

**POTENSI SENYAWA RUTIN DARI JERUK NIPIS (*Citrus aurantifolia*)
TERHADAP KADAR TNF- α UNTUK TERAPI PERIODONTITIS
KRONIS**

**POTENTIAL OF ROUTINE COMPOUNDS FROM LIME (*Citrus
aurantifolia*) ON TNF- LEVELS FOR THERAPY OF CHRONIC
PERIODONTITIS**

Aldina G¹, Setyah Sultrasari D¹, Shabrina Nur Zahra S¹, Adhela Salsabila H¹, Licha Permata S¹, Yunita K¹, Nadya Hanan S¹, Diva Sascha P¹, Ridha Nur A¹, Pratiwi Nur Widyarningsih², Ryana Budi Purnama³, Tirta Wardana^{4,*}

*1Mahasiswa Pendidikan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman,
Jl. Dr. Gumbreg No.1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia*

*2Departemen Konservasi, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas
Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No,1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia*

*3Ilmu Material dan Teknologi Kedokteran Gigi, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran
Gigi, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No,1 Purwokerto, Jawa Tengah,
Indonesia*

*4Departemen Biomedis, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jenderal
Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No,1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia*

ABSTRAK

Periodontitis merupakan suatu penyakit infeksi pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme dan terjadi kerusakan progresif pada jaringan periodontal. Periodontitis didominasi oleh bakteri *Porphyromonas gingivalis*, bakteri ini dapat merangsang sitokin proinflamasi salah satunya TNF- α yang merupakan bagian pathogenesis infeksi melalui mekanisme sel-sel fagosit yang akan berperan pada penyakit periodontitis. Perawatan periodontitis dapat dilakukan dengan scaling root planning dan pemberian obat-obatan herbal salah satunya adalah jeruk nipis, tanaman ini bermanfaat sebagai antiinflamasi, antipiretik dan antibakteri. Jeruk nipis memiliki kandungan senyawa saponin dan flavonoid yaitu hesperidin, tangeretin, naringin, eriocitrin, eriocitroid. Tujuan: Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui hubungan flavonoid terhadap sintesis TNF- α pada periodontitis kronis yang dianalisis secara bioinformatika melalui tiga website antara lain pubchem, stitch, dan string. Metode: Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *in silico*. Hasil dan kesimpulan: Kandungan flavonoid pada kulit jeruk nipis terbukti memiliki hubungan terhadap sintesis TNF- α yaitu rutin. Rutin termasuk kedalam kelompok flavonol yang terdapat pada gugus di posisi 3 pada cincin C. Gugus aromatik cincin B merupakan gugus yang bertanggung jawab atas aktivitas flavonol karena ikatan rangkap konjugasi pada nomor 2' dan 3' memiliki kemampuan untuk perpindahan elektron dari cincin B menuju radikal bebas dan memecah radikal bebas.

Kata kunci: Periodontitis, flavonoid, TNF- α , *Citrus aurantifolia*, terapi

ABSTRACT

Periodontitis is an infectious disease of the supporting tissues of the teeth caused by microorganisms, and the progressive destruction of the periodontal tissues occurs. *Porphyromonas gingivalis* bacteria dominate periodontitis. These bacteria can stimulate pro-inflammatory cytokines, one of which is TNF- α which is part of the pathogenesis of infection through the mechanism of phagocytic cells that will play a role in periodontitis disease. Periodontitis treatment can be done by scaling root planning and giving herbal medicines, one of which is lime. This plant is useful as anti-inflammatory, antipyretic and antibacterial. Lime contains saponin and flavonoid compounds, namely hesperidin, tangerine, naringin, eriocitrin, eriocitroid. Objective: The purpose of this study was to determine the relationship of flavonoids to the synthesis of TNF- α in chronic periodontitis, which was analyzed by bioinformatics through three websites, namely PubChem, stitch, and string. Method: The method used in this study is the in silico method. Results and conclusions: The content of flavonoids in lime peel has been shown to have a relationship with the synthesis of TNF- α , namely rutin. Rutin belongs to the flavonol group, which is located at position 3 on the C ring. The aromatic group in ring B is the group that is responsible for the activity of flavonols because the conjugated double bonds at numbers 2' and 3' can transfer electrons from ring B to free radicals and break free radicals.

Keywords: Periodontitis, flavonoids, TNF- α *Citrus aurantifolia*, therapy.

Penulis korespondensi:

Nama: Tirta Wardana

Institusi: Departemen Biomedis, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman

Alamat institusi. Jl. Dr. Gumbreg No. 1 Purwokerto, Jawa Tengah Indonesia

Email: tirta.wardana@unsoed.ac.id

PENDAHULUAN

Periodontitis merupakan suatu penyakit infeksi pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme dan terjadi kerusakan progresif pada jaringan periodontal (Setiawan, dkk., 2013). Periodontitis dibagi menjadi dua, yaitu periodontitis kronis dan periodontitis agresif. Periodontitis kronis merupakan penyakit periodontal yang sering terjadi disebabkan oleh akumulasi bakteri plak dan kalkulus pada pasien yang memiliki oral hygiene yang buruk (Newman, dkk., 2019). Periodontitis didominasi oleh bakteri *Porphyromonas gingivalis*, tahap awal perkembangannya terjadi inflamasi pada gingiva yang merupakan respon terhadap serangan bakteri. Tahap selanjutnya yaitu tahap destruksi jaringan merupakan tahap transisi dari gingivitis ke periodontitis (Quamilla, 2016). Bakteri pada periodontitis ini termasuk lipopolisakarida (LPS) dan asam lipoteichoic, berinteraksi dengan toll-like receptor pada sel epitel, leukosit dan fibroblas, merangsang produksi sitokin proinflamasi salah satunya Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α). TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang mengatur respon kekebalan tubuh dan metabolisme tulang dan sebagai salah satu sitokin yang dominan terkait dengan periodontitis (Shapira, 2001). Kadar TNF- α yang meningkat menjadi salah satu bagian patogenesis infeksi melalui mekanisme sel-sel fagosit, seperti monosit dan makrofag yang akan berperan pada terjadinya penyakit periodontitis (Karyadi, dkk., 2019).

Perawatan periodontitis kronis dapat ditangani dengan memberikan terapi scaling root planing dan pemberian obat-obatan. Salah satu obat herbal yang digunakan yaitu dari tanaman jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*), tanaman ini dikenal memiliki banyak manfaat, salah satunya sebagai antiinflamasi, antipiretik dan antibakteri (Mursito, 2006). Jeruk nipis merupakan salah satu tanaman yang mempunyai kandungan senyawa saponin dan flavonoid yaitu hesperidin (hesperetin 7-rutinosida), tangeretin, naringin, eriocitrin, eriocitroid. Kulit buah jeruk nipis juga mengandung senyawa flavonoid yaitu naringin, hesperidin, naringenin, hesperitin, rutin, nobiletin dan tangeretin. Kandungan flavonoid yang ada di kulit jeruk nipis dapat berfungsi untuk membatasi pelepasan mediator inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF- α (Khursid, 2017). Penelitian sebelumnya

telah menyebutkan bahwa ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis* secara *in vitro*, pada penelitian ini ingin melanjutkan penelitian sebelumnya tersebut secara *in silico* dengan melihat bagaimana pengaruh dari pemberian ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* s.) terhadap kadar TNF- α pada penyakit periodontitis kronis. Uji *in silico* merupakan suatu istilah untuk uji yang dilakukan dengan metode simulasi komputer. Uji *in silico* menjadi metode yang digunakan untuk mengawali penemuan senyawa obat baru dan untuk meningkatkan efisiensi dalam optimasi aktivitas senyawa induk, kegunaannya yaitu untuk memprediksi, memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi (Johan, 2016)

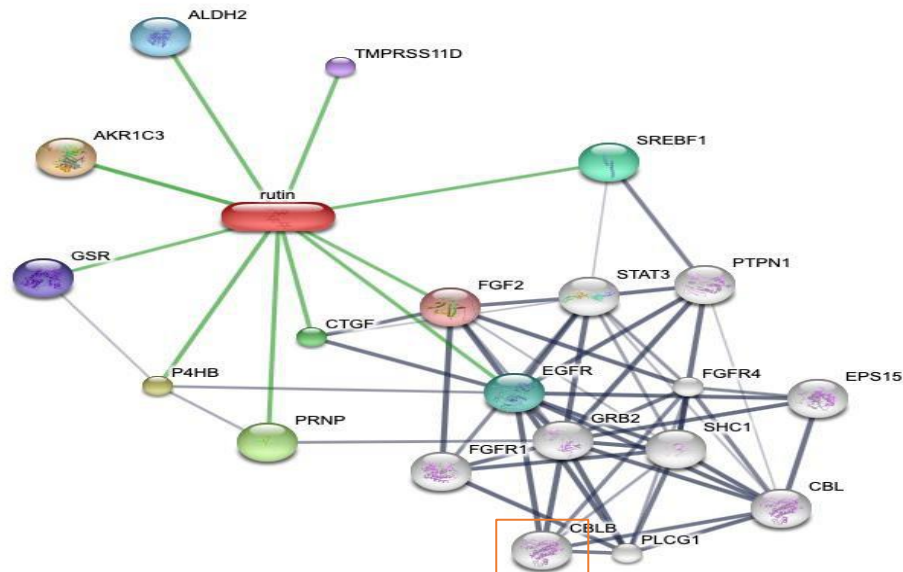
METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *in silico*. Senyawa kimia yang digunakan yaitu, rutin. Langkah – langkah yang dilakukan dalam melakukan penelitian ini adalah:

1. Buka PUBCHEM bank data (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) untuk mencari informasi mengenai senyawa kimia dari rutin, dan didapatkan hasil yaitu:
CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O)O
2. Masuk ke STITCH bank data (<http://stitch.embl.de/>) setelah mendapatkan senyawa kimia, dan lihat protein – protein penyusun rutin yang berperan dalam proses respon imun. Didapatkan hasil yaitu protein CBLB berperan dalam proses respon imun.
3. Masuk ke STRING bank data (<http://string-db.org/>) dan lihat interaksi proteinnnya. Protein CBLB diketahui memiliki interaksi dengan protein lain yang terkandung dalam homo sapiens (signaling pathway). Menurut KEGG pathways protein, CBLB berperan dalam Proliferation Differentiation Immune Response.
4. Setelah didapatkan informasi mengenai struktur protein CBLB yang terkandung dalam rutin, dilakukan pengumpulan dan analisis data menggunakan SPSS.

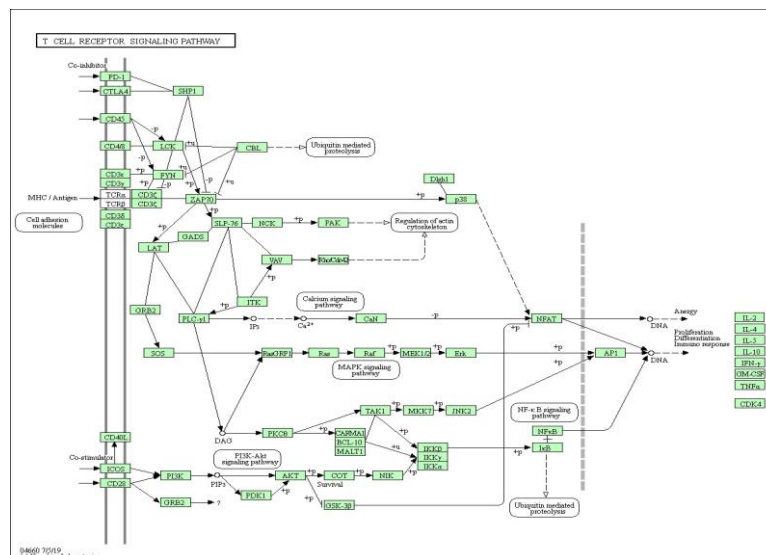
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian hubungan antara flavonoid jenis rutin dengan TNF- α dilakukan dengan beberapa tahap. Pertama menggunakan web PUBCHEM (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) untuk memperoleh canonical smiles dari rutin, hasil canonical smiles rutin adalah sebagai berikut:
CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O)O. Canonical smiles dari rutin tersebut kemudian dimasukkan ke dalam web STITCH (<http://stitch.embl.de/>) untuk mengetahui protein yang paling berhubungan dengan T cell receptor. Protein yang paling berhubungan dengan T cell receptor adalah protein CBLB.



Gambar 1. Protein yang berhubungan dengan T cell receptor.

Protein CBLB kemudian dimasukkan ke web STRING (<https://string-db.org/>) untuk mengetahui protein network analysis. Berdasarkan hasil analisis KEGG pathways didapatkan T cell receptor signaling pathway dan di dalamnya terdapat TCR α dan TCR β yang akan memproduksi calcium signalling pathway dengan CaN menginduksi NFAT kemudian NFAT menginduksi DNA dan DNA menginduksi TNF- α dalam mekanisme proliferasi, diferensiasi, dan respon imun. Berikut adalah protein network analysis yang didapatkan:



Gambar 2. Protein network analysis

Flavonoid adalah salah satu metabolit sekunder yang merupakan turunan dari 2-phenyl-benzyl- γ -pyrone dengan biosintesis menggunakan jalur fenilpropanoid (Alfaridz dan Amalia, 2018). Flavonoid memiliki beberapa fungsi antara lain sebagai antibakteri, antioksidan, antidiabetes, dan antiinflamasi (Panche dkk., 2016). Flavonoid diklasifikasikan menjadi flavon, flavanon, flavonol, katekin, flavanol, kalkon, dan antosianin (Panche dkk., 2016). Flavonoid tersebar secara luas pada tumbuhan, salah satunya yaitu pada kulit jeruk nipis (Sulastri dkk., 2019). Kulit jeruk nipis memiliki kandungan senyawa flavonoid berupa naringin, hesperidin, naringenin, hesperitin, rutin, nobiletin, dan tangeretin. Konsentrasi flavonoid pada kulit jeruk nipis lebih tinggi dibandingkan dengan bagian lainnya seperti biji dan buah jeruk nipis (Ulya dkk., 2018). Flavonoid terbukti dapat menghambat sintesis TNF- α . (Halim dkk., 2015).

TNF- α berperan penting dalam inflamasi periodontal. TNF- α diproduksi oleh makrofag yang diaktivasi. TNF- α memiliki potensi kuat untuk meningkatkan resorpsi tulang dan berpartisipasi dalam degradasi jaringan ikat dengan menstimulasi kolagenase dan prostaglandin E-2 (Morimoto dkk., 2008; Halim dkk., 2015). TNF- α juga dapat mengikat reseptor pada sel yang terkena infeksi dan merangsang respon antivirus (Sularsih, 2016). Tujuan dari pembuatan artikel ilmiah ini adalah untuk mengetahui hubungan flavonoid terhadap sintesis TNF- α pada periodontitis kronis yang dianalisis secara bioinformatika melalui tiga website antara lain PUBCHEM, STITCH, DAN STRING.

Berdasarkan hasil pengujian hubungan flavonoid terhadap TNF- α melalui website STITCH, terbukti bahwa jenis flavonoid pada kulit jeruk nipis yang memiliki hubungan terhadap sintesis TNF- α yaitu rutin. Rutin termasuk kedalam kelompok flavonol yang terdapat pada gugus di posisi 3 pada cincin C. Gugus aromatik cincin B merupakan gugus yang bertanggung jawab atas aktivitas flavonol karena ikatan rangkap konjugasi pada nomor 2' dan 3' memiliki kemampuan untuk perpindahan elektron dari cincin B menuju radikal bebas dan memecah radikal bebas (Alfaridz dan Amalia, 2018). Hasil pengujian membuktikan bahwa terdapat protein pada rutin yang memiliki hubungan terhadap reseptor sel T yaitu protein CBLB, dimana menurut Mehta dkk (2018) TNF- α diproduksi oleh sel T serta berperan dalam meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel T. Hasil protein network analysis dari protein CBLB yang dilakukan pada website STRING, menunjukkan adanya T cell receptor signalling pathway yang akan memproduksi calcium signalling pathway. Calcium signalling pathway tersebut menginduksi NFAT, selanjutnya NFAT menginduksi DNA, dan DNA menginduksi TNF- α dalam mekanisme proliferasi, diferensiasi, dan respon imun. Hal ini didukung oleh teori yang dikemukakan oleh Le A (2010) dalam Sularsih (2016), bahwa TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang mampu mengatur aktivasi, diferensiasi dan proliferasi sel inflamasi, serta membantu kelangsungan hidup sel. Peran dari TNF- α itu sendiri yaitu sebagai kunci dalam respon imun inflamasi lokal. Menurut Supit dkk (2015) TNF- α berperan dalam mengatur aktifitas makrofag dan respon imun dalam jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lainnya. TNF- α juga menyebabkan terjadinya destruksi jaringan periodontal dengan cara menstimulasi pembentukan dan peningkatan aktivitas osteoklas serta penurunan jumlah dan aktivitas osteoblas (Octavia dkk., 2015).

Flavonoid merupakan metabolit sekunder yang merupakan 2-phenyl-benzyl- γ -pyrone yang memiliki fungsi sebagai antibakteri, antioksidan, antidiabetes dan antiinflamasi. TNF- α berperan penting dalam inflamasi periodontal yang diproduksi oleh makrofag yang diaktivasi. TNF- α memiliki potensi kuat untuk meningkatkan resorpsi tulang dan berpartisipasi dalam degradasi jaringan ikat dengan menstimulasi kolagenase dan prostaglandin E-2. Kandungan flavonoid pada kulit jeruk nipis terbukti memiliki hubungan terhadap sintesis TNF- α yaitu rutin yang berdasarkan hasil pengujian membuktikan bahwa terdapat protein rutin yang memiliki hubungan terhadap reseptor sel T yaitu protein CBLB, dimana menurut Mehta dkk (2018), TNF- α diproduksi oleh sel T serta berperan dalam meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel T. Sel T memproduksi calcium signaling pathway. Calcium signaling pathway menginduksi NFAT, NFAT menginduksi DNA dan DNA menginduksi TNF- α dalam mekanisme proliferasi, diferensiasi, dan respon imun. Hal ini didukung oleh teori bahwa TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang mampu mengatur aktivasi, diferensiasi dan proliferasi sel inflamasi, serta membantu kelangsungan hidup sel. Peran dari TNF- α itu sendiri yaitu sebagai kunci dalam respon imun inflamasi lokal. TNF- α juga

menyebabkan terjadinya dekstruksi jaringan periodontal dengan cara menstimulasi pembentukan dan peningkatan aktivitas osteoklas serta penurunan jumlah dan aktivitas osteoblas (Octavia dkk., 2015).

KESIMPULAN

Laporan penelitian ini merupakan tugas dari Blok Elektive di program studi S1 Pendidikan Dokter Gigi, Universtias Jenderal Soedirman. Oleh karena itu, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu terlaksanakanya kegiatan penelitian ini.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini merupakan luaran dari kegiatan pembelajaran Bioinformatika pada Blok Elective di Jurusan Kedokteran Gigi Universitas Jenderal Soedirman, oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih terhadap semua pengelola Blok Elective yang tidak bias kami ucapkan satu persatu.

DAFTAR PUSTAKA (12pt, times new roman, bold)

- Alfaridz, F., Amalia, R., 2018, Review Jurnal: Klasifikasi dan Aktivitas Farmakologi dari Senyawa Aktif Flavonoid. *Jurnal Farmaka*, vol 16 (3): 1–9.
- Halim P. O., Revianti S., Wedarti Y. R., 2015, Pengaruh Pemberian Ekstrak *Nannochloropsis oculata* Terhadap Penurunan Kadar TNF- α pada Tikus yang Diinduksi Bakteri *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*, vol 9 (1) : 101 – 113.
- Johan, A., P., 2016, Uji In Silico Senyawa Genistein Sebagai Ligan Pada Reseptor Esterogen Alfa, *Skripsi*, Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma.
- Karyadi, Syaifyi, 2019, Ekspresi Kadar Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) Cairan Sulkus Gingiva Pada Penderita Gingivitis (Kajian Pengguna Kontrasepsi Pil, Suntik dan Implan), *JIKG (Jurnal Ilmu Kedokteran Gigi)*, vol 2 (1)
- Khurshid Zohaib, Naseem Mustafa, Zafar MS, Najeeb Shariq, Zohaib Sana, 2017., Propolis: A Natural Biomaterial for Dental and Oral Health Care, *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, vol 11 (4): 265 – 268.
- Le, A, Shetty, V., 2010, *Oral and maxillofacial surgery*, West Sussex: Wiley- Blackwell Publishing Ltd., hal.166-168.
- Morimoto Y., Kawahara Kl, Tancharoen S., Kikuchi K., Matsuyama T., Hashiguchi, 2008, Tumor Necrosis Factor- α Stimulates Gingival Epithelial Cells to Release High Mobility-Group Box.1. *Journal of Periodontal Research*, vol 43 (1): 83 – 76.
- Mursito, Bambang, 2006, *Ramuan Tradisional untuk Pelangsing Tubuh*, Jakarta: Penebar Swadya.
- Newman, M., Takei H., Klokkevold, P., R., Carranza, F., A., 2019, *Carranza's Clinical Periodontology*, Edisi 13, Sauders: Elsevier : 50 – 53,60 – 65.
- Octavia P., H., Revianti S., Rizka Y.W., 2015, Pengaruh Pemberian Ekstrak *Nannochloropsis oculata* Terhadap Penurunan Kadar TNF- α Pada Tikus Yang Diinduksi Bakteri *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*, vol 9 (1).

- Panche, A.N., Diwan, A.D., Chandra, S.R., 2016, Flavonoids: an overview, *J. Nutr. Sci*, vol 5 (47). Quamilla, N., 2016, Stres dan Kejadian Periodontitis (Kajian Literatur), *J Syah Kuala Dent Soc*, vol 1 (2) : 161 – 168.
- Setiawan, A., Pramestri, L., Herawati, D., 2013, Efektivitas Aplikasi Madu Murni Terhadap Penyembuhan Jaringan Periodontal Pada Perawatan Periodontitis Hipertensi, *J Ked Gi*, vol 4 (4).
- Shapira L, Stabholz A, Rieckmann P, Kruse N, 2001, Genetic Polymorphism of the Tumor Necrosis Factor (TNF)-Alpha Promoter Region in Families with Localized Early-Onset Periodontitis. *Journal Periodontal Research*, vol 36 (3) : 186 – 183.
- Sularsih, Soeprijanto, 2016, Pengaruh Penggunaan Kitosan Dengan Berat Molekul Yang Berbeda Terhadap Ekspresi Tumor Necrosis Factor Alpha (Tnf A) Pada Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi Tikus *Rattus Norvegicus*, *JMKG*, vol 5 (1): 15–22.
- Sulastri, S., Riza, H., Fajriaty, I., 2019, Study In Silico Flavonoid Derivate Compounds on The Enzyme HMG- CoA Reductase, *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, vol 4 (1).
- Supit, Ivander A., Pangemanan D. H. C., Marunduh S. R., 2015, Profil Tumor Necrosis Factor (TNF- α) Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Unsrat Angkatan 2014, *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, vol 3 (2).
- Ulya M., Orienty, F.N., Hayati, M. 2018. Efek Uji Daya Bunuh Ekstrak Kulit Buah Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Terhadap Bakteri *Streptococcus Mutans*. *Jurnal B-Dent*, vol 5 (1)..