

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (*HOLOTHUROIDAE SP.*)
TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β)
PADA PERIODONTITIS
(Penelitian pada Tikus Wistar)**



OLEH :

WA ODE ANASTASIA MULIANI IZAT

J035181001

PEMBIMBING :

1. PROF. DR. DRG. MARDIANA ANDI ADAM, MS
2. DRG. SURIJANA MAPPANGARA, M.KES., SP. PERIO (K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT
(*HOLOTHUROIDAE SP.*) TERHADAP EKSPRESI
INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β) PADA PERIODONTITIS
(Penelitian pada Tikus Wistar)**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk
Memperoleh gelar Profesi Spesialis -1 dalam bidang ilmu Periodonsia
Pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

UNIVERSITAS HASANUDDIN

OLEH

WA ODE ANASTASIA MULIANI IZAT

J035181001

Pembimbing:

1. PROF. DR. DRG. MARDIANA ANDI ADAM, MS
2. DRG. SURIJANA MAPPANGARA, M.KES., SP. PERIO (K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI PERIODONSIA

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT
(*HOLOTHUROIDAE SP.*) TERHADAP EKSPRESI
INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β) PADA PERIODONTITIS
(Penelitian pada Tikus Wistar)**

oleh

WA ODE ANASTASIA MULIANI IZAT

J035181001


Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar, Desember 2020

Pembimbing I,


Prof. Dr. Drg. Mardiana Andi Adam, Ms
Nip. 19551021 198503 2 001

Pembimbing II,


Drg. Suriyana Mappanwara, M.Kes., Sp.Perio (K)
Nip. 19590901 198702 2 001



PENGESAHAN UJIAN TESIS

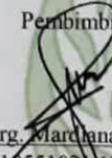
EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (*HOLOTHRUROIDEA SP.*)
TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN - 1 β (IL - 1 β)
PADA PERIODONTITIS
(Penelitian pada Tikus Wistar)

Diajukan oleh
WA ODE ANASTASIA MULIANI IZAT


J035181001

Telah disetujui :
Makassar, Desember 2020


Pembimbing I,


Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam, MS
Nip. 19551021198503 2 001

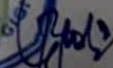
Pembimbing II,


drg. Surijana Mappantra, M.Kes., Sp. Perio(K)
Nip. 19590901198702 2 001

Ketua Program Studi (KPS)
PPHKS Peridontosis FKG-UNHAS


Prof. Dr. drg. Sri Oktasati, Sp.Perio(K)
Nip. 19641001199002 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin


drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)
Nip. 19730702 200112 1 001



TESIS

EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (*HOLOTHUROIDAE SP.*)
TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β)
PADA PERIODONTITIS
(Penelitian pada Tikus Wistar)

Oleh :

WA ODE ANASTASIA MULIANI IZAT
J035181001

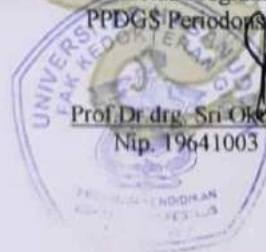
Telah Disetujui
Makassar, Desember 2020

1. Penguji I : PROF. DR. DRG. MARDIANA ANDI ADAM, MS
2. Penguji II : DRG. SURIJANA MAPPANGARA, M.KES., SP. PERIO (K)
3. Penguji III : PROF. DR. DRG. SRI OKTAWATI, SP. PERIO (K)
4. Penguji IV : DR. DRG. ASDAR GANI, M. KES
5. Penguji V : DR. DRG. ARNI IRAWATY DJAIS, SP. PERIO (K)

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS

Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp. Perio (K)
Nip. 19641003 199002 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Wa Ode Anastasia Muliani Izat

Stambuk : J035181001

Program Studi : PPDGS PERIODONSIA

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis ini merupakan hasil karya saya sendiri, buka merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapt dibuktikan bahwa sbg bagian atau keseluruhan karya tulis akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atau perbuatan tersebut.

Makassar, 05 Desember 2020

Yang Menyatakan,



Wa Ode Anastasia Muliani Izat

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim, dengan mengucapkan Alhamdulillah rabbil alamin, penulis bersyukur atas kehadiran Allah SWT yang maha besar dan maha baik atas berkah yang diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penulisan karya ilmiah ini tepat pada waktunya sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Makassar.

Selama menyusun karya ilmiah ini penulis merasakan suka dan duka dalam menjalaninya namun lebih keperasaan suka karena penulis merasa diberikan berkah yang luar biasa oleh Allah SWT berupa, orang tua, suami, anak-anak, dosen-dosen serta teman-teman yang selalu mendukung penulis dalam menyusun karya ilmiahnya. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih :

1. Kepada Kedua Orang Tuaku, Bapak dr. H. LM. Izat Manarfa, M.Sc dan Mama Hj. Wa Ode Salwia Muslim, doa kalian memperlancar kegiatan dan Pendidikan selama menjalani PPDGS ini.
2. Kepada Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Dwia Ariestina Pulubuhu, MA yang telah memberikan fasilitas Pendidikan yang baik bagi kami dokter gigi agar bisa belajar dengan baik.
3. Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Dr. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes, PhD, Sp.BM(K), penulis berterima kasih karena selama beliau yang memegang jabatan sebagai sebagai dekan Fakultas Kedokteran Gigi, banyak kemajuan yang dalam sistem, sarana dan prasarana di Fakultas Kedokteran Gigi
4. Kepada Direktur RSGM drg. Andi Tajrin, M.Kes, Sp BM (K), karena telah memimpin rumah sakit gigi dan Mulut FKG-UNHAS menjadi salah satu rumah sakit andalan di bidang kesehatan GIMUL di Sulawesi Selatan.
5. Kepada ibu peri kami para residen Periodonsia, Prof. DR.drg Sri Oktawati, Sp.Perio (K) beliau selaku Ketua Bidang Studi Periodonsia yang selalu dengan cekatan mengedepankan kepetingan dan kelancaran belajar mengajar residennya agar tak tersandung masalah apapun guna keberhasilan dan nama baik prodi Periodonsia, sehat selalu ibu peri kami.
6. Kepada Pembimbing Tesis penulis bunda Prof DR.drg. Mardiana Andi Adam, MS dan bunda drg. Surijana Mappangara, M.Kes, Sp.Perio (K) yang selalu memberikan masukan dalam penyusunan karya ilmiah ini, sehat selalu bunda-bunda ku.
7. Kepada Dosen-Dosen PPDGS kami, Prof. DR. drg. Hasanuddin Thahir, M.Kes, Sp.Perio(K), drg. Arni Irawaty Djais, Sp.Perio (K), drg. Supiaty, M.Kes, drg. Asdar Gani, M.Kes, dan drg. Dian, terima kasih banyak dok atas semua bantuan dan bimbingannya, kami tanpa kalian bukan lah apa-apa.
8. Kepada Suamiku tercinta dan terkasih Afghani, S.E, M.M yang sudah sangat mengerti keadaan penulis dan selalu mendukung aktivitas penulis selama menjalani PPDGS ini serta kepada anak-anakku yang sangat aku

sayangi, kakak atta (Muh. Fatta'ah Halaqa Al Afghani), dan ade al (Muh. Fadhal Abdurrahman Al Afghani) serta calon baby ku yang masih dalam perut yang sama-sama dengan mamanya berjuang menyelesaikan tesis dan berbagai ujian akhir keresidenan.

9. Kepada Ipar-ipar ku kak Mis, kak Iccang, kak Mini, kak Rudi, dan ade cantika Tia, terima kasih atas dukungannya dan khususnya ade ipar ku Edwin makasih dek atas bantuannya menjadi bagian dari kasus PPDGS kakakmu ini.
10. Kepada yang tersayang teman-teman Angkatan penulis XWARRIOR perio 2018 teman rasa saudara Sari, Kak Ira, kak Sigit, Tris, kak Ima, Kifa, Dita, dan Ani. saudara adalah seseorang yang kau temukan banyak persamaan dengan dirimu, namun tetap menghargai segala perbedaan yang ada. Berada diantara kalian adalah saat yang menyenangkan, semoga persaudaraan kita selalu terjalin.
11. Kepada yunior-yunior ku TITU, SIGMA dan SO7U semoga kalian selalu kompak yah, bantu dosen kita demi kemajuan prodi kita tercinta. Terkhusus ade jeni (TITU) yang manis semangat dek, tetap menjadi dirimu yang baik dan murah senyum.
12. Kepada teman angkatanku S1- Oral' Aziza, Yudin, Imut, semangat kawan kalian yang terbaik.
13. Untuk kak Biah dan Mirna serta staf dan pegawai RSGM dan FKG yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, terima kasih atas bantuannya.

Semoga karya ilmiah ini memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan terkhusus pada bagian periodonsia.

Wassalamu 'alaikum Wr.Wb

Makassar, 05 Desember 2020

Wa Ode Anastasia Muliani Izat

ABSTRAK

Latar Belakang : Periodontitis merupakan salah satu penyakit periodontal yang ditandai dengan rusaknya jaringan pendukung gigi. Periodontitis melibatkan interaksi kompleks antara bakteri periodontal dan sel sistem kekebalan tubuh, dimana bakteri ini merusak jaringan periodontal dengan melepas produknya sehingga akan mengaktifkan respon imun host untuk melawan bakteri dalam proses pertahanan tubuh. Respon imun pada tubuh diperantarai oleh jaringan sitokin kompleks dimana sitokin memainkan peran penting dalam inisiasi, perkembangan, dan modulasi inang penyakit periodontal termasuk sitokin proinflamasi, sitokin anti-inflamasi, dan reseptor sitokin spesifik. Sitokin proinflamasi, seperti Interleukin-1 β (IL-1 β), TNF- α dan Interleukin-6 (IL-6), dan matrix metalloproteinases (MMPs), yang merupakan proteolitik perusak jaringan enzim. IL-1 β merupakan bagian dari interleukin 1 yang berperan dalam patogenesis berbagai peradangan kronik, reaksi imun dan kerusakan jaringan periodontal, dan mempunyai aktivitas resorpsi tulang yang kuat serta menghambat pembentukan tulang. Perawatan penyakit periodontal bisa dilakukan dengan terapi non bedah, terapi bedah dan di tambah dengan pemberian medikasi, seperti pemberian obat-obatan antibiotika dan antiinflamasi yang dilakukan sebagai tahap awal dari perawatan penyakit periodontal namun pemberian obat-obatan tersebut memiliki efek samping oleh sebab itu diperlukan obat alternative terbaru dari alam guna menurunkan inflamasi yang terjadi pada periodontitis, karena masih kurangnya penelitian produk biota laut yang berefek pada terhadap periodontitis, sehingga penulis tertarik untuk meneliti Timun Laut yang memiliki berbagai macam manfaat bagi kesehatan (anti mikroba, antivirus, antiinflamsi, dll) serta dalam bidang kecantikan.

Metode Penelitian : Jenis Penelitian ini adalah penelitian quasi eksperimental. Desain penelitian: post-test with control group design. Menggunakan Tikus Wistar sebagai hewan percobaan dengan berat 200-250 gram, Timun Laut seberat 500 gram yang dibuat dalam bentuk ekstrak kental. Binatang percobaan/Tikus Wistar sebanyak 24 ekor dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok percobaan dan kelompok kontrol, tikus perlakuan di induksi periodontitis dengan cara induksi bakteri *Propyromonas Gingivalis* dan menggunakan silk ligature yang diikatkan digigi anterior rahang bawah tikus, sedangkan tikus kontrol tidak diberi perlakuan apapun. Pengamatan pada tikus selama 3 hari untuk melihat perkembangan periodontitisnya sebelum dilakukan injeksi larutan ekstrak Timun Laut pada hari ke 3 lalu yang diberikan selama 3 hari berturut-turut. Tikus disacrifice pada hari ke 3 setelah pemberian timun laut dan pada hari ke-7. Hasil sacrifice di periksa dan dilanjutkan pemeriksaan dengan metode Elisa. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan gambaran efektivitas penggunaan herbal yang berasal dari biota laut sebagai pengganti obat-obatan modern serta semoga kedepannya makin banyak penggunaannya untuk perawatan periodontitis.

Kata Kunci : Timun Laut, Periodontitis, IL-1 β , sitokin pro inflamasi.

ABSTRACT

Background: *Periodontitis is a periodontal disease characterized by damage to the tooth-supporting tissue. Periodontitis involves a complex interaction between periodontal bacteria and immune system cells, where these bacteria destroy the periodontal tissue by releasing their products so that it activates the host's immune response to fight bacteria in the body's defense process. The immune response in the body is mediated by a complex network of cytokines in which cytokines play an important role in the initiation, development, and modulation of periodontal disease hosts including proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, and specific cytokine receptors. Proinflammatory cytokines, such as Interleukin-1 β (IL-1 β), TNF- α and Interleukin-6 (IL-6), and matrix metalloproteinases (MMPs), which are proteolytic enzymes that destroy tissue. IL-1 β is part of interleukin 1 which plays a role in the pathogenesis of various chronic inflammation, immune reactions, and periodontal tissue damage, and has strong bone resorption activity, and inhibits bone formation. Treatment of periodontal disease can be done with non-surgical therapy, surgical therapy, and coupled with medication, such as administration of antibiotics and anti-inflammatory drugs which are carried out as an early stage of the treatment of periodontal disease but the administration of these drugs has side effects, so drugs are needed. The newest alternative from nature to reduce inflammation that occurs in periodontitis, because there is still a lack of research on marine biota products that affect periodontitis, so the authors are interested in researching Sea Cucumber which has various health benefits (anti-microbial, antiviral, anti-inflammatory, etc.) and in the field of beauty.*

Research Methods: *This type of research is quasi-experimental research. Research design: post-test with control group design. Using Wistar Rats as experimental animals weighing 200-250 grams, Sea Cucumber weighing 500 grams is made in the form of a thick extract. The 24 experimental animals / Wistar rats were divided into 2 groups, the experimental group, and the control group, the treated rats were induced by periodontitis by inducing the bacteria Propyromona Gingivalis and using a silk ligature tied to the anterior teeth of the mandibular rats, while the control rats were not given any treatment. Observation on rats for 3 days to see the development of periodontitis before injection of Sea Cucumber extract solution on the 3rd day and then given for 3 consecutive days. The rats were sacrificed on the 3rd day after giving sea cucumber and on the 7th day. The sacrifice results were checked and continued with the Elisa method. The results of this study are expected to provide an overview of the effectiveness of using herbs derived from marine life as a substitute for modern medicine and hopefully, in the future, there will be more useful for periodontitis treatment.*

Keywords: *Sea cucumber, periodontitis, IL-1 β , pro-inflammatory cytokines.*

DAFTAR ISI

SAMPUL	
LEMBAR PENGESAHAN	
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR	i
KATA PENGANTAR	ii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GRAFIK	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR FLOWCART	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Penyakit Periodontal	6
2.2. Klasifikasi Penyakit Periodontal	7
2.2.1. Gingivitis	9
2.2.2. Periodontitis	11
2.2.2.1. Etiologi Periodontitis.....	12
2.2.2.1.1. Mediator Inflamasi dari Bakteri	13
2.2.2.1.2. Mediator Inflamasi dari Host	16
2.2.2.1.2.1. Sitokin	16
A. IL1	17
A.1 IL-1 β	21
B. IL-6	23
C. TNF- α	24

2.2.2.1.2.2. Prostaglandin	25
2.2.2.1.2.3. Matrix Metalloproteinase	26
2.2.2.2. Patogenesis Periodontitis	38
2.2.3. Faktor – faktor yang beresiko menyebabkan Periodontitis	43
2.2.4. Perawatan Periodontitis	48
2.3. Timun Laut	50
2.3.1. Sejarah Timun Laut Di Indonesia	51
2.3.2. Struktur Timun Laut	52
2.3.3. Kandungan Timun Laut	56
2.3.4. Efektifitas Timun Laut terhadap Inflamasi	60
2..5. Peranan Timun Laut dalam bidang Kesehatan	61
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESA	65
3.1. Kerangka Teori	65
3.2. Kerangka Konsep	66
3.3. Hipotesis	66
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	67
4.1. Rancangan Penelitian	67
4.2. Waktu dan Tempat Penelitian	67
4.3. Sample Penelitian	67
4.4. Kriteria Inklusi dan Ekslusi	67
4.5. Besar Sample Penelitian	68
4.6. Identifikasi Variabel Penelitian	68
4.7. Definisi Operasional Variable Penelitian	69
4.8. Instrumen Pengambilan Data	69
4.9. Metode Pengumpulan Data	70
4.9.1. Persiapan Penelitian	70
4.9.1.1. Pemeliharaan hewan coba tikus wistar	70
4.9.1.2. Persiapan Bahan Penelitian	71
4.9.1.3. Induksi periodontitis pada tikus wistar	72
4.9.1.4. Pembuatan Ekstrak Timun Laut	74

4.9.2. Pelaksaaan Penelitian	75
4.10. Analisa data	76
4.11 Etika Penelitian	76
4.12. Alur Penelitian	77
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
5.1 Hasil Penelitian	78
5.2 Pembahasan	82
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Simpulan	89
6.2 Saran	89
DAFTAR PUSTAKA	90
LAMPIRAN GAMBARAN PENELITIAN	99

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 1 Perbandingan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan terhadap hari pengamatan terjadinya resesi gingiva	80
Tabel 2 Membandingkan antara kelompok kontrol dan perlakuan dengan ekspresi IL-1 β	80
Tabel 3 Perbandingan antara hari pengamatan dengan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada pengamatan H3 dan H7 terhadap ekspresi IL-1 β .	82

DAFTAR GRAFIK

Hal

Grafik 1	Perbandingan resesi gingiva yang terjadi pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada waktu pengamatan H0, H3, dan H7	79
Grafik 2	Perbandingan antara kelompok kontrol dan perlakuan terhadap hari pengamatan H3 dan H7 dan terhadap nilai IL-1 β pada tikus periodontitis	81

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 1 Penyakit Periodontal Secara Histologi	11
Gambar 2 Periodontitis menyebar memprovokasi ke ligamentum periodontal dan kerusakan tulang alveolar	43
Gambar 3 Bentuk dari Timun Laut	55
Gambar 4 Penempatan Tikus dalam Kandang	99
Gambar 5 Pengukuran BB tikus	99
Gambar 6 General Anaestesi pada tikus	99
Gambar 7 Bakteri yang di induksikan pada gingiva tikus	99
Gambar 8 Induksi bakteri <i>Propyromonas Gingivalis</i> pada gingiva regio anterior tikus	99
Gambar 9 Periodontitis pada tikus	100
Gambar 10 Pengukuran resesi pada tikus	100
Gambar 11 Timun laut dipotong-potong 3x2 cm lalu ditimbang	100
Gambar 12 Proses pembuatan ekstrak	100
Gambar 13 Proses Evaporator	101
Gambar 14 Anestesi dan skeling pada tikus	101
Gambar 15 Proses pemberian ekstrak pada tikus	101
Gambar 16 Gambaran Periodontitis pada tikus	102
Gambar 17 Gambaran pengukuran resesi gingiva pada tikus	102
Gambar 18 Proses sacrifice dan penyimpanan hasil sacrifice pada botol kaca	102
Gambar 19 Proses kegiatan lab untuk membaca hasil sacrifice dengan Metode Elisa di lab RS UNHAS	102

DAFTAR FLOWCHART

	Hal
Flowchart 1. Kerangka Teori	64
Flowchart 2. Kerangka Konsep	65
Flowchart 3. Alur Penelitian	77

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit periodontal merupakan salah satu kelainan infeksius kronis yang biasa terjadi pada manusia, dengan prevalensi antara 10% dan 60% populasi dewasa.¹ Penyakit periodontal banyak ditemukan pada pasien dengan *oral hygiene* yang buruk, dan dapat bermanifestasi oral dari beberapa penyakit sistemik,² karena kesehatan gigi dan mulut kurang mendapat perhatian yang serius akibatnya akan terjadi peningkatan plak dan akhirnya terjadi radang gusi atau gingivitis. Gingivitis akan berkembang menjadi kerusakan jaringan periodontal yang lebih dalam yaitu periodontitis.³ Tingkat kesadaran yang kurang akan kesehatan rongga mulut terlihat dari prevalensi periodontitis terutama di Indonesia masih terbilang tinggi.⁴ Prevalensi untuk jaringan periodontal sehat sebesar 4,79% atau 34614 orang sedangkan jaringan tidak sehat sebesar 95,21% atau 687715 orang.² Data RISKESDAS 2018 menunjukkan persentase kasus periodontitis di Indonesia sebesar 74,1%.⁴

Periodontitis adalah penyakit inflamasi kronis multifaktorial yang ditandai dengan rusaknya jaringan pendukung gigi, dan jika penyakit ini tidak ditangani akan menyebabkan gangguan fungsi, penampilan, rasa sakit dan kehilangan gigi. Hal ini akan menyebabkan terganggunya kehidupan sosial, dan pada akhirnya akan mengganggu kualitas hidup seseorang.^{5,6} Periodontitis ringan ditandai adanya peradangan gingiva (gingivitis) dan poket gingiva (kantong gusi), yang terbentuk

karena rusaknya perlekatan gingiva (*loss of gum attachment*) dengan akar gigi. Periodontitis parah ditandai oleh kerusakan progresif ligament periodontal dan tulang alveolar (*alveolar bone loss*) yang menyebabkan gigi goyang dan mudah tanggal. Keparahan periodontitis berkorelasi positif dengan *oral hygiene* yang jelek, yaitu adanya timbunan plak bakterial pada karang gigi subgingival (dalam poket periodontal).⁷ Bakteri yang menyebabkan kerusakan jaringan periodontal pada periodontitis disebabkan oleh karena bakteri “*red complex*” yang merupakan bakteri pathogen utama pada penderita periodontitis pada pasien dewasa, bakteri *red complex* terdiri dari *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, dan *Tannerella forsythia*. Pada perkembangannya periodontitis melibatkan interaksi kompleks antara bakteri periodontal dan sel sistem kekebalan tubuh, dimana bakteri ini merusak jaringan periodontal dengan melepas produknya sehingga akan mengaktifkan respon imun host untuk melawan bakteri dalam proses pertahanan tubuh. Respon imun pada tubuh diperantarai oleh jaringan sitokin kompleks dimana sitokin memainkan peran penting dalam inisiasi, perkembangan, dan modulasi inang penyakit periodontal termasuk sitokin proinflamasi, sitokin anti-inflamasi, dan reseptor sitokin spesifik.^{8,9,10,11}

Sitokin proinflamasi, seperti Interleukin-1 β (IL-1 β), TNF- α dan Interleukin-6 (IL-6), dan matrix metalloproteinases (MMPs), yang merupakan proteolitik perusak jaringan enzim. pembentukan mediator pro-inflamasi yang secara lokal dapat memasuki sirkulasi dan mempengaruhi sistemik.¹² IL-1 β merupakan bagian dari interleukin 1 yang berperan dalam patogenesis berbagai peradangan kronik, reaksi imun dan kerusakan jaringan periodontal, dan mempunyai aktivitas resorpsi

tulang yang kuat serta menghambat pembentukan tulang.¹³ Pada pasien dengan penyakit periodontal terjadi peningkatan jumlah leukosit perifer dan kadar sitokin dan fase protein akut, tetapi tidak selalu signifikan. Keparahan dan luasnya penyakit akan memperburuk Peningkatan leukosit namun jumlah leukosit dapat diturunkan dengan melakukan terapi periodontal.¹²

Terapi periodontal antara lain berupa terapi non-bedah dan juga terapi bedah. Pembersihan plak dan kalkulus baik supragingiva dan subgingiva melalui skeling subgingiva dan root planing (SRP) adalah terapi non bedah berupa pemberian obat-obatan antibiotika dan antiinflamasi yang dilakukan sebagai tahap awal dari perawatan penyakit periodontal. Pemberian antimikroba dan antiinflamasi ini dapat dilakukan secara sistemik maupun secara lokal. Namun dalam penggunaan obat-obat tersebut yang terus – menerus akan menyebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik dan gangguan pada saluran cerna pada penggunaan antiinflamasi, karena adanya efek samping yang cukup serius dalam penggunaan antiinflamasi ini, maka dicarilah sumber alternatif lain untuk digunakan pada terapi inflamasi.^{14,15,16,17,18,19,20,21,22}

Indonesia memiliki sumber daya alam yang sangat melimpah khususnya yang berasal dari laut yang belum dikembangkan dan dimanfaatkan secara maksimal, berbagai bahan bioaktif yang terkandung dalam biota laut ditemukan sebagai jenis senyawa bioaktif baru (*novel compounds*) yang tidak ditemukan pada biota darat, beberapa bahan bioaktif biota laut antara lain seperti protein, omega-3, vitamin dan hormon sangat bermanfaat bagi kesehatan.²³ Salah satu sumber daya alam dari laut adalah timun laut.

Timun Laut atau teripang merupakan salah satu fauna laut yang hidup diseluruh perairan pantai, mulai dari daerah pasang surut yang dangkal sampai perairan yang dalam.²⁴ Timun laut masuk dalam anggota hewan berkulit duri (Echinodermata), Namun, tidak semua jenis timun laut mempunyai duri pada kulitnya. Ada beberapa jenis timun laut yang tidak berduri. Diantara empat famili timun laut, hanya famili Holothuriidae yang dapat dimakan dan bernilai ekonomis.²³

Timun laut memiliki potensi biofarmaka, makanan, dan kesehatan dengan kandungan gizi yang tinggi terutama protein. Sekitar 1.135 spesies timun laut yang dikenal di seluruh dunia diperkirakan mencapai 257 spesies ditemukan di Indonesia. Timun laut diketahui mengandung vitamin, kalsium, besi, magnesium, zink, kondroitin sulfat dan saponin glikosida. Timun laut juga dilaporkan memiliki aktivitas antiangiogenik, antikanker, antikoagulan, antihipertensi, antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, antitrombotik, antitumor dan penyembuhan luka.²⁵

Senyawa pada timun laut yang berpotensi sebagai antiinflamasi salah satunya ialah Saponin. Saponin dapat menurunkan aktivitas COX-2 (cyclooxygenase-2) yang berperan dalam merangsang mediator inflamasi. Menurut Wu (2007), kemampuan senyawa tersebut sebagai antiinflamasi ialah dengan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase dalam mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin sebagai mediator inflamasi.²⁶

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka peneliti berniat untuk mengidentifikasi potensi pemberian ekstrak timun laut terhadap penurunan kadar ekspresi interleukin-1 β (IL-1 β) pada periodontitis.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak timun laut memiliki potensi menurunkan kadar IL-1 β pada periodontitis?

1.3 Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Untuk mengetahui potensi ekstrak timun laut terhadap penurunan kadar IL-1 β pada periodontitis

b. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui potensi ekstrak timun laut terhadap penurunan IL-1 β pada periodontitis di hari ke 3
2. Untuk mengetahui potensi ekstrak timun laut terhadap penurunan IL-1 β pada periodontitis di hari ke 7

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan dan menambah pengetahuan ilmiah tentang penggunaan ekstrak timun laut di pasien periodontitis .
2. Memberikan informasi dan tambahan ilmu untuk pengembangan penelitian terhadap penggunaan ekstrak timun laut untuk kondisi periodontitis.
3. Menjadi pertimbangan dalam pengobatan alternatif periodontitis.
4. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi salah satu acuan yang bisa digunakan untuk memperkaya ilmu pengetahuan pada umumnya dan di bidang kedokteran gigi periodonsia pada khususnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Periodontal

Penyakit periodontal adalah infeksi multifaktorial yang ditimbulkan oleh interaksi antara berbagai spesies bakteri dan respons imun inang. Pemicu inisiasi penyakit ini adanya biofilm mikroba kompleks di daerah subgingiva yang menampung lebih dari 700 spesies bakteri dan filotipe. Proses inflamasi pada penyakit periodontal mempengaruhi protektif dan suportif jaringan di sekitar gigi. Akumulasi plak bakteri pada permukaan gigi menyebabkan peradangan jaringan marginal, yang dikenal sebagai gingivitis bentuk paling ringan dari penyakit periodontal, sangat umum dan dapat membaik dengan kebersihan mulut yang efektif. Gingivitis cukup umum dan terjadi hingga 90% dari populasi AS yang jika tidak diobati, gingivitis dapat berkembang menjadi periodontitis. Penyakit periodontal berkontribusi signifikan terhadap beban global penyakit mulut dan berbagi faktor risiko umum terhadap beberapa penyakit kronis. Baru-baru ini, Kesehatan Dunia Organisasi (WHO) menyoroti pentingnya memperkuat kontrol penyakit periodontal di seluruh dunia.^{10,27,28,29,30}

Tingkat keparahan penyakit ditentukan oleh derajat status periodontal klinis. Status periodontal dipengaruhi oleh faktor lokal seperti akumulasi plak dan kalkulus, dan faktor sistemik seperti ketidakseimbangan hormon, *diabetes mellitus*, nutrisi, genetik, dan penggunaan obat-obatan. Untuk meningkatkan status

periodontal klinis maka melakukan terapi periodontal non-bedah yaitu menghilangkan kalkulus (*scalling*).³¹

2.2 Klasifikasi Penyakit Periodontal

Klasifikasi penyakit periodontal yang terakhir adalah menurut workshop dunia yang di sponsori oleh the American Academy of Periodontology (AAP) and the European Federation of Periodontology (EFP) tahun 2017 dengan tema *A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions*. workshop tersebut bersepakat bahwa pendarahan saat probing harus menjadi parameter utama untuk menetapkan ambang batas untuk radang gusi. juga mengkarakteristik kesehatan periodontal dan peradangan gingiva dalam penurunan periodonsium setelah penyelesaian perawatan pasien periodontitis yang berhasil. Klasifikasi 2017 membahas masalah-masalah yang belum terselesaikan dengan klasifikasi sebelumnya dengan mengidentifikasi perbedaan antara adanya inflamasi gingiva pada satu area atau lebih dan definisi dari kasus gingivitis. disepakati bahwa pendarahan saat probing harus menjadi parameter utama untuk menetapkan ambang batas untuk gingivitis juga menandai periodontal sehat dan inflamasi gingiva dengan periodonsium yang berkurang pada pasien yang telah berhasil menyelesaikan perawatan periodontitisnya. definisi gingiva sehat atau inflamasi setelah selesai perawatan periodontitis dilihat berdasarkan perdarahan saat probing dan kedalaman sisa sulkus / poket. Perbedaan ini dibuat untuk menekankan kebutuhan pemeliharaan dan pengawasan yang lebih komprehensif pada pasien yang berhasil diobati dengan periodontitis. Itu diterima bahwa seorang pasien

dengan gingivitis dapat kembali ke keadaan sehat, tetapi pasien periodontitis tetap menjadi pasien periodontitis seumur hidup, bahkan setelah terapinya yang sukses, dan membutuhkan perawatan suportif seumur hidup mencegah kambuhnya penyakit.³² Klasifikasi tersebut juga mengatur ulang spektrum luas penyakit dan kondisi gingiva yang tidak disebabkan oleh plak berdasarkan etiologi primer. Klasifikasi tersebut antara lain : I. Periodontal sehat, Penyakit dan kondisi gingiva : Periodontal dan gingiva sehat, Gingivitis yang disebabkan biofilm gigi, penyakit gingiva : bukan disebabkan biofilm gigi, II. Periodontitis : Penyakit periodontal Necrotizing, Periodontitis, Periodontitis akibat manifestasi penyakit sistemik, III. Kondisi lain yang berefek pada periodonsium: penyakit sistemik atau kondisi yang berefek pada jaringan pendukung periodontal, periodontal abses dan lesi endo-perio, deformitas dan kondisi mukogingival, kekuatan traumatik oklusal, faktor kehilangan gigi dan prostetik.³³

Klasifikasi periodontitis terbaru sesuai dengan patofisiologi, dimana tiga bentuk periodontitis: *necrotizing periodontitis*, periodontitis sebagai manifestasi sistemik penyakit, dan bentuk-bentuk penyakit yang sebelumnya dikenal sebagai "kronis" atau "agresif", sekarang dikelompokkan dalam satu kategori, "periodontitis". Klasifikasi untuk periodontitis lebih lanjut dikarakteristikan berdasarkan sistem staging dan gradasi multidimensi yang dapat diadaptasi dari waktu ke waktu ketika bukti baru muncul atau hasil pengobatan, dan penilaian risiko bahwa penyakit atau perawatannya dapat berdampak negatif terhadap kesehatan umum pasien. Stadium, melibatkan empat kategori (tahap 1 sampai 4) dan ditentukan setelah mempertimbangkan beberapa variabel termasuk klinis

kehilangan perlekatan, jumlah dan persentase kehilangan tulang, kedalaman probing, kehadiran dan luasnya cacat tulang angular dan keterlibatan furkasi, mobilitas gigi, dan kehilangan gigi akibat periodontitis. Grading mencakup tiga tingkatan (tingkat A - risiko rendah, risiko tingkat B - sedang, tingkat C - risiko tinggi untuk perkembangan) dan mencakup, selain aspek yang terkait dengan perkembangan periodontitis, status kesehatan umum, dan paparan lain seperti merokok atau kadar kontrol metabolisme pada diabetes.³³

2.2.1 Gingivitis

Gingivitis adalah inflamasi gingiva kompleks, ekstensi kolagen dari mukosa mulut yang mengelilingi dan melindungi gigi. Kompleks gingiva terdiri dari margin gingiva (tepi visible dari gingiva); sulcus gingiva (atau celah); free gingiva (tepi gingiva bergerak yang terletak di atas alveolar puncak) dan attached gingiva, yang terikat pada tulang di bawahnya dan sementum oleh serat kolagen. Gingiva sehat tampak pucat merah muda, kaku dan terikat erat puncak alveolar. Pada gingivitis, muncul eritematososa pada gingiva, edema dan mungkin berdarah saat pemeriksaan. inflamasi menunjukkan invasi inflamasi sel dan kerusakan pada junctional epitelium. Kerusakan dimulai dari margin gingiva dan sulkus dan jika dibiarkan tidak akan diobati akan bermigrasi ke free gingiva dan melekat, yang akan mempengaruhi tulang di bawahnya dan sementum dan mengakibatkan periodontitis.³⁴

Etiologi dari gingivitis adalah bakteri pada plak yang bisa merusak

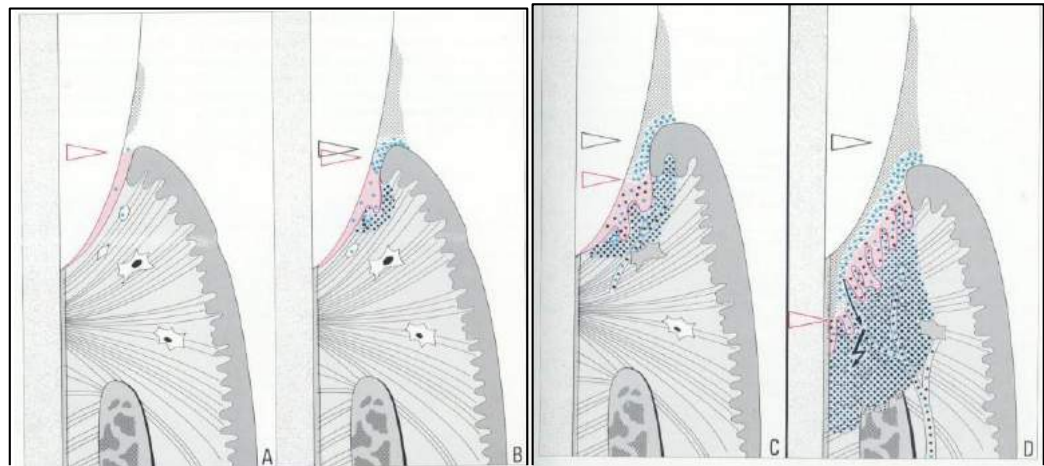
jaringan gingiva dan periodontal. Plak adalah kompleks protein saliva, lipopolisakarida (LPS), glikoprotein dan beberapa molekul yang diproduksi oleh bakteri yang terikat pada permukaan gigi dan *marginal gingival*.^{34,35}

Gingivitis yang diinduksi plak dapat menunjukkan berbagai tanda dan gejala inflamasi yang terlokalisasi ke gingiva dan diprakarsai oleh akumulasi biofilm mikroba pada gigi. Bahkan ketika tingkat biofilm plak gigi minimal, infiltrasi inflamasi hadir dalam jaringan gingiva sebagai bagian dari perlindungan imun fisiologis, Namun, inisiasi gingivitis terjadi jika plak gigi menumpuk selama beberapa hari atau minggu tanpa gangguan atau pengangkatan, karena hilangnya simbiosis antara biofilm dan respon imun inflamasi host, dan pengembangan sebuah dysbiosis baru jadi. Berbagai faktor sistemik, termasuk endokrinopati, kondisi hematologi, diet, dan obat-obatan, dapat dimodifikasi respon imun inflamasi. Gingivitis terkait dengan plak dan / atau hormon endogen fluktuasi, obat-obatan, penyakit sistemik, dan malnutrisi, dapat memperlihatkan karakteristik yang penting.³²

Tahap perkembangan dari gingivitis terbagi menjadi tiga tahap. Pertama tahap I (awal) dengan perubahan berupa vasodilatasi dengan migrasi PMN, dan peningkatan cairan krevikular gingiva. Kemudian tahap II (dini) berupa infiltrasi sel inflamasi yang meningkat disertai rusaknya fibroblas serat kolagen dan proliferasi sel-sel basal pada junctional epithelium. Terakhir tahap III (lanjut) merupakan tahap di mana sel-sel plasma berkumpul disertai ulserasi poket epitel.¹⁷

Perawatan untuk gingivitis adalah debridemen dan pengangkatan plak,

gingivitis dapat dicegah melalui kebersihan mulut secara teratur yang mencakup menyikat dan flossing. Hidrogen peroksida, saline, alkohol atau pencuci mulut chlorhexidine juga dapat digunakan sebagai perawatan gingivitis.³⁶ Proses penyembuhan dari gingivitis terdiri dari tiga fase, yaitu fase inflamasi (0-5 hari), fase proliferasi (3-14 hari), dan fase remodeling (7 hari-1 tahun).¹⁷



Gambar 1 Penyakit Periodontal Secara Histologi. (A) Gingiva sehat, *junctional epithelium* berwarna pink, kedalaman sulkus normal, sedikit ditemukan *PMNs* (titik biru). (B) Gingivitis tahap awal, terdapat akumulasi plak awal, meningkatnya migrasi *PMNs* (titik biru) disekitar *JE*. (C) Gingivitis tahap lanjut, *JE* di epitel perlekatan bergeser ke apikal sehingga terbentuk poket (jarak antara panah merah dan panah hitam). (D) Fase periodontitis, dimana terbentuk poket dan kerusakan perlekatan dan kerusakan tulang secara progresif.³⁷

2.2.2 Periodontitis

Periodontitis didefinisikan sebagai “penyakit inflamasi jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme atau kelompok mikroorganisme tertentu dimana organisme ini mengekspresikan sejumlah faktor virulensi potensial dan menginduksi mediator inflamasi inang, yang mengakibatkan inflamasi yang meluas ke dalam jaringan sehingga terjadi

kerusakan progresif ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan peningkatan pembentukan kedalaman probing, resesi, atau keduanya dan berakhir terjadi mobilitas dan kehilangan gigi.^{10,30, 38}

Tingkat keparahan peradangan bervariasi antara individu, terlepas dari tingkat infeksi bakteri, menunjukkan bahwa disregulasi dari respon inflamasi inang dapat berkontribusi terhadap keberadaan mikroorganisme.³⁰

2.2.2.1 Etiologi Periodontitis

Etiologi periodontitis berasal dari sekelompok bakteri, terutama gram negatif dan anaerob, yang mengkolonisasi daerah subgingiva. Saat ini, sudah jelas bahwa bakteri ini menyebabkan kerusakan jaringan tidak langsung, mengaktifkan berbagai mekanisme imunitas inang. Di antara mikroorganisme ini, "red complex" patogen yang terdiri dari *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Treponema denticola* dan *Tannerella forsythia* merupakan jenis mikroorganisme yang paling representatif menurut patogenesis periodontitis.^{30,39}

Dari beberapa bakteri patogen periodontal, *P. gingivalis* merupakan agen etiologi utama pada patogenesis dan proses inflamasi dari penyakit periodontal. Bakteri ini ditemukan sebesar 85.75% pada sampel plak subgingiva pada pasien dengan periodontitis kronis. *P. gingivalis* merupakan bakteri gram negatif anaerob yang menyebabkan inflamasi dan kerusakan jaringan. Habitat utama *P. gingivalis* adalah sulkus subgingiva pada rongga mulut. Keadaan patologi terjadi ketika *P. gingivalis* mengikat dan berakumulasi pada

permukaan gigi, yang menyebabkan perkembangan biofilm, yang kemudian berkembang menjadi poket periodontal.^{40,41}

Induksi dan progresi kerusakan jaringan periodontal merupakan proses kompleks yang melibatkan akumulasi plak, pelepasan substansi bakteri, dan respon inflamasi host. *P. gingivalis* memproduksi faktor virulensi, seperti lipopolysaccharide (LPS), kapsul, hemagglutinins, fimbriae dan proteolitik enzim/protease sistein disebut "gingipains", Tindakan patologis dari gingipains termasuk serapan asam amino dari protein inang, maturasi fimbrial, Degradasi makrofag CD14+ dan memecahkan komponen C5. Faktor virulensi ini diperlukan untuk kolonisasi berkelanjutan dari *P. gingivalis*. Jika bakteri ini aktif pada host yang rentan, Faktor virulensi dapat menyerang gingiva dan menyebabkan kerusakan jaringan periodontal, kerusakan tulang yang dengan cepat dan signifikan, menginduksi respon host oleh produksi sitokin, dan juga menghambat mekanisme perlindungan host.^{40,41,42,43}

2.2.2.1.1 Mediator inflamasi dari Bakteri

Periodontitis terjadi karena terpaparnya periodonsium pada plak gigi, suatu masa bakterial yang berisi lebih dari $1-2 \times 10^{11}$ bakteri/gram. Plak gigi sangat kompleks, terdapat lebih dari 400 spesies bakteri ditemukan pada plak gigi, tetapi yang diduga bersifat patogen pada periodontis kira-kira ada 10 jenis. *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* dan *Bacteroides forsythus* adalah jenis bakteri yang paling banyak dijumpai pada periodontitis.⁷

a. Lipopolysacarida (LPS)

Bakteri akan menyerang jaringan periodontal dan melepaskan cairannya. Salah satunya adalah lipopolysaccharide (LPS). Lipopolysaccharides (LPSs) adalah molekul besar yang terdiri dari komponen lipid (lipid A) dan komponen polisakarida. Mereka ditemukan di membran luar bakteri gram negatif, mereka bertindak sebagai endotoksin (LPS sering disebut sebagai endotoksin), dan mereka memperoleh respons imun yang kuat pada hewan. LPS sangat terkonservasi dalam spesies bakteri gram negatif, sebuah temuan yang mencerminkan pentingnya mereka dalam menjaga integritas struktural sel bakteri. Sistem kekebalan pada hewan telah berevolusi untuk mengenali LPS melalui Toll-like receptors (TLRs). LPS peran dalam patogenesis penghancuran tulang alveolar. LPS adalah bahan yang sangat merangsang resorpsi tulang in vitro dan in vivo. LPS menginduksi produksi osteoklas dalam kultur bone marrow atau disuntikkan dalam tulang femur. ini ditunjukkan oleh jumlah osteoklas yang meningkat dan infiltrasi pada permukaan tulang. LPS bersifat endotoksin yang menginduksi beberapa faktor produksi lokal, seperti Tumor Necrosis Factor - α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), dan prostaglandin E2 (PGE2) dari makrofag, fibroblast, dan sel osteoblas dalam peradangan jaringan periodontal.⁴⁴

LPS merupakan struktur utama spesies bakteri gram negative yang menjaga integritas struktural sel bakteri dan melindungi bakteri dari sistem pertahanan imun host. Sistem kekebalan pada hewan telah berevolusi untuk mengenali LPS melalui Toll-like receptors (TLRs), TLR adalah reseptor permukaan sel yang mengenali *microbe-associated molecular patterns* (MAMP), yang melindungi struktur molekul patogen. TLR-4 mengenali LPS dari bakteri gram negatif dan berfungsi sebagai bagian dari kompleks molekul permukaan sel, termasuk CD14 dan MD-2 (juga dikenal sebagai antigen limfosit 96). Interaksi kompleks CD14 / TLR-4 / MD-2 ini dengan LPS memicu serangkaian peristiwa intraseluler, hasil adalah peningkatan produksi mediator inflamasi (terutama sitokin) dan diferensiasi sel-sel imun (misalnya, dendritik sel). untuk pengembangan respon imun yang efektif terhadap patogen. LPS

adalah kunci penting untuk memulai dan mempertahankan respon inflamasi pada jaringan gingiva dan periodontal. Komponen dinding sel gram positif, asam lipoteichoic, juga menstimulasi respon imun, meskipun kurang kuat daripada LPS. Sinyal asam lipoteichoic melalui TLR-2. Baik LPS dan asam lipoteikoat dilepaskan dari bakteri yang ada dalam biofilm dan merangsang respon inflamasi dalam jaringan, sehingga menghasilkan peningkatan vasodilatasi dan permeabilitas pembuluh darah, perekrutan sel-sel inflamasi oleh chemotaxis, dan pelepasan mediator proinflamasi oleh leukosit yang direkrut ke daerah tersebut.¹⁷

b. Fimbriae

Fimbriae dari spesies bakteri tertentu, terutama *P. gingivalis*, juga dapat berperan dalam patogenesis periodontal. *P. gingivalis* fimbriae menstimulasi respon imun, seperti sekresi IL-6 dan komponen struktural utama fimbrial *P. gingivalis*, FimA, telah terbukti menstimulasi faktor nuklir (NF) - κ B dan IL-8 dalam garis sel epitel gingiva melalui TLR-2.5 Monosit juga distimulasi oleh *P. gingivalis* FimA, mensekresi IL-6, IL-8, dan TNF- α .⁴⁸ *P. gingivalis* fimbriae juga berinteraksi dengan reseptor komplemen-3 (CR-3) untuk mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler yang menghambat produksi IL-12 yang dimediasi oleh pensinyalan TLR-2. 65 Ini mungkin memiliki relevansi klinis karena IL-12 penting dalam aktivasi sel-sel pembunuh alami (NK) dan sel T sitotoksik CD8 +, yang juga penting dalam membunuh sel inang yang terinfeksi gingivalis, seperti sel epitel. Memang, blokade reseptor CR-3 mempromosikan pembersihan IL-12 yang dimediasi *P. gingivalis* dan meniadakan virulensinya. Oleh karena itu, bakteri fimbria penting untuk memodifikasi dan merangsang respons imun dalam periodonsium.¹⁷

2.2.2.1.2 Mediator Inflamasi Yang berasal dari Host

2.2.2.1.2.1 Sitokin

Sitokin adalah glikoprotein yang larut dalam air dengan berat molekul rendah yang dikeluarkan oleh hematopoietik dan sel-sel nonhematopoietik sebagai respons terhadap infeksi, dan mereka adalah molekul kunci yang penting dan memberi tanda mediator dalam patogenesis periodontitis. Sitokin terlibat dalam imunopatologi penyakit periodontal bertindak dalam jaringan terkoordinasi yang sangat kompleks dan memainkan peran dalam pemeliharaan leukosit spesifik pada jaringan periodontal, dalam aktivasi osteoklastogenesis dan stimulasi resorpsi tulang. Sitokin memainkan peran mendasar dalam peradangan, dan mediator inflamasi utama pada penyakit periodontal. Sitokin bertindak sebagai pembawa pesan untuk mengirimkan sinyal dari satu sel ke sel lainnya. Sitokin berikatan dengan reseptor spesifik pada sel target dan memulai kaskade pensinyalan intraseluler yang menghasilkan perubahan fenotipik dalam sel dengan mengubah regulasi gen.¹⁷ Beberapa sitokin telah dibuktikan berfungsi baik sebagai proinflamasi (IL-1, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α) atau antiinflamasi (IL-4, IL-10) mediator dari proses inflamasi.⁴⁵

Beberapa penelitian menunjukkan sitokin sebagai mediator penting yang terkait dengan patogenesis periodontitis. Jaringan sitokin kompleks yang menjadi perantara respon imun termasuk sitokin proinflamasi, sitokin anti-inflamasi, dan reseptor sitokin spesifik. Dimana sitokin memainkan peran penting dalam inisiasi, perkembangan, dan host modulasi penyakit periodontal.^{8,30,}

Produk bakteri menginduksi sintesis sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) dan tumor necrosis factor (TNF), terutama oleh makrofag. Di antara berbagai sitokin, TNF dan IL-1, mediator itu berpotensi berpartisipasi dalam proses ini, menonjol. Ini sitokin merangsang resorpsi tulang dengan secara langsung menginduksi proliferasi progenitor osteoklas, dan secara tidak langsung dengan merangsang aktivitas resorptif osteoklas dewasa dan meningkatkan sintesis kolagenase.³⁰

Sitokin proinflamasi yang terlibat dalam proses inflamasi yang terkait reseptor, jalur pensinyalan hilir dan fungsi sitokin yakni anggota dari IL-1, IL-6 dan TNF- α .

A. Interleukin -1 (IL-1)

IL-1 adalah bagian dari keluarga sitokin kompleks yang ditemukan oleh kloning gen dan identifikasi molekuler; Sitokin IL-1 terbagi atas dua kelompok, anggota antagonis utama : IL-1 α dan IL-1 β (sitokin proinflamasi), dan antagonis reseptor IL-1 / IL ; (IL-1Ra), IL-18, dan IL-33 (sitokin antiinflamasi). IL-1 β adalah merupakan yang paling banyak berperan dalam penyakit imunoinflamasi sebagai kunci dalam peradangan dan kekebalan tubuh; itu terkait erat dengan respon imun bawaan, dan induksi sintesis dan sekresi mediator lain yang berkontribusi terhadap perubahan inflamasi dan kerusakan jaringan. IL-1 β merangsang sintesis PGE2, faktor pengaktif trombosit, dan nitro oksida, sehingga

mengakibatkan perubahan vaskular yang terkait dengan peradangan dan meningkatkan aliran darah ke tempat infeksi atau cedera jaringan.¹⁷

IL-1 β dan IL-1 α , mampu mengikat dan mengaktifkan reseptor interleukin-1 yang mengakibatkan rekrutmen beberapa molekul adaptor intraseluler, termasuk adaptor protein myeloid differentiation factor-88 (MyD88), nuclear factor- κ B (NF κ B), activator protein-1 (AP-1), dan mitogen activated protein kinase (MAPks). Interaksi ini mengarah pada transkripsi gen-molekul adhesi antar-molekul (ICAM-1) yang mempengaruhi respon imun bawaan, dan gen fungsi limfosit yang terkait dengan antigen-1 (LFA-1) yang berujung pada migrasi leukosit yang lebih besar di arah jaringan. Setelah disekresikan, IL-1 dapat mengaktifkan limfosit, memicu kemotaksis makrofag dan produksi prostaglandin, dan merangsang resorpsi osteoklastik tulang.^{45, 39}

IL-1 α memiliki fungsi utama sebagai protein intraseluler yang biasanya tidak disekresikan dan oleh karena itu biasanya tidak ditemukan di lingkungan ekstraseluler atau dalam sirkulasi. IL-1 α dilepaskan dari sel nekrotik, sehingga bertindak sebagai "alarm" untuk memberi sinyal sistem kekebalan selama kerusakan sel dan jaringan. Peran tepat IL-1 α dalam patogenesis periodontal tidak didefinisikan dengan baik, meskipun penelitian telah melaporkan peningkatan kadar IL-1 α di GCF dan jaringan gingiva pada pasien dengan periodontitis. IL-1 α adalah faktor penyerap tulang yang kuat yang terlibat dalam kehilangan tulang yang berhubungan dengan peradangan. Ada kemungkinan bahwa tingkat IL-1 α yang diukur

dalam jaringan gingiva mewakili IL-intraseluler 1α yang telah dilepaskan dari sel yang rusak atau nekrotik, dan kemungkinan IL- 1α berperan dalam patogenesis periodontal, mungkin sebagai pensinyalan sitokin (pensinyalan kerusakan jaringan) dan kontraksi ibuting untuk aktivitas resorptif tulang.¹⁷

IL-1Ra yang memiliki homologi struktural untuk IL- 1β , dan berikatan dengan reseptor IL-1 (IL-1R1). Namun, pengikatan IL-1Ra tidak menghasilkan transduksi sinyal; karena itu, IL-1Ra berlawanan dengan aksi IL- 1β . IL-1Ra penting untuk pengaturan respon inflamasi, dan dapat dianggap sebagai sitokin antiinflamasi. Kadar IL-1Ra telah dilaporkan meningkat pada GCF dan jaringan pasien dengan penyakit periodontal, sehingga menunjukkan bahwa ia memiliki peran dalam imunoregulasi dalam kasus periodontitis.^{17,45, 39}

Di antara anggota keluarga IL-1 yaitu , IL-1, IL-18 dan IL-33 dianggap sebagai pendorong diferensiasi dan polarisasi sel myeloid dan sel limfoid di bawah tantangan mikroba atau lingkungan. Namun, IL-37 diakui sebagai sitokin anti-inflamasi dengan efek regulasi negatif melawan peradangan dan dibahas di bagian selanjutnya. IL-1 dan IL-33 keduanya dikategorikan dalam sub-keluarga IL-1 karena kesamaan struktural mereka. Sejumlah besar klinis studi dan ulasan sistematis telah menunjukkan gen itu polimorfisme di IL-1B, IL-1R (yang mengkode terkait IL-1 reseptor) dan IL-1N (yang mengkode reseptor antagonis IL1Ra) terkait dengan kerentanan terhadap periodontitis, yang

menunjukkan bahwa IL-1 β terlibat dalam patogenesis periodontitis. IL-1 β ditunjukkan diinduksi pada interaksi host-mikrobiota dan secara luas menginduksi ekspansi dan aktivasi kedua sel Th1 dan Th2.³⁹

Pada periodontitis, IL-1 terdeteksi dalam jaringan periodontal dan cairan crevicular gingiva dan penting dalam metabolisme kolagen, kerusakan tulang, dan proses inflamasi lainnya. IL-1 β disekresikan terutama oleh makrofag dan sel penduduk. IL-1 dapat memediasi perusakan gingiva dan jaringan periodontal dan resorpsi tulang dengan cara yang berbeda: (i) IL-1 β dan IL-1 α merangsang pelepasan enzim lisosom seperti metaloproteinase yang mendegradasi matriks ekstraseluler; (ii) IL-1 β merangsang produksi prostaglandin E2 (PGE2) oleh fibroblas dan osteoblas (OB). PGE2 menstimulasi resorpsi tulang yang dimediasi oleh ekspresi RANKL dalam OB; dan (iii) IL-1 β meningkatkan ekspresi RANKL pada OB.⁴⁵

Selain itu, IL-1, terutama IL-1 α , mengarahkan ke immuniti tipe 3 melalui bantuan IL-23 dan IL-6 dalam aktivasi sel Th17 dan ekspresi IL-17. Jumlah total IL-1 β dalam cairan crevicular gingiva (GCF), yang telah ditunjukkan terkait dengan keparahan periodontitis, juga menurun setelah terapi periodontal non-bedah (NSPT). Selain itu, aktivasi inflamasi NLRP3, yang memediasi pembelahan pro-IL1 β ke dalam bentuk aktifnya, juga diamati pada jaringan periodontal pasien periodontitis.³⁹

A.1. Interleukin- 1 β (IL-1 β)

IL-1 β diproduksi oleh monosit, makrofag, dan neutrofil dan juga oleh jenis sel lain seperti fibroblas, keratinosit, sel epitel, sel B, dan osteosit. IL-1 β meningkatkan ekspresi ICAM-1 pada sel endotel dan merangsang sekresi chemokine CXCL8 (IL-8), sehingga merangsang dan memfasilitasi infiltrasi neutrofil ke dalam jaringan yang terkena. IL-1 β juga bersinergi dengan sitokin proinflamasi dan PGE2 lainnya untuk menginduksi resorpsi tulang. IL-1 β memiliki peran dalam imunitas adaptif; itu mengatur pengembangan sel penyaji antigen (APC) (misalnya, sel dendritik), merangsang sekresi IL-6 oleh makrofag (yang, pada gilirannya, mengaktifkan sel B), dan telah terbukti meningkatkan stimulasi antigen-mediated dari T sel. Konsentrasi GC-IL-1 β meningkat di lokasi yang dipengaruhi oleh gingivitis dan periodontitis, dan tingkat jaringan IL-1 β berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit periodontal klinis, IL-1 β meningkatkan regulasi metalloproteinase matriks dan menurunkan regulasi inhibitor jaringan produksi metalloproteinase dan juga merupakan stimulator resorpsi tulang yang efektif, kerja sama antara PGE2 dan IL-1 β penting mediator dalam peradangan periodontal dan kerusakan tulang dan terlibat dalam regulasi respon jaringan.. Penelitian pada hewan percobaan menunjukkan bahwa IL-1 β memperburuk peradangan dan tulang alveolar resorpsi. Jelas dari banyaknya penelitian yang telah menyelidiki sitokin ini bahwa IL-1 β memainkan peran mendasar dalam

patogenesis penyakit periodontal. Telah diketahui bahwa IL-1 β merangsang keropos tulang dan memiliki efek penghambatan pembentukan tulang.^{17,46}

Interleukin-1 β (IL-1 β) merupakan sitokin proinflamasi dominan yang terekspresi pada gingiva penderita penyakit periodontium. IL-1 β diproduksi oleh banyak jenis sel, termasuk makrofag, monosit, dan sel T, akan tetapi pada jaringan gingiva pasien penyakit periodontium, sel makrofag merupakan sel utamanya. IL-1 β merupakan hasil produk inflamasi dan stimulus infeksi, yang berkontribusi pada perkembangan kondisi inflamasi. IL-1 β tersebut berperan penting dalam pathogenesis penyakit periodontium, menyebabkan destruksi jaringan dengan meningkatkan produksi matriks metalloproteinase, menstimulasi terbentuknya osteoklas serta meningkatkan resorpsi tulang. Bentuk aktif dari IL-1 β menunjukkan efek poten imun, mediasi respon inflamasi, resorpsi tulang yang menyebabkan apoptosis, proliferasi sel, dan diferensiasi terhadap stimulus inflamasi seperti liposakarida bakteri, angiogenesis, perbaikan sel epitel dan regulasi sitokin dan produksi kemokin oleh sel imun lain pada daerah infeksi. Interleukin 1 β meningkat pada pasien dengan periodontitis dibanding tidak periodontitis, dan interleukin 1 β ini berhubungan dengan parameter klinis yang menggambarkan penyakit periodontal.^{47,48,49}

B. IL-6

IL-6 adalah sitokin pleiotropik tidak hanya memberikan efek imunologis tetapi juga berfungsi dalam hematopoiesis, metabolisme tulang, dan regenerasi jaringan. Gen IL6 manusia terletak di lengan pendek kromosom 7. IL-6 adalah sitokin yang diproduksi oleh sel T, sel B, monosit / makrofag, sel endotel, fibroblast gingiva, osteoblas dan, sel ligamen periodontal. Ini memiliki sifat multifungsi dan disekresikan sebagai respons terhadap bakteri LPS atau IL-1 β dan stimulus TNF- α . IL-6 binding reseptor (IL-6R) terletak di membran sel dan dimerizes dengan dua sub unit gp130 ketika IL-6 mengikat. Selain itu, ada juga bentuk reseptor yang dapat larut, dan kedua reseptor ketika diaktifkan mampu meningkatkan efek biologis ke dalam sel. IL-6 dalam mempromosikan peradangan, juga dapat terlibat dalam pengaturan kerusakan jaringan. IL-6 menginduksi produksi inhibitor MMP, menekan ekspresi IL-1 β dan TNF- α , dan menginduksi antagonis reseptor IL-1. Titik positif lain yang mendukung pengurangan kerusakan jaringan adalah bahwa IL-6 dapat merangsang fibroblast untuk menghasilkan kolagen dan glikosaminoglikan. IL-6 berperan dalam diferensiasi sel B, proliferasi sel T, dan ekspresi protein fase akut. Selain itu, IL-6 dalam sinergisme dengan TNF- α mampu menginduksi diferensiasi progenitor osteoklas secara langsung atau merangsang sel-sel stroma untuk menghasilkan RANKL. Sitokin ini memberikan efek penting dalam patogenesis periodontitis, terutama dalam metabolisme tulang. Selama pengembangan periodontitis kronis, beberapa aksi biologis dapat dimediasi oleh IL-6, termasuk hematopoiesis, induksi angiogenesis, aktivasi imunosit,

dan diferensiasi osteoklas. Kehadiran IL-6 dalam serum, cairan crevicular gingiva, dan saliva menunjukkan perubahan produksi IL-6 pada pasien dengan periodontitis kronis.⁴⁵

C. TNF- α

TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang sangat kuat dengan efek pleotropik pada sistem imun dan tulang. Ini dikodekan oleh gen TNF yang terletak pada kromosom 6 dan primer diproduksi oleh sel T teraktivasi, monosit / makrofag, dan fibroblast selama peradangan. Ini dinyatakan sebagai protein transmembran dengan 26 kDa atau sebagai bentuk TNF yang larut dengan 17 kDa. Ketika mengikat reseptor TNF, TNF-RI dari 55-kDa atau TNF-RII dari 75-kDa, jalur pensinyalan intraseluler diaktifkan melalui c-Jun, NF-kB, dan pensinyalan kalsium yang mengarah ke respons seluler biologis peradangan. Tanggapan ini meliputi: (i) peningkatan molekul adhesi untuk leukosit, seperti ICAM-1 dan E-selectin; (ii) perekrutan leukosit; (iii) peningkatan permeabilitas vaskular; (iv) meningkatkan produksi metalloproteinase dan sitokin proinflamasi; dan (v) diferensiasi osteoklas bergantung dan tidak tergantung pada RANKL. Produksi TNF- α yang tidak tepat atau berlebihan dapat berbahaya bagi jaringan. TNF- α terdeteksi pada kadar saliva dan cairan crevicular yang lebih tinggi pada pasien dengan penyakit periodontal dan peran serta kontribusinya terhadap peradangan, kehilangan perlekatan jaringan ikat, dan resorpsi tulang alveolar telah didokumentasikan dengan baik.⁴⁵

2.2.2.1.2.2. Prostaglandin

Peradangan mediator prostaglandin E2 (PGE2) telah diidentifikasi sebagai mediator kuat dalam patogenesis periodontitis. Tingkat PGE2 meningkat pada jaringan gingiva dan gingiva cairan pasien dengan periodontitis, dibandingkan dengan periodontal subyek sehat. Juga telah dilaporkan penghambatan PGE2 menggunakan nonsteroid selektif atau non-selektif obat anti-inflamasi mengurangi periodontal perkembangan penyakit dan mengurangi resorpsi tulang alveolar, yang menyoroti pentingnya PGE2 dalam pathogenesis penyakit periodontal. Selain temuan ini, resorpsi tulang pada tikus yang diobati dengan lipopolysaccharide memiliki terbukti tergantung pada sintesis PGE2, sebuah temuan yang mungkin dijelaskan oleh pengamatan bahwa PGE2 merangsang pembentukan osteoklas.

Prostaglandin E2 diproduksi melalui tiga kelompok berbeda enzim, bertindak berurutan. Kelompok enzim pertama, phospholipase A2, mengubah lipid membran menjadi arachidonic acid. Kelompok kedua isoenzim, siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) mengonversi *arachidonic acid* menjadi prostaglandin H2. Akhirnya, yang ketiga dan yang terbaru kelompok isoenzim yang diidentifikasi, prostaglandin E synthases (PGE synthases) mengkatalisasi konversi Prostaglandin H2 yang diturunkan COX ke PGE2 pada langkah terakhir Biosintesis PGE2.⁴⁴

2.2.2.1.2.3. **Matrix metalloproteinase**

Perkembangan penyakit terwujud oleh pembentukan Poket periodontal dalam yang terutama disebabkan untuk penghancuran matriks ekstraseluler dan kehilangan tulang alveolar. Ada jalur yang berbeda untuk degradasi metabolisme dari matriks ekstraseluler.⁵⁰ Matrix metalloproteinases (MMPs) adalah keluarga dari Zn + 2 endopeptidase independen yang mampu membelah extracellular matrix (ECM) dan basement membrane (BM) molekul.⁵¹

Selama remodeling jaringan normal dan pengembangan, MMP memediasi fungsi-fungsi penting dan mengekspresi dan aktivitas rendah. Tetapi selama destruktif kondisi patologis seperti periodontitis, kanker, menyimpang / meningkatkan aktivitas MMP. MMPs adalah keluarga yang secara struktural terkait tetapi enzim yang berbeda secara genetik yang menurunkan matriks ekstraseluler dan komponen basement membrane (BM). Ekspresi MMP diatur oleh protein ekstraseluler matriks, sitokin, ester phorbol, faktor virulensi, bakteri endotoksin, protein terkait membran sel. Sebagai tambahan MMP ini dapat memodulasi faktor pertumbuhan dan sitokin aktivitas. Untuk peraturan tersebut, ekspresi MMP dari jaringan tertentu diperlukan. Ekspresi dasar beberapa MMP (seperti MMP-1, -3, -7, -8, -9, -10, -12 dan -13) disel yang dikultur rendah, dan transkripsi mereka diinduksi oleh berbagai rangsangan ekstraseluler seperti stres, sitokin, pertumbuhan faktor, agen kimia dll. Tumor necrosis factor- α (TNF α) adalah sitokin mediator inflamasi yang mengatur banyak MMPs. TNF- α ini diproses secara proteolitik menjadi larut homotrimer. TNF- α dan Interleukin (IL) -1 β tidak merangsang MMP-2 tetapi

mereka merangsang produksi MMP-9 dikeratinosit mukosa gingiva manusia.

51

Selain mediator Bakteri dan Host Yang berperan dalam inflamasi penyakit periodontal adalah respon imun bawaan dan respon imun adaptif.

Respon imun bawaan

Respon imun bawaan adalah garis pertahanan pertama dan mampu mengenali *nonself* mikroorganisme hal memicu respons imun untuk menghilangkannya, tidak seperti imunitas adaptif, imunitas bawaan tidak mengenali setiap kemungkinan antigen, sebaliknya, ia mengenali beberapa struktur tetap yang ada di banyak mikroorganisme berbeda seperti LPS, peptidoglikan, DNA bakteri, RNA beruntai ganda, N-formylmethionine ditemukan dalam protein bakteri, gula mannose dan protease (dinamai setelah patogen pola molekuler, PAMP). Sel pertahanan memiliki reseptor pengenalan pola (PPR) untuk PAMP dan memicu respons langsung terhadap mikroorganisme. PPR ditemukan dalam sel-sel inflamasi dan sel-sel penduduk jaringan periodontal, seperti sel-sel epitel (ECs), fibroblas gingiva (GF), fibroblas ligamen periodontal (PDLF), sel dendritik (DC), dan osteoblas (OB). Reseptor ini termasuk TLR, domain oligomerisasi yang berikatan dengan nukleotida (NOD) protein, diferensiasi 14 cluster (CD14), reseptor-3 komplemen, lektin, pemulung. PAMP juga dapat dikenali oleh serangkaian pengenalan pola yang larut reseptor dalam darah yang berfungsi sebagai opsonin dan memulai jalur komplemen.⁴⁵

Setelah bakteri, sel khas mengenali PAMPS, melalui TLRs, dan memulai pensinyalan yang diatur yang menghasilkan produksi sitokin proinflamasi dan kemokin, dan rekrutmen sel inflamasi. TLR4 telah ditunjukkan mengenali LPS dari bakteri gram negatif. Sitokin, seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL) -1 β dan IL-6, dalam lesi periodontal, mengatur kaskade peristiwa destruktif yang terjadi pada jaringan periodontal. Peristiwa ini termasuk produksi enzim inflamasi dan mediator (seperti matrix metalloproteinases dan prostaglandin), dan rekrutmen osteoklas, dan diferensiasi melalui aktivator reseptor nuclear factor- κ B ligand (RANKL) dependent dan independent menghasilkan kerusakan jaringan keras dan lunak yang menetap dan pada periodontitis kronis. Sel-sel ini terlibat dalam respon bawaan dan faktor molekuler yang terlibat dalam inflamasi lokal.⁴⁵

Selain mediator inflamasi yang diproduksi oleh sel-sel imun, epitel gingiva juga melepaskan sitokin lainnya seperti IL-1, IL-8, dan TNF- α , yang pada gilirannya mempromosikan perekrutan makrofag. Konkuren dengan studi ini dilakukan secara in vitro, dalam sampel jaringan periodontitis, peningkatan mRNA IL-1 β , IL-6, IL8, dan TNF- α , regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES) dan monocyte chemotactic protein-1(MCP-1), diamati, dibandingkan dengan gingiva yang sehat. Dalam konteks yang sama, ekspresi IL-1 β yang lebih tinggi diamati dalam cairan gingiva dari sisi terdalam periodontitis pasien. Sebagai konsekuensi dari respon inflamasi ini, terjadi perubahan ekologis di wilayah subgingiva, yang berkontribusi untuk keberhasilan ekologis di daerah subgingiva itu dikaitkan dengan perkembangan periodontitis. Menariknya,

beberapa bakteri terkait periodontitis telah terbukti berkontribusi langsung pada inflamasi kronis dengan mengaktifkan jalur intraseluler tertentu.⁴⁵

1. Sel yang terlibat dalam sistem imun bawaan

a. Neutrophils and monocytes/macrophages

Neutrofil, juga disebut leukosit polimorfonuklear (PMN), adalah salah satu respon pertama sel-sel inflamasi untuk bermigrasi ke lokasi peradangan periodontal. Nukleus neutrofil tersegmentasi menjadi tiga sampai lima lobulus, dan sitoplasma mengandung butiran dua jenis: butiran spesifik yang diisi dengan enzim seperti lisozim, kolagenase, dan elastase; dan butiran azurofilik yang merupakan lisosom yang mengandung zat mikrobisida sebagai enzim, defensin dan cathelicidin. Setelah periodontal patogen berhasil diatasi hambatan epitel dan menyerang jaringan lunak, sinyal dari bakteri dan sel epitel gingiva, sel punca mesenkhim manusia, fibroblast, dan makrofag menginduksi produksi sitokin dan kemokin oleh epitel gingiva. molekul Chemoattractant (seperti IL-8 dan IL-1 β , dan turunan serum yang diaktivasi C5a) meningkatkan ekspresi molekul adhesi, permeabilitas kapiler gingiva, dan migrasi neutrofil melalui epitel junctional dan ke sulcus gingiva.⁵²

Interaksi antara mikrobiota oral dan neutrofil merupakan penentu utama status kesehatan mulut. Neutrofil membentuk "dinding" antara epitel junctional dan plak gigi yang kaya patogen yang menyediakan struktur sekresi yang kuat (spesies oksigen reaktif [ROS] dan protein bakterisidal) dan alat fagositik. Perlindungan ini karena neutrofil dari pasien periodontitis hiperaktif dan berkontribusi terhadap

kerusakan jaringan: ROS dan enzim yang dilepaskan oleh butiran sitoplasma menurunkan elemen struktural sel jaringan dan matriks ekstraseluler dan menyebabkan kerusakan jaringan. Strategi pertahanan bawaan neutrofil yang ditemukan baru-baru ini adalah pelepasan DNA ke lingkungan ekstraseluler, tempat benang-benang DNA yang seperti jaring menjebak dan membunuh mikroorganisme, dengan cara protein dan peptida antimikroba yang terikat DNA. Perangkap ekstraseluler neutrofil (NET) ini juga diketahui muncul di jaringan periodontal dan Poket purulen. NET mewakili mekanisme pertahanan inang tetapi juga dapat menyebabkan cedera jaringan host. Di sisi lain, perubahan fungsi neutrofil menghasilkan fenotipe klinis periodontitis akut, berat, dan menyeluruh. Perubahan ini dapat melibatkan fungsi yang berbeda, seperti adhesi kemampuan, respons kemotaksis, dan fungsi fagositosis. Selain itu, neutrofil dengan fungsi normal pada individu dengan perubahan dalam produksi IL-8 dan / atau mutasi dalam ekspresi antigen reseptor antigen Duffy (DARC) pada eritrosit mempengaruhi mereka individu sehat ke periodontitis. Ini terjadi karena adsorpsi IL-8 ke eritrosit oleh DARC mengarah pada peningkatan rekrutmen leukosit dari darah ke jaringan dibandingkan dengan individu tanpa DARC pada eritrosit. Monosit / makrofag termasuk dalam sistem fagosit mononuklear. Mereka juga sel imun bawaan penting di tempat infeksi pada pasien CP. Sel-sel ini menghasilkan sejumlah besar sitokin proinflamasi, sitokin anti-inflamasi, dan kemokin, termasuk TNF- α , IL-1 β , IL-8, dan IL-10. Kemokin ini diproduksi oleh sel-sel ini menarik neutrofil; Namun, neutrofil juga menghasilkan kemokin, yang menarik makrofag ke area periodontal yang meradang. Jadi, ada crosstalk antara sel-sel bawaan ini.

Makrofag penting dalam memicu respons imun spesifik yang berfungsi sebagai sel antigen yang menampilkan dan mengaktifkan antigen Limfosit T. Ditambahkan, monosit / makrofag dapat berdiferensiasi menjadi osteoklas.^{53,45}

b. Fibroblast

Periodontal ligament fibroblast (PDLF) dan gingival fibroblasts (GF) adalah sel utama dari jaringan ikat lunak. Dalam hubungannya dengan sel-sel inflamasi infiltrasi, GF mengambil bagian dalam proses inflamasi dalam periodonsium dan berkontribusi terhadap persistensi penyakit. Setelah mikroorganisme menembus penghalang epitel, sel-sel ini menghasilkan sitokin dan degradasi molekul. Ekspresi matrix metalloproteinases (MMPs) menjadi ditekan. Fibroblast dari pasien periodontitis menunjukkan mRNA IL-1 β , IL-6, dan TIMP-3 yang lebih tinggi dan menurunkan mRNA dari IL-4. PDLF juga menghasilkan IL-8, TNF- α , inflamasi makrofag protein (MIP) -1 alpha, dan aktivator reseptor ligan faktor- $\kappa\beta$ (RANKL), yang merupakan regulator pada peradangan dan kehilangan tulang alveolar. Ketika dalam kontak sel-sel dengan prekursor osteoklas, PDLF meningkatkan gen terkait osteoklastogenesis dan meningkat secara signifikan jumlah sel mirip osteoklas.⁴⁵

c. Dendrit Sel

Sel dendritik (DC) adalah sel antigen-present yang paling penting untuk mengaktifkan sel T naif. Sel-sel ini berfungsi dalam respon imun bawaan dan adaptif dan merupakan penghubung di antara keduanya dua komponen pertahanan tuan rumah ini. Mereka adalah bagian dari garis keturunan myeloid dan muncul dari prekursor monosit yang sama. DC memiliki proyeksi membran panjang dan

kemampuan fagositosis. Mirip dengan makrofag, mereka mengekspresikan reseptor yang mengenali bakteri dan merespons dengan mengeluarkan sitokin. Mereka menghasilkan IL-12 dan IL-18 yang akibatnya mempromosikan interferon-gamma (INF- γ) sekresi oleh sel pembunuh alami (NK) dan yang terakhir oleh sel T. Menanggapi aktivasi oleh mikroorganisme, DC konvensional menjadi mobile, bermigrasi ke kelenjar getah bening, dan tampilan antigen untuk limfosit T.⁴⁵

Sel dendritik (DC) adalah antigen-presenting cells (APC), yang menangkap, memproses dan menyajikan antigen untuk limfosit untuk memulai dan mengatur respon imun adaptif. Berdasarkan fungsi dan fenotipe, DC dapat dibagi menjadi sel dendritik plasmacytoid dendritic cells (pDCs) dan conventional dendritic cells (cDCs). DC yang distimulasi oleh patogen oral dapat berkontribusi pada berbagai jenis imunitas adaptif dan dapat menyebabkan berkurangnya aktivitas proteolitik atau osteolitik melalui respons Th2 atau Treg atau peningkatan melalui induksi limfosit Th1 atau Th17. Meskipun telah diketahui dengan baik bahwa sel-sel dendritik memainkan peran kunci dalam memulai respon imun adaptif, ada beberapa studi yang relatif memperlihatkan hubungan sebab akibat antara sel-sel dendritik dan kerusakan periodontal, terutama pada model hewan di mana hipotesis spesifik dapat diuji. DC dapat mempromosikan penyakit periodontal melalui induksi limfosit Th1 atau Th17 — DC berpotensi meningkatkan kehilangan tulang periodontal melalui pengaturan respon Th1 atau Th17. Aktivitas Th1 berkorelasi dengan jumlah DC dewasa dalam gingiva pada periodontitis. *Porphyromonas gingivalis* merangsang cDC dewasa yang berasal dari individu dengan periodontitis kronis untuk mengeluarkan IL-12 dan IFN- γ . Baik IL-12 dan IFN- γ dapat

mempromosikan respons Th1 dan mempertahankan peradangan. IFN- γ adalah sitokin khas dari respon tipe-Th1 yang terkait dengan mengaktifkan fagositosis dan produksi sitokin dan chemokin inflamasi . Respons Th1 juga dikaitkan dengan peningkatan ekspresi RANKL, promosi pembentukan osteoklas dan alveolar kehilangan tulang in vivo. Selain itu, IFN-present hadir pada tingkat tinggi dalam lesi periodontal dan dikaitkan dengan lesi progresif atau penyakit periodontal yang lebih parah.⁵⁴

Respon imun adaptif

Ketika resolusi peradangan tidak tercapai, respons imun adaptif dimulai. Oleh karena itu, APC diaktifkan oleh produk bakteri dan berinteraksi dengan sel T helper naif (Sel T CD4, Th0: CD45RA +), mendorong diferensiasi mereka menjadi beberapa himpunan bagian (CD45RO +), seperti Th1, Th2, Th17, dan Treg. Sel imun adaptif dan sitokinnya penting partisipasi dalam patogenesis periodontitis kronis, termasuk resolusi infeksi, kerusakan jaringan, dan proses osteolitik.

a. Sel T yang ada dalam Pathogenesis Periodontitis kronis

Untuk waktu yang lama, lesi periodontitis secara konseptual didefinisikan berdasarkan pada paradigma Th1 / Th2. Saat ini, tanggapan Th1 dan Th2, ditambahkan ke bagian Th17, telah dikaitkan dengan perkembangan penyakit dan resorpsi tulang. Limfosit sel T (CTL) terutama terlibat dalam kekebalan yang dimediasi sel. CTL dinamai karena prekursor mereka, yang muncul di sumsum tulang, bermigrasi dan matang di timus. Dua subset sel T

utama adalah CD4 (T helper) dan CD8 CTLs, yang mengekspresikan antigen yang sangat beragam dan terdistribusi secara klonal reseptor yang disebut reseptor $\alpha\beta$. Kedua sel efektor biasanya mengekspresikan protein permukaan aktivasi baru-baru ini, seperti CD25, komponen reseptor untuk faktor pertumbuhan sel T IL-2. Sel-sel Th mengekspresikan molekul permukaan sebagai ligan CD40 (CD154).

1. T-helper 1 (sel Th1)

Sel-sel Th1 dihasilkan dari pengaruh pensinyalan interleukin-12 dan / atau interferon- γ (INF- γ) yang mengarah pada aktivasi faktor transkripsi T-bet. Pada jaringan gingiva yang sakit, Sel-sel Th1 dominan. Diaktifkan Th1 cells secret INF- γ , hadir dalam level tinggi dilesi periodontal manusia dan eksperimental. INF- γ dikaitkan dengan onset dan progres lesi. Selain itu, INF- γ merangsang pembentukan osteoklas dan kehilangan tulang melalui yang digerakan sel T oleh antigen aktivasi sel atau melalui kemoatraksi sel RANKL. Juga, INF- γ dapat berkontribusi migrasi sel CD4 / 80 +, fenotip seperti monosit / makrofag, osteoklas potensial subpopulasi prekursor.^{43,55}

2. T-helper 2 (sel Th2)

Sel Th2 dihasilkan interleukin-4 dan aktivasi faktor transkripsi GATA-3. IL-4 yang disekresikan oleh Th2 menunjukkan sifat antiinflamasi dan supresif yang berkaitan dengan induksi IL-10 dan penekanan respon Th1. Dalam patogenesis periodontitis, ini dapat dikaitkan dengan kemampuan untuk

menghambat produksi faktor-faktor pendegradasi jaringan seperti MMP dan faktor osteoklastogenik utama RANKL. Oleh karena itu, IL-4 dapat menipiskan kerusakan jaringan lunak dan termineralisasi. Namun, kadar IL-4 ditemukan lebih rendah dalam cairan crevicular dari pasien periodontitis. Ditambah dengan fakta ini, sel Th2 dapat dikaitkan dengan fungsi sel B dan kekebalan humoral dalam lesi periodontal. Sel B tampaknya berkontribusi terhadap perkembangan penyakit periodontal karena penghapusan sel B mencegah kehilangan tulang alveolar pada tikus setelah infeksi *P. gingivalis* dan karena sebagian besar sel B dalam lesi periodontal adalah RANKL+. IgG adalah kelas antibodi yang lebih sering hadir dalam cairan crevicular gingiva dan gingiva pasien dengan periodontitis; oleh karena itu, IgA dan IgM juga ditemukan. IgM dan IgG berhubungan dengan autoimunitas pada periodontitis di mana ditemukan antikolagen tipe I, antifibronektin dan antilaminin dengan konsentrasi yang tinggi.⁵⁶

3. *T-helper 17 (Th17 cells)*

Sel-sel Th17 berdiferensiasi dari sel T CD4+ karena efek IL-1 β , IL-6, TGF- β , IL-21, dan ekspresi faktor transkripsi ROR γ t. Setelah TGF- β dan IL-6 diarahkan Th17, IL-23 memperkuat fenotip. Sel Th17 telah dikaitkan dengan perkembangan inflamasi gangguan patologis. Selain itu, IL-23 telah terbukti menginduksi diferensiasi sel T CD4+ naif menjadi sel Th17 menyebabkan ekspresi berlebih dari ROR γ t dan produksi IL-17. Sitokin yang dikeluarkan oleh Th17, seperti IL-17 dan IL-22 sangat penting untuk perlindungan host

terhadap banyak patogen ekstraseluler. Selanjutnya, IL-17 berkontribusi pada bawaan dan spesifik kekebalan dengan merekrut sel-sel inflamasi dan melumpuhkan makrofag di jaringan inflamasi. Konsekuensinya adalah berlimpahnya sitokin inflamasi lainnya seperti IL-1 β dan TNF- α , dan RANKL. Sel Th17 telah dikaitkan dengan beberapa gangguan autoimun dan juga terkait dengan perkembangan gangguan inflamasi patologis, dan kehadiran mereka ditunjukkan dalam jaringan gingiva dari pasien dengan periodontitis. Aktivitas sel Th17 hasil rekrutmen neutrofil ke situs infeksi, aktivitas mononuklear dan / atau sel residen, stimulasi dan / atau pemeliharaan proses inflamasi yang terkait dengan yang disebutkan di atas sitokin, dan stimulasi osteoklastogenesis

45,57

b. Sel T regulator (sel Treg)

Sel T regulator awalnya digambarkan sebagai CD4 + CD25 + sel T yang secara spesifik mengatur aktivasi, proliferasi, dan fungsi efektor dari mengaktifkan sel T konvensional, menentukan hasil dari beberapa rangkaian imunologi mulai dari penyakit menular ke imunopatologid an autoimunitas. Sel T-regulator secara khas diekspresikan sebagai penanda fenotipik the transcription factor forkhead box P3 (FOXP3), CD103, nekrosis tumor yang diinduksi glukokortikoid faktor reseptor (GITR), molekul penghambat molekul T-limfosit-n associated sitotoksik 4(CTLA-4) dan pertumbuhan transformasi permukaan selfaktor- β 1, di antara molekul permukaan lainnya. Namun, penelitian terbaru menunjukkan hal itu FOXP3 + sel T bukan populasi yang seragam, tetapi populasi yang beragam secara fenotip dan fungsional. Saat ini,

ada dua jenis utama yang diterima FOXP3 + sel T-regulator: endogen atau alami Treg (nTreg), subset stabil yang berasal dari timus dan pemikiran untuk mengendalikan autoreaktivitas, dan sel T-regulator adaptif atau terinduksi (aTreg atau seharusnya, subpopulasi yang kurang stabil didukung untuk regulasi terhadap paparan antigenik pada perifer. Menariknya, T-regulasi sel-sel dari jaringan perifer non inflamasi dianggap dalam keadaan istirahat dengan sedikit aktivitas penekan, tetapi di bawah kondisi inflamasi kondisi, sel-sel ini dirangsang dan menjalani pemrograman ulang cepat untuk mendapatkan penolong / fungsi efektor . Foxp3 adalah regulator utama untuk keduanya Sel pengatur iT dan sel pengatur nT, dan stimulasi selnya melalui TCR dan mentransformasikan pensinyalan pertumbuhan faktor- β R sangat penting untuk mengarahkan pengembangan T-regulator sel. Bersamaan dengan faktor transkripsi lainnya , seperti Runx, Foxp3 mengatur secara positif T-regulator sel spesifik gen Ekspresi dan mengatur regulasi gen negatif yang tidak dinyatakan dalam Treg. Imunohistologis, flow-sitometri dan analisis molekuler dari jaringan periodontal ditandai dengan keberadaan dan identitas regulator sel T-oleh ekspresi makers fenotipiknya FOXP3, CTLA-4, interleukin-10, GITR, CD103 dan CD45RO25.⁴³

c. Sel T CD8

Setelah sel naif diaktifkan, mereka menjadi lebih besar dan berkembang biak, dan disebut limfoblas. Beberapa sel ini berdiferensiasi menjadi CD8 CTL. Sel CD8 memiliki butiran sitoplasma penuh dengan protein yang, ketika dirilis,

membunuh sel-sel yang dikenali CDL. Mereka juga Imunopatogenesis Periodontitis Kronis disebut sel T sitotoksik. Dalam model hewan, yang memungkinkan menyelidiki tahapan periodontitis, sel T CD8 tidak menunjukkan perubahan signifikan dalam kehilangan tulang setelah infeksi dengan *P. gingivalis*.⁴⁵

2.2.2.2 Patogenesis Periodontitis

Perkembangan kerusakan periodontal melibatkan interaksi kompleks yang terjadi terus menerus antara bakteri periodontal dan sel sistem kekebalan tubuh. Sehingga molekul yang berperan dalam patogenesis periodontitis dapat secara luas dibagi menjadi dua kelompok utama: mereka yang berasal dari mikrobiota subgingiva (mis., Faktor virulensi mikroba) dan molekul yang berasal dari inang respon imun-inflamasi host.^{17,30}

Meskipun diprakarsai oleh bakteri, namun patogenesis dan progresnya dimediasi imun. Respon host secara tradisional dimediasi oleh limfosit T dan B, neutrofil dan monosit / makrofag. Sel-sel ini dipicu untuk menghasilkan mediator inflamasi, termasuk sitokin, kemokin, metabolit asam arakidonat dan enzim proteolitik, yang secara kolektif berkontribusi pada degradasi jaringan dan resorpsi tulang dengan mengaktifkan beberapa jalur degradasi. Respon host yang bereaksi berlebihan terhadap stimulasi infeksi sehingga meningkatkan pengeluaran jumlah sitokin proinflamasi, seperti sebagai IL-1 β , TNF- α dan IL-6, dan matrix metalloproteinases

(MMPs), yang merupakan proteolitik perusak jaringan enzim. Pro-inflamasi yang diproduksi secara local, mediatornya dapat memasuki sirkulasi dan menggunakan efek sistemik. Peningkatan jumlah leukosit perifer dan kadar sitokin dan protein fase akut telah ditemukan pada pasien dengan penyakit periodontal, tetapi tidak selalu signifikan. Itu juga telah menunjukkan peningkatan leukosit hal ini diperburuk oleh keparahan dan luasnya penyakit.^{12,17,30}

Respon host selama periodontitis melibatkan sistem imun bawaan dan adaptif, menyebabkan peradangan kronis dan kerusakan progresif jaringan pendukung gigi. Patogenesis penyakit periodontal melibatkan interaksi yang kompleks antara periodontopatogen dan imun host, sangat dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor lingkungan (seperti merokok). Plak gigi diperlukan, tetapi tidak cukup untuk menyebabkan penyakit, di mana diperparah, respon inflamasi spesifik dan efektif buruk dipasang. Kegagalan dalam penyelesaian mekanisme peradangan mengarah pada pembentukan proses inflamasi kronis, menghasilkan penghancuran tulang dan jaringan lunak.⁴⁵

Dalam poket periodontal, respon pertama host terhadap komunitas subgingiva dysbiotik ditandai dengan infiltrasi neutrofil, monosit / makrofag, dan limfosit T dan B yang mendorong respons inisial inflamasi dan selanjutnya infiltrasi limfosit untuk menyajikan antigen sel dendritik. Neutrofil adalah sel pertama yang di infiltrat inflamasi. Respon bawaan melibatkan komponen mikroba *Toll-like receptors* (TLRs) diekspresikan

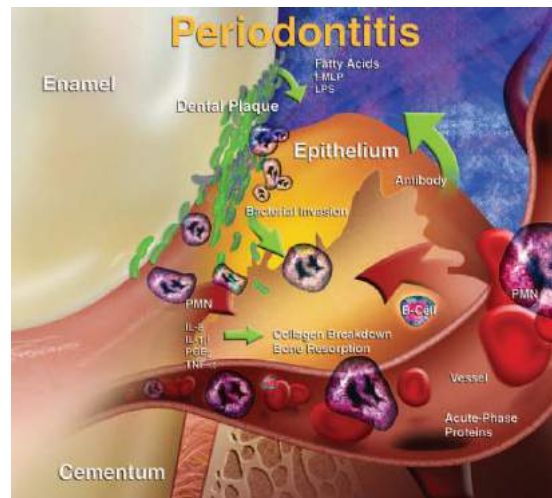
oleh sel host di lingkungan mikro yang terinfeksi. Reseptor Sel T merupakan antigen peptida dalam konteks kompleks histokompatibilitas utama mendukung CD8+ dan Sel CD4+ yang menghasilkan medium kaya proinflamasi dalam sitokin seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), interleukin- (IL-) 1, IL-4, IL-10, interferon- γ (IFN- γ), dan mentransformasikan faktor pertumbuhan β (TGF- β). Selain itu, sel T dapat menghasilkan aktivasi sel CD4+T, dimana CD4+T Limfosit menghasilkan RANK-L, suatu sitokin yang menyebabkan resorpsi tulang.⁴⁵

Sel T berkontribusi untuk respon imun yang dimediasi sel dengan merangsang sel T helper native (Th0) untuk berdiferensiasi menjadi beberapa bagian seperti Th1 yang mengekspresikan Interleukin (IL) -2, interferon gamma (IFN- γ), dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) atau limfosit, Th2 mengekspresikan IL-4, IL-5, dan IL-13, Th9, Th17 mengekspresikan IL-17A, IL-17F, IL-21, dan IL-22, Th22 dan Treg, deregulasi dari respons ini bisa terkait dengan penampakan penyakit dan kronisitasnya. Efektor Sel T dapat menjadi sel T memori. Sel T regulatori (Treg) bertanggung jawab atas mekanisme toleransi: sel CD4+T CD25+T telah terbukti lebih tinggi pada periodontitis daripada gingivitis, menunjukkan pentingnya imunoregulasi pada periodontitis. Di sisi lain, Limfosit T merupakan pusat imunitas adaptif membantu sel B untuk menghasilkan antibodi spesifik terhadap mikroorganisme yang ada di poket subgingiva untuk menghilangkannya dan mengurangi inflamasi lokal.^{45,58}

Proses inflamasi dan kekebalan yang berkembang dalam jaringan periodontal merupakan respons terhadap keberadaan biofilm subgingiva dalam waktu yang lama bersifat melindungi tetapi dapat mengakibatkan kerusakan jaringan yang cukup besar, sehingga mengarah pada tanda-tanda klinis dan gejala penyakit periodontal. Respons host menyebabkan sebagian besar kerusakan jaringan, meskipun ini tidak unik untuk penyakit periodontal. Pada penyakit periodontitis, faktor awal penyebabnya adalah biofilm subgingiva.³⁰

Respon imun host patologis terhadap disbiotik mikroba lokal dapat dikategorikan secara kasar menjadi tiga tahap. Tahap pertama terjadi reaksi antara mikrobial dan host yang meliputi sel jaringan periodontal, yaitu, sel epitel mukosa dan fibroblast gingiva, dan imunosit. Selain itu, karena stimulasi yang terus menerus sehingga terjadi kerusakan yang disebabkan oleh mikrobial dan pengunyahan lokal, sel-sel imun seperti fagosit mononuklear (MNP), penyajian antigen sel (APC) dan kumpulan bagian sel T tertentu (seperti tipe sel T helper 17, sel Th17). Secara lokal, interaksi antara mikrobial dan semua sel host mengarah ke tahap pertama sekresi sitokin dengan aktivasi pola reseptor pengenalan dan pensinyalan hilirnya. Neutrofil, Sel Dendritik, makrofag, Limfosit T, limfosit B, *Osteoclast*, jaringan sehat Surveilans kekebalan tubuh, Sitokin dalam periodontitis. Sitokin yang bekerja adalah keluarga interleukin-1 (IL-1), keluarga IL-6 dan *tumor necrosis factor* (TNF). Sitokin memiliki efek pleiotropik pada promosi dan limfosit penghancuran jaringan dan semuanya peradangan

diakui sebagai sitokin. Selain itu, sekelompok sitokin terkait erat dengan diferensiasi subset spesifik limfosit disekresikan oleh MNPs, APCs dan limfosit lokal setelah stimulasi oleh *microbiome*. Dengan disertai ikutnya IL-1 dan IL-6, stimulasi sitokin ini mengarah pada aktivasi jalur pensinyalan dan maturasi dan diferensiasi sel-sel tertentu. Masing-masing himpunan bagian sel mengeluarkan pola sitokin tertentu, yang mungkin bertindak sebagai mekanisme umpan balik positif atau efektor langsung, sebagian besar efek dari sitokin dan himpunan bagian sel ini sangat rumit, termasuk peningkatan barrier mukosa, kontrol microorganism patogen, induksi atau penekanan aktivitas osteoklastik dan penghambatan umpan balik dari respon imun yang terlalu aktif. Hubungan antara pengawasan kekebalan tubuh dan respons oral imun inang yang diinduksi mikroba bisa beragam dan berbeda. Jika stimulasi lokal dan respons imun host yang ringan adalah seimbang, maka imunologis dan respon imun akan mendominasi. Namun, jika patogenesitas lokal mikrobiota meningkat oleh kolonisasi patogen keystone yang terlalu mengaktifkan respon imun host, maka kerusakan jaringan dimulai.³⁹



Gambar 2 Periodontitis menyebar memprovokasi ke ligamentum periodontal dan merusak tulang alveolar.³⁵

2.2.3 Faktor-Faktor Dapat Beresiko Menyebabkan Periodontitis

Periodontitis merupakan bagian dari penyakit periodontal yang dapat di temukan pada usia dewasa, remaja, dan anak-anak, dimana dapat berupa periodontitis agresif, periodontitis kronis, dan periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik.⁵⁹ Meskipun proses inflamasi dari penyakit periodontal terjadi secara lokal di rongga mulut, beberapa penelitian telah menentukan bahwa inflamasi kronis selama penyakit periodontal atau penyebaran komponen bakteri dapat menyebabkan berbagai penyakit ekstraoral. Faktor-faktor yang menyebabkan periodontitis antara lain:

a. *Oral Hygiene yang Buruk*

Kebersihan mulut yang buruk dikaitkan dengan penyakit periodontal, dan kurangnya menyikat gigi yang benar dan tindakan kebersihan mulut lainnya bisa mendorong pengendapan bakteri dan penumpukan plak pada gigi

dan gusi yang dapat menyebabkan perubahan inflamasi di jaringan periodontal. Ada hubungan yang jelas antara kebersihan mulut yang buruk dan peningkatan akumulasi plak gigi, prevalensi tinggi dan peningkatan keparahan penyakit periodontal. Menurut jurnal Muhammad Ashraf Nazir (2017) studi yang dilakukan selama 15 tahun secara prospektif, tidak menemukan kerusakan lebih lanjut struktur periodontal di antara subjek yang dirawat kebersihan mulut yang benar dan melakukan perawatan gigi profesional secara rutin.⁶⁰

b. Penyakit Sistemik

Beberapa penyakit sistemik yang berhubungan dengan penyakit periodontal antara lain:

-. Penyakit Kardiovaskular

Secara biologis hubungan antara penyakit periodontal dan penyakit kardiovaskular termasuk beberapa mekanisme berikut: konsentrasi tinggi kolesterol dan aksi bakteri mulut dalam proses aterosklerosis atau partisipasi protein fase akut yang dapat meningkat pada periodontitis kronis.⁵⁹

-. Diabetes militus

Salah satu tanda oral yang penting pada penyakit diabetes adalah gingivitis dan periodontitis. Pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 tidak terdiagnosis atau kurang terkontrol atau tipe 2 berisiko lebih tinggi untuk penyakit periodontal.⁵⁹ Hal ini karena Diabetes mellitus dikaitkan dengan kerusakan ligamen periodontal yang selanjutnya dapat menyebabkan kehilangan

gigi. Cairan crevicular dan saliva gingiva bila dibandingkan antara pasien diabetes dengan periodontitis dengan individu non-diabetes dengan penyakit periodontal, lebih tinggi konsentrasi mediator inflamasi nya pada pasien diabetes dengan periodontitis termasuk jenis sitokinnya yang ada pada pasien diabetes dengan periodontitis dengan individu non-diabetes dengan penyakit periodontal berbeda.⁶⁰

-. Penyakit Sistem Pernapasan

Pneumonia merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang signifikan pasien dari segala usia, terutama di usia lanjut dan sistem kekebalannya terganggu. Infeksi paru-paru bisa disebabkan oleh bakteri, jamur, virus dan parasit. Mikroorganisme dapat menginfeksi saluran pernapasan bagian bawah dengan menghirup aerosol yang menular, penyebaran infeksi dari tempat yang berdekatan, dan menyebar dari situs luar paru. Rongga mulut, terutama air liur dan tampaknya plak gigi pada pasien dengan penyakit periodontal menjadi sumber logis bagi patogen untuk terakumulasi dan menyebar ke saluran udara bagian bawah. Beberapa patogen oral memiliki sudah terlibat dalam infeksi paru-paru, termasuk *A. actinomycetemcomitans*, *Actinomyces israelii*, *Capnocytophaga spp*, *Chlamydia pneumoniae*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* dan *Streptococcus constellatus*. Patogen pernapasan diisolasi dari plak gigi dan cairan lavage bronchoalveolar dari pasien yang sama di unit perawatan intensif terbukti secara genetik sama, yang memperkuat pandangan bahwa plak gigi dapat berfungsi

sebagai reservoir yang signifikan untuk patogen pernapasan. Faktanya, individu dengan periodontitis tiga kali lebih mungkin mengembangkan pneumonia nosokomial, dibandingkan dengan pasien.⁶¹

c. Merokok

Merokok adalah salah satu faktor risiko terpenting periodontitis, dan pengurangan prevalensi penyakit periodontal terkait dengan penurunan tingkat merokok.⁶⁰ tingkat penyakit periodontal yang lebih tinggi di antara perokok karena merokok tembakau memberikan efek merusak yang substansial pada jaringan periodontal dan meningkatkan laju perkembangan penyakit periodontal. Faktor risiko termasuk merokok tembakau memiliki respons inang terhadap bakteri. Perokok dengan penyakit periodontal tampaknya kurang menunjukkan tanda-tanda peradangan klinis dan perdarahan gingiva dibandingkan dengan bukan perokok. hal ini dijelaskan oleh fakta bahwa penggunaan nikotin secara lokal akan mengakibatkan vasokonstriksi, mengurangi aliran darah, edema, dan klinis tanda-tanda peradangan.⁵⁹

d. Gangguan akibat penggunaan Obat

Beberapa obat secara signifikan menurunkan aliran saliva, hal ini menyebabkan terjadinya kerentanan terhadap infeksi dan penyakit periodontal meningkat bila ada aliran saliva yang berkurang karena tertentu obat-obatan. Obat yang paling umum yang dapat meminimalkan aliran air liur dan menghasilkan kekeringan pada mulut termasuk termasuk antihipertensi,

analgesik narkotik, beberapa obat antidepresan trisiklik, atropin, antihistamin, dan beta blocker, dan antimetabolit. Obat lain, khususnya yang berbentuk cair atau dapat dikunyah yang mengandung tambahan gula, mengubah pH dan komposisi plak, membuatnya lebih banyak mampu melekat pada permukaan gigi. Obat dapat menjadi faktor penyebab penyakit periodontal. Obat-obatan seperti fenitoin, siklosporin, dan nifedipine dapat menyebabkan pertumbuhan berlebih gingiva dan akibatnya bisa semakin memperburuk penyakit periodontal yang ada.^{59,60}

e. Stress

Pasien perilaku stres yang tidak memadai (bertahan defensif) berisiko lebih besar untuk penyakit periodontal parah. Stres dikaitkan dengan kebersihan oral yang buruk, peningkatan sekresi glukokortikoid yang dapat menekan fungsi kekebalan tubuh, meningkatkan resistensi insulin, dan berpotensi meningkatkan risiko periodontitis.⁵⁹

f. Obesitas

Obesitas merupakan faktor risiko penyakit periodontal. Hubungan antara obesitas dan periodontal penyakit pada remaja yaitu remaja memiliki pola makan yang berbeda dari yang lebih tua. Remaja mengalami penurunan dalam mengonsumsi buah mentah dan sayuran non-kentang, yang merupakan sumber vitamin C. Selain itu, remaja mengalami penurunan asupan kalsium dan meningkatkan asupan minuman ringan dan jus noncitrus. Asupan makanan

rendah kalsium dan vitamin C telah dikaitkan dengan penyakit periodontal. Orang yang mengonsumsi kurang dari yang direkomendasikan dietary allowance (RDA) untuk kalsium dan vitamin C memiliki tingkat penyakit periodontal yang sedikit lebih tinggi dibanding yang sebaliknya.⁵⁹

g. Hormonal

Perubahan hormonal pada wanita meningkatkan kemungkinan terjadinya penyakit periodontal. Wanita mungkin mengalami gingiva peradangan sebelum menstruasi dan selama ovulasi karena tingkat progesteron tinggi yang menghalangi perbaikan kolagen serat dan menyebabkan dilatasi pembuluh darah. Demikian pula, wanita hamil paling sering menunjukkan perubahan gingiva, gingivitis, dan terkadang pertumbuhan jaringan gingiva yang terlokalisasi. Untungnya, perubahan inflamasi ini menghilang di dalam beberapa bulan setelah melahirkan tanpa menyebabkan kerusakan terus-menerus ke jaringan periodontal. Defisiensi estrogen mengurangi tulang kepadatan setelah menopause yang dapat berujung pada alveolar keropos tulang dan akhirnya gigi rontok. Sebuah studi longitudinal dari wanita pada tahap pascamenopause menunjukkan hal itu pengobatan osteoporosis dengan terapi hormonal estrogen mengakibatkan kehilangan gigi berkurang.⁶⁰

2.2.4 Perawatan Periodontitis

Periodontitis terjadi akibat infeksi bakteri sekunder respon inflamasi. Respon peradangan ini secara negatif mempengaruhi periodontal di sekitarnya

ligamen dan tulang alveolar. Jika tidak dirawat hasilnya hilangnya struktur lampiran pada akhirnya dapat menyebabkan kehilangan gigi. Dalam konteks ini periodontitis dapat dilihat sebagai perubahan dari mikrobioma manusia eubiotik dan respon inflamasi terhadap disbiosis. Lebih lanjut disbiosis ini dapat memiliki efek buruk pada kesehatan sistemik.⁶² Secara umum penyakit periodontal disebabkan oleh bakteri plak pada permukaan gigi, dimana plak berupa lapisan tipis biofilm yang berisi kumpulan mikroorganisme patogen.⁶³ Perawatan untuk periodontitis umumnya terbagi dalam dua kategori: 1) prosedur untuk menghentikan perkembangan penyakit⁶⁴ yakni *initial fase therapy* yang terdiri dari *scaling*, *root planing*, peningkatan *oral hygiene*, bahkan mungkin diperlukan penyesuaian oklusal.⁶² dan prosedur yang berikutnya yaitu 2) prosedur untuk meregenerasi struktur yang hancur oleh sebab penyakit. Pemeliharaan atau suportif terapi periodontal setelah pengobatan aktif adalah penting untuk mencapai hasil yang sukses.⁶⁴

Scaling, *root planing* merupakan perawatan mekanis dari penyakit periodontal ditujukan untuk mengurangi / menghilangkan ini plak dan kalkulus subgingiva, dan / atau pengurangan melalui pembedahan poket periodontal yang akan mengurangi mikroba untuk sementara, tetapi tidak berpengaruh pada rasio sehat untuk penyakit terkait mikroba. Upaya untuk menekan mikrobiota subgingiva, sebanyak mungkin, mendukung perbaikan dan regenerasi periodonsium. Dalam berbagai penelitian klinis jangka pendek dan jangka panjang, pemberian obat-obatan yang dikombinasikan dengan kontrol plak supragingiva yang efektif, telah terbukti menjadi efektif.⁶⁵

Terapi mekanis penunjang pada periodontitis termasuk pemberian obat-obatan antibiotika dan antiinflamasi. Obat golongan AINS (Antiinflamasi Non Steroid) maupun AIS (Antiinflamasi Steroid) merupakan obat yang biasa digunakan sebagai antiinflamasi. Akan tetapi penggunaan obat-obatan tersebut menunjukkan berbagai efek samping seperti tukak lambung, dispepsia, penyakit kardiovaskular, cushing, osteoporosis, menghambat pertumbuhan, immunosupresif dan *moonface* pada wajah. Aspirin atau asam asetilsalisilat (asetosal)⁶⁶, ibuprofen dan flurbiprofen¹⁴. merupakan salah satu obat AINS yang banyak digunakan sebagai analgetik, antipiretik, dan antiinflamasi, dimana dalam jangka Panjang dapat menimbulkan efek samping.⁶⁶ Obat-obat tersebut berperan untuk meredakan rasa sakit dan mencegah perluasan inflamasi dengan menghambat pembentukan prostaglandin melalui jalur siklooksigenase (COX) metabolisme asam arakhidonat. Namun, penggunaan obat anti COX-2 dalam jangka panjang akan menyebabkan efek samping stomach ulcer dan hemorrhage. Adanya efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan obat antiinflamasi jangka panjang maka perlu dicari alternatif bahan yang lebih aman antara lain berasal dari alam¹⁴, khususnya yang berasal dari laut.

2.3 Timun Laut

Timun Laut (Holothuroidea) adalah istilah umum untuk Teripang. Terminologi *trepang* diyakini berasal dari kosa kata Indonesia *teripang* yang disejajarkan penggunaannya dengan *beche-demer* (bahasa Perancis) yang artinya adalah timun laut (holotburoidea) yang dikonsumsi. Timun laut dapat dijumpai dari

perairan tropis hingga sub-tropis seluruh dunia, akan tetapi pusat *species diversity* dan *abundance* dipercaya berada di pulau-pulau di Asia Tenggara dan sekitarnya.⁶⁷

2.3.1 Sejarah Timun Laut Di Indonesia

Perkembangan perdagangan timun laut di Indonesia termasuk sejarah dan penelitian – penelitian terkait hal tersebut belum banyak dikaji.⁶⁷ Belum ada publikasi yang memberikan perkiraan awal keterlibatan nelayan Indonesia dalam perikanan teripang, padahal sudah muncul dugaan bahwa istilah *trepang* yang digunakan di pasar internasional berasal dari Bahasa Indonesia. Sejauh ini, belum diketahui jumlah jenis timun laut Indonesia yang diolah menjadi timun laut, padahal Indonesia termasuk produsen terbesar dan mungkin yang tertua.⁶⁷

Publikasi ilmiah pertama tentang timun laut Indonesia dilakukan oleh SELENKA (1867) yang spesimennya dikumpulkan dari Ambon. Sebelumnya, ekspedisi besar Rhumphius melakukan pengumpulan biota dari perairan Maluku tahun 1705. Beberapa catatan sejarah menunjukkan adanya perdagangan teripang sejak lebih dari 300 tahun. Menengok abad 13-17, Nusantara merupakan negara maritim yang menjadi salah satu pusat perdagangan dunia. Sistem perkotaannya terbentuk di tepi laut seperti pesisir utara Jawa. Ini memberi kemudahan masyarakat (nelayan) Nusantara pada zaman itu untuk melakukan kontak dagang hasil laut dengan dunia internasional. Salah satunya adalah dengan bangsa Cina di abad 16-17 yang diduga mendorong munculnya perikanan teripang Indonesia. Ke arah selatan, sejarah membawa kita ke kunjungan nelayan nusantara untuk berburu teripang ke perairan Australia sejak awal abad 17. Wajar jika kemudian Indonesia termasuk negara pengekspor

teripang tertua. Istilah '*trepang*' di pasar internasional pun berasal dari kata teripang yang digunakan oleh nelayan Indonesia.⁶⁷

Tahun 1667 Makassar dikalahkan Belanda di Buton , dan saat itulah dimulai Batasan perdagangan bagi orang Makassar, banyak di antara mereka yang melarikan diri ke Teluk Carpentaria di Australia, dan mereka kembali dengan memuat teripang. Periode ini yang kemudian menjadi perkiraan awal dimulainya industri teripang di Indonesia.⁶⁷

Timun laut menjadi jembatan pertemuan dua budaya, Aborigin di Australia dan Makassar di Indonesia.⁶⁷ Hal ini terbukti dari banyaknya dokumentasi pelayaran orang Makasar ke Australia, yakni berupa lukisan tradisional bangsa aborigin di dinding-dinding goa, model kano (*canoe*), dan penggunaan kosa kata *balanda* untuk menunjuk orang kulit putih. Selain itu, juga dokumen peraturan pajak dan perijinan tahun 1882 untuk nelayan Makasar yang mengambil teripang di Australia utara.⁶⁸ Perburuan timun laut oleh nelayan Nusantara terus berlanjut hingga sekarang terutama oleh suku Bajo, Makassar, Bugis, Buton dan Madura, dengan daerah perburuan yang terus bertambah sempit. Timun laut, bersama-sama dengan sirip ikan hiu dan penyu diekspor ke Cina.⁶⁷

2.3.2 Struktur Timun Laut

Timun Laut adalah invertebrata laut bertubuh lunak dari kelas Holothuroidea yang diklasifikasikan sebagai echinodermata (filum Echinodermata)/berkulit berduri⁶⁹ dan dibedakan dalam enam bangsa (ordo) yaitu

Dendrochirotida, Aspidochirotida, Dactylochirotida, Apodida, Molpadida, dan Elaspoda.¹⁵ Kulit timun laut yang kasar dan berduri namun duri-duri pada timun laut tidak dapat dilihat dengan mata biasa karena sangat kecil dan hanya dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop. Duri-duri timun laut merupakan butir-butir kapur mikroskopis yang letaknya tersebar dalam lapisan epidermis dimana dinding tubuh timun laut bersifat elastis hal ini dikarenakan timun laut merupakan hewan tidak bertulang belakang dengan tubuh berbentuk silinder memanjang mengandung gonad bercabang tunggal, dimana garis mulut dan anus sebagai sumbu yang menghubungkan bagian anterior dan posterior, di sekitar mulut timun laut terdapat tentakel yang dapat dijulurkan dan ditarik dengan cepat. Tentakel merupakan modifikasi kaki tabung yang berfungsi untuk menangkap makanan. Tubuh timun memiliki panjang tubuh dewasa untuk spesies terkecil 2,54 cm dan ukuran terpanjang 90 cm, dan pada saat hidup bobotnya dapat mencapai 500 g. Bentuk tubuh timun laut menyerupai mentimun sehingga dinamakan dengan nama mentimun laut (*sea cucumber*).⁶⁹ Timun Laut adalah organisme yang hidup di lingkungan yang kompleks yang ekstrem, mereka harus beradaptasi dengan lingkungan dan kondisi untuk bertahan hidup, dan menghasilkan aktif biologis sekunder metabolit yang tidak dapat ditemukan pada organisme lain. Sejak zaman Dinasti Ming di China, kandungan sifat obat timun laut sama dengan ramuan ginseng, oleh karena itu, ia juga disebut sebagai "haishen" yang berarti "samudra ginseng".⁷⁰

Timun laut memiliki Nilai pangan dan obat yang tinggi karena timun laut hidup di lingkungan yang kompleks dan kondisi yang ekstrem, maka mereka harus

beradaptasi dengan lingkungan baru untuk bertahan hidup, dan menghasilkan biologis metabolit sekunder yang aktif, yang tidak dapat ditemukan pada organisme lain. Berbagai zat aktif termasuk asam amino EPA (eicosapentaenoic acid), dan DHA (docosaheksaenoic acid), PUFA, polisakarida, glikosida triterpen /saponin, PUFA, karotenoid, vitamin, mineral, kolagen, gelatin, peptida fenolik, flavonoid, protein, lipid dan bioaktif.⁷⁰ Kandungan triterpen glikosida yang dimilikinya, juga dikenal sebagai saponin, dari Timun Laut telah menunjukkan aktivitas anti kanker terhadap beberapa bentuk kanker.⁷¹

Timun laut mengandung zat bioaktif Holothurian, terutama spesies tropis, beracun. Racun diuraikan di dinding tubuh dan di kulit dan dapat dilepaskan ke air laut terus menerus. Penduduk asli Guam dan daerah lain di Indo-Pasifik menggunakan beberapa holothurian untuk meracuni laguna kecil terumbu karang saat air surut untuk membunuh ikan. Senyawa dengan berat molekul rendah, triterpene glikosida, telah lama disarankan sebagai zat beracun utama Timun Laut dan memainkan peran dalam pertahanan holothuroids sebagai racun terhadap predator dan patogen. Glikosida lanostane triterpene adalah karakteristik Timun Laut (Holothurioidea, Echinodermata). Mayoritas dari mereka memiliki 18 (20) - lakton dalam aglikon dan termasuk dalam seri holostane. Rantai karbohidrat mereka memiliki dari dua hingga enam residu monosakarida termasuk glukosa, quinovose, xylose, dan 3-O-methylglucose dan kadang-kadang 6- α -acetylglucose, 3-O-methylxylose, 3-O-methylglucuronic acid, dan 3-O-methylglucuronic acid, dan 3-O-methylglucuronic acid . Rantai karbohidrat mungkin memiliki satu hingga tiga kelompok sulfat.⁷²

Senyawa ini memiliki berbagai sifat farmakologis. Selama dekade terakhir, beberapa ulasan tentang studi aktivitas sitotoksik glikosida triterpen telah dipublikasikan. Survei-survei ini telah menunjukkan korelasi antara struktur saponin triterpenoid dan aktivitas sitotoksiknya yang terkait dengan mekanisme aksi molekuler. Sebagian besar glikosida memiliki aktivitas biologis sitotoksik, hemolitik, antijamur, dan sejenisnya yang disebabkan oleh aksi membrano tropik pada konsentrasi milli dan mikromolar. Tindakan membranotropik glikosida disebabkan oleh kemampuan mereka untuk menempel pada membran sel dan membentuk kompleks penghasil ion nonselektif dengan 5(6)sterol tak jenuh, lebih disukai dengan kolesterol, diikuti dengan penghilangan beberapa ion, nukleotida, dan peptida. Pemutusan homeostasis ion dan osmolaritas berikut mengakibatkan lisis dan kematian sel. Fosfolipid diekstraksi dari timun laut memiliki aktivitas penurun lipid, hipoglikemik, antiatherosclerosis, dan peningkatan fungsi otak. Molekul Kecil peptida dari Timun Laut juga memiliki banyak fungsi, seperti menurunkan tekanan darah dan lipid, meningkatkan imunitas, antifatigue, dan antibakteri dan antioksidan.^{70,73,72}



Gambar 3. Bentuk dari Timun Laut⁷⁴

2.3.3 Kandungan Timun Laut

Asam Amino

Menurut jurnal dari Dian Widya Damaiyanti (2015) mengungkap khasiat gamat/teripang di Malaysia. Para peneliti mengungkap 11 asam amino pada teripang: miristat, palmitat, palmitoleat, stearat, oleat, linoleat, arakhsidat, behenat, erusat, eicosapentaenat (EPA) dan docosaheptaenat (DHA). EPA dan DHA itulah yang mempercepat penyembuhan luka luar maupun dalam. Kandungan asam eicosapentaenat (EPA) dan asam docosaheptaenat (DHA) pada ekstrak air teripang emas sebesar 0,16%. Nilai EPA besar menandakan kecepatan teripang memperbaiki jaringan rusak dan menghalangi pembentukan prostaglandin penyebab radang tinggi. Sedangkan DHA, asam lemak utama.⁷⁵ Dalam jurnal Anggraini CP, dkk. (2016) bahwa penelitian terdahulu memperlihatkan bahwa kandungan omega-3 (EPA dan DHA) dalam Timun Laut dapat menurunkan kadar kolesterol karena infeksi campuran bakteri periodontopatogen dan bertugas mempercepat penyembuhan luka dan juga sebagai antiinflamasi yang menghambat produksi TNF- α dan IL-1 β .⁷⁶

Omega 3

Omega-3 termasuk dalam asam lemak tak jenuh jamak (*polyunsaturated fatty acid*). PUFA dibagi menjadi dua grup penting yakni asam lemak omega-3 dan asam lemak omega-6 (Fadilah, 1966). Asam lemak omega 3 pada minyak ikan kaya akan EPA dan DHA yang dapat berfungsi sebagai anti inflamasi. Omega 3 yang mempengaruhi produksi PGE₂, meningkatkan regulasi produksi kolagen. Omega 3 menyebabkan peningkatan sintesis kolagen dengan cara

menurunkan faktor PGE2. Pemberian antiinflamasi yang tepat dapat meningkatkan prokolagen.⁷⁵

Polisakarida

Menurut Ying-Cai Zhao, dkk (2018) polisakarida sulfat timun laut dapat meningkatkan fungsi kekebalan tubuh sel, menghambat aktivitas sel tumor, dan secara efektif mempercepat kematian sel tumor. Fosfolipid yang diekstraksi dari timun laut memiliki aktivitas penurun lipid, hipoglikemik, anti atherosclerosis, dan peningkatan fungsi otak.⁷⁵ Dalam studi selanjutnya, teknik ekstraksi dan pemisahan baru polisakarida, seperti superkritik Ekstraksi CO₂, ekstraksi berbantuan ultrasonik dan pemisahan membrane teknologi dapat diterapkan dalam pengembangan polisakarida tersulfasi dari teripang.⁷⁰

Kolagen dan Gelatin

Bagian utama dari teripang terdiri dari kolagen dan gelatin yang tinggi. Dinding tubuh teripang, yang terdiri dari kolagen yang tidak larut, kolagen dan gelatin telah digunakan sebagai suplemen nutrisi hematogenesis.⁷⁰

Peptida

Peptida bioaktif bersifat spesifik, merupakan molekul peptida kecil dari teripang juga memiliki banyak fungsi, seperti menurunkan tekanan darah dan lipid, meningkatkan imunitas, antifatigue, antibakteri dan antioksidan.⁷⁵ Peptida bioaktif yang berasal dari laut telah terbukti memiliki banyak fungsi fisiologis, termasuk antihipertensi atau penghambatan enzim pengonversi angiotensin-I, antioksidan, aktivitas antikoagulan, dan antimikroba. Beberapa di antaranya peptida bioaktif mungkin memiliki potensi untuk meningkatkan kesehatan manusia dan mengurangi

risiko penyakit. Peptida bioaktif dapat diproduksi oleh beberapa metode, termasuk ekstraksi pelarut, hidrolisis enzimatis, dan fermentasi mikroba.⁷⁰

Gelatin

Gelatin dari teripang adalah dianggap lebih berharga daripada gelatin dari organisme lain karena komposisi asam amino karakteristiknya, terutama asam amino esensial.⁷⁰

Saponin

Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa glikosida triterpen adalah konfigurasi struktural yang paling umum dari agen antibakteri di holothuriansd diantaranya saponin. Saponin merupakan glikosida yang larut dalam air yang menimbulkan efek farmakologis spektrum luas.⁷⁷ Senyawa saponin bekerja sebagai antimikroba dimana Senyawa saponin akan merusak membran sitoplasma dan membunuh sel. Saponin juga memacu pembentukan kolagen, yaitu protein struktur yang berperan dalam proses penyembuhan luka.⁷⁵

Menurut jurnal dari Ying-Cai Zhao, dkk (2018) Timun Laut dapat menghasilkan zat yang sangat aktif yakni saponin, metabolit sekunder utama yang merupakan dasar pertahanan kimia dari timun laut. Saponin, glikosida dari triterpenoid atau steroid aglikon, dapat membentuk larutan koloid solusi dengan gerakan air, menghasilkan warna putih dan busa yang stabil yang tidak akan hilang dengan cara dipanaskan. Di antara organisme terestrial, saponin ada terutama pada tumbuhan tingkat tinggi seperti *Panax spp.*, *Glycyrrhiza spp.*, *Polygala spp.*, *Platycodon spp.*, *Anemarrhena spp.*, *Bupleurum spp.*, Dll. Dalam Biota laut, sebagian besar saponin ada di timun laut, bintang laut dan lainnya organisme,

kandungan saponin dalam teripang yang paling banyak. Saponin memiliki fungsi fisiologis yang penting. *Ginsenoside* dapat menunda penuaan otak, *Senegenin* dapat meringankan gangguan kognitif pada hewan. Saponin yang diekstraksi dari *Yucca schidigera* menunjukkan penurunan kolesterol, antibakteri, dan bioaktivitas lainnya. Pada Penelitian sebelumnya diperlihatkan bahwa saponin diekstraksi dari hewan terutama dari timun laut memiliki aktivitas biologis yang signifikan meningkat termasuk sindrom metabolik, hemopoiesis sumsum, antitumor dan antiradiasi. Misalnya, saponin mentah yang diekstrak dari *Ophicomaerinaceus* dapat menghambat proliferasi, metastasis, dan proliferasi sel kanker serviks. Saponin timun laut *echinoside* memperlihatkan aktivitas antiobesitas yang meningkatkan asam lemak β -oksidasi serta menghambat biosintesisnya. Saponin timun laut diekstraksi dari *Holothuria leucospilota* memiliki aktivitas antijamur dan antibakteri pathogens pada manusia. Saponin kasar dari *Pearsonothria graefi* bisa meningkatkan fungsi hematopoietik sumsum hewan.⁷³

Metanol

Menurut jurnal Delianis Pringgenies, dkk (2017), bahwa kandungan ekstrak metanol dari timun laut menunjukkan efek antibakteri paling banyak dengan rata-rata 141,66 mg mL⁻¹ dari konsentrasi penghambatan minimal (MIC) mulai dari 100 sampai 250 mg mL⁻¹ ditentukan terhadap bakteri yang diteliti.⁷⁷ Menurut jurnal Ahmad Azrul Zuniarto, dkk (2017) efek methanol timun laut memiliki efek penyembuhan luka bakar menggunakan hewan uji kelinci yang mengalami luka bakar diameter 1,5 cm. menunjukkan bahwa Ekstrak methanol teripang konsentrasi 30% dalam sediaan gel memiliki prosentase penyembuhan luka 74.4% pada hari

ke tujuh, sedangkan bioplacenton, kontrol positif, memiliki prosentase penyembuhan luka 89,4%.²³

Flavonoid

Senyawa flavonoid diduga mekanisme kerjanya mendenaturasi protein sel bakteri dan merusak membran sel tanpa dapat diperbaiki lagi, sehingga dapat mencegah infeksi pada bekas luka pencabutan.⁷⁵ Dalam jurnal Ahmad Azrul Zuniarto,dkk (2017) menuliskan golongan flavonoid telah dibuktikan memiliki efek antiradang dengan menghambat enzim siklooksigenase atau lipoksigenase yang dapat mengkatalis metabolisme asam 6 arakhidonat. Flavonoid dalam bentuk glikosida memiliki sifat polar sehingga dapat larut dalam pelarut air dan alkohol.²³

Steroid

Doughari (2012) yang menyatakan bahwa steroid dan triterpenoid pada teripang memiliki manfaat sebagai anti-inflamasi, antikanker, penenang dan insektisida. Suryaningrum (2008) menunjukkan senyawa aktif teripang golongan steroid/triterpenoid dapat menghambat pertumbuhan tumor pada sel tumor paru manusia dan sel tumor serviks dengan IC50 2,38 dan 2,46 $\mu\text{g/mL}$.⁷⁸

2.3.4 Efektifitas Ekstrak Timun Laut terhadap Inflamasi

Hasil penelitian uji efektivitas antiinflamasi yang dilakukan oleh Ahmad Azrul Zuniarto dkk, menunjukkan bahwa salep ekstrak timun laut pasir (*Holothuria scabra*) memiliki efek antiinflamasi yang ditunjukkan dalam uji anova satu jalur dengan nilai signifikan $0,000 < 0,005$. Untuk mengetahui konsentrasi paling efektif data diuji dengan uji T pada salep ekstrak timun laut pasir

konsentrasi 60% tidak berbeda secara signifikan dengan thrombophob salep dengan nilai signifikan $0,914 > 0,005$ sedangkan salep ekstrak timun laut konsentrasi 15% memiliki perbedaan dengan nilai signifikan $0,001 < 0,005$ dan Salep ekstrak timun laut konsentrasi 30% memiliki nilai signifikan $0,004 < 0,005$. Daya antiinflamasi salep ekstrak timun laut pasir konsentrasi 60% memiliki nilai yang hampir sama dengan kontrol positif yakni 13,15 % dimana kontrol positif memiliki daya antiinflamasi 11,83%. Sedangkan salep ekstrak timun laut pasir konsentrasi 15% dan 30% memiliki daya antiinflamasi 31,04% dan 24,34%. Hal ini dikarenakan salep dengan konsentrasi 60% memiliki molekul yang lebih besar dibandingkan salep dengan konsentrasi 15% dan 30% sehingga lebih sulit menembus dinding semi permeabel sel dan menghambat penurunan udem.²³

2.3.5 Peranan Timun Laut dalam bidang Kesehatan

Timun laut dipercaya dapat menyembuhkan beberapa penyakit dan meningkatkan kesehatan, sehingga berpotensi dijadikan sebagai bahan baku obat.⁷⁸ Sumber penting yang dikandung timun laut mengandung terapi metabolit dan medis yaitu sebagai antikanker, antitrombotik, anti mikroba, anti oksidan, dan bioaktivitas anti-viral, antikoagulan, menurunkan kadar kolesterol dan lemak darah, anti tumor, imunostimulan, antirematik, antimalaria, antivirus, dan antibakteri, anti-parasit dari etanol ekstrak. aktivitas anti-mikroba dari dua etanolfraksi diekstraksi dari dinding tubuh hewan, dan aktivitas sitotoksik dari ekstrak etanol bebas protein terhadap garis sel kanker. Timun laut juga digunakan sebagai obat dengan kandungan nutrisi dalam penyembuhan luka, kandungan omega-3 (EPA dan DHA) dalam timun laut

dapat menurunkan kadar kolesterol karena infeksi bakteri campuran periodontopatogen dan bertugas mempercepat penyembuhan luka dan juga sebagai antiinflamasi yang menghambat produksi TNF- α dan IL-1 β).^{76,71}

Sejak zaman purba Timun Laut telah dikenal berkhasiat sebagai obat. Hal ini tidak tak hanya kepercayaan beberapa masyarakat seperti Korea dan Cina, tetapi juga berbagai bangsa di dunia. Salah satunya adalah masyarakat nelayan Malaysia yang lazim meminum saripati Timun Laut sebelum melaut.⁶⁹

1. Timun Laut dan Regenerasi Sel

Timun Laut dapat menyembuhkan berbagai penyakit, terutama kemampuannya dalam regenerasi sel dan inilah menjadi alasan utama Timun Laut dipakai menyembuhkan berbagai penyakit. Selain mampu meregenerasi sel, Timun Laut juga kaya akan kandungan nutrisi. Senyawa aktif terbanyak berupa antioksidan yang sangat baik untuk perbaikan sel tubuh manusia. Hasil penelitian menunjukkan Timun Laut mengandung 86% protein dimana proteinnya mudah diuraikan oleh enzim pepsin.⁶⁹

2. Timun laut dan Jantung Koroner

Keampuhan timun laut mengatasi penyakit jantung tersebut diduga lantaran kandungan asam docosahexanat (DHA) pada timun laut. Asupan DHA-asam lemak utama pada sperma, otak, dan retina mata-tinggi dapat menurunkan trigliserida darah penyebab penyakit jantung. Hal ini telah ditunjukkan oleh hasil penelitian yang menggunakan kandungan asam lemak timun laut. Disamping itu kandungan asam eicosapentaenat (EPA) dan asam docosahexaenat (DHA) relatif tinggi,

masing-masing 25,69% dan 3,69%. Nilai EPA besar menandakan kecepatan timun laut memperbaiki jaringan rusak dan menghalangi pembentukan prostaglandin penyebab radang tinggi. Sedangkan DHA, asam lemak utama pada sperma dan otak, serta retina mata. Asupan DHA tinggi dapat menurunkan trigliserida darah penyebab penyakit jantung. Kekurangan DHA menyebabkan penurunan serotonin otak pemicu penyakit alzheimer dan depresi.⁶⁹

3. Timun laut dan Antiseptik Alami

Hasil penelitian menunjukkan bahwa memiliki efek antibakteri, dimana ketiga anggota famili *Holothuriidae* itu juga terdapat di perairan Indonesia. Penelitian dilakukan dengan menggunakan bakteri *Streptococcus faecalis* penyebab pembengkakan lapisan dalam jantung, *S. viridans* perusak katup jantung, *S. pneumoniae* penyebab radang paru-paru dan sinusitis akut, *Staphylococcus aureus* penyebab meningitis, dan *Proteus mirabilis* penginfeksi luka. Hasil penelitian menunjukkan bahwa bakteri-bakteri tersebut terbukti terhambat pertumbuhannya setelah diberi ekstrak timun laut.⁶⁹

4. Timun laut dan Antitumor (Antikanker)

Keampuhan gamat mengusir tumor telah dibuktikan Tong Y, dkk, dari Divisi Farmakologi Antitumor, State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, Cina. Tong mengisolasi saponin sulfat dari timun laut *Pentacta quadrangularis* yang disebut philinopside A. Dengan menyuntikkan 2-10 mikroliter philinopside A pada aorta

tikus, sanggup mencegah pembentukan pembuluh darah mikro baru (angiogenesis) pada sel tumor. Akibatnya, sel tumor tidak mendapat pasokan nutrisi sehingga sel urung berkembang dan akhirnya mati. Hasil itu membuktikan bahwa phalinopside A pada timun laut berpotensi sebagai antitumor.⁶⁹

5. Timun laut dan Osteoporosis

Timun laut juga dapat berfungsi untuk memperkuat tulang dan sendi. Kandungan kondroitin sulfat mencegah pengeroposan sendi pembuat radang. Senyawa itu memperbaiki dan membangun kembali tulang rawan, pembentuk sendi yang terkikis akibat kecelakaan, benturan, dan kelebihan bobot badan tanpa efek samping. Itu sebabnya pemerintah Australia dan Selandia Baru mengizinkan penggunaan timun laut sebagai penyembuh radang sendi dibanding obat-obatan kimia. Hasil penelitian menunjukkan timun laut mengandung 86% protein yang mudah diuraikan enzim pepsin. Dari jumlah itu sekitar 80% berupa kolagen. Itu sebagai pengikat jaringan dalam pertumbuhan tulang dan sendi. Dalam pertumbuhan tulang, suplemen kalsium saja tidak cukup lantaran tulang terdiri dari kalsium fosfat dan kolagen sebagai pengisi. Tanpa kolagen tulang menjadi rapuh dan mudah pecah. Sebaliknya bila tanpa kalsium, tulang akan kenyal seperti karet. Selain merawat tulang dan sendi, kolagen bersama keratin bertanggungjawab terhadap kekenyalan kulit.⁶⁹