

## Effect of Adjunctive Collagen Gel Therapy on Salivary Matrix Metalloproteinase-8 Levels in Gingivitis Following Scaling and Root Planing

### Efek Terapi Adjuvan Gel Kolagen terhadap Kadar *Matriks Metaloproteinase-8* Saliva pada Gingivitis Pasca *Scaling Root Planing*

Haria Fitri <sup>a,b</sup>, Nila Kasuma <sup>b\*</sup>, Hardisman <sup>c</sup>, Hirowati Ali <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Doctoral Program in Biomedical Science, Faculty of Medicine, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

<sup>b</sup> Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Andalas University, Padang, Indonesia

<sup>c</sup> Departement of public Health, Faculty of Medicine, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

<sup>d</sup> Graduate School of Biomedical Science, Faculty of Medicine, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

\*Corresponding Authors: [nilakasuma@dent.unand.ac.id](mailto:nilakasuma@dent.unand.ac.id)

#### Abstract

Gingivitis is a reversible inflammatory condition of the gingival tissue without attachment loss, primarily caused by plaque accumulation, which can trigger an immune response. Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) is an enzyme that contributes to collagen degradation. Scaling and root planing (SRP) is the standard therapy; however, it may induce a transient inflammatory response and result in suboptimal tissue regeneration, thereby necessitating adjunctive therapy. This study aimed to evaluate the effect of adjunctive collagen gel therapy on salivary matrix metalloproteinase-8 levels in gingivitis. This experimental study employed a pre- and post-test control group design involving 50 subjects divided into five groups: healthy control, gingivitis treated with SRP, and gingivitis treated with SRP combined with 1%, 2%, and 4% collagen gel. Salivary MMP-8 levels were measured to assess the inflammatory response. Statistical analysis revealed that collagen gel at concentrations of 1% and 2% had a significant effect on MMP-8 levels. In conclusion, Collagen gel at 1% and 2% concentrations significantly modulated salivary MMP-8 levels, suggesting a potential role in the tissue remodeling phase following SRP.

**Keywords:** Gel, Collagen, MMP-8, Gingivitis, Adjunctive.

#### Abstrak

Gingivitis merupakan kondisi inflamasi reversibel pada jaringan gingiva tanpa kehilangan perlekatan yang terutama disebabkan oleh akumulasi plak sehingga dapat memicu respon imun. Matriks metaloproteinase-8 merupakan salah satu enzim yang berkontribusi dalam memecah kolagen. Scaling and root planing merupakan terapi standar, namun dapat menimbulkan respons inflamasi sementara dan regenerasi jaringan yang kurang optimal, sehingga diperlukan terapi adjuvan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek terapi adjuvan gel kolagen terhadap kadar matriks metaloproteinase-8 saliva pada gingivitis. Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan rancangan pre- dan post-test control group desain yang melibatkan 50 subjek yang dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kelompok sehat, gingivitis dengan SRP, serta gingivitis dengan SRP yang dikombinasikan dengan gel kolagen konsentrasi 1%, 2%, dan 4%. Kadar MMP-8 saliva diukur untuk menilai respons inflamasi. Hasil uji statistik terdapat efek yang signifikan kolagen gel 1% dan 2% terhadap MMP-8. Gel kolagen 1% dan 2% memodulasi kadar MMP-8 saliva, yang mengindikasikan potensi peran dalam fase remodeling pasca SRP.

**Kata Kunci:** Gel, Kolagen, MMP-8, Gingivitis, Adjuvan.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** – You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** – You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** – If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i2.1500>

#### Article History:

Received: 30/01/2026,  
Revised: 19/04/2026,  
Accepted: 19/04/2026,  
Available Online: 11/05/2026.

#### QR access this Article



## Pendahuluan

Gingivitis adalah proses peradangan yang mengenai jaringan lunak di sekitar gigi tanpa kehilangan perlekatan epitel penyatu, sehingga perlekatannya tetap tidak berubah. Tanda gejala klinis dari gingivitis berupa kemerahan, bengkak dan pendarahan ringan pada gusi tanpa kerusakan pada tulang alveolar [1]. Menurut hasil survei *World Health Organization*, sekitar 50% hingga 90% penduduk di dunia menderita gingivitis [2]. Gingivitis dapat terjadi karena akumulasi biofilm pada plak di sekitar margin gingiva dan respon peradangan terhadap bakteri [3].

Akumulasi plak pada gigi akan menginduksi bakteri dan sistem imun dengan kompleks sitokin, prostaglandin, *reactive oxygen species*, enzim proteolitik dan zat toksin yang dilepas oleh bakteri membuat respon host mengalami kerentanan yang membuat inflamasi pada gingiva menjadi berkembang. Proses inflamasi pada gingivitis yang dimediasi oleh sistem imun tubuh. Komponen dari sistem imun tubuh yang memiliki peran utama adalah sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan sebagai respon terhadap kehadiran bakteri dalam plak, dan dikendalikan serta dipelihara oleh interaksi antara sitokin dan kemokin yang secara konstan dihasilkan oleh sel-sel kekebalan tubuh [4].

Pada saat terpaparnya bakteri dan *lipopolysaccharide* membuat teraktivasinya monosit atau makrofag yang akan merangsang pengeluaran sitokin dan mediator inflamasi seperti, *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan *Matriks Metalloproteinase* (MMPs). MMPs terdiri dari berbagai bagian yang salah satunya kolagenesis yang bisa mendeteksi gingivitis disebut dengan *Matriks Metalloproteinase-8* [1]. Neutrofil yang terkumpul di area tersebut melepaskan enzim lisosomal, seperti MMP-8 dan MMP-9, yang berkontribusi pada penghancuran kolagen. MMP-8 adalah suatu enzim yang dapat memecah kolagen dan biomarker yang mendeteksi dapat timbulnya penyakit periodontal seperti gingivitis [5].

Kolagen adalah protein struktural utama yang memiliki peran penting dalam menjaga kekuatan dan elastisitas jaringan ikat. Dalam proses penyembuhan luka pada jaringan periodontal melibatkan beberapa tahap inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Fase inflamasi, terjadi pembentukan gumpalan sebagai hasil dari agregasi trombosit dan pembekuan darah, yang berfungsi untuk menyediakan matriks [6]. Fase proliferasi, kolagen bekerja dengan merangsang sel fibroblas yang merupakan sel utama dalam pembentukan jaringan ikat baru dan regenerasi jaringan yang mengalami kerusakan [7]. Fase remodeling (maturasi) adalah fase terakhir dari proses penyembuhan, kolagen dalam matriks ekstraseluler (ECM) mengalami kerusakan, selama proses penyembuhan, fibroblas menghasilkan kolagen untuk memperbaiki ECM, sehingga mengembalikan kekuatan dan integritas jaringan gingiva [6]. Pemberian kolagen dapat meningkatkan regenerasi jaringan dan mempercepat proses penyembuhan jaringan periodontal [8][9]. Gel umumnya memiliki viskositas yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat kumur dan pasta gigi, sehingga dapat bertahan lebih lama di mukosa oral. Gel memiliki keunggulan dalam bioavailabilitas karena mampu menempel lebih lama pada permukaan jaringan, memperpanjang waktu kontak dengan mukosa oral, dan memungkinkan penyerapan yang lebih baik [10].

## Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan *experimental* dengan desain *pre and posttest control group design*. Populasi pada penelitian ini adalah pasien gingivitis sedang dan berat yang diukur dengan *Gingival Index* dan *Bleeding on Probing* serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Total sampel pada penelitian ini adalah 50 responden yang dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok sehat, kelompok gingivitis yang diberi terapi SRP, kelompok

gingivitis diberi terapi SRP dan gel kolagen 1%, kelompok gingivitis diberi terapi SRP dan gel kolagen 2%, dan kelompok gingivitis diberi terapi SRP dan gel kolagen 4%. Penelitian ini sudah melewati Ethical clearance oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Microplate Elisa Reader (Biorad)*, *Sentrifuge Thermo Scientific*, *Tube eppendorf* ukuran 1,5 µL, Kotak pendingin berisi *dry ice* untuk box penyimpanan spesimen, Pipet mikroliter, *Vortex (Blared)*, *BT LAB Human MMP-8 ELISA Kit*, *Nierbecken*, Gelas Kumur, *Probe Priodontal UNC'15*, Diagnostik set, *Ultrasonic scaler*, Ph meter, Viskometer, *Beaker glass*, *Centrifuga*, Timbangan Analitik, *Magnetic Stirrer*, Tabung Reaksi, Pipet Tetes dan Batang Pengaduk. Adapun bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *ZymoResearch saliva collection kits*, Saliva, Alkohol, Masker, Handscoon, *Tissue*, Serbuk kolagen ikan kod (Xi'An Sheerherb Biological Technology Co., Ltd), HPMC, Metil Paraben, Propil Paraben, Propilen Glikol dan Aquadest.

### Pembuatan Gel kolagen

Gel diformulasikan dalam tiga konsentrasi (1%, 2%, dan 4%) menggunakan bahan dasar bubuk kolagen ikan kod, HPMC sebagai gelling agent, propilen glikol sebagai humektan, metil paraben dan propil paraben sebagai pengawet, serta aquadest sebagai vehikulum. Pembuatan dilakukan dengan pencampuran seluruh bahan dalam beaker glass, diaduk hingga homogen dengan Ultra Turax, kemudian didiamkan 24 jam pada suhu ruang. Selanjutnya dilakukan evaluasi sediaan meliputi uji organoleptik, viskositas, pH, dan stabilitas dengan metode freeze-thaw [11][12].

### Pengambilan sampel

Setelah sediaan siap, dilakukan persiapan pada responden penelitian serta informed consent. Pada setiap responden, dilakukan pengukuran GI dan BOP untuk mengetahui kondisi gingiva sebelum intervensi. Sebelum pengukuran GI dan BOP responden diminta untuk mengumpulkan saliva dengan *Unstimulated method* sebagai data *pre-test*. Selanjutnya semua responden dengan gingivitis diberikan perawatan SRP sebagai terapi periodontal standar untuk menghilangkan plak dan kalkulus.

Pada kelompok perlakuan diberikan gel kolagen dengan konsentrasi 1%, 2%, dan 4%. Sebelum aplikasi, pasien berkumur dengan aquadest dan gusi dikeringkan. Gel diaplikasikan menggunakan spuit 3 cc dengan bent tip ke dalam sulkus gingiva. Pasien diminta untuk tidak makan, minum, atau berkumur selama 30 menit setelah aplikasi. Pemberian dilakukan dua kali sehari pagi dan malam selama tujuh hari pasca SRP. Pada hari ke delapan responden diminta untuk mengumpulkan saliva dengan *Unstimulated method* sebagai data *post-test*.

### Pemeriksaan Sampel

Sampel disimpan pada *freezer* dengan suhu -80°C. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Pemeriksaan sampel menggunakan metode ELISA yang dilakukan secara duplo untuk membandingkan hasil data pertama dan kedua sehingga data yang dihasilkan lebih akurat. Analisis data menggunakan uji non parametrik *Wilcoxon* karena data tidak terdistribusi normal.

## Hasil dan Pembahasan

**Tabel 1.** Karakteristik Responden

Jenis Kelamin	Sehat		Gingivitis	
	n	%	n	%
Laki-Laki	3	30	7	70
Perempuan	12	30	28	70

Analisis data dilakukan dengan analisis univariat untuk mengetahui karakteristik responden. Analisis bivariat menggunakan uji non parametrik *Wilcoxon* untuk mengetahui efek gel kolagen terhadap kadar MMP-8 saliva pada gingivitis sebelum dan sesudah perlakuan.

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan karakteristik responden dimana prevalensi gingivitis yang bervariasi berdasarkan jenis kelamin. Pada perempuan  $n = 28$  (70%) mengalami gingivitis sementara pada laki-laki  $n = 12$  (30%). Sedangkan kelompok sehat perempuan  $n = 7$  (70%) sementara laki-laki  $n = 3$  (30%).

**Tabel 2.** Efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *matriks metaloproteinase-8* (pg/ml) saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.

Kelompok	n	Pre-SRP	Post-SRP	$\Delta$	p-value
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
Sehat	10	7,66 ± 2,85	-	-	-
SRP	10	3,75 ± 3,69	2,32 ± 1,53	4,05	0,38
SRP + Kolagen 1%	10	5,71 ± 4,77	8,80 ± 5,64	4,34	0,047*
SRP+ Kolagen 2%	10	5,57 ± 4,02	9,15 ± 6,01	3,48	0,005*
SRP+ Kolagen 4%	10	3,28 ± 2,51	3,90 ± 2,95	2,30	0,64

Keterangan \* : Signifikan berdasarkan uji Wilcoxon

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan perubahan kadar MMP-8 menunjukkan hasil yang signifikan pada kelompok SRP + kolagen 1% dan SRP + kolagen 2%, dengan perubahan masing-masing sebesar 4,34 dan 3,48 dan nilai  $p = 0,047$  untuk SRP + kolagen 1% dan  $p = 0,005$  untuk SRP + kolagen 2%. Gel kolagen 1% dan 2% memicu peningkatan kadar MMP-8 yang signifikan secara statistik dan nilai  $\bar{x} \pm SD$  mendekati kelompok sehat. Pada kelompok SRP dan SRP + Kolagen 4% tidak menunjukkan perubahan yang signifikan dengan nilai  $p = 0,38$  dan  $p = 0,64$  yang mengindikasikan bahwa kedua kelompok ini tidak mengalami perubahan signifikan dalam kadar MMP-8.

Kadar MMP-8 dalam saliva berhubungan erat dengan tingkat keparahan gingivitis dan periodontitis sehingga mengurangi kadar MMP-8 bisa menjadi indikator yang positif terhadap perbaikan kondisi periodontal. MMP-8 berperan penting dalam remodeling jaringan periodontal dan peningkatan konsentrasi MMP-8 ini sering kali dikaitkan dengan aktivasi peradangan yang berlangsung dalam jaringan [13]. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Nerawati, 2025 yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan yang bermakna kadar MMP-8 saliva pasca SRP pada anak stunting dan anak normal yang menderita gingivitis [14].

Penggunaan gel kolagen sebagai bentuk terapi adjuvan dapat menjadi pendekatan strategis untuk mengatasi efek destruktif dari MMP-8 [15]. Penelitian oleh Al-Majid *et al.*, 2018 menegaskan bahwa kadar MMP-8 yang teraktivasi (aMMP-8) dapat digunakan untuk membedakan antara gingivitis dan periodontitis, di mana peningkatan sedikit pada tingkat MMP-8 dapat diamati dalam kasus gingivitis [16]. Hal ini sejalan dengan temuan bahwa MMP-8 berkorelasi dengan parameter klinis dari peradangan periodontal dan konsentrasi yang tinggi dari enzim ini mencerminkan risiko yang lebih besar dari perkembangan penyakit periodontal [17]. MMP-8 enzim yang pengaruhnya penting sebagai biomarker dalam diagnosis dan progresi penyakit periodontal termasuk tahap gingivitis. MMP-8 yang sering kali hadir dalam bentuk laten (proMMP-8), memainkan peran kunci dalam proses inflamasi periodontal. Konversi proMMP-8 menjadi bentuk aktif (aMMP-8) umumnya terjadi sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi dan ini dapat mengarah pada peningkatan kadar MMP-8 yang terdeteksi dalam saliva dan cairan gingiva setelah prosedur seperti scaling [16].

Penelitian oleh Al-Majid *et al.*, 2018 menunjukkan bahwa kadar MMP-8, terutama bentuk aktifnya dapat membedakan antara gingivitis dan periodontitis dengan peningkatan kadar MMP-8 yang teramati pada individu dengan gingivitis yang berlanjut setelah pembersihan gigi sebagaimana dibuktikan dengan pengurangan kadar MMP-8 pasca intervensi [16]. Penelitian ini mendukung pemahaman bahwa meskipun proMMP-8 mungkin berfungsi dalam kondisi laten peningkatan aktivasi dan pelepasan MMP-8 selama fase aktif penyakit periodontal memperlihatkan dampak langsung pada kesehatan jaringan periodontal. Berdasarkan penelitian Nascimento *et al.*, 2019 ditemukan bahwa selama fase awal perkembangan gingivitis neutrofil berfungsi sebagai garis pertahanan pertama dengan meningkatkan produksi MMP-8 [18].

Penelitian oleh Umezudike *et al.*, 2024 menunjukkan bahwa peningkatan kadar MMP-8 dalam saliva dapat berhubungan dengan kerusakan jaringan periodontal dan dipengaruhi oleh perubahan dalam interaksi antara mediator inflamasi dan MMP-8 itu sendiri [19]. Produksi MMP-8 dimulai dalam bentuk inaktif (proMMP-8) yang kemudian diaktifkan dalam keadaan peradangan. Aktivasi ini terjadi melalui pemecahan propeptida yang menghalangi bagian aktif enzim MMP-8 [20]. Setelah aktif MMP-8 dapat memecah kolagen sehingga berperan penting dalam remodeling matriks ekstraseluler [21].

Meskipun aktivitas kolagenolitik MMP-8 diperlukan untuk proses perbaikan jaringan, jika terlalu berlebihan enzim ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan karena meningkatnya degradasi kolagen yang tidak terkontrol [22]. Disisi lain kolagen juga memengaruhi aktivitas MMP-8. Interaksi langsung antara kolagen dan sel penghasil MMP-8 memainkan peran penting dalam modifikasi ekspresi dan aktivitas MMP ini [23]. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kolagen dapat bertindak sebagai faktor modulator dalam jalur pensinyalan intraseluler yang memengaruhi pengeluaran MMP-8. Ketika kolagen terdegradasi MMP-8 dapat dieksresikan lebih banyak untuk melanjutkan proses remodeling yang dapat berujung pada perubahan dalam komposisi ECM [24]. Keseimbangan antara sintesis kolagen dan aktivitas MMP-8 sangat penting untuk menjaga kesehatan jaringan, dan gangguan dalam keseimbangan ini dapat berkontribusi pada berbagai kondisi patologis seperti penyakit degeneratif jaringan dan peradangan kronis [23].

Peningkatan kadar MMP-8 dapat terjadi sebagai respons terhadap proses peradangan dan remodeling jaringan setelah SRP. Meskipun peningkatan kadar MMP-8 menunjukkan adanya aktivitas proteolitik, hal ini tidak selalu berbanding lurus dengan perburukan kondisi klinis. Peningkatan MMP-8 dapat mencerminkan proses remodeling jaringan yang sehat, di mana kolagen lama dipecah untuk digantikan dengan kolagen baru yang lebih kuat dan elastis [25].

Kolagen berinteraksi dengan sel-sel di sekitarnya melalui reseptor seperti integrin dan DDR (*Discoidin Domain Receptors*). Interaksi ini menginduksi aktivasi jalur pensinyalan intraseluler yang berperan dalam ekspresi gen, termasuk gen MMP-8. Aktivasi jalur pensinyalan seperti MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) dan NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) dapat meningkatkan ekspresi MMP-8, yang berfungsi untuk memecah kolagen yang rusak atau berlebih. Kolagen juga dapat mempengaruhi sekresi sitokin peradangan seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ , yang selanjutnya mengaktifkan jalur pensinyalan yang meningkatkan ekspresi MMP-8. Sitokin-sitokin ini akan merangsang aktivasi faktor transkripsi yang mengarah pada peningkatan produksi MMP-8 [25].

Penelitian ini memiliki keterbatasan dimana penelitian ini hanya melihat kadar MMP-8 sebelum intervensi pada kelompok sehat dikarenakan kelompok sehat adalah sebagai baseline data. Penelitian ini hanya melihat score GI dan BOP sebelum terapi karena data GI dan BOP merupakan pemeriksaan yang diperlukan untuk menentukan kriteria inklusi dari sampel. Penelitian tidak menilai score GI dan BOP setelah intervensi.

## Kesimpulan

Kesimpulan yang didapat dari penelitian ini adalah Gel kolagen 1% dan 2% memodulasi kadar MMP-8 saliva, yang mengindikasikan potensi peran dalam fase remodeling pasca SRP, namun perlu penelitian lebih lanjut untuk mengkorelasikan dengan parameter klinis penyembuhan. Gel kolagen ini berpotensi untuk digunakan sebagai terapi adjuvan pada pasien gingivitis meskipun perlu penelitian lebih lanjut untuk menetapkan konsentrasi gel kolagen yang lebih baik dengan pengukuran kadar *Matriks metaloproteinase-8* saliva pada beberapa titik waktu pengambilan sampel saliva pasca scaling root planing.

## Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan, baik secara finansial maupun nonfinansial, yang dapat memengaruhi hasil penelitian atau interpretasi data dalam artikel ini.

## Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini dapat terlaksana atas dukungan dari Fakultas Farmasi, Kedokteran dan Kedokteran Gigi Universitas Andalas. Terima kasih kepada semua pihak yang berkontribusi dan membantu dalam penelitian dan penulisan artikel ini.

## Referensi

- [1] H. Fitri, F. N. Fajrin, N. Kasuma, and N. Suharti, 'Efek pemberian zink pasca scaling root planing terhadap kadar MMP-8 saliva pada pasien gingivitis', *B-Dent J Kedokt Gigi Univ Baiturrahmah*, vol. 6, pp. 132-141, 2019.

- [2] World Health Organization, 'Global strategy and action plan on oral health', 2024. [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090538>
- [3] W. Y. Prihandini and A. Faizah, 'Perawatan kuratase gingiva pada gigi kaninus kanan rahang atas', *J Ilmu Kedokt Gigi*, vol. 5, 2022.
- [4] D. E. Ramadan, N. Hariyani, R. Indrawati, R. D. Ridwan, and I. Diyatri, 'Cytokines and chemokines in periodontitis', *Eur J Dent*, vol. 14, pp. 483–495, 2020. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712718>
- [5] I. Luchian, A. Goriuc, D. Sandu, and M. Covasa, 'The role of matrix metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in periodontal and peri-implant pathological processes', *Int J Mol Sci*, vol. 23, p. 1806, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23031806>
- [6] Azizah, Adam, and Mardiana, 'Stres dan penyembuhan periodontal', *J Kedokt Gigi Univ Baiturrahmah*, vol. 8, pp. 202–209, 2021.
- [7] M. Herdiani, N. Pramasari, and C. B. Purnamasari, 'Pengaruh ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) terhadap penyembuhan luka', *Mulawarman Dent J*, vol. 2, 2022.
- [8] D. P. Jitprasertwong, 'Biomaterial berbasis kolagen dalam regenerasi periodontal: aplikasi saat ini dan prospek masa depan kolagen berbasis tanaman', *Biomimetics*, vol. 7, p. 34, 2022. <https://doi.org/10.3390/biomimetics7020034>
- [9] D. A. Wijayanti, D. Herawati, V. M. Karina, and K. Murdiastuti, 'Chitosan collagen hydrogel: a potential scaffold biomaterial for periodontal regenerative', *Interdental J Kedokt Gigi*, vol. 20, pp. 124–132, 2024.
- [10] K. Fatemi, A. Chavoshi, A. Alidadiani, and M. Mokhtari, 'Comparison of curcumin topical nanogel and chlorhexidine mouthwash for the treatment of chronic gingivitis: a randomized clinical trial', *J Oral Health Oral Epidemiol*, vol. 11, pp. 8–13, 2022.
- [11] A. Widayanti, D. A. Fauziah, and N. S. R., 'Formulasi sediaan gel kolagen ikan tuna (*Thunnus albacares*) dengan hidroksipropil metil selulosa (HPMC) sebagai gelling agent', vol. 3, pp. 1–6, 2016.
- [12] S. Nemichand and S. Laxman, 'Solubility enhancement of nebigolol by micro emulsion technique', *J Young Pharm*, vol. 8, pp. 356–367, 2016. <https://doi.org/10.5530/jyp.2016.4.11>
- [13] Z. Yücel, B. Afacan, G. Emingil, T. Tervahartiala, T. Köse, and T. Sorsa, 'Local and systemic levels of aMMP-8 in gingivitis and stage 3 grade C periodontitis', *J Periodontal Res*, vol. 55, pp. 887–894, 2020. <https://doi.org/10.1111/jre.12781>
- [14] M. Nerawati, 'Efektivitas scaling root planing pada anak stunting yang menderita gingivitis terhadap kadar matriks metalloproteinase-8, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 dan interleukin-10', Dissertation, Universitas Andalas, 2025.
- [15] N. López-Valverde, B. Pardal-Peláez, A. López-Valverde, J. Flores-Fraile, S. Herrero-Hernández, and B. M. Sousa et al., 'Effectiveness of propolis in the treatment of periodontal disease: updated systematic review with meta-analysis', *Antioxidants*, vol. 10, p. 269, 2021. <https://doi.org/10.3390/antiox10020269>
- [16] A. Al-Majid, S. Alassiri, N. Rathnayake, T. Tervahartiala, D. Gieselmann, and T. Sorsa, 'Matrix metalloproteinase-8 as an inflammatory and prevention biomarker in periodontal and peri-implant diseases', *Int J Dent*, vol. 2018, p. 7891323, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7891323>
- [17] A. Salminen, U. Gürsoy, S. Paju, K. Hyvärinen, P. Mäntylä, K. Buhlin et al., 'Salivary biomarkers of bacterial burden, inflammatory response, and tissue destruction in periodontitis', *J Clin Periodontol*, vol. 41, pp. 442–450, 2014. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12234>
- [18] G. Nascimento, V. Bælum, T. Sorsa, T. Tervahartiala, P. Skottrup, and R. López, 'Salivary levels of MPO, MMP-8 and TIMP-1 are associated with gingival inflammation response patterns during experimental gingivitis', *Cytokine*, vol. 115, pp. 135–141, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.11.012>
- [19] K. Umezudike, N. Aji, K. Niskanen, I. Rantala, D. Sakellari, A. Grigoriadis et al., 'Prediabetes associates with matrix metalloproteinase-8 activation and contributes to the rapid destruction of periodontal tissues', *Eur J Dent*, vol. 19, pp. 305–314, 2024.
- [20] S. Inanc, D. Keleş, and G. Oktay, 'An improved collagen zymography approach for evaluating the collagenases MMP-1, MMP-8, and MMP-13', *Biotechniques*, vol. 63, pp. 174–180, 2017. <https://doi.org/10.2144/000114589>
- [21] V. Klaus, F. Tanius-Schmies, C. Reeps, M. Trenner, E. Matevossian, H. Eckstein et al., 'Association of matrix metalloproteinase levels with collagen degradation in the context of abdominal aortic aneurysm', *Eur J Vasc Endovasc Surg*, vol. 53, pp. 549–558, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.12.019>
- [22] M. Ågren, R. Schnabel, L. Christensen, and U. Mirastschijski, 'Tumor necrosis factor- $\alpha$ -accelerated degradation of type I collagen in human skin is associated with elevated matrix metalloproteinase

- (MMP)-1 and MMP-3 ex vivo', *Eur J Cell Biol*, vol. 94, pp. 12–21, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2014.10.004>
- [23] T. Quillard, Y. Tesmenitsky, K. Croce, R. Travers, E. Shvartz, K. Koskinas et al., 'Selective inhibition of matrix metalloproteinase-13 increases collagen content of established mouse atherosclerosis', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 31, pp. 2464–2472, 2011. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.231563>
- [24] F. Robertoni, C. Olivo, J. Lourenço, N. Gonçalves, A. Velosa, C. Lin et al., 'Collagenase mRNA overexpression and decreased extracellular matrix components are early events in the pathogenesis of emphysema', *PLoS One*, vol. 10, p. e0129590, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129590>
- [25] S. Amar, L. Smith, and G. B. Fields, 'Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease', *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, vol. 1864, pp. 1940–1951, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.05.015>