

DENTIN
JURNAL KEDOKTERAN GIGI
Vol III. No 1. April 2019

**PENGARUH EKSTRAK FLAVONOID PROPOLIS KELULUT (*G.thoracica*)
 TERHADAP JUMLAH SEL NETROFIL PADA PERIODONTITIS
 (Studi *In Vivo* Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan)**

Adela Tamara¹, Beta Widya Oktiani², Irham Taufiqurrahman³

¹Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin - Indonesia

²Bagian Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin Indonesia

³Bagian Bedah Mulut dan Maksilofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin Indonesia

ABSTRACT

Background: Periodontitis is a destructive inflammation of periodontal tissue caused by anaerob bacteria such as *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), and *Prevotella intermedia* which are characterized by pocket formation, tooth mobility, loss of attachment and gingival recession. Periodontitis can be treated by scaling and root planning and supported by anti-inflammatory drugs such as ibuprofen. Long-term administration of ibuprofen can cause side effect so it requires alternatives such as natural ingredients. Natural ingredients that can be used as alternatives are propolis kelulut *G.thoracica*. Propolis kelulut *G.thoracica* contains flavonoid which act as anti-inflammatory so it will reduce the number of netrophil cells. **Objective:** To prove the effect of extract flavonoid propolis (*G.thoracica*) on netrophil cell in periodontitis-induced wistar rat (*Rattus norvegicus*). **Methods:** This study used 36 rats which divided into 9 groups: negative control groups that were not given any treatment at all, the treatment group was given 0.5 mg of flavonoid propolis extract, and positive control groups of ibuprofen. **Results:** The results of One-way ANOVA showed significant differences in each treatment group on day 1 ($p = 0,000$), day 3 ($p = 0.001$), and day 5 ($p = 0.002$). Post-Hoc Bonferroni test for the average of netrophil number showed significant differences ($p < 0.05$) in each group. **Conclusion:** Flavonoid propolis kelulut extract has effect to increase the number of netrophil cells in day 1 and decrease the number of netrophil cells in day 3 and 5 on periodontitis-induced wistar rats.

Keywords: Flavonoid propolis kelulut extract, Number of netrophil cells, Periodontitis.

ABSTRAK

Latar Belakang: Periodontitis adalah inflamasi destruktif pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh bakteri anaerob seperti *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), dan *Prevotella intermedia* yang ditandai dengan terbentuknya poket, kegoyangan gigi, hilangnya perlekatan dan resesi gingiva. Periodontitis dapat ditangani dengan pemberian terapi *scaling* dan *root planning* serta ditunjang pemberian obat-obatan anti-inflamasi seperti ibuprofen. Pemberian ibuprofen dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping sehingga memerlukan alternatif lain seperti penggunaan bahan alam. Bahan alam yang dapat dijadikan alternatif adalah propolis kelulut *G.thoracica*. Propolis kelulut *G.thoracica* memiliki kandungan flavonoid yang berperan sebagai zat anti-inflamasi sehingga akan menurunkan jumlah sel netrofil. **Tujuan:** Untuk membuktikan pengaruh ekstrak flavonoid propolis kelulut (*G.thoracica*) terhadap jumlah sel netrofil pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi periodontitis. **Metode:** Penelitian ini menggunakan 36 ekor tikus yang dibagi menjadi 9 kelompok: kelompok kontrol negatif yang tidak diberi perlakuan sama sekali, kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak flavonoid propolis kelulut dengan konsentrasi 0,5 mg, dan kelompok kontrol positif ibuprofen. **Hasil:** Hasil uji statistik *One-way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada setiap kelompok perlakuan di hari ke-1 ($p=0.000$), hari ke-3 ($p=0.001$), dan hari ke-5 ($p=0.002$). Uji *Post-Hoc Bonferroni* untuk rerata

jumlah sel netrofil di hari 1, 3, dan 5 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ($p < 0.05$) pada tiap kelompok. **Kesimpulan:** Terdapat pengaruh ekstrak flavonoid propolis kelulut terhadap peningkatan jumlah sel netrofil di hari ke-1 dan penurunan jumlah sel netrofil di hari ke-3 dan ke-5 pada tikus wistar yang diinduksi periodontitis.

Kata Kunci: Ekstrak flavonoid propolis kelulut, Jumlah sel netrofil, Periodontitis.

Korespondensi: Adela Tamara, Program Studi Kedokteran Gigi, Universitas Lambung Mangkurat, Jalan Veteran No.128B, Banjarmasin, Kalsel, email: tamaradela27@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit periodontal merupakan masalah kesehatan gigi dan mulut yang sering dialami oleh masyarakat Indonesia. Penyakit periodontal yang paling sering mengenai jaringan periodontal adalah gingivitis dan periodontitis. Menurut hasil Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, penduduk Indonesia mengalami masalah kesehatan gigi dan mulut sebanyak 57,6 persen. Provinsi Kalimantan Selatan menempati urutan ke-14 sebagai provinsi yang memiliki masalah kesehatan gigi dan mulut tertinggi dengan prevalensi sebanyak 59 persen.¹

Periodontitis adalah suatu penyakit inflamasi destruktif pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, yang menyebabkan kerusakan progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan manifestasi klinis terbentuknya poket, kegoyangan gigi, hilangnya perlekatan dan resesi gingiva.² Tindakan metabolik dari koloni bakteri di celah gingiva mengubah lingkungan rongga mulut dan memfasilitasi terjadinya kolonisasi bakteri. Kesesuaian dari berbagai faktor virulensi bakteri, aktivitas dan komposisi bakteri komensal, dan faktor imun host, diperlukan untuk inisiasi proses terjadinya periodontitis.³ Ada empat bakteri yang sangat relevan dalam inisiasi dan perkembangan penyakit periodontal yaitu: bakteri *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythensis*, dan *Prevotella intermedia*.^{3,4}

Periodontitis dapat ditangani dengan memberikan terapi mekanis seperti *scaling* dan *root planning* yang ditunjang dengan pemberian obat-obatan antibiotika dan anti-inflamasi. Obat anti-inflamasi yang bisa digunakan adalah obat anti-inflamasi golongan non steroid yaitu ibuprofen.⁴ Ibuprofen sudah sejak lama digunakan di dunia kedokteran gigi untuk mengontrol rasa sakit pada pasien. Ibuprofen berperan untuk meredakan rasa sakit dan mencegah terjadinya perluasan inflamasi. Penggunaan ibuprofen dalam jangka panjang akan mengakibatkan efek samping seperti *stomach ulcer* dan *hemorrhage*. Efek samping yang dapat ditimbulkan memerlukan alternatif bahan lain yang lebih aman.⁵

Mekanisme utama dari ibuprofen adalah penghambatan non-selektif, yaitu penghambatan enzim COX-1 dan COX-2. Enzim ini berperan penting dalam

jalur metabolisme asam arakhidonat, yaitu bekerja untuk mengkatalis perubahan asam arakhidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan.⁶ Prostaglandin yang dihambat melalui jalur siklooksigenase ini akan mencegah terjadinya perluasan inflamasi dan meredakan rasa sakit.⁷

Propolis adalah produk dari sarang lebah yang dikumpulkan oleh lebah madu dari eksudat dan tunas tanaman yang dicampur dengan lilin dan enzim dari lebah. Propolis adalah zat warna hijau kecoklatan, coklat atau hitam dengan rasa pahit yang tajam dan aroma yang manis. Propolis memiliki kandungan flavonoid yang berperan sebagai zat anti-inflamasi.⁸ Indonesia memiliki keragaman sumber propolis yang besar karena terdapat berbagai keragaman spesies lebah dan vegetasi sumber resin.⁹ Spesies lebah tidak bersengat (lebih dikenal sebagai kelulut) *Geniotrigona thoracica* adalah salah satu polinator utama di wilayah Kalimantan.¹⁰

Penelitian mengenai propolis di dalam dunia kedokteran gigi menyoroti aktivitas antimikroba dan anti-inflamasi yang bisa diterapkan di berbagai bidang spesialisasi salah satunya di bidang Periodontik.¹¹ Flavonoid pada propolis memiliki sifat sebagai zat anti inflamasi dengan cara menghambat sintesis prostaglandin, menstimulasi sel-sel imun, serta membantu sistem kekebalan tubuh dengan mempromosikan aktivitas fagositosis.^{12,13} Kandungan flavonoid pada propolis bekerja dengan cara menghambat COX-2 sehingga akan menekan proses pembentukan prostaglandin. Prostaglandin yang ditekan oleh flavonoid akan memberikan dampak pada jumlah sel radang di jaringan yang mengalami inflamasi.¹⁴ Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak flavonoid propolis kelulut terhadap jumlah sel netrofil pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi periodontitis.

METODE DAN BAHAN

Penelitian ini telah melalui uji kelayakan etik yang diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat No.123/KEPKG-FKGULM/EC/I/2019. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni (*true experimental*) dengan rancangan *post-test only with control group design*. Sampel yang digunakan adalah 36 ekor tikus

wistar jantan yang dibagi menjadi 9 kelompok yaitu kelompok tanpa perlakuan, kelompok perlakuan yang diberikan 0,5 mg ekstrak flavonoid propolis kelulut pada hari ke-1, 3, dan 5 dan kelompok pemberian ibuprofen pada hari ke-1, 3, dan 5.

Pembuatan ekstrak menggunakan metode maserasi. Bahan baku yang digunakan berupa propolis kelulut mentah seberat 1,5 kg. Propolis kelulut mentah ini kemudian direndam dengan pelarut etanol 95% selama 5 hari di dalam maserator. Selama dilakukan perendaman, pelarut selalu diganti setiap 24 jam sekali. Setelah 5 hari dilakukan perendaman, bahan baku dimasukkan ke dalam *rotary evaporator* hingga terjadi penyusutan sampai sepersepuluh bagian ekstrak. Langkah selanjutnya bahan diletakkan diatas *waterbath* untuk menguapkan etanol sehingga didapatkan ekstrak kental propolis.

Fraksinasi flavonoid dilakukan untuk memisahkan fraksi murni flavonoid. Fraksinasi ini dilakukan dengan cara melarutkan ekstrak kental yang sudah didapatkan dalam 10 bagian aquades kemudian dimasukkan ke dalam corong pisah dan ditambahkan pelarut n-heksan. Langkah berikutnya adalah dilakukan pengadukan dengan menggunakan corong pisah, kemudian akan terbentuk dua lapisan yang tidak bercampur. Bagian aquades diambil kemudian ditambahkan dengan etil asetat di dalam corong pisah, selanjutnya dikocok dan terbentuk dua lapisan. Lapisan etil asetat kemudian diuapkan sehingga diperoleh fraksi murni flavonoid.

Hewan coba diadaptasikan dalam suasana laboratorium selama 7 hari. Tikus wistar putih jantan dianestesi dengan diinjeksi Ketamine HCl secara *intramuskular* pada otot paha belakang dengan dosis 0,2 ml/200 gram berat badan sebelum diinduksi periodontitis. Induksi periodontitis dilakukan dengan cara mengikat benang dari sutra (*silk ligature*) ukuran 3,0 pada daerah subgingiva di sekeliling gigi *incisivus* anterior rahang bawah. Ikatan dilepas pada hari ke-7 dan dilihat tanda klinis perdarahan dan resesi pada gingiva sebagai tanda terjadinya periodontitis pada jaringan periodontal.

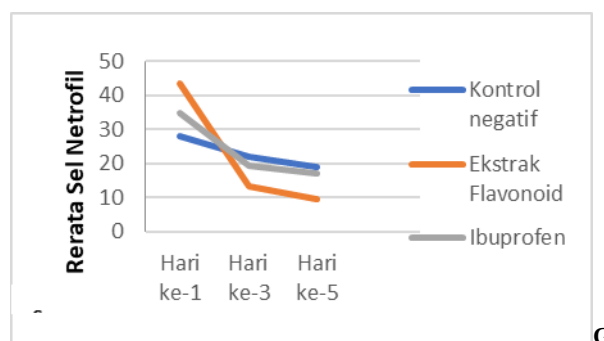
Ekstrak flavonoid propolis kelulut diaplikasikan secara topikal menggunakan *microbrush* dan didiamkan selama 1 menit dengan meretraksi rongga mulut tikus dengan spatula plastik agar ekstrak tidak tertelan saat pengaplikasian. Aplikasi bahan dilakukan 2 kali sehari yaitu pagi dan sore hari dengan selisih waktu 7 jam. Pada hari ke-1, 3, dan 5 tikus wistar jantan pada setiap kelompok dikorbankan menggunakan *dietil eter* dosis 5 ml secara inhalasi hingga tikus wistar tersebut mati, kemudian dilakukan pengambilan jaringan periodontal (gingiva) pada sekitar gigi insisif rahang bawah untuk dibuat sediaan histopatologi dan dilakukan pewarnaan *Papanicolaou*, kemudian dilakukan pembacaan preparat.

Data yang didapat dari penelitian ini berupa data kuantitatif jumlah sel netrofil.

Analisis statistik pada penelitian ini menggunakan uji hipotesis *One-way ANOVA* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0.05$), kemudian dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc Bonferroni* untuk mengetahui nilai kemaknaan.

HASIL PENELITIAN

Hasil statistik menunjukkan bahwa data seluruh kelompok terdistribusi normal ($p>0.05$) dan variasi data homogen ($p>0.05$). Grafik rata-rata jumlah sel netrofil pada tikus wistar jantan yang diinduksi periodontitis selama 5 hari dapat dilihat pada gambar 1.



ambar 1. Diagram Rata-Rata Jumlah Sel Netrofil Pada Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Periodontitis Selama 5 Hari pada Masing-Masing Kelompok.

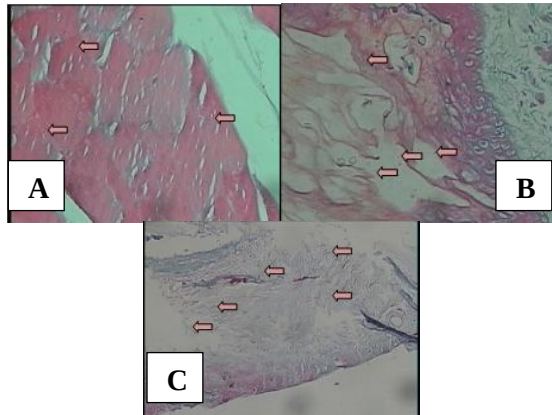
Hasil rata-rata dari jumlah sel netrofil pada tikus wistar jantan yang diinduksi periodontitis dapat dilihat pada tabel 1.

Kelompok	Mean ± SD Jumlah Sel		
	Hari ke – 1	Hari ke – 3	Hari ke – 5
Kontrol Negatif	28,2 ± 3,3	22,2 ± 1,7	19 ± 2,1
Ekstrak Flavonoid	43,5 ± 4,2	13,2 ± 2,6	9,5 ± 2
Ibuprofen	34,7 ± 2,5	19,2 ± 2	17,2 ± 3,5

Tabel 1. Rata-rata (*Mean±SD*) Jumlah Sel Netrofil Pada Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Periodontitis.

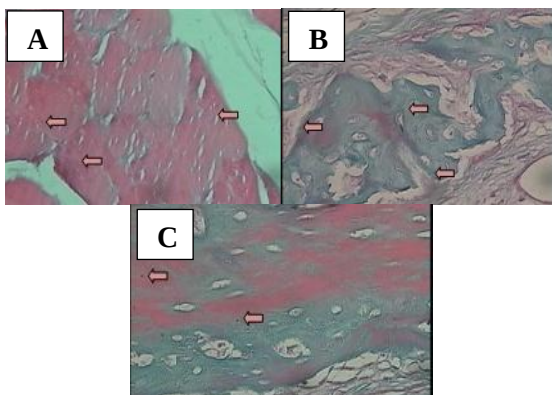
Tabel 1 menunjukkan rata-rata jumlah sel netrofil pada tikus wistar jantan yang diinduksi periodontitis pada masing-masing kelompok selama 5 hari. Pada hari ke-1 terjadi peningkatan rata-rata jumlah sel netrofil, sedangkan pada hari ke-3 dan 5 terjadi penurunan jumlah sel netrofil. Rata-rata tertinggi pada hari ke-1 terdapat pada kelompok perlakuan ekstrak flavonoid propolis kelulut (43,5 ± 4,2). Pada hari ke-3 rata-rata jumlah sel netrofil yang paling rendah terdapat pada kelompok yang diberikan ekstrak flavonoid propolis

kelulut ($13,2 \pm 2,6$), sedangkan rata-rata jumlah sel netrofil yang paling rendah pada hari ke-5 adalah kelompok perlakuan ekstrak flavonoid propolis kelulut ($9,5 \pm 2$).



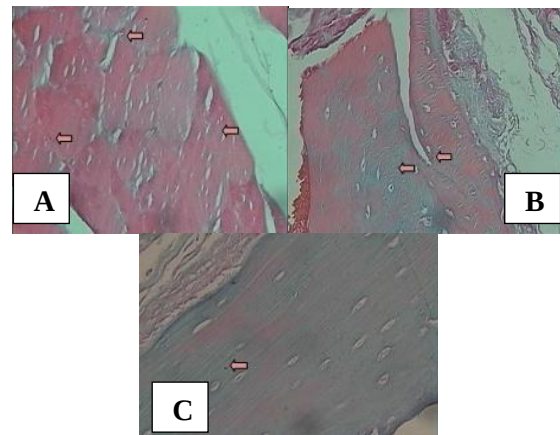
Gambar 2. Gambaran Histopatologi Sel Netrofil Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Periodontitis pada Kelompok Kontrol Negatif (A), Ibuprofen (B), dan Ekstrak Flavonoid Propolis Kelulut (C) pada hari ke-1 dengan perbesaran 400x menggunakan mikroskop cahaya.

Gambar 2 menunjukkan gambaran histopatologi jumlah sel netrofil tikus wistar jantan yang diinduksi periodontitis pada kelompok kontrol negatif, kelompok yang diberikan ibuprofen dan kelompok yang diberikan ekstrak flavonoid propolis kelulut pada hari ke-1. Gambaran sel netrofil yang terlihat adalah berbentuk bulat, memiliki sitoplasma berwarna ungu atau kemerahan yang berisi granula.



Gambar 3. Gambaran Histopatologi Sel Netrofil Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Periodontitis pada Kelompok Kontrol (A), Ibuprofen (B), dan Ekstrak Flavonoid Propolis Kelulut (C) pada hari ke-3 dengan perbesaran 400x menggunakan mikroskop cahaya.

Gambar 3 menunjukkan gambaran histopatologi jumlah sel netrofil tikus wistar jantan yang diinduksi periodontitis pada kelompok kontrol negatif, kelompok yang diberikan ibuprofen, dan kelompok yang diberikan ekstrak flavonoid propolis kelulut pada hari ke-3. Gambaran sel netrofil yang terlihat adalah berbentuk bulat, memiliki sitoplasma berwarna ungu atau kemerahan yang berisi granula.



Gambar 4. Gambaran Histopatologi Sel Netrofil Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Periodontitis pada Kelompok Kontrol Negatif (A), Ibuprofen (B), dan Ekstrak Flavonoid Propolis Kelulut (C) pada hari ke-5 dengan perbesaran 400x menggunakan mikroskop cahaya.

Gambar 4 menunjukkan gambaran histopatologi jumlah sel netrofil tikus wistar jantan yang diinduksi periodontitis pada kelompok kontrol negatif, kelompok yang diberikan ibuprofen, dan kelompok yang diberikan ekstrak flavonoid propolis kelulut pada hari ke-5. Gambaran sel netrofil yang terlihat adalah berbentuk bulat, memiliki sitoplasma berwarna ungu atau kemerahan yang berisi granula.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak flavonoid propolis kelulut berpengaruh terhadap jumlah sel netrofil di hari ke-1, 3, dan 5. Perbedaan yang bermakna antara kelompok ekstrak flavonoid propolis kelulut, ibuprofen, dan kontrol negatif terjadi karena adanya kandungan flavonoid pada ekstrak flavonoid propolis kelulut sebagai zat anti inflamasi. Pemberian flavonoid propolis akan mencegah terjadinya inflamasi sehingga regenerasi jaringan akan berlangsung lebih cepat.¹⁵ Marcio dkk, 2012 mengatakan bahwa kandungan flavonoid pada propolis berperan sebagai zat anti inflamasi dengan cara menghambat sintesis asam arakhidonat dan menekan aktivitas enzimatis COX-1 dan COX-2.¹⁶ Sebagai zat anti-inflamasi, cara kerja flavonoid serupa dengan obat-obatan NSAID seperti

ibuprofen. Flavonoid merupakan terapi potensial untuk kondisi peradangan kronis karena dapat bekerja tanpa menunjukkan efek samping yang serius untuk waktu yang lama sedangkan penggunaan NSAID jangka panjang tidak ditoleransi karena memiliki komplikasi serius yang dapat ditimbulkan. Dengan demikian, flavonoid memiliki keuntungan yang jelas sebagai agen anti-inflamasi yang baru.¹⁷

Pada hari ke-1 menunjukkan terjadinya rerata peningkatan jumlah sel netrofil tertinggi pada kelompok yang diberikan 0,5 mg ekstrak flavonoid propolis kelulut. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Haghighian dkk, 2018 yang membuktikan bahwa pada hari ke-1, kelompok pemberian propolis yang mengandung senyawa aktif flavonoid terjadi peningkatan jumlah sel netrofil.¹⁸ Hal ini dapat terjadi karena sejak hari pertama bermigrasi ke jaringan, jumlah sel netrofil akan mengalami peningkatan sebagai bentuk pertahanan tubuh terhadap patogen yang menyebabkan inflamasi. Netrofil merupakan sel radang yang muncul pertama kali ketika terjadi inflamasi. Netrofil telah aktif pada awal reaksi inflamasi sehingga sel netrofil dapat dijadikan sebagai penanda inflamasi yang baru dimulai.¹⁹ Sesuai pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Agustin dkk 2016 yang menyebutkan bahwa sel netrofil bekerja dengan memfagosit benda asing pada saat inflamasi akut terjadi, sehingga jumlahnya meningkat pada hari pertama.²⁰

Inflamasi yang ditandai dengan migrasi sel netrofil ke jaringan disebut sebagai inflamasi akut.⁴ Adanya perbedaan yang bermakna antara ekstrak flavonoid propolis kelulut dengan ibuprofen dan kelompok kontrol negatif disebabkan karena kandungan flavonoid pada ekstrak flavonoid propolis juga berfungsi sebagai zat immunomodulator sehingga dapat merangsang aktivitas kemotaksis netrofil ketika terjadi inflamasi yang mengakibatkan jumlah sel netrofil meningkat di dalam jaringan sedangkan pada kelompok kontrol negatif ibuprofen tidak memiliki zat aktif seperti ekstrak propolis sehingga jumlah sel netrofil tidak mengalami peningkatan sebanyak kelompok ekstrak propolis.²¹

Pada hari ke-3 menunjukkan terjadinya rerata penurunan jumlah sel netrofil tertinggi pada kelompok yang diberikan 0,5 mg ekstrak flavonoid propolis kelulut. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ali dan Dahmouh, 2012 yang membuktikan bahwa pada hari ke-3, kelompok yang diberikan ekstrak propolis yang mengandung flavonoid mulai mengalami penurunan jumlah sel radang netrofil.²² Kandungan flavonoid dapat meningkatkan fungsi sel netrofil. Flavonoid berperan untuk membatasi pelepasan mediator-mediator inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, Interleukin γ , dan TNF- α . Flavonoid adalah golongan senyawa fenol terbesar yang memiliki aktivitas anti-inflamasi melalui penghambatan siklooksigenase dan

lipoksigenase sehingga dapat membatasi jumlah sel inflamasi seperti sel netrofil ke jaringan yang mengalami inflamasi. Hal ini menyebabkan proses inflamasi berlangsung lebih singkat sehingga proses proliferasi segera terjadi.¹⁷

Hambatan pada jalur siklooksigenase menyebabkan terjadinya penurunan produksi prostaglandin sehingga akan mengurangi permeabilitas vaskuler, vasodilatasi pembuluh darah, dan aliran darah lokal sehingga terjadinya penurunan jumlah sel radang netrofil pada area jaringan yang mengalami inflamasi. Penurunan sel netrofil lebih banyak terjadi pada kelompok ekstrak flavonoid propolis kelulut dibandingkan kelompok kontrol negatif dan ibuprofen. Hal ini terjadi karena pada kelompok ibuprofen dan kelompok kontrol tidak memiliki bahan aktif flavonoid.^{23,24}

Pada hari ke-5 menunjukkan terjadinya rerata penurunan jumlah sel netrofil tertinggi pada kelompok yang diberikan 0,5 mg ekstrak flavonoid propolis kelulut. Hal ini sesuai dengan penelitian telah dilakukan oleh Suryono, 2017 yang membuktikan bahwa pada hari ke-5, jumlah sel netrofil pada kelompok pemberian gel propolis semakin mengalami penurunan. Penurunan jumlah sel yang terjadi pada hari ke-5 menandakan bahwa penyembuhan mulai masuk ke tahap berikutnya, sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan inflamasi.²⁵ Apabila inflamasi masih berlanjut (*prolonged inflammation*), fungsi sel netrofil akan digantikan oleh sel monosit. Sel monosit akan melakukan *diapedesis* dari endotelium menuju ke jaringan menjadi makrofag untuk melakukan fagositosis.⁴ Penurunan rerata jumlah sel netrofil pada hari ke-5 terjadi karena proses inflamasi sudah mulai memasuki fase proliferasi yang ditandai dengan penurunan jumlah sel netrofil. Fase inflamasi umumnya terjadi pada 0-3 hari dan fase proliferasi mulai terjadi pada hari ke-4.²³

Ibuprofen gel (The Mentholatum Company Limited, UK) yang digunakan pada penelitian ini memiliki komposisi yang terdiri dari ibuprofen 5%, *purified water*, ethanol, *propylene glycol*, carbomer dan *diisopropanolamine*. Dimana kandungan ibuprofen gel tersebut aman digunakan untuk pemakaian di rongga mulut meskipun sediaan ibuprofen gel yang digunakan merupakan sediaan untuk pemakaian luar.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak flavonoid propolis kelulut memiliki pengaruh terhadap jumlah sel netrofil pada tikus wistar jantan yang diinduksi periodontitis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI; 2018. Hal.94.

2. Andriani Ika. Efektivitas Antara *Scaling Root Planning* (SRP) dengan dan Tanpa Pemberian Ciprofloxacin Per Oral Pada Penderita Periodontitis. *Insisiva Dental Journal*. 2012. 1(2) : 70.
3. Segura VAI, Ilyana A, Ceniseros SEP, Belmares SY, González ML. Etiology and Microbiology of Periodontal Diseases: A review. *African Journal of Microbiology Research*. 2015. 9(48) : 2301-2302.
4. Prasetya RC, Purwanti N, Haniastuti N. Infiltrasi Neutrofil Pada Tikus Dengan Periodontitis Setelah Pemberian Ekstrak Etanolik Kulit Manggis. *Majalah Kedokteran Gigi*. 2014. 21(1): 33-34.
5. Singh Preetinder, Dev Yash Paul, Rathore Shivani, Khuller Nitin, dan Kaushal Sumit. Preoperative Ibuprofen Administration for The Treatment of Post Operative Periodontal Surgical Pain : A double-blind placebo controlled study. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2014. 4(1) : 41.
6. Mazaleuskaya Liudmila L, Theken Katherine N, Gong Li, Thorn Caroline F, Fitzgerald GA, Altman Russ B,dkk. PharmGKB Summary: Ibuprofen Pathways. *Pharmacogenet Genomics Journal*. 2015. 25(2): 4-6.
7. Farahmand Amirhossein, Sayar Ferena, Esfahani BJ. Clinical Efficacy of Subgingivally Delivered 2.5% Ibuprofen Gel in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of International Oral Health*. 2016. 8(6): 651.
8. Tamer Y, Mahmoud, Sherine M, Rizk, Amany S, dan Shaheen Amira A. Propolis Enhance The Effectiveness of Praziquantel in Experimental Schistosomiasis: Biochemical and Histopathological Study. *Journal of Parasitology Research*. 2014; 2.
9. Ibrahim N, Zakaria AJ, Ismail Z, Mohd KS. Antibacterial and Phenolic Content of Propolis Produced by Two Malaysian Stingless Bees, *Heterotrigona itama* and *Geniotrigona thoracica*. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 2016. 8(1): 156.
10. Mahani, A. Sulaeman, F. Anwar, M. R. M. Damanik, Hardinsyah, A. Ploeger. Determination Of Indonesian Native Stingless Bee Propolis As Complementary Nutraceutical Candidate Of Anti-Tuberculosis Drug. *International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 2018. 10(4): 15-16.
11. Więckiewicz Włodzimierz, Miernik Marta, Więckiewicz Mieszko, Morawiec Tadeusz. Does Propolis Help to Maintain Oral Health. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013; 2-3.
12. Sanghani NN, Shiyaprasad BM, Savita S. Health from the Hive: Propolis as an Adjuvant in the Treatment of Chronic Periodontitis – A Clinicomicrobiologic Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014. 8(9): 41.
13. Khurshid Zohaib, Naseem Mustafa, Zafar MS, Najeeb Shariq, Zohaib Sana. Propolis: A Natural Biomaterial for Dental and Oral Health Care. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. 2017. 11(4): 265-268.
14. Rajoo Merlini, Parolia Abhishek, Pau Allan, Amalraj Fabian D. The Role of Propolis in Inflammation and Orofacial Pain: A Review. *Annual Research and Review in Biology*. 2014. 4(4): 656.
15. Sudiana IK, Pangestuti Walida, dan Lestari Wahyuni T. Perbedaan Efektivitas Penyembuhan Luka Bakar Dengan Propolis dan Silver Sulfadiazin 1%. *Jurnal Ners*. 2010. 4(2) : 133.
16. Araujo Marcio AR, Libério Silvana A, Guerra Rosanne AN, Ribeiro Maria NS, dan Nascimento Flávia RF. Mechanisms of Action Underlying The Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Propolis. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2012. 22(1) : 211.
17. Lim Hyun, Heo Moon Young, dan Kim Hyun Pyo. Flavonoids: Broad Spectrum Agents On Chronic Inflammation. *Biomolecules and Therapeutics Journal*. 2019. 27(3) : 241-244.
18. Haghighian HK, Koushan Y, Mohajeri M, dan Nooshabadi MR. Dose Topically Administration of Propolis Could Improve the Impaired Wound Healing in Diabetic Rats. *Pharmaceutical Biotechnology Journal*. 2018. 2(1) : 3.
19. Abbas AK, Aster JC, Kumar V, Robbins SL. Robbins Basic Pathology. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Sanders; 2013. Hal. 8.
20. Agustin R, Dewi N, Rahardja S.D. Efektivitas Ekstrak Ikan Haruan Terhadap Jumlah Sel Neutrofil Pada Proses Penyembuhan Luka Studi In Vivo Pada Mukosa Bukal Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar. *Dentino Jurnal Kedokteran Gigi*. 2016. 1 (1): 68-74.
21. Aminimoghadamfarouj Noushin dan Nematollahi Alireza. Propolis Diterpenes As A Remarkable Bio-Source For Drug Discovery Development: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. 18(6) : 4
22. Ali Zoba H dan Dahmouh Heba Mahmoud. Propolis Versus Daktarin In Mucosal Wound Healing. *Life Science Journal*. 2012. 9(2): 626.
23. Sutanti Depprelia Wahyu, Wahyuningsih I. Bioavailabilitas Tablet Ibuprofen Pada Pemberian Bersamaan Dengan Ekstrak Air Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) Pada Kelinci Jantan. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 2013. 3(1): 51.
24. Kusumastuti Endah, Handajani Juni, dan Susilowati Heni. Ekspresi COX-2 dan Jumlah Neutrofil Fase Inflamasi Pada Proses

Penyembuhan Luka Setelah Pemberian Sistemik Ekstrak Etanolik Rosela (*Hibiscus sabdariffa*) (Studi In Vivo Pada Tikus Wistar). Majalah Kedokteran Gigi. 2014. 21(1) : 18.

25. Suryono, Hasmy Nurhidayati S, Pertiwi Tia Lovita, Benyamin Benni, dan Ismail Ade AK. Propolis 10%-Gel As A Topical Drug Candidate On Gingivitis. International Journal of Medicine and Pharmacy. 2017. 5(1): 14.