



**POTENSI EKSTRAK DAUN SINGKONG (*Manihot esculenta Crantz*)
DALAM MENURUNKAN JUMLAH SEL RADANG PADA TIKUS
PERIODONTITIS**

SKRIPSI

Oleh

Putri Alisah

NIM 221610101093

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
PENDIDIKAN DOKTER GIGI
JEMBER**

2026



**POTENSI EKSTRAK DAUN SINGKONG (*Manihot esculenta* Crantz)
DALAM MENURUNKAN JUMLAH SEL RADANG PADA TIKUS
PERIODONTITIS**

*Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh Sarjana pada
program studi Pendidikan Dokter Gigi*

SKRIPSI

Oleh

Putri Alisah

NIM 221610101093

KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS, DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS JEMBER

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

PENDIDIKAN DOKTER GIGI

JEMBER

2026

SKRIPSI

**POTENSI EKSTRAK DAUN SINGKONG (*Manihot esculenta Crantz*)
DALAM MENURUNKAN JUMLAH SEL RADANG PADA TIKUS
PERIODONTITIS**

Oleh

Putri Alisah

NIM 221610101093

Pembimbing

Dosen Pembimbing : drg. Zahara Meilawaty, M.Kes

Penguji

Dosen Penguji Ketua : drg. Amandia Dewi Permana Shita, M.Biomed

Dosen Penguji Anggota : drg. Yenny Yustisia, M.Biotech, Ph.D

PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim, dengan menyebut nama Allah SWT, dengan nikmat, karunia, serta rahmat-Nya, dan dengan mengucap syukur Alhamdulillah saya persembahkan skripsi ini untuk:

1. Bapak Masrukin dan Ibu Sri Wati tersayang yang tiada hentinya memberikan doa, kasih sayang, dukungan, serta motivasi.
2. Dosen pembimbing drg. Zahara Meilawaty, M. Kes., atas bimbingan dan masukannya dalam menyusun hingga menyelesaikan naskah ini.
3. Guru dan dosen sejak saya memasuki taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi atas ilmu dan doa yang menjadi bekal saya dalam meraih cita-cita saya.
4. Almamater Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

MOTTO

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا...

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya...”
(Q.S Al Baqarah : 286)

وَاللَّهُ خَيْرُ الْمَاكِرِينَ...

“And Allah is the best of planners.”
(Q.S Ali Imran : 54)



PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Putri Alisah

NIM : 221610101093

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: “Potensi Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta Crantz*) Dalam Menurunkan Jumlah Sel Radang Pada Tikus Periodontitis” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 23 Januari 2026

Yang menyatakan,



Putri Alisah

NIM 221610101093

HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi berjudul "Potensi Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta Crantz*) Dalam Menurunkan Jumlah Sel Radang Pada Tikus Periodontitis" telah diuji dan disetujui oleh Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember pada:

Hari : Jumat

Tanggal : 23 Januari 2026

Tempat : Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember

Pembimbing

1. Pembimbing Utama

Nama : drg. Zahara Meilawaty, M. Kes.

NIP : 198005272008122002

Tanda Tangan


(.....)

Penguji

1. Penguji Utama

Nama : drg. Amandia Dewi Permana Shita, M. Biomed.

NIP : 198006032006042002


(.....)

2. Penguji Anggota

Nama : drg. Yenny Yustisia, M.Biotech, Ph.D.

NIP : 197903252005012001


(.....)

ABSTRACT

*Periodontitis is a chronic inflammatory disease affecting the supporting tissues of the teeth and is primarily caused by anaerobic Gram-negative bacteria such as *Porphyromonas gingivalis*. Excessive inflammatory responses characterized by increased infiltration of inflammatory cells, including neutrophils, macrophages, and lymphocytes, play a critical role in periodontal tissue destruction. Although mechanical therapy combined with antibiotics such as metronidazole is commonly used, long-term antibiotic use may lead to adverse effects and bacterial resistance. Therefore, alternative antibacterial and antiinflammatory agents derived from natural sources are needed. Cassava leaf (*Manihot esculenta* Crantz) contains bioactive compounds such as flavonoids, saponins, and tannins, which are known to possess anti-inflammatory and antibacterial properties. This study aimed to evaluate the antibacterial and antiinflammatory effect of cassava leaf extract in reducing the number of inflammatory cells in a rat model of periodontitis. This experimental laboratory study used a post test only control group design. Sixteen male Wistar rats were divided into four groups: normal control, negative control (induced with *P. gingivalis*), positive control (induced with *P. gingivalis* and treated with metronidazole), and treatment group (induced with *P. gingivalis* and treated with cassava leaf extract at a dose of 179.2 mg/kg body weight). Periodontitis was induced by injection of *P. gingivalis* into the gingival sulcus. Histological examination of gingival tissue was performed using hematoxylin eosin staining to evaluate the number of neutrophils, macrophages, and lymphocytes. The results showed that cassava leaf extract significantly reduced the number of inflammatory cells especially neutrophils compared to the negative control group and demonstrated comparable effects to metronidazole. In conclusion, cassava leaf extract exhibits potential antibacterial and antiinflammatory effects and may serve as an alternative adjunctive therapy for periodontitis.*

*Keywords: *Manihot esculenta* extract, periodontitis, inflammatory cells, *Porphyromonas gingivalis*, antibacterial, antiinflammatory*

RINGKASAN

POTENSI EKSTRAK DAUN SINGKONG (*Manihot esculenta Crantz*) DALAM MENURUNKAN JUMLAH SEL RADANG PADA TIKUS PERIODONTITIS; Putri Alisah; 221610101093; 2026: 39 halaman; Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Penyakit periodontal, khususnya periodontitis, merupakan salah satu masalah kesehatan gigi dan mulut yang prevalensinya masih tinggi dan dapat menyebabkan kerusakan progresif pada jaringan periodontal. Periodontitis ditandai oleh terjadinya inflamasi kronis yang dipicu oleh infeksi bakteri patogen, terutama *Porphyromonas gingivalis*. Bakteri ini mampu mengaktifasi respon imun inang secara berlebihan sehingga terjadi peningkatan infiltrasi sel radang seperti neutrofil, makrofag, dan limfosit yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan gingiva dan tulang alveolar. Penatalaksanaan periodontitis umumnya dilakukan melalui perawatan mekanis yang dikombinasikan dengan pemberian antibiotik dan antiinflamasi. Namun, penggunaan antibiotik dalam jangka panjang berpotensi menimbulkan efek samping dan resistensi bakteri. Oleh karena itu, diperlukan alternatif terapi berbahan alami yang lebih aman namun tetap efektif sebagai agen antibakteri dan antiinflamasi.

Daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, dan tanin yang memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri. Berdasarkan potensi tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi ekstrak daun singkong sebagai dalam menurunkan jumlah sel radang pada jaringan gingiva tikus model periodontitis.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan *post test only control group design*. Sampel penelitian terdiri atas 16 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi empat kelompok, yaitu kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif (diinduksi *P. gingivalis*), kelompok kontrol positif (diinduksi *P. gingivalis* dan diberi metronidazole), serta kelompok perlakuan (diinduksi *P. gingivalis* dan diberi ekstrak daun singkong dosis 179,2 mg/kgBB). Induksi periodontitis dilakukan melalui injeksi suspensi *P.*

gingivalis ke dalam sulkus gingiva. Pemberian perlakuan dilakukan secara per oral selama tujuh hari. Setelah itu, jaringan gingiva diambil dan dibuat preparat histologis dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE). Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop cahaya untuk menghitung jumlah sel radang berupa neutrofil, makrofag, dan limfosit. Data dianalisis menggunakan uji statistik parametrik *One Way Anova* dan uji lanjut LSD dengan tingkat signifikansi 95%.

Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan jumlah sel radang yang signifikan pada kelompok kontrol negatif dibandingkan kelompok kontrol normal. Pemberian ekstrak daun singkong mampu menurunkan jumlah sel radang, khususnya neutrofil ($p < 0,05$), secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif. Sementara itu, jumlah makrofag dan limfosit tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan ($p > 0,05$) namun tetap terdapat penurunan jumlah rata-rata dari sel makrofag dan limfosit.

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) memiliki potensi sebagai agen antibakteri dan antiinflamasi dengan kemampuan menurunkan jumlah sel radang, terutama neutrofil, pada gingiva tikus model periodontitis. Ekstrak daun singkong berpotensi digunakan sebagai alternatif atau terapi pendukung dalam penatalaksanaan periodontitis berbasis bahan alami.

PRAKATA

Alhamdulillah, puji syukur kepada Allah SWT atas nikmat dan karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Potensi Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta Crantz*) Dalam Menurunkan Jumlah Sel Radang Pada Tikus Periodontitis” sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan proses pendidikan S1 di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Proses penyusunan skripsi ini melibatkan bimbingan, dukungan, motivasi, dan doa dari banyak pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terimakasih kepada:

1. Allah SWT atas rahmat dan kuasanya sehingga penulis diberikan kemudahan, kelancaran, dan kekuatan dalam menyelesaikan skripsi ini;
2. drg. Dwi Kartika Apriyono, M. Kes., Sp. OF (K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
3. drg. Zahara Meilawaty, M.Kes., selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah meluangkan waktunya untuk berbagi ilmu serta memberi bimbingan, arahan, dan motivasi dalam penyusunan skripsi sehingga dapat terselesaikan dengan baik;
4. drg. Amandia Dewi Permana Shita, M. Biomed., selaku Dosen Penguji Ketua, dan drg. Yenny Yustisia, M. Biotech, Ph.D., selaku Dosen Penguji Anggota, yang telah meluangkan waktu memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. Dr. drg. Suhartini, M. Biotech., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan nasihat dan motivasi;
6. drg. Agustin Wulan Suci D., MDSc., yang telah membimbing dan memberikan arahan dalam penyusunan skripsi ini;
7. Bu Wahyu, Bu Nur dan seluruh staff pengajar dan karyawan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang telah membantu dalam melancarkan penyusunan skripsi;
8. Kedua orangtua: Bapak Masrukin dan Ibu Sri Wati dan saudari Intan Setiani yang tidak pernah lepas dalam memberikan doa dan dukungan semangat terbaiknya dalam penyusunan skripsi hingga selesai;

9. Teman-teman satu tim penelitian singkong yang telah berjuang bersama dalam membantu kelancaran penelitian hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
10. Sahabat tercinta dan seperjuangan Cucu Eyang, Desa Mayang, Chill, Info Bermain, dan Bungsu yang telah mendukung dan mendengarkan keluhan kesah dalam proses pengerjaan skripsi ini;
11. Teman-teman kelompok tutorial 8 dan praktikum V yang telah menjadi kawan berjuang bersama selama masa preklinik; Teman-teman Goviodentha FKG 2022.
12. Diri saya sendiri, Putri Alisah yang telah berusaha menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan bertanggung jawab. Segala usaha untuk tetap bertahan dan menyelesaikan penelitian ini merupakan pencapaian yang patut disyukuri;
13. Dan semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak dalam proses penyusunan skripsi ini hingga selesai yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini bermanfaat untuk semua pembacanya.

Jember, Januari 2026

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERSEMBAHAN.....	iv
MOTTO	v
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	vi
HALAMAN PERSETUJUAN	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
RINGKASAN	ix
PRAKATA.....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Tanaman Singkong.....	4
2.1.1. Kandungan Daun Singkong.....	4
2.2 Periodontitis	5
2.2.1. Definisi Periodontitis.....	5
2.2.2. Etiologi Periodontitis.....	6
2.2.3. Patogenesis Periodontitis.....	6
2.2.4. Gambara Klinis Periodontitis	7
2.3 <i>Porphyromonas gingivalis</i>	8
2.3.1. Klasifikasi dan Morfologi <i>Porphyromonas gingivalis</i>	8
2.3.2. Mekanisme <i>Porphyromonas gingivalis</i> dalam Meningkatkan Jumlah Sel Radang pada Proses Inflamasi	8
2.4 Inflamasi.....	9
2.4.1. Inflamasi Akut.....	9
2.4.2. Inflamasi Kronis	11
2.5 Metronidazole.....	13
2.6 Kerangka Konsep	14
2.7 Penjelasan Kerangka Konsep	14
2.8 Hipotesis.....	15

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	16
3.1 Jenis Penelitian.....	16
3.2 Rancangan Penelitian.....	16
3.3 Tempet Penelitian.....	16
3.4 Waktu Penelitian.....	16
3.5 Identifikasi Variabel Operasional.....	17
3.5.1. Variabel Bebas.....	17
3.5.2. Variabel Terikat.....	17
3.5.3. Variabel Terkendali.....	17
3.6 Definisi Operasional Penelitian.....	17
3.6.1. Ekstrak Daun Singkong (<i>Manihot esculenta Crantz</i>).....	17
3.6.2. Model Tikus Periodontitis.....	17
3.6.3. Jumlah Sel Radang.....	18
3.7 Populasi dan Sampel.....	18
3.7.1. Populasi Penelitian.....	18
3.7.2. Kriteria Sampel.....	18
3.7.3. Besar Sampel Penelitian.....	18
3.8 Alat dan Bahan Penelitian.....	19
3.8.1. Alat Penelitian.....	19
3.8.2. Bahan Penelitian.....	19
3.9 Prosedur Penelitian.....	20
3.9.1. <i>Ethical Clearance</i>	20
3.9.2. Persiapan Hewan Coba.....	20
3.9.3. Pembagian Kelompok Perlakuan.....	20
3.9.4. Pembuatan Suspensi <i>Porphyromonas gingivalis</i>	20
3.9.5. Pembuatan Model Tikus Periodontitis.....	21
3.9.6. Pembuatan Ekstrak Daun Singkong (<i>Manihot esculenta C.</i>).....	21
3.9.7. Perhitungan Dosis Ekstrak Daun Singkong.....	22
3.9.8. Pemberian Ekstrak Daun Singkong.....	22
3.9.9. Pemberian Metronidazole.....	22
3.9.10. Pengambilan Sampel Penelitian.....	22
3.9.11. Tahap Dekalsifikasi Jaringan.....	23
3.9.12. Pembuatan Sediaan Histologi.....	23
3.10 Analisis Data.....	25
3.11 Alur Penelitian.....	26
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	27
4.1 Hasil Penelitian.....	27
4.1.1. Analisis Data.....	28
4.2 Pembahasan.....	30
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	34
5.1 Kesimpulan.....	34
5.2 Saran.....	34
DAFTAR PUSTAKA	35

LAMPIRAN-LAMPIRAN39



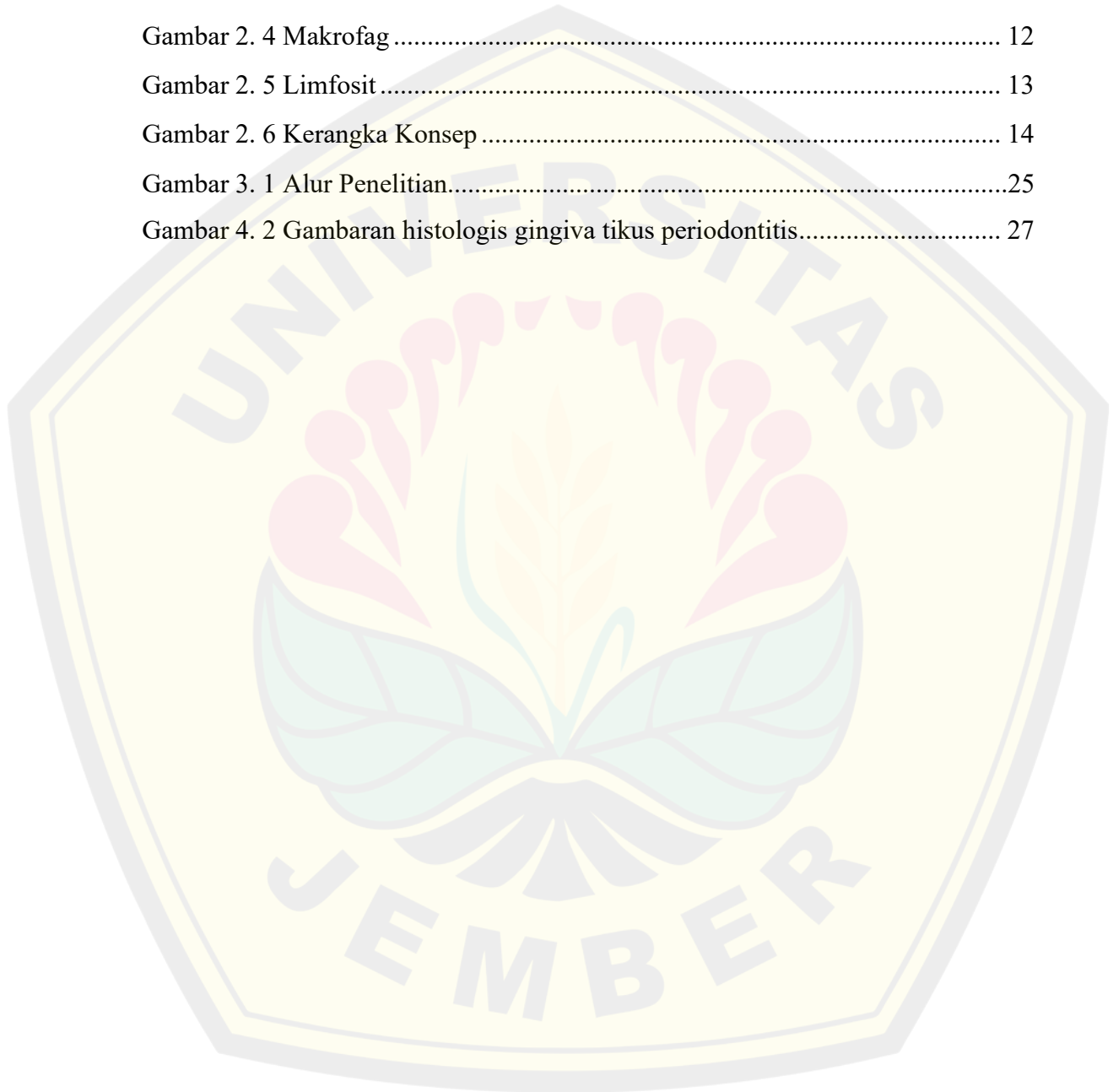
DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Tabel Konversi Dosis.....	22
Tabel 4. 1 Jumlah dan Jenis Sel Radang pada Gingiva.....	28
Tabel 4. 2 Hasil uji <i>One way Anova</i>	29
Tabel 4. 3 Hasil Uji LSD Data Jumlah Sel Radang Neutrofil	29



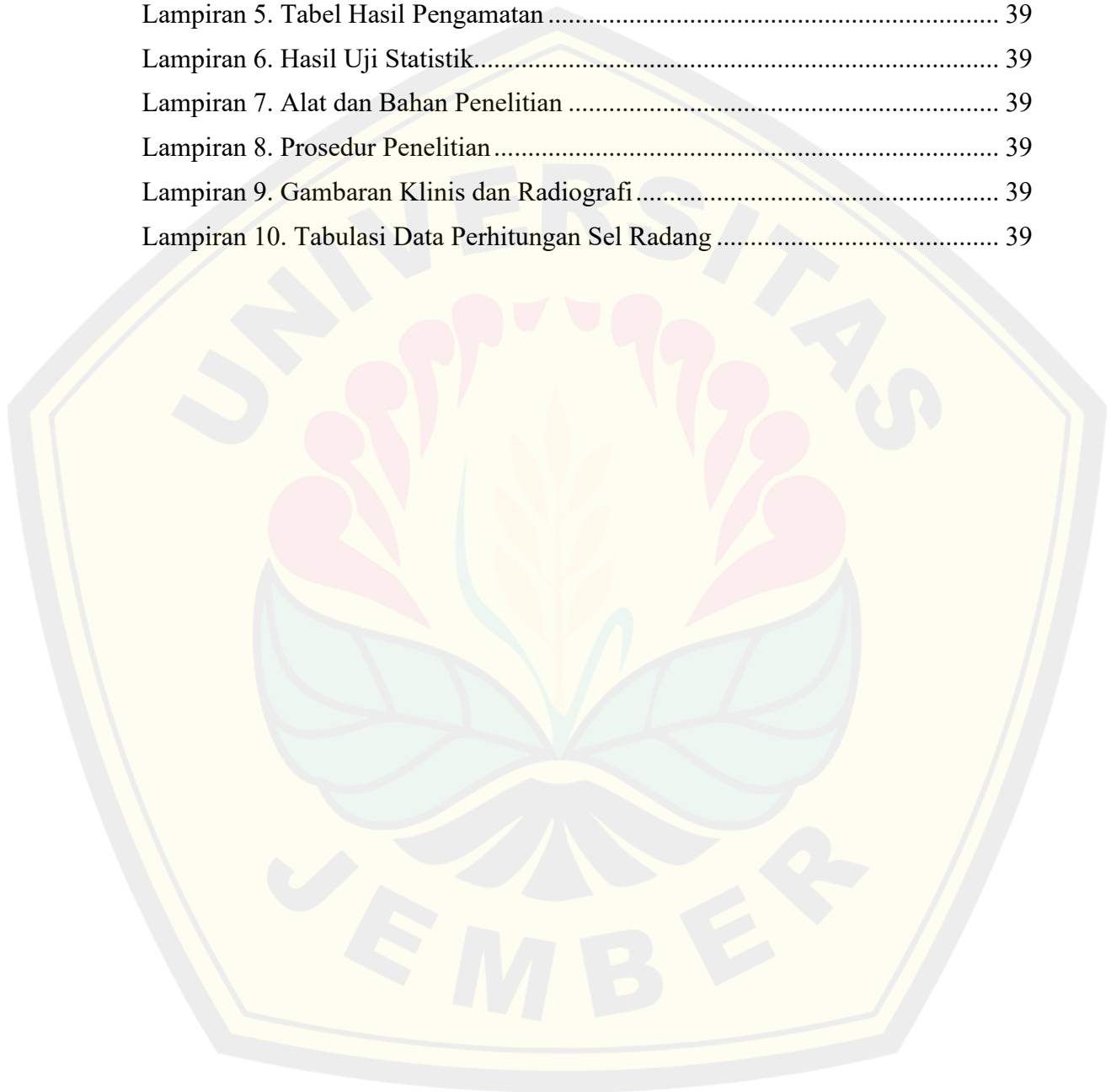
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Daun Singkong.....	4
Gambar 2. 2 Gambaran Klinis Periodontitis.....	7
Gambar 2. 3 Neutrofil	11
Gambar 2. 4 Makrofag	12
Gambar 2. 5 Limfosit	13
Gambar 2. 6 Kerangka Konsep	14
Gambar 3. 1 Alur Penelitian.....	25
Gambar 4. 2 Gambaran histologis gingiva tikus periodontitis.....	27



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis Ekstrak dan Metronidazole	39
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i>	39
Lampiran 3. Surat Identifikasi Tanaman.....	39
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian.....	39
Lampiran 5. Tabel Hasil Pengamatan	39
Lampiran 6. Hasil Uji Statistik.....	39
Lampiran 7. Alat dan Bahan Penelitian	39
Lampiran 8. Prosedur Penelitian	39
Lampiran 9. Gambaran Klinis dan Radiografi.....	39
Lampiran 10. Tabulasi Data Perhitungan Sel Radang	39



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit periodontal merupakan sebuah kondisi yang dapat menyebabkan terjadinya peradangan dan kerusakan pada jaringan periodontal atau jaringan penyangga gigi yang terdiri dari gingiva, ligamen periodontal, tulang alveolar, dan sementum (Harsas *et al.*, 2021). Penyakit periodontal termasuk dalam dua penyakit rongga mulut paling umum di dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO) periodontitis merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan angka prevalensi tinggi hingga mencapai 10-15% dari populasi dunia pernah mengalaminya (Susanti *et al.*, 2021). Berdasarkan Laporan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) Tahun 2023, masalah kesehatan gigi dan mulut 56,9% pada penduduk berusia 3 tahun ke atas dan prevalensi gusi mudah berdarah adalah 6,8%.

Periodontitis umumnya dipicu oleh bakteri Gram negatif anaerob, seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythia*, dan *Campylobacter rectus* (Purbowati & Kurniawan, 2022). *P. gingivalis* memiliki komponen lipopolisakarida (LPS) yang mampu merangsang sel epitel gingiva, fibroblas, dan sel dendritik untuk melepaskan mediator inflamasi melalui aktivasi reseptor *Toll-like receptor* (TLR). Aktivasi ini menstimulasi produksi sitokin proinflamasi interleukin 6 (IL-6), IL-1 β , *tumour necrosis factor* (TNF- α). Pada fase ini, terjadi infiltrasi sel-sel seperti neutrofil, makrofag, monosit, dan sel *natural killer* (NK) yang berperan dalam fagositosis dan pelepasan ROS (*Reactive Oxygen Species*) serta enzim proteolitik. Aktivitas tersebut berkontribusi terhadap kerusakan jaringan epitel dan membuka jalan bagi invasi bakteri lebih lanjut, jika respon inflamasi tidak terselesaikan, maka akan terjadi transisi menuju fase kronis yang ditandai dengan aktivasi sistem imun adaptif, khususnya makrofag dan limfosit T dan B (Martínez-García & Hernández-Lemus, 2021). Hal ini mengindikasikan bahwa *P. gingivalis* memegang peranan penting dalam meningkatkan inflamasi dan jumlah sel radang di jaringan periodontal (Bi *et al.*, 2023).

Neutrofil dan makrofag memainkan peran penting dalam respons imun pada periodontitis, namun aktivasi berlebihan dari kedua sel tersebut dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Neutrofil melepaskan ROS, enzim proteolitik, dan membentuk *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang dapat merusak jaringan periodontal, sementara makrofag menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , dan IL-6 yang memperkuat inflamasi dan mempercepat resorpsi tulang melalui aktivasi osteoklas. Peningkatan kadar sitokin ini, termasuk IL-17, berkontribusi terhadap inflamasi kronis, degradasi jaringan, dan kehilangan tulang. Oleh karena itu, penekanan terhadap jumlah sel radang dan mediator inflamasi sangat penting untuk menghentikan progresivitas periodontitis (Ranbhise *et al.*, 2025)

Periodontitis bisa diatasi dengan melakukan perawatan mekanis, seperti *scaling* dan *root planing* (SRP), yang biasanya dipadukan dengan obat-obatan antibiotik dan anti-inflamasi (Tamara *et al.*, 2019). Namun, perawatan menggunakan SRP saja tidak memberikan hasil yang optimal pada individu dengan periodontitis agresif (AgP) yang disebabkan oleh bakteri-bakteri berikut yaitu, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinomyces Comitans*, and *Tannerella forsythia* (Desyaningrum *et al.*, 2017). Antibiotik yang paling sering digunakan adalah metronidazole. Metronidazole efektif dalam membunuh *P. gingivalis*, namun dapat menimbulkan efek samping seperti mual, xerostomia, gangguan indera pengecap, kram perut, neurotoksisitas, sakit kepala, ataksia (gangguan koordinasi gerak), kejang, serta ensefalopati (penyakit otak). Oleh karena itu, penting untuk mencari alternatif lain yang lebih aman namun tetap efektif. Salah satu bahan alami yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi adalah daun singkong (*Manihot esculenta*).

Selama ini, banyak orang hanya mengenal daun sebagai sayuran atau bahan makanan. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa daun singkong juga memiliki manfaat sebagai antiinflamasi. Salah satu komponen utama yang ditemukan dalam daun singkong adalah flavonoid yang diduga memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi (Meilawaty *et al.*, 2019). Flavonoid ini bekerja dengan cara menghambat enzim *siklooksigenase* (COX) dan lipoksigenase untuk mengurangi peradangan, sementara saponin memiliki efek antiinflamasi yang serupa (Meilawaty *et al.*, 2020). Selain flavonoid dan saponin, daun singkong juga

mengandung senyawa lain seperti tanin, triterpenoid, dan vitamin C yang semuanya memiliki efek antibakteri dan antiinflamasi. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak daun singkong dengan dosis 179,2 mg/kgBB efektif menurunkan profil leukosit perifer pada tikus yang memiliki disfungsi ovarium dan periodontitis, serta dapat menghambat pertumbuhan bakteri *P. gingivalis* (Shita *et al.*, 2022).

Berdasarkan uraian di atas, ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) bekerja efektif untuk menurunkan jumlah sel radang. Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai potensi ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) dalam menurunkan jumlah sel radang neutrofil, makrofag, dan limfosit pada tikus periodontitis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka permasalahan yang dapat dirumuskan yaitu apakah ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) dapat digunakan dalam menurunkan jumlah sel radang pada tikus periodontitis?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis potensi ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) dalam menurunkan jumlah sel radang pada tikus periodontitis.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai potensi ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) dalam menurunkan jumlah sel radang pada tikus periodontitis.
2. Memberikan informasi ilmiah mengenai pemanfaatan daun singkong (*Manihot esculenta*) sebagai bahan alami dalam menurunkan jumlah sel radang pada model tikus periodontitis.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Singkong

Singkong adalah tanaman perdu yang tumbuh baik di wilayah pertanian. Daun mudanya berwarna hijau muda, sedangkan daun dewasa berwarna hijau tua dengan lima hingga tujuh helaian berbentuk lanset dan ujung meruncing. Tulang daun berwarna kuning di kedua sisi. Umbi singkong berbentuk silindris, memiliki kulit luar coklat tua, daging umbi putih, dan ketebalan korteks sekitar 2–3 mm. (Asiva Noor Rachmayani, 2015). Gambar dari daun singkong dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Daun Singkong (Mohidin *et al.*, 2023)

Tanaman singkong memiliki klasifikasi sebagai berikut (Wahyudi *et al*, 2023):

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Subdivisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Ordo	: <i>Euphorbiales</i>
Famili	: <i>Euphorbiaceae</i>
Genus	: <i>Manihot</i>
Spesies	: <i>Manihot esculenta Crantz</i>

2.1.1. Kandungan Daun Singkong

Daun singkong dapat dimanfaatkan sebagai antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan. Daun singkong memiliki banyak kandungan didalamnya yaitu air, fosfor, karbohidrat, kalsium, vitamin C, protein, lemak, zat besi, flavonoid, tanin, saponin, vitamin B, dan triterpenoid (Lisa Potti *et al.*, 2023). Daun singkong hingga

saat ini telah dimanfaatkan dalam proses penyembuhan luka, serta memiliki aktivitas sebagai agen antiinflamasi, antioksidan, antikanker, dan antimikroba (Laya & Koubala, 2020).

Flavonoid dapat berperan dalam mengurangi produksi radikal bebas dengan cara menghambat enzim prooksidan seperti *xantin oksidase*, lipoksigenase, dan *siklooksigenase*. Flavonoid dapat meningkatkan sistem imunomodulator dengan meningkatkan efektivitas proliferasi limfokin yang diproduksi oleh sel T, sehingga mampu merangsang sel fagositik untuk menjalankan respons fagositosis (Jumadin *et al*, 2023).

Saponin memiliki manfaat sebagai antimikroba dan antiinflamasi. Saponin dapat merusak struktur membran sel bakteri, membuatnya tidak stabil hingga akhirnya bakteri pecah atau lisis dan mati. Sebagai antiinflamasi, saponin menghambat aktivitas enzim *siklooksigenase* (COX) enzim yang terlibat dalam produksi senyawa proinflamasi dari asam arakidonat sehingga membantu mengurangi proses peradangan dalam tubuh (Tugiyanti *et al*, 2019).

Tanin memiliki aktivitas antimikroba dengan cara mengganggu struktur dan permeabilitas membran sel bakteri, sehingga menghambat pertukaran zat penting yang akhirnya menghambat pertumbuhan atau menyebabkan kematian bakteri (Jumadin *et al*, 2023).

2.2 Periodontitis

2.2.1. Definisi Periodontitis

Periodontitis merupakan kondisi peradangan kronis yang memengaruhi jaringan lunak dan keras di sekitar gigi, serta menyebabkan kerusakan progresif pada struktur jaringan periodontal (Wang & Chen, 2023). Periodontitis kronis merupakan salah satu jenis periodontitis yang paling sering ditemukan. Penyakit ini biasanya berkembang secara perlahan yang berkaitan dengan penumpukan plak serta kalkulus di sekitar gigi. Meskipun progresinya cenderung lambat, dalam beberapa kasus dapat muncul fase kerusakan jaringan yang berlangsung lebih cepat. Percepatan ini bisa dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti kondisi lokal rongga

mulut, penyakit sistemik, atau faktor lingkungan yang mengganggu keseimbangan alami antara tubuh dan bakteri penyebab penyakit (Susanti *et al*, 2021).

2.2.2. Etiologi Periodontitis

Periodontitis umumnya bermula dari terbentuknya plak, yaitu lapisan tipis yang menempel pada permukaan gigi dan dipenuhi oleh berbagai mikroorganisme. Plak memiliki bakteri-bakteri patogen di dalamnya, seperti *Porphyromonas gingivalis*, yang berperan penting dalam memicu proses peradangan. Ketika bakteri ini berinteraksi dengan sistem kekebalan tubuh, respons yang terjadi dapat menimbulkan kerusakan bertahap pada jaringan periodontal (Andriani dan Chairunnisa, 2019).

Periodontitis dapat disebabkan oleh faktor lain, seperti kebiasaan merokok, kebersihan mulut yang kurang terjaga, serta kondisi sistemik tertentu. Perubahan hormon pada masa pubertas, kehamilan, menopause, proses penuaan, kekurangan vitamin, diabetes melitus, dan penyakit kronis lainnya dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit ini. Zat kimia yang terkandung dalam rokok dapat menghambat aliran darah ke jaringan gusi dan melemahkan sistem kekebalan tubuh, sehingga tubuh menjadi lebih rentan terhadap infeksi di sekitar gigi. Sementara itu, kebiasaan tidak menjaga kebersihan mulut, seperti jarang menyikat gigi, memungkinkan penumpukan plak yang pada akhirnya memicu peradangan pada jaringan periodontal (Putri *et al.*, 2024).

2.2.3. Patogenesis Periodontitis

Infeksi mikroba dalam biofilm gigi oleh patogen periodontal terutama spesies spesifik Gram negatif anaerob yang dikenal sebagai *red complex* menyebabkan peradangan kronis. Bakteri *red complex* ini mencakup *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, dan *Treponema denticola*, yang umumnya ditemukan dalam poket periodontal yang dalam pada pasien periodontitis. Lipopolisakarida (LPS) beserta faktor virulensi lainnya yang dihasilkan oleh patogen ini akan menstimulasi makrofag serta sel-sel inflamasi dan konstituen lainnya pada inang, sehingga memicu produksi berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan *prostaglandin E2* (PGE2).

Kehadiran sitokin proinflamasi dan faktor virulensi lain ini kemudian merangsang produksi *matrix metalloproteinases* (MMPs) oleh makrofag, fibroblas, sel epitel junctional, dan neutrofil. *Matrix metalloproteinases* yang dihasilkan ini berperan dalam penghancuran serabut kolagen pada jaringan periodontal, terutama ligamen periodontal. Selain itu, sitokin proinflamasi juga menginduksi ekspresi *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand* (RANK-L) pada osteoblas dan sel T helper. RANK-L yang dihasilkan kemudian berinteraksi dengan RANK pada prekursor osteoklas, yang memicu pembentukan dan pematangan osteoklas. Osteoklas yang telah matang ini akan menyebabkan terjadinya proses destruksi tulang alveolar (Kwon *et al*, 2021).

2.2.4. Gambara Klinis Periodontitis

Secara klinis, periodontitis terlihat dari perubahan pada jaringan gusi. Gusi tampak memerah, membengkak, dan mudah berdarah, terutama saat menyikat gigi atau saat diperiksa. Salah satu tanda khasnya adalah terbentuknya poket periodontal, yaitu ruang di antara gusi dan gigi yang semakin dalam karena jaringan epitel gusi bergeser ke arah akar akibat penumpukan plak di bawah garis gusi. Kedalaman poket ini biasanya lebih dari 2 mm dan area sekitarnya tampak kemerahan hingga kebiruan. Bagian tepi gusi bisa membengkak sampai menutupi sebagian mahkota gigi. Saat disentuh dengan alat pemeriksaan, area ini terasa nyeri dan cenderung berdarah. Pada kasus yang lebih parah, gigi bisa menjadi goyang, terlihat lebih panjang karena gusi mengalami resesi, berpindah posisi, dan akar gigi mulai tampak karena gusi mengalami penurunan (Putri *et al.*, 2024). Gambaran klinis dari periodontitis dapat dilihat pada gambar 2.2



Gambar 2. 2 Gambaran Klinis Periodontitis (Kwon *et al*, 2021)

2.3 *Porphyromonas gingivalis*

2.3.1. Klasifikasi dan Morfologi *Porphyromonas gingivalis*

Porphyromonas gingivalis menjadi salah satu agen etiologi utama dalam proses patogenesis dan perkembangan inflamasi pada penyakit periodontal. *Porphyromonas gingivalis* merupakan bakteri Gram negatif anaerob. Bakteri ini ditemukan pada 85,75% sampel plak subgingiva dari pasien dengan periodontitis kronis. Bakteri ini tidak memiliki kemampuan bergerak, tidak memfermentasi gula (*asakrolitik*), berbentuk batang, bersifat obligat anaerob, dan membentuk koloni berwarna hitam pada media agar darah (How *et al.*, 2016).

Berdasarkan *Integrated Taxonomic Information System* (ITIS) klasifikasi *Porphyromonas gingivalis*, sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Bacteria</i>
Divisi	: <i>Bacteroidetes</i>
Kelas	: <i>Bacteroides</i>
Ordo	: <i>Bacteroidales</i>
Famili	: <i>Porphyromonadaceae</i>
Genus	: <i>Porphyromonas</i>
Spesies	: <i>Porphyromonas gingivalis</i>

2.3.2. Mekanisme *Porphyromonas gingivalis* dalam Meningkatkan Jumlah Sel Radang pada Proses Inflamasi

Porphyromonas gingivalis merupakan patogen utama yang berperan dalam perkembangan periodontitis kronis melalui kemampuannya dalam menginduksi respons inflamasi yang kuat. Infeksi *P. gingivalis* terbukti meningkatkan jumlah sel radang di jaringan periodontal (Bi *et al.*, 2023). Mekanisme patogenesis periodontitis yang disebabkan oleh *P. gingivalis* diawali pada fase infeksi akut, ditandai dengan kolonisasi bakteri tersebut di area subgingiva. Bakteri anaerob Gram negatif, *P. gingivalis* memiliki LPS yang berperan dalam mengaktifasi TLR pada sel epitel gingiva, fibroblas, dan sel dendritik, sehingga memicu pelepasan berbagai mediator inflamasi. Aktivasi ini menstimulasi produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, serta RANKL yang berfungsi merekrut dan mengaktifasi sel-sel imun bawaan. Pada tahap ini, terjadi infiltrasi

sel-sel imun akut seperti, neutrofil, monosit, sel *natural killer* (NK) eosinofil (respon alergi dan parasit), and *mast cell (releasing histamine)* yang terlibat dalam proses fagositosis serta pelepasan ROS dan enzim proteolitik. Aktivitas ini menyebabkan kerusakan jaringan epitel dan mempermudah invasi bakteri lebih lanjut. Respons inflamasi yang tidak terselesaikan, proses berlanjut ke fase kronis yang ditandai oleh keterlibatan sistem imun adaptif, khususnya aktivasi makrofag, limfosit T dan B. Dalam fase ini, sel Th17 mendominasi dan memproduksi IL-17 secara terus-menerus, yang memperkuat respons inflamasi. Sitokin seperti IL-6, TNF- α , dan RANKL kemudian menginduksi aktivitas osteoklas, yang mengarah pada resorpsi tulang alveolar dan hilangnya perlekatan klinis. Perpindahan dari fase akut ke kronis ini merupakan hasil akumulasi proses inflamasi yang berkelanjutan. Sel-sel imun bawaan seperti neutrofil, monosit, dan sel NK mendominasi pada fase akut, sedangkan pada fase kronis terjadi dominasi makrofag, sel T (Th1, Th2, Th17, dan Treg) berfungsi sebagai pengatur respons imun secara keseluruhan serta sel B yang berperan dalam memproduksi antibodi untuk menetralkan patogen seperti bakteri dan virus sekresi sitokin, aktivasi osteoklas, dan respon imun spesifik (Martínez-García dan Hernández-Lemus, 2021).

2.4 Inflamasi

Inflamasi merupakan mekanisme pertahanan fisiologis yang kompleks dan terkoordinasi, yang terjadi sebagai respons terhadap kerusakan jaringan akibat trauma fisik, agen kimia berbahaya, atau invasi mikroorganisme. Tujuan utama dari proses inflamasi ini adalah untuk menginaktivasi atau mengeliminasi agen penyebab kerusakan, menetralkan zat iritan, serta memulai proses regenerasi dan penyembuhan jaringan (Kumar *et al.*, 2018).

2.4.1. Inflamasi Akut

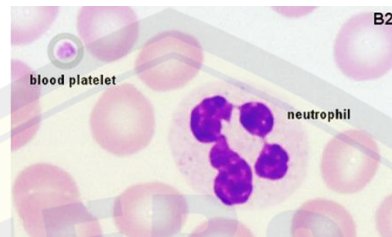
Inflamasi akut merupakan respons cepat terhadap infeksi atau cedera. Ciri utamanya adalah terbentuknya edema akibat keluarnya cairan dan protein plasma, serta migrasi leukosit terutama neutrofil ke area cedera. Komponen utamanya meliputi dilatasi pembuluh darah, peningkatan permeabilitas vaskular, dan

pergerakan leukosit ke jaringan yang terinfeksi untuk mengeliminasi agen penyebab inflamasi (Kumar *et al.*, 2018).

a. Neutrofil

Neutrofil atau *leukosit polimorfonuklear* (PMN) merupakan jenis leukosit yang paling umum ditemukan dalam apusan darah, yaitu sekitar 60% dari total leukosit (berkisar antara 50% hingga 70%). Inti selnya terbagi menjadi 3 hingga 5 lobus yang dihubungkan oleh kromatin tipis. Jumlah lobus akan meningkat seiring pertambahan usia sel, dengan sel yang lebih tua dapat memiliki hingga 7 lobus. Sitoplasma neutrofil mengandung dua jenis granula yang hanya tampak samar atau tidak terlihat jelas dalam pengecatan karena memiliki sifat netral terhadap pewarna (Gambar 2.4). Neutrofil berperan dalam mengenali dan mengeliminasi patogen, terutama bakteri dan jamur, serta berperan dalam regulasi imunitas dan proses inflamasi. Sel ini memiliki kemampuan untuk melepaskan *neutrophil extracellular traps* (NETs). Peran baru neutrofil yang telah diidentifikasi menunjukkan bahwa neutrofil juga berkontribusi dalam perlindungan terhadap patogen intraseluler seperti virus dan *Mycobacterium*. Selain itu, neutrofil juga terlibat dalam respon imun adaptif, memediasi jalur alternatif dari reaksi anafilaksis sistemik, serta berpartisipasi dalam reaksi alergi pada kulit. Namun, aktivasi neutrofil yang tidak tepat dapat menyebabkan kerusakan jaringan, terutama pada kondisi autoimun atau inflamasi yang berlebihan (Hill, M.A, 2025). Neutrofil juga berperan dalam fagositosis patogen, proses fagositosis oleh neutrofil diawali dengan pengenalan dan perlekatan (recognition and attachment) antara neutrofil dan patogen. Pada tahap ini, mikroorganisme umumnya telah mengalami opsonisasi, yaitu dilapisi oleh molekul opsonin seperti imunoglobulin G (IgG) dan komplemen (C3b). Opsonisasi meningkatkan afinitas interaksi antara patogen dan neutrofil sehingga mempermudah proses fagositosis. Neutrofil mengenali patogen teropsonisasi melalui reseptor permukaan sel, terutama reseptor Fc γ (Fc γ R) yang berikatan dengan IgG dan reseptor komplemen (CR1, CR3) yang berikatan dengan fragmen komplemen. Ikatan ini memicu aktivasi sinyal intraseluler, termasuk aktivasi tirosin kinase dan reorganisasi sitoskeleton aktin, yang merupakan langkah krusial dalam

inisiasi fagositosis. Setelah terjadi perlekatan yang stabil, membran plasma neutrofil mulai membentuk pseudopodia yang mengelilingi patogen. Proses ini merupakan bagian dari uptake yang dimediasi reseptor, di mana patogen secara bertahap ditelan oleh membran sel.



Gambar 2. 3 Neutrofil (Hill, M.A, 2025)

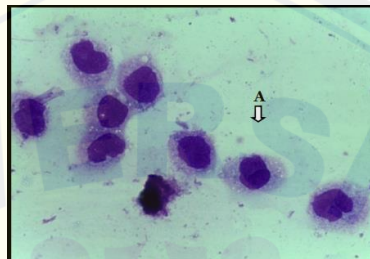
2.4.2. Inflamasi Kronis

Inflamasi kronis terjadi akibat paparan berkepanjangan oleh agen inflamasi yang dapat disebabkan oleh infeksi patogen yang menetap, kanker, atau penyakit autoimun dengan aktivitas antigenik yang terus merangsang sel T. Kondisi ini ditandai dengan penumpukan dan aktivasi makrofag, limfosit, serta fibroblas yang menggantikan jaringan normal maupun yang rusak (Brunton *et al*, 2018).

a. Makrofag

Makrofag merupakan *fagosit mononuklear* yang tersebar luas di seluruh jaringan tubuh dan berperan penting dalam proses perkembangan, mempertahankan *homeostasis*, serta menjalankan respon imun bawaan dan adaptif. Karakter fisiologis makrofag bersifat dinamis dan dapat berubah sesuai dengan lingkungan tempat mereka berada serta jenis rangsangan lokal yang diterima. Makrofag jaringan dapat berasal dari diferensiasi monosit. Monosit sendiri terbentuk dari sel progenitor di sumsum tulang melalui tahap perkembangan monoblast dan promonosit sebelum dilepaskan ke dalam sirkulasi darah. Setelah bermigrasi ke jaringan, monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag. Di dalam jaringan, makrofag dapat mengalami aktivasi sebagai respons terhadap rangsangan tertentu, sehingga memodifikasi aktivitas fisiologisnya sesuai kebutuhan imunologis (Susanti, 2015).

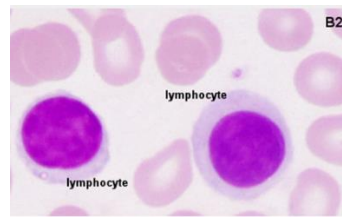
Makrofag merupakan sel mononuklear yang memiliki kemampuan untuk berfusi dengan sesama makrofag, membentuk sel multinukleus berukuran besar yang dikenal sebagai *giant cells*. Ukuran makrofag berkisar antara 10 hingga 30 μm dengan morfologi yang tidak teratur. Nukleusnya berbentuk oval atau menyerupai ginjal, terletak secara *eksentrik*, berukuran besar, dan berwarna ungu kebiruan. Sitoplasma makrofag tampak berwarna merah terang pada pewarnaan histologis (Gambar 2.5) (Abbas, 2014).



Gambar 2. 4 Makrofag (Fristiohady *et al.*, 2019)

b. Limfosit

Limfosit merupakan salah satu komponen utama dalam sistem imun adaptif yang terdiri atas berbagai sub tipe dengan morfologi yang bervariasi. Jenis limfosit yang paling umum ditemukan adalah *small noncleaved lymphocytes*, yang tampak sebagai sel kecil dengan nukleus bulat, kromatin padat berwarna gelap, dan sitoplasma yang sangat sedikit. Sel-sel ini dapat dijumpai pada limfosit memori, sel NK, sel B zona mantel, serta sel T *folikular helper*. Jenis lainnya adalah *centrocytes*, yaitu sel B dari pusat germinal yang berukuran kecil hingga sedang dengan bentuk nukleus memanjang atau menyerupai gelendong, kromatin halus, dan sitoplasma yang sedikit. Berbeda dengan itu, *centroblasts* memiliki ukuran lebih besar, nukleus bulat tanpa celah, serta nukleolus yang mencolok, multipel, dan terletak di perifer, mencerminkan aktivitas proliferasi yang tinggi. Selain itu, terdapat pula *immunoblasts*, yaitu limfosit besar dengan nukleus bulat, satu nukleolus sentral yang besar, dan sitoplasma sedang, sel ini menunjukkan aktivitas imunologi tinggi dan biasanya ditemukan pada respons imun aktif atau kondisi neoplastik (Puspitasari & Aliviameita, 2019). Gambaran histologis dari makrofag dapat dilihat pada Gambar 2.6.



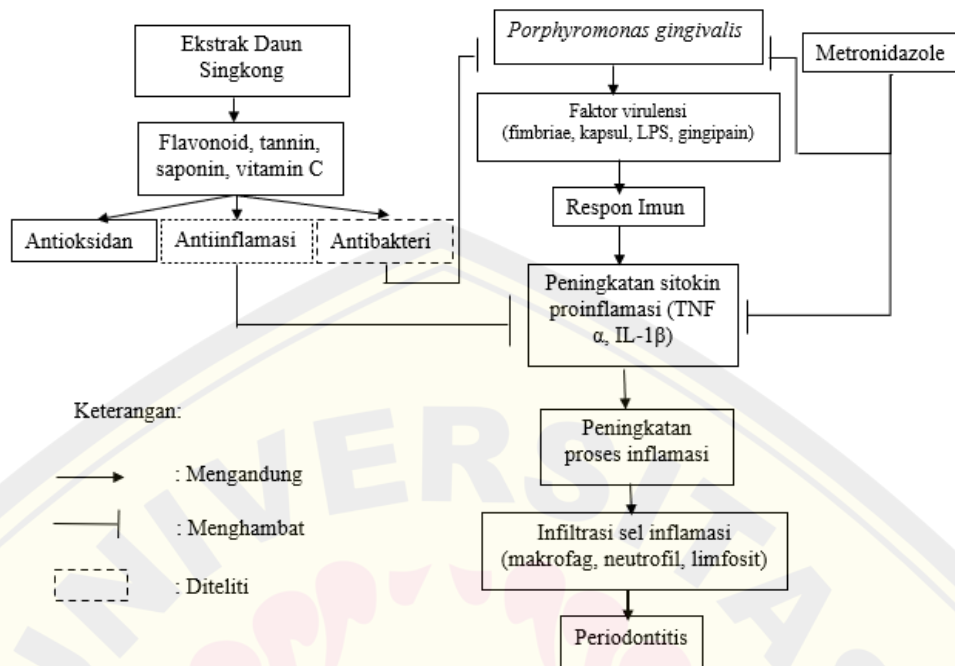
Gambar 2. 5 Limfosit (Hill, M.A., 2025)

2.5 Metronidazole

Metronidazole suatu senyawa 5-nitroimidazole yang juga bersifat amebisida, memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri anaerob obligat Gram negatif seperti *Porphyromonas gingivalis* (MSA *et al*, 2020). Efek metronidazole terhadap patogen anaerob periodontal dalam pengobatan pasien periodontitis telah dinyatakan efektif dalam mengeliminasi *P. gingivalis* dari poket periodontal. Sebagai *prodrug*, metronidazole tidak aktif hingga gugus nitronya direduksi dalam kondisi rendah oksigen, seperti pada lingkungan dan jaringan periodontal. Setelah diserap oleh patogen periodontal seperti *P. gingivalis*, metronidazole akan berikatan secara non spesifik dengan DNA bakteri, menyebabkan kerusakan DNA, gangguan fungsi DNA, dan akhirnya destruksi mikroorganisme (Serbanescu *et al.*, 2022).

Metronidazole, selain sebagai agen antimikroba, juga memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi. Mekanisme kerjanya yaitu dengan penurunan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, serta penghambatan adhesi dan migrasi leukosit ke jaringan yang meradang. Metronidazole juga mampu mengurangi produksi ROS oleh neutrofil dan menurunkan aktivitas makrofag serta proliferasi limfosit. Efek ini mendukung perannya dalam menekan inflamasi akut maupun kronis, termasuk pada kondisi seperti periodontitis, kolitis, *rosacea*, dan gangguan autoimun (Kazkayasi dan Telli, 2022).

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. 6 Kerangka Konsep

2.7 Penjelasan Kerangka Konsep

Porphyromonas gingivalis memiliki faktor virulensi, diantaranya yaitu fimbriae, kapsul, LPS, gingipain yang dapat memicu produksi berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan PGE2. Kehadiran sitokin proinflamasi dan faktor virulensi ini menyebabkan COX-2 meningkat dan akan meningkatkan sintesis PGE2. Peningkatan sintesis PGE2 menyebabkan peningkatan vasodilatasi dan permeabilitas endothelium yang berakibat meningkatkan proses inflamasi dan infiltrasi sel inflamasi (Kwon *et al*, 2021).

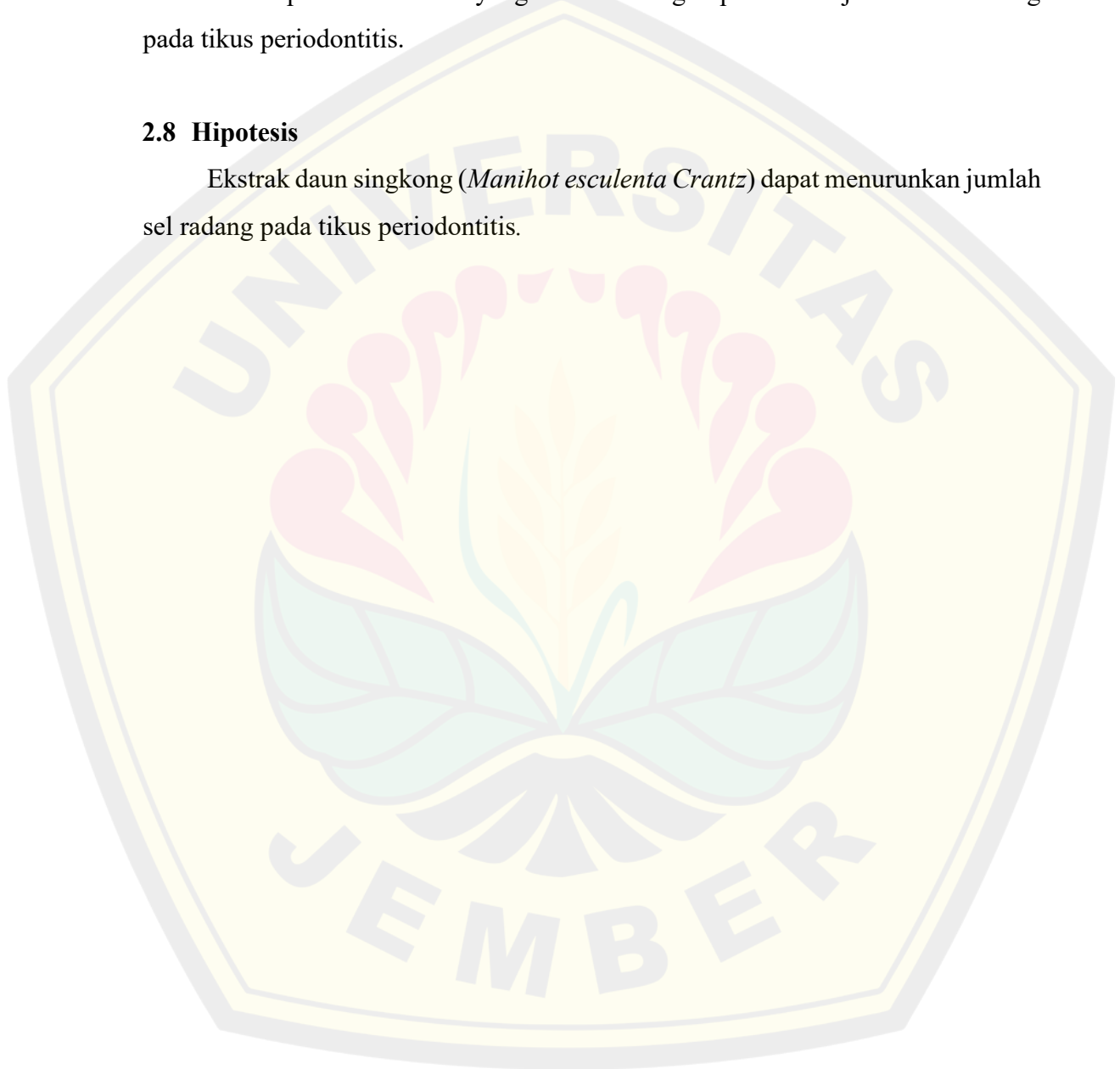
Metronidazole bersifat antibakteri dan antiinflamasi, memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri anaerob obligat Gram negatif seperti *P. gingivalis*. Namun pemberian dosis sistemik dalam jangka waktu yang panjang dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi antibiotik dan efek samping obat yang merugikan seperti mual dan diare (Cangara dan Thahir, 2024).

Salah satu alternatif bahan alami yang dapat dijadikan sebagai terapi periodontitis adalah daun singkong. Daun singkong memiliki kandungan flavonoid, tanin, dan saponin yang dimanfaatkan sebagai antibakteri, antiinflamasi, dan

antioksidan (Laya dan Koubala, 2020). Flavonoid dan saponin menghambat aktivitas enzim COX enzim yang terlibat dalam produksi senyawa proinflamasi dari asam arakidonat sehingga membantu mengurangi proses peradangan dalam tubuh (Tugiyanti *et al*, 2019). Pemberian ekstrak daun singkong pada model tikus periodontitis diharapkan berpotensi sebagai antibakteri dan antiinflamasi dalam menurunkan proses inflamasi yang ditandai dengan penurunan jumlah sel radang pada tikus periodontitis.

2.8 Hipotesis

Ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) dapat menurunkan jumlah sel radang pada tikus periodontitis.



BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris yang bertujuan menguji hubungan sebab akibat melalui pemberian perlakuan pada satu kelompok dan membandingkannya dengan kelompok kontrol (Notoadmodjo, 2018).

3.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini menggunakan *the post test only control group design*. Rancangan ini membantu peneliti memahami sejauh mana suatu perlakuan memberikan efek dengan membandingkan hasil pada kelompok yang mendapat intervensi dan kelompok yang tidak, sehingga dampaknya bisa dinilai secara lebih jelas dan terukur (Notoadmodjo, 2018).

3.3 Tempat Penelitian

1. Pembuatan *etichal clearance* dilakukan di Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember
2. Identifikasi tanaman daun singkong dilakukan di UPT. Pengembangan Pertanian Terpadu, Politeknik Negeri Jember.
3. Pembuatan ekstrak daun singkong dilakukan di Laboratorium Bioscience, RSGM Universitas Jember.
4. Perlakuan dan pengamatan pada hewan coba dilaksanakan di Laboratorium Kedokteran Gigi Dasar, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember.

3.4 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli – November 2025.

3.5 Identifikasi Variabel Operasional

3.5.1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) 179,2 mg/kgBB.

3.5.2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah jumlah sel radang pada model tikus periodontitis.

3.5.3. Variabel Terkendali

- a. Kriteria sampel penelitian hewan coba yaitu galur tikus, jenis kelamin, berat badan, dan kondisi fisik.
- b. *Phorphyromonas gingivalis* 0,05 ml
- c. Ekstrak daun singkong diberikan 2x sehari selama 7 hari secara per oral
- d. Dosis Metronidazole diberikan 2x sehari selama 7 hari secara per oral sebanyak 2,25 mg/kgBB
- e. Ukuran kandang 40cm x 60 cm x 15 cm dengan ventilasi yang cukup. Satu kandang berisi 3 tikus dan dibersihkan setiap sehari sekali
- f. Tindakan atau perlakuan pada hewan coba.

3.6 Definisi Operasional Penelitian

3.6.1. Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta Crantz*)

Ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) merupakan sediaan kental yang diperoleh melalui proses maserasi tanpa pemanasan, dengan pelarut etanol 96% sehingga mampu mempertahankan kestabilan senyawa aktif di dalamnya. Pemberian ekstrak dilakukan secara oral pada kelompok perlakuan dengan dosis 179,2 mg/kg berat badan sebanyak dua kali sehari selama 7 hari.

3.6.2. Model Tikus Periodontitis

Model periodontitis pada tikus dibuat dengan menginduksi *P. gingivalis* (ATCC 33277, Medimark, Perancis) melalui injeksi sebanyak 0,05 ml suspensi bakteri ke dalam sulkus gingiva di area distobukal dan distolingual molar pertama rahang bawah kiri yang diulang setiap tiga hari selama dua minggu.

3.6.3. Jumlah Sel Radang

Jumlah sel radang merupakan hasil dari perhitungan jumlah sel neutrofil, makrofag dan limfosit. Pengamatan mikroskopis dilakukan pada sediaan jaringan terhadap 5 lapang pandang dengan pembesaran 1000x menggunakan mikroskop cahaya oleh tiga pengamat dan satu ahli. Karakteristik dari neutrofil yaitu inti selnya terbagi menjadi 3 hingga 5 lobus yang dihubungkan oleh kromatin tipis, sitoplasma neutrofil mengandung dua jenis granula yang hanya tampak samar atau tidak terlihat jelas dalam pengecatan karena memiliki sifat netral terhadap pewarna. Karakteristik dari makrofag yaitu berukuran besar yang dikenal sebagai *giant cells*. Ukuran makrofag berkisar antara 10 hingga 30 μm dengan morfologi yang tidak teratur. Nukleusnya berbentuk oval atau menyerupai ginjal, terletak secara eksentrik, berukuran besar, dan berwarna ungu kebiruan. Sitoplasma makrofag tampak berwarna merah terang pada pewarnaan histologis. Karakteristik dari limfosit yaitu nukleus besar, bulat atau cekung/berlekuk, dengan kromatin padat dan kasar, sitoplasma sedikit, basofilik (biru muda/kebiruan), dan hampir tanpa granula, serta ukuran bervariasi (kecil 6-9 μm , besar 12-15 μm).

3.7 Populasi dan Sampel

3.7.1. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar jantan dan belum pernah digunakan untuk penelitian.

3.7.2. Kriteria Sampel

- a. Tikus Galur Wistar.
- b. Umur 2-3 bulan.
- c. Berat badan \pm 200-250 gram.
- d. Jenis kelamin jantan.
- e. Tikus dalam keadaan sehat, ditandai dengan gerakan aktif oleh tikus.

3.7.3. Besar Sampel Penelitian

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian dihitung menggunakan rumus berikut (Daniel, 2005) :

$$n \geq \frac{Z^2 \sigma^2}{d^2}$$

Keterangan:

n = jumlah sampel minumun

σ = standar deviasi sampel

d = kesalahan yang masih dapat ditoleransi, diasumsikan $d = \sigma$

Z = konstanta pada tingkat kesalahan tertentu, jika $\alpha = 0,05$, maka $Z = 1,96$

Perhitungan:

$$n \geq \frac{Z^2 \sigma^2}{d^2}, \text{ diasumsikan } d = \sigma, \text{ maka } n = Z^2$$

$$n \geq (1,96)^2$$

$$n \geq 3,84$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan hasil perhitungan tersebut, jumlah minimal sampel yang diperlukan dalam setiap kelompok penelitian adalah 4 ekor tikus, sehingga total keseluruhan sampel yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 16 ekor tikus.

3.8 Alat dan Bahan Penelitian

3.8.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang tikus termasuk tempat makan dan minum, *tuberculine syringe (Cosmo Med)*, neraca digital (*Adam*), mikroskop cahaya (*Olympus*), *handscoon (SafeGlove)*, sonde lambung, tabung reaksi (*Duran, Germany*), gelas ukur (*Duran, Germany*), spatula (*Duran, Germany*), masker (*Onemed*), *blender (Miyako)*, *shaker (Vortex)*, *rotary evaporator (Heidolph)*, pipet digital (*Socorex*), inkubator (*Binder*), oven (*Binder*), sonde (*Dentica Stainless Steel*), *pinset (Dentica Stainless Steel)*, *scalpel (Dentica Stainless Steel)*, *surgical blade (Gea Medical)*, *rat dental chair*, gunting bedah (*Onemed*), *needle 30 gauge (BD PrecisionGlideTM Needle)*, lampu spiritus, *microtom (Tissue-Tek, Jepang)*, kayu berukuran 2x2 cm, *object glass (Sail Brand)* dan *deck glass (OneLab)*, *waterbath (Memmer)*, *histology slide tissue warmer (Tissue-Tek, Jepang)*, kompor listrik (*Maspion*), dan kuas kecil.

3.8.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 16 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur Galur Wistar, makanan tikus, bakteri *Phorphyromonas*

gingivalis (ATCC 33277, Medimark, Perancis), antibiotik metronidazole bubuk 22,5 mg, aquadest steril, media BHI-A, media BHI-B, eter, CMC-Na 0,5%, propilen glikol, NaCL 0,9%, ketamin 120-150 mg/kgBB, ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta C.*) 172,9 mg/kgBB, *buffer neutral formalin* 10%, *xylol*, alkohol, *embedding, paraffin, mayer egg albumin*, minyak emersi, pewarnaan *hematoxilin-eosin* (HE), entelan.

3.9 Prosedur Penelitian

3.9.1. *Ethical Clearence*

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik (*ethical clearance*) terkait prosedur perlakuan terhadap hewan coba dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dengan No. 3219/UN25.8/KEPK/DL/2025.

3.9.2. Persiapan Hewan Coba

Hewan coba menjalani proses aklimatisasi selama satu minggu sebelum pemberian perlakuan, guna memungkinkan tikus beradaptasi terhadap lingkungan kandang dan jenis pakan yang diberikan.

3.9.3. Pembagian Kelompok Perlakuan

Hewan coba dalam penelitian dibagi menjadi empat kelompok, yaitu:

1. Kelompok kontrol (K) adalah kelompok tikus baseline, tikus tidak dilakukan induksi *P. gingivalis*, tidak diberi ekstrak daun singkong maupun metronidazole.
2. Kelompok K- adalah kelompok kontrol negatif, tikus diinduksi *P. gingivalis* dan diberi aquades.
3. Kelompok K+ adalah kelompok kontrol positif, tikus diinduksi *P. gingivalis* dan diberi metronidazole 2,25 mg/kgBB secara per oral.
4. Kelompok KE adalah kelompok tikus yang diinduksi *P. gingivalis* dan diberi ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta C.*) 179,2 mg/kgBB.

Semua hewan coba akan dilakukan euthanasia pada hari ke 8.

3.9.4. Pembuatan Suspensi *Porphyromonas gingivalis*

Suspensi bakteri *P. gingivalis* disiapkan dengan mengambil 4–5 ose koloni dari biakan pada media MHA, kemudian dimasukkan ke dalam 10 mL media BHI-

B dan diinkubasi dalam inkubator CO₂ pada suhu 37°C selama 24 jam. Setelah inkubasi, suspensi bakteri dilarutkan dalam 3 mL larutan NaCl fisiologis 0,9% dan disesuaikan kekeruhannya dengan standar McFarland 0,5, setara dengan konsentrasi bakteri sebesar $1,5 \times 10^8$ CFU/mL. Kontrol negatif berupa DMSO 1% diperoleh dengan melarutkan 1 mL DMSO 99% ke dalam 100 mL akuades steril (Putri *et al.* 2023).

3.9.5. Pembuatan Model Tikus Periodontitis

Pembuatan model hewan tikus periodontitis dilakukan dengan menempatkan tikus jantan galur Wistar dalam ruangan steril yang disinari *UV portable*. Induksi *P. gingivalis* diberikan melalui injeksi sebanyak 0,05 ml ke sulkus gingiva distobukal dan distolingual molar pertama rahang bawah kiri setiap tiga hari selama dua minggu menggunakan jarum 30 gauge. Secara klinis, tikus yang mengalami periodontitis akan menunjukkan pembengkakan dan kemerahan pada gingiva, sementara dalam radiograf akan tampak radiolusensi pada puncak tulang alveolar yang menandakan terjadinya resorpsi tulang (Shita *et al.*, 2022).

3.9.6. Pembuatan Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta C.*)

Ekstrak daun singkong dibuat menggunakan metode maserasi. Daun singkong yang digunakan berasal dari daerah Kreongan, Kabupaten Jember. Daun singkong yang dipetik adalah daun ke-5 untuk menghindari tingginya kadar sianida pada daun yang masih terlalu muda. Daun singkong kemudian dicuci, dipotong kecil-kecil, dan dikeringkan dengan cara ditempatkan di ruangan bersuhu ruang yang tidak terkena sinar matahari langsung selama kurang lebih 2 hari, lalu dikeringkan menggunakan oven pada suhu 40°C selama 24 jam. Setelah kering, daun singkong ditimbang, ditumbuk, dan disaring menggunakan ayakan 80 mesh hingga menjadi serbuk halus. Serbuk tersebut kemudian dimaserasi dengan etanol 96% dengan perbandingan simplisia dan pelarut 1:6 selama 3 hari dan diaduk setiap jam selama 24 jam. Selanjutnya, larutan dikentalkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C dengan kecepatan 90 rpm hingga diperoleh ekstrak daun singkong (Shita *et al.*, 2022).

3.9.7. Perhitungan Dosis Ekstrak Daun Singkong

Dosis yang digunakan dalam penelitian ini sesuai dengan dosis penelitian terdahulu oleh (Meilawaty *et al.*, 2020) yaitu 179,2 mg/kgBB. Pemberian ekstrak untuk 1 kali sondasi tikus akan mengandung: 1 ml aquades ~ 8,96 mg ekstrak daun singkong ~ 10 mg propilen glikol. Perhitungan dosis ekstrak daun singkong dapat dilihat pada Lampiran 1.

3.9.8. Pemberian Ekstrak Daun Singkong

Setelah tikus diinduksi *P. gingivalis* dan mengalami periodontitis, maka tahap selanjutnya pemberian ekstrak daun singkong dengan dosis 179,2 mg/kgBB yang diberikan secara per oral setiap 2 kali sehari selama 7 hari dengan menggunakan sonde lambung.

3.9.9. Pemberian Metronidazole

Pemberian dosis metronidazole ditentukan berdasarkan perhitungan konversi dosis manusia ke hewan coba. Perhitungan konversi dosis hewan ke manusia oleh Laurence & Bacharach (1964) disajikan pada Tabel 3.1. Pemberian metronidazole mengandung: 1 ml aquades ~ 2,25 mg metronidazole ~ 5 mg CMC 0,5%. Perhitungan dosis pemberian metronidazole dapat dilihat pada lampiran 2.

Tabel 3. 1 Tabel Konversi Dosis

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmut 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 1,5 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,23	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmut 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 1,5 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,43	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,1	0,22	1,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

(Sumber: Laurence & Bacharach (1964) dalam (Martina *et al.*, 2019))

3.9.10. Pengambilan Sampel Penelitian

Sampel penelitian diperoleh melalui prosedur pembedahan setelah hewan uji menjalani proses *euthanasia* pada hari ke 8. Euthanasia dilakukan dengan injeksi secara *intraperitoneum* (IP) menggunakan ketamin HCL dengan dosis 120-150 mg/kgBB dengan *syringe* 1 ml dan *needle* 5-8 inci. Tikus diposisikan dengan kepala lebih rendah daripada abdomen (posisi tikus menungging) dengan sudut jarum 45°. Setelah itu, ditunggu selama 2-5 menit. Setelah itu, dilakukan pemeriksaan denyut jantung dan pernapasan (Ardana, 2015). Apabila tikus tidak bernapas, maka pembedahan bisa dilakukan. Pengambilan jaringan gingiva dengan pemotongan arah bukolingual. Jaringan tersebut kemudian dimasukkan ke dalam *buffer formalin* 10% selama 24 jam agar tidak rusak. Jaringan yang diambil untuk preparat adalah gigi dan gingiva dari tikus dan akan dilakukukan penelitian pada gingiva saja.

3.9.11. Tahap Dekalsifikasi Jaringan

Setelah jaringan difiksasi selama 24 jam dalam larutan *buffer formalin*, proses dilanjutkan dengan dekalsifikasi menggunakan larutan asam *formic* 10% selama 14 hari (Indrawati, 2017).

3.9.12. Pembuatan Sediaan Histologi

Proses pembuatan preparat histologis dimulai melalui tahapan dehidrasi, clearing, dan impregnasi. Tahap dehidrasi dilakukan dengan merendam jaringan selama satu jam dalam larutan alkohol bertingkat, dimulai dari konsentrasi 70%, 80%, 90%, hingga alkohol absolut (100%) sebanyak tiga tahap, dengan tujuan menghilangkan seluruh kandungan cairan dalam jaringan agar dapat diisi parafin saat pembuatan blok preparat. Setelah itu, jaringan menjalani tahap *clearing* dengan perendaman dalam larutan *xylol* I, II, dan III masing-masing selama satu jam untuk menggantikan alkohol dengan *xylol* yang dapat berikatan dengan parafin, sehingga jaringan menjadi transparan dan dapat diamati secara mikroskopis. Selanjutnya, jaringan dimasukkan ke dalam parafin murni I, II, dan III dalam oven bersuhu 60°C selama satu jam masing-masing untuk tahap impregnasi atau infiltrasi parafin. Tahapan ini diikuti oleh proses lanjutan dalam pembuatan preparat histologis (Ravif, 2016 dan Larasati *et al.*, 2020).

a. Pembuatan blok (*embedding*)

Proses pembuatan blok dilakukan dengan melelehkan parafin pada suhu 56–58°C, kemudian menuangkan sedikit parafin ke dalam cetakan (*cassette*) yang telah diolesi gliserin untuk mempermudah pelepasan blok setelah mengeras. Potongan jaringan organ dimasukkan secara perlahan ke dalam cetakan dan diposisikan tepat di atas permukaan parafin awal, lalu dituang kembali parafin hingga seluruh bagian organ terendam. Setelah parafin mengeras, blok dilepaskan dari cetakan dan disimpan dalam *freezer* sebelum memasuki tahap pemotongan.

b. Pemotongan jaringan menggunakan mikrotom (*sectioning*)

Pemotongan jaringan dilakukan dengan menempatkan blok parafin pada mikrotom, kemudian dipotong setebal 5 µm. Potongan jaringan yang dihasilkan diangkat menggunakan kuas dan direndam dalam *water bath* bersuhu 38–40°C untuk membantu merenggangkan potongan tersebut. Selanjutnya, potongan jaringan dipindahkan ke *object glass* yang telah diolesi larutan *mayer's egg albumin*, lalu diletakkan di atas *hotplate* bersuhu 40–45°C selama minimal 12 jam hingga jaringan mengering dan menempel sempurna pada *object glass*. Dalam setiap preparat terdapat 3 *slides* jaringan yang diamati.

c. Tahap pewarnaan jaringan menggunakan *Hematoxylin Eosin* (HE)

Pewarnaan dengan *Hematoxylin Eosin* (HE) diawali dengan proses deparafinisasi preparat menggunakan larutan *xylol* I dan II masing-masing selama 3 menit hingga parafin terangkat seluruhnya. Preparat kemudian direndam dalam alkohol absolut (100%) dan 95% masing-masing selama 3 menit, dilanjutkan dengan perendaman dalam aquades selama 10 menit. Selanjutnya, preparat diberi pewarna *Hematoxylin* selama 15 menit dan dibilas dengan air mengalir selama 20 menit, kemudian diwarnai menggunakan larutan Eosin selama 2 menit. Setelah pewarnaan, dilakukan dehidrasi ulang dengan merendam preparat dalam alkohol absolut I dan II serta alkohol 95% I dan II masing-masing selama 2–3 menit, lalu tahap akhir adalah *clearing* menggunakan *xylol* I, II, dan III masing-masing selama 3 menit.

d. Tahap *Mounting* dengan entelan dan ditutup dengan *deckglass*

Tahap ini dilakukan setelah slide preparat benar-benar kering pada suhu ruang. Slide yang telah kering ditetesi dengan bahan *mounting* berupa entelan, lalu ditutup menggunakan *deckglass* secara hati-hati agar tidak terbentuk gelembung udara. Setelah itu, preparat diberi label untuk identifikasi sampel

e. Pengamatan Histologis

Pengamatan terhadap jumlah sel radang dilakukan menggunakan mikroskop cahaya secara sistematis dimulai dari pojok kiri kemudian digeser kekanan dan ditarik keatas demikian seterusnya. Pengamatan dilakukan dengan perbesaran 1000x dengan 5 lapang pandang oleh 3 pengamat dan satu ahli.

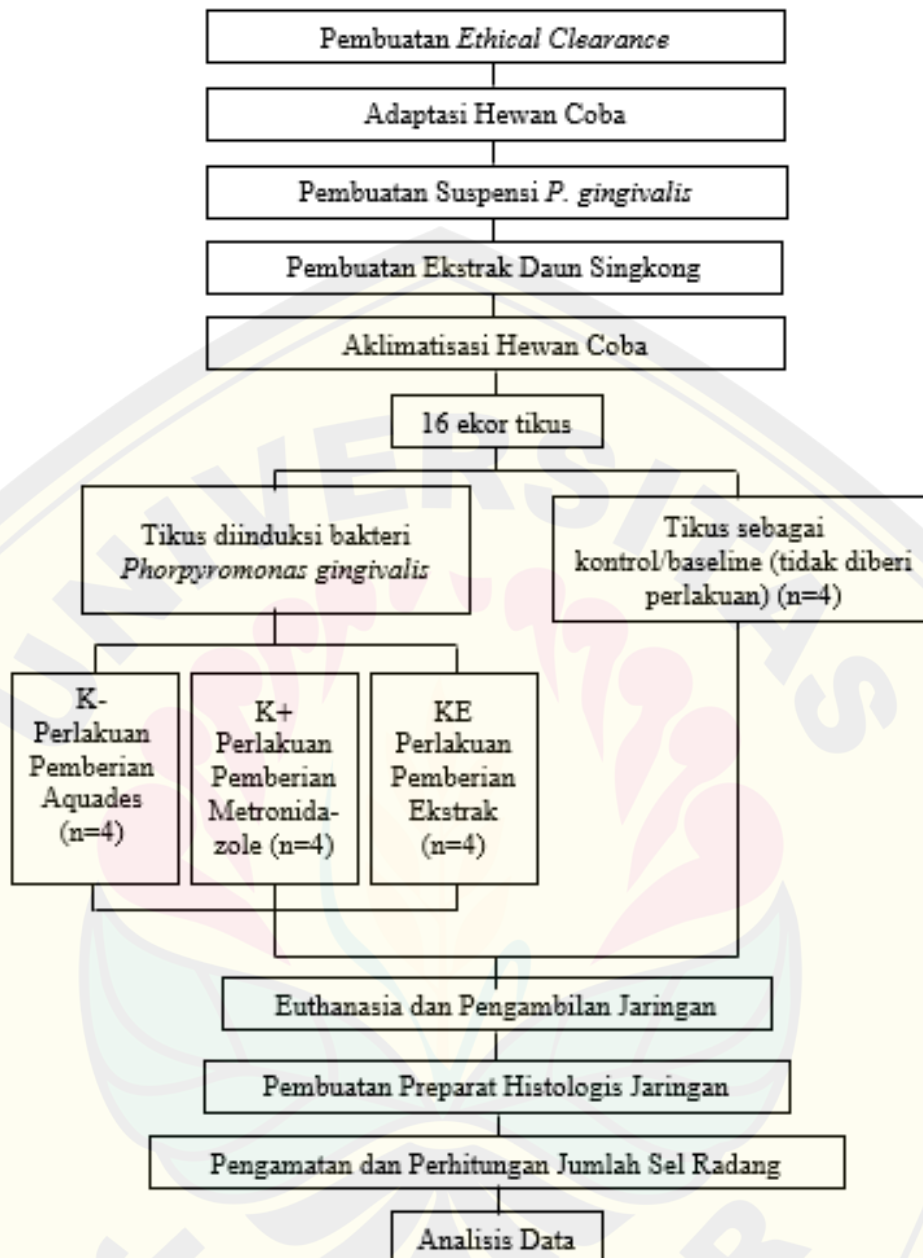
f. Perhitungan jumlah sel radang

Perhitungan jumlah sel radang menggunakan mikroskop cahaya dilakukan dengan menghitung jumlah sel neutrofil, makrofag dan limfosit sesuai dengan karakteristiknya pada pewarnaan HE. Pengamatan dilakukan pada 5 lapang pandang perbesaran 1000x oleh 3 orang pengamat dan 1 ahli.

3.10 Analisis Data

Data hasil pengamatan disajikan dalam bentuk rata-rata jumlah sel radang neutrofil, makrofag, dan limfosit. Data akan dianalisis dengan SPSS versi 27. Pengujian normalitas data dilakukan dengan uji normalitas, yaitu uji *Shapiro Wilk*. Selanjutnya, dilakukan uji homogenitas data menggunakan uji *Levene Test*. Hasil uji normalitas dan homogenitas data didapatkan data terdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova* dengan tingkat kepercayaan 95% ($p < 0,05$). Untuk data jumlah rata-rata sel neutrofil didapatkan perbedaan dalam kelompok perlakuan yaitu dengan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) sehingga dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significance Different*). Untuk data jumlah rata-rata sel radang makrofag dan limfosit tidak terdapat perbedaan dalam kelompok perlakuan ($p > 0,05$) sehingga tidak dilanjutkan dengan uji LSD.

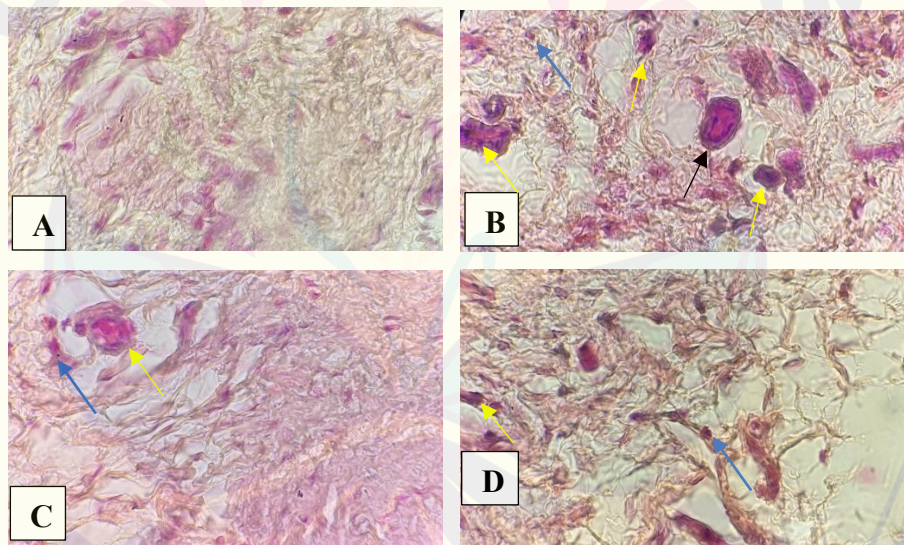
3.11 Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur Penelitian

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN**4.1 Hasil Penelitian**

Hasil penelitian ini menunjukkan potensi ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) terhadap penurunan jumlah sel radang neutrofil, makrofag, dan limfosit pada gingiva tikus model periodontitis. Penelitian dilakukan pada empat kelompok, yaitu kelompok kontrol (K), kelompok tikus yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis* dan diberikan aquades secara peroral (K⁻), kelompok tikus yang diinduksi *P. gingivalis* dan diberikan metronidazole dosis 2,25 mg/kgBB secara peroral (K⁺), serta kelompok tikus yang diinduksi *P. gingivalis* dan diberikan ekstrak daun singkong dosis 179,2 mg/kgBB secara peroral (KE). Gambaran histologis gingiva tikus dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE) perbesaran 1000x disajikan pada Gambar 4.1.



Gambar 4. 1 Gambaran histologis gingiva tikus periodontitis (perbesaran 1000x) (A) kelompok baseline (tanpa perlakuan), (B) kelompok kontrol negatif, (C) kelompok kontrol positif, (D) kelompok ekstrak daun singkong. Tanda panah warna biru menunjukkan sel neutrofil, tanda panah hitam sel limfosit, dan tanda panah kuning menunjukkan sel makrofag.

Hasil pengamatan jumlah rata-rata sel radang neutrofil, makrofag, dan limfosit disajikan dalam Tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Jumlah dan Jenis Sel Radang pada Gingiva Tikus Periodontitis

No	Kelompok	Jumlah Neutrofil	Jumlah Makrofag	Jumlah Limfosit
1	K+	0,75 ± 0,32	0,50 ± 0,43	0,33 ± 0,27
2	K-	2,75 ± 0,56	1,49 ± 1,37	0,58 ± 0,41
3	KE	0,75 ± 0,32	0,83 ± 0,88	0,33 ± 0,27
4	K	0,33 ± 0,27	0,75 ± 0,32	0,33 ± 0,27

Keterangan :

K : kelompok tanpa perlakuan (baseline)

K- : kelompok kontrol negatif (periodontitis + aquadest)

K+ : kelompok kontrol positif (periodontitis + metronidazole)

KE : kelompok ekstrak daun singkong (periodontitis + ekstrak daun singkong)

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa jumlah neutrofil paling sedikit terdapat pada kelompok tanpa perlakuan/baseline (K) dan jumlah neutrofil paling banyak adalah kelompok kontrol negatif (K-). Kelompok kontrol positif (K+) dan kelompok kontrol ekstrak (KE) memiliki jumlah neutrofil yang sama. Jumlah makrofag paling sedikit terdapat pada kelompok kontrol positif (K+) dan jumlah makrofag paling banyak adalah kelompok kontrol negatif (K-). Jumlah limfosit paling banyak terdapat pada kelompok kontrol negatif (K-) dan jumlah limfosit pada kelompok kontrol (K), kelompok kontrol positif (K+), dan kelompok kontrol ekstrak (KE) memiliki jumlah yang sama.

4.1.1. Analisis Data

Data pengamatan rata-rata jumlah sel radang neutrofil, makrofag, dan limfosit yang telah didapatkan kemudian diuji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas *Levene Test*. Hasil uji jumlah sel radang neutrofil, makrofag, dan jumlah limfosit menunjukkan data terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$). Hasil uji statistik dapat dilihat pada Lampiran 7. Data jumlah sel radang neutrofil,

makrofag, dan jumlah limfosit selanjutnya di uji parametrik *One Way Anova* (Tabel 4.2).

Tabel 4. 2 Hasil uji *One way Anova* jumlah sel radang gingiva tikus periodontitis

Sel Radang	Sig.
Neutrofil	0,000*
Makrofag	0,433
Limfosit	0,608

Hasil analisis pada rata-rata jumlah sel radang neutrofil, makrofag, dan limosit menunjukkan adanya perbedaan dalam kelompok perlakuan pada jumlah sel neutrofil yaitu dengan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$), sedangkan hasil pada jumlah sel makrofag menunjukkan nilai signifikansi 0,433 ($p > 0,05$) dan hasil pada jumlah limfosit menunjukkan nilai signifikansi 0,608 ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan dalam kelompok. Selanjutnya dilakukan uji LSD pada jumlah neutrofil untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan, sedangkan jumlah makrofag dan limfosit tidak dilakukan uji beda. Data hasil uji LSD disajikan pada Tabel 4.3.

Tabel 4. 3 Hasil Uji LSD Data Jumlah Sel Neutrofil

Kelompok	K	K-	K+	KE
K	-	0,001*	0,155	0,155
K-		-	0,001*	0,001*
K+			-	1,00
KE				-

Keterangan:

(*): Terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$)

K: Kelompok kontrol normal

K-: Kelompok tikus induksi *P.gingivalis* + aquades

K+: Kelompok tikus induksi *P.gingivalis* + metronidazole

KE: Kelompok tikus induksi *P.gingivalis* + ekstrak daun singkong

Berdasarkan hasil uji LSD pada Tabel 4.3, data jumlah sel radang neutrofil menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol negatif (K-). Selain itu, tidak terdapat

perbedaan signifikan pada kelompok lain, yaitu K+ dengan KE, K+ dengan K, serta K dengan KE.

4.2 Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi ekstrak daun singkong dalam menurunkan jumlah sel radang pada tikus periodontitis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun singkong mampu menurunkan jumlah sel inflamasi, terutama neutrofil, pada jaringan gingiva tikus periodontitis. Penurunan tersebut terbukti secara statistik melalui uji *One Way Anova* dan uji lanjut *Least Significant Difference* (LSD), yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan ($p=0,000$).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun singkong memiliki potensi sebagai antibakteri yang mampu menurunkan jumlah bakteri *P. gingivalis* melalui penghambatan kemampuan bakteri dalam menghasilkan faktor-faktor virulensi yang berperan dalam inisiasi dan progresi kerusakan jaringan periodontal. Penekanan terhadap faktor virulensi tersebut selanjutnya menurunkan stimulasi respons imun inang, sehingga berdampak pada berkurangnya proses inflamasi. Efek ini tercermin dari penurunan infiltrasi neutrofil, yang merupakan sel inflamasi dominan pada fase akut inflamasi periodontal, sehingga menunjukkan bahwa efek antiinflamasi ekstrak daun singkong merupakan konsekuensi dari aktivitas antibakterinya. Penelitian ini sejalan dengan studi sebelumnya pada ekstrak *Gynura procumbens* (Sambung Nyawa) oleh Lado *et al* (2021), di mana aktivitas antibakteri terhadap bakteri gram positif dan gram negatif berkontribusi terhadap penurunan rangsangan inflamasi. Penghambatan pertumbuhan bakteri tersebut berimplikasi pada menurunnya aktivasi respons inflamasi, yang pada akhirnya dapat menekan infiltrasi sel radang dan edema jaringan, baik ekstrak daun singkong maupun *Gynura procumbens* menunjukkan pola mekanisme yang serupa, yaitu penurunan beban bakteri sebagai pemicu utama tereduksinya respons inflamasi jaringan periodontal.

Neutrofil merupakan sel radang pertama yang bermigrasi ke lokasi inflamasi akut dan berperan sebagai garis pertahanan awal terhadap infeksi bakteri

periodontal, termasuk *P. gingivalis*. Neutrofil bermigrasi secara cepat ke jaringan periodontal untuk melakukan fagositosis, pelepasan enzim proteolitik, respiratory burst, serta pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs) dalam mengendalikan invasi patogen (Jiang *et al.*, 2021). Pada kondisi periodontal sehat, keberadaan neutrofil berada dalam jumlah minimal dan terkontrol sebagai mekanisme surveilans imun tanpa memicu kerusakan jaringan (How *et al.*, 2016). Kondisi ini terlihat pada kelompok tanpa perlakuan/baseline (K) yang tidak diinduksi *P. gingivalis*, yang menunjukkan jumlah neutrofil paling rendah ($0,33 \pm 0,27$), mengindikasikan keadaan gingiva normal tanpa inflamasi aktif.

Sebaliknya, pada kelompok kontrol negatif (K-) yang diinduksi *P. gingivalis* dan hanya diberikan aquades, terjadi peningkatan jumlah neutrofil yang signifikan ($2,75 \pm 0,56$). Peningkatan ini mengindikasikan terjadinya respon inflamasi akut akibat invasi patogen periodontal. *P. gingivalis* diketahui mampu mengaktivasi *Toll like receptor* (TLR-2 dan TLR-4) melalui komponen lipopolisakarida (LPS), yang selanjutnya memicu produksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan neutrofil ke jaringan periodontal (Jiang *et al.*, 2021). Aktivasi neutrofil yang berlebihan dan berkepanjangan dapat memperparah kerusakan jaringan periodontal apabila tidak dikendalikan secara adekuat.

Pada kelompok kontrol positif (K+) yang diberikan metronidazole serta kelompok ekstrak daun singkong (KE), jumlah neutrofil menurun secara signifikan dan tidak menunjukkan perbedaan bermakna antar kedua kelompok ($0,75 \pm 0,32$). Metronidazole bekerja menurunkan inflamasi dengan mengeliminasi bakteri anaerob penyebab periodontitis, sedangkan ekstrak daun singkong diduga bekerja melalui modulasi respon inflamasi inang. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Li *et al* (2024) yang melaporkan bahwa pemberian D-mannose pada model periodontitis tikus mampu menurunkan infiltrasi neutrofil dan menekan fungsi proinflamasi neutrofil, termasuk penurunan ekspresi marker aktivasi neutrofil dan mediator inflamasi proinflamasi. Kesamaan pola respons ini membuktikan bahwa senyawa alami dapat berfungsi sebagai agen *host modulatory* dengan memodulasi fungsi neutrofil (Nicu & Loos, 2016). Dengan

demikian, ekstrak daun singkong menunjukkan efektivitas yang sebanding dengan metronidazol dalam menurunkan neutrofil.

Makrofag berperan penting pada fase inflamasi lanjut dan inflamasi kronis, serta berfungsi dalam fagositosis debris jaringan, sekresi sitokin, dan pengaturan transisi dari fase inflamasi menuju fase penyembuhan. Pada penelitian ini, jumlah makrofag tertinggi ditemukan pada kelompok kontrol negatif (K⁻) ($1,49 \pm 1,37$) dan terendah pada kelompok kontrol positif (K⁺) ($0,50 \pm 0,43$). Namun, secara statistik tidak ditemukan perbedaan bermakna antar kelompok. Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh How *et al.* (2016) yang menyatakan bahwa perubahan jumlah makrofag umumnya terjadi pada fase inflamasi kronis atau fase resolusi inflamasi, sedangkan pada fase inflamasi akut respon imun masih didominasi oleh neutrofil. Meskipun demikian, adanya kecenderungan penurunan jumlah makrofag pada kelompok ekstrak dibandingkan kelompok kontrol negatif mengindikasikan potensi efek imunomodulator dari ekstrak daun singkong.

Limfosit berperan dalam respon imun adaptif dan umumnya meningkat pada kondisi inflamasi kronis jaringan periodontal. Pada penelitian ini, jumlah limfosit tidak menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Jiang *et al.* (2021) dan How *et al.* (2016) yang menyatakan bahwa aktivasi dan proliferasi limfosit memerlukan paparan antigen yang berlangsung lebih lama. Oleh karena itu, durasi induksi dan perlakuan pada penelitian ini diduga belum cukup untuk memicu respon imun adaptif secara signifikan, sehingga perubahan jumlah limfosit belum tampak secara histologis.

Efek antibakteri dan antiinflamasi ekstrak daun singkong terutama terlihat pada penurunan jumlah neutrofil, yang dapat dijelaskan melalui kandungan fitokimia seperti flavonoid, tanin, dan saponin. Flavonoid diketahui menghambat enzim siklooksigenase (COX) dan menurunkan produksi prostaglandin E₂ (PGE₂), sehingga mengurangi rekrutmen dan aktivasi neutrofil (Meilawaty & Kusumawardani, 2016; Sari *et al.*, 2021). Tanin berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang mendukung penyembuhan jaringan melalui peningkatan angiogenesis dan proliferasi sel (Jumadin *et al.*, 2023), sedangkan saponin berperan

dalam stimulasi TGF- β yang mendukung proliferasi fibroblas dan perbaikan jaringan periodontal (Tugiyanti *et al.*, 2019).

Kandungan bioaktif tersebut bekerja sinergis sehingga ekstrak daun singkong mampu menurunkan neutrofil secara signifikan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun singkong memiliki efektivitas yang sebanding dengan metronidazole terhadap penurunan jumlah neutrofil. Hal ini terlihat dari nilai rata-rata neutrofil pada kedua kelompok yang identik, yaitu $0,75 \pm 0,32$, sehingga mengindikasikan bahwa ekstrak daun singkong mampu memberikan respons antibakteri dan antiinflamasi yang setara dengan metronidazole. Dengan demikian, ekstrak daun singkong berpotensi menjadi terapi pendukung atau alternatif alami dalam manajemen inflamasi periodontal.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah pengamatan neutrofil hanya dilakukan pada hari ke-7, pada penelitian ini tidak dilakukan penelitian pada hari ke-3, ke-14, dan ke-21 untuk melihat perjalanan inflamasi dari akut hingga ke perbaikan jaringan periodontal. Selain itu, potongan jaringan yang digunakan belum optimal untuk bisa menggambarkan variasi jumlah sel radang sebagai representatif dari jaringan.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan, dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun Singkong (*Manihot esculenta Crantz*) dapat menurunkan jumlah sel radang pada tikus periodontitis terutama untuk sel radang neutrofil.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai jumlah sel radang pada gingiva tikus model periodontitis dengan waktu perlakuan dan pengamatan yang lebih panjang (misalnya hari ke-3, ke-14, dan ke-21), sehingga dinamika respons inflamasi dari fase akut hingga kronis dapat diamati secara lebih komprehensif.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai proses peradangan pada jaringan gingiva dengan waktu induksi bakteri *P. gingivalis* yang lebih panjang, untuk menggambarkan perjalanan inflamasi periodontal secara bertahap, mulai dari fase akut, subakut, hingga fase kronis dan resolusi jaringan secara lebih jelas.
3. Perlu dilakukan pengambilan dan pemotongan jaringan secara serial dengan jumlah potongan yang lebih banyak, serta pemilihan area jaringan gingiva yang lebih representatif, agar variasi jumlah sel radang dapat tergambarkan secara lebih akurat sebagai representasi kondisi jaringan periodontal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas. (2019). Cellular and Molecular Immunology (2 ed). Philadelphia: Elsevier.
- Andriani, I. , & Chairunnisa, F. A. (2019). Periodontitis Kronis dan Penatalaksanaan Kasus dengan Kuretase. *Insisiva Dental Journal : Majalah Kedokteran Gigi Insisiva*, 8(1), 25–30. <https://doi.org/10.18196/di.8103>
- Bi, R., Yang, Y., Liao, H., Ji, G., Ma, Y., Cai, L., Li, J., Yang, J., Sun, M., Liang, J., & Shi, L. (2023). Porphyromonas gingivalis induces an inflammatory response via the cGAS-STING signaling pathway in a periodontitis mouse model. *Frontiers in Microbiology*, 14(June), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1183415>
- Cangara, C. J., & Thahir, H. (2024). the Effectiveness of Metronidazole Gels in the Management of Periodontal Disease. *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi (IJKG)*, 20(1), 90–95. <https://doi.org/10.46862/interdental.v20i1.8638>
- Fristiohady, A., Wahyuni, W., Malik, F., Leorita, M., Yusuf, M. I., Febriansyah, H., & Sahidin, S. (2019). Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Spons Xestospongia Sp. Terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag Pada Mencit Jantan Galur Balb/C. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 5(01), 15–30. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v5i01.38>
- Harsas, N. A., Safira, D., Aldilavita, H., Yukiko, I., Prabu, M., Saadi, M. T., Feria, Q., Kiranahayu, R., & Muchlisya, S. (2021). Perawatan Kuretase pada Pasien Periodontitis Stadium III dan IV. *Journal of Indonesian Dental Association*, 4(1), 47–54. <https://doi.org/10.32793/jida.v4i1.501>
- How, K. Y., Song, K. P., & Chan, K. G. (2016). Porphyromonas gingivalis: An overview of periodontopathic pathogen below the gum line. *Frontiers in Microbiology*, 7(FEB), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00053>
- Jiang Q, Zhao Y, Shui Y, Zhou X, Cheng L, Ren B, Chen Z, Li M. Interactions Between Neutrophils and Periodontal Pathogens in Late-Onset Periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Mar 12;11:627328. doi: 10.3389/fcimb.2021.627328. PMID: 33777839; PMCID: PMC7994856.
- Kazkayasi, I., & Telli, G. (2022). Evaluation of Anti-Inflammatory Activity of Metronidazole Treatment On Carrageenan Induced Paw Edema in Mice. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47(2), 175–182. <https://doi.org/10.55262/fabadezczacilik.1134535>
- Kwon, T. H., Lamster, I. B., & Levin, L. (2021). Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*, 71(6), 462–476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>

- Lado, A. S., Mulyani, Y., & Sulaeman, A. (2021). Kajian aktivitas antibakteri dan manifestasinya dari tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*). *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*, 7(2), 123-142.
- Laya, A., & Koubala, B. B. (2020). Polyphenols in cassava leaves (*Manihot esculenta Crantz*) and their stability in antioxidant potential after in vitro gastrointestinal digestion. *Heliyon*, 6(3), e03567. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03567>
- Li, X., Chen, X., Zhu, Q. *et al.* D-mannose alleviates chronic periodontitis in rats by regulating the functions of neutrophils. *BMC Oral Health* 24, 1336 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05080-1>
- Lisa Potti, Amelia Niwele, & Misdar Al Umar. (2023). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Singkong (*Manihot Esculenta Crantz*) Terhadap Daya Hambat Bakteri *Escherichia Coli*. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Kesehatan*, 1(1), 121–132. <https://doi.org/10.55606/jurrikes.v1i1.896>
- Martina, S. J., Ramar, L. A. P., Silaban, M. R. I., Luthfi, M., & Govindan, P. A. P. (2019). Antiplatelet effectivity between aspirin with honey on cardiovascular disease based on bleeding time taken on mice. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(20), 3416–3420. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.431>
- Martínez-García, M., & Hernández-Lemus, E. (2021). Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Frontiers in Physiology*, 12, 1–26. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709438>
- Meilawaty, Z., Dharmayanti, A. W. S., & Prafitasari, D. (2019). The effect of cassava (*Manihot esculenta*) leaf extract on COX-2 expression in the neutrophil cell culture exposed to the lipopolysaccharide of *Escherichia coli* (in-vitro study). *Padjadjaran Journal of Dentistry*, 31(1), 60. <https://doi.org/10.24198/pjd.vol31no1.16950>
- Meilawaty, Z., Shita, A. D. P., Kuncaraningtyas, P. L., Dharmayanti, A. W. S., & Hamzah, Z. (2020). <p>Potensi ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) terhadap ekspresi MMP-8 fibroblas gingiva pada model tikus dengan disfungsi ovarium dan periodontitis</p><p>Potential of cassava (*Manihot esculenta Crantz*) leaf extract on the MMP-8 expression of. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran*, 32(2), 105. <https://doi.org/10.24198/jkg.v32i2.27466>
- Miyashita, Y., Kuraji, R., Ito, H., & Numabe, Y. (2022). *Wound healing in periodontal disease induces macrophage polarization characterized by different arginine-metabolizing enzymes*. *Journal of Periodontal Research*, 57(2), 357–370.

- Mohidin, S. R. N. S. P., Moshawih, S., Hermansyah, A., Asmuni, M. I., Shafqat, N., & Ming, L. C. (2023). Cassava (*Manihot esculenta Crantz*): A Systematic Review for the Pharmacological Activities, Traditional Uses, Nutritional Values, and Phytochemistry. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 28. <https://doi.org/10.1177/2515690X231206227>
- Nicu, E. A., & Loos, B. G. (2016). Polymorphonuclear neutrophils in periodontitis and their possible modulation as a therapeutic approach. *Periodontology* 2000, 71(1), 140–163. <https://doi.org/10.1111/prd.12113>
- Notoatmodjo, S. 2018, Metodologi Penelitian Kesehatan, Jakarta: Rineka Cipta.
- Purbowati, B., & Kurniawan, A. A. (2022). Periodontitis kronis pada pasien dengan penyakit diabetes melitus. *Majalah Kedokteran Gigi Klinik*, 7(2), 71. <https://doi.org/10.22146/mkgk.37775>
- Putri, S. A., Astuti, L., Komala, O. N., Kedokteran, F., & Universitas, G. (2024). Periodontitis Pada Lansia. *Jurnal Kedokteran Gigi Terpadu*, 6(2), 36–38. <https://doi.org/10.25105/jkgt.v6i2.22369>.
- Ranbhise, J. S., Ju, S., Singh, M. K., Han, S., Akter, S., Ha, J., Choe, W., Kim, S. S., & Kang, I. (2025). Chronic Inflammation and Glycemic Control: Exploring the Bidirectional Link Between Periodontitis and Diabetes. *Dentistry Journal*, 13(3), 100. <https://doi.org/10.3390/dj13030100>
- Restiani, Rini, *et al.* "Karakter Morfologi Ubi Kayu (*Manihot Esculenta Crantz*) Hijau dari Kabupaten Pelalawan." *Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Riau*, vol. 1, no. 2, Oct. 2014.
- Saidah M, Oktiani BW, Taufiqurrahman I. *The effect of flavonoid propolis kelulut (Trigona spp.) on the number of macrophage cells in periodontitis. Dentino: Jurnal Kedokteran Gigi.* 2020;5(1):28–32.
- Serbanescu, M. A., Oveisi, M., Sun, C., Fine, N., Bosy, A., & Glogauer, M. (2022). Metronidazole enhances killing of *Porphyromonas gingivalis* by human PMNs. *Frontiers in Oral Health*, 3. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.933997>
- Shita, A. D. P., Meilawaty, Z., Dharmayanti, A. W. S., Ilahi, A. N., & Sari, O. P. P. (2022). Effectiveness of Cassava Leaves Extract (*Manihot esculenta Crantz*) on the Number of Osteoblast and Osteoclast of Periodontitis Rat Model. *Health Notions*, 6(8), 373-381.

Susanti, E., Anang, A., & Rismayani, L. (2021). Pengetahuan Serta Perilaku Kesehatan Gigi Dan Mulut Dengan Periodontitis. *JDHT Journal of Dental Hygiene and Therapy*, 2(1), 12–19. <https://doi.org/10.36082/jdht.v2i1.193>

Tamara, A., Oktiani, B. W., & Taufiqurrahman, I. (2019). Pengaruh Ekstrak Flavonoid Propolis Kelulut (*G.thoracica*) terhadap Jumlah Sel Netrofil pada Periodontitis (Studi In Vivo Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan). *Dentin Jurnal Kedokteran Gigi*, 3(1), 10–16.

Wang, C.-T., & Chen, B.-S. (2023). Drug Discovery for Periodontitis Treatment Based on Big Data Mining, Systems Biology, and Deep Learning Methods. *SynBio*, 1(1), 116–143. <https://doi.org/10.3390/synbio1010009>



LAMPIRAN-LAMPIRAN

- Lampiran 1. [Perhitungan Dosis Ekstrak dan Metronidazole](#)
- Lampiran 2. [Ethical Clearance](#)
- Lampiran 3. [Surat Identifikasi Tanaman](#)
- Lampiran 4. [Surat Izin Penelitian](#)
- Lampiran 5. [Tabel Hasil Pengamatan](#)
- Lampiran 6. [Hasil Uji Statistik](#)
- Lampiran 7. [Alat dan Bahan Penelitian](#)
- Lampiran 8. [Prosedur Penelitian](#)
- Lampiran 9. [Gambaran Klinis dan Radiografi](#)
- Lampiran 10. [Tabulasi Data Perhitungan Sel Radang](#)



QR Code Lampiran Skripsi

<https://unej.id/LampiranSkripsiPutriAlisah>

URL Lampiran Skripsi

