

## BAB 6

### PEMBAHASAN

Periodontitis merupakan suatu kondisi infeksi dan peradangan pada jaringan penyangga gigi biasanya menyebabkan kehilangan perlekatan dan kehilangan tulang pada orang dewasa dan dewasa tua (Noble, 2012). Periodontitis merupakan penyakit radang yang menyerang jaringan pendukung gigi yang disebabkan mikroorganisme tertentu sehingga terjadi destruksi progresif tulang alveolar dan penghancuran ligamen periodontal berupa terbentuknya poket periodontal dan resesi gingiva (Novak, 2012).

Pada periodontitis ini terjadi kerusakan jaringan dan penurunan tinggi tulang alveolar. Kerusakan jaringan dan tulang alveolar ini merupakan respon dari *host* terhadap bakteri yang menyerang jaringan. Proses perusakan jaringan ini diawali oleh bakteri yang menghasilkan suatu produk dan enzim seperti hyluronidase, kolagenase dan protease. Produk bakteri ini dapat merusak kolagen dan membrane sel yang berfungsi sebagai pemproduksi nutrisi bagi pertumbuhan bakteri. Enzim yang diproduksi oleh *P.gingivalis*, merupakan faktor virulensi dan dipercaya berperan penting dalam perubahan degradasi komponen jaringan, menyebabkan serangan ke jaringan *host*. *P. gingivalis* memiliki beberapa faktor virulensi seperti membran sitoplamik, peptidoglikan (PGN), protein membran luar, LPS, kapsul, pada permukaan sel. Induksi LPS dari bakteri menyebabkan respon *host* pada jaringan gingiva yang mengganggu sel inflamasi (Lewis, 2010).

Bakteri dan produk-produknya seperti toksin, LPS atau enzim mampu berdifusi melalui *junctional epithelium* dan memacu secara langsung populasi sel

untuk mensekresi enzim-enzim degradatif atau dengan menimbulkan respon imun sehingga terjadi pelepasan mediator inflamasi dan peningkatan produksi sitokin inflamatori dengan kadar tinggi sehingga terjadi destruksi jaringan ikat, ligamen periodontal, dan resorpsi tulang alveolar. Destruksi jaringan periodontal yang terjadi pada penyakit periodontal disebabkan oleh sistem imun tubuh sebagai respon terhadap bakteri dan produknya. Sistem imun tubuh menstimulasi proses inflamasi pada *host* dengan melepaskan berbagai mediator inflamasi antara lain interleukin IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , dan PGE<sub>2</sub> yang secara langsung maupun tidak langsung berperan dalam destruksi tulang. Komponen sistem imun lain yang berperan penting dalam melawan penyakit periodontal adalah fagosit, limfosit, dan sistem komplemen (Carranza, 2012).

Tindakan pencegahan dan deteksi dini periodontitis lebih diutamakan dibandingkan tindakan pengobatan. Sulitnya mendeteksi fase awal seseorang mengidap penyakit periodontal tersebut mengakibatkan pengobatan saat ini masih kurang efektif dimana kebanyakan pasien yang sudah datang ke dokter telah mencapai tahap lanjut dan terjadinya komplikasi. Selain itu, mahalnya harga pengobatan dan efek samping yang tidak menyenangkan merupakan alasan mengapa tindakan pencegahan dan deteksi dini lebih diutamakan daripada pengobatan (Bresalier *et al.*, 2005).

Saat ini, dalam kedokteran gigi belum ada alat maupun standar yang digunakan untuk diagnosis dini dan untuk mengukur tingkat keparahan dari suatu penyakit gigi dan mulut. Hal itu dikarenakan pola pikir masyarakat Indonesia khususnya, bahwa penyakit gigi dan mulut tidak berhubungan dengan nyawa seseorang sehingga rasa sakit dan keluhan sering di abaikan, padahal bakteri yang ada di rongga mulut dapat masuk kedalam celah poket periodontal

kemudian akan menyebabkan menyebabkan endocarditis, jantung koroner dan berbagai penyakit yang bisa membahayakan nyawa seseorang (Nugrahanti, 2012). Selain itu kesadaran masyarakat Indonesia juga masih kurang yang ditandai dengan kunjungan ke dokter gigi hanya ketika merasakan tanda dan gejala penyakit. Oleh karena itu, pengembangan deteksi dini dan pengukuran tingkat keparahan yang bertujuan untuk menguji sitokin PGE<sub>2</sub> dalam progresifitas periodontitis ternyata memiliki peluang yang sangat baik (Daliemunthe, 2006).

Adapun beberapa alasan pemilihan sitokin tersebut sebagai dasar penelitian ini adalah PGE<sub>2</sub> yang merupakan eikosanoid vasoaktif yang diproduksi monosit dan fibroblas. PGE<sub>2</sub> dikeluarkan oleh sel inflamasi yang dapat menyebabkan resorpsi tulang secara in vitro dan berperan dalam penyakit periodontal. PGE<sub>2</sub> menyebabkan peningkatan vasodilatasi dan permeabilitas vaskular yang akan menjadi inflamasi, selain itu juga aktivator yang poten bagi osteoklas untuk menginduksi resorpsi tulang dan sekresi metaloproteinase matriks, levelnya meningkat pada periodontitis dan bertanggung jawab atas kehilangan tulang (Miyazaki, 2011).

Penelitian ini dilakukan pada manusia dengan kriteria yang telah ditetapkan yang diambil salivanya sebagai sampel dari penelitian ini. Saliva dibagi menjadi dua kelompok yaitu, pasien kontrol dan pasien dengan periodontitis. Setelah pengumpulan sampel selesai dilakukan kemudian dilakukan uji ELISA. Dari analisis rerata kadar PGE<sub>2</sub> ( $p \leq 0.05$ ) menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok yaitu kadar PGE<sub>2</sub> pada pasien periodontitis lebih tinggi dibandingkan dengan pasien kontrol sehat.

Pada peneltitan ini, dibuktikan bahwa tingkat sensitivitas PGE<sub>2</sub> ( $p < 0.05$ ) 57,1% dan spesifistas 85,7% dimana PGE<sub>2</sub> cukup senstif dalam mendiagnosis

dini dari periodontitis dan spesifik dalam mendiagnosis periodontitis. Analisis rerata kadar  $\text{PGE}_2$  ( $p \leq 0.05$ ) menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok yaitu kadar  $\text{PGE}_2$  pada pasien periodontitis lebih tinggi dibandingkan dengan pasien kontrol sehat.

Tingginya kadar  $\text{PGE}_2$  pada pasien periodontitis disebabkan adanya proses dari inflamasi jaringan. Proses inflamasi jaringan ini diawali dengan penyerangan bakteri ke sel-sel. Bakteri umumnya berada pada sulkus gingiva atau poket. Bakteri yang terus menerus menyerang sel-sel epitelium memicu terjadinya respon inflamasi tahap awal dan pengaktifan sel di dalam jaringan ikat. Sebagai tahap awal respon inflamasi, *host* mengambil neutrofil untuk menghancurkan bakteri (Alexandrina *et al.*, 2010).

Sel-sel epitel yang telah diserang oleh bakteri berinteraksi dengan produk bakteri yaitu LPS. Sebagai respon, *host* mensekresi  $\text{IL-1}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{TNF-}\alpha$ , dan  $\text{PGE}_2$  dan histamin, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, memicu plasma protein mengalir keluar dan masuk ke dalam jaringan ikat sertamasuk ke dalam sulkus, yang merupakan bagian dari cairan sulkus gingiva. Sitokin seperti  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ , dan  $\text{TNF-}\alpha$  yang diproduksi *host* sebagai respon inflamasi ini masuk ke sirkulasi darah dan menghilangkan infeksi (Alexandrina *et al.*, 2010).

Inflamasi yang terjadi semakin lama semakin meluas. Perluasan inflamasi pada gingiva terjadi pada beberapa tahapan. Tahapan yang terjadi baik secara klinis maupun histopatologi adalah tahap inisiasi (*initial lesion*), tahap awal (*early lesion*), tahap menetap (*established lesion*), tahap lanjut (*advanced lesion*). Tahap awal terjadi 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 (Noble, 2012).

Sebagai respon terhadap bakteri, sel dari *epithelium junctional* melepaskan mediator inflamasi yang mengaktifasi repons imun. Respon imun yang terjadi adalah dilatasi pembuluh darah kecil dan pelepasan sitokin untuk menarik lebih banyak *polymorphonuclear leukocytes* (PMN) ke daerah yang terinfeksi. PMN ini dilepaskan dari pembuluh darah yang kemudian masuk ke jaringan penghubung. PMN harus sampai pada sulkus gingiva untuk mengihalahkan infeksi bakteri yang terjadi pada sulkus. Pada saat PMN melewati jaringan penghubung gingiva, PMN melepaskan sitokin. Sitokin yang dilepaskan oleh PMN ini menghancurkan jaringan penghubung gingiva yang sehat, menghasilkan jalur yang memungkinkan PMN untuk bergerak cepat melalui jaringan (Gehrig *et al.*, 2008).

PMN ini bertujuan untuk menangkap bakteri dan menghancurkan bakteri. Kerusakan yang terjadi pada jaringan pendukung yang sehat tidak perlu dikhawatirkan. Pada kondisi pasien yang sehat penghancuran jaringan periodontal akan diperbaiki langsung setelah infeksi bisa dikontrol. Proses kerja PMN pada pasien dengan kondisi sehat yaitu PMN berpindah dari jaringan penghubung ke *epithelial junction*. PMN kemudian berpindah ke sulkus gingiva dan fagosit bakteri. Apabila infeksi bakteri dapat dikontrol melalui usaha sistem imun dan kontrol plak yang efektif, tubuh akan mampu untuk memperbaiki sendiri kehancuran yang disebabkan oleh respon imun (Preshaw *et al.*, 2012).

Tahap dini (*early gingivitis*) terjadi apabila setelah 4-7 hari dari tahap awal dan berlanjut sampai hari ke-14. Infeksi bakteri tidak berhasil dihilangkan. Bakteri akan berpenetrasi melalui epitel dan menyatu kedalam jaringan ikat yang

berada tepat dibawahnya. Jaringan ikat memberikan respon terhadap peningkatan jumlah bakteri dengan melepaskan 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). PMN yang bergerak ke daerah inflamasi ini terus mengalami peningkatan, akibatnya PMN akan merusak jaringan ikat gingiva sewaktu bergerak kearah serangan bakteri (Noble, 2012).

PMN berperan menjadi dinding sel antara biofilm plak dan jaringan. PMN sendiri merupakan komponen penting dalam pertahanan lokal terhadap bakteri dan juga bekerja untuk memfagositosis bakteri pada sulkus gingiva, sebagai suatu upaya untuk melindungi jaringan *host* dari serangan bakteri. Sebagai respon terhadap serangan bakteri, makrofag akan melepaskan banyak mediator-mediator inflamasi, termasuk didalamnya sitokin, PGE<sub>2</sub> dan MMP. Mediator-mediator ini akan menarik sejumlah sel-sel imun ke daerah inflamasi tersebut. Apabila infeksi bakteri yang terjadi masih bisa dikendalikan dengan melalui upaya sistem imun dan kontrol plak, maka tubuh dapat memperbaiki kerusakan jaringan yang terjadi (Preshaw *et al.*, 2012).

Tahap selanjutnya yaitu tahap *established* gingivitis. Tahap ini terjadi apabila setelah 14 hari, infeksi belum berhasil dihentikan. Pada tahap ini diawali dengan meluasnya plak subgingiva ke sulkus gingiva, dan menutupi bagian korona, yaitu sebagian besar pada *epithelium junctional*. Makrofag dan limfosit dikerahkan ke area tersebut, menjadikan jaringan yang terdapat paling banyak sel. 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,  $PGE_2$  dan MMP. Sitokin mengarahkan tambahan makrofag dan limfosit ke area tersebut.  $PGE_2$  dan MMP menyebabkan kerusakan serat kolagen pada jaringan penghubung gingiva.  $PGE_2$  menstimulasi fibroblas pada gingiva memproduksi tambahan  $PGE_2$  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 selanjutnya merupakan kelanjutan dari sebelumnya dimana koloni bakteri sulit dikontrol dan terjadi destruksi jaringan. Bakteri berada di dalam biofilm dan terlindungi dari perlawanan *host*. Biofilm plak berkembang kearah lateral dan apikal sepanjang permukaan luar akar. Sistem imun berupaya mengeliminir bakteri namun bakteri sulit tereliminasi karena banyak sekali sel imun yang bekerja di daerah tersebut, banyak terjadi kerusakan jaringan. Kerusakan jaringan disebabkan oleh respon imun melebihi respon perbaikan jaringan. Makrofag menghasilkan banyak cytokine,  $PGE_2$  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 kearah jaringan ikat dan bermigrasi kearah apikal sepanjang akar (Fiorellini *et al.*, 2012).

Peridontitis merupakan peradangan pada jaringan penyangga gigi yang sering disebut dengan *silent disease*, karena progresifitas penyakitnya berjalan normal sampai cepat, dan awalnya tidak menimbulkan gejala, sehingga pasien umumnya tidak menyadari bila sudah terkena periodontitis. Biasanya, pasien datang ke dokter gigi ketika periodontitis sudah mencapai tingkat keparahan *severe* (Carranza, 2012).

Pemeriksaan yang dilakukan untuk mengetahui periodontitis ini juga masih menggunakan *dental probe* dengan mengukur kedalaman poket dan di tunjang dengan pemeriksaan radiografi. Probing umumnya menimbulkan efek trauma atau cedera pada jaringan penyangga pasien, karena poket pasien sudah dalam yaitu lebih dari 4mm. Pemeriksaan probing yang mengukur kedalaman poket ini hanya bisa dilakukan bila kondisi periodontitis telah parah, sehingga mendiagnosis dini dari periodontitis ini sulit untuk dilakukan. Selain itu, untuk menentukan seberapa parah periodontitis yang diderita dengan menggunakan probing sulit untuk diketahui, maka dari itu dibutuhkan pemeriksaan radiografi sebagai penunjang. Pemeriksaan radiografi ini bisa melihat seberapa besar resorpsi tulang alveolar yang terjadi (Eric, 2003).

Pemeriksaan probing dan radiografi ini memerlukan kunjungan yang lebih dari sekali kunjungan, sehingga pasien umumnya malas untuk kembali memeriksakan diri. Dengan kondisi yang tersebut, mendiagnosis periodontitis secara dini sangat sulit untuk dilakukan. Selain itu, kurangnya kesadaran masyarakat tentang pentingnya kesehatan gigi dan mulut semakin mempersulit diagnosis dini periodontitis (Eric, 2003).

Penelitian ini membuktikan bahwa penggunaan biomarker PGE<sub>2</sub> ( $p > 0,05$ ).

Oleh karena itu, biomarker ini berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai alat untuk pendeteksi dini periodontitis maupun mengukur tingkat keparahan periodontitis. Hingga saat ini, pengukuran tingkat keparahan periodontitis masih menggunakan cara probing dan radiografi, yang mempunyai banyak kerugian. Selain itu, alat pendeteksi dini periodontitis saat ini masih belum ditemukan, maka dari itu dengan ditemukannya bukti dalam penelitian ini, tentu saja memberikan suatu inovasi baru bagi bidang kedokteran gigi, khususnya bidang periodonsia.

Rencana jangka panjang dari penelitian ini adalah oral biomarker untuk periodontitis ini dapat diproduksi menjadi sebuah alat pendeteksi dini dan pengukur tingkat keparahan periodontitis menggunakan PGE<sub>2</sub> yang terkandung dalam saliva. Untuk mencapai pada tingkat produksi sebuah alat, perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai kemungkinan kandungan PGE<sub>2</sub> dalam saliva tidak murni dari penyakit periodontitis, misalnya terdapat kondisi peradangan lainnya seperti tonsillitis. Selain itu, juga perlu dilakukan penelitian mengenai spesifisitas dan sensitifitas biomarker PGE<sub>2</sub> terhadap periodontitis. Meskipun memerlukan penelitian lebih lanjut, biomarker ini mempunyai potensi khusus untuk dikembangkan, karena metode ini termasuk metode yang modern sesuai dengan perkembangan teknologi. Kecepatan biomarker ini dalam mendeteksi dan tidak memerlukan banyak kunjungan ke dokter gigi, dapat membantu pasien yang akan menghemat waktu dan biaya.

Meskipun demikian, penelitian ini masih jauh dari sempurna. Masih terdapat beberapa kelemahan yang harapannya dapat diperbaiki pada penelitian selanjutnya. Ruang lingkup penelitian ini hanya membuktikan bahwa PGE<sub>2</sub> dapat

digunakan sebagai alat diagnosis dini dari periodontitis serta sebagai alat mengukur tingkat keparahan periodontitis. Penelitian ini juga merupakan penelitian dasar sehingga masih terdapat bias, seperti kadar  $\text{PGE}_2$  dalam saliva yang meningkat bisa saja karena kondisi inflamasi lainnya. Penjelasan yang terdapat dalam pembahasan mengenai peran dari  $\text{PGE}_2$  sebagai biomarker periodontitis didasarkan atas sumber-sumber pustaka dan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

Selain itu, masih diperlukan juga penelitian lebih lanjut yang meneliti kadar  $\text{PGE}_2$  yang terjadi pada kondisi peradangan selain periodontitis. Diperlukannya uji coba lanjutan untuk dapat diimplementasikan kepada manusia dan memberikan manfaat yang baru bagi kesehatan manusia.

