

ABSTRACT

The prevalence of periodontitis in Indonesia is still very high at 96.58%. Periodontitis is signed by increase of proinflammatory mediator IL-1 β in gingival crevicular fluid. Periodontitis treatment could by scaling, combination of antibacterial and antiinflammatory. Propolis is a compound that produced by bees, has antibacterial and antiinflammatory effect. The purpose of this study was to determine the effect of 10% propolis gel on IL-1 β levels in gingival crevicular fluid of periodontitis patients.

The researched at 8 gingival crevicular fluid samples taken in periodontitis patients with 3-6 mm pocket depth before treatment, 3 and 7 days post-treatment and on healthy samples. Subjects were done to scaling treatment and given 10% propolis gel topically 2 times a day. The gingival crevicular fluid is then collected in accordance with the prescribed time. After that measured IL- β level with ELISA.

Measured of IL-1 β levels in gingival crevicular fluid obtained as follows in the periodontitis group before treatment 50,065 \pm 20,919, day 3 20,625 \pm 7,836, day 7 10,377 \pm 4,416 and healthy 6,9710 \pm 3,436. In the ANOVA statistic test results showed significant decrease in IL-1 β levels before and after given 10% propolis gel after scaling, while on day 3 and day 7 showed no significant difference between treatment group and healthy group ($p < 0.05$).

This study concluded the effect of 10% propolis gel as a supportive therapy in the treatment of periodontitis can be reduced level of IL-1 β .

Keywords: *propolis, periodontitis, IL-1 β , gingival crevicular fluid*

ABSTRAK

Prevalensi periodontitis di Indonesia masih sangat tinggi yaitu mencapai 96,58%. Periodontitis ditandai peningkatan mediator proinflamasi IL-1 β dalam cairan sulkus gingiva. Periodontitis dilakukan perawatan dengan cara skeling dikombinasi obat antibakteri dan antiinflamasi. Propolis merupakan senyawa yang dihasilkan lebah, memiliki sifat antibakteri dan antiinflamasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penggunaan gel propolis 10% pada proses penyembuhan periodontitis dengan melihat biomarker inflamasi IL-1 β .

Penelitian dilakukan pada 8 sampel cairan sulkus gingiva yang diambil pada pasien periodontitis dengan kedalaman poket 3-6 mm sebelum dilakukan perawatan, 3 dan 7 hari pasca perawatan dan pada sampel sehat. Subjek dilakukan perawatan skeling serta pemberian gel propolis 10% secara topikal 2 kali sehari. Kemudian dilakukan pengambilan cairan sulkus gingiva sesuai dengan waktu yang ditentukan. Setelah itu dilakukan pengukuran kadar IL- β dengan ELISA.

Pengukuran kadar IL-1 β pada cairan sulkus gingiva diperoleh hasil sebagai berikut pada kelompok periodontitis sebelum perlakuan $50,065 \pm 20,919$, hari ke 3 $20,625 \pm 7,836$, hari ke 7 $10,377 \pm 4,416$ dan sehat $6,9710 \pm 3,436$. Pada hasil uji statistik ANOVA menunjukkan penurunan kadar IL-1 β secara bermakna sebelum dan sesudah pemberian gel propolis 10% pasca skeling, sedangkan pada hari ke 3 dan hari ke 7 tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok sehat ($p < 0,05$).

Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian gel propolis 10% sebagai terapi penunjang pada perawatan periodontitis mampu menurunkan kadar IL-1 β .

Kata kunci : propolis, periodontitis, IL-1 β , cairan sulkus gingiva

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu permasalahan gigi dan mulut masyarakat Indonesia adalah penyakit periodontal yang menduduki urutan kedua dengan prevalensi 96.58% (Riskesdas, 2007). Menurut survey yang dilakukan Dinas Kesehatan kota Semarang tahun 2009 penyakit periodontal menduduki urutan ketujuh (Karimantannisa *et al*, 2012). Penyakit periodontal terdiri dari gingivitis dan periodontitis. Prevalensi kejadian periodontitis adalah 24.2% sedangkan prevalensi gingivitis 19.5% (Stein *et al*, 2008).

Periodontitis adalah proses inflamasi jaringan pendukung gigi karena mikroorganisme spesifik yang ditandai dengan kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar, hilangnya perlekatan, peningkatan kedalaman poket, dan resesi gingiva (Newman *et al*, 2012). Penyebab utama dari penyakit periodontal adalah plak yang merupakan kumpulan mikroorganisme yang berkembang biak diatas matriks gigi yang tidak dibersihkan. Plak akan mengakibatkan inflamasi karena melakukan kolonisasi dan multiplikasi pada gingiva (Teughels *et al*, 2013). Perlekatan plak tersebut akan mengakibatkan kerusakan periodontal yang akan diikuti dengan peningkatan aliran cairan sulkus gingiva dan komponennya (Newman *et al*, 2002)

Dalam sulkus gingiva terdapat cairan sebagai pertahanan lokal yang memiliki komponen imun lebih kompleks daripada saliva (Uitto, 2003). Cairan sulkus gingiva terdiri dari serum darah, leukosit, mediator inflamasi, antibodi dan

bakteri rongga mulut (Champagne *et al*, 2003 & Singh *et al*, 2014). Cairan sulkus gingiva menjadi indikator spesifik dan sensitif dalam menentukan kerusakan serta keparahan penyakit periodontal karena tidak terpengaruh oleh kapasitas *buffer* seperti saliva (Rahnama *et al*, 2014).

Penyakit periodontal memiliki suatu proses inflamasi yang melibatkan respon imun alami dan adaptif (Graves, 2008). Sistem imun alami merupakan sistem imun perlindungan awal untuk melawan infeksi atau inflamasi. Sistem imun alami berfungsi juga untuk pengaktifan sel imun adaptif. Sel sel imun alami yaitu sel-sel fagosit seperti polimorfonuklear neutrofil, monosit, dan makrofag yang memicu pelepasan mediator-mediator kimia seperti sitokin tumor necrosis factor (TNF- α), Interleukin (1 β) (Dyke & Kornman, 2008). Sedangkan sel imun adaptif seperti sel-sel limfosit T dan B (Wiedosari, 2000).

Interleukin 1 β dihasilkan sebagai respon terhadap mikroorganisme, bakteri toksin, komponen komplemen atau injuri jaringan. IL-1 β memiliki peran penting salah satunya adalah menginduksi sitokin inflamasi lain, menstimulasi fibroblas untuk menghasilkan enzim kolagenase, menginduksi proses demineralisasi tulang dalam menstimulasi resorpsi tulang terutama dalam mengubah matriks jaringan ikat. Kadar IL-1 β meningkat pada cairan sulkus penderita periodontitis dibandingkan dengan subjek sehat atau mengalami gingivitis ringan (Triskayani, 2010). Sehingga cairan sulkus gingiva dapat menjadi indikator suatu keadaan jaringan periodontal, baik itu mengenai macam penyakit periodontal, progresifitas suatu penyakit periodontal, hasil terapi penyakit periodontal (Champagne *et al*, 2003)

Pengobatan yang telah dilakukan untuk mengatasi periodontitis selama ini berupa terapi bedah, non bedah, dan kombinasi yang disertai dengan pemberian antibiotik dan obat antiinflamasi. Selain itu untuk menghilangkan deposit pada permukaan gigi dilakukan *scaling* dan *root planing*. Terapi kombinasi antibiotik hanya mengeliminasi bakteri sedangkan daya tahan tubuh *host* kurang diperhatikan. Pada penderita periodontitis mengalami respon imun yang inadekuat terhadap organisme patogen (Newman *et al*, 2002). Obat antiinflamasi yang biasa digunakan adalah golongan non steroid yaitu ibuprofen dan flurbiprofen. Namun, penggunaan obat dalam jangka panjang akan menyebabkan efek samping *stomach ulcer* dan *hemorrhage* (Prasetya *et al*, 2014). Karena menyebabkan efek samping maka perlu dicari bahan alternatif lain yang lebih aman daripada bahan kimia yang menimbulkan efek samping tersebut salah satunya dengan penggunaan propolis (Amaral *et al*, 2006)

Propolis adalah bahan perekat bersifat resin yang dikumpulkan oleh lebah madu dari berbagai tumbuhan terutama bagian kuncup dan daun (Ardo Sabir, 2005). Penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa propolis memiliki efek antibakteri, mengurangi rasa sakit, antiinflamasi, antijamur, bersifat antioksidan meningkatkan regenerasi jaringan tulang dan memperkuat sistem imunitas (imunomodulator) (Maulida *et al*, 2012 & Ardo Sabir, 2005).

Komponen yang terdapat dalam propolis sekitar 180 senyawa kimia dengan komponen utamanya berupa resin yang mengandung flavonoid, fenol, dan ester (Duarte *et al*, 2003). Kandungan propolis seperti flavonoid, terpenoid, quercetin, kaempferol, fragulin B dan asam fenolat dapat menghambat pelepasan

mediator-mediator inflamasi seperti histamine, prostaglandin, bradikinin dan asam arakhidonat sehingga proses inflamasi menjadi menurun dan mempercepat penyembuhan penyakit periodontal (Kasuma, 2014).

Menurut uji klinis yang dilakukan, propolis dengan konsentrasi 10% terdapat perbedaan yang signifikan dalam status kesehatan periodontal terhadap periodontitis (Amaral *et al*, 2006). Dalam Al Qur'an surat Al-Nahl ayat 68-69 Allah SWT berfirman tentang khasiat madu lebah dan produknya untuk mengatasi berbagai penyakit termasuk propolis (Wati, 2009).

وَأَوْحَىٰ رَبُّكَ إِلَى النَّعْلِ أَنِ اتَّخِذِي مِنَ الْجِبَالِ بُيُوتًا وَمِنَ الشَّجَرِ وَمِمَّا يَعْرِشُونَ ﴿٦٨﴾

ثُمَّ كُلِي مِن كُلِّ الثَّمَرَاتِ فَاسْلُكِي سُبُلَ رَبِّكِ ذُلَالًا يَخْرُجُ مِنْ بُطُونِهَا شَرَابٌ مُّخْتَلِفٌ أَلْوَانُهُ فِيهِ شِفَاءٌ لِلنَّاسِ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ ﴿٦٩﴾

Artinya : “Dan Tuhanmu mengilhamkan kepada lebah, buatlah sarang di gunung- gunung, di pohon-pohon kayu, dan di tempat-tempat yang dibuat manusia. Kemudian, makanlah dari segala macam buah-buahan, lalu tempuhlah jalan kepada Tuhanmu yang telah dimudahkan bagimu. Dari perut lebah itu, keluar minuman yang bermacam-macam warnanya, di dalamnya terdapat obat yang menyembuhkan bagi manusia. Sungguh, pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda bagi orang yang berfikir” (QS Al-Nahl ayat 68-69).

Oleh karena itu peneliti ingin melakukan uji klinis dengan menggunakan gel propolis 10% dengan subjek orang sehat dan pasien periodontitis dengan biomarker pengukuran cairan sulkus gingiva yang terdapat sel inflamasi IL-1 β .

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Bagaimana pengaruh ekstrak gel propolis 10% pada kadar IL-1 β dalam cairan sulkus gingiva pada subjek periodontitis ?

1.2.2 Apakah ada perbedaan pada kadar IL-1 β dalam cairan sulkus gingiva pada subjek sehat, periodontitis sebelum dan sesudah perawatan dengan scaling dan pemberian ekstrak gel propolis 10%?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- a. Mengetahui adanya pengaruh ekstrak gel propolis propolis 10% pada perawatan periodontitis pasca scaling dengan melihat kadar IL-1 β dalam cairan sulkus gingiva.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar IL-1 β dalam cairan sulkus gingiva pasca scaling dan pemberian ekstrak gel propolis 10% pada subjek periodontitis.
- b. Mengetahui jumlah perbedaan kadar IL-1 β pada subjek sehat dengan periodontitis pasca perawatan scaling dan ekstrak gel propolis 10%. pasien periodontitis sebelum dan sesudah pemberian ekstrak gel propolis 10%.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

- a. Memberikan pengetahuan tentang pengaruh ekstrak gel propolis 10% terhadap IL-1 β pada periodontitis.

- b. Memberikan wawasan, pengetahuan, dan pengalaman langsung pada peneliti dalam melakukan penelitian.
- c. Memberikan sumbangan pemikiran dan bukti ilmiah bahwa ekstrak gel propolis 10% dapat digunakan sebagai terapi penunjang pada perawatan periodontitis.
- d. Sebagai dasar penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat praktis

- a. Memberikan informasi bahwa gel propolis 10% merupakan salah satu obat alternatif bahan alami yang dapat digunakan sebagai obat untuk penyembuhan periodontitis.
- b. Memberikan informasi bahwa gel propolis 10% dapat menurunkan terjadinya inflamasi pada kasus periodontitis.
- c. Hasil penelitian ini diharapkan agar masyarakat menjadikan gel propolis 10% sebagai obat alternatif penunjang untuk perawatan periodontitis.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Peneliti	Judul penelitian	Perbedaan
(Ardo Sabir, 2005)	Respon inflamasi pada pulpa gigi tikus setelah aplikasi ekstrak etanol propolis (EEP)	Pada penelitian ini menggunakan ekstrak etanol propolis pada pulpa gigi tikus untuk melihat respon inflamasi (jumlah PMNL dan sel makrofag).
(Goutoudi <i>et al</i> , 2004)	Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1 β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis	Pada penelitian ini melihat efek terapi periodontal terhadap kadar IL-1 β dan IL-10 periodontitis kronis.
(Amaral <i>et al</i> , 2006)	Periodontitis Treatment with Brazilian Green Propolis Gel	Pada penelitian ini melihat efek perawatan periodontitis dengan Brazilian Green Propolis Gel 10% terhadap penurunan kedalaman poket, tulang alveolar.
(Suryono <i>et al</i> , 2017)	Propolis 10% as a topical drug candidate on gingivitis	Pada penelitian ini menggunakan propolis 10% dengan melihat penurunan biomarker inflamasi PMN, peningkatan fibroblas, dan peningkatan angiogenesis pada hewan coba

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Periodontitis

a. Definisi Periodontitis

Penyakit periodontal terdiri dari gingivitis dan periodontitis. Gingivitis merupakan inflamasi yang terjadi pada jaringan gingiva . Gingivitis bisa menjadi periodontitis apabila perluasan lesi sudah mencapai tulang alveolar (Ardiani *et al*, 2014). Periodontitis adalah proses inflamasi jaringan pendukung gigi karena mikroorganisme spesifik yang ditandai dengan kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar, hilangnya perlekatan, peningkatan kedalaman poket, dan resesi gingiva (Newman *et al*, 2012).

b. Gambaran Klinis Periodontitis

Gambaran klinis yang umum ditemukan pada pasien periodontitis kronis yang belum ditangani meliputi akumulasi plak pada supragingiva dan subgingiva, inflamasi gingiva, pembentukan poket, kehilangan periodontal attachment, kehilangan tulang alveolar, dan kadang-kadang muncul supurasi. Pada pasien dengan oral hygiene yang buruk, gingiva membengkak dan warnanya antara merah pucat hingga magenta. Hilangnya *gingiva stippling* dan adanya perubahan topografi pada permukaannya seperti menjadi tumpul dan rata (*cratered papila*) (Langlais *et al*, 2009).

Pada banyak pasien gambaran klinis umum seringkali tidak terdeteksi, dan inflamasi hanya terdeteksi dengan adanya perdarahan pada gingiva sebagai respon dari pemeriksaan poket periodontal (*bleeding on probing*). Kedalaman poket bervariasi, dan kehilangan tulang secara vertikal maupun horizontal dapat ditemukan. Kegoyangan gigi terkadang muncul pada kasus yang lanjut dengan adanya perluasan hilangnya *attachment* dan hilangnya tulang (Newman *et al*, 2012). Seperti pada gambar 2.1.



Gambar 2. 1. Gambaran klinis periodontitis kronis sebelum dilakukan perawatan (Amaral *et al*, 2006)

c. Etiologi Periodontitis

Etiologi dari periodontitis disebabkan oleh berbagai faktor seperti deposit bakteri, faktor genetik, faktor sistemik (Teles *et al*, 2012). Penyebab utamanya adalah bakteri plak. Plak adalah suatu lapisan lunak yang terdiri dari mikroorganisme yang berkembang biak dalam suatu matriks dan melekat pada permukaan gigi yang tidak dibersihkan (Ardiani *et al*, 2014). Bakteri utama penyebab periodontitis adalah bakteri Gram Anaerob terutama

Agregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis dan Prevotella intermedia (Prasetya *et al*, 2014)

Bakteri tersebut menyebabkan terjadinya respon inflamasi gingiva dan berlanjut merusak struktur jaringan penyangga gigi seperti sementum, ligamentum periodontal, dan tulang alveolar. Sehingga mengakibatkan hilangnya perlekatan gingiva dan terjadinya kerusakan tulang alveolar, pembentukan poket periodontal, migrasi patologis gigi yang mengakibatkan diastema, gigi goyang, dan tanggalnya gigi (Newman *et al*, 2012).

Periodontitis juga dapat berkembang karena kombinasi dari beberapa factor seperti peningkatan inflammatory cytokines, Metalloproteinase (MMPs), Prostaglandin (PGE₂), IL-1 β , TNF- α , menurunnya antiinflammatory cytokines seperti IL-10, transforming growth factor (TGF- β), dan tissue inhibitors of MMPs (TIMPs) (Gemmell & Seymour, 2004).

d. Klasifikasi Periodontitis

Tabel 2.1. Klasifikasi periodontitis menurut (Carranza, 2012)

Klasifikasi	Jenis periodontitis	Karakteristik
American Academy of Periodontology World Workshop in Clinical Periodontics, 1989	<i>Adult periodontitis</i>	Menyerang usia >35 tahun, progres lambat, dan tidak ada gangguan pertahanan <i>host</i> .
	<i>Early-onset periodontitis (maybe prepubertal, juvenile, or rapidly progressive)</i>	Menyerang usia >35 tahun, progres cepat, terdapat gangguan pertahanan <i>host</i> , terdapat mikroflora spesifik.
	<i>Periodontitis associated with systemic disease</i>	Penyakit sistemik menjadi faktor predisposisi onset periodontitis menjadi cepat.
	<i>Necrotizing ulcerative periodontitis</i>	Hampir sama dengan <i>Acute Necrotizing Ulcerative periodontitis</i> tetapi disertai dengan gambaran kehilangan tulang.
European Workshop in Periodontology, 1993	<i>Refractory periodontitis Adult periodontitis</i>	Periodontitis rekuren apabila tidak dilakukan perawatan, terjadi pada usia dekade keempat, progres lambat, tidak ada gangguan pertahanan <i>host</i> .
	<i>Early-onset periodontitis</i>	Menyerang pada usia >40 tahun, progres cepat, ada gangguan pertahanan <i>host</i> .
American Academy of Periodontology International Workshop for	<i>Necrotizing periodontitis Chronic periodontitis aggressive</i>	Nekrosis perlekatan jaringan dan terlihat kehilangan tulang.

Classification	<i>periodontitis</i>
of Periodontal Diseases, 1999	<i>periodontitis as a manifestation of systemic disease</i>

e. Patogenesis Periodontitis

Mekanisme terjadinya periodontitis terjadi dengan dua cara yaitu secara langsung, bakteri menginvasi jaringan dan memproduksi zat-zat berbahaya yang menyebabkan kematian sel dan nekrosis jaringan. Secara tidak langsung, melalui aktivasi dari sel-sel inflamasi yang dapat menghasilkan dan melepaskan mediator seperti TNF α dan IL-1 β yang akan mengakibatkan proses penghancuran jaringan periodontal, selain itu bakteri juga mengganggu mekanisme pertahanan host dengan menonaktifkan antibodi spesifik atau menghambat aksi dari sel-sel fagosit (Cindrakori, 2015)

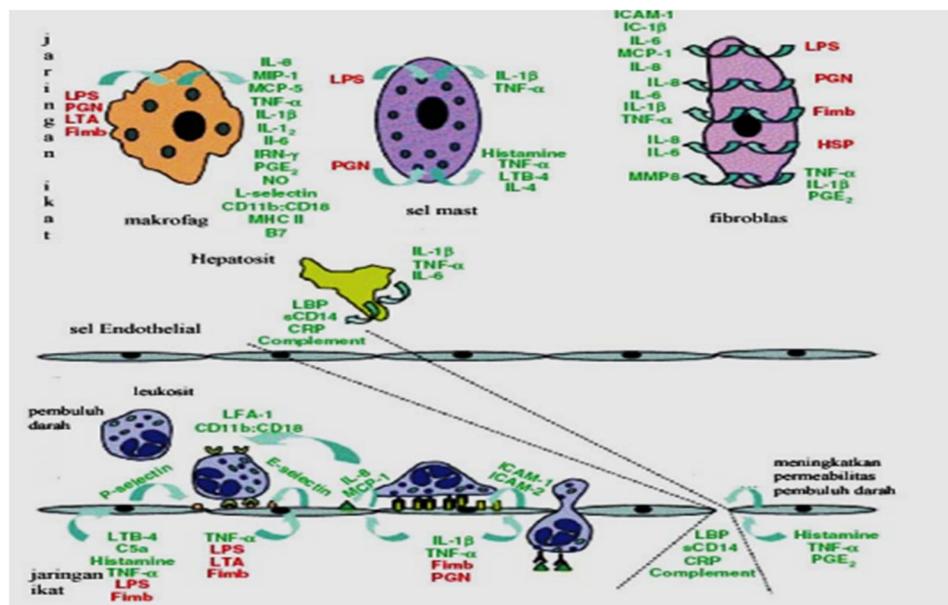
Mekanisme pertahanan awal tubuh dalam periodontitis adalah sel-sel epitelium melalui saliva dan cairan sulkus gingiva. Sel epitelium adalah sel yang pertama kali diserang oleh bakteri didalam sulkus atau poket. Hal ini memicu respon inflamasi tahap awal yaitu pengaktifan sel di dalam jaringan ikat, memicu neutrofil menghancurkan bakteri. Sel epitel berinteraksi dengan produk bakteri seperti lipopolisakarida (LPS), PGN, LTA lalu mensekresi IL-1 β , TNF- α , IL-6, dan IL-8 (Dumitrescu & Masashi Tanaka, 2010).

Virulen menyebar di jaringan ikat dan mediator inflamasi yang diproduksi oleh sel epitel menstimulasi sel-sel *host* seperti makrofag atau monosit, fibroblas, sel *mast* untuk berada pada daerah inflamasi. Sel-sel *host* tersebut akan memproduksi dan melepaskan sitokin-sitokin pro-inflamatori (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12), molekul-molekul khemotaktik (MIP-1a, MIP-2, MCP-1, MCP-5, IL-8), prostaglandin (PGE₂), histamin, leukotrin, dan juga *matrix metalloproteinases* (MMP_s) yang menghancurkan kolagen ikat (Triskayani, 2010).

Mediator inflamasi IL-1 β , TNF- α dan histamin berinteraksi dengan produk bakteri mengekspresikan molekul-molekul permukaan seperti P dan E-selektins dan ICAMs untuk pengeluaran leukosit. Leukosit melawan konsentrasi *chemoattractants* yang diperoleh dari *host* (IL-8, MCP-1) atau dari bakteri (fMLP, fimbria) akan bermigrasi ke daerah infeksi melalui jaringan dan mulai memfagosit bakteri dan faktor virulennya (Dumitrescu & Masashi Tanaka, 2010).

TNF- α , PGE₂ dan histamin memiliki peran dalam meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, memicu plasma protein keluar masuk ke dalam sulkus yang didalamnya terdapat cairan sulkus gingiva. Sitokin-sitokin tersebut akhirnya diproduksi secara lokal seperti IL-1 β , TNF- α , dan IL-6 untuk masuk ke dalam sirkulasi dan mengaktifkan hepatosit untuk mensistensis protein-

protein fase akut seperti *Lipopolysaccharide Binding Protein* / CD 14, protein komplemen, protein reaktif-C untuk membantu tubuh mengeliminasi infeksi. Molekul-molekul lain juga dihasilkan oleh makrofag seperti molekul-molekul stimulatori (B7) dan molekul-molekul MHC kelas II, dan sel dendrit yang berfungsi untuk menelan bakteri dan produk-produknya dan memproses bakteri sebagai antigen ke limfa node lokal. Respon inflamasi awal ini tubuh sudah bersiap sebagai respon imun adaptif (Triskayani, 2010). Respon inflamasi awal seperti pada gambar 2.2.



Gambar 2. 2. Mekanisme respon inflamasi awal terhadap bakteri (Triskayani, 2010)

Matriks metalloproteinase (MMP_s) yang dihasilkan oleh sel host berperan pada penyakit periodontal. MMP_s adalah enzim proteolitik dimana proses proteinasinya melalui patogen periodontal yang terinfeksi. MMP_s berperan dalam proses

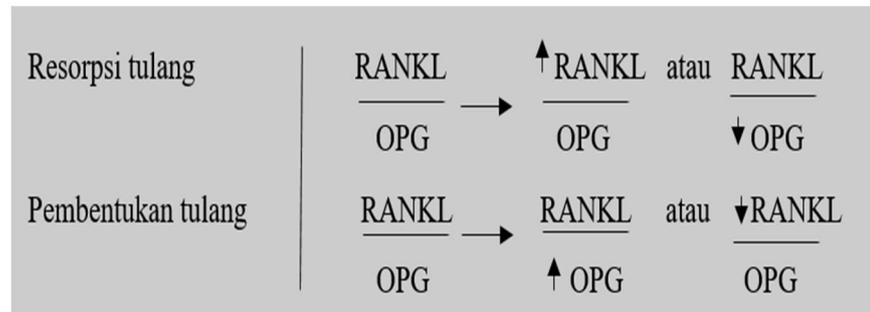
degradasi matriks kolagen interstisial jaringan periodontal. Selain itu MMPs juga mempengaruhi degradasi kolagen membrana basalis, fibronektin, laminin dan proteoglikan. MMP-8 atau enzim kolagenase adalah enzim yang dihasilkan oleh bakteri penyebab periodontitis yang dapat memecah kolagen pada peristiwa remodeling jaringan. MMP-8 berpotensi merusak jaringan penyangga dengan cara merusak kolagen tipe I. Dalam tubuh terdapat penghambat MMPs yaitu *tissue inhibitor matriks metalloproteinase* (TIMP) tetapi jika tidak ada keseimbangan antara MMP-8 dan TIMP maka akan terjadi peristiwa patogen periodontal dan degradasi kolagen. Sedangkan fungsi dari kolagen adalah untuk regenerasi, penyembuhan dan pembentukan jaringan baru. Sehingga mengakibatkan proses destruksi jaringan periodontal lebih lanjut (Cindrakori, 2015).

Patogenesis destruksi jaringan periodontal dibagi menjadi 3 tahap. Tahap inisial (inflamasi awal) yang dijelaskan diatas terjadi selama 4 hari setelah plak berakumulasi. Setelah 7 hari inflamasi monokuler leukosit meluas sehingga dari tahap inisial berubah menjadi tahap dini (*early lesion*). Pada tahap ini limfosit dan makrofag mendominasi daerah perifer, sel plasma sedikit, infiltrasi 15% terjadi di jaringan ikat gingiva, destruksi kolagen 60-70% (Kinane, 2001). IL-1 β pada tahap ini menstimulasi fibroblas untuk menghasilkan kolagenase (Triskayani, 2010).

Sehingga tahap *early lesion* berkembang menjadi *established lesion* setelah 2-3 minggu. Pada tahap ke 3 ini ditandai dengan dominasi sel-sel plasma dan limfosit pada daerah perifer lesi yang terinfeksi, makrofag dan limfosit pada *epithelium junction* dan *epithelium sulcular* berproliferasi dan bermigrasi ke jaringan ikat. Sulkus gingiva menjadi lebih dalam dan bagian koronal *epithelium junction* lebih masuk kedalam poket epitel. Poket epitel tidak melekat pada permukaan gigi dan mengandung leukosit neutrofil. Pada tahap ini ditandai dengan terbentuknya poket periodontal, ulserasi, supurasi, dan destruksi tulang alveolar dan ligamen periodontal, perluasan infiltrasi jaringan inflamasi, osteoit mulai mendestruksi tulang (Kinane, 2001).

Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) dan *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF) merupakan faktor utama yang terlibat dalam differensiasi osteoklas. RANKL distimulus oleh limfosit T (Gillespie, 2007). IFN- γ memicu aktifitas sel T yang akan mensekresi faktor osteoklastogenesis (proses resorpsi tulang) RANKL dan TNF- α (Gao *et al*, 2007). IL-1 β dan IL-6 berperan dalam resorpsi tulang melalui induksi RANKL. RANKL mengikat RANK (pembentuk dan aktivas osteoklas). Osteoprotegerin (OPG) dapat mengurangi stimulus RANKL dalam mengikat RANK. Reaksi ini penting untuk menginduski inflamasi resorpsi tulang dalam periodontitis

(Triskayani, 2010). Proses resorpsi dan pembentukan tulang seperti pada gambar 2.3.



Gambar 2. 3. Ratio RANKL/OPG (Cochran, 2008)

Jika konsentrasi OPG tinggi maka menghambat RANKL mengikat RANK sehingga mengurangi pembentukan osteoklas. Jika konsentrasi OPG lebih rendah dari RANKL maka RANKL akan mengikat RANK pada prekursor-prekursor osteoklas dan terjadi proses resorpsi tulang pada saat sel hematopoietik berdiferensiasi dari bentuk CFU-GM (*colony forming unit for granulocytes and macrophages*) menjadi M-CSF (*colony forming unit for macrophages*). Berikatannya RANKL dan RANK pada CFU-GM ini membuat M-CSF menginduksi diferensiasi preosteoklas menjadi sel multinukleat dan selanjutnya menjadi osteoklas matang (Cochran, 2008). Mekanisme pengikatan RANKL dan RANK yang dihambat oleh OPG seperti pada gambar 2.4.