Interdental Jurnal Kedokteran Gigi
Website: https://e-journal.unmas.ac.id/index.php/interdental
ISSN 1979-9144 (print), ISSN 2685-5208 (online)

Research Article

The Effect of 15% Moringa Leaf Extract Gel on Gingival Wound Healing of Post-Curettage Wistar Rats With Type 2 Diabetes Mellitus Condition

[1]Eka Pramudita Ramadhany, [1]Valeo Adika Laksana, [1]Ni Luh Desy Ayu Susilahati, [2]Muhammad Rafif Musyaffa, [2]Ni Wayan Ari Wulansari, [2]Ni Putu Natasya Pretty Shinta Mahadewi, [2]I Dewa Agung Ayu Indraswari Pramesti

[1]Division of Periodontology, Bachelor of Dental Medicine and Dental Profession Program, Faculty of Medicine, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia
[2]Bachelor of Dental Medicine and Dental Profession Program, Faculty of Medicine, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia

Received date: December 22, 2024 **Accepted date: December 24, 2024** **Published date: December 30, 2024**

KEYWORDS

Periodontitis, moringa oleifera, diabetes melitus, reepithelialization, currettage

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is one of the biggest global health emergencies in the 21st century and >90% of cases are type 2. Diabetes mellitus and periodontitis are related diseases. Patients with diabetes mellitus who exhibit early signs of periodontitis in their gingival tissue may benefit from periodontal interventions such as curettage and adjunctive therapeutic. Numerous studies show the antioxidant and anti-inflammatory effects of Moringa oleifera leaves decrease the levels of AGEs in individuals with hyperglycemia and promote unimpeded wound healing. The objective of this research is to determine the effect of 15% Moringa leaf extract gel on the healing of post-curettage Wistar rat gingival wounds with type 2 diabetes mellitus.
Material and Method: Wistar rats were separated into two groups namely, CMC-Na and 15% gel Moringa leaf extract. Gracey curette is used on the rats periodontal pockets. Mice were euthanized and histological observations were carried out in three fields of view using image raster software with 100x magnification.
Results and Discussion: The treatment group exhibited a higher mean level of gingival wound healing (Re-epithelialization and fibroblast cell) compared to the CMC-Na group. Mann-Whitney U test indicated significant disparity ($p<0.05$) between the two groups. The impact of flavonoids, saponins, and tannins found in Moringa leaf extract increase higher average off re-epithelialization and fibroblast cell.
Conclusion: Moringa leaf extract gel 15% have effect of increasing gingival wound healing in wistar rats with Diabetes mellitus type 2 after curettage.

DOI : 10.46862/interdental.v20i3.10667

Corresponding Author:
Eka Pramudita Ramadhany
Division of Periodontology
Bachelor of Dental Medicine and Dental Profession Program
Faculty of Medicine, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia
Email: ditaramadhany@unud.ac.id

How to cite this article: Ramadhany EP, Laksana VA, Susilahati NLDA, Musyaffa MR, Wulansari NWA, Mahadewi NPNPS, Pramesti IDAAI. (2024). The Effect of 15% Moringa Leaf Extract Gel on Gingival Wound Healing of Post-Curettage Wistar Rats With Type 2 Diabetes Mellitus Condition. Interdental Jurnal Kedokteran Gigi 20(3), 417-25. DOI: 10.46862/interdental.v20i3.10667

Copyright: ©2024 **Eka Pramudita Ramadhany**This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License. Authors hold the copyright without restrictions and retain publishing rights without restrictions.

Pengaruh Gel Ekstrak Daun Kelor 15% Terhadap Penyembuhan Luka Gingiva Tikus Wistar Pasca Kuretase Dengan Kondisi Diabetes Melitus Tipe 2

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes melitus merupakan salah satu keadaan darurat kesehatan global pada abad ke-21 dengan lebih dari 90% kasus diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus dan periodontitis adalah yang saling berkaitan. Ketika gingiva memasuki tahap periodontitis ringan disertai diabetes mellitus diperlukan perawatan periodontal seperti kuretase dan terapi adjuvan. Pada beberapa penelitian sifat antioksidan dan antiinflamasi dari daun kelor *(Moringa oleifera*) dapat mengurangi jumlah *AGE* dalam kondisi hiperglikemia, sehingga mengurangi gangguan dalam proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aplikasi gel ekstrak daun kelor 15% terhadap penyembuhan luka gingiva tikus wistar pasca kuretase dengan kondisi diabetes melitus tipe 2.
Bahan dan Metode: Tikus wistar dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kontrol negatif (*CMC-Na*) dan kelompok perlakuan (gel ekstrak daun kelor 15%). Tikus diinduksi poket periodontal dengan mengikat benang *silk* pada insisivus mandibula, kemudian dikuretase menggunakan kuret *gracey.* Tikus dikorbankan pada hari ke-3, 5, 7, dan 14, dilakukan pengamatan histologis pada tiga lapang pandang menggunakan *software image raster* perbesaran 100x.
Hasil dan Pembahasan: Rata-rata peningkatan penyembuhan luka gingiva tikus wistar pasca kuretase dengan kondisi diabetes melitus tipe 2 pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif. Uji *Mann-Whitney U* menunjukkan perbedaan signifikan dengan $p<0,05$. Flavonoid, saponin, dan tanin ekstrak daun kelor memiliki pengaruh dalam meningkatkan reepitelisasi dan jumlah sel fibroblas yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan.
Simpulan: Aplikasi gel ekstrak daun kelor 15% memiliki pengaruh untuk meningkatkan penyembuhan luka gingiva tikus wistar pasca kuretase dengan kondisi diabetes melitus tipe 2.

KATA KUNCI: Periodontitis, moringa oleifera, diabetes melitus, reepitelisasi, fibroblas, kuretase.

PENDAHULUAN

Diabetes adalah salah satu masalah kesehatan global terbesar di abad ke-21. Di Indonesia, DM merupakan penyebab kematian nomor tiga sebesar 6,7%, setelah *stroke* sebesar 21,1% dan penyakit jantung sebesar 12,9% [1]. Diabetes melitus dan periodontitis adalah penyakit yang berhubungan erat. Individu dengan diabetes yang tidak terkontrol dengan baik cenderung menderita periodontitis lebih serius, dan kondisi ini juga berlaku sebaliknya [2]. Ketika gingiva memasuki tahap awal periodontitis, perawatan periodontal diperlukan karena adanya kehilangan perlekatan antara jaringan ikat periodontal dan gigi yang mengakibatkan pendalaman poket periodontal [3]. Pada tahap ini, salah satu tindakan terapi yang dapat dilakukan adalah kuretase, yaitu pengikisan dinding gingiva dari poket periodontal. Tujuan kuretase gingiva adalah stimulasi perlekatan jaringan ikat baru pada gigi dengan menghilangkan lapisan poket, epitel penghubung dan jaringan granulasi di bawahnya [4]. Tindakan dalam bidang kedokteran gigi seperti kuretase berisiko menimbulkan luka pada gingiva. Penyembuhan luka pasca kuretase terdiri dari beberapa fase, yaitu homeostatis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling* [5].

Pertumbuhan fibroblas dan reepitelisasi adalah salah satu parameter penting dalam keberhasilan penyembuhan luka setelah kuretase, dimana semakin cepat proses pertumbuhan fibroblas dan reepitelisasi, semakin cepat pula penyembuhan luka. Salah satu rangsangan awal untuk proliferasi dan migrasi sel epidermis adalah sitokin yang dilepaskan akibat aktivasi makrofag. Faktor pertumbuhan yang dikeluarkan oleh fibroblas, seperti *Fibroblast Growth Factor* (*FGF*), memainkan peran penting dalam meningkatkan migrasi dan proliferasi selama penyembuhan luka, sedangkan *Vascular Endothelial Growth Factor* (*VEGF*) merangsang angiogenesis dan reepitelisasi. Setelah 12-24 jam, sel epitel dari tepi luka mulai bermigrasi ke permukaan luka. Migrasi epitel dan kontraksi luka meningkat pada hari kedua hingga ketiga dan selesai antara hari ketujuh hingga keempat belas [4].

Hiperglikemia pada penderita diabetes melitus menyebabkan komplikasi mikrovaskuler yang ditandai

dengan peningkatan *AGE* dalam plasma dan jaringan yang mempengaruhi progresivitas penyembuhan luka [6]. Pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) 15% yang mengandung tanin, saponin, dan flavonoid dapat mengurangi radikal bebas sehingga menurunkan jumlah *AGE*. Penurunan *AGE* ini akan mengurangi gangguan pada proses penyembuhan luka [7]. Berdasarkan kandungan saponin, flavonoid dan tanin pada daun kelor, ekstrak daun kelor 15% berpotensi menjadi pengobatan herbal alternatif. Penelitian mengenai efektivitas gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) 15% dalam mempercepat pertumbuhan fibroblas dan reepitalisasi sel pasca kuretase gingiva dengan kondisi diabetes melitus tipe 2 belum terdapat penelitian spesifik sehingga peneliti terdorong melakukan penelitian mengenai efektivitas gel tersebut pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) pasca kuretase.

.

BAHAN DAN METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah *true experimental* dengan rancangan penelitian *post test only control group*. Spesimen tumbuhan yang digunakan adalah daun kelor (*Moringa oleifera*). Pembuatan ekstrak daun kelor dilakukan dengan mengumpulkan daun kelor sebanyak 1,5 kg, kemudian disterilkan dan dijemur 7 hari di bawah sinar matahari. Proses ekstraksi menggunakan alat *Soxhlet extractor* selama 3 siklus/hari dengan etanol 95% selanjutnya dilakukan evaporasi dengan *flash evaporator*. Pembuatan gel ekstrak daun kelor 15% diperoleh dengan 7,5 gram ekstrak daun kelor yang diekstraksi dalam 5 ml aquades. Basis gel berupa *CMC-Na* 2% 50 g ditambahkan dan diaduk menggunakan mesin hingga menjadi homogen.

Tikus wistar diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari sebelum dikelompokan secara acak menjadi dua kelompok besar, yaitu 16 ekor kelompok kontrol negatif dan 16 ekor kelompok perlakuan. Stelah Adaptasi tikus normal diubah menjadi kondisi diabetes dengan cara injeksi aloksan 100mg/kgBB secara intraperitonial pada tikus. Pengukuran dilakukan setelah tiga hari dari penginjeksian aloksan sebagai perbandingan. Tikus yang mengalami kenaikkan kadar glukosa darah ≥200 mg/dl sudah dianggap DMT2. Perlakuan selanjutnya adalah induksi poket periodontal pada gingiva mandibula tikus wistar menggunakan benang *silk* 3.0. Ligasi dilepas setelah satu minggu dan dikuret menggunakan *curette Gracey's* (no 1-2) pada sulkus gingiva labial mandibula. Kelompok perlakuan akan diaplikasikan gel ekstrak daun kelor 15% dan kelompok kontrol negatif diaplikasikan *CMC-Na* pada sulkus gingiva yang dikuret. Pada hari kelima, ketujuh, dan keempat belas pengamatan, euthanasia dilakukan dengan menyuntikkan ketamin (*DutchFarm*) dosis tinggi (75 mg/kg BB) secara intraperitoneal. Dilakukan pengambilan jaringan guna sediaan histologis.

Preparat histologis disiapkan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Rahang tikus yang telah diambil diawetkan dengan difiksasi dalam larutan *Buffered Neutral Formalin* 10% selama 24 jam. Selanjutnya, rahang bagian mandibula tikus direndam dalam larutan dekalsifikasi selama 24 jam untuk melunakkan tulang agar mudah dipotong. Setelah direndam, jaringan dipotong dengan ketebalan 3-5 mm menggunakan *scalpel blade*. Proses dehidrasi dilakukan bertahap dimulai dengan etanol 70%, dilanjutkan etanol 80%, etanol 90%, dan etanol absolut dua kali. Penjernihan dilakukan menggunakan *xylol*, kemudian jaringan ditempatkan dalam mesin vakum selama 30 menit. Jaringan dicetak dengan parafin cair. Parafin yang telah mengeras dilepaskan dari cetakan dan disimpan di *freezer* dengan suhu -20°C. Blok parafin kemudian dipotong dengan ketebalan 3-4 µm dan diletakkan di atas kaca objek dan disimpan dalam inkubator pada suhu 2-5°C sebelum proses pewarnaan. Preparat diwarnai menggunakan *Hematoksilin-Eosin* (*HE*) untuk mengamati ketebalan sel epitel yang terbentuk.

Pengamatan dilakukan menggunakan *Optilab camera* yang terhubung dengan mikroskop cahaya binokuler dengan perbesaran 100x pada tiga lapang pandang. *Software image raster* digunakan untuk mengukur jumlah fibroblas dan ketebalan epitel yang dilihat dari stratum basal hingga stratum korneum. Teknik analisis data yang digunakan adalah *Saphiro Wilk* digunakan untuk uji normalitas, uji homogenitas menggunakan *Levene's test*, uji beda statistik non

parametrik *Kruskal Wallis*, dan perbedaan kelompok bermakna dilihat dengan *Mann Whitney U test.*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) yang dibuat dari 1,5 kg serbuk memperoleh ekstrak kental sebanyak 50 gram. Hasil identifikasi menunjukkan bahwa ekstrak kental yang diperoleh mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, dan tannin (Tabel 1). Evaluasi poket setelah induksi periodontitis mengungkapkan adanya plak dan debris, perdarahan saat *probing*, serta kedalaman poket 3-5 mm. Kuretase kemudian dilakukan menggunakan *curette Gracey's* no 1 dan 2 pada sulkus gingiva labial (Gambar 1).

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*)

No.	Uji Fitokimia	Pustaka	Hasil
1.	Flavonoid	Terbentuknya warna hijau kehitaman	Positif flavonoid
2.	Saponin	Terbentuknya busa yang tahan lama setinggi 1-10 cm yang stabil selama tidak kurang dari 10 menit.	Positif saponin
3.	Tanin	Terbentuknya warna biru kehitaman	Positif tanin

Gambar 1**.** Perlakuan pada Tikus. (A) Ligasi dengan benang silk ukuran 3.0, (B) Akumulasi plak dan debris, (C) *Bleeding on probing*, (D) Kuretase dengan *currete Gracey's*.

Penelitian mengenai pengaruh pemberian gel ekstrak daun kelor terhadap jumlah fibroblas dan peningkatan reepitelisasi pasca kuretase merupakan penelitian *in vivo* pada tikus wistar. Analisis deskriptif data dilakukan untuk melihat rerata dan simpangan baku dari jumlah fibroblas yang telah terbentuk pada masing-masing kelompok pada hari ke-3, 5, dan 7 (Tabel 3) dan ketebalan epitel pada hari ke-5, 7, dan 14 (Tabel 2).

Tabel 2. Rerata standar deviasi ketebalan epitel pada setiap kelompok

Kelompok	Hari Dekaputasi	N	Rerata (µm)	Standar Deviasi (±)
Kontrol negatif (K-)	5	4	69,11	19,41
	7	4	84,93	16,05
	14	4	100,45	17,39
Perlakuan (Pr)	5	4	100,80	21,27
	7	4	140,13	42,27
	14	4	194,36	62,37

Tabel 3. Rerata standar deviasi jumlah fibroblas pada setiap kelompok

Kelompok	Hari Dekaputasi	N	Rerata (µm)	Standar Deviasi (±)
Kontrol negatif (K-)	3	4	45.50	18.806
	5	4	76.50	5.323
	7	4	88.00	5.831
Perlakuan (Pr)	3	4	100.00	7.303
	5	4	103.50	19.757
	7	4	133.00	3.830

Keterangan:
K- = Kelompok kontrol negatif yang diberikan CMC-Na
Pr = Kelompok perlakuan perlakuan yang diberikan gel ekstrak daun kelor 15%
N = Jumlah sampel

Berdasarkan analisis deskriptif pada Tabel 2, rerata peningkatan ketebalan epitel tertinggi pada kelompok perlakuan, yakni sebesar 194,36µm pada hari ke-14. Sedangkan pada kelompok kontrol negatif nilai reepitelisasi tertinggi ditemukan sebesar 100,45 µm pada hari ke-14.

Tabel 3 menunjukkan rerata jumlah fibroblas pada hari ke-3 pada kelompok kontrol negatif (gel CMC-Na 2%) dan perlakuan (gel ekstrak daun kelor 15%) secara berturut-turut adalah 45.50 dan 100.00. Rerata jumlah fibroblas pada hari ke-5 pada kelompok kontrol negatif dan perlakuan adalah 76.50 dan 103.50. Rerata jumlah fibroblas pada hari ke-7 pada kelompok kontrol negatif dan perlakuan adalah 88.00 dan 133.00. Rerata jumlah fibroblas tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan gel ekstrak daun kelor 15% pada hari ke-7 yaitu sejumlah 133.00 sedangkan rerata jumlah terendah terdapat pada kelompok kontrol negatif pada hari ke-3 yaitu sejumlah 45.50.

Berdasarkan hasil uji normalitas *Saphiro-Wilk*, masing-masing kelompok menunjukkan nilai signifikansi p > 0,05 yang menunjukkan distribusi normal (Tabel 4).

Tabel 4. Hasil Uji *Shapiro-Wilk*

Shapiro-Wilk				
	Reeptelisasi	Statistic	df	Sig.
Keterangan	K-	0,994	12	1,000
	P	0,905	12	0,182
	Fibroblas			
	K-	0,886	12	0,106
	P	0,945	12	0,570

Keterangan:
K- = Kelompok kontrol negatif yang diberikan CMC-Na
P = Kelompok perlakuan perlakuan yang diberikan gel ekstrak daun kelor 15%

Uji homogenitas kemudian dilakukan menggunakan *Levene's Test*. Berdasarkan hasil uji *Levene's Test* menunjukkan nilai signifikansi p<0,05 yaitu 0,038 dan 0,019. Hasil ini menunjukkan varian data peningkatan reepitelisasi bersifat tidak homogen. Hasil uji homogenitas dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil Uji Homogenitas

Levene's Test		
		Sig.
Reepitelisasi	Based on Mean	0,038
Fibroblas	Based on Mean	0,019

Berdasarkan hasil uji data sebelumnya, uji statistik nonparametrik *Kruskal Wallis* dilakukan. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai reepitelisasi dan jumlah fibroblas yang signifikan secara statistik antara kelompok uji, dengan nilai p sebesar 0,01 dan 0,001 (p<0,05) (Tabel 6).

Tabel 6. Uji *Kruskal-Wallis* nilai reepitelisasi antar kelompok berdasarkan waktu *euthanasia* hewan coba

	Chi-Square	**Df**	***Asymp. Sig.***
Reepitelisasi	15,090	5	0,010
Fibroblas	19,901	5	0,001

Analisis lanjutan dilakukan dengan uji *Mann-Whitney U*. Tabel 7 dan 8 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai reepitelisasi dan jumlah fibroblas yang signifikan antara kelompok negatif dengan kelompok perlakuan (p<0,05).

Tabel 7. Ringkasan Uji *Mann-Whitney U* reepitelisasi kelompok negatif dengan kelompok perlakuan

	K-(5)	K-(7)	K-(14)	P(5)	P(7)	P(14)
K-(5)		0,386	0,043*	0,083	0,021*	0,021*
K-(7)			0,248	0,386	0,043*	0,021*
K-(14)				1,000	0,083	0,043*
P(5)					0,248	0,043*
P(7)						0,149
P(14)						

Tabel 8. Ringkasan Uji *Mann-Whitney U* peningkatan jumlah fibroblas kelompok negatif dengan kelompok perlakuan

	K-(3)	K-(5)	K-(7)	P-(3)	P-(5)	P-(7)
K-(3)		0.021*	0.020*	0.021*	0.021*	0.020*
K-(5)			0.028*	0.021*	0.083	0.020*
K-(7)				0.058	0.245	0.019*
P-(3)					0.468	0.020*
P-(5)						0.020*
P-(7)						

Berdasarkan analisis deskriptif data penelitian ini, pada proses reepitelisasi, khususnya peningkatan rerata ketebalan epitel dapat dilihat mulai dari hari ke-5 dimana ketebalan epitel tertinggi secara berurutan terdapat pada kelompok perlakuan (P5) yaitu 100,80µm dan kelompok negatif (Kn5) sebesar 69,11µm. Tidak hanya pada kelompok euthanasia hari ke 5, ditemukan juga peningkatan lebih tinggi pada tikus yang didekaputasi pada hari ke-7, yang mana kelompok perlakuan (P7) merupakan kelompok dengan ketebalan epitel tertinggi dengan rerata 140,13µm diikuti kelompok negatif (Kn7) sebesar 84,93µm. Hari dekaputasi ke-14 menunjukkan hasil yang paling maksimal pada kelompok perlakuan (P14) dengan rerata ketebalan epitel 194,36µm jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (Kn14) sebesar 100,45µm yang memiliki selisih yang paling maksimum diantara semua kelompok di hari sebelumnya yaitu 93,91µm.

Rata-rata jumlah sel fibroblas berdasarkan analisis deskriptif menunjukkan adanya peningkatan pada jumlah sel fibroblas di semua kelompok perlakuan pada setiap hari euthanasia. Rerata jumlah sel fibroblas terendah terdapat pada kelompok kontrol negatif yang dieuthanasia pada hari ke-3 yaitu sebanyak 45.50 dan yang tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan hari ke-7 dengan nilai sebesar 133.00. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukan produksi sel fibroblas pada hari ketiga setelah terjadinya perlukaan pada jaringan masih sangat terbatas. Fibroblas akan mulai bermigrasi ke daerah luka pada hari ke-5 pasca terjadinya perlukaan pada jaringan, sehingga fibroblas pada hari ke-5 memiliki jumlah yang lebih tinggi dibandingkan pada hari ketiga setelah perlukaan. Peningkatan jumlah fibroblas terus berlanjut sehingga pada hari ke-7 menunjukan jumlah fibroblas tertinggi[8].

Perbedaan rerata yang dialami oleh kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan menunjukkan bahwa terapi adjuvan sangat diperlukan dalam proses penyembuhan luka. Kondisi ini juga disebabkan pada kelompok kontrol negatif hanya diberikan gel *CMC-Na* 2% yang tidak memiliki kandungan zat aktif seperti antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan [8]. Gel ekstrak daun kelor 15% berperan sangat baik pada proses penyembuhan luka pasca kuretase tikus wistar yang disertai dengan kondisi diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dibandingan hanya diberikan gel *CMC-Na*. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Mirsa dkk. tahun 2022, mengenai pengaruh pemberian gel ekstrak dau kelor terhadap penyembuhan luka dengan membandingkan jumlah fibroblas hari ke-3, ke-5, dan ke-7 pada penyembuhan luka tikus putih dan menunjukan peningkatan jumlah fibroblas dimulai dari hari ke-3 dan semakin memuncak pada hari ke-5 dan ke-7 [9].

Kondisi hiperglikemia pada diabetes menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas, seperti oksigen reaktif (*ROS*) dan nitrogen reaktif (*RNS*). Radikal bebas ini dapat memicu peroksidasi lipid, yang merusak keratinosit endotel, fibroblas, dan metabolisme kolagen. Hiperglikemia juga memperlambat penyembuhan luka karena menghasilkan *AGE (Advanced Glycation End-product*), yang memicu produksi sitokin pro-inflamasi dan mengganggu sintesis kolagen. Penggunaan gel ekstrak daun kelor 15% yang mengandung flavonoid, saponin, dan tanin, dapat mengurangi radikal bebas dan menurunkan jumlah *AGE*. Pengurangan *AGE* membantu mempercepat proses penyembuhan luka. Fibroblas memproduksi *IL-6*, yang merangsang makrofag untuk mengeluarkan enzim *MMP-1* yang penting dalam reepitelisasi dan migrasi sel, termasuk keratinosit. Terapi gel ekstrak daun kelor topikal memberikan efek protektif pada luka dan membantu proses reepitelisasi. Transisi cepat dari fase inflamasi ke fase proliferasi pada diabetes meningkatkan proliferasi keratinosit dan mempercepat penyembuhan luka serta penebalan epidermis [7].

Uji statistik *Kruskal-Wallis* pada kelompok reepitelisasi menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai rerata ketebalan epitel yang signifikan pada seluruh kelompok yaitu p=0,010 (p<0,05) (Tabel 6). Perbedaan diantara kelompok tersebut dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney U* yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada kelompok kontrol negatif terhadap kelompok perlakuan yang dieutanasia pada hari ke-5, ke-7, dan ke-14 (p<0,05) (Tabel 7). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan reepitelisasi pada kelompok kontrol negatif lebih lambat dibandingkan kelompok perlakuan. Potensi tersebut sesuai dengan *systematic review* yang dijabarkan oleh Refiani pada tahun 2021 yang

menunjukkan flavonoid dalam daun kelor memiliki fungsi anti-inflamasi, antimikroba, dan *antidiabetic* yang dapat menghambat fase kritis dalam biosintesis prostaglandin melalui jalur siklooksigenase. Proses inflamasi akan menjadi lebih singkat dan proliferasi fibroblas terjadi lebih cepat. Tanin berperan dalam mempercepat penyembuhan ulkus diabetikum dengan meningkatkan pembentukan kapiler dan fibroblas. Hal ini mengurangi migrasi sel inflamasi ke area luka, mempersingkat fase inflamasi, dan mempercepat masuknya fase proliferasi yang akan merangsang reepitelisasi, pembentukan kolagen, dan mempercepat penyembuhan ulkus diabetikum [10].

Uji statistik *Kruskal-Wallis* pada kelompok fibroblast menunjukkan bahwa terdapat perbedaan jumlah sel fibroblas yang signifikan ($p<0.05$) pada seluruh kelompok yaitu dengan nilai p sebesar 0.001. Perbedaan diantara kelompok tersebut dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney U* yang menunjukkan bahwa hasil pada kelompok kontrol negatif yang diberikan gel CMC-Na 2% menunjukkan perbedaan yang bermakna pada hari euthanasia ke-3 terhadap hari ke-5 dan ke-7 serta pada hari euthanasia ke-5 terhadap hari ke-7 yang berarti bahwa terdapat peningkatan jumlah fibroblas dari hari ke-3 sampai hari ke-7. Hal ini sesuai dengan teori oleh Sardi[11] yang menyatakan bahwa pada saat terjadi luka, sel fibroblas muncul pada fase proliferasi terjadi pada hari ke-3 hingga hari ke-14 pasca trauma [11].

Uji statistik nilai peningkatan reepitelisasi pada kelompok kontrol negatif pada hari ke-5 terhadap kelompok perlakuan yang dieutanasia hari ke-7 dan ke-14 berbeda bermakna ($p<0,05$). Perbedaan bermakna juga ditemukan pada kelompok kontrol negatif pada hari ke-7 terhadap kelompok perlakuan yang dieuthanasia hari ke-7 dan ke-14 serta pada kelompok kontrol negatif pada hari ke-14 terhadap kelompok perlakuan yang dieuthanasia ke-14. Hal ini disebabkan ekstrak daun kelor 15% mengandung flavonoid dan saponin yang menghasilkan *TGF- β. TGF-β* adalah faktor pertumbuhan yang meningkatkan migrasi dan proliferasi sel. Flavonoid dan tanin yang terdapat dalam daun kelor juga memiliki sifat antioksidan. Antioksidan ini mampu menangkap radikal bebas yang tidak stabil untuk mencegah kerusakan membran sel. Kesehatan membran sel yang optimal mempercepat proses proliferasi. Potensi tersebut sesuai dengan penelitian oleh Poernomo yang menunjukkan efek antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan pada ekstrak ekstrak daun kelor 15% [12]. Penelitian oleh Herdiani dkk. menemukan bahwa flavonoid mampu meningkatkan *growth factor* yang dibutuhkan saat proses penyembuhan luka yaitu *EGF, TGFα, PDGF, VEGF, FGF, dan TGFβ* [13].

Uji statistik nilai peningkatan reepitelisasi tidak berbeda bermakna pada kelompok kontrol negatif terhadap kelompok perlakuan yang dieutanasia hari ke-5 ($p>0,05$). Hasil ini kemungkinan disebabkan oleh adanya variabel pengganggu (*confounding*) pada penelitian ini, seperti pengaruh hormonal dan jenis makanan [14]. Berdasarkan Tabel 7, hasil uji statistik nilai peningkatan reepitelisasi pada kelompok perlakuan yang dieutanasia hari ke-7 terhadap kelompok perlakuan yang dieutanasia hari ke-14 tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa terapi dengan gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) 15% cukup digunakan selama 7 hari. Hasil ini sesuai dengan teori yang menunjukkan bahwa hasil reepitelisasi kelompok perlakuan ekstrak etanol 70% daun sirih *(Piper betle Linn.)* tidak berbeda bermakna pada kelompok yang yang dieutanasia hari ke-7 terhadap hari ke-14 sehingga terapi cukup hanya dilakukan 7 hari, dikarenakan dengan pemberian terapi selama 7 hari sudah memberikan hasil yang baik. Dengan demikian, aplikasi gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) 15% memiliki pengaruh dalam meningkatkan reepitelisasi gingiva pasca kuretase pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

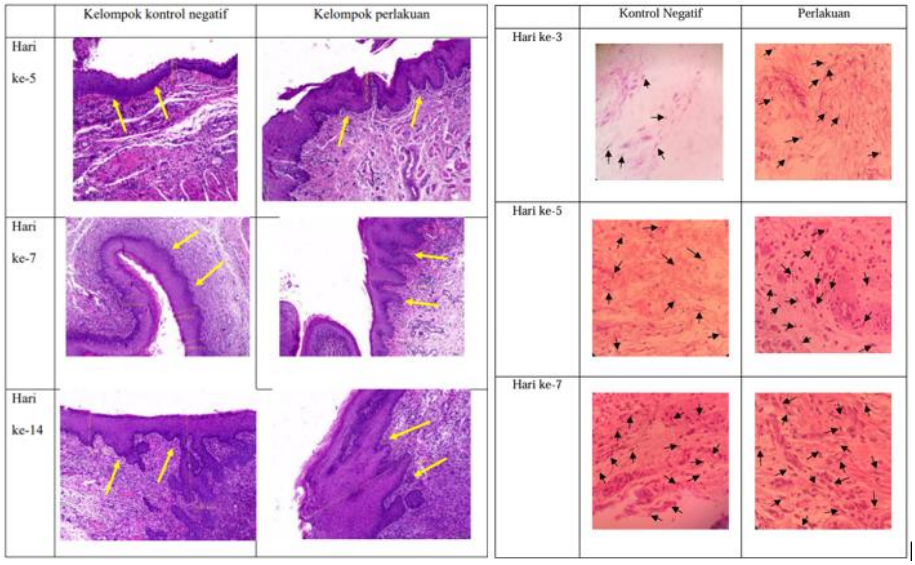
Pada kelompok fibroblas, perbedaan yang tidak bermakna pada kelompok kontrol negatif terhadap kelompok perlakuan pada hari euthanasia ke-5. Hasil ini disebabkan oleh fakta bahwa jumlah fibroblas pada kelompok kontrol negatif yang dieutanasia pada hari ke-5 secara normal sudah mencapai jumlah yang sama dengan kelompok perlakuan yang dieutanasia pada hari ke-5. Hal ini sesuai dengan teori penilaian penyembuhan luka yang dilakukan secara histologis, yaitu fase proliferasi yang ditandai dengan peningkatan jumlah fibroblas yang terjadi dari hari ke-3 hingga hari ke-7 dan akan terus meningkat hingga hari ke-10 [15].

Perbedaan jumlah fibroblas antara kelompok kontrol negatif pada hari ke-7 terhadap kelompok

perlakuan pada hari ke-3 tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Hal ini berarti bahwa jumlah fibroblas pada kelompok kontrol negatif hari ke-3 memiliki jumlah yang hampir sama dengan kelompok perlakuan hari ke-7. Intervensi yang diberikan pada kelompok perlakuan memiliki efek yang cukup kuat untuk mempengaruhi jumlah fibroblas secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang dibiarkan sembuh secara alami hingga hari ke-7. Pemberian gel ekstrak daun kelor 15% pada kelompok perlakuan memiliki efek yang baik untuk meningkatkan jumlah fibroblas dengan cepat. Jumlah fibroblas yang meningkat terjadi karena kandungan senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak seperti, flavonoid, tannin, dan saponin dapat meningkatkan proliferasi pada sel fibroblas dan aktivasi faktor pembentuknya [15]. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Firoentina[15] yang menyatakan bahwa kandungan aktif seperti flavonoid, tannin, dan saponin dapat meningkatkan jumlah sel fibroblas sehingga mengoptimalkan fase proliferasi dalam proses penyembuhan luka insisi terutama pada hari ke-7 [15].

Hasil pada kelompok perlakuan dengan pemberian gel ekstrak daun kelor 15% menunjukkan perbedaan bermakna pada semua kelompok kecuali pada hari ke-3 terhadap hari ke-5. Perbedaan bermakna ini dapat terjadi akibat adanya kandungan senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak daun kelor yang mampu membantu mempercepat proses penyembuhan luka. Senyawa flavonoid yang terdapat pada daun kelor dapat membantu mempercepat proses penyembuhan pada tahap inflamasi dengan sifat antibakteri dan antiinflamasi. Selain itu juga pada fase proliferasi yang merupakan fase ketiga dalam proses penyembuhan luka, kandungan flavonoid, saponin, dan tannin yang terdapat pada ekstrak daun kelor mampu meningkatkan aktifitas sel fibroblas.

Tabel 9. Gambaran histopatologi peningkatan reepitelisasi dan fibroblas hewan uji di bawah mikroskop



SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa aplikasi gel ekstrak daun kelor 15% memiliki pengaruh untuk meningkatkan penyembuhan luka gingiva tikus wistar pasca kuretase dengan kondisi diabetes melitus tipe 2.

UCAPAN TERIMA KASIH

Seluruh tim peneliti mengucapkan terima kasih kepada pihak – pihak yang telah memberikan kontribusi sehingga penelitian ini dapat terselesaikan

DAFTAR PUSTAKA

1. Lestari, Zulkarnain, Sijid St. Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan, dan Cara Pencegahan. In: Prosiding Biology Achieving the Sustainable Developments Goals [Internet]. Makassar; 2021. p. 237–9. Available from: http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb
2. Diana A, Astuti L, Andayani L. Karakteristik sosiodemografi penderita diabetes melitus yang mengalami kelainan periodontal: A Scoping Review. Jurnal Kedokteran Gigi Terpadu. 2021; 3(2): 43–5. doi: https://doi.org/10.25105/jkgt.v3i2.12662
3. Peeran S, Ramalingam K. Essential of Periodontics and Oral Implantology. 1st ed. Mylapore, Chennai: Saranraj JPS Publication; 2021. p. 285–668.
4. Bathla S. Textbook of Periodontics. 1st ed. Vol. 1. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2017. p. 3–499.
5. Cho YD, Kim KH, Lee YM, Ku Y, Seol YJ. Periodontal wound healing and tissue regeneration: A narrative review. Pharmaceuticals. 2021;14(5). doi: 10.3390/ph14050456
6. Fang W, Lan C. The epidermal keratinocyte as a therapeutic target for management of diabetic wounds. Int J Mol Sci 2023 Mar 1; 24(5): 1–16. doi: 10.3390/ijms24054290
7. Vargas-Sánchez K, Garay-Jaramillo E, González-Reyes RE. Effects of moringa oleifera on glycaemia and insulin levels: A review of animal and human studies. Nutrients 2019; 11(12): 2–19. doi: 10.3390/nu11122907
8. Prawitasari DS. Diabetes Melitus dan Antioksidan. Keluwih: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran 2019;1(1):48–52. doi: https://doi.org/10.24123/kesdok.V1i1.2496
9. Mirsa Herdiani. Pengaruh ekstrak daun kelor (moringa oleifera lam.) terhadap penyembuhan luka. Mulawarman Dent J 2022; 2(1): 16–29. doi: http://dx.doi.org/10.30872/mul.%20dent.%20j.v2i1.5533
10. Refiani E, Maliza R, Fitri H, Lestari P. Therapeutic effects of medicinal plants on diabetic foot ulcers: A Systematic Review. Journal of Agromedicine and Medical Sciences 2021; 7(3): 167. doi: https://doi.org/10.19184/ams.v7i3.
11. Sardi A, Adnyasari M, Ekasari R. Gel extraction of earthworms (Lumbricus Rubellus) to the number of fibrobal cells in male wistar rats (Rattus Norvegiccus) gingival wound healing. Interdental J Kedokt Gigi 2023; 19(1): 55–61. doi: https://doi.org/10.46862/interdental.v19i1.6096
12. Poernomo H, Setiawan. The effect of moringa leaf (Moringa Oleifera) gel on the bleeding time and collagen density of gingival incision wound healing in marmot (Cavia porcellus). Interdental Jurnal Kedokteran Gigi. 2019;15(1):34–9. doi: https://doi.org/10.46862/interdental.v15i1.342
13. Herdiani M, Pramasari N, Purnamasari C. Pengaruh ekstrak daun kelor (Moringa oleifera Lam.) terhadap penyembuhan luka. Mulawarman Dental Journal. 2022;2(1):16–27. doi: http://dx.doi.org/10.30872/mul.%20dent.%20j.v2i1.5533
14. Mutiarahmi CN, Hartady T, Lesmana R. Use of mice as experimental animals in laboratories that refer to the principles of animal welfare: A Literature Review. Indonesia Medicus Veterinus 2021; 10(1): 134–45. doi: 10.19087/imv.2020.10.1.134
15. Firoentina GH. Pengaruh Pemberian Minyak Biji Kelor (Moringa oleifera) terhadapEkspresi TGF-β (Transforming Growth Factor β) dan Jumlah Sel Fibroblaspada Terapi Luka Insisi Hewan Model Tikus Putih (Rattus norvegicus). Skripsi. Malang: Program Sarjana Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya; 2018.