

LITERATURE REVIEW

**EFEK *BETA BLOCKER* SEBAGAI ANTIHIPERTENSI
TERHADAP *HUMAN BETA DEFENSIN-2*
DALAM SALIVA**

SKRIPSI

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



INDAH KHAIRUNNISA

J011191050

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT MULUT
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

LITERATURE REVIEW

**EFEK *BETA BLOCKER* SEBAGAI ANTIHIPERTENSI
TERHADAP *HUMAN BETA DEFENSIN-2*
DALAM SALIVA**

SKRIPSI

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

OLEH :

INDAH KHAIRUNNISA

J011191050

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT MULUT

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Indah Khairunnisa

NIM : J011191050

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Judul Skripsi : Efek *Beta Blocker* Sebagai Antihipertensi terhadap *Human Beta Defensin-2* dalam Saliva

Telah Diperiksa dan Disahkan
Pada Tanggal 31 Januari 2022

Oleh
Pembimbing


drg. Isravani, Sp. PM

NIP. 19830514 2012122003

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin


Prof. drg. Muhammad Ruslin, M. Kes. Ph.D. Sp.BM(K)

NIP. 19730702 200112 1 001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum dibawah ini

Nama : Indah Khairunnisa

NIM : J011191050

Judul Skripsi : Efek *Beta Blocker* Sebagai Antihipertensi terhadap *Human
Beta Defensin-2* dalam Saliva

Menyatakan bahwa Judul Skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Unhas.

Makassar, 2 Februari 2022

Koordinator Perpustakaan
FKG-UH



Amiruddin, S.Sos

NIP 19661121 199201 1 033

PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Indah Khairunnisa

NIM : J011191050

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul "Efek Beta Blocker Sebagai Antihipertensi terhadap Human Beta Defensin-2 dalam Saliva" adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiat dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang sudah ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi. Saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini Sebagian atau keseluruhannya merupakan plagiat dari karya orang lain.

Demikian pernyataan ini dibuat untuk digunakan seperlunya.

Makassar, 31 Januari 2022



Indah Khairunnisa

J011191050

ABSTRAK

Efek *Beta Blocker* Sebagai Antihipertensi terhadap *Human Beta Defensin-2* dalam Saliva

Indah Khairunnisa¹. Israyani²

¹Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

²Dosen Departemen Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin

Latar belakang : Hipertensi merupakan masalah kesehatan global yang dapat meningkatkan angka kematian serta beban biaya kesehatan termasuk di Indonesia. Kondisi sistemik seperti hipertensi mengharuskan penderita mengonsumsi obat antihipertensi golongan *beta blocker* rentan terhadap infeksi rongga mulut yang berdampak pada kadar protein salah satunya *human beta defensin-2* dalam saliva. Penggunaan obat antihipertensi seperti *beta blocker* dapat menyebabkan oral manifestasi pada rongga mulut yang dapat dinilai melalui kadar HBD2 yang berperan sebagai sistem pertahanan awal pada mikroorganisme komensal menjadi patogen pada kondisi hipertensi. **Tujuan :** Untuk mengetahui perubahan human β -defensin 2 (HBD2) dalam saliva akibat penggunaan obat *beta blocker*. **Metode :** *Literature review* adalah suatu penelusuran penelitian kepustakaan dengan membaca berbagai buku, jurnal, dan terbitan lain yang berkaitan dengan topik penulisan. **Kesimpulan :** Kesimpulan ini menunjukkan bahwa terjadi manifestasi oral pada pasien hipertensi yang mengonsumsi obat golongan *beta blocker* yang dapat mempengaruhi kadar HBD2. Dari analisis jurnal juga ditemukan bahwa terjadi peningkatan kadar HBD2 pada saliva pasien penderita hipertensi dibandingkan nonhipertensi.

Kata kunci : hipertensi, obat antihipertensi, defensin, manifestasi oral, candida

ABSTRACT

The Effect of Beta Blocker as Antihypertensive of Salivary Human Beta Defensin-2

Indah Khairunnisa¹, Israyani²

¹Undergraduate Student Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

²Lecturer Department of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Hasanuddin
University

Background: Hypertension is a global health problem that increases mortality and the burden of health costs including in Indonesia. Systemic condition of hypertension requires patients to take antihypertensive drugs which are susceptible to oral infection which have an impact on protein levels, one of which is salivary human beta defensin-2 (HBD2). The use of antihypertensive drugs such as beta blocker can cause oral manifestations in the oral cavity which can be assessed by HBD2 levels which is HBD2 act as an initial defense system for commensal microorganism to become pathogen in hypertensive conditions. **Objective :** To determine changes salivary human beta defensin-2 due to use of beta blocker drug. **Method :** Literature review is a literature research search by reading various books, journals, and other publications related to the writing topic. **Conclusion :** This conclusion shows that oral manifestations occur in hypertensive patients who use beta blocker drugs that can affect HBD2 levels. From the analysis of the journal, it was also found that there was an increase in HBD2 levels in the saliva of hypertensive patients compared to non-hypertensive patients.

Keywords: hypertension, antihypertensive drug, defensin, oral manifestation, candida

KATA PENGANTAR



Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala berkat rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan dan penyusunan skripsi dengan judul “Efek *Beta Blocker* Sebagai Antihipertensi terhadap *Human Beta Defensin-2* dalam Saliva” Penulisan skripsi ini bertujuan sebagai salah satu syarat penyelesaian studi dalam mencapai gelar sarjana kedokteran gigi pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Salawat dan salam juga penulis haturkan kepada junjungan nabi besar Rasulullah Muhammad SAW sebagai teladan yang membawa manusia dari jalan yang gelap menuju jalan serba pengetahuan.

Penulis menyadari, bahwa penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan banyak pihak. Kesempatan ini, penulis pertama-tama ingin mengucapkan terima kasih serta penghormatan dan penghargaan kepada kedua orang tua penulis yakni **Hadi Soetrisno, S.H.** dan Ibunda **Masniyah** karena doa dan restunya sehingga rahmat Allah tercurah, serta atas kasih sayang dan kesabarannya dalam memberikan dukungan baik materil maupun moril sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.

Tak pula penulis ucapkan banyak terima kasih yang sebesar- besarnya kepada :

1. **Allah SWT** yang telah memberi banyak karunia yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. **Prof. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., SpBM (K)** selaku dekan Kedokteran Gigi di Universitas Hasanuddin atas bantuan moril selama penulis menempuh jenjang pendidikan
3. **drg. Israyani, Sp.PM** selaku dosen pembimbing yang telah memberi bimbingan baik itu bersifat akademik dan non-akademik, arahan, waktu dan tenaganya dalam penyelesaian laporan skripsi ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan nikmat kesehatan, keberkahan dan kebahagiaan kepada beliau.
4. **Prof. drg. Mansjur Nasir, Ph.D** selaku dosen penasihat akademik atas bimbingan, nasihat, dukungan serta motivasi yang selalu diberikan kepada penulis selama menjalani proses perkuliahan.

5. **Seluruh dosen, staf akademik dan staf perpustakaan FKG Unhas** yang telah banyak membantu penulis selama menjalani proses perkuliahan.
6. Adik saya **Dian Khairani** yang selalu memberikan dukungan saat menempuh pendidikan maupun terselesainya skripsi ini.
7. Untuk **A. Ismawardany Imran** yang senantiasa sabar menemani dan membantu penulis selama pembuatan skripsi ini.
8. Untuk sepupu-sepupu saya, **Icha, Nisa, Alfira, Mimah, Teysha, Alvi, Nana, Manda, Aulia, Fadliah, Niar, Ansal** yang senantiasa memberi semangat dan tak bosan-bosanya memberi penulis nasihat akademik maupun non-akademik selama perkuliahan maupun saat proses penyelesaian skripsi ini.
9. Untuk sahabat-sahabat saya, **Dias, Ilda, Quran, Elsa, Rifqah** yang selalu memberikan dukungan kepada penulis dalam penyelesaian skripsi.
10. Untuk **Muh Racfly Arfah** yang juga selalu memberikan dukungan kepada penulis dalam penyelesaian skripsi
11. Dan bagi semua pihak yang tidak penulis sebutkan namanya, terima kasih telah memberikan kontribusi dan semangat dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini terdapat kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan adanya kritik, saran dan usulan demi perbaikan dimasa yang akan datang, Akhir kata penulis berharap semoga tulisan ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan mendapat berkah Allah swt.

Makassar, 31 Januari 2022



Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
PERNYATAAN.....	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I : PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	4
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penulisan	4
1.4 Manfaat Penulisan	5
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Hipertensi.....	6
2.1.1 Definisi Hipertensi	6
2.1.2 Etiologi Hipertensi	6
2.1.3 Patomekanisme Hipertensi.....	9
2.1.4 Klasifikasi Hipertensi.....	9
2.1.5 Terapi Hipertensi.....	11
2.1.6 Manifestasi Oral Hipertensi	16
2.2 Saliva	20
2.2.1 Faktor yang Mempengaruhi Laju Aliran Saliva	22
2.2.2 Sistem Pertahanan Saliva.....	23
2.2.3 <i>Anti Microbial Peptides</i> (AMPs) pada Saliva.....	24

2.2.2 Alfa Defensin dan Beta Defensin.....	27
2.2.2 Human Beta Defensin 2 (HBD-2).....	28
Kerangka Konsep.....	30
Kerangka Teori	31
BAB III : METODE PENULISAN	32
31 Jenis Penulisan.....	32
32 Sumber Data	32
33 Metode Pengumpulan Data	32
34 Prosedur Manajemen Penulisan.....	33
BAB IV: PEMBAHASAN	34
41 Kajian Jurnal.....	34
42 Pembahasan Sintesis Jurnal	50
43 Analisis Persamaan dan Perbedaan Jurnal.....	59
BAB V: PENUTUP	61
51 Kesimpulan.....	61
52 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN.....	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Algoritma tatalaksana hipertensi	12
Gambar 2 Xerostomia	17
Gambar 3 Oral candidiasis	18
Gambar 4 Erythematous candidiasis	18
Gambar 5 Hiperplasia gingiva	19
Gambar 6 Lichen planus.....	19

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Klasifikasi hipertensi.....	10
Tabel 2 Terapi initial hipertensi	13
Tabel 3 Sumber database jurnal	32
Tabel 4 Kriteria pencarian.....	33
Tabel 5 Distribusi Frekuensi Penggunaan Obat Antihipertensi dan Komplikasi Oral	50
Tabel 6 Jumlah Rata-rata Koloni <i>Candida albicans</i> pada Kelompok Hipertensi dan Kontrol	53
Tabel 7 Plasma Kadar HBD2 pada Pasien Sehat dan Hipertensi	54
Tabel 8 Tekanan Darah Rhesus Monyet Setelah Injeksi Intravena HBD2	55
Tabel 9 Produksi AMP pada tes ELISA.....	57
Tabel 10 Ekspresi HBD2 dengan <i>C. albicans</i>	58
Tabel 11 Kadar hBD-2 pada CGF pasien control sehat, gingivitis, dan periodontitis kronis.....	59

DAFTAR SINGKATAN

ASH	<i>American Society of Hypertension</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
Riskedas	Riset Kesehatan Dasar
CCB	<i>Calcium Channel Blocker</i>
ARB	<i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
ACE	<i>Angiotensin Convertly Enzyme</i>
BB	<i>Beta Blocker</i>
AMP	<i>Anti Microbial Peptide</i>
HBD	<i>Human Beta Defensin</i>
JNC	<i>Joint National Committee</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
ADH	<i>Antidiuretic Hormone</i>
TDS	Tekanan Darah Sistolik
TDD	Tekanan Darah Diastolik
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
PRP	<i>Prolin Rich Protein</i>
hCAP18	<i>Human Cathelicidin Antimicrobial Protein 18</i>
SAG	<i>Salivary Agglutinin</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar belakang

American Society of Hypertension (ASH) menyatakan bahwa hipertensi adalah suatu sindrom atau kumpulan gejala kardiovaskuler yang progresif sebagai akibat dari kondisi lain yang kompleks dan saling berhubungan. *World Health Organization* (WHO) menyatakan hipertensi merupakan peningkatan tekanan sistolik lebih besar atau sama dengan 160 mmHg dan atau tekanan diastolik sama atau lebih besar 95 mmHg.¹

Data WHO tahun 2019 menunjukkan sekitar 1,13 juta orang di dunia mengalami hipertensi dan paling banyak dialami oleh negara-negara dengan pendapatan rendah. Prevalensi penderita hipertensi di Indonesia sebagai salah satu negara dengan pendapatan rendah, mencapai 34,1% dengan estimasi jumlah kasus sebesar 63.309.620 orang. Data Riskesdas tahun 2018 menyatakan sebanyak 427.218 penduduk Indonesia meninggal akibat hipertensi di mana berdasarkan data tersebut didapatkan data komplikasi seperti stroke (36%), penyakit jantung (54%), dan penyakit gagal ginjal (32%). Komplikasi tersebut terjadi karena penderita hipertensi tidak melakukan pengobatan yang adekuat terkait penyakitnya.²

Penanganan hipertensi dapat diatasi dengan melakukan terapi non farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non farmakologi hipertensi dimulai dengan menjalani gaya hidup sehat. Gaya hidup sehat telah banyak terbukti dapat menurunkan tekanan darah dan secara umum sangat menguntungkan dalam menurunkan permasalahan kardiovaskular. Pada pasien yang menderita hipertensi derajat 1, tanpa faktor risiko kardiovaskular lain, maka strategi pola hidup sehat merupakan tatalaksana tahap awal, yang harus dijalani setidaknya selama 4 – 6 bulan. Bila setelah jangka waktu tersebut, tidak didapatkan penurunan tekanan darah yang diharapkan atau didapatkan faktor risiko kardiovaskular yang lain, maka sangat dianjurkan untuk memulai terapi

farmakologi. Terapi farmakologi dapat dilakukan dengan mengonsumsi obat-obatan antihipertensi.³

Obat lini pertama yang digunakan dalam pengobatan hipertensi termasuk diuretik, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, angiotensin receptor blockers (ARBs), beta-blockers, dan calcium channel blockers (CCBs). Beta-blocker mengacu pada kelompok campuran obat dengan sifat farmakodinamik dan farmakokinetik yang beragam. Beta-blocker telah menunjukkan efek menguntungkan jangka panjang pada kematian dan penyakit kardiovaskular bila digunakan pada orang dengan gagal jantung atau infark miokard akut. Beta-blocker dianggap memiliki efek menguntungkan yang sama ketika digunakan sebagai terapi lini pertama untuk hipertensi.⁴ Data di India menunjukkan beta-blocker merupakan golongan obat yang diresepkan sebesar 84% pada pasien kardiovaskular di rawat inap dimana obat yang digunakan yakni metoprolol dan carvedilol.⁵ Data di Indonesia memperlihatkan obat beta-blocker digunakan dalam terapi penyakit heart failure, hipertensi, infark miokard dan sirosis hepatic pada pasien rawat inap. Bisoprolol dan propranolol merupakan obat golongan betablocker yang sering digunakan dalam terapi tersebut.⁶

Saat ini tersedia banyak beta-blocker yang pada umumnya menunjukkan efektivitas yang sama. Data di Amerika Serikat pada tahun 2011 menunjukkan obat golongan betablocker yang sering diresepkan diantaranya metoprolol, atenolol, carvedilol, nebivolol dan bisoprolol.⁷ Namun, terdapat perbedaan-perbedaan diantara berbagai beta-blocker, yang akan mempengaruhi pilihan dalam mengobati penyakit atau pasien tertentu. Seperti pada kondisi penyakit arteri koroner atau hipertensi yang disertai diabetes mellitus maka beta-blocker kardioselektif lebih disarankan.⁸

Obat antihipertensi dapat mempengaruhi aliran saliva secara langsung dan tidak langsung.^{9,10} Saliva merupakan cairan oral yang terdiri dari campuran sekresi kelenjar saliva mayor dan minor serta cairan sulkus gingiva yang ada pada rongga mulut. Saliva berperan penting dalam proses pencernaan makanan, pengaturan keseimbangan air, menjaga integritas gigi, sebagai *buffer*, dan aktivitas antibakterial. Laju aliran saliva normal yang distimulasi mencapai

1-3 mL/menit dengan nilai terendah mencapai 0,7-1 mL/menit, sedangkan laju aliran saliva normal tanpa stimulasi berkisar 0,25-0,35 mL/menit dengan nilai terendah 0,1-0,25 mL/menit.¹¹ Obat antihipertensi secara langsung akan memengaruhi aliran saliva dengan meniru aksi sistem saraf autonom atau dengan bereaksi pada proses seluler yang diperlukan untuk saliva. Stimulasi saraf parasimpatis menyebabkan sekresi yang lebih cair dan saraf simpatis memproduksi saliva yang lebih sedikit (hiposalivasi) dan kental. Sedangkan secara tidak langsung akan memengaruhi saliva dengan mengubah keseimbangan cairan dan elektrolit atau dengan memengaruhi aliran darah ke kelenjar yang mengarah pada kualitas saliva. Hal tersebut memungkinkan terjadi perubahan pada lingkungan rongga mulut sehingga perubahan mikroorganisme flora normal menjadi oportunistik dapat terjadi salah satunya adalah *Candida Sp.*^{9,10}

Penelitian yang dilakukan oleh Kumar, et al menyatakan bahwa keluhan obat antihipertensi terhadap rongga mulut yaitu gingivitis marginal (85,38%), hiposalivasi (16,99%), *lichenoid reaction* (4,5%), paralisis nervus fasial (1,2%), hiperplasia gingiva (16,9%). Keluhan lain yang muncul adalah kesulitan berbicara, mengunyah, menelan karena kurangnya produksi saliva yang dapat menyebabkan mulut menjadi kering (Kumar, et al. 2012)¹². Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Nadiq, et al menyatakan bahwa kondisi hiposalivasi menyebabkan penurunan jumlah komponen pada saliva seperti protein antimikroba sehingga menurunkan kemampuan saliva dalam menghambat mikroba seperti *Candida albicans*, jumlah koloni *Candida albicans* pada orang normal yaitu ≤ 400 CFU/ml, sedangkan pada kelompok hipertensi sebanyak 3 orang ditemukan koloni *Candida albicans* ≥ 400 CFU/ml (Nurfajrina FR, et al. 2020)¹³

Oleh karena itu, kondisi sistemik seperti hipertensi yang mengonsumsi obat-obatan dalam jangka panjang sangat rentan terhadap pertumbuhan dan perkembangan mikroorganisme khususnya pada rongga mulut, namun pada saliva memiliki sistem pertahanan yang mempunyai peran penting dalam menjaga kesehatan rongga mulut. Pertahanan ini meliputi faktor-faktor yang

menghambat proses demineralisasi, kapasitas buffer, kalsium fosfat *binding* protein, dan sekresi *anti microbial peptides* (AMPs). AMPs berfungsi melindungi mukosa rongga mulut karena memiliki fungsi sebagai antimikroba serta menstimulasi sistem imun. Salah satu AMPs yang terdapat pada saliva yaitu defensin. Defensin yang terdapat dalam saliva merupakan salah satu peptida antimikroba yang berperan dalam sistem imun *innate*.¹⁴

Human β -defensin (HBDs) merupakan kelompok peptida antimikroba yang baru diidentifikasi yang diekspresikan oleh sel epitel pada permukaan mukosa.¹⁵ β -defensin memainkan peran penting dalam rongga mulut sebagai pertahanan pertama melawan infeksi mikroba.¹⁶ β -defensin diproduksi oleh sel epitel dan mukosa sehingga melindungi tubuh yang terpapar langsung mikroba seperti saluran pernapasan, usus, kulit, termasuk mukosa mulut.¹⁷ H β D 2 merupakan peptida golongan beta defensin yang ditemukan di dalam saliva yang berfungsi sebagai pencegahan terhadap kolonisasi bakteri patogen di dalam rongga mulut. Peptida tersebut telah dikenal sebagai komponen *innate*.^{14,18}

Penelitian yang dilakukan oleh Feng, et al menyatakan bahwa rekombinan HBD-2 dan -3 lebih efektif membunuh *Candida Sp.* pada konsentrasi mikromolar rendah dibandingkan rekombinan HBD-1. Pada rekombinan HBD-2 mampu mengganggu aktivitas dari membran fungal sehingga mampu mengontrol kolonisasi fungal dan menghambat kandida.¹⁹

Hal di atas menjadi dasar penulisan ini untuk mengetahui perubahan human β -defensin 2 (H β D-2) dalam saliva akibat penggunaan obat-obatan antihipertensi.

1.2.Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, maka dapat diambil rumusan permasalahan yaitu :

Bagaimana perubahan human β -defensin 2 (H β D-2) dalam saliva akibat penggunaan obat beta blocker.

1.3.Tujuan penulisan

Berdasarkan rumusan masalah tersebut tujuan penulisan ini yaitu :

Untuk mengetahui perubahan human β -defensin 2 (H β D-2) dalam saliva akibat penggunaan obat beta blocker dengan menggunakan jenis penelitian literatur review.

1.4. Manfaat penulisan

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka literatur review ini diharapkan dapat memberikan sejumlah manfaat antara lain :

- a. Memberi informasi kepada mahasiswa dan masyarakat mengenai kadar human β -defensin 2 (H β D-2) dalam saliva pada penggunaan obat beta blocker
- b. Dapat digunakan di bidang pendidikan dalam mengembangkan khazanah ilmu pengetahuan yang berkaitan dengan kadar human β -defensin 2 (H β D-2) dalam saliva pada penggunaan obat beta blocker

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hipertensi

2.1.1. Definisi Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi didefinisikan sebagai tekanan darah arteri tinggi yang tidak normal. Menurut Joint National Committee 7 (JNC7), tekanan darah normal adalah tekanan darah sistolik <120 mmHg dan tekanan darah diastolik <80 mmHg. Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Area *grey* yaitu tekanan sistolik 120-139 mmHg dan tekanan diastolik 80-89 mmHg didefinisikan sebagai prehipertensi. Meskipun prehipertensi bukan merupakan kondisi medis, namun lebih berisiko terkena hipertensi.²⁰

Hipertensi sering disebut *silent killer* karena sangat jarang gejala apapun dapat dilihat pada tahap awal sampai terjadi krisis medis yang parah seperti jantung, stroke. Karena orang tidak menyadari tekanan darah yang berlebih, hanya melalui pengukuran deteksi dapat dilakukan.²⁰

2.1.2. Etiologi Hipertensi

Pada umumnya hipertensi tidak mempunyai penyebab yang spesifik. Hipertensi terjadi sebagai respon peningkatan cardiac output atau peningkatan tekanan perifer. Namun ada beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya hipertensi antara lain :

a. Genetik

Adanya faktor genetik pada keluarga tertentu akan menyebabkan keluarga itu mempunyai risiko menderita hipertensi. Hal ini berhubungan dengan peningkatan kadar sodium intraseluler dan rendahnya rasio antara potasium terhadap sodium. Individu dengan orang tua dengan hipertensi mempunyai risiko dua kali lebih besar untuk menderita hipertensi dari pada orang yang tidak mempunyai keluarga dengan riwayat hipertensi.¹

b. Obesitas

Berat badan merupakan faktor determinan pada tekanan darah pada kebanyakan kelompok etnik di semua umur. Menurut National Institutes for Health USA (NIH,1998), prevalensi tekanan darah tinggi pada orang dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) >30 (obesitas) adalah 38% untuk pria dan 32% untuk wanita, dibandingkan dengan prevalensi 18% untuk pria dan 17% untuk wanita bagi yang memiliki IMT <25 (status gizi normal menurut standar internasional). Menurut Hall (1994) perubahan fisiologis dapat menjelaskan hubungan antara kelebihan berat badan dengan tekanan darah, yaitu terjadinya resistensi insulin dan hiperinsulinemia, aktivasi saraf simpatis dan sistem reninangiotensin, dan perubahan fisik pada ginjal.¹

c. Jenis kelamin

Prevalensi terjadinya hipertensi pada pria sama dengan wanita. Namun wanita terlindung dari penyakit kardiovaskuler sebelum menopause salah satunya adalah penyakit jantung koroner. Wanita yang belum mengalami menopause dilindungi oleh hormon estrogen yang berperan dalam meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Kadar kolesterol HDL yang tinggi merupakan faktor pelindung dalam mencegah terjadinya proses aterosklerosis. Efek perlindungan estrogen dianggap sebagai penjelasan adanya imunitas wanita pada usia premenopause. Pada premenopause wanita mulai kehilangan sedikit demi sedikit hormon estrogen yang selama ini melindungi pembuluh darah dari kerusakan. Proses ini terus berlanjut dimana hormon estrogen tersebut berubah kuantitasnya sesuai dengan umur wanita secara alami, yang umumnya mulai terjadi pada wanita umur 45-55 tahun.²¹

d. Stres

Stres dapat meningkatkan tekanan darah sewaktu. Hormon adrenalin akan meningkat sewaktu kita stres, dan itu bisa mengakibatkan jantung memompa darah lebih cepat sehingga tekanan darah pun meningkat.¹

e. Kurang olahraga

Olahraga banyak dihubungkan dengan pengelolaan penyakit tidak menular, karena olahraga isotonik dan teratur dapat menurunkan tahanan perifer yang akan menurunkan tekanan darah (untuk hipertensi) dan melatih otot jantung sehingga menjadi terbiasa apabila jantung harus melakukan pekerjaan yang lebih berat karena adanya kondisi tertentu. Kurangnya aktivitas fisik menaikkan risiko tekanan darah tinggi karena bertambahnya risiko untuk menjadi gemuk. Orang-orang yang tidak aktif cenderung mempunyai detak jantung lebih cepat dan otot jantung mereka harus bekerja lebih keras pada setiap kontraksi, semakin keras dan sering jantung harus memompa semakin besar pula kekuatan yang mendesak arteri.¹

f. Pola asupan garam dalam diet

Badan kesehatan dunia yaitu *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan pola konsumsi garam yang dapat mengurangi risiko terjadinya hipertensi. Kadar sodium yang direkomendasikan adalah tidak lebih dari 100 mmol (sekitar 2,4 gram sodium atau 6 gram garam) perhari. Konsumsi natrium yang berlebih menyebabkan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraseluler meningkat. Untuk menormalkannya cairan intraseluler ditarik ke luar, sehingga volume cairan ekstraseluler meningkat. Meningkatnya volume cairan ekstraseluler tersebut menyebabkan meningkatnya volume darah, sehingga berdampak kepada timbulnya hipertensi.²²

g. Kebiasaan Merokok

Merokok menyebabkan peninggian tekanan darah. Perokok berat dapat dihubungkan dengan peningkatan insiden hipertensi maligna dan risiko terjadinya stenosis arteri renal yang mengalami aterosklerosis. Dalam penelitian kohort prospektif oleh dr. Thomas S Bowman dari Brigham and Women's Hospital, Massachusetts terhadap 28.236 subyek yang awalnya tidak ada riwayat hipertensi, 51% subyek tidak merokok, 36% merupakan perokok pemula, 5% subyek merokok 1-14 batang rokok perhari dan 8% subyek yang merokok lebih dari 15 batang perhari.

Subyek terus diteliti dan dalam median waktu 9,8 tahun. Kesimpulan dalam penelitian ini yaitu kejadian hipertensi terbanyak pada kelompok subyek dengan kebiasaan merokok lebih dari 15 batang perhari.^{23,24}

2.1.3. Patomekanisme Hipertensi

Ada dua unsur utama yang menyebabkan kenaikan tekanan darah atau hipertensi yaitu *cardiac output* dan tahanan perifer total. Apabila peningkatan tekanan disebabkan oleh jalur yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan *cardiac output*, maka hipertensi ini menyebabkan tekanan sistolik akan jauh lebih tinggi dibandingkan dengan tekanan distolik. Apabila peningkatan tekanan itu disebabkan oleh kenaikan tahanan perifer total maka hipertensi yang terjadi menyebabkan peningkatan tekanan sistolik dan diastolik yang bersamaan, atau lebih sering tekanan diastolik meningkat lebih tinggi dibandingkan dengan tekanan sistolik.. Kejadian hipertensi resistensi dimana tekanan diastolik peningkatannya lebih besar dibanding dengan tekanan sistolik dapat terjadi jika peningkatan tahanan perifer total sudah memperlambat fungsi ejeksi daripada *cardiac output*.

Mekanisme autoregulasi pada hipertensi adalah mekanisme yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah pada organorgan tertentu supaya organ tersebut terlindungi dari tekanan perfusi ke organ yang sangat tinggi. Mekanisme ini menerangkan mengapa seringnya ditemukan komponen vasokonstriksi pada hipertensi hiperdinamik atau hipertensi *cardiac output*, yang kemudian dapat berubah menjadi hipertensi resistensi. Selain itu dapat pula terjadi hipertrofi otot vasokonstriktor, yang akhirnya dapat menyebabkan kerusakan vaskular dan menjadikan hipertensi tersebut menjadi penyakit hipertensi yang menetap pada seseorang.²⁵

2.1.4. Klasifikasi Hipertensi

Berdasarkan penyebab, hipertensi digolongkan menjadi 2 kelompok yaitu :

- a. Hipertensi primer

Kausa yang mendasari 90% kasus hipertensi tidak diketahui. Hipertensi ini dikenal sebagai hipertensi primer (esensial atau idiopatik). Hipertensi primer merupakan suatu kategori umum untuk peningkatan tekanan darah yang disebabkan oleh beragam kausa tak diketahui dan bukan suatu entitas tunggal. Orang memperlihatkan kecenderungan genetik yang kuat untuk mengidap hipertensi primer yang dapat dipercepat atau diperburuk oleh faktor kontribusi misalnya obesitas, stres, merokok, atau kebiasaan makan.²⁶

b. Hipertensi sekunder

Kause pasti hipertensi hanya dapat ditemukan pada 10% kasus. Hipertensi yang terjadi akibat masalah primer lain disebut hipertensi sekunder. Beberapa contohnya yaitu ketika aliran darah menuju ginjal berkurang dan *feokromositoma* yaitu tumor medula adrenal yang mengeluarkan epinefrin dan norepinefrin secara berlebihan.²⁶

Klasifikasi hipertensi menurut JNC VII yaitu ²⁷ :

Tabel 1. Klasifikasi hipertensi

Kategori	TDS (mmHg)		TDD (mmHg)
Normal	<120	dan	<80
Prehipertensi	120-139	atau	80-89
Hipertensi tingkat 1	140-159	atau	90-99
Hipertensi tingkat 2	>160	atau	>100

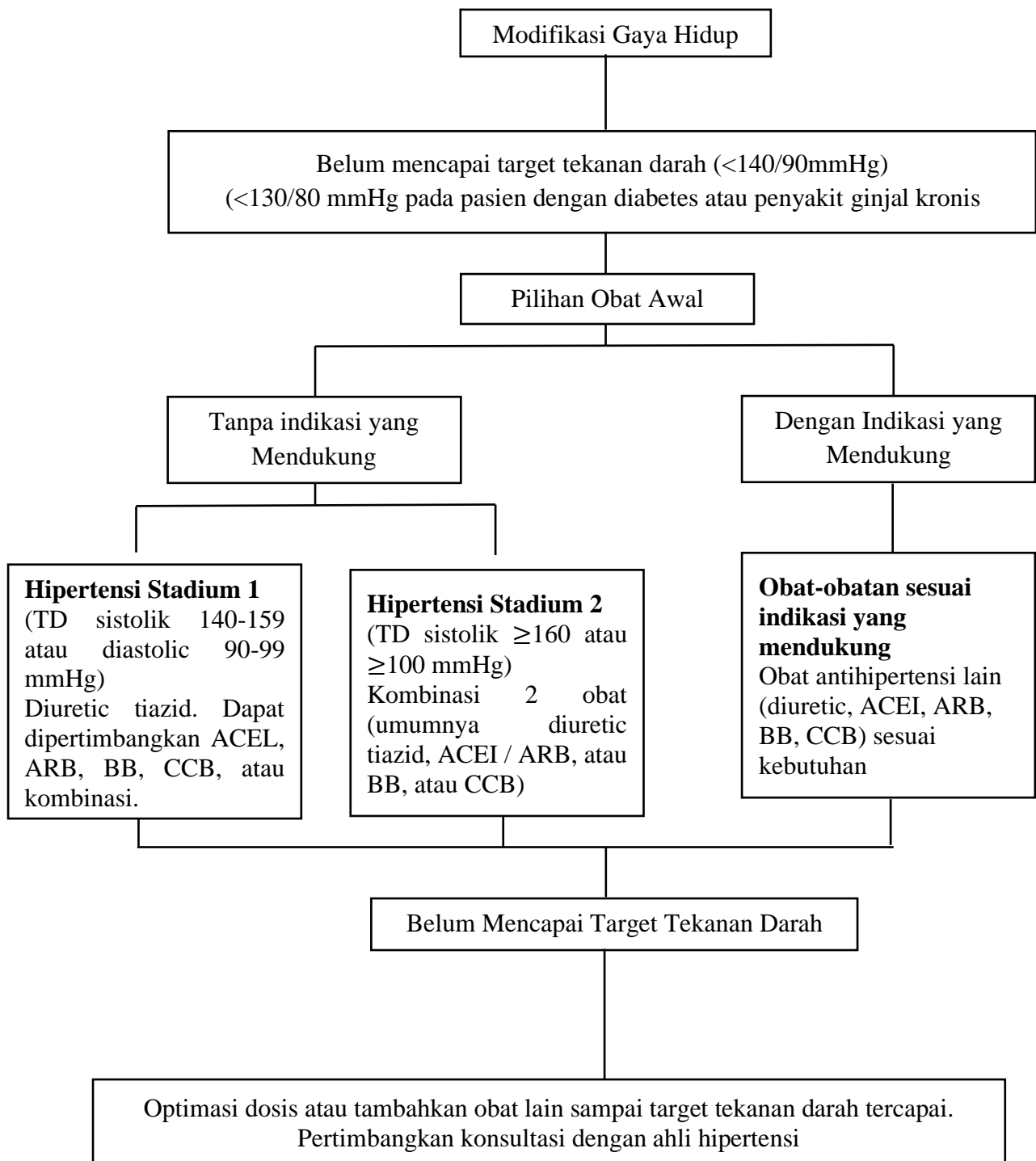
2.1.5. Terapi Hipertensi

Menghadapi pasien hipertensi diperlukan adanya kepatuhan perawatan diri mereka untuk meningkatkan derajat kesehatan. Penanganan hipertensi dapat dilakukan berbagai upaya yaitu dapat dilakukan dengan pemberian terapi non farmakologi dan farmakologi. Meskipun ketersediaan obat sangat efektif, tekanan darah tidak dapat dikontrol pada sekitar 70% pasien yang hanya menerima pengobatan farmakologi untuk hipertensi. Intervensi non farmakologi dapat digunakan sendiri sebelum memulai terapi farmakologi atau kombinasi setelahnya. Modifikasi gaya hidup dapat membantu mengurangi penggunaan obat-obatan. Sebuah penelitian dilakukan pada 6779 pasien hipertensi, dan perubahan yang dicapai pada tekanan darah sistolik adalah pengurangan 5,4 mmHg untuk konseling perilaku, pengurangan 3,5 mmHg untuk modifikasi diet, pengurangan 11,4 mmHg untuk peningkatan aktivitas fisik, dan pengurangan 6,4 mmHg untuk beberapa intervensi. Gaya hidup secara langsung mempengaruhi tingkat tekanan darah. Perubahan gaya hidup ini termasuk peningkatan aktivitas fisik, pola makan yang lebih baik, berat badan yang sehat, menghindari merokok, dan membatasi konsumsi alkohol.^{28,29}

Namun demikian, pendekatan multifaktorial diperlukan untuk mengendalikan hipertensi melalui intervensi nonfarmakologis seperti :

- a. Modifikasi diet
- b. Diet pembatasan natrium
- c. Suplementasi kalium dan magnesium
- d. peningkatan asupan kalsium
- e. Meminimalkan asupan alkohol
- f. Penurunan berat badan dan olahraga
- g. Mengurangi stres fisiologis dan kecemasan.²⁹

Indonesia masih mengacu pada algoritma yang diterbitkan oleh JNC VII dalam penatalaksanaan hipertensi.



Gambar 1. Algoritma tatalaksana hipertensi

Sumber : Adrian SJ, Tommy. Hipertensi esensial diagnosis dan tatalaksana terbaru pada dewasa. CDK 2019

Pilihan terapi dimulai dengan modifikasi gaya hidup. Kemudian pemberian obat disesuaikan dengan stadium hipertensi dan indikasi yang mendukung lainnya seperti gagal jantung, riwayat infark miokardium, risiko tinggi penyakit koroner, diabetes, penyakit ginjal kronis, dan riwayat stroke berulang.³⁰

Berdasarkan pedoman hipertensi JNC VII tahun 2003, terapi inisial hipertensi berdasarkan klasifikasinya yaitu³⁰ :

Klasifikasi Tekanan darah	Sistolik (mmHg)	Distolik (mmHg)	Modifikasi Gaya Hidup	Terapi Inisial
Normal	<120	Dan <80	Dianjurkan	Tidak ada indikasi penggunaan anti-hipertensi.
Pre-Hipertensi	120 – 139	Atau 80 – 89	Ya	Tidak ada indikasi penggunaan anti-hipertensi.
Hipertensi Stadium 1	140 – 159	Atau 90 – 99	Ya	Diuretic (Tiazid) untuk Sebagian besar kasus. Dapat dipertimbangkan: Penghambat ACE, ARB, Penyekat Beta, CCB, atau kombinasi.
Hipertensi Stadium 2	≥ 160	Atau ≥ 100	Ya	Kombinasi dua jenis obat pada sebgaina besar kasus. Diuretik (Tiazid), dan penghambat ACE arau ARB atau Penyekat Beta atau CCB

Tabel 2. Terapi inisial hipertensi

Terapi obat diperlukan jika modifikasi gaya hidup tidak dapat mengubah tekanan darah ke tekanan yang normal. Obat lini pertama yang digunakan dalam pengobatan hipertensi termasuk diuretik, angiotensin coverting

enzyme (ACE) inhibitor atau angiotensin receptor blockers (ARBs), beta-blockers, dan calcium channel blockers (CCBs).³¹

Obat antihipertensi dapat diberikan sebagai monoterapi atau sebagai kombinasi dari dua atau lebih agen untuk mencapai target tekanan darah. *Dental provider* harus mengetahui obat-obatan yang berpotensi mempengaruhi kontrol tekanan darah serta obat antihipertensi yang biasa diresepkan, efek samping, dan interaksi obat.³²

a. Diuretik

Dengan mengubah cara ginjal mengontrol natrium, diuretik meningkatkan produksi urin dengan meningkatkan ekskresi natrium dan air dari tubuh, menurunkan volume darah, dan dengan demikian menurunkan tekanan darah. Pengaturan natrium dan air ini terjadi di berbagai segmen sistem tubulus ginjal. Diuretik yang digunakan dalam mengobati hipertensi termasuk loop, thiazides, dan potassium-sparing diuretics. Contoh obat-obatan thiazides seperti chlorthalidone, hydrochlorothiazide, dan indapamide. Loop diuretics seperti furosemide, torsemide, bumetanide, dan ethacrynic acid. Potassium-sparing diuretics seperti spironolactone, amiloride, triamterene, dan eplerenone. Efek samping *oral* penggunaan obat diuretik yaitu mulut kering, *lichenoid reaction*, perubahan indera pengecap.³²

b. Beta-blocker

Beta-blocker terutama digunakan untuk mengobati penyakit kardiovaskular dan kondisi lainnya. Reseptor beta ada dalam tiga bentuk berbeda: beta-1 (B1), beta-2 (B2), dan beta-3 (B3). Reseptor beta-1 yang terletak terutama di jantung memediasi aktivitas jantung. Reseptor beta-2, dengan lokasi yang beragam di banyak sistem organ, mengontrol berbagai aspek aktivitas metabolisme dan menginduksi relaksasi otot polos. Reseptor beta-3 menginduksi pemecahan sel-sel lemak dan kurang relevan secara klinis saat ini. Beta-blocker diindikasikan dan memiliki persetujuan Food and Drug Administration (FDA) untuk pengobatan

takikardia, hipertensi, infark miokard, gagal jantung kongestif, aritmia jantung, penyakit arteri koroner, hipertiroidisme, tremor esensial, diseksi aorta, hipertensi portal, glaukoma, profilaksis migrain, dan kondisi lainnya . Mereka juga digunakan untuk mengobati kondisi yang kurang umum seperti sindrom long QT dan kardiomiopati obstruktif hipertrofik.³³

Mekanisme kerja beta-blocker yaitu katekolamin, epinefrin, dan norepinefrin mengikat reseptor B1 dan meningkatkan otomatisitas jantung serta kecepatan konduksi. Reseptor B1 juga menginduksi pelepasan renin, dan ini menyebabkan peningkatan tekanan darah. Sebaliknya, mengikat reseptor B2 menyebabkan relaksasi otot polos bersama dengan peningkatan efek metabolik. Setelah beta-blocker mengikat reseptor B1 dan B2, jantung mengalami penghambatan sehingga detak jantung melambat. Beta-blocker juga menurunkan tekanan darah melalui beberapa mekanisme, termasuk penurunan renin dan penurunan curah jantung.³³

Beta-blocker dibagi menjadi dua yaitu cardioselective beta-blocker dan nonselective beta-blocker. Cardioselective beta-blocker bekerja pada reseptor beta-1 menghindari reseptor beta-2 di paru-paru dan sel otot polos pembuluh darah, contohnya metoprolol, atenolol, nebivolol, dan bisoprolol. Nonselective beta-blocker termasuk carvedilol, propranolol, nadolol, dan sotalol.²¹ Beta-blocker merupakan golongan obat yang bekerja melalui mekanisme penghambatan reseptor beta adrenergik di beberapa organ seperti jantung, pembuluh darah perifer, bronkus, pankreas, dan hati.³³ Efek samping *oral* penggunaan obat beta-blocker yaitu mulut kering, perubahan indera pengecap, dan *lichenoid reaction*.³¹

Hasil penelitian oleh Mohiti A, et al bahwa individu hipertensi yang mengonsumsi obat-obatan beta-blocker menunjukkan pH salivanya lebih rendah serta mempengaruhi viskositas saliva. Dengan meningkatnya viskositas saliva akan membuat laju aliran saliva lebih rendah. Akibatnya,

akan mempengaruhi efek pembersihan saliva pada mukosa oral yang mengakibatkan gangguan pada individu tersebut.³⁵

c. ACE inhibitor

ACE inhibitor berfungsi dengan menurunkan produksi angiotensin II, meningkatkan kadar bradikinin, mengurangi aktivitas sistem saraf simpatik, dan menurunkan beban kerja jantung. Obat yang termasuk ACE inhibitor yaitu captopril, enalapril, lisinopril, benazepril, dan ramipril. Efek samping penggunaan ACE inhibitor yaitu batuk kering, angioedema, sakit kepala, kelemahan. Untuk efek samping *oral* yaitu ruam, batuk kering, kehilangan rasa pada indera pengecap, mulut kering, ulserasi, angioedema, lichenoid reaction, perdarahan gingiva.³²

d. Angiotensin II receptor blockers (ARBs)

ARBs merupakan sekelompok agen antihipertensi yang secara selektif menghambat angiotensin II melalui penghambatan kompetitif reseptor angiotensin II. Hal ini menyebabkan respons vasodilatasi pembuluh darah di glomerulus dan penurunan tekanan darah secara bersamaan. Obat yang termasuk ARBs yaitu rbesartan, candesartan, telmisartan, olmesartan, losartan, dan valsartan. Eefek samping *oral* penggunaan obat ARBs yaitu mulut kering, angioedema, sinusitis, kehilangan indera pengecap, batuk.³²

e. Calcium channel blocker (CCB)

CCB mengurangi resistensi vaskular yang mengurangi kalsium intraseluler, menyebabkan vasodilatasi. Dengan menghalangi masuknya kalsium ke dalam sel, CCB dapat merangsang relaksasi otot polos pembuluh darah (vasodilatasi). Obat yang termasuk CCB yaitu amlodipine, felodipine, nifedipine, isradipine, nicardipine, dan nisoldipine. Efek samping *oral* penggunaan obat CCB yaitu pembesaran gingiva, mulut kering, perubahan rasa pada indera pengecap, eritema multiform.³²

2.1.6. Manifestasi Oral Hipertensi

Obat antihipertensi digunakan sangat luas dan harus terus digunakan untuk mengontrol tekanan darah, tetapi efek samping dari obat antihipertensi harus dihadapi oleh setiap pasien. Keluhan rongga mulut merupakan salah satu efek samping yang sering ditemukan pada pasien hipertensi. Obat antihipertensi ini bekerja pada saraf autonom, yaitu melalui saraf parasimpatik yang kemudian mempunyai pola perpindahan neurohumoral sama seperti saraf simpatik yang berakibat intervensi kerja dari kelenjar saliva untuk mengalirkan saliva sehingga saliva menjadi berkurang. Efek sinergis dari pemakaian kombinasi dua atau tiga macam obat antihipertensi dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya manifestasi oral.⁴ Beberapa contoh manifestasi oral seperti :

a. Xerostomia



Gambar 2. Xerostomia

Sumber : Usman NA, Hernawan I. Tata laksana xerostomia oleh karena efek penggunaan amlodipine. *Insisiva Dent J* 2017.

Banyak obat antihipertensi seperti ACEI, diuretik tiazid, diuretik loop, dan klonidin dikaitkan dengan xerostomia. Xerostomia memiliki banyak konsekuensi seperti pembusukan/*decay*, kesulitan mengunyah, menelan, dan berbicara, kandidiasis, dan *oral burning syndrome*. Kadang-kadang kondisi itu bersifat sementara.^{12,36}

b. *Oral candidiasis*



Gambar 3. *Oral candidiasis*

Sumber : Triwardhani L, Dewi SRP. Acute pseudomembranous candidiasis in patients with hypertension. SJD 2020.

Penggunaan obat antihipertensi memiliki efek samping seperti mengurangi jumlah aliran saliva dengan menghalangi kerja saraf parasimpatis melalui jalur kalsium. Ion kalsium tidak dapat masuk ke post sinapsis saraf parasimpatis yang merupakan pembawa pesan kimiawi untuk merangsang kelenjar saliva. Penurunan produksi saliva menyebabkan penurunan komponen anti kandida seperti lisozim, histatin, defensin sehingga kandida mudah berkembang dan menjadi faktor risiko oral candidiasis.³⁷

Tipe dari oral candidiasis ini terbagi menjadi dua yaitu :

1) *Pseudomembranous candidiasis*

Secara umum dikenal sebagai *thrush* yang memiliki presentasi dengan plak putih yang mudah dibersihkan. Plak putih tersebut merupakan kumpul dari hifa. Candidiasis tipe ini lebih banyak terjadi pada pasien hipertensi dengan persentasi 42,9% dibandingkan *erythema candidiasis* dengan persentasi 27,3%

2) *Erythema candidiasis*



Gambar 4. *Erythematous candidiasis*

Sumber : Cho E, et al. Clinical characteristics and relevance of oral candida biofilm in tongue smears. MDPI 2021 ; 7 (77)

Berbeda dengan *pseudomembranous candidiasis*, penderita *erythema candidiasis* tidak ditemui adanya plak putih, namun terlihat daerah eritema atau kemerahan di daerah sekitar dasar lesi.³⁸

c. Hiperplasia gingiva



Gambar 5. Hiperplasia gingiva

Sumber : Popescu SM, Scriciu M, Mercut V, Tuculina M, Dascalu I.

Hypertensive patients and their management in dentistry. ISRN Hypertension 2013.

Hal ini dapat disebabkan oleh calcium channel blocker dengan insiden berkisar 3-83%. Sebagian besar kasus berhubungan dengan nifedipin. Efeknya bisa terkait dosis. Hiperplasia gingiva dimanifestasikan oleh nyeri, perdarahan gingiva, dan kesulitan dalam pengunyahan. Kebersihan mulut yang baik sangat mengurangi kejadiannya.³⁶

d. Lichen planus



Gambar 6. Lichen planus

Sumber : Popescu SM, Scriciu M, Mercut V, Tuculina M, Dascalu I.

Hypertensive patients and their management in dentistry. ISRN Hypertension 2013.

Seperti lesi atau *lichenoid reaction* merupakan lesi putih yang ditandai dengan garis-garis linear pada mukosa bukal. Biasa terlihat bilaeral dan biasanya terdapat di daerah posterior. Banyak antihipertensi (diuretik thiazide, methyldopa, propranolol, captopril, furosemide, spironolactone, dan labetalol) berhubungan dengan *oral lichenoid reaction*.³⁶

e. Paralisis nervus fasialis

Paralisis nervus fasialis pada hipertensi disebabkan oleh edema atau perdarahan pada kanalis fasialis, tetapi etiologi yang pasti belum diketahui. Biasanya kelumpuhan saraf wajah terlihat pada pasien dengan hipertensi maligna. Hal ini ditandai dengan peningkatan berkelanjutan tekanan darah sistolik 200 mmHg dan/atau peningkatan berkelanjutan tekanan darah diastolik 120 mmHg. Tapi itu lebih signifikan pada pasien dengan peningkatan tekanan darah diastolik daripada peningkatan tekanan darah sistolik. Kelumpuhan saraf wajah dinilai secara klinis dengan kelumpuhan otot-otot wajah, keluarnya air liur dari sudut mulut, hilangnya kerutan di dahi dengan penampilan tanpa ekspresi, ketidakmampuan untuk meniup, ketidakmampuan untuk menutup mata dan air mata yang terus mengalir.³⁶

f. Efek lain yang tidak diinginkan

ACE inhibitor berhubungan dengan batuk dan hilangnya rasa (ageusia) atau perubahan rasa (dysgeusia).^{12,36}

2.2.Saliva

Saliva atau ludah diproduksi secara berkala dan susunannya sangat tergantung pada umur, jenis kelamin, makanan saat itu, intensitas dan lamanya rangsangan, kondisi biologis, penyakit tertentu dan obat-obatan. Manusia memproduksi sebanyak 1000-1500 cc air ludah dalam 24 jam yang umumnya terdiri dari 99,5% air dan 0,5 % lagi terdiri dari garam-garam, zat organik dan zat anorganik. Unsur-unsur organik yang menyusun saliva antara lain: protein, lipida, glukosa, asam amino, amoniak, vitamin, asam lemak. Unsur-unsur anorganik yang menyusun saliva antara lain: sodium, kalsium, magnesium,

bikarbonat, kloride, dan thiocynate, fosfat, potassium. Yang memiliki konsentrasi paling tinggi dalam saliva adalah kalsium dan natrium.³⁹

Saliva dihasilkan oleh kelenjar saliva yang terdiri atas sepasang kelenjar saliva mayor serta beberapa kelenjar saliva minor. Kelenjar saliva mayor terdiri dari kelenjar parotis, submandibularis, dan sublingualis. Masing–masing kelenjar mayor ini menghasilkan sekret yang berbeda–beda sesuai rangsangan yang diterimanya. Kelenjar parotis menghasilkan suatu sekret yang kaya akan air yaitu serous. Kelenjar submandibularis menghasilkan 80% serous (cairan ludah yang encer) dan 20% mukous (cairan ludah yang padat). Kelenjar sublingualis menghasilkan sekret yang mukous dan konsistensinya kental. Kelenjar saliva minor terdiri dari kelenjar lingualis, bukalis, labialis, palatinal, dan glossopalatinal. Kelenjar-kelenjar ini berada di bawah mukosa dari bibir, lidah, pipi, serta palatum.³⁹

Saliva memiliki beberapa fungsi, yaitu:

- a. Melicinkan dan membasahi rongga mulut sehingga membantu proses mengunyah dan menelan makanan. Mengontrol kenyamanan lidah dalam bergerak
- b. Membasahi dan melembutkan makanan menjadi bahan setengah cair ataupun cair sehingga mudah ditelan dan dirasakan
- c. Membersihkan rongga mulut dari sisa-sisa makanan dan kuman
- d. Mempunyai aktivitas antibacterial dan sistem buffer
- e. Membantu proses pencernaan makanan melalui aktivitas enzim ptyalin (amilase ludah) dan lipase ludah
- f. Berpartisipasi dalam proses pembekuan dan penyembuhan luka karena terdapat faktor pembekuan darah dan epidermal growth factor pada saliva
- g. Jumlah sekresi air ludah dapat dipakai sebagai ukuran tentang keseimbangan air dalam tubuh. Menghindari dehidrasi, sehingga mulut jika ada luka tidak mudah terinfeksi, air liur mempunyai kemampuan antiseptik sebagai penyembuh luka secara berkala
- h. Membantu dalam berbicara (pelumasan pada pipi dan lidah)³⁹

2.2.1.Faktor yang Mempengaruhi Laju Aliran Saliva

Saliva mempunyai peranan penting dalam menjaga kesehatan rongga mulut. Sekresi saliva akan membasahi gigi dan mukosa mulut sehingga gigi dan mukosa tidak menjadi kering. Saliva membersihkan rongga mulut dari debris-debris makanan sehingga bakteri tidak dapat tumbuh dan berkembang baik. Sekresi saliva normal bekisar antara 800-1500 ml/hari dan mempunyai pH antara 6,0-7,0. Dalam kondisi normal, laju aliran saliva terstimulasi berkisar antara 1-3 ml/menit dan saliva tidak terstimulasi berkisar antara 0,25-0,35 ml/menit. Ketika laju aliran saliva meningkat, konsentrasi protein, sodium, potassium, klorida, bikarbonat, serta pH juga akan mengalami peningkatan.³⁹

Laju aliran saliva mengalami perubahan karena beberapa faktor berikut :

a. Derajat hidrasi

Derajat hidrasi atau cairan tubuh merupakan faktor yang paling penting karena apabila cairan tubuh berkurang 8% maka kecepatan aliran saliva berkurang hingga mencapai nol. Sebaliknya hiperhidrasi akan meningkatkan kecepatan aliran saliva. Pada keadaan dehidrasi, saliva menurun hingga mencapai nol.³⁹

b. Posisi tubuh

Posisi tubuh dalam keadaan berdiri merupakan posisi dengan kecepatan aliran saliva tertinggi bila dibandingkan dengan posisi duduk dan berbaring. Pada posisi berdiri, laju aliran saliva mencapai 100%, pada posisi duduk 69% dan pada posisi berbaring 25%.³⁹

c. Paparan cahaya

Paparan cahaya mempengaruhi laju aliran saliva. Dalam keadaan gelap, laju aliran saliva mengalami penurunan sebanyak 30-40%.³⁹

d. Irama siang dan malam

Laju aliran saliva memperlihatkan irama yang dapat mencapai puncaknya pada siang hari dan menurun saat malam hari.³⁹

e. Obat

Penggunaan atropin dan obat kolinergik seperti antidepresan trisiklik, antipsikotik, benzodiazepin, atropin, beta-blocker dan antihistamin dapat menurunkan laju aliran saliva.³⁹

f. Usia

Laju aliran saliva pada usia lebih tua mengalami penurunan, sedangkan pada anak dan dewasa laju aliran saliva meningkat.³⁹

g. Efek psikis

Efek psikis seperti berbicara tentang makanan dan melihat makanan dapat meningkatkan laju aliran saliva. Sebaliknya, berpikir makanan yang tidak disukai dapat menurunkan sekresi saliva.³⁹

h. Jenis Kelamin

Laju aliran saliva pada pria lebih tinggi daripada wanita meskipun keduanya mengalami penurunan setelah radioterapi. Perbedaan ini disebabkan oleh karena ukuran kelenjar saliva pria lebih besar daripada kelenjar saliva wanita.³⁹

Beberapa faktor mempengaruhi sekresi saliva dengan merangsang kelenjar saliva melalui cara-cara berikut:

- a. Faktor mekanis yaitu dengan mengunyah makan yang keras atau permen karet.
- b. Faktor kimiawi yaitu melalui rangsangan seperti asam, manis, asin, pahit, pedas.
- c. Faktor neuronal yaitu melalui sistem syaraf autonom baik simpatis maupun parasimpatis.
- d. Faktor Psikis yaitu stress yang menghambat sekresi saliva.
- e. Rangsangan rasa sakit, misalnya oleh radang, gingivitis, dan pemakaian protesa yang dapat menstimulasi sekresi saliva.³⁹

2.2.2.Sistem Pertahanan Saliva

Golongan obat antihipertensi beta-blocker dapat menyebabkan perubahan pada kelenjar saliva berupa penurunan laju aliran saliva atau hiposalivasi.

Kurangnya sekresi saliva dapat berdampak pada kemampuan makan-makanan kering atau kental, dan makan mereka sering terganggu dengan menyerap cairan untuk membantu mengunyah dan menelan. Perubahan kelenjar saliva dapat terjadi akut maupun kronis. Pada perubahan yang kronis didefinisikan sebagai saliva berkurang dalam jangka panjang. Perubahan yang akut juga mengalami pengurangan saliva sehingga mukosa oral menjadi kering, mudah mengalami iritasi, dan infeksi. Keadaan ini disebabkan oleh karena tidak adanya daya pelumasan infeksi dan proteksi dari saliva. Akibatnya pasien yang menderita xerostomia akan mengalami peningkatan proses infeksi kandida.³⁹

Sistem pertahanan pada saliva atau *salivary defense system* meliputi faktor yang menghambat terjadinya demineralisasi, *mechanical rinsing*, kapasitas buffer, *calcium phosphate binding protein*, serta sekresi *anti microbial peptide* (AMP).¹⁴

2.2.3. *Anti Microbial Peptides* (AMPs) pada Saliva

AMPs berfungsi melindungi mukosa rongga mulut karena memiliki fungsi sebagai antimikroba serta menstimulasi sistem imun. AMPs merupakan bagian penting dari sistem imun manusia karena aktivitas spektrum luas terhadap bakteri patogen, jamur, dan virus. Peptida ini juga diakui sebagai modulator imun yang kuat yang terlibat dalam serbagai respon pro dan anti inflamasi melalui (1) netralisasi toksin bakteri, (2) aktivasi sel imun, (3) insinasi imun adaptif, (4) neovaskularisasi dan penyembuhan luka, (5) aktivitas anti atau pro tumor.^{14,17}

Eksresi AMP pada saliva di rongga mulut berperan penting dalam melindungi mukosa rongga mulut karena memiliki aktivitas antimikroba yang luas. AMP juga menstimulasi sistem imun. Contoh AMP yaitu¹⁸ :

a. Defensin

Defensin yang terdapat dalam saliva merupakan salah satu peptida antimikroba yang berperan dalam sistem imun innate.³⁷ Defensin

memiliki sifat spektrum antibiotik luas yang mampu membunuh bakteri, virus, atau jamur. Dalam kondisi optimal, aktivitas antimikroba dari defensin diamati pada konsentrasi 1-10 µg/mL. Defensin merupakan cystein rich peptides yang diklasifikan berdasarkan konfigurasi ikatan menjadi α -, β -, θ -defensin.^{41,42}

1) Alfa-defensin (α -defensin)

Alfa-defensin manusia diproduksi terutama oleh neutrofil sehingga dikenal sebagai *human neutrofil peptide* 1-4 (HNP-1, HNP-2, HNP-3, dan HNP-4) dan dua alfa-defensin lainnya banyak terdapat pada sel paneth berperan dalam mekanisme pertahanan tubuh di usus halus serta pada sel epitel saluran urogenital disebut human defensin 5 dan 6 (HD-5 dan HD-6).^{40,41}

2) Beta-defensin (β -defensin)

Beta-defensin diproduksi oleh sel epitel dan mukosa sehingga melindungi tubuh yang terpapar langsung mikroba seperti saluran pernapasan, usus, kulit, termasuk mukosa mulut. β -defensin memainkan peran penting dalam rongga mulut sebagai pertahanan pertama melawan infeksi mikroba.⁴⁰

Sampai saat ini, terdapat empat macam human beta defensin (HBDs) yaitu HBD-1-4 yang mempunyai efek antimikroba terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif. Human Beta-Defensin 2 (H β D 2) dapat ditemukan pada gingiva, lidah, kelenjar saliva, mukosa, dan seluruh jaringan epitel termasuk dalam rongga mulut. Ekspresi HBD-1-3 ditemukan pada saliva, sedangkan HBD-4 lebih dominan ditemukan sel epitel sistem pernapasan dan epitel lambung manusia.^{14,18}

3) Teta-defensin (θ -defensin)

Tipe defensin ini terdapat pada primata, sedangkan pada manusia tidak teraktivasi akibat proses mutasi.⁴³

b. Histatin

Fungsi histatin adalah sebagai buffer, penyembuhan luka, anti candida, anti virus, anti bakteri, dan keseimbangan pembentukan mineral. Kemampuan histatin dalam menghambat infeksi jamur dapat diamati pada pasien yang menderita xerostomia, karena mereka paling rentan terkena infeksi.⁴⁴

c. Mucin

Musin merupakan komponen utama pembentuk mucus yang memberikan perlindungan penting pada jaringan mulut yang mengalami kekeringan. Pada rongga mulut, penurunan saliva dikaitkan dengan peningkatan insiden kandidiasis yang dapat menyebabkan penurunan kadar mucin saliva.⁴⁵

d. Protein kaya prolin

PRPs berperan dalam pembentukan pelikel email yaitu sebuah film tipis yang dibentuk oleh *binding salivary protein* ke permukaan email gigi. Oleh karena itu, PRPs berfungsi sebagai bagian dari lapisan protein pelindung yang menutupi permukaan gigi sehingga memiliki domain terfosfolirasi yang memiliki afinitas tinggi untuk hidroksiapatit. PRPs juga telah dibuktikan memiliki aktivitas antibakteri seperti histatin.⁴⁶

e. Cathelicidin

Cathelicidin pada manusia hanya mempunyai satu tipe yaitu human cathelicidin antimicrobial protein 18 (hCAP18). Human cathelicidin antimicrobial protein 18 (hCAP18) diproses oleh proteinase 3 di neutrofil untuk melepaskan bentuk aktifnya yaitu LL-37.⁴¹

LL37/hCAP18 memiliki kemampuan sebagai antimikroba yang kuat terhadap banyak bakteri gram negatif dan positif, jamur, virus dan parasit. LL37/hCAP18 menetralkan bakteri dengan sangat cepat dengan membentuk saluran ionik di membran sel mikroorganisme dan dengan kemampuan untuk mengikat LPS membran bakteri.⁴⁷

f. Aglutinin

Salivary agglutinin (SAG) merupakan glikoprotein yang dikodekan oleh Deleted in Malignant Brain Tumours 1 gene dan banyak terdapat dalam

saliva manusia. SAG mengagregate bakteri dan virus sehingga mendorong pembersihannya dari rongga mulut. Mukosa yang melapisi rongga mulut mengandung sel dendritik dan sel langerhans yang dapat mengatur imunitas dan homeostasis.⁴⁸

g. Laktoferin

Laktoferin merupakan protein anti bakteri non enzimatis yang tersebar luas di cairan tubuh seperti saliva. Laktoferin disekresikan oleh sel serous kelenjar saliva mayor dan minor yang mampu melakukan aktivitas antibakteri melalui pengikatan langsung bakteri ke laktoferin. Selain itu, laktoferin telah menunjukkan aktivitas antivirus, antijamur dan anti-parasit yang kuat, terhadap spektrum spesies yang luas.⁴⁹

h. Cystatin

Cystatin merupakan protein yang fungsi utamanya dalam saliva untuk memberi perlindungan rongga mulut dengan menghambat protease sistein.⁵⁰

2.2.4. Alfa Defensin dan Beta Defensin

Defensin merupakan peptida yang terdiri atas 28-44 asam amino dengan tiga ikatan disulfida. Defensin banyak terdapat pada sel dan jaringan yang terlibat dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi yaitu keratinosit, monosit, makrofag, neutrofil, sel Paneth, atau sel epitel mukosa dari rongga mulut, sistem respirasi, dan pencernaan.⁴⁰

Alfa-defensin mempunyai 29-35 residu asam amino dengan pola ikatan disulfida 1-6, 2-4, dan 3-5. Alfa-defensin manusia diproduksi terutama oleh neutrofil sehingga dikenal sebagai peptida neutrofil manusia 1-4 (HNP-1, HNP-2, HNP-3, dan HNP-4) dan dua alfa-defensin lainnya banyak terdapat pada sel paneth berperan dalam mekanisme pertahanan tubuh di usus halus serta pada sel epitel saluran urogenital disebut human defensin 5 dan 6 (HD-5 dan HD-6).^{38,39} Alfa defensin terdeteksi dalam saliva dan meningkat pada individu yang mengalami inflamasi pada rongga mulutnya.⁵¹

Beta-defensin terdiri atas 36-42 rangkaian asam amino dengan ikatan disulfida 1-5, 2-4, 3-6. Beta-defensin diproduksi oleh sel epitel dan mukosa sehingga melindungi tubuh yang terpapar langsung mikroba seperti saluran pernapasan, usus, kulit, termasuk mukosa mulut. β -defensin memainkan peran penting dalam rongga mulut sebagai pertahanan pertama melawan infeksi mikroba.³⁸ Sampai saat ini, terdapat empat macam human beta defensin (HBDs) yaitu HBD-1-4 yang mempunyai efek antimikroba terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif. Ekspresi HBD-1-3 ditemukan pada saliva, sedangkan HBD-4 lebih dominan ditemukan sel epitel sistem pernapasan dan epitel lambung manusia.^{14,18}

2.2.5. Human Beta Defensin 2 (HBD-2)

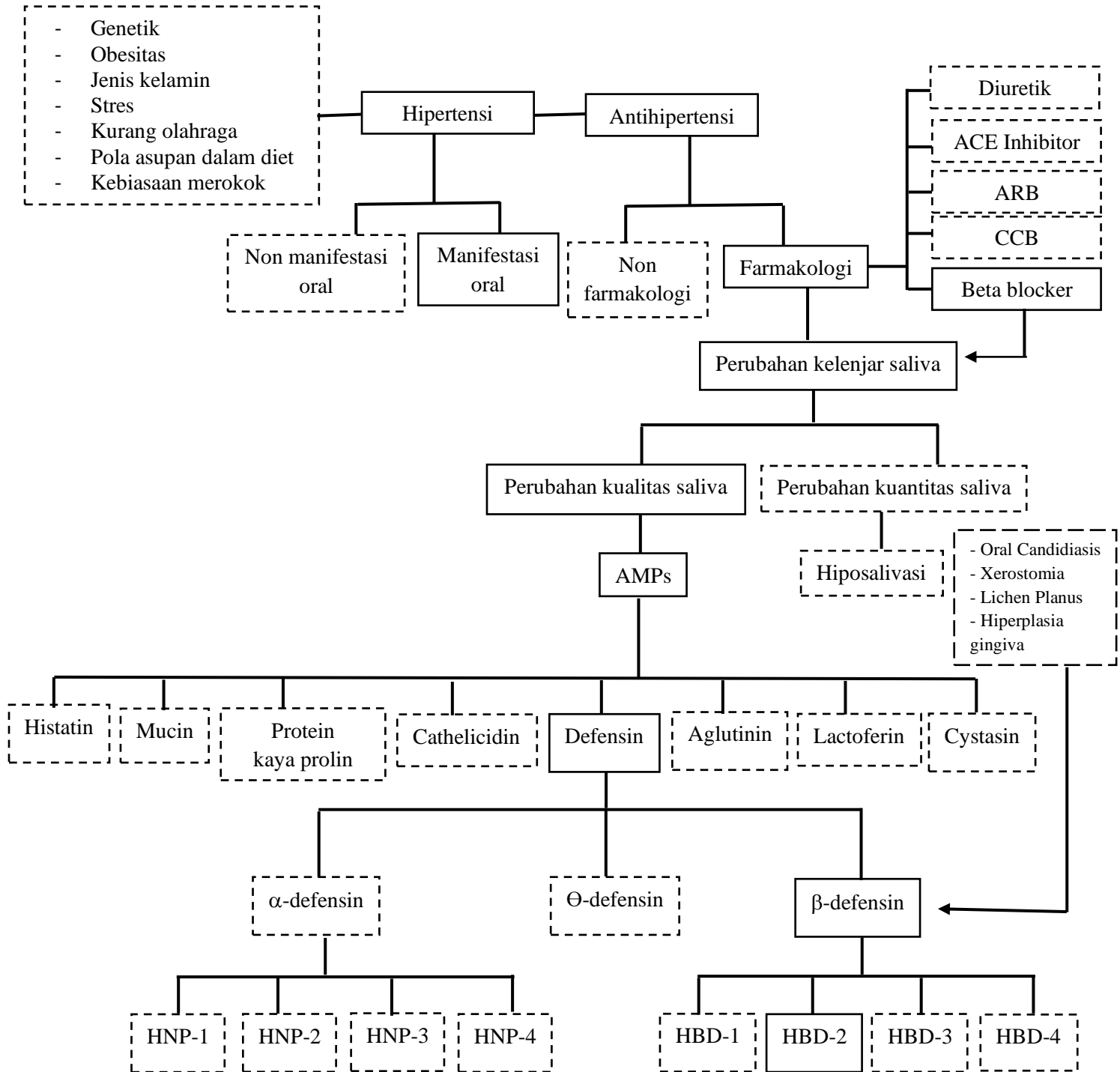
Human Beta-Defensin 2 (HBD 2) dapat ditemukan pada gingiva, lidah, kelenjar saliva, mukosa, dan seluruh jaringan epitel termasuk dalam rongga mulut. HBD 2 merupakan peptida golongan beta defensin yang ditemukan di dalam saliva yang berfungsi sebagai pencegahan terhadap kolonisasi bakteri patogen di dalam rongga mulut. HBD 2 adalah peptida antimikroba ampuh yang efektif melawan spektrum bakteri yang luas, termasuk bakteri Gram-positif, bakteri Gram-negatif, dan jamur. HBD 2 adalah chemotactic untuk Tcells, immature dendritic cells, mast cells and tumour necrosis factor-alpha (TNF- α)-primed neutrophils. Ekspresinya dalam air liur dapat meningkatkan tidak hanya kekebalan bawaan tetapi juga adaptif dari mukosa mulut.^{14,18}

Ketika bakteri berkolonisasi di dalam rongga mulut dan menyebabkan proses inflamasi, lesi tersebut menginduksi respon imun innate dan adaptif. Sel dalam lesi periapikal adalah makrofag, neutrofil, limfosit T dan B, osteoklas, osteoblas, dan fibroblast, yang mana sel tersebut mengekspresikan sejumlah besar sitokin proinflamasi, termasuk IL-6, IL-4, IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-12, IFN- γ . Komponen sitokin TNF- α , IL-8, dan IL-6 dalam saliva meningkat pada keadaan di mana bakteri banyak berkolonisasi. HBD-2

merupakan peptida yang muncul ketika terinduksi oleh mikroorganisme ataupun komponen sitokin proinflamasi TNF- α , IFN- γ , dan IL-1 β .^{14,18,42}

HBD-1 diekspresikan dan berperan dalam hambatan flora normal menjadi oportunistik tetapi aktivitas antibakteri, antivirus, dan anti jamur buruk, sedangkan HBD-2 dan HBD-3 diinduksi sebagai respon terhadap lipopolisakarida, mediator inflamasi, dan lebih efektif melawan semua hampir patogen. Namun, pada imunohistokimia telah dilakukan dalam sampel jaringan dari kista radikular, lichen planus, candidiasis menunjukkan bahwa hBD-2 diinduksi oleh peradangan terkait lichen-planus dan berperan dalam melindungi *Candida albicans*.⁴³

Kerangka Konsep



Ket:

Dikaji : _____

Tidak dikaji : - - - - -

Kerangka Teori

