

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Periodontitis

2.1.1 Definisi

Periodontitis adalah penyakit multifaktorial yang menyebabkan terjadinya infeksi dan peradangan pada jaringan penyangga gigi sehingga mengakibatkan hilangnya perlekatan dan resorpsi tulang dan sering terjadi pada dewasa muda dan dewasa tua (Noble. 2012). Menurut Carranza (2012), periodontitis merupakan penyakit radang yang menyerang jaringan pendukung gigi oleh mikroorganisme tertentu yang menyebabkan destruksi tulang alveolar yang progresif dan hancurnya ligamen periodontal berupa terbentuknya poket dental dan resesi gingiva. Menurut Gehrig dan Willman (2008), periodotitis merupakan penyakit akibat infeksi bakteri yang terjadi pada jaringan periodontal termasuk gingiva, ligamen periodontal, tulang dan sementum. Mikroorganisme penyebab periodontitis antara lain *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Adanya bakteri tersebut mengakibatkan adanya interaksi antara biofilm plak yang berakumulasi pada permukaan gigi dengan tubuh dan menimbulkan gejala berupa hilangnya jaringan ikat, resorpsi tulang alveolar dan pembentukan poket periodontal. Periodontitis dianggap sebagai penyakit multifaktorial yang penyebabnya tidak jelas sehingga penting untuk menentukan diagnosis dini yang nantinya dapat menentukan macam perawatan.

2.1.2 Etiologi

Periodontitis merupakan penyakit yang multifaktorial dipengaruhi oleh *host* (inang), mikroorganisme (bakteri), faktor lokal, dan faktor lingkungan. Mikroorganisme dominan penyebab periodontitis antara lain *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Berdasarkan pengkulturan bakteri pada kasus periodontitis kronis didapatkan presentase tertinggi dari bakteri anaerob 90% dan bakteri gram negatif 75% (Armitage dan Cullinan, 2010).

Periodontitis memiliki etiologi yang berbeda-beda pada setiap klasifikasi. Secara umum etiologi periodontitis dapat terbagi menjadi *modifiable* dan *non-modifiable*. Faktor *modifiable* antara lain merokok, mikroorganisme (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), plak, kebersihan mulut pasien, faktor psikologis, obesitas dan penyakit sistemik, khususnya Diabetes Mellitus. Faktor *non-modifiable* antara lain genetic, usia, dan jenis kelamin (Hatem, 2012).

Ciri utama penyakit periodontal adalah inflamasi pada jaringan periodontal sebagai respon terhadap bakteri yang ada pada plak. Plak yang terakumulasi pada gigi dan gingiva merupakan etiologi utama pada penyakit periodontal. Plak terdiri dari berbagai macam kumpulan bakteri (Seneviratne *et al*, 2011). Bakteri memberikan efek lokal pada sel dan jaringan berupa inflamasi. Bakteri juga menghasilkan berbagai macam faktor virulensi yang memungkinkan bakteri tersebut membentuk koloni

pada subgingival dan menolak pertahan tubuh *host*, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan periodontal. Bakteri yang paling banyak ditemukan adalah *A. actinomycetemcomitans* dan *P. gingivalis*. *A. actinomycetemcomitans* merupakan etiologi dari periodontitis agresif dan *P. gingivalis* sebagai etiologi periodontitis kronis (Bidault *et al*, 2007).

Faktor resiko lainnya dari periodontitis menurut Serio & Duncan (2009) antara lain faktor resiko intrinsik, ekstrinsik, dan local. Faktor resiko intrinsik yaitu jenis kelamin, status sosioekonomi, tingkat pendidikan, usia, perubahan hormone, genetik, penyakit autoimun, dan kondisi sitemik. Faktor resiko ekstrinsik yaitu merokok, penggunaan alkohol, penggunaan obat, dan stress. Faktor resiko local antara lain kebersihan mulut yang buruk, restorasi *overhanging*, impaksi makanan, dan karies.

2.1.3 Klasifikasi

Periodontitis memiliki klasifikasi menurut AAP (American Academy of Periodontology) dalam International Workshop for Classification of Periodontal Disease (1999) yaitu periodontitis kronis, periodontitis agresif, dan periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik. Periodontitis kronis merupakan penyakit periodontitis yang sering ditemukan. Karakteristik periodontitis kronis yaitu ditemukannya poket dan perdarahan saat probing, serta kebersihan mulut pasien buruk ditandai dengan banyaknya plak dan kalkulus (Byrne *et al*, 2009). Periodontitis kronis sering ditemukan pada orang dewasa dengan usia diatas 35 tahun, kebersihan mulut buruk, dipengaruhi faktor lokal dan predisposisi seperti

merokok dan stres, bisa dimodifikasi oleh faktor sistemik seperti diabetes mellitus dan Human Immunodeficiency Virus (HIV) (Susin dkk, 2010).

Periodontitis kronis dibagi dalam dua kondisi yaitu periodontitis kronis *localized* dan periodontitis kronis generalisata. Suatu keadaan dikatakan periodontitis kronis *localized* ketika kurang dari 30% bagian pada rongga mulut terlihat telah kehilangan perlekatan dan kehilangan tulang, sedangkan dikatakan periodontitis kronis generalisata ketika 30% atau lebih dari 30% bagian pada rongga mulut terlihat telah kehilangan perlekatan dan kehilangan tulang (Byrne *et al*, 2009).

Periodontitis agresif terbagi menjadi dua yaitu *Localized Aggressive Periodontitis* (LAP) dan *Generalized Aggressive Periodontitis* (GAP). Karakteristik periodontitis agresif yaitu kehilangan tulang alveolar yang terjadi sangat cepat. Pada kasus ini juga tidak terlihat adanya kalkulus pada rongga mulut (Pelka, 2009).

Periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik umumnya sulit dibedakan dengan periodontitis agresif, karena gambaran klinis hampir sama yaitu kehilangan perlekatan yang cepat dan berpotensi kehilangan gigi lebih cepat, namun disertai dengan penyakit sistemik misalnya Diabetes Mellitus (Carranza, 2012). Pada kondisi periodontitis agresif biasanya terjadi pada dewasa muda berusia dibawah 30 tahun dengan kondisi kehilangan perlekatan dan tulang berlangsung cepat, terdapat gangguan dari fungsi neutrofil dan fungsi fagosit pada sistem imun pasien, faktor lokalnya biasanya dalam keadaan baik (Novak, 2012).

2.1.4 Gambaran Klinis

Gambaran klinis periodontitis terlihat dengan adanya inflamasi gingiva, kegoyangan gigi, poket periodontal, kehilangan perlekatan periodontal, terkadang terdapat abses, kehilangan tulang alveolar, perdarahan saat probing, dan hilangnya stippling gingival (Armitage dan Cullinan, 2010).

Periodontitis terbagi menjadi tiga klasifikasi utama, dengan gambaran klinis yang berbeda, antara lain:

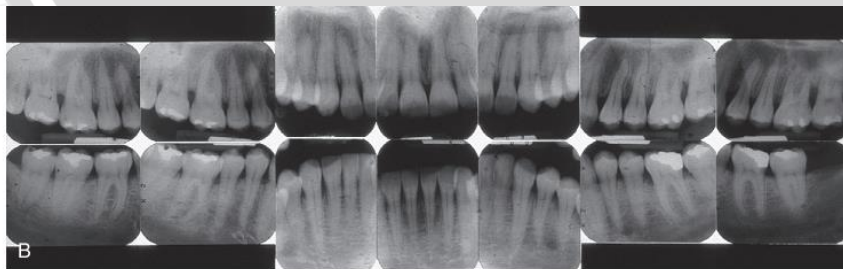
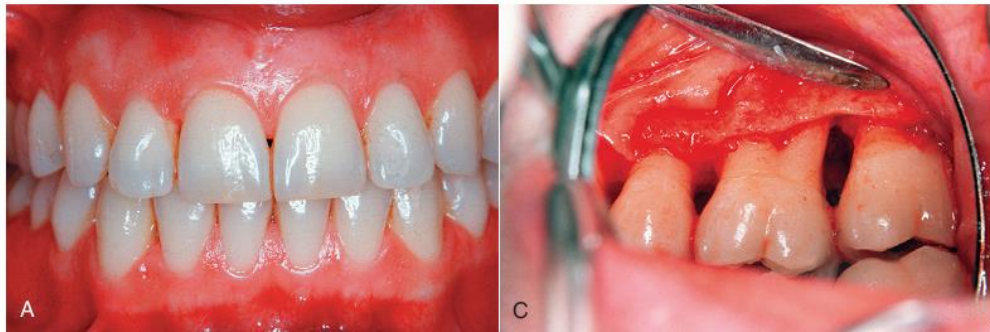
1. Periodontitis Kronis

- a. Biasanya terjadi pada dewasa muda, namun anak-anak dan dewasa tua juga bisa terkena dengan rentang usia 11-25 tahun. Progresifitas periodontitis kronis yaitu lambat sampai sedang (Susin *et al*, 2010).
- b. Akumulasi plak pada supragingiva dan subgingiva
- c. Inflamasi gingiva
- d. Kegoyangan gigi
- e. Adanya poket periodontal
- f. Kehilangan perlekatan periodontal
- g. Kehilangan tulang alveolar
- h. Perdarahan saat probing
- i. Hilangnya stippling pada gingiva
- j. Pada pasien dengan *oral hygiene* buruk seringkali mengalami pembengkakan gingiva menjadi merah pucat hingga magenta

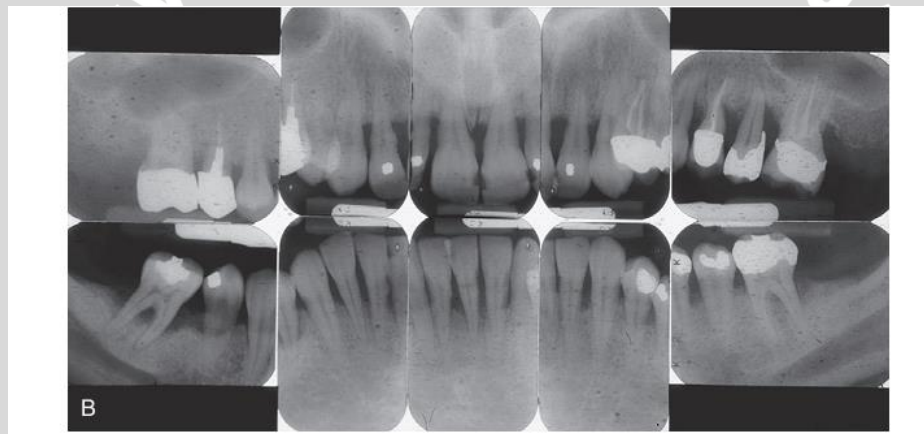
Pola kehilangan tulang pada periodontitis kronis terbagi menjadi dua, yaitu vertikal (kehilangan tulang dan perlekatan pada permukaan satu sisi gigi saja, biasanya terdapat formasi poket

intrabony) dan horizontal (kehilangan tulang dan perlekatan secara bersamaan pada sebagian permukaan gigi, biasanya terdapat formasi poket suprabony) (Carranza. 2012). Keparahan periodontitis kronis berjalan seiring dengan penambahan usia, kehilangan perlekatan, dan kehilangan tulang. Tingkat keparahan periodontitis kronis dapat dibagi menjadi *slight (mild)*, *moderate*, atau *severe*.

Slight (mild) bila secara klinis kehilangan perlekatan tidak lebih dari 1-2 mm, melibatkan banyak gigi, dengan invasi minimal dari furkasi, dan tidak ada kegoyangan gigi. *Moderate* periodontitis bila secara klinis kehilangan perlekatan sebesar 3-4 mm, keterlibatan furkasi *moderate* awal, dan terdapat kegoyangan gigi *moderate*. *Severe* periodontitis bila secara klinis kehilangan perlekatan 5mm atau lebih dari 5mm, keterlibatan furkasi kelas III, dan terdapat kegoyangan gigi yang parah (Reddy, 2011).



Gambar 2.1: Periodontitis Kronis *localized* a. Tampilan klinis b. Gambaran Radiografi (Carranza, 2012).



Gambar 2.2: Periodontitis Kronis *generalized* a. Tampilan klinis b. Gambaran Radiografi (Carranza, 2012)

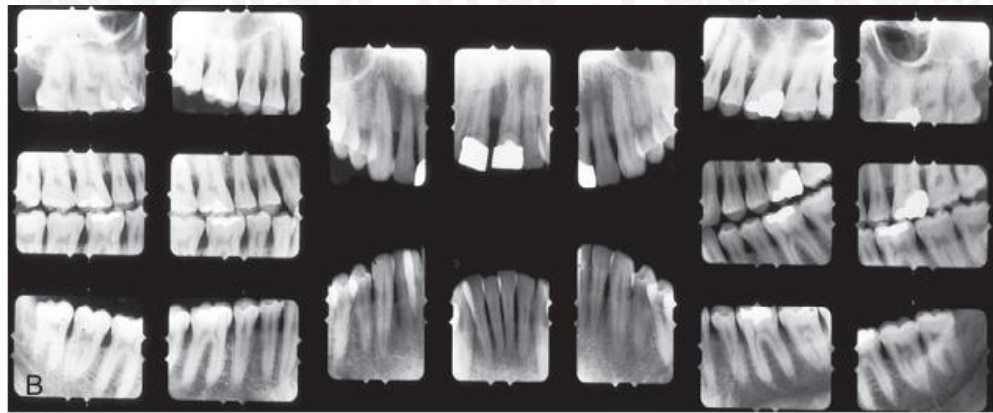
2. Periodontitis Agresif

- a. Pada umumnya tidak terlihat adanya kalkulus pada rongga mulut (jumlah deposit mikroba tidak sebanding dengan tingkat keparahan penyakit)
- b. Terjadi kehilangan perlekatan dan kerusakan tulang dengan sangat cepat
- c. Bakteri yang ditemukan biasanya *A. actinomycetemcomitans* (Carranza, 2012).

Periodontitis agresif terbagi menjadi dua klasifikasi, yaitu LAP (*Localized Aggressive Periodontitis*) dan GAP (*Generalized Aggressive Periodontitis*). LAP pada klinisnya mempunyai kedalaman poket yang berat, serta jumlah plak minimal. LAP terjadi pada pasien usia pubertas dan secara klinis kerusakan jaringan periodontal terjadi cepat, namun kerusakan tulang biasanya pada gigi Molar 1 atau Insisif. LAP memiliki dominasi bakteri *A. Actinomycetemcomitans*. Klinisnya terdapat peningkatan mobilitas pada gigi yang terkena (Reddy, 2011).

GAP memiliki jumlah plak bakteri yang minimal dan umumnya terjadi pada pasien berusia <30 tahun, namun kadang pada pasien yang >30 tahun bisa terkena dan tidak ada predileksi jenis kelamin. GAP memiliki kerusakan jaringan yang cepat dan menyeluruh mengenai semua gigi, dengan dominasi bakteri *A. actinomycetemcomitans* dan *P. gingivalis*. Abnormalitas fungsi PMN dan neutrofil terjadi pada GAP (Reddy, 2011).



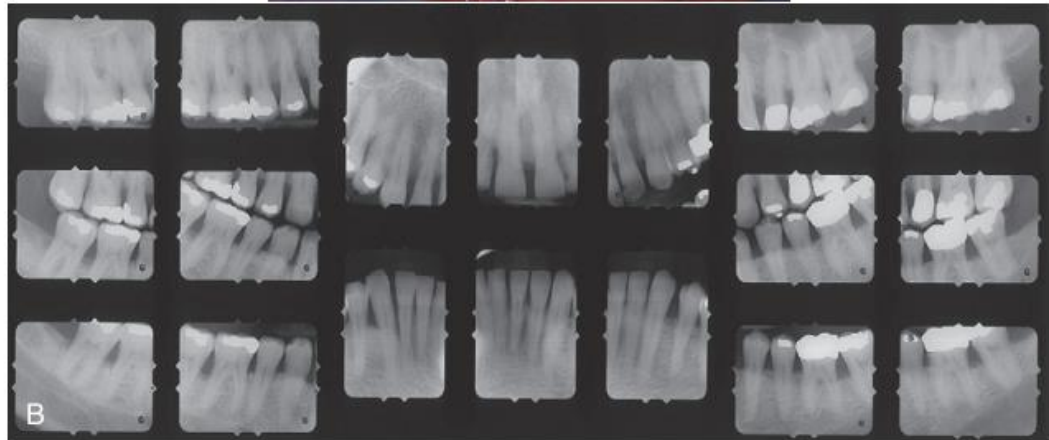


Gambar 2.3 : Periodontitis Agresif dengan Adanya Plak a. Tampilan Klinis b. Gambaran Radiografi

3. Periodontitis Sebagai Manifestasi Penyakit Sistemik

Periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik dapat diklasifikasikan menjadi kelainan hematologi, kelainan genetik, dan kelainan yang tidak disebutkan spesifik. Kelainan hematologi yang dapat menyebabkan periodontitis diantaranya *acquired* neutropenia, leukemia, dan lainnya. Kelainan Genetik dapat berupa familial dan neutropenia *cyclic*, sindrome Down, sindrome defisiensi adhesi leukosit, sindrome *Papillon-Lefèvre*, sindrome *Chédiak-Higashi*, sindrome Histiocytosis, Glycogen storage disease, dan lainnya.

Manifestasi klinis dari penyakit diatas muncul pada awal terjadinya penyakit, dan kemungkinan sulit dibedakan dengan periodontitis agresif dengan kehilangan perlekatan yang cepat dan berpotensi kehilangan gigi lebih cepat. Diagnosis periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik digunakan ketika kondisi sistemik merupakan faktor predisposisi utama dan ketika faktor lokal, seperti banyaknya plak dan kalkulus, tidak terlihat jelas (Carranza. 2012).



Gambar 2.4 : Pasien Diabetes Mellitus dan HbA_{1c} dengan Diagnosis Severe Periodontitis Agresif

2.1.5 Patogenesis

Respon imun periodontal terdiri dari respon imun non spesifik/innate dan respon imun spesifik/adaptive. Dalam rongga mulut banyak ditemukan mikroorganisme, namun karena berada dalam suatu keadaan keseimbangan maka tidak menimbulkan kelainan. Namun jika keseimbangan terganggu, maka timbullah respon dari *host*. Akumulasi plak pada sulkus gingiva mengakibatkan terjadinya maturasi mikroorganisme yang terdapat pada plak dan peningkatan mikroorganisme gram negatif anaerob berdinding sel yang mengeluarkan

endotoksin, disebut Lipopolisakarida (LPS). Toksin ini merupakan antigen yang akan merangsang respon imun. Pada stadium awal akan terjadi inflamasi (Daliemunthe, 2006).

Inflamasi merupakan suatu respon imun nonspesifik terhadap antigen, ditandai dengan perubahan pada jaringan karena perubahan permeabilitas vaskular dan dilatasi pembuluh darah yang disertai infiltrasi leukosit ke jaringan yang terpengaruh. Perubahan ini berupa eritema, edema, panas, sakit dan fungsi laesa. Umumnya, inflamasi dapat berkembang melalui tiga tahapan: langsung, akut, dan kronik. Sel darah putih (Leukosit), mengatur ketiga tahapan inflamasi tersebut (Daliemunthe, 2006).

Pada tahap perkembangan awal periodontitis sering terlihat gejala yang tidak dirasakan oleh pasien. Periodontitis didiagnosis karena adanya kehilangan perlekatan antara gigi dan jaringan pendukung (kehilangan perlekatan klinis) yang ditunjukkan dengan adanya poket dan pada pemeriksaan radiografis terdapat penurunan tulang alveolar. Adanya bakteri patogen yang berperan saja tidak cukup menyebabkan periodontitis. Respon imun dan inflamasi *host* terhadap mikroba merupakan hal yang juga penting dalam perkembangan penyakit periodontal dan juga dipengaruhi oleh pola hidup, lingkungan dan faktor genetik dari penderita (Alexandria, 2010).

Pada periodontitis, terdapat plak mikroba gram negatif yang berkolonisasi dalam sulkus gingiva (plak subgingiva) dan memicu respon inflamasi kronis. Sejalan dengan bertambah matangnya plak, plak menjadi

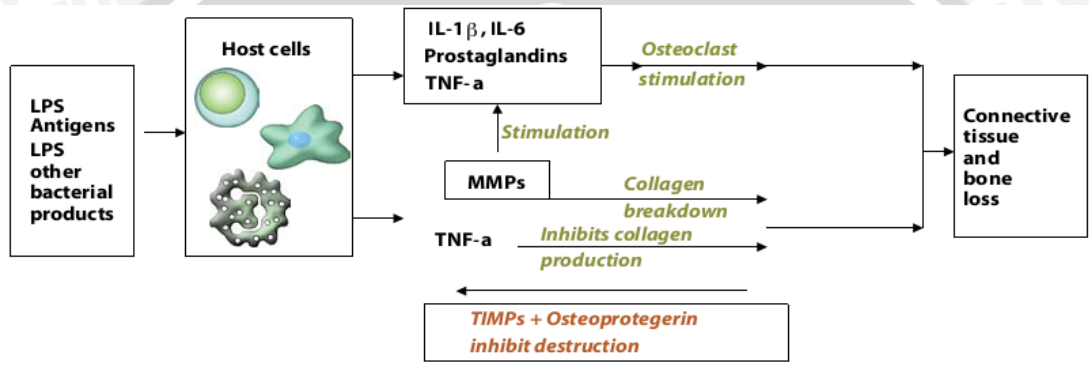
lebih patogen dan respon inflamasi *host* berubah dari keadaan akut menjadi keadaan kronik. Kerusakan jaringan periodontal ditandai dengan terdapatnya poket. Semakin dalam poket, semakin banyak terdapatnya bakteri subgingiva yang matang. Hal ini dikarenakan poket yang dalam terlindungi dari pembersih mekanik (penyikatan gigi) juga terdapat aliran cairan sulkus gingiva yang lebih konstan pada poket yang dalam daripada poket yang diangkat (Alexandria, 2010).

Respon inflamasi pada penyakit periodontal meliputi aktivasi leukosit, neutrofil, Limfosit-T, dan sel plasma serta pelepasan antibodi, lipopolisakarida dan mediator inflamasi lainnya (sitokin, kemokin, dan protein C-reaktif). Lipopolisakarida terdapat pada dinding sel bakteri gram negatif dan bertindak sebagai stimulan yang kuat untuk respon *host*. Peningkatan neutrofil disertai dengan pelepasan sitokin oleh neutrofil dan makrofag. Pelepasan mediator inflamasi yaitu TNF- α , IL-1 dan PGE₂ (Serio & Duncan, 2009).

Proses inflamasi meliputi stimulasi fibroblas oleh IL-1 dan sekresi Matrix Metalloproteinase (MMP) oleh neutrofil polimorfonuklear (PMN). MMP bertanggung jawab terhadap peningkatan kolagen, dan TNF- α bertanggung jawab terhadap peningkatan aktivitas osteoklas yang menghasilkan resorpsi tulang. Selain itu, MMP juga dapat mengaktivasi sitokin dan kemokin serta memperburuk proses destruksi. Produksi kolagen akan terhambat oleh penurunan aktivitas fibroblas dalam merespon TNF- α (Serio & Duncan, 2009).

Limfosit melepaskan antibodi sebagai mekanisme pertahanan, namun disamping itu juga mengaktivasi osteoklas, dan menghasilkan

kehilangan tulang. Limfosit-T mensekresi RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-β Ligand*) yang terlibat dalam aktivitas osteoklas dan resorpsi tulang. Penghancuran mediator inflamasi, dihambat oleh sekresi dari osteoprotegerin dan TIMPs (*Tissue Inhibitors of Metalloproteinase*) (Serio & Duncan. 2009).



Gambar 2.5 : Patogenesis Periodontitis

Kondisi inflamasi yang terjadi pada periodontitis menyebabkan kehilangan tulang alveolar ditambah dengan aktifitas osteoklas tanpa diikuti dengan pembentukan tulang. Pembentukan osteoklas didorong oleh keberadaan sitokin pada jaringan periodontal yang telah terinflamasi dan proses ini merupakan pokok dalam mengontrol perkembangan proses resorpsi tulang alveolar. Faktor yang berpengaruh pada kerusakan tulang adalah bakteri dan *host* (pada penyakit periodontal). Produk bakterial plak meningkatkan diferensiasi sel progenitor tulang menjadi osteoklas dan merangsang sel gingiva untuk mengeluarkan mediator yang memicu kerusakan tulang sehingga aktivitas resorpsi tulang meningkat, sedangkan proses pemebentukan tulang terhambat (Sherly, 2013).

Menurut penelitian yang dilakukan Sherly (2013) terdapat beberapa *host* yang melepaskan sel inflamasi yang dapat menginduksi resorpsi tulang secara *in vitro* dan memainkan peran penting dalam penyakit periodontal. Faktor tersebut meliputi *host* yang melepaskan prostaglandin dan prekursornya, interleukin-1 α (IL-1 α), IL- β dan TNF- α . Dari penelitian tersebut diketahui bahwa ketika diinjeksikan secara interdermal, PGE₂ menginduksi perubahan vaskuler pada proses inflamasi dan saat di injeksikan pada permukaan tulang PGE₂ menginduksi resorpsi tulang dengan ketiadaan sel inflamasi dan dengan beberapa osteoklas multinukleat.

2.1.6 Histopatologi

Perluasan inflamasi pada gingiva sejak terakumulasinya plak diikuti beberapa tahap, yang secara histopatologi dikelompokkan ke dalam tahap inisiasi (*initial lesion*), tahap awal (*early lesion*), tahap menetap (*established lesion*), tahap lanjut (*advanced lesion*). Tahap awal terjadinya selama 2-4 hari sejak terakumulasinya plak. Pada tahap ini diawali dengan adanya bakteri yang menempel pada plak gigi. Bakteri bersama dengan produk metaboliknya, dan *lipopolysaccharide* (LPS) pada dinding bakteri gram negatif memicu kerja respon tubuh. Sebagai respon terhadap bakteri, sel dari junctional epithelium melepaskan mediator peradangan yang mengaktifasi respon imun. Pembuluh darah kecil dilatasi dan melepaskan sitokin untuk menarik lebih banyak PMN ke arah daerah yang terinfeksi. PMN dilepaskan dari pembuluh darah ke jaringan penghubung. PMN harus sampai pada sulkus untuk membunuh infeksi bakteri pada sulkus. Pada saat PMN

melewati jaringan penghubung gingiva, PMN melepaskan sitokin. Sitokin dilepaskan oleh PMN kemudian menghancurkan jaringan penghubung gingiva sehat menghasilkan jalur yang memungkinkan PMN untuk bergerak cepat melalui jaringan (Gehrig *et al*, 2008).

Tujuan dari PMN adalah menangkap bakteri dan menghancurkannya. Kerusakan pada jaringan penghubung sehat tidak menjadi masalah. Pada badan yang sehat, penghancuran jaringan ini akan diperbaiki setelah infeksi bakteri dapat dikontrol. PMN berpindah dari jaringan penghubung ke junctional epithelium. PMN berpindah ke sulkus dan memfagosit bakteri. Jika infeksi bakteri dapat dikontrol melalui usaha sistem imun dan plak kontrol yang efektif, tubuh akan mampu untuk memperbaiki kehancuran yang disebabkan oleh respon imun (Preshaw *et al*, 2012).

Setelah 4-7 hari dari tahap awal dan berlanjut sampai hari ke-14, infeksi bakteri tidak berhasil dihilangkan, maka bakteri akan penetrasi melalui epitel kemudian menyatu kedalam jaringan ikat yang berada tepat dibawahnya. Pada tahapan ini sudah menjadi tahap dini (*early gingivitis*). Respon jaringan ikat terhadap peningkatan jumlah bakteri dengan melepaskan mediator-mediator inflamasi untuk meningkatkan PMN, makrofag, dan limfosit pada daerah yang terinflamasi oleh bakteri. Permeabilitas pembuluh darah yang meningkat mengakibatkan sejumlah besar PMN bergerak ke daerah inflamasi tersebut (Gehrig *et al*, 2008).

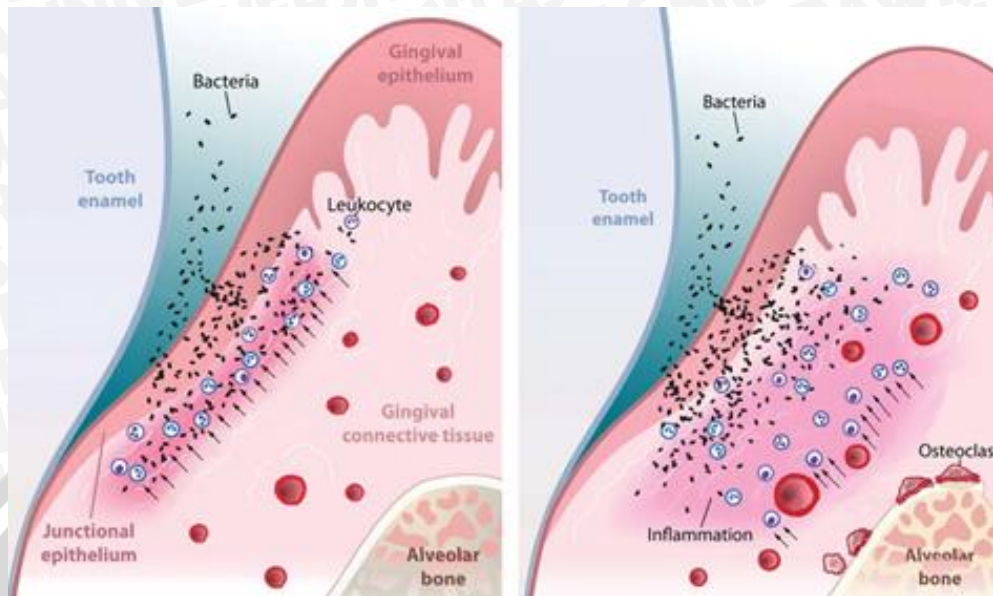
Peningkatan jumlah PMN akan merusak jaringan ikat gingiva sewaktu bergerak ke arah serangan bakteri. PMN menjadi "dinding sel" antara biofilm plak dan jaringan. PMN ini merupakan komponen penting dalam pertahanan lokal terhadap bakteri dan juga bekerja untuk memfagositosis

bakteri pada sulkus gingiva sebagai suatu upaya melindungi jaringan *host* dari serangan bakteri. Makrofag akan melepaskan banyak mediator-mediator inflamasi, termasuk didalamnya sitokin, PGE₂, dan MMP. Mediator-mediator ini akan menarik sejumlah sel-sel imun ke daerah inflamasi tersebut. Jika infeksi bakteri terjadi dibawah kendali (melalui upaya sistem imun dan kontrol plak), tubuh dapat memperbaiki kerusakan jaringan (Preshaw *et al*, 2012).

Apabila setelah 14 hari, infeksi belum berhasil dihentikan maka masuklah ke tahap established gingivitis. Pada tahap ini diawali dengan plak subgingiva meluas ke sulkus gingiva menutupi bagian korona (sebagian besar pada junctional epithelium). Makrofag dan limfosit, dikerahkan ke area tersebut, menjadikan jaringan yang terdapat paling banyak sel kemudian PMN meneruskan perlawanannya di dalam sulkus. Limfosit memproduksi sejumlah besar antibody untuk membantu perlawanan melawan bakteri. Sistem imun tetap mengirimkan sel imun untuk melawan bakteri. Lebih banyak senyawa kimia racun yang dilepaskan dan semakin banyak jaringan penghubung sehat yang dihancurkan. Makrofag yang terekspos bakteri gram-negatif memproduksi sitokin, PGE₂ dan MMP. Sitokin mengerahkan tambahan makrofag dan limfosit ke area tersebut. PGE₂ dan MMP menyebabkan kerusakan serat kolagen pada jaringan penghubung gingival. PGE₂ menstimulasi fibroblas pada gingiva dengan memproduksi tambahan PGE₂ dan MMP. Jika infeksi bakteri dapat dikendalikan (melalui usaha sistem imun dan kontrol plak yang efektif) tubuh dapat memperbaiki kerusakan yang disebabkan sistem imun. Pada beberapa individu tertentu, jika infeksi bakteri tidak dapat dikendalikan, maka gingivitis yang terjadi dapat berkembang menjadi periodontitis (Fiorellini *et al*, 2012).

Tahap ini merupakan kelanjutan dari tahap sebelumnya di mana koloni bakteri sulit dikontrol dan terjadi destruksi jaringan. Bakteri berada di dalam biofilm dan terlindungi dari perlawanan *host*. Biofilm plak berkembang ke arah lateral dan apikal sepanjang permukaan luar akar. Sistem imunitas berupaya mengeliminir bakteri namun bakteri sulit tereliminasi karena banyak sekali sel imun yang bekerja di daerah tersebut sehingga banyak terjadi kerusakan jaringan. Kerusakan jaringan disebabkan oleh respon imun melebihi respon perbaikan jaringan. Makrofag menghasilkan banyak sitokin, PGE_2 dan MMP sehingga terjadi destruksi jaringan ikat dan tulang alveolar. Fibroblas pada gingiva berubah fungsi menyebabkan kerusakan jaringan ikat gingival dan ligamen periodontal. Sel PMN dan limfosit memproduksi MMP yang menyebabkan destruksi jaringan ikat gingiva dan ligamen periodontal. Osteoklas yang distimulasi oleh PGE_2 , merusak puncak tulang alveolar. Batas *junctional epithelium* bergeser ke arah jaringan ikat dan bermigrasi ke arah apikal sepanjang akar (Fiorellini *et al*, 2012).

Serat dari ligamen periodontal apikal ke epitel junction dihancurkan oleh kolagenase. Sementum terlihat menyerap produk bakteri dan menjadi lebih halus dan nekrosis. Resorpsi osteoklas yang didorong oleh plak dan derivat mediator yang dikeluarkan *host* yaitu endotoksin, prostaglandin (PG), interleukin (IL), dan tumor necrosis factor (TNF), terlihat jelas (Graves *et al*, 2011).



Gambar 2.6 : Histopatologi periodontitis (Graves, *et al*, 2011)

2.1.7 Diagnosis

Penegakan diagnosis penyakit periodontal saat ini didasarkan pada hasil evaluasi dari tanda dan gejala klinis, dan kemungkinan didukung oleh hasil pemeriksaan radiografi. Penegakan diagnosis periodontitis dengan cara melihat perubahan dari gingiva yaitu sulkus gingiva yang dalam atau disebut poket periodontal. Poket periodontal ini memperlihatkan adanya kehilangan perlekatan (Highfield, 2009).

Kegoyangan gigi dan migrasi gigi merupakan tanda dan gejala yang umumnya terlihat pada periodontitis. Kebiasaan buruk pasien serta riwayat penyakit dapat digunakan sebagai penegakan diagnosis. Diagnosis periodontitis umumnya sulit ditegakkan karena tidak adanya gejala awal yang dilaporkan.

Penegakan diagnosis periodontitis, saat ini umumnya hanya melihat dengan probing. Probing merupakan pengukuran untuk melihat kedalaman

poket. Kedalaman sulkus gingiva normalnya adalah 1-3mm, sedangkan pada kondisi periodontitis bisa lebih dari 4mm. Sulkus gingiva diukur dari *Cemento-enamel Junction* ke *alveolar bone crest*. Periodontitis kronis dapat terdeteksi dengan adanya perubahan inflamasi kronis pada marginal gingiva, terdapat poket periodontal dan hilangnya attachment secara klinis (Widyastuti. 2009).

Pemeriksaan penunjang lainnya yaitu menggunakan foto radiografi. Radiografi ini merupakan cara kedua menegakkan diagnosis setelah dilakukan pemeriksaan dengan probing. Foto radiografi menggunakan sinar X agar dapat menghasilkan gambar pada film. Sinar X adalah gelombang elektromagnetik yang dihasilkan oleh tabung roentgen (Eric, 2003). Foto radiograf digunakan untuk melihat penurunan tulang alveolar yang terjadi, untuk menentukan kepastian *attachment loss*. Penurunan tulang alveolar dapat mendeteksi tingkat keparahan periodontitis (Masulili, 2008). Kelemahan dari penegakan diagnosis dengan cara radiografi adalah radiasi biologi yang dihasilkan karena ionisasi radiologi sinar X. Sinar X pada radiografi dapat merusak sistem somatik dan genetik. Efek somatik diklasifikasikan menjadi dua, yaitu *acute* atau *immediate effects* (efek yang terjadi secara cepat setelah waktu exposure) dan *chronic* atau *long-term effects* (efek yang terjadi setelah membutuhkan waktu yang sangat lama dari waktu exposure) (Eric, 2003).

Somatic deterministic effects adalah kerusakan sel atau jaringan tubuh yang disebabkan oleh tingginya radiasi sinar X, contohnya: kemerahan pada kulit dan katarak. *Somatic stochastic effects* mungkin akan menyebabkan kerusakan tubuh tetapi dosis dari radiasi sinar X tidak begitu

mempengaruhi sehingga tidak ada nilai ambang dosis tertentu pada *somatic stochastic effects* yang dapat merusak sel-sel tubuh. *Genetic stochastic effects* adalah mutasi dari gen atau kromosom tubuh akibat dari radiasi sinar X. Kerusakan dapat terjadi apada rantai DNA, sel sperma atau sel telur. Sinar X pada foto radiografi berpotensi menyebabkan abnormalitas kongenital dan retardasi mental pada janin dan memicu terjadinya kanker (Eric, 2003).

2.2 Saliva

2.2.1 Definisi

Saliva adalah cairan eksokrin yang terdiri dari 99% air, berbagai elektrolit yaitu sodium, potasium, kalsium, klorida, magnesium, bikarbonat, fosfat, dan terdiri dari protein yang berperan sebagai enzim, immunoglobulin, antimikroba, glikoprotein mukosa, albumin, polipeptida dan oligopeptida yang berperan dalam kesehatan rongga mulut (Angela, 2009). Komposisi saliva antara lain protein, ion organik, gas, dan zat-zat aditif di rongga mulut. Protein dalam saliva antara lain mukoid, enzim, protein serum, dan *waste product* (Nanci, 2012).

Menurut Tibor (2007), saliva adalah cairan tubuh yang disekresi oleh kelenjar saliva mayor (parotis, submandibular dan sublingual) serta kelenjar saliva minor dengan pH bervariasi antara 5,75–7,05, apabila disertai peningkatan aliran maka dapat mencapai pH 8.

Saliva merupakan cairan yang paling banyak disekresi oleh tubuh, berfungsi untuk memelihara lingkungan dan sebagai sistem pertahanan di dalam rongga mulut. Saliva terdiri dari 98% air dan 2% sisanya adalah

senyawa penting seperti elektrolit, mucins, substansi antiseptik dan berbagai macam enzim seperti α -amylase, lysozymes, amino peptidase dan lingual lipase (Malathi *et al.*, 2013).

2.2.2 Kandungan Saliva

Enzim yang terdapat pada saliva dihasilkan oleh kelenjar saliva dan beberapa diantaranya merupakan produk bakteri dan leukosit yang ada pada rongga mulut. Protein serum yang sering ditemukan dalam saliva adalah albumin dan globulin. Pada saat pertama sekali saliva dibentuk, saliva mengandung gas oksigen yang larut, nitrogen dan karbon dioksida dengan jumlah yang sama dengan serum. Ini memperlihatkan bahwa konsentrasi karbon dioksida cukup tinggi dan hanya dapat dipertahankan pada larutan yang memiliki tekanan didalam kelenjar duktus, tetapi pada saat saliva mencapai rongga mulut banyak karbon dioksida yang lepas (Nanci, 2012).

2.2.3 Fungsi Saliva

Saliva memiliki beberapa fungsi fisiologis yang sangat penting bagi kesehatan rongga mulut. Secara umum saliva berperan dalam proses perlindungan pada permukaan mulut, pengaturan kandungan air, pengeluaran virus-virus dan produk metabolisme organisme sendiri dan mikro-organisme, pencernaan makanan dan pengecapan serta diferensiasi dan pertumbuhan sel-sel kulit, epitel dan saraf (David W, 2008).

Menurut Patricia (2008), saliva mempunyai banyak fungsi yang bermanfaat bagi kesehatan rongga mulut antara lain :

1. Sebagai proteksi dan lubrikasi

Saliva berperan sebagai proteksi dan lubrikasi rongga mulut terhadap infeksi bakteri. Hal ini terjadi karena adanya mucins atau protein pada saliva dengan konsentrasi karbohidrat yang tinggi. Mucins berfungsi sebagai lubrikasi sehingga membantu proses pengunyahan, penelanan, serta bicara, sebagai proteksi terhadap dehidrasi serta memelihara viskoelastisitas dari saliva, berperan untuk memodulasi adhesi mikroorganisme pada rongga mulut yang berkontribusi untuk mengontrol bakteri dan kolonisasi jamur, melindungi jaringan rongga mulut dari infeksi bakteri.

2. Membantu pencernaan makanan dan pengecapan

Saliva berperan untuk membantu proses pencernaan karbohidrat dan pembentukan bolus makanan di rongga mulut, hal ini terjadi karena adanya enzim α -amilase (ptyalin) di dalam saliva. Fungsi utama dari enzim α -amilase pada saliva dalam proses pencernaan di dalam rongga mulut adalah untuk mencerna karbohidrat menjadi maltosa, maltotriosa dan dekstrin. Enzim α -amilase sebagian besar dihasilkan oleh kelenjar parotis (sebanyak 80%) dan sisanya dihasilkan oleh kelenjar submandibular. Saliva mengandung protein gustin yang berperan untuk membantu proses pengecapan.

3. Pembersihan rongga mulut

Saliva membantu membersihkan rongga mulut secara mekanis dari sisa makanan,debris sel dan bakteri. Aliran saliva cenderung untuk

menghilangkan kelebihan karbohidrat, sehingga membatasi ketersediaan gula pada biofilm bakteri. Semakin besar aliran saliva, maka semakin besar pembersihan di dalam rongga mulut.

4. Sebagai larutan buffer

Saliva berperan sebagai larutan buffer untuk melindungi rongga mulut dengan mencegah kolonisasi mikroorganisme patogen, menetralkan asam yang dihasilkan oleh mikroorganisme acidogenic sehingga mencegah demineralisasi enamel. Hal ini penting untuk menurunkan ketebalan biofilm atau plak bakteri. Saliva mengandung protein peptida, *sialin* yang berperan penting dalam meningkatkan pH biofilm. Sistem asam karbonat-bikarbonat di dalam saliva merupakan sistem penyangga yang paling penting untuk mengatur pH rongga mulut.

5. Menjaga integritas enamel gigi

Saliva memainkan peranan penting dalam menjaga integritas fisik - kimia enamel gigi dengan mengatur proses remineralisasi dan demineralisasi. Faktor utama yang mengendalikan stabilitas enamel hidroksiapatit adalah konsentrasi dari kalsium, fosfat, dan fluoride dalam larutan serta pH saliva. Saliva mengandung mineral dan fosfat yang dibutuhkan oleh email yang belum sempurna terbentuk pada masa - masa awal setelah erupsi untuk membantu maturasi pasca erupsi. Remineralisasi gigi juga dapat terjadi karena adanya ion kalsium dan fosfat sehingga dapat mencegah karies gigi.

6. Perbaiki jaringan

Saliva mempunyai sistem kekebalan imunologi dan non imunologi. Sekretori imunoglobulin A (IgA) adalah komponen imunologi terbesar di

dalam saliva, berfungsi untuk menetralkan virus, bakteri dan zat toksik serta sebagai antibodi untuk antigen bakteri sehingga mampu menghambat infeksi bakteri di dalam rongga mulut. Komponen imunologi lain yang terkandung di dalam saliva seperti IgG dan IgM tetapi jumlahnya sangat sedikit dibandingkan dengan IgA.

Komponen non-imunologi terdiri dari komponen enzim (lisozim, laktoferin dan peroksidase), glikoprotein musin, aglutinin, histatin, prolin, statherin dan cystatin. Lisozim dapat menghidrolisis dinding sel dari beberapa bakteri sehingga mengakibatkan autolisis pada bakteri. Laktoferin mempunyai efek bakterisidal, bakteriostatik, fungisidal, antiviral, antiinflamasi dan fungsi imunomodulator. Peroksidase mempunyai efek antimikroba.

Prolin, statherin dan cystatin menghambat presipitasi spontan kalsium fosfat dan pertumbuhan kristal hidroksi apatit pada permukaan gigi sehingga mencegah pembentukan kalkulus. Histatin mempunyai aktivitas antimikroba terhadap starin *Streptococcus mutans* dan *Porphyromonas gingivalis* karena dapat menetralkan lipopolisakarida dari membran eksternal bakteri. Histatin juga berpotensi menghambat pertumbuhan *Candida albicans*.

Peneliti saat ini mulai banyak menggunakan saliva sebagai diagnosis suatu penyakit. Keuntungan menggunakan saliva sebagai alat diagnosis, dibandingkan dengan metode diagnosis lainnya seperti pengambilan jaringan, serum, cerebrospinal fluid, saliva sangat mudah untuk diperoleh, sangat efektif, dan sering digunakan sebagai alternatif pendekatan diagnosis.

2.2.4 Metode Pengumpulan Saliva

Pengumpuln saliva yang akurat dilihat dari laju aliran dan komposisi saliva adalah suatu hal yang berguna sebagai protokol klinis, eksperimen dan diagnostik. Disamping keadaan tersebut pengumpulan saliva merupakan suatu cara yang bersifat non-invasive untuk dapat menilai berbagai aktifitas penyakit, kadar obat dan hormon. Keseluruhan saliva merupakan campuran yang tidak hanya terdiri dari sekresi saliva tetapi juga cairan, debris, dan sel-sel yang tidak berasal dari kelenjar-kelenjar saliva. Kelebihan utama pengumpulan saliva menyerluruh sebagai material spesimen adalah proses pengumpulannya mudah dan non-invasive (David W, 2009).

Proses pengumpulan saliva yang menyeluruh terdiri dari berbagai metode, salah satu diantaranya subjek diinstruksikan untuk membebaskan mulut dari saliva sebelum proses pengumpulan, lalu berkumur dengan aquadest. Subjek harus duduk tenang dengan mata terbuka dan kepala dicondongkan sedikit kedepan (Navazesh, 2008). Metode umum untuk mengumpulkan saliva yang menyeluruh meliputi metode *passive drool*, *spitting*, *suction* dan *absorben (swab)*. Stimulus umum yang biasa digunakan adalah dengan mengunyah *chewing gum* (David W, 2009).

Metode *Passive Drool* adalah metode yang paling efektif dan sering digunakan untuk mengumpulkan saliva dengan mengeluarkan saliva secara pasif ke dalam wadah kecil. *Passive drool* sangat direkomendasikan karena metode ini telah diterima banyak peneliti, tidak seperti metode absorben, yang kadang-kadang dapat menyebabkan

gangguan pada pengujian imunitas. Metode *Spitting*, saliva dikumpulkan didasar mulut dan kemudian subjek meludahkan kedalam *test tube* setiap 60 detik. Untuk pengumpulan pH saliva yang di stimulasi, pasien di intruksikan untuk mengunyah *paraffin wax* atau *chewing gum* (Salimetrics, 2009).

Metode *Suction*, saliva di aspirasi terus menerus dari dasar mulut kedalam tabung uji yang telah ditimbang sebelumnya dengan menggunakan saliva ejektor atau aspirator. Metode *Absorbent*, saliva dikumpulkan dengan *swab* yang telah ditimbang sebelumnya, *cotton wool swab* diletakkan pada orifis kelenjar saliva mayor dan dikeluarkan untuk penimbangan kembali pada akhir perngumpulan. Sampel cairan yang diperoleh dipergunakan untuk menganalisa kadar obat-obatan, hormon ataupun steroid pada saliva. (Salimetrics, 2009).

2.3 Prostaglandin E₂ (PGE₂)

PGE₂ merupakan eikosanoid vasoaktif yang diproduksi monosit dan fibroblas. PGE₂ dikeluarkan oleh sel inflamasi yang dapat menyebabkan resorpsi tulang secara in vitro dan berperan dalam penyakit periodontal. Selain itu, PGE₂ menyebabkan peningkatan vasodilatasi dan permeabilitas vaskular yang akan menjadi inflamasi, selain itu juga aktivator yang poten bagi osteoklas untuk menginduksi resorpsi tulang dan sekresi MMP, levelnya meningkat pada periodontitis dan bertanggung jawab atas kehilangan tulang (Miyazaki, 2011).

Prostaglandin merupakan mediator inflamasi yang kuat, yang terdiri dari prostaglandin D, E, F, G, H, dan I. Prostaglandin adalah metabolit asam

arachidonat yang dibentuk oleh *cyclooxygenase*, dihasilkan oleh makrofag dan fibroblas dan dirangsang oleh IL-1, TNF- α , LPS bakteri. Prostaglandin dapat merangsang MMP dan osteoklas dan PGE₂ meningkat pada sisi yang kehilangan perlekatan jaringan periodontal. PGE₂ berperan penting dalam patogenesis penyakit periodontal karena menyebabkan destruksi tulang alveolar yang merupakan salah satu ciri utama dari periodontitis. Mekanisme pengaruh PGE₂ terhadap regulasi fungsi sel diperkirakan melalui transport aktif metabolit PGE₂ ke dalam sel atau melalui transduksi sinyal setelah berikatan dengan reseptor membran sel. Ikatan antara PGE₂ dengan reseptornya akan memicu terbentuknya sitokin-sitokin misalnya IL-1 α , IL-1 β , IL-6, dan TNF- α yang juga berperan penting dalam destruksi atau resorpsi tulang (Gehrig *et al*, 2008).

Sel-sel epitelium merupakan sel-sel pertama yang diserang oleh bakteri di dalam sulkus atau poket. Interaksi ini memicu tahap awal respon inflamasi dan pengaktifan sel di dalam jaringan ikat serta mengambil neutrofil untuk menghancurkan bakteri. Sel-sel epitel kemudian berinteraksi dengan LPS yang merupakan produk bakteri dan mensekresi IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan PGE₂ dan histamin meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, memicu plasma protein mengalir keluar dan masuk ke dalam jaringan ikat kemudian ke dalam sulkus, yang merupakan bagian dari cairan sulkus gingiva. Pada akhirnya, sitokin diproduksi secara lokal seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α untuk masuk ke sirkulasi darah dan menyingkirkan infeksi (Alexandrina *et al*, 2010).

2.5 Biomarker

Biomarker adalah suatu zat yang diukur secara objektif dan dievaluasi berperan sebagai indikator suatu proses normal biologis, proses patogenik, atau

sebagai respon dari obat-obatan terhadap terapi intervensi. Biomarker dapat diproduksi dari individu yang sehat maupun individu yang tidak sehat (Zia *et al*, 2011).

Penggunaan biomarker merupakan suatu penemuan baru yang membantu seorang klinisi untuk mendiagnosis suatu penyakit. Biomarker dapat digunakan untuk memonitor kondisi kesehatan pasien, onset penyakit, respon perawatan dan hasil perawatan. Pada oral diagnosa, penggunaan biomarker akan lebih baik untuk mengetahui gejala dini, prognosis dan evaluasi dari suatu perawatan. Beberapa penelitian tentang biomarker yang telah dilakukan menggunakan komponen darah seperti serum atau plasma, tetapi karena penelitian tentang biomarker darah merupakan prosedur yang invasif maka pada saat ini mulai dikembangkan biomarker dengan menggunakan saliva atau GCF (Himanshu *et al*, 2012).

