

RESEARCH ARTICLE

Efek Terapi *Sardinella longiceps* Terhadap Tinggi Tulang Kortikal Mandibula Tikus Model Periodontitis

Nur Octavia*, Widyastuti*, Dianty Saptaswari*, Dian Widya Damaiyanti**

*Departemen Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

** Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

ABSTRACT

Background: Periodontitis begins with accumulation of pathogenic plaque containing bacteria and toxins. Subgingival bacteria found in chronic periodontitis are one of them is *Porphyromonas gingivalis*. *Porphyromonas gingivalis* bacteria causes progressive damage to the supporting tissues of the teeth, especially the alveolar bone. Alternative medicine that can be used is with herbal ingredients, namely *Sardinella longiceps*. *Sardinella longiceps* contains omega 3 (DHA and EPA) which inhibits proinflammatory cytokines thereby accelerating the process of bone regeneration. **Objective:** This study aims to determine whether the administration of gel (*Sardinella longiceps*) affects the height of the cortical bone of the mandibular periodontitis-induced rat *Porphyromonas gingivalis*. **Research Methods:** 25 male Wistar rats were divided into 5 groups. P0 is the normal group that is not treated. P + is a group induced by *Porphyromonas gingivalis*. P1, P2, P3 are the groups induced by *Porphyromonas gingivalis* and given *Sardinella longiceps* gel with concentrations of 10%, 20%, 40% respectively. On the 55th day all model mice were treated and mandibular cortical bone height was measured using a digital caliper in the interdental region of the 1st molar and left lingual molars from the apex of the alveolar bone to the mandibular base. The data obtained were analyzed by one way ANOVA followed by LSD ($p = 0.05$). **Results:** Statistical tests showed the mean height of mandibular cortical bone was P0 (5.21 ± 0.21), P + (4.67 ± 0.25), P1 (5.12 ± 0.14), P2 (5.51 ± 0.12), and P3 (5.88 ± 0.13). There was a significant difference ($p < 0.05$) between treatment groups and positive control groups ($p < 0.05$). **Conclusion:** *Sardinella longiceps* affects the height of the cortical bone of the periodontitis rats model induced by *Porphyromonas gingivalis* bacteria. The most effective in the group of *sardinella longiceps* gel with a concentration of 40%.

Keywords: *Sardinella longiceps*, mandibular cortical bone height, *Porphyromonas gingivalis*

Correspondence: Dianty Saptaswari, Department of Periodontia, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arif Rahman Hakim 150, Sukolilo, Surabaya, Phone. (+62) 5912191. E-mail: anthie.dent@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Periodontitis diawali akumulasi plak yang mengandung bakteri dan toksin yang bersifat patogenik. Bakteri subgingival yang ditemukan pada penyakit periodontitis kronis salah satunya adalah *Porphyromonas gingivalis*. Bakteri *Porphyromonas gingivalis* mengakibatkan kerusakan progresif pada jaringan pendukung gigi terutama tulang alveolar. Pengobatan alternatif yang dapat digunakan adalah dengan bahan herbal, yaitu *Sardinella longiceps*. *Sardinella longiceps* mengandung omega 3 (DHA dan EPA) yang menghambat sitokin pro inflamatori sehingga mempercepat proses regenerasi tulang. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian gel (*Sardinella longiceps*) berpengaruh terhadap tinggi tulang kortikal mandibula tikus model periodontitis yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis*. **Metode Penelitian:** 25 tikus Wistar jantan dibagi menjadi 5 kelompok. P0 merupakan kelompok normal yang tidak diberi perlakuan. P+ merupakan kelompok yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis*. P1, P2, P3 merupakan kelompok yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis* dan diberi gel *Sardinella longiceps* masing-masing dengan konsentrasi 10%, 20%, 40%. Hari ke-55 semua tikus model diberi perlakuan dan tinggi tulang kortikal mandibula diukur menggunakan kaliper digital di daerah interdental gigi molar 1 dan molar 2 kiri bagian lingual dari titik puncak tulang alveolar ke basis mandibula. Data yang diperoleh dianalisis dengan one way ANOVA dilanjutkan LSD ($p=0.05$). **Hasil:** Uji statistik menunjukkan rerata tinggi tulang kortikal mandibula didapatkan P0($5,21 \pm 0,21$), P+ ($4,67 \pm 0,25$), P1 ($5,12 \pm 0,14$), P2 ($5,51 \pm 0,12$), dan P3 ($5,88 \pm 0,13$). Terdapat perbedaan signifikan ($p<0.05$) antar kelompok perlakuan dengan kelompok control positif ($p<0.05$). **Simpulan:** Pemberian gel (*Sardinella longiceps*) berpengaruh terhadap tinggi tulang kortikal mandibula tikus model periodontitis yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis*. Paling efektif pada kelompok gel *sardinella longiceps* dengan konsentrasi 40%.

Kata kunci : *Sardinella longiceps*, Tinggi tulang kortikal mandibular, *Porphyromonas gingivalis*

Korespondensi: Dianty Saptaswari, Department of Periodontia, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arif Rahman Hakim 150, Sukolilo, Surabaya, Phone. (+62) 5912191. E-mail: anthie.dent@gmail.com

PENDAHULUAN

Berdasarkan hasil studi morbiditas Riset Kesehatan Dasar prevalensi nasional masalah gigi dan mulut adalah 25,9%.¹ Periodontitis adalah penyakit terbanyak kedua setelah karies, prevalensi untuk jaringan periodontal sehat sebanyak 4,79% atau 34614 orang, sedangkan jaringan tidak sehat sebesar 95,21% atau 687715 orang.² Periodontitis kronis mempunyai prevalensi cukup tinggi pada orang dewasa umumnya berumur lebih dari 35 tahun.³

Periodontitis kronis adalah inflamasi jaringan periodontal yang ditandai dengan adanya migrasi epitel jungSIONAL ke apikal, kehilangan perlekatan dan puncak tulang alveolar.⁴ Bakteri subgingival yang ditemukan pada penyakit periodontitis kronis salah satunya adalah *Porphyromonas gingivalis*.⁵ Bakteri *Porphyromonas gingivalis* merupakan bakteri melanogenik, nonsakarolitik, dan bagian dari koloni bakteri *Black-pigmented Gram-negative anaerobes*.⁶

Periodontitis diawali akumulasi plak yang mengandung bakteri dan toksin yang bersifat patogenik. Bakteri plak gigi akan menghasilkan produk, seperti asam lemak, peptida seperti *N-formilmethionyl-leucyl-phenylalanine* (FMLP) dan *lipopolisakarida* (LPS) yang akan berdifusi kedalam lapisan epitel gingiva. Kemudian merangsang sel epitel, makrofag dan fibroblast untuk memproduksi mediator inflamasi.⁷

Mediator spesifik inflamasi pada penyakit periodontal berupa sitokin IL-1 β dan TNF α akan meregulasi ekspresi dari *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand* (RANKL) dan *Osteoprotegerin* (OPG) pada osteoblast.³ RANKL dan OPG akan berikatan dengan *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B* (RANK) untuk menstimulasi diferensiasi dan aktivasi osteoklas.⁸

Apabila sel osteoklas jumlahnya lebih banyak dari osteoblas maka terjadi resorpsi tulang.⁷

Perawatan periodontitis adalah menghilangkan patogen periodontal, umumnya dilakukan secara kimia menggunakan obat-obatan dan secara mekanis dengan *Scaling Root Planing* (SRP) yaitu menghilangkan deposit keras dan lunak serta bakteri yang menempel pada permukaan gigi dan subgingiva, sehingga mengeliminasi bakteri, pembersihan patogen periodontal dan produknya dengan SRP kadang-kadang tidak maksimal karena terdapat bagian yang tidak dapat diakses oleh alat SRP, sehingga pemberian antimikroba secara sistemik

per oral ataupun lokal dianjurkan untuk meningkatkan hasil terapi SRP.⁹

Tetrasiklin, minosiklin, metronidazole dan khlorheksidin merupakan contoh obat-obatan yang efektif terhadap perawatan periodontal.¹⁰ Akan tetapi, penggunaan antibiotik memiliki kekurangan, seperti menyebabkan timbulnya alergi, toksisitas, dan resistensi pada penggunaan jangka panjang.¹¹ Berdasarkan pertimbangan perawatan tersebut yang mendasari peneliti untuk melakukan perawatan dengan pemberian gel *Sardinella longiceps*.

Sardinella longiceps mengandung banyak protein, flavonoid, mineral, lemak dengan omega-3 *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) yaitu EPA (*eicosapentaenoic*) acid dan *docosahexaenoic* (DHA) yang baik untuk kesehatan. *Sardinella longiceps* mengandung EPA 13,70% dan acid DHA 8,91%.¹² Kandungan flavonoid pada minyak ikan mempunyai aktivitas antimikroba pada beberapa bakteri dengan cara berperan untuk menghambat peroksidasi lipid sehingga efektif dalam membunuh bakteri *Phorphyromonas gingivalis* sehingga dapat menurunkan produksi LPS dan mengakibatkan penurunan peradangan. Kandungan EPA dan DHA dapat menekan produksi sitokin pro inflamatori, inhibitor makrofag.¹³

Berdasarkan uraian di atas, pengaruh *Sardinella longiceps* dapat berperan sebagai imunomodulator dan anti bakteri menjadi alasan yang kuat sebagai terapi suportif untuk periodontitis kronis, sehingga peneliti ingin melakukan penelitian mengenai

pengaruh *Sardinella longiceps* terhadap resorpsi vertikal tulang kortikal mandibula pada tikus model yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis*. Peneliti ingin menggunakan sediaan bentuk gel dikarenakan gel memiliki beberapa keuntungan seperti langsung pada target, tidak melalui metabolisme lintas pertama dan gel mampu menembus lapisan hipodermis yang baik untuk kondisi yang membutuhkan penetrasi obat.¹⁴

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah *true eksperimental* menggunakan hewan coba menggunakan 25 ekor *Rattus norvegicus strain wistar*, dengan kriteria yaitu kelamin jantan, umur 3 bulan, berat badan 250-300 gram.

Dua puluh lima ekor *Rattus norvegicus strain wistar* dibagi dalam 5 kelompok yaitu: satu kelompok kontrol normal (P0), kelompok kontrol positif hanya diinduksi *Porphyromonas gingivalis* (P+), dan tiga kelompok perlakuan menggunakan gel *Sardinella longiceps* dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40%. Kelompok P1, P2, P3 diadaptasi selama 7 hari sebelum diberi perlakuan. Semua tikus diberi kanamisin (20 mg) dan ampicilin (20 mg) setiap hari selama 4 hari dalam air minum, dan rongga mulut diusap dengan *chlorhexidine gluconate* 0,12% sebagai antiseptik untuk menekan flora normal tikus secara acak didistribusikan ke dalam kelompok dan diikuti oleh infeksi oral. Selanjutnya, induksi bakteri menggunakan

Porphyromonas gingivalis dengan diberi 2 ml dari 1×10^9 sel/ml bakteri hidup dalam PBS dan dilakukan secara peroral. Selain itu bakteri dioleskan menggunakan *microbrush* di sepanjang sulkus gingiva dan anus. Frekuensi induksi *Porphyromonas gingivalis* adalah sebanyak 3 kali dalam 4 hari. Kemudian inkubasi selama 30 hari dihitung semenjak pemberian bakteri pertama.

Gel *Sardinella longiceps* diberikan secara topikal yang diberikan sebanyak 1 ml/hari selama 14 hari pada sulkus gingiva rahang bawah tikus wistar dengan menggunakan spuit dan diratakan menggunakan *microbrush*. Terapi dilakukan selama 14 hari karena sesuai dengan lama proses angiogenesis, induksi osteoblas, dan menanggulangi proses kekeliruan operator.

Prosedur terminasi dan pengambilan sediaan dilakukan 1 hari setelah terapi, tikus wistar diinjeksi menggunakan ketamin untuk terminasi dengan dosis 10 mg/kg BB 0,2 mL diazepam. Semua hewan coba dikorbankan dan diambil tulang mandibulanya dengan menyertakan gigi, gingiva, jaringan periodontal, dan tulang alveolar. Setelah itu dilakukan pengukuran tinggi tulang menggunakan kaliper. Setelah didapatkan hasil data pengukuran, dilakukan tabulasi dan analisa data menggunakan uji *one-way Anova* dan uji LSD.

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.

Tabel 1. Rata-rata dan simpangan baku tinggi tulang kortikal mandibula

Kelompok	Rata-rata $\pm$ Standar Deviasi (mm)
P0	5,21 $\pm$ 0,21
P+	4,67 $\pm$ 0,25
P1	5,12 $\pm$ 0,14
P2	5,51 $\pm$ 0,12
P3	5,88 $\pm$ 0,13

Berdasarkan tabel 1, diketahui bahwa tinggi tulang kortikal mandibula tertinggi terdapat pada kelompok P3, sedangkan tinggi tulang kortikal mandibula terendah pada kelompok P+.

Sebelum melakukan analisis data hasil penelitian, maka data diuji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, hasil data diketahui didapatkan hasil yang signifikan pada setiap kelompok perlakuan. Nilai signifikansi > 0.05 , yang artinya berdistribusi normal. Selanjutnya uji homogenitas menggunakan *Levene statistic*, diketahui bahwa tinggi tulang kortikal mandibula memiliki varians yang homogen karena $p=0.977$ ($p>0.05$).

Hasil data di atas diketahui memiliki distribusi data yang normal dan memiliki varians yang homogen. Oleh karena itu, uji dilanjutkan dengan menggunakan uji *one way ANOVA* mengetahui adanya perbedaan pada tiap kelompok baik secara terpisah maupun bersama-sama.

Tabel 2. Hasil uji statistik *one way ANOVA*

Variabel	Sig.
Tinggi Tulang Kortikal Mandibula	0,000*

Keterangan: * $p>0.05$

Pada uji *one way ANOVA*, diperoleh nilai $p=0.000$ ($p<0.05$) yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan.

Selanjutnya, untuk melihat perbedaan tinggi tulang kortikal mandibula masing-masing kelompok perlakuan, maka dilakukan pengujian *LSD* dengan signifikansi $p<0.05$.

Tabel 3. Tabel hasil uji *LSD*

Rerata Kelompok (mm)	P+ (4,67)	P1 (5,1)	P2 (5,5)	P3 (5,8)
P0 (5,21)	0,00 0*	0,45 6	0,02 2*	0,00 0*
P+ (4,67)		0,00 1*	0,00 0*	0,00 0*
P1 (5,12)			0,00 4*	0,00 0*
P2 (5,51)				0,00 5*

Keterangan : * $p<0.05$

Berdasarkan tabel 3 didapatkan bahwa resorpsi vertikal tulang kortikal mandibula kelompok P1, P2, dan P3 signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok P0 ($p<0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa kelompok tikus yang diinduksi bakteri dan diberikan terapi secara topikal menggunakan gel *Sardinella longiceps* dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40% memberikan efek terapi terhadap tinggi tulang kortikal mandibula dibanding

dengan kelompok tikus yang tidak diberikan terapi. Selanjutnya efek terapi tinggi tulang kortikal mandibula kelompok P1, P2, dan P3 signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok P- ($p < 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa kelompok yang diberikan terapi secara topikal menggunakan gel *Sardinella longiceps* dapat memberikan efek terhadap tinggi tulang kortikal mandibula.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek proteksi pemberian *Sardinella longiceps* dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40% terhadap tinggi tulang kortikal mandibula pada tikus model yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis*. Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus (*Rattus novogicus strain wistar*) jenis kelamin jantan, berat badan antara 200-250 gram. Tikus Wistar dipilih sebagai hewan coba karena memiliki sistem fisiologis dan metabolisme mirip dengan manusia dan berjenis kelamin jantan agar tidak dipengaruhi faktor hormonal.¹⁵ Penelitian ini menggunakan gel *Sardinella Longiceps* pada tulang kortikal mandibular tikus.¹⁶

Berdasarkan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada efek terapi terhadap tinggi tulang kortikal mandibular pada kelompok kontrol normal dengan kelompok kontrol positif yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis*. pada kelompok kontrol positif yang

diinduksi *Porphyromonas gingivalis* mengalami penurunan dibanding dengan tinggi tulang kortikal mandibula tikus kontrol normal. Hal ini menunjukkan bahwa induksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* pada kontrol positif menyebabkan terjadinya resorpsi tulang. Bakteri *Porphyromonas gingivalis* dapat melepaskan LPS (Lipopolisakarida). LPS dari bakteri kemudian masuk ke dalam *junctional epithelium* melalui celah gingiva yang dapat menyebabkan terjadinya inflamasi sehingga muncul sel radang (makrofag). Sel radang memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-8, GM, CSF yang menyebabkan akumulasi dan aktivitas PMN meningkat.¹⁷

Kelompok dengan induksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* tanpa terapi gel *Sardinella longiceps* memiliki hasil rerata lebih rendah dibandingkan kelompok induksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* dengan terapi gel *Sardinella longiceps* 10%, 20%, dan 40%. Hal ini menunjukkan terapi gel *Sardinella longiceps* dapat memiliki efek terapi dengan berkurangnya resorpsi ditandai dengan tinggi tulang kortikal mandibula lebih tinggi, berdasarkan penelitian Safitri (2012) pemberian *Sardinella longiceps* berpengaruh dalam menurunkan tingkat resorpsi tulang alveolar pada tikus Wistar jantan yang mengalami periodontitis. Pemberian terapi gel *Sardinella longiceps* yang mengandung EPA dan DHA dapat menghambat apoptosis sel osteoblas, sehingga jumlah sel osteoblas meningkat dan sel osteoklas menurun, sehingga tingkat

resorpsi tulang alveolar mengalami penurunan.¹⁸

Berbagai komponen dalam ekstrak *Sardinella longiceps* memberikan gambaran pada penelitian ini terbukti bahwa tikus kelompok *Sardinella longiceps* 10%, *Sardinella longiceps* 20%, dan *Sardinella longiceps* 40% yang telah diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* dan diterapi dengan pemberian gel *Sardinella longiceps* masing-masing dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40% mampu mencegah resorpsi tulang alveolar lebih lanjut yang ditandai dengan adanya tinggi tulang mandibula yang signifikan lebih tinggi bila dibandingkan dengan tikus kelompok kontrol negatif. Dengan pemberian *Sardinella longiceps* yang mengandung omega-3 dapat menurunkan tingkat resorpsi tulang alveolar, oleh karena terjadinya penurunan jumlah aktivitas preosteoklas serta osteoklas. Diet minyak ikan yang banyak mengandung n-3 PUFA khususnya EPA dan DHA dapat memberikan efek keseimbangan kalsium memperbaiki jaringan yang rusak, efek osteoblastogenesis dan aktivitas osteoblas, perubahan fungsi membran terbukti menurunkan mediator resorpsi tulang yaitu prostaglandin maupun sitokin proinflamasi yaitu IL-1 α , IL-1 β dan TNF- α . Penurunan PGE2, IL-6, IL-1 maupun TNF- α menyebabkan produksi preosteoklas menurun sehingga menghambat pembentukan osteoklas yang menghambat penyembuhan tulang.¹⁹

Pada kelompok kontrol normal tidak terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok gel *Sardinella longiceps* 10%. Hal ini menunjukkan bahwa terapi gel *Sardinella longiceps* telah mampu mengembalikan tinggi tulang kortikal mandibula pada keadaan normal. Pada kelompok kontrol normal signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan gel *Sardinella longiceps* 20% dan *Sardinella longiceps* 40% hal ini menunjukan bahwa terapi gel *Sardinella longiceps* pada kelompok *Sardinella longiceps* 20% dan *Sardinella longiceps* 40% mempengaruhi resorpsi tinggi tulang kortikal mandibula yaitu dengan adanya penambahan tinggi tulang kortikal mandibula pada kelompok tersebut dibandingkan dengan kelompok normal. Hal ini dapat terjadi karena, 1 hari tikus sama dengan 27 hari manusia, sehingga tikus usia 3 bulan setara dengan manusia usia 6-12 tahun yang artinya terjadi masa pertumbuhan.²⁰ Hormon pertumbuhan bekerja langsung pada osteoblas dengan reseptor hormon untuk merangsang aktivitas sehingga meningkatkan sintesis kolagen, *osteocalcin* dan alkali fosfat menyebabkan peningkatan IGF-I dan II, faktor-faktor ini merangsang proliferasi dan diferensiasi osteoblas, sehingga proses pertumbuhan jaringan dapat berlangsung dengan baik.²¹ Faktor lain yaitu semakin tinggi konsentrasi maka semakin banyak kandungan senyawa aktif pada *Sardinella longiceps*. Zat-zat aktif itu salah satunya adalah flavonoid yang

mempunyai aktivitas antimikroba pada beberapa bakteri, seperti bakteri gram negatif anaerob dengan cara berperan untuk menghambat peroksidasi lipid, selain itu tanpa adanya aktivitas bakteri gram negatif anaerob maka proses inflamasi dapat terhambat.^{22 23}

Berdasarkan hasil penelitian terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok *Sardinella longiceps* 10%, *Sardinella longiceps* 20%, dan *Sardinella longiceps* 40%. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian terapi gel *Sardinella longiceps* dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40% menunjukkan perbedaan yang signifikan antar konsentrasi dan dikatakan memiliki hasil yang berbeda terhadap resorpsi tinggi tulang kortikal mandibula. Pada kelompok *Sardinella longiceps* 10% terjadi efek penyembuhan, sedangkan pada kelompok *Sardinella longiceps* 20% dan kelompok *Sardinella longiceps* 40% memberikan efek pertumbuhan terhadap tinggi tulang kortikal mandibula.

Konsentrasi terapi *Sardinella longiceps* yang mampu memberikan efek terapi terhadap tinggi tulang kortikal mandibula terbesar adalah pada konsentrasi 40%, dibandingkan dengan 10% dan 20%. Gel *Sardinella longiceps* konsentrasi 40% mempunyai efek terapi terhadap tinggi tulang yang lebih efektif pada tikus yang diinduksi *Phorphyromonas Gingivalis*

tinggi tulang kortikal mandibular pada tikus yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis*, dengan dosis paling efektif adalah gel *Sardinella Longiceps* 40%.

DAFTAR PUSTAKA

1. RISKESDAS. Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI. 2013.
2. Mawaddah N, Arbianti K, Niluh Ringga W. Perbedaan Indeks Kebutuhan Perawatan Periodontal (Cpita) Anak Normal Dan Anak Tunarungu. *Odonto Dental Journal*. 2017; 4(1). Pp: 44-49.
3. Newman Mg, Takei HH, Klokkevold Pr, Caranza FA. Caranza's Clinical Periodontology, 11th ed., Philadelphia: WB Saunders Company; 2012. Pp: 41, 100, 161, 197, 201, 205, 241, 265, 290, 430.
4. Hamrun N, Hatta M. Polimorfisme Gen Vitamin D Receptor pada Penderita Periodontitis Kronis. *JST Kesehatan*. 2011; 1(2). Pp: 165-167.
5. Saputri TO, Zala HQ, Arnanda BB, Ardhani R. Saliva as an Early Detection Tool for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Risk in Patients with Periodontitis. *Journal of Dentistry*. 2010; 17(3). Pp: 87-95.
6. Kusumawardani B, Pujiastuti P, Sari DS. Uji biokimiawi sistem API 20 A mendeteksi *Porphyromonas gingivalis* isolat klinik dari plak subgingiva pasien periodontitis kronis. *Jurnal PDGI UNEJ*. 2010; 59(23). Pp: 110-114.
7. Yustina AR, Suardita K, Agustin D. Peningkatan Jumlah Osteoklas pada Keradangan Periapikal akibat Induksi Lipopolisakarida *Phorphyromonas Gingivalis*. *JPB*. 2012; 14(3). Pp: 140-144.
8. Hikmah N, Shita ADP. Peran RANKL Pada Proses Resorpsi Tulang Alveolar Kondisi Diabetes. *Stomatognathic (J. K. G. Unej)*. 2013; 10(3). Pp: 105-109.
9. Andriani I. Efektifitas Antara Scaling Root Planning (SRP) dengan dan Tanpa Pemberian Ciprofloxacin per Oral Pada Penderita Periodontitis. *IDJ*. 2012; 1(2). Pp: 81-88.
10. Zulfa L, Mustaqimah DN. Terapi Periodontal Non-bedah. *Dentofosa* 2011; 10(1). Pp: 36-41.

SIMPULAN

Terapi gel *Sardinella Longiceps* dapat memberikan efek terapi pada

11. Sari RP dan Sugiharto Y. The anti-inflammation effects of *Sardinella longiceps* oils against oedema paw of *Rattus novergicus* strain wistar induced with 1% *carrageenan*. *Dental Journal*. 2010; 43(3). Pp: 113-6.
12. Indayani DE. Analisis Maturasi Gigi pada Tikus yang Mengonsumsi *Sardinella longiceps* (*sardinella longiceps*) pada Masa Amelogenesis. FKG UNEJ. 2016; pp: 250-251.
13. Indayani DE. *Sardinella longiceps* (*Sardinella longiceps*), Menurunkan Apoptosis Osteoblas pada Tulang Alveolaris Tikus Wistar. *Dental Journal*. 2013; 46(4). Pp: 185-189.
14. Saptarini NM dan Herawati IE. Comparative Antioxidant Activity On The Ficus benjamina and Annona reticulata Leaves. *International Journal of public Health Science (IJPHS)*. 2015; 4 (1). Pp: 21-26.
15. Ridwan E. Etika pemanfaatan hewan percobaan dalam penelitian kesehatan. *Artikel Pengembangan Pendidikan Keprofesian Berkelanjutan (P2KB)*. 2013; 63(3). Pp: 2-16.
16. Zecchin KG, Kellermann MG, Sobral LM, Silva SD, Graner E, Lopes MA, Nishimoto I, Kowalsaki LP, Coletta RD. Myofibroblasts in the stroma of oral squamous cell carcinoma are associated with poor prognosis. *Histopathology*. 2007; 51(6). Pp: 849-853.
17. Dahiya P, Kamal R, Gruptan R, Putri A. Oxidative Stress in Chronis Periodontitis. *Chronical of Young Scientist Journal*. 2012; 2(4). Pp: 179-181.
18. Puspitaningrum DH. Pengaruh Pemberian *Sardinella longiceps* (*Sardinella longiceps*) dan Vitamin C Terhadap Jumlah Osteoklas pada Tikus Wistar yang Mengalami Periodontitis. Skripsi. FKG:UNEJ; 2012. Pp: 34.
19. Divilia D, Sari RP, Teguh PB. Efektivitas Kombinasi Grafting Cangkang Kerang Darah (*Anadara granosa*) dan *Sardinella longiceps* (*Sardinella longiceps*) Terhadap Penurunan Jumlah Osteoklas Pada Proses Bone Repair. *Jurnal Kedokteran Gigi*. 2015; 9(1). Pp: 21-23
20. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med*. 2013;4(6). Pp:624-30.
21. Kini U, Nandeesh BN. *Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism*. Springer; 2012.
22. Lumbessy, M., Abidjulu, J., & Paendong, J. J. Uji Total Flavonoid Pada Beberapa Tanaman Obat Tradisional Di Desa Waitina Kecamatan Mangoli Timur Kabupaten Kepulauan Sula Provinsi Maluku Utara. *Jurnal Mipa Unsrat Online*. 2013; 2(1). Pp: 50, 55.
23. Kurniawan A, Budimawan, Darma R. The direction of Development of Fish Processing and Marketing Center in Kecamatan Lekok Pasuruan Regency. Thesis. 2013. Pp: 24-27