data tersebut,

uji menggunakan *One Way ANOVA* dapat dilakukan.

Tabel 1 Hasil Uji Normalitas dan Uji Homogenitas

Kelompok	Shapiro -Wilk	Leven e Test
Gel Ekstrak Kulit Manggis 50%	,414	,440
Gel Ekstrak Kulit Manggis 75%	,446	
Jumlah Sel Fibroblas		
Gel Metronidazole 25%	,915	
Gel Metronidazole Plus	,813	

Tabel 2 Hasil Uji *One Way ANOVA*

	Sig.
Between Groups	,000

Dari keempat kelompok perlakuan terlihat adanya perbedaan yang bermakna karena nilai signifikansi yang dihasilkan sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang telah dipaparkan pada Tabel 2. Lalu, guna mengetahui signifikansi perbedaan dari setiap kelompok penelitian, uji dilakukan menggunakan *Post Hoc Bonferroni* seperti ditunjukkan pada Tabel 3 berikut :

Tabel 3 Hasil Uji *Post Hoc Bonferroni*

Kelompok Perlakuan	Gel Ekstrak Kulit Manggis 50%	Gel Ekstrak Kulit Manggis 75%	Gel Metronidazole 25%	Gel Metronidazole Plus
Gel Ekstrak Kulit Manggis 50%	-	,000	,000	,000
Gel Ekstrak Kulit Manggis 75%	,000	-	,709	,000
Gel Metronidazole 25%	,000	,709	-	,000
Gel Metronidazole Plus	,000	,000	,000	-

Berdasarkan tabel uji *Post Hoc Bonferroni* di atas, dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan kecuali antara kelompok gel ekstrak kulit buah manggis 75% dengan gel metronidazole 25% tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

PEMBAHASAN

Pada analisis data signifikansi, diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,005$) yang menandakan bahwa gel ekstrak kulit buah manggis efektif untuk meningkatkan jumlah sel fibroblas. Hal ini sesuai dengan penelitian

terdahulu bahwa jumlah sel fibroblas dapat meningkat setelah diberikan stimulasi gel yang terbuat dari ekstrak kulit buah manggis karena terdapat kandungan xanthone yang berfungsi sebagai antibakteri seperti metronidazole⁷. Ekstrak kulit buah manggis juga mengandung antiinflamasi seperti pada metronidazole plus asam mefenamat. Antibakteri maupun antiinflamasi yang ada pada ekstrak kulit buah manggis dan gel metronidazole akan mempercepat proses inflamasi dengan menghambat sintesis mediator inflamasi dan meningkatkan jumlah sel fibroblas^{1,9}.

Efektivitas sebuah ekstrak dapat ditentukan melalui besarnya konsentrasi dari ekstrak tersebut. Konsentrasi ekstrak yang semakin tinggi akan memperkuat efek antiinflamasi dan antibakteri bekerja karena semakin tinggi pula senyawa yang terkandung didalamnya. Berdasarkan hasil pengamatan yang dilakukan, gel ekstrak kulit buah manggis dengan konsentrasi 75% lebih efektif dibanding konsentrasi 50% terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas⁹. Efek ini timbul karena adanya kandungan xanthone sebagai antiinflamasi dengan kemampuan daya hambatnya terhadap enzim siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga proses inflamasi dapat ditekan yang ditandai dengan menurunnya rasa nyeri dan demam. Pada Tabel 3 kelompok gel ekstrak kulit buah manggis 75% dan gel metronidazole 25% tidak menunjukkan adanya perbedaan efektivitas yang signifikan karena besar nilai signifikansi dari kedua kelompok tersebut adalah ($p = 0,709$), sehingga dapat dikatakan bahwa gel

ekstrak kulit buah manggis 75% memiliki efektivitas yang sama dengan gel metronidazole 25% untuk membantu sel fibroblas agar terproduksi lebih cepat melalui peningkatan ekspresi dari TGF- β . Jaringan granulasi akan mulai terbentuk karena adanya proliferasi sel fibroblas akibat dari *growth factor* yang meningkat ditandai dengan perubahan warna merah pada daerah yang mengalami luka¹³⁻¹⁵.

Pada gel metronidazole plus asam mefenamat ditemukan efektivitas yang paling tinggi dalam peningkatan jumlah sel fibroblas di antara kelompok yang lain. Hal ini dikarenakan gel metronidazole plus asam mefenamat memiliki tambahan kandungan berupa asam mefenamat sebagai antiinflamasi. Aktivitas antiinflamasi akan merangsang makrofag dalam menghasilkan sitokin dan *growth factor* yang dapat menginduksi sel fibroblas untuk berproliferasi^{13,15}.

Kulit buah manggis bekerja sebagai antibakteri pada bakteri penyebab penyakit periodontal¹⁶. Kandungan antibakteri pada gel metronidazole efektif membunuh bakteri *Brotella forsythus*, *Falsiferum nucleatum*, *Agregatibacter actynomicetemscomitans* dan *Prevotella intermedia* yang ditandai dengan adanya penurunan koloni bakteri^{17,18}. Mekanisme antibakteri pada kulit buah manggis dan metronidazole dalam membunuh bakteri diawali dengan hilangnya struktur helix dan terputusnya untai DNA yang menyebabkan sintesis DNA dalam inti sel bakteri mengalami kerusakan akibat adanya

interaksi molekul DNA dengan senyawa antibakteri. Kematian bakteri yang menyebabkan periodontitis ini menjadi fase inti dari proses penyembuhannya. Fase ini membantu mencegah kolonisasi bakteri berlebih agar tidak terjadi infeksi yang lebih parah. Oleh karena itu, fase inflamasi dapat terjadi dalam waktu yang singkat^{1,15}.

Salah satu bahan herbal yang dapat direkomendasikan sebagai alternatif untuk terapi tambahan dalam perawatan periodontitis adalah ekstrak dari kulit buah manggis yang dibuat menjadi gel karena terdapat kandungan antibakteri dan antiinflamasi yang umum digunakan pada perawatan periodontitis. Adanya penelitian ini menambah referensi bahwa limbah kulit buah manggis dapat dimanfaatkan sebagai terapi berbasis herbal dalam dunia kedokteran gigi^{7,19}.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang sudah dijalankan, dapat ditarik suatu kesimpulan bahwa gel ekstrak kulit buah manggis efektif dalam proses penyembuhan luka pada jaringan dengan mempercepat produksi sel fibroblas sehingga jumlahnya meningkat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tedjasulaksana, Regina. 2016. Metronidasol Sebagai Salah Satu Obat Pilihan untuk Periodontitis Marginalis. *Jurnal Kesehatan Gigi*. 4(1): 19.
2. Mawaddah, N., Arbianti, K., & Ringga, N. 2017. Perbedaan Indeks Kebutuhan Perawatan Periodontal (CPITN) Anak Normal dan Anak Tunarungu. *ODONTO Dental Journal*. 4(1): 1.
3. Widagdo, A.K., Herawati, Dahlia., Syaify, Ahmad. 2015. Aplikasi Chlorine Dioxide Gel pada Periodontitis Kronis Paska Kuretase. *J Ked Gi*. 6(3): 265.
4. Quamilla, N. 2016. Stres dan Kejadian Periodontitis (Kajian Literatur). *Journal of Syah Kuala*. 1(2): 162-163.
5. Nabiela, I., Asykarie, A., & Faizah, A. 2017. Perawatan Kuretase Gingiva pada Gigi Incisivus Lateral. *JIKG*. 1(1): 66.
6. Siregar, I.H.Y., Supardan, I., Sulistijarso, N. 2015. Pengaruh Pasta Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Perubahan Sel Fibroblas dan Jaringan Kolagen pada Periodontitis. *Jurnal Riset Kesehatan*. 4(3):787.
7. Wisuitiprot, W., Wisutthathum, S., & Pitiporn, S. 2019. Effect of Garcinia Mangostana Linn Fruit Peel Ethanolic Extract on Fibroblast Cell Migration. *Biomed J Sci Tech Res*. 19(3):14396–14397. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2019.19.003317>
8. Ioyah, B. R., Djohan, W., & Idrus, E. 2019. Effect of Mangosteen Peel Extract on Bone Fracture Healing. *Int J App Pharm*. 11(1): 100.
9. Putri, K., Darsono, L., & Mandalas, H. 2017. Anti-Inflammatory Properties of Mangosteen Peel Extract on The Mouse Gingival Inflammation Healing Process. *Padjadjaran Journal of Dentistry*. 29(3): 190.
10. Maulina, L., & Sugihartini, N. 2015. Formulasi Gel Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*) dengan Variasi Gelling Agent sebagai Sediaan Luka Bakar. *Pharmacia*. 5(1): 44-45.
11. Masir, O., Manjas, M., Eka Putra, A., & Agus, S. 2012. Pengaruh Cairan Kultur Filtrate Fibroblast (CFF) Terhadap Penyembuhan Luka; Penelitian Eksperimental pada *Rattus Norvegicus* Galur Wistar. *JKA*. 1(3): 115–116. <https://doi.org/10.25077/jka.v1i3.78>
12. Tedjasulaksana, Regina. 2016. Metronidasol Sebagai Salah Satu Obat Pilihan untuk Periodontitis Marginalis. *Jurnal Kesehatan Gigi*. 4(1): 19.
13. Primadina, Nova., Basori, Achmad., & Perdanakusuma, David S. 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika*. 3(1): 39.
14. Umboh, Aprilia V., Mege, R. A., & Rompas, C. F. E. 2017. Potensi Anti-Inflamasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*) Terhadap Edema Telapak Kaki Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang Diinjeksi Formalin. *JSME*. 5(2): 202.
15. M, M. H. P., & Panickal, D. M. 2019. Role of Metronidazole as a Local Drug Delivery in the Treatment of Periodontitis : A Review. *Int. J of Oral Health and Medical Research*. 3(6): 142-153.
16. Sriyono, Rexsy. & Andriani, Ika. 2013. Daya Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana Linn.*) Terhadap Bakteri *Porphyromonas gingivalis*. *IDJ*. 2(2): 76-82.
17. Setiawan, A., Lastianny, S.P., & Herawati, D. 2013. Efektivitas Aplikasi Madu Murni Terhadap Penyembuhan Jaringan Periodontal pada Perawatan Periodontitis Penderita Hipertensi. *J Ked Gi*. 4(4): 228.
18. Wijayanto, Rudy., Herawati, Dahlia., & Sudiby. 2014. Perbedaan Efektivitas Topikal Gel Asam Hialuronat dan Gel Metronidazole Terhadap Penyembuhan Jaringan Periodontal Setelah Kuretase Pada Periodontitis Kronis. *J Ked Gigi*. 5(3): 313.

19. Salasa, A.M., Sapitri, D.N., Lestari, T.R., & Asyirah, A.N. 2018. Aktivitas Antibakteri Rebusan Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella thypi*. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 53(9): 93.