

LAPORAN PENELITIAN

Efektifitas Perbandingan Kombinasi *Clindamycin* dan Ekstrak *Nannochloropsis Oculata* Terhadap Peningkatan Kepadatan Kolagen pada Osteomielitis Mandibula

(Comparison of The Effectiveness Between The Combination of Clindamycin and Nannochloropsis Oculata's Extract to Increase The Density of Collagen on the Mandibular Osteomyelitis)

Faidha Azmi N*, Dian Mulawarmanti**, Noengki Prameswari***

*Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

**Biokimia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

***Biomedik Fakultas Kedokteran gigi Universitas Hang Tuah

ABSTRACT

Background: Osteomyelitis is an bone infection caused by bacteria of *Staphylococcus aureus*. The use of clindamycin within long term may cause of resistance. A compound in *Nannochloropsis oculata*'s extract contain antibacterial, antiinflammation, antioxidant that can be used as therapy of osteomyelitis. **Purpose:** Knowing comparison of the effectiveness between the combination of clindamycin and *Nannochloropsis oculata*'s extract to increasing the density of collagen on the mandibular osteomyelitis. **Materials and Methods:** The experimental research's type with a design post test only control group. Fourty male wistar rats as model of mandibular osteomyelitis has made by inducing bacteria of *Staphylococcus aureus* inserted in socket after an extraction of left incisive teeth on lower jaw and waiting for 28 days. The rats are divided into 5 group: negative control (K1), clindamycin (K2), clindamycin with 50mg *Nannochloropsis oculata*'s extract (K3), clindamycin with 100mg *Nannochloropsis oculata*'s extract (K4), clindamycin with 200mg *Nannochloropsis oculata*'s extract. After 7 days, all of group are euthanized and then the density of collagen measured using histopathology slide used Masson's Trichom and 100x enlargement, so then analyzing the density of collagen by Kruskal-Wallis and Mann-Whitney. **Result:** There were significant differences in collagen between K1 and K2 ($p=0,037$), K1 and K3 ($p=0,013$), K1 and K4 ($p=0,002$), K1 and K5 ($p=0,000$). and there were significant differences in collagen between K2 and K5 ($p=0,013$). But there were no significant differences in collagen between group K2 and K3 ($p=1,000$), K2 and K4 ($p=0,288$). **Conclusion:** The combination of clindamycin with 200mg *Nannochloropsis oculata*'s extract having an effect on increasing number of the density of collagen significantly on the healing of mandibular osteomyelitis.

Keywords: *Nannochloropsis oculata*, collagen, osteomyelitis.

Correspondence: Dian Mulawarmanti, Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arief Rahman Hakim 150, Surabaya, Phone 031-5912191, Email: dianmulawarmanti@yahoo.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Osteomielitis merupakan infeksi tulang yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus*. Penggunaan clindamycin dalam jangka panjang dapat menyebabkan resistensi. Senyawa yang ada pada ekstrak *Nannochloropsis oculata* mengandung antibakteri, antiinflamasi dan antioksidan yang dapat digunakan sebagai terapi osteomielitis. **Tujuan:** Mengetahui efektifitas perbandingan kombinasi clindamycin dan ekstrak *Nannochloropsis oculata* terhadap peningkatan kepadatan kolagen pada osteomielitis mandibula. **Bahan dan Metode:** Rancangan penelitian ini adalah post test only control group design,. Dengan menggunakan 40 tikus wistar jantan model osteomielitis mandibula dibuat dengan menginduksi bakteri *Staphylococcus aureus* yang dimasukkan kedalam soket setelah ekstraksi pada gigi insisif kiri rahang bawah dan ditunggu selama 28 hari. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok: kontrol negatif (K1), clindamycin (K2), clindamycin dan ekstrak *Nannochloropsis oculata* 50mg (K3), clindamycin dan ekstrak *Nannochloropsis oculata* 100mg (K4), clindamycin dan ekstrak *Nannochloropsis oculata* 200mg (K5). Setelah perlakuan selama 7 hari semua kelompok dikorbkan lalu kepadatan kolagen diukur menggunakan preparat HPA dengan pengecatan Masson's Trichom dan pembesaran 100x, kemudian dilakukan analisis kepadatan kolagen menggunakan Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney. **Hasil:** Terdapat perbedaan kepadatan kolagen yang signifikan antara K1 dengan K2 ($p=0,037$), K1 dengan K3 ($p=0,013$), K1 dengan K4 ($p=0,002$), K1 dengan K5 ($p=0,013$), dan terdapat perbedaan kepadatan kolagen yang signifikan antara K2 dan K5 ($p=0,013$). Tetapi tidak terdapat perbedaan kepadatan kolagen secara signifikan antara K2 dan K3 ($p=1,000$), K2 dan K4 ($p=0,288$). **Simpulan:** Kombinasi clindamycin dan ekstrak *Nannochloropsis oculata* 200mg memiliki pengaruh terhadap peningkatan jumlah kepadatan kolagen secara signifikan pada penyembuhan osteomielitis mandibula.

Keywords: *Nannochloropsis oculata*, kolagen, osteomielitis

Correspondence: Dian Mulawarmanti, Bagian Biologi Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Arief Rahman Hakim 150 Surabaya, Telepon 031-5912191, Email: dianmulawarmanti@yahoo.com

PENDAHULUAN

Osteomielitis merupakan proses peradangan dengan infeksi bakteri yang terjadi pada tulang dan sumsum tulang. Infeksi yang terjadi dapat disebabkan oleh infeksi yang disebabkan mikroorganisme odontogenik yang dominan yaitu *Staphylococcus aureus* dan fraktur mandibula yang dapat terjadi akut maupun kronis. Pada manusia, osteomielitis lebih sering terjadi pada mandibula karena lesi bersifat lebih menyebar, aliran suplai darah pada mandibula kurang dan sering terjadi pada bagian posterior dari mandibula.

Penanganan osteomielitis masih merupakan masalah dalam bidang orthopedi karena membutuhkan biaya yang besar, waktu yang lama pengalaman yang cukup dari dokter bedah, dan penanganannya sulit. Osteomielitis sulit untuk didiagnosis dan belum ada pendekatan prospektif untuk mengidentifikasi sehingga penyembuhannya cukup sulit, karena sering disertai kekambuhan dan eksaserbasi.^{1,13, 17, 24, 26}

Osteomielitis mandibula dapat diobati dengan baik menggunakan terapi kombinasi antibiotik dan operasi, yaitu sekuestrektomi, dekontikasi dan debridement. Tujuan

operasi yaitu untuk membuang jaringan yang nekrotik, meningkatkan aliran darah, tekanan vaskularisasi tulang korteks dan penyembuhan pada daerah tulang yang terkena serta dilakukan drainase untuk menghilangkan pus. Pada soket yang terbuka dilakukan irigasi dengan larutan antiseptik atau *saline*. Apabila tidak dilakukan pengobatan yang lengkap akan menyebabkan osteomielitis yang persisten. Osteomielitis dapat diobati dengan menggunakan antibiotik. *Clindamycin* sering digunakan karena merupakan obat yang cukup baik untuk kedua macam bakteri *Staphylococcus aureus* dan anaerob. Kekurangan dari antibiotik bila digunakan dalam jangka waktu yang lama akan menyebabkan komplikasi dan resistensi bakteri. Faktor penyulit lain adalah ketidakmampuan untuk memberikan antibiotik dengan konsentrasi yang efektif ke dalam lokasi infeksi.^{1, 2, 4, 16, 17, 23, 26, 28}

Salah satu biota laut yang dapat dimanfaatkan sebagai obat alami adalah jenis mikro alga *Nannochloropsis occulata*. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui efek dari kandungan bahan-bahan alam sebagai obat yang dapat membantu dan mempercepat proses penyembuhan luka serta memiliki kandungan sebagai anti bakteri. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Selvendran (2013), ekstrak *Nannochloropsis Oculata* memiliki daya antibakteri yang signifikan terhadap *Staphylococcus aureus* dengan zona hambat 22 mm.^{8, 21}

Nannochloropsis oculata adalah salah satu alga laut yang memiliki senyawa bahan aktif yang diduga mampu digunakan sebagai

antioksidan. Ekstrak *Nannochloropsis oculata* mengandung senyawa aktif yang salah satunya berupa terpenoid yang dapat digunakan sebagai antioksidan. Kandungan lainnya adalah *alkaloid* dan *flavonoid*. Kandungan tersebut memiliki daya antiinflamasi, antibakteri, antioksidan dan analgesik yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Pada penelitian Nuno dkk (2012) dengan menggunakan tikus yang dibuat diabetes, ekstrak *Nannochloropsis oculata* sebagai antioksidan dengan dosis 50 ml menunjukkan adanya penurunan glukosa dan kolesterol serta tidak memiliki efek negatif pada lambung dan saluran pencernaan.²⁷

Senyawa *flavonoid* dan *alkaloid* yang terkandung dalam *Nannochloropsis oculata* memiliki salah satu khasiat sebagai analgesik. *Alkaloid* bekerja dengan mengubah persepsi nyeri dengan meningkatkan ambang nyeri di sistem saraf pusat. Senyawa *flavonoid* merupakan senyawa *fenolik* alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioefektifitas sebagai obat. Manfaat *flavonoid* untuk melindungi struktur sel, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik. Kolagen adalah protein utama yang menyusun komponen matrik ekstraseluler dan merupakan protein yang paling banyak ditemukan di dalam tubuh manusia. *Flavonoid* mampu meningkatkan peran TGF- β dalam mempercepat sintesis dan deposit kolagen yang dapat berpengaruh terhadap peningkatan sintesis kolagen menyebabkan proses penyembuhan luka dapat lebih cepat.^{8,12}

Efektifitas perbandingan kombinasi *clindamycin* dan ekstrak *Nannochloropsis occulata* terhadap peningkatan kepadatan kolagen pada

osteomielitis mandibula belum pernah diteliti. Maka pada penelitian ini penulis ingin mengetahui pada konsentrasi mana yang lebih efektif dalam meningkatkan kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka osteomielitis mandibula.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini tergolong jenis penelitian *true experimental laboratories* dengan desain penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Lokasi penelitian di: 1) Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga– Surabaya; 2) Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr.Sutomo– Surabaya; 3) Balai Besar Laboratorium Klinik–Surabaya; 4) laboratorium Mikrobiologi Universitas Airlangga– Surabaya. Hewan coba menggunakan 40 ekor *Rattus Norvergicus* strain *Wistar*, dengan kriteria yaitu :kelamin jantan, umur 3 bulan, berat badan 150-200 gram, sehat fisik, gigi insisif 1 sebelah kiri rahang bawah utuh, tidak karies dan tidak fraktur.²⁵

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: kandang hewan coba, alat pembedahan tikus untuk mengambil bahan uji (*scalpel*, pinset, gunting, kapas), *syringe*, kateter plastik, bola steril yang terbuat dari serat karbon, jarum jahit, benang nylon untuk jaringan, *chamber*, glass lab untuk hapusan dan mikroskop.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: ekstrak *Nannochloropsis oculata*, bakteri *Staphylococcus aureus* 2×10^9 (setara 10 *mcfarlan*) dalam 1 mm cairan suspensi kalsium klorida 10%, antibiotik *clindamycin*, ekstrak *Nannochloropsis oculata*, pakan tikus

dan alkohol 70% untuk sterilisasi alat, larutan antiseptik, obat anestesi *ketamin hydrochloride* (25 mg/kg BB) dan *xylazine hydrochloride* (15 mg/kg BB), larutan *buffer formalin* (larutan formalin 10% dalam *phospat buffer saline* pada pH 7,0), dan bahan pengecatan preparat hapusan kolagen dengan menggunakan *Masson's trichrom*.

Empat puluh ekor *Rattus norvergicus* strain *wistar* jantan (3 bulan) berat badan 180-200 gram dibagi menjadi 5 kelompok. Pada masing-masing kelompok terdapat kelompok kontrol negatif (pencabutan gigi, induksi bakteri *Staphylococcus aureus*), kelompok kontrol positif (pencabutan gigi, induksi bakteri *Staphylococcus aureus*, diberi terapi *clindamycin*) dan kelompok perlakuan (pencabutan gigi, induksi bakteri *Staphylococcus aureus*, diberi terapi *clindamycin* 10 mg/kg BB dan ekstrak *Nannochloropsis oculata* 50 mg/kg BB), kelompok perlakuan (pencabutan gigi, induksi bakteri *Staphylococcus aureus*, diberi terapi *clindamycin* 10 mg/kg BB dan ekstrak *Nannochloropsis oculata* 100mg/kg BB), kelompok perlakuan (pencabutan gigi, induksi bakteri *Staphylococcus aureus*, diberi terapi *clindamycin* 10mg/kg BB dan ekstrak *Nannochloropsis oculata* 200 mg/kh BB). dikandangkan tiap 5 ekor (ukuran kandang 60x40x34 cm), Tikus diadaptasi selama 1 minggu dalam kandang ukuran 40 cm x 30 cm x 14 cm dan ditempatkan dalam ruangan yang cukup udara dan cahaya. Makanan diberikan dengan cara diletakkan dalam wadah kecil dan diberikan tiap pagi. Sedangkan minuman diberikan dalam botol 300 ml yang dilengkapi pipa kecil dan diisi air matang. Hewan coba diadaptasi

selama 1 minggu untuk mendapatkan kesehatan umum yang baik dan penyesuaian dengan lingkungan. Terakhir dilakukan penimbangan hewan coba untuk memenuhi kriteria sampel.

Setelah pembagian kelompok, tikus ditimbang lalu diberi anestesi menggunakan kombinasi *Ketamine* dan *Xylazine* (4:1) sebanyak 0,1ml tiap tikus. Ditunggu selama 1-1,5 jam dari penyuntikan/setengah dari *duration of action*, lalu dilakukan pencabutan gigi insisif kiri rahang bawah menggunakan tang modifikasi dan elevator. Cuci lubang gigi dengan kalsium klorida 10% dengan menggunakan jarum suntik dan kateter plastik tipis sampai perdarahan berhenti. Masukkan bola steril yang terbuat dari serat karbon kedalam tabung yang berisi *S. aureus* (strain VT668,2 miliar sel mikroba dalam 1 milliliter) dengan tujuan agar bakteri menempel pada bola steril. Kemudian masukkan bola tersebut kedalam lubang gigi yang dicabut kemudian dilakukan irigasi dengan larutan antiseptik atau saline steril. Pada soket pasca pencabutan dan ditunggu selama 28 hari untuk terjadinya *Osteomyelitis*. Setelah dipastikan terjadi komplikasi tersebut, masing-masing tikus diberi perlakuan yang berbeda sesuai kelompoknya.

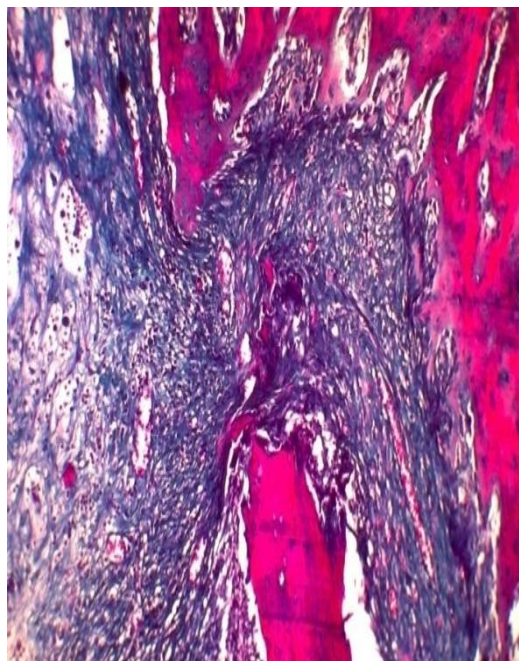
Pada hari ke 37 setelah perlakuan, tikus dieuthanasia dan dibiopsi untuk mengambil rahang bawah kiri. Kemudian organ difiksasi dalam larutan *buffer formalin* dan dilunakkan dengan EDTA. Hewan coba yang telah dilakukan dekaputasi lalu dikuburkan.

Mandibula yang telah difiksasi dalam larutan *buffer formalin* diberikan ke Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr.Sutomo-Surabaya

dan ditunggu hingga mandibula tadi melunak yang kemudian diproses dan dibuat preparat dengan menggunakan pewarnaan *Masson's Trichrom* lalu diamati menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 100x sebanyak 1 lapang pandang. Kepadatan serat kolagen dihitung dengan metode skoring dan dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney*.

HASIL

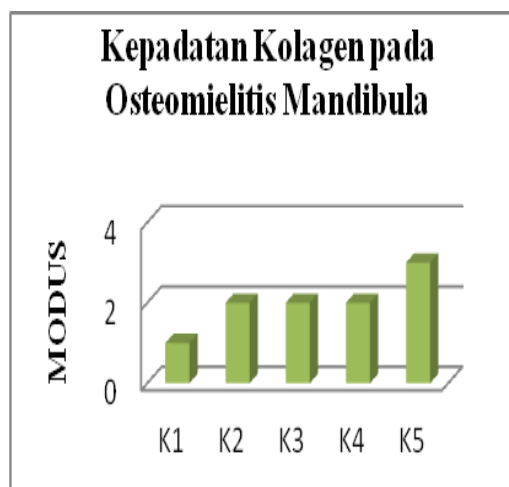
Data yang diperoleh dari hasil penelitian ditabulasi dan dianalisis secara deskriptif yang bertujuan untuk memperoleh gambaran distribusi dan peringkasan data guna memperjelas penyajian hasil, kemudian dilakukan uji hipotesis menggunakan statistik analitik dengan taraf signifikansi 95% ($p=0,05$) dengan menggunakan program SPSS versi 17.



Gambar 1. Perhitungan kepadatan kolagen pada foto preparat *Masson's Trichrom*

Tabel 1. Hasil uji statistik deskriptif modus kepadatan kolagen kelompok perlakuan irigasi

Kelompok	N	Modus
K1	8	1
K2	8	2
K3	8	2
K4	8	2
K5	8	3
	40	

**Gambar 2.** Nilai skoring terbanyak jumlah kepadatan kolagen pada masing-masing kelompok

Pada hasil analisis *Kruskal-Wallis* kelompok perlakuan irigasi, diperoleh nilai $p=0,000^*$ ($p<0,05$) yang artinya terdapat perbedaan kepadatan kolagen yang signifikan pada semua kelompok.

Tabel 2. Hasil analisis *Kruskal-Wallis* kelompok perlakuan irigasi

Variabel	Asymp. Sig.
Kepadatan kolagen	0,000*

Keterangan: $p < 0.05$ signifikan

Selanjutnya dilakukan uji *Mann-Whitney* mengetahui apakah ada perbedaan yang signifikan antara dua kelompok dengan derajat kemaknaan $p<0,05$.

Tabel 3. Hasil uji beda dengan *Mann-Whitney U* kombinasi terapi antibiotik dan *Clindamycin* dengan pemberian ekstrak *Nannochloropsis oculata* terhadap peningkatan kepadatan kolagen osteomielitis mandibula

Keterangan $*p<0,05$

Kelompok	Modus	Kelompok	Modus	P
K1	1	K2	2	0,037*
		K3	2	0,013*
		K4	2	0,002*
		K5	3	0,000*
K2	2	K3	2	1,000
		K4	2	0,288
		K5	3	0,013*
K3	2	K4	2	0,175
		K5	3	0,004*
K4	3	K5	3	0,046*

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan tikus wistar putih (*rattus novergicus strain wistar*) jantan dengan Berat badan berkisar 150-200 gram dan berusia 3 bulan sebanyak 40 ekor. Pemilihan tikus wistar sebagai model hewan coba karena merupakan mamalia yang mempunyai tipe metabolisme sama dengan manusia sehingga hasilnya dapat digeneralisasi pada manusia. Penggunaan hewan coba tikus berjenis kelamin jantan dengan dasar pertimbangan memiliki metabolisme tubuh seperti manusia dibandingkan dengan tikus berkelamin betina, tikus tersebut akan mengalami menstruasi dimana terjadi ketidakseimbangan hormon yang akan mempengaruhi hasil penelitian.¹ Pembuatan model osteomielitis pada tikus dengan cara diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus* yang dimasukkan kedalam soket yang sebelumnya telah dilakukan ekstraksi pada gigi insisif kiri rahang bawah dan ditunggu selama 28 hari

sehingga terjadi osteomielitis mandibula. Pada kelompok kontrol negatif terjadi invasi bakteri *Staphylococcus aureus* kedalam tulang mandibula menyebabkan kerusakan jaringan secara langsung dan mempunyai kemampuan untuk tumbuh serta menghindar dari imunitas inang, sehingga dalam penanganannya dibutuhkan pengobatan yang maksimal. Selanjutnya, akan terjadi peradangan, hiperemia serta peningkatan permeabilitas kapiler dan infiltrasi granulosit. Timbul jaringan nekrosis akibat enzim proteolitik yang terlepas dari perusakan bakteri serta terjadi trombus vaskular. Pus yang terbentuk terdiri dari jaringan nekrotik dan akumulasi bakteri yang ada di dalam leukosit. Kemudian terjadi peningkatan intramedulla sehingga mengakibatkan kolaps vaskular, stasis vena dan iskemia. Jika terjadi akumulasi pus secara terus-menerus akan menembus periosteum dan fistula. Pus yang menyebar keseluruh jaringan menurunkan pasokan vascular, iskemik dan hipoksia, dimana pada saat pembuluh darah kekurangan suplai oksigen maka pembentukan fibroblas tidak dapat terjadi dan sintesis kolagen menjadi terhambat, tulang kekurangan suplai darah menjadi nekrotik sehingga menyebabkan osteomielitis yang disertai disfungsi saraf alveolaris inferior.^{15, 17, 26}

Perlakuan yang dilakukan pada kelompok kontrol positif menggunakan antibiotik yang mana merupakan terapi utama pada osteomielitis. *Clindamycin* sering digunakan karena merupakan obat yang cukup baik untuk bakteri *Staphylococcus aureus* dan anaerob. *Clindamycin* bekerja dengan cara mengikatkan dirinya pada subunit 30S

dari ribosom bakteri yang berperan dalam menghambat sintesis protein dengan menghalangi perlekatan *tRNA-aminoasil* yang bermuatan, sehingga *clindamycin* menghalangi penambahan asam amino baru pada rantai peptida yang terbentuk. Adanya gangguan sintesis protein pada bakteri bisa mengakibatkan kematian sel bakteri, sehingga proses inflamasi menjadi lebih cepat yang dapat mempengaruhi percepatan penyembuhan luka. Pada saat yang sama terjadi proses reparasi yang mana baru selesai sempurna setelah bakteri mati sehingga penyembuhan luka dapat terjadi. Proses penyembuhan luka terjadi terus-menerus dimana sel inflamasi epitel, endotel, trombosit dan fibroblas berinteraksi untuk mengembalikan kerusakan jaringan dengan memproduksi kolagen.^{5, 11, 17}

Hasil dari skoring jumlah kepadatan kolagen antara kelompok kombinasi *clindamycin* dan ekstrak *Nannochloropsis oculata* 50 mg dan 100 mg dibanding kelompok *clindamycin*, hanya ekstrak *Nannochloropsis oculata* dengan dosis 200 mg yang terdapat peningkatan jumlah kepadatan kolagen secara signifikan. Hal ini karena, pada dosis 50 mg dan 100 mg belum mencapai dosis terapeutik yang dapat diartikan bahwa kandungan ekstrak *Nannochloropsis oculata* dengan dosis tersebut kurang mampu membunuh bakteri untuk melawan infeksi pada osteomielitis mandibula. Pada dosis 200 mg dapat meningkatkan jumlah kepadatan kolagen karena dengan dosis ekstrak *Nannochloropsis oculata* yang lebih besar mempunyai kemampuan untuk meningkatkan kepadatan kolagen pada osteomielitis mandibula. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan

diketahui bahwa ekstrak *Nannochloropsis oculata* mengandung senyawa aktif *alkaloid*, *terpenoid* dan *flavonoid* yang memiliki daya antibakteri, antiinflamasi dan antioksidan yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka.^{8, 27}

Senyawa *alkaloid* memiliki mekanisme kerja penghambatan dengan cara mengganggu komponen penyusun *peptidoglican* pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut. Didalam senyawa *alkaloid* juga terdapat gugus basa yang mengandung reaksi nitrogen yang akan bereaksi dengan senyawa asam amino menyusun dinding sel bakteri dan DNA bakteri. Reaksi ini mengakibatkan terjadinya perubahan struktur dan susunan asam amino, sehingga akan menimbulkan perubahan keseimbangan genetik pada rantai DNA kemudian akan mengalami kerusakan yang akan mendorong terjadinya lisis sel bakteri yang akan menyebabkan kematian sel pada bakteri sehingga reaksi inflamasi akan berlangsung singkat yang menjadikan proses penyembuhan luka menjadi lebih cepat.¹⁹

Senyawa *terpenoid* memiliki potensi anti-inflamasi yang ada pada kandungan saponin. Mekanisme antiinflamasi pada saponin dengan menghambat pembentukan eksudat dan menghambat permeabilitas vaskuler. Senyawa *flavonoid* juga berfungsi untuk membatasi pelepasan mediator inflamasi. Aktivitas antiinflamasi *flavonoid* dilakukan melalui penghambatan siklooksigenase dan lipoksigenase sehingga terjadi pembatasan jumlah sel inflamasi yang bermigrasi ke jaringan perlukaan. Selanjutnya reaksi inflamasi akan

berlangsung lebih singkat dan kemampuan proliferaatif dari TGF- β tidak terhambat, sehingga proses proliferasi dapat segera terjadi. Aktivitas *flavonoid* dalam mempercepat proses penyembuhan luka didukung juga oleh mekanisme antioksidan dalam melakukan penghambatan aktivitas radikal bebas.^{7, 10}

Senyawa *flavonoid* masuk dalam kelompok polifenol, yang dikenal berpotensi sebagai antioksidan berhubungan dengan kemampuannya dalam melawan radikal bebas. Antioksidan sebagai salah satu komponen utama dalam penyembuhan luka. Antioksidan melawan kelebihan protease dan ROS (*reactive oxygen species*) yang seringkali dihasilkan oleh akumulasi neutrofil di area luka dan melindungi inhibitor protease dari kerusakan oksidatif. ROS bertanggung jawab terhadap kerusakan oksidatif dan penuaan dari makromolekul biologis seperti DNA, karbohidrat dan protein. Peran *flavonoid* sebagai antioksidan dapat melindungi fibroblas dari kerusakan oksidatif. Apabila fibroblas terlindungi, maka kolagen akan disintesis secara optimal. Komponen hidroksil yang dimiliki oleh *flavonoid* pada reaktivitas yang tinggi dapat menyebabkan radikal bebas menjadi tidak aktif yang berakibat pada aktivasi mediator inflamasi oleh radikal bebas dapat dihambat.¹⁸

Kandungan lain dari ekstrak *Nannochloropsis oculata* sebagai antioksidan yang dapat berfungsi dalam proses penyembuhan luka adalah kandungan *Omega eicosapentenoic acid* (EPA) dan *docohexaenoic acid* (DHA) yang termasuk asam lemak tidak jenuh jenis omega 3 (ω -3) (Putri, 2013).

Kandungan tersebut berfungsi untuk mempercepat perbaikan jaringan yang rusak dan menghalangi pembentukan *prostaglandin* penyebab radang tinggi. Omega 3 mempengaruhi produksi PGE₂, yang dapat meningkatkan regulasi produksi kolagen. Omega 3 menyebabkan peningkatan sintesis kolagen dengan cara menurunkan faktor PGE₂ (Damaiyanti, 2012). *Karotenoid* mempengaruhi regulasi pertumbuhan sel, dan memodulasi ekspresi gen dan respon kekebalan tubuh. (Daniel, 2008). *Phyocyanin* protein kompleks yang terdapat lebih dari 20% dalam seluruh berat kering, adalah pigmen terpenting dalam *spirulina*. Pigmen inilah yang berperan sebagai antioksidan.^{3,6, 9, 10}

Berdasarkan hasil pembahasan di atas dapat disimpulkan bahwa kelompok perlakuan *clindamycin* saja hanya dapat menghambat pertumbuhan bakteri tetapi tidak dapat meningkatkan jumlah kepadatan kolagen secara signifikan. Sedangkan kelompok perlakuan *clindamycin* dengan kelompok kombinasi *clindamycin* dengan ekstrak *Nannochloropsis oculata* 200 mg terjadi peningkatan kepadatan kolagen secara signifikan dibandingkan dengan ekstrak *Nannochloropsis oculata* 50 mg dan 100 mg. Hal ini disebabkan pada kelompok kombinasi ekstrak *Nannochloropsis oculata* 200 mg terdapat pengobatan tambahan dari efek *clindamycin* sebagai antibakteri dan kombinasi *clindamycin* dengan ekstrak *Nannochloropsis oculata* yang mengandung *senyawa alkaloid*, *terpenoid*, dan *flavonoid* yang mana terdapat daya antibakteri, antiinflamasi dan antioksidan yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka.

SIMPULAN

Kombinasi *clindamycin* dan ekstrak *Nannochloropsis oculata* 200mg memiliki pengaruh terhadap peningkatan jumlah kepadatan kolagen secara signifikan pada penyembuhan osteomyelitis mandibula.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adiwenanto AW and Sutejo. 2007. Management of Osteomyelitic Chronic Medical Patient at Dr. Kariadi Semarang in 2001-2005 Periods. Tesis, Universitas Diponegoro, Semarang. Available from <http://eprints.undip.ac.id/22318/>
2. Bagheri S and Jo C. 2008. *Clinical Review of Oral and Maxillofacial Surgery*. Georgia: Mosby-Elsevier. P. 92.
3. Bayu A. 2009. Hutan mangrove sebagai salah satu sumber produk alam laut. Jakarta: Pusat Penelitian Oseanografi-LIPI. Oseana, 34(2): 23-15.
4. Cawson R and Odell E. 2008. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier. P. 102-99.
5. Collier M. 2003. *Understanding Wound Inflammation*. Boston, 99: 63. Available from <http://www.nursingtimes.net/home/clinical-zones/wound-care/understanding-wound-inflammation/205361.article>
6. Damaiyanti. 2012. Aplikasi Ekstrak Air Teripang Emas (*Stichopus hermani*) Sebagai Akselerator Fibroblas dan Kolagen tipe I Ulkus Traumatikus Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar. Tesis, Universitas Airlangga, Surabaya.
7. Darsana. 2012. Potensi Daun Binahong (Anredera Cordifolia (Tenore) Steenis) dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri Escheria Coli secara In Vitro. Skripsi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Denpasar. H. 346.
8. Fadhilah A. 2013. Daya Hambat Ekstrak *Nannochloropsis oculata* Terhadap Pertumbuhan Bakteri Enterococcus faecalis. Skripsi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah, Surabaya. H. 56
9. Fretes H, Susanto, Prasetyo B, Limantara. 2012. Karotenoid dari Makroalgae dan Mikroalgae: Potensi Kesehatan Aplikasi dan Bioteknologi. J.Teknologi dan Industri Pangan, 23(2): 223-222.

10. Indraswary R. 2011. Efek Konsentrasi Ekstrak Konsentrasi Ekstrak Buah Adas (*Foeniculum vulgare* Mill) Topikal Pada Epitalisasi Penyembuhan Luka Gingiva Labial Sprague Dawley In Vivo. *Majalah Sultan agung*, 59(1): 124.
11. Jewets, M, adelsberg's. 2005. Mikrobiologi Kedokteran Alih Bahasa bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga. H. 225-224.
12. Kafaie S, Loh SP, Muhtarrudin N. 2012. Acute and Sub-chronic Toxicological Assessment of *Nannochloropsis oculata* in Rats. *African Journal of Agricultural Research*, 7 (7): 1220-1225. Available from www.academicjournals.org/ajar/pdf/pdf2012/19Feb/Kafaieetal.pdf. Diakses 4 April 2013.
13. Konjevic et al. 2011. Prevalence of Mandibular Osteomyelitis in Roe Deer (*Capreolus Capreolus*) in Slovenia. *Journal of wildlife diseases*, 47(2): 400-393. Available from <http://www.torna.do/s/Prevalence-of-mandibular-osteomyelitis-in-roe-deer-Capreolus-capreolus-in-slovenia/> Peterson LJ, 2004. Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 2nded., London: BC Decker Inc. P. 322-313.
14. Kusumawati D. 2004. Biologi Hewan Coba. Bersahabat Dengan Hewan Coba. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. H. 20.
15. Novriansyah R. 2008. Perbedaan Kepadatan Kolagen di Sekitar Luka Insisi Tikus Wistar yang Dibalut Kasa Konvensional dan Penutup Oklusif Hidrokoloid Selama 2 dan 14 hari. Tesis, Universitas Diponegoro, Semarang. H. 20-17.
16. Pedlar J, Frame JW. 2001. Oral and Maxillofacial Surgery. Churchill Livingstone: Elsevier, p. Topazian RG, 2002. Oral and Maxillofacial Infections. 4thed., Philadelphia: W.B Saunders. P. 226-214.
17. Peterson LJ. 2004. Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 2nded., London: BC Decker Inc. P. 322-313.
18. Raras T M, Dewi D S.L.I, Nugraheny. 2008. Efek Pemberian Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* Linn) Terhadap Optimalisasi Kepadatan Kolagen Luka Bakar Derajat IIA Pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Strain Wistar. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Available from http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:RCi9jKJtYocJ:old.fk.ub.ac.id/artikel/id/filedownload/keperawatan/MAJALAH_Ni%2520Wayan%2520Septi%2520Nugraheny_0910720008.pdf+%&cd=1&hl=id&ct=clnk.
19. Rinawati ND. 2011. Daya antibakteri tumbuhan majapahit (*Crescentia cujete* I) terhadap bakteri *Vibrio alginolyticus*. Tugas akhir, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Sepuluh November, Surabaya. H. 9.
20. Rizka, Budipramana, Fauziah. 2008. Kepadatan Kolagen Tipe 1 Pada Luka Operasi Tikus Wistar Yang Mengalami Anemia Karena perdarahan Akut. *Jurnal. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga*, Surabaya.
21. Selvendran, 2013. Studies On Antimicrobial Compounds From Selected Marine Phytoplanktons. 4 (2):876-888. Available from http://www.ijpbs.net/cms/php/upload/2200_pdf.pdf. Diakses 15 Agustus 2013.
22. Smeltzer and Gillapsy. 2000. Molecular Pathogenesis of Staphylococcal Osteomyelitis. Department of Microbiology and Immunologi, University of Arkansas of Medical Sciences, Little Rock, Arkansas.
23. Spagnolo, Greco F, Ciolli R L, Teti A, Posteraro P. 1993. Chronic Staphylococcal osteomyelitis: a new experimental rat model, 61(12):5225 available from <http://iai.asm.org/>. Diakses 4 April 2013.
24. Suchahyo B. 2005. Peranan Terapi Oksigen Hiperbarik pada Perkembangan Penanganan Kasus-kasus Kedokteran Gigi. *Majalah kedokteran gigi*. Edisi khusus temu ilmiah IV 11-13: 388.
25. Sudibyo. 2009. Metodologi Penelitian. Aplikasi Penelitian Bidang Kesehatan. Surabaya: Unesa University Press. H. 106-105.
26. Topazian RG. 2002. Oral and Maxillofacial Infections. 4thed., Philadelphia: W.B Saunders. P. 226-214.
27. Yanuhar U. 2011. Pengaruh Pemberian Bahan Aktif Ekstrak *Nannochloropsis oculata* Terhadap Kadar Radikal Bebas Pada Ikan Kerapu Tikus (*Cromileptes altivelis*) Yang Terinfeksi Bakteri *Vibrio alginolyticus*. *Jurnal Ilmiah Perikanan dan Kelautan*, Vol (1): 2. Available from <http://journal.lib.unair.ac.id/index.php/JIPK/article/download/599/599>. Diakses 15 Agustus 2013.
28. Yeoh SC, MacMahon S, Schifter M. 2005. Chronic Suppurative Osteomyelitis of the Mandible: Case Report. *Australian Dental Journal*. Available from http://www.researchgate.net/publication/7528720_Chronic_suppurative_osteomyelitis_of_the_mandible_case_report.