

**MANFAAT KUNYIT (*Curcuma longa* Linn) DALAM MENGHAMBAT  
RESORPSI TULANG ALVEOLAR PADA PERIODONTITIS:  
*LITERATURE REVIEW***

**SKRIPSI**

*Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



**OLEH**

**LEA JEANE MANGGALATUNG**

**J011201033**

**DEPARTEMEN PERIODONSIA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2023**

**MANFAAT KUNYIT (*Curcuma longa* Linn) DALAM MENGHAMBAT  
RESORPSI TULANG ALVEOLAR PADA PERIODONTITIS:  
*LITERATURE REVIEW***

**SKRIPSI**

*Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

**OLEH**

**LEA JEANE MANGGALATUNG**

**J011201033**

**DEPARTEMEN PERIODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2023**

**HALAMAN PENGESAHAN**

Judul : Manfaat Kunyit dalam Menghambat Resorpsi Tulang Alveolar  
pada Periodontitis: Literature Review  
Oleh : Lea Jeane Manggalatung/J011201033

**Telah Diperiksa dan Disahkan  
Pada Tanggal 2 November 2023**

**Oleh:**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**Pembimbing**



**Prof. Dr. Andi Mardiana Adam, drg., M.S.**

**NIP. 195510211985032001**

**Mengetahui,**

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi**

**Universitas Hasanuddin**



**Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D**

**NIP. 198102152008011009**

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

Nama : Lea Jeane Manggalatung  
NIM : J011201033  
Judul Skripsi : Manfaat Kunyit dalam Menghambat Resorpsi Tulang Alveolar pada Periodontitis: *Literature Review*

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 2 November 2023

Koordinator Perpustakaan FKG UNHAS



Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

## PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Lea Jeane Manggalatung

NIM : J011201033

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “Manfaat Kunyit dalam Menghambat Resorpsi Tulang Alveolar pada Periodontitis: *Literature Review*” adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiat dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi. Saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini sebagian atau keseluruhannya merupakan plagiat dari orang lain.

Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan semestinya.

Makassar, 2 November 2023



Lea Jeane Manggalatung

NIM. J021201033

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat dan kasih karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Manfaat Kunyit dalam Menghambat Resorpsi Tulang Alveolar pada Periodontitis: Literature Review**”

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi pada Fakultas Kedokteran gigi Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari banyak hambatan dalam penyusunan skripsi ini, namun berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universita Hasanuddin sekaligus Penasehat Akademik penulis atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama perkuliahan.
2. **Prof. Dr. Andi Mardiana Adam, drg., M.S.** selaku dosen pembimbing skripsi yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan, ilmu, arahan, nasihat serta dukungan kepada penulis selama penyusunan skripsi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
3. **Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes.** dan **Supiaty, drg., M.Kes.** selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, masukan, arahan dan koreksi dalam proses penyusunan skripsi ini.
4. Ibu tercinta **Junita Ranteta'dung** dan Ayah **David** yang tidak henti-hentinya mendoakan, serta memberikan bimbingan dan dukungan dalam bentuk moril maupun materiil yang tidak dapat tergantikan dengan apapun dan selalu memberikan yang terbaik untuk anak-anaknya.
5. Kakak-kakak tersayang **Rima Rizky Manggalatung** dan **Yosua Randa Manggalatung** atas segala doa dan dukungan dalam bentuk moril maupun materiil yang senantiasa diberikan selama penulis menempuh pendidikan.

6. Oma terkasih **Ludia Kombong Datu'** atas segala kasih dan perhatian yang diberikan selama penulis menempuh pendidikan.
7. Sahabat-sahabat terkasih **Shela, Audrey, Nala, Dini, Nisa, Sisil, dan Roy** yang selalu membantu, memberikan motivasi dan dukungan selama menempuh pendidikan bersama.
8. Teman-teman, adik-adik dan kakak-kakak **PMK FK-FKG Unhas** yang tidak dapat disebutkan satu per satu atas doa, bimbingan dan dukungan yang senantiasa diberikan selama ini.
9. Teman-teman **Artikulasi 2020** yang tidak dapat disebutkan satu per satu atas segala dukungan dan motivasi yang diberikan selama ini.
10. Semua **keluarga dan teman-teman** yang tidak dapat disebutkan satu per satu atas dukungan dalam proses penyelesaian skripsi maupun pendidikan.
11. Seluruh **Dosen, Staf Akademik, Staf Tata Usaha, dan Staf Perpustakaan** Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin atas bantuannya dalam penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, dengan kerendahan hati, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik. Semoga penulisan skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan masyarakat luas serta berguna untuk perkembangan ilmu kedokteran gigi.

Makassar, 2 November 2023

Penulis

## ABSTRAK

### **Manfaat kunyit (*Curcuma longa Linn*) dalam Menghambat Resorpsi Tulang Alveolar pada Periodontitis: *Literature Review***

Lea Jeane Manggalatung

Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

**Latar belakang:** Resorpsi tulang alveolar adalah proses fisiologis yang dapat menjadi kunci terjadinya suatu kelainan, umumnya sebagai manifestasi oral proses inflamasi pada progress periodontitis. Beberapa agen herbal dipercaya dapat membantu mengurangi proses inflamasi pada periodontitis, salah satunya adalah kunyit (*Curcuma longa Linn*). Senyawa kurkumin pada kunyit memiliki manfaat biologis yang banyak bagi tubuh, di samping itu masih terdapat kekurangan pada kunyit yaitu penyerapannya yang rendah saat dicerna. Oleh karena itu, dikembangkan agen *chemically modified curcumin* (cmc2.24) yang dikatakan memiliki efikasi lebih tinggi dibandingkan senyawa kurkumin alami. **Metode:** Pencarian artikel ilmiah berbasis internet untuk mengidentifikasi berbagai pustaka yang membahas mengenai *chemically modified curcumin* dalam menghambat resorpsi tulang alveolar pada periodontitis. **Hasil:** CMC2.24 mampu menurunkan NF- $\kappa$ B dan p38 MAPK secara signifikan sehingga terjadi penurunan sitokin pro-inflamasi dan MMP. Analisis radiografi menunjukkan perawatan dengan CMC2.24 mengurangi resorpsi tulang alveolar.

**Kata kunci:** Kurkumin, CMC2.24, mediator inflamasi, resorpsi tulang alveolar, periodontitis

## ABSTRACT

### **Benefits of turmeric (*Curcuma longa Linn*) in inhibiting alveolar bone resorption in periodontitis: *A literature review***

Lea Jeane Manggalatung

Student of the Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

**Objective:** Alveolar bone resorption is a physiological process that can be the key to the occurrence of a pathological condition, generally as an oral manifestation of the inflammatory process in periodontitis. Several herbal agents are believed to help reduce the inflammatory process in periodontitis, one of which is turmeric (*Curcuma longa Linn*). The curcumin compound in turmeric has many biological benefits for the body, still there is a drawback in turmeric, namely its low absorption in digestive system. Therefore, a chemically modified curcumin (cmc2.24) agent was developed which said to have higher efficacy than natural curcumin compounds. **Methods:** Internet-based scientific article research to identify various literature that discusses chemically modified curcumin in inhibiting alveolar bone resorption in periodontitis. **Result:** CMC2.24 was able to reduce NF- $\kappa$ B and p38 MAPK significantly resulting in a decrease of pro-inflammatory cytokines and MMPs. Radiographic analysis showed that treatment with CMC2.24 reduced alveolar bone resorption.

**Keywords:** Curcumin, CMC2.24, inflammatory mediators, alveolar bone resorption, periodontitis

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	Error! Bookmark not defined.
SURAT PERNYATAAN .....	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN .....	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR .....	vi
ABSTRAK .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penulisan .....	5
1.4 Manfaat Penulisan .....	5
BAB II .....	7
TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1. Jaringan periodontal .....	7
2.2. Periodontitis .....	17
2.3. Kunyit ( <i>Curcuma longa</i> Linn) .....	26
BAB III .....	30
METODE PENULISAN .....	30
3.1 Jenis penulisan .....	30
3.2. Sumber penulisan .....	31
3.3 Kriteria inklusi dan eksklusi .....	31
3.4. Alur penulisan .....	31
BAB IV .....	32
PEMBAHASAN .....	32
4.1. Analisis Sintesa Jurnal .....	32
4.2. Analisis Persamaan Jurnal .....	50

4.3. Analisis Perbedaan Jurnal .....	50
<b>BAB V .....</b>	<b>51</b>
<b>PENUTUP .....</b>	<b>51</b>
5.1. Kesimpulan .....	51
5.2. Saran .....	51
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>52</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Strukur jaringan periodontal.....	7
<b>Gambar 2.2</b> Tiga bagian gingiva.....	9
<b>Gambar 2.3</b> <i>Interdental papilla</i> .....	10
<b>Gambar 2.4</b> Hilangnya <i>interdental papilla</i> .....	10
<b>Gambar 2.5</b> Ligamen periodontal pada gigi berakar tunggal.....	14
<b>Gambar 2.6</b> Perawatan regeneraif periodontal.....	25
<b>Gambar 2.7</b> Struktur molekul CMC2.24.....	29

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1</b> Klasifikasi penyakit periodontal dan peri-implan tahun2017.....	20
<b>Table 4.1</b> Analisis Sintesa Jurnal.....	31

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit periodontal merupakan reaksi inflamasi yang menyebabkan degenerasi jaringan pendukung gigi, yaitu gusi, ligamen periodontal, sementum, dan tulang alveolar.<sup>1</sup> Menurut WHO, 10-15% populasi dunia menderita penyakit periodontal yang sudah parah.<sup>1</sup> Nazir MA mengatakan 20-50% populasi global secara umum menderita penyakit periodontal dan prevalensinya meningkat pada individu berusia 60-69 tahun.<sup>2</sup> US National Institutes of Health (NIH) melaporkan bahwa karies dan penyakit periodontal menyerang setidaknya 3,5 juta orang di dunia dan umumnya dapat dicegah serta mudah ditangani jika diketahui dengan cepat.<sup>3</sup>

Penyakit periodontal merupakan penyakit inflamasi kronis pada jaringan pendukung gigi dan ditandai dengan hilangnya ligamen periodontal serta destruksi tulang alveolar.<sup>2</sup> Istilah penyakit periodontal meliputi berbagai kondisi inflamasi kronis dari gingiva, tulang, dan ligamen.<sup>4</sup> Penyakit periodontal dimulai dengan gingivitis yaitu inflamasi terlokalisir gingiva yang diinisiasi oleh bakteri pada plak gigi (*plaque-induced gingivitis*).<sup>4</sup> Periodontitis kronis merupakan akibat dari gingivitis yang tidak ditangani sehingga menyebabkan hilangnya gingiva, ligamen periodontal, dan tulang alveolar yang membentuk sebuah *pocket*.<sup>4</sup> Periodontitis agresif merupakan bentuk periodontitis yang memiliki progres sangat cepat ditandai dengan hilangnya perlekatan dan destruksi tulang alveolar yang cepat.<sup>5</sup> WHO mengatakan prevalensi periodontitis pada orang dewasa sebesar 36-63% di negara berkembang dan 14-47% di negara maju.<sup>6</sup> Di Indonesia sendiri prevalensi periodontitis mencapai 74,1% menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2018.<sup>6</sup>

Periodontitis dan gingivitis umumnya disebabkan oleh plak yang menempel pada gigi.<sup>4</sup> Mikroorganisme yang diduga menyebabkan

periodontitis yaitu bakteri gram negatif, *spirochaete*, bahkan virus, namun tidak ada mikroorganisme yang kausatif secara individu melainkan membentuk kondisi disbiosis.<sup>4</sup> Periodontitis muncul saat terjadi ketidakseimbangan antara biofilm dan respon host yang menghasilkan penambahan sel inflamatori sehingga terjadi degradasi jaringan periodontal dan tulang.<sup>1,4</sup> Oleh karena itu, penurunan jumlah sel anti-inflamatori seperti neutrofil, limfosit, granulosit, dan sel anti-inflamatori lainnya akibat biofilm yang peristen menghasilkan keparahan resorpsi tulang alveolar oleh osteoklas dan degradasi *fiber* ligamen serta periodontitis kronis.<sup>1</sup>

Resorpsi tulang alveolar adalah proses fisiologis yang dapat menjadi kunci terjadinya suatu kelainan, umumnya sebagai manifestasi oral desktruksi tulang aleolar pada progres periodontitis.<sup>7</sup> Hal ini menjadikan pencegahan resorpsi tulang alveolar sebagai penuntun dalam menentukan perawatan.<sup>7</sup> Resorpsi tulang alveolar dapat terjadi pada periodontitis agresif dan kronis.<sup>8</sup> Secara radiografis terlihat pola kerusakan tulang yang berbeda, pola horizontal pada periodontitis kronis dan pola vertikal atau pola *arch shaped* yang khas pada periodontitis agresif.<sup>8</sup> Destruksi tulang alveolar terjadi secara bertahap dimulai dari gingivitis yang mengakibatkan *bone loss* kurang dari 15% hingga periodontitis tahap lanjutan yang mengakibatkan gigi menjadi goyang, bahkan hilang.<sup>1</sup>

Perawatan periodontitis mencakup perawatan inisial dan perawatan bedah.<sup>9</sup> Perawatan inisial berupa *home care* serta *scaling* dan *root planing* dimana klinisi memberikan edukasi pada pasien mengenai pentingnya menjaga kebersihan mulut yang dapat dilakukan sendiri di rumah, setelah kontrol biofilm sudah adekuat maka dilakukan *scaling* dan *root planing* oleh klinisi pada daerah yang memiliki kedalaman *pocket* lebih dari 5 mm.<sup>9</sup> Pada kasus periodontitis yang parah, tambahan antibiotik sistemik diindikasikan.<sup>9</sup> Pilihan lain untuk mengurangi bakteri adalah dengan agen kimia, contohnya klorheksidin.<sup>10</sup> Perawatan lainnya berupa perawatan bedah yang diindikasikan jika kedalaman *pocket* 6 mm atau lebih.<sup>9</sup> Perawatan bedah periodontal terdiri dari bedah resektif, bedah regeneratif, dan bedah

mukogingival.<sup>9</sup> Bedah resektif dilakukan pada area yang memiliki kedalaman *probing* yang dalam disertai destruksi vertikal tulang alveolar/*infrabony*.<sup>9</sup> Selama bedah resektif, *infrabony* dikurangi atau dieliminasi dengan osteotomi dan osteoplasti.<sup>9</sup> Setelah itu, jaringan gingiva diposisikan lebih apikal pada tinggi *alveolar crest* yang baru menghasilkan pengurangan kedalaman *probing*.<sup>9</sup> Pada area tanpa *infrabony* dilakukan resektif jaringan lunak.<sup>9</sup> Bedah resektif dapat menimbulkan kehilangan perlekatan pada gigi tetangga, namun hanya melibatkan sedikit area, hipersensitivitas dentin akibat permukaan akar yang terekspos, peningkatan mobilitas gigi yang transien, serta kehilangan papila interproksimal.<sup>9</sup> Hilangnya papila interproksimal dapat menyebabkan impaksi makanan, berpengaruh pada estetika, dan perubahan fonetik.<sup>9</sup> Prosedur bedah lain yang dapat dilakukan adalah bedah regeneratif yang bertujuan untuk membentuk kembali jaringan periodontal yang hilang.<sup>9</sup> Tujuan khususnya meningkatkan perlekatan gigi dengan periodontum dan menginduksi pembentukan tulang menggunakan *bone graft* dan *barrier membranes*.<sup>9</sup> Terdapat juga bedah mukogingiva yang dilakukan setelah perawatan inisial jika masih terdapat deformitas mukogingiva.<sup>9</sup>

Perawatan mekanik berupa *scaling* dan *root planing* terkadang tidak cukup untuk menghilangkan semua patogen penyebab periodontitis di dalam jaringan lunak dan area yang sulit dijangkau instrumentasi, seperti furkasi dan cekungan.<sup>11</sup> Oleh karena itu, beberapa peneliti berpendapat bahwa *scaling* dan *root planing* perlu disertai pemberian antibiotik baik secara lokal maupun sistemik.<sup>11</sup> Pemberian antibiotik secara lokal menunjukkan perubahan signifikan, terutama pada area yang tidak dapat dilakukan instrumentasi.<sup>11</sup> Administrasi lokal antibiotik pada *pocket* periodontal mempertahankan konsentrasi obat yang adekuat pada area yang diaplikasikan serta meminimalisir paparan tubuh terhadap obat.<sup>11</sup> Antibiotik yang sering digunakan secara lokal antara lain tetrasiklin, ofloksasin, dan klindamisin.<sup>11</sup> Namun, antibiotik memiliki keterbatasan serta efek samping, salah satunya resistensi patogen terhadap antibiotik.<sup>11,12</sup> Oleh karena itu,

dilakukan pencarian berlanjut agen alternatif lain yang lebih aman.<sup>12</sup> Isolasi *phytochemical* dari tanaman dipertimbangkan menjadi alternatif agen kimia sintetik, salah satunya kunyit (*Curcuma longa Linn*).<sup>12</sup>

Beberapa agen herbal dipercaya dapat membantu mengurangi proses inflamasi pada periodontitis, salah satunya adalah kunyit (*Curcuma longa Linn*).<sup>13</sup> Kunyit merupakan tanaman herbal dari famili *ginger* yang memiliki manfaat bagi kesehatan.<sup>14</sup> Kunyit (*Curcuma longa Linn*) bersifat *non-toxic* dan *non-mutagenic*, anti-inflamasi, anti-karsinogenik, antioksidan, anti-koagulan, antimutagenik, antidiabetik, antifungal, antibakteri, antivirus, antiulser, *hypercholesterolemia*, hipotensif dan kardioprotektif. Selain itu, kelebihan lain dari kunyit (*Curcuma longa Linn*) adalah tidak adanya efek samping bahkan jika dikonsumsi pada dosis tinggi.<sup>14</sup> Kunyit (*Curcuma longa Linn*) dipercaya dapat menghambat resorpsi tulang dengan menstimulasi apoptosis sel.<sup>14</sup> Beberapa tahun belakangan kunyit (*Curcuma longa Linn*) populer digunakan sebagai terapi tambahan *scaling* dan *root planing* dalam perawatan periodontitis dan memperbaiki defek tulang.<sup>12</sup>

Kurkumin (*Curcuma longa Linn*) natural merupakan senyawa polifenol hidrofobik campuran tiga curcuminoid yang terkandung dalam tanaman herbal kunyit (*Curcuma longa Linn*) dengan jumlah komponen terbanyak yaitu 80% dengan berbagai manfaat biologis.<sup>15,16</sup> Salah satu modifikasi kurkumin natural yang sedang dikembangkan khususnya di bidang kedokteran gigi adalah *chemically-modified curcumin 2.24* (CMC 2.24).<sup>17</sup> CMC 2.24 adalah suatu senyawa kurkumin fenil amina karbonil yang menggabungkan situs aktif pengikatan ion logam ( $\text{Ca}^{2+}$  dan  $\text{Zn}^{2+}$ ) dan berbeda dari kurkumin natural, senyawa ini adalah senyawa triketon.<sup>17</sup> Wang HH et al mengatakan bahwa CMC 2.24 lebih efisien dalam menghambat resorpsi tulang alveolar, hal yang sama juga dikatakan oleh Li Y et al dalam *review* bahwa efek anti-inflamasi CMC 2.24 lebih tinggi.<sup>16,18</sup>

Kurkumin sebagai antiinflamasi berperan dalam regulasi molekul seperti faktor transkripsi, sitokin, protein kinase, molekul adesi, status

redoks, dan enzim-enzim yang berperan dalam proses inflamasi.<sup>14</sup> *Tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) merupakan mediator inflamasi yang membantu proses osteoklas secara tertentu pada osteolysis pada periodontitis.<sup>7</sup> (TNF- $\alpha$ ) diregulasi dari aktivasi faktor transkripsi, *nuclear factor* (NF)-  $\kappa$ B.<sup>14</sup> Kurkumin ditunjukkan dapat menurunkan regulasi aktivasi (NF)-  $\kappa$ B sehingga proses inflamasi pada destruksi tulang alveolar pada periodontitis dapat terhambat.<sup>14</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Mohammad Chenar et al mengenai sifat antioksidan kurkumin menunjukkan bahwa kurkumin mengurangi stres oksidatif pada periodontitis.<sup>12</sup> Siddharath et al mengatakan bahwa kurkumin dapat digunakan sebagai alternatif klorheksidin karena efek antiinflamasi dan antibakterialnya.<sup>19</sup>

Berdasarkan uraian di atas maka penulis tertarik untuk melakukan sebuah kajian literatur yang membahas mengenai manfaat anti-inflamasi dari modifikasi kunyit (*Curcuma longa Linn*) berupa *chemically-modified curcumin* CMC2.24 dalam menghambat resorpsi tulang alveolar pada periodontitis.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah modifikasi kunyit (*Curcuma longa Linn*) berupa *chemically modified-curcumin* CMC2.24 dapat menghambat terjadinya resorpsi tulang alveolar pada periodontitis?

## **1.3 Tujuan Penulisan**

Penulisan ini bertujuan untuk mengetahui manfaat modifikasi kunyit (*Curcuma longa Linn*) berupa *chemically-modified curcumin* CMC2.24 dalam menghambat terjadinya resorpsi tulang alveolar pada periodontitis.

## **1.4 Manfaat Penulisan**

### **1.4.1 Manfaat pengembangan ilmu**

1. Menambah pengetahuan tentang penggunaan *chemically-modified curcumin* CMC2.24 yaitu modifikasi kunyit (*Curcuma longa Linn*) dalam menghambat resorpsi tulang alveolar.

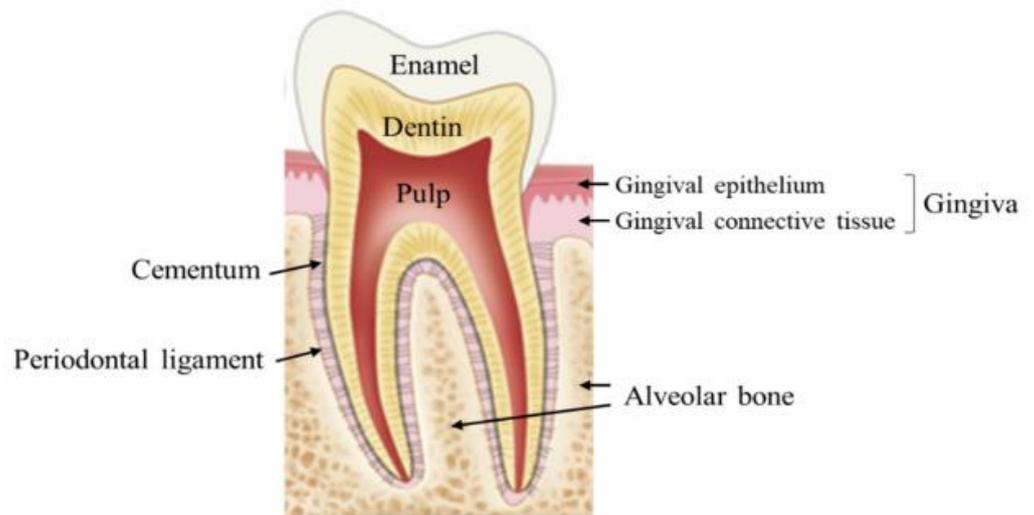
#### 1.4.1 Manfaat praktis

1. Dapat mendukung teori dan beberapa penelitian yang memperlihatkan penggunaan *chemically-modified curcumin* CMC2.24 yaitu modifikasi bahan alami kunyit (*Curcuma longa Linn*) sebagai penghambat resorpsi tulang alveolar.
2. Dapat menjadi salah satu referensi yang menganalisis penggunaan *chemically-modified curcumin* CMC2.24 yaitu modifikasi bahan alami kunyit (*Curcuma longa Linn*) sebagai penghambat resorpsi tulang alveolar.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Jaringan periodontal

Jaringan periodontal terdiri dari beberapa jaringan, yaitu gingiva, ligamen periodontal, sementum, serta tulang alveolar. Tiap komponen periodontum berbeda dalam segi lokasi, penyusun, komposisi biokimia, dan komposisi kimia, namun berfungsi sebagai satu unit. Fungsi utama jaringan periodontal adalah memberi perlekatan pada gigi dengan tulang rahang dan menjaga integritas permukaan mukosa rongga mulut. Fungsi lainnya antara lain memberi proteksi pada saraf, pembuluh darah, dan gigi, serta melindungi struktur di bawahnya dari mikroba oral.<sup>20,21,22</sup>



**Gambar 2.1** Struktur jaringan periodontal.

**Sumber:** Cho Y., Kim K., Lee Y., Ku Y., Seol Y. Periodontal wound healing and tissue regeneration: A narrative review. *Pharmaceuticals* 2021; 12(456): 1.

#### 2.1.1. Gingiva

Pada orang dewasa, gingiva yang normal menutupi tulang alveolar dan akar gigi hingga *cementoenamel junction* (CEJ).<sup>20,21</sup> Gingiva melindungi tulang alveolar dari stimuli eksternal seperti mikroba atau tekanan mekanik.<sup>20,22</sup> Secara anatomi gingiva dibagi menjadi *marginal gingiva*, *attached gingiva*, dan *interdental gingiva*.

a. *Marginal gingiva*<sup>20,21</sup>

*Marginal gingiva* atau *unattached gingiva* merupakan terminologi yang digunakan pada gingiva yang berbatasan langsung dengan gigi. Pada beberapa kasus, *marginal gingiva* dan *attached gingiva* dibatasi oleh penurunan dangkal yang disebut *free gingival groove*. *Marginal gingiva* umumnya berukuran sekitar 1 mm dan membentuk dinding sulkus gingiva. *Marginal gingiva* berwarna merah muda, permukaan yang tumpul, dan konsistensinya padat.

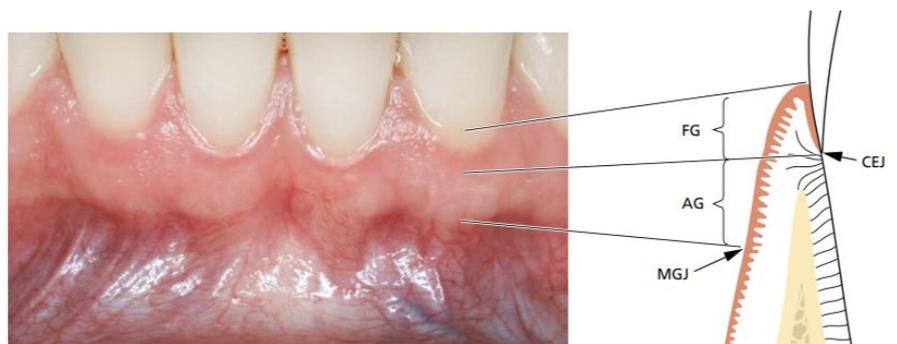
*Marginal gingiva* umumnya berbentuk bulat sedemikian rupa sehingga terbentuk suatu invaginasi atau sulkus di antara gigi dengan gingiva. Pada gingiva normal, kedalaman sulkus bervariasi, antara lain 1.8 mm, 1.5 mm, dan 0.69 mm. Saat probe periodontal diinsersikan ke dalam sulkus mengarah ke CEJ, gingiva akan terpisah dari gigi dan membentuk "*gingival pocket*". Oleh karena itu, gingiva yang sehat tidak memiliki "*pocket*" tetapi berkontak dengan permukaan enamel.

b. *Attached gingiva*<sup>20,21</sup>

*Attached gingiva* merupakan lanjutan dari marginal gingiva dengan batas koronal *free gingival groove* atau bidang horizontal CEJ. Gingiva ini bersifat kuat, elastis, berwarna *coral pink* dan terikat erat dengan periosteum tulang alveolar. Permukaan *attached gingiva* memiliki

beberapa penurunan yang disebut “*stippling*” sehingga terlihat seperti kulit jeruk.

Lebar *attached gingiva* fasial bervariasi pada area yang berbeda dalam rongga mulut. Gigi insisivus memiliki *attached gingiva* terbesar yaitu sekitar 3.5 hingga 4.5 mm pada maksila dan 3.3 hingga 3.9 mm pada mandibula, sedangkan gigi-gigi posterior cenderung memiliki *attached gingiva* yang lebih sempit yaitu 1.9 mm pada gigi premolar pertama maksila dan 1.8 mm pada premolar pertama mandibula. Hasil penelitian mengatakan bahwa lebar gingiva akan meningkat seiring pertambahan usia.



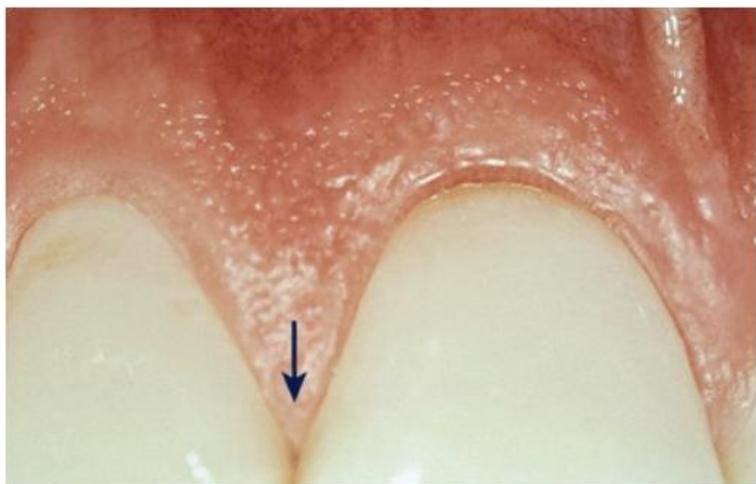
**Gambar 2.2** Tiga bagian gingiva: *Free Gingiva* (FG), *Attached Gingiva* (AG), *Interdental Gingiva*. *Mucogingival junction* memisahkan antara gingiva dengan mukosa.

**Sumber:** Berglundh T., Giannobile WV., Lang NP., Sanz M. Lindhe’s Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 7<sup>th</sup> ed. India: John Wiley & Sons. 2022: 3.

c. *Interdental gingiva (interdental papilla)*<sup>20,21</sup>

*Interdental gingiva* merupakan gingiva yang terdapat pada jarak interproksimal gigi. Bentuknya berupa piramid maupun seperti “*col*”. Bentuk interdental gingiva bergantung pada ada tidaknya titik kontak antara gigi, jarak antara titik kontak dengan dengan *crest alveolar*, dan ada tidaknya resesi.

Permukaan fasial dan lingual cenderung rata menuju area interproksimal, sedangkan permukaan mesial dan distal cenderung sedikit cekung. Batas lateral dan ujung *papilla interdental* dibentuk oleh *marginal gingiva* gigi yang berkontak dan bagian tengahnya terdapat *attached gingiva*. Apabila terdapat diastema, gingiva akan menutupi tulang interdental membentuk permukaan halus dan membulat tanpa *interdental papilla*.



**Gambar 2.3** *Interdental papilla* dengan bagian tengah yang dibentuk oleh *attached gingiva*. Bentuk *papilla* bervariasi menurut dimensi *embrasure* gigi.

**Sumber:** Newman MG., Takei HH., Klokkevold PR., Carranza FA. Newman and Carranza's Clinical Periodontology. 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier. 2019: 188.



**Gambar 2.4** Hilangnya interdental papilla tanpa adanya kontak proksimal gigi.

**Sumber:** Newman MG., Takei HH., Klokkevold PR., Carranza FA. Newman and Carranza's Clinical Periodontology. 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier. 2019: 189.

### 2.1.2. Sementum

Dari ketiga jaringan keras pada gigi manusia, sementum merupakan jaringan yang terakhir yang ditemukan dengan jangka waktu lama setelah ditemukannya enamel dan dentin. Hal ini terjadi karena ukurannya yang kecil dan hubungan anatomisnya sangat dekat dengan akar gigi.<sup>23</sup> Sementum merupakan jaringan mesenkim terkalsifikasi yang bersifat avaskular menutupi akar gigi dan terkadang menutupi sedikit mahkota gigi. Sementum tidak memiliki pembuluh darah, pembuluh limfe, saraf, serta tidak melalui resorpsi dan remodeling fisiologis, namun dikarakteristikan dengan deposisi berkelanjutan sepanjang hidup.<sup>20,21</sup>

Dua tipe utama sementum adalah aseluler dan seluler. Keduanya mengandung matriks interfibril terkalsifikasi dan fibril kolagen. Sumber utama fibril kolagen adalah serabut *Sharpey* yaitu bagian yang melekat pada serabut utama ligamen periodontal. Sementum aseluler merupakan sementum awal yang terbentuk dan

menutupi kira-kira 1/3 servikal hingga setengah akar gigi serta tidak memiliki sel. Sementum ini terbentuk sebelum gigi mencapai bidang oklusal dengan ketebalan 30 hingga 230  $\mu\text{m}$ .<sup>20</sup> Struktur sementum aseluler banyak disusun oleh serabut *Sharpey* yang memiliki fungsi untuk mempertahankan gigi. Sementum aseluler juga tersusun atas serabut kolagen terkalsifikasi. Sementum seluler merupakan sementum yang terbentuk setelah gigi mencapai bidang oklusal berbentuk lebih irregular dan mengandung sel (sementosit) dalam lakuna yang berkominikasi satu dengan yang lain melalui *anastomosing canaliculi*. Beberapa bentuk sementum antara lain:<sup>20</sup>

- a. *Acellular afibrillar cementum* (AAC) umumnya ditemukan di bagian servikal enamel.
- b. *Acellular extrinsic fiber cementum* (AEFC) ditemukan pada bagian coronal dan tengah akar mengandung banyak serabut *Sharpey*. Sementum ini penting dalam menjaga perlekatan dan menghubungkan gigi dengan tulang alveolar. Dapat juga disebut sebagai “*attachment cementum*”.
- c. *Cellular mixed stratified cementum* (CMSC) berada pada 1/3 apikal gigi dan furkasi. CMSC dapat juga disebut “*reactive cementum*” karena bereaksi cepat terhadap tekanan mekanik.
- d. *Cellular intrinsic fiber cementum* (CIFC) ditemukan pada lacuna resorpsi dan dapat disebut sebagai “*reparative cementum*”.

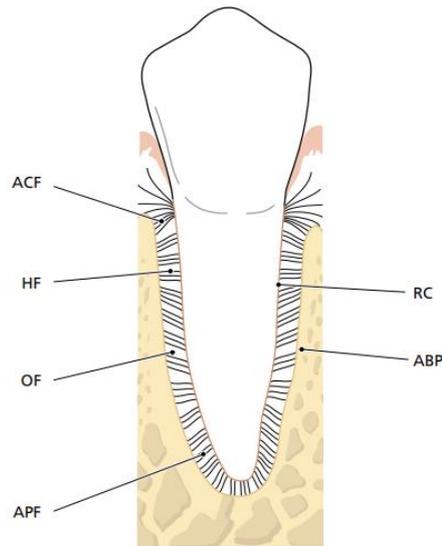
### 2.1.3 Ligamen periodontal

Ligamen periodontal merupakan jaringan ikat lunak kaya akan vaskularisasi yang mengelilingi akar gigi dan melekatkan gigi pada soket alveolar. Ligament periodontal sinambung dengan lamina propria pada gingiva dan dibatasi oleh serabut kolagen yang menghubungkan *crest alveolar* dengan akar (serabut *crest alveolar*).<sup>20,21</sup>

Ligamen periodontal berbentuk *hourglass* dan mengecil pada bagian tengah akar. Lebar ligament periodontal bervariasi tergantung spesies, usia, jarak dengan CEJ, dan fungsi. Adanya ligamen periodontal membantu tekanan yang didapat dari mastikasi atau kontak antar gigi disalurkan dan diserap oleh tulang alveolar. Ligamen periodontal juga berperan penting dalam mobilitas gigi. Serabut utama ligamen periodontal tersusun oleh enam kelompok yang berkembang seiring dengan perkembangan akar, yaitu serabut transeptal, *alveolar crest*, horizontal, apikal, dan *interradicular*.<sup>20,21</sup>

- a. Serabut transeptal memanjang secara interproksimal di atas *crest alveolar* dan menyatu dengan sementum gigi tetangganya. Serabut ini akan kembali terbentuk bahkan setelah destruksi tulang alveolar akibat penyakit periodontal. Serabut transeptal dapat terbilang merupakan bagian dari gingiva karena tidak memiliki perlekatan tulang.
- b. Serabut *crest alveolar* memanjang secara oblique dari sementum tepat di bawah *epitel junctional crest alveolar*. Serabut ini juga berjalan dari sementum menuju *crest alveolar* dan lapisan fibrosa periosteum yang menutupi tulang alveolar. Serabut *crest alveolar* berfungsi mencegah ekstrusi gigi dan menahan pergerakan lateral. Insisi serabut ini dalam bedah periodontal tidak meningkatkan mobilitas gigi kecuali telah terjadi kehilangan perlekatan.
- c. Serabut horizontal memanjang pada sudut kanan axis gigi dari sementum menuju tulang alveolar.
- d. Serabut oblique merupakan serabut terbesar ligamen periodontal yang memanjang dari sementum arah koronal menuju tulang. Serabut ini menahan dan mengubah beban mastikasi menjadi tekanan pada tulang alveolar.

- e. Serabut apikal menyebar secara irregular dari sementum menuju tulang pada bagian apikal soket. Serabut ini tidak ditemukan pada akar yang belum terbentuk sempurna.
- f. Serabut *interradicular* ditemukan pada gigi yang memiliki furkasi.



**Gambar 2.5** Ligamen periodontal pada gigi berakar tunggal: serabut *alveolar bone crest* (ACF), serabut horizontal (HF), serabut oblique (OF), serabut apikal (APF).

**Sumber:** Berglundh T., Giannobile WV., Lang NP., Sanz M. *Lindhe's Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 7<sup>th</sup> ed. India: John Wiley & Sons. 2022: 28.

#### 2.1.4 Tulang alveolar

Tulang alveolar merupakan bagian maksila dan mandibula yang membentuk dan mendukung soket gigi (alveoli). Tulang ini terbentuk saat gigi erupsi untuk memberikan perlekatan tulang dengan ligament periodontal; tulang ini akan hilang secara bertahap jika gigi sudah tidak ada. Walaupun tulang alveolar secara mikrostruktur dan seluler memiliki kesamaan dengan tulang lain di tubuh, fisiologi dan fungsi dental membuat tulang ini berbeda dari jaringan tulang lainnya. Tulang alveolar terbentuk dari sel yang

membentuk folikel gigi (untuk membentuk *alveolar bone proper*) dan sel independen dari folikel ini (untuk membentuk tulang alveolar). Bersama dengan sementum dan ligamen periodontal, *alveolar bone proper* memberi perlekatan pada gigi, fungsi utamanya yaitu mendistribusikan tekanan.<sup>20,21</sup>

Tulang alveolar adalah tulang yang bergantung pada gigi, oleh karena itu ukuran, bentuk, lokasi, dan fungsi gigi akan menentukan morfologi tulang alveolar itu sendiri. Tulang alveolar terdiri dari beberapa bagian, yaitu:<sup>20</sup>

- a. Lapisan luar tulang kortikal dibentuk oleh tulang haversian dan lamella tulang kompak.
- b. Dinding bagian dalam soket yang tipis disebut *alveolar bone proper* dilihat sebagai lamina dura dalam gambaran radiograf. Secara histologi dapat terlihat serangkaian bukaan yaitu lapisan cribriform.
- c. Trabekula kancellus di antara dua lapisan kompak sebagai tulang alveolar pendukung. Septum interdental terdiri dari tulang pendukung ditutupi oleh lapisan kompak.
- d. Sebagai tambahan, tulang rahang berisikan tulang basal yang letaknya apikal terhadap gigi namun tidak berhubungan.

Tulang alveolar merupakan jaringan ikat termineralisasi yang mengandung sekitar 23% komponen anorganik, 37% matriks organik, dan 40% air. Sama seperti tulang lain dalam tubuh, komponen anorganik utamanya adalah hidroksiapatit, kalsium, fosforus, hidroksil, sitrat, karbonat, dan sedikit sodium, magnesium, dan fluorin. Komponen organiknya terdiri atas elemen sel dan matriks organik dari kolagen tipe I dan protein non-kolagen. Tiga sel utama pada tulang alveolar adalah osteoblast, osteosit, dan osteoklas, namun terdapat juga *adiposity* dan endotel vaskular.

Secara fisiologis, tiga sel utama tersebut bertanggung jawab dalam dinamika jaringan tulang. Sel-sel tersebut berperan dalam siklus remodeling sebagai respon fisik, fungsi, dan kebutuhan.<sup>24</sup>

Osteoblast adalah sel mononuklear yang memiliki peran dalam deposisi tulang serta regulasi osteoklas resorpsi tulang selama mekanisme berlangsung. Sel ini memiliki sitoplasma yang kaya akan alkalin fosfat dan permukaannya memiliki reseptor untuk hormon paratiroid dan estrogen. Osteosit merupakan sel stellate yang membentuk jaringan interkoneksi proses sitoplasmik luas melalui kanalikuli dan ditempatkan di sekeliling kanal haversian. Proses sitoplastik terhubung melalui jarak interseluler dari connexin. Dikarenakan sifat dinamik tinggi dan kemampuan untuk remodel sebagai respon fisiologi, osteosit dalam tulang alveolar dianggap sebagai mekano-reseptor. Fungsi ini membantu osteoklas dan osteoblast dalam mekanisme resorpsi dan formasi.<sup>20,21</sup>

Osteoklas merupakan sel multinuklear yang besar. Secara morfologi, osteoklas berbentuk seperti *foam* dengan sitoplasma yang besar memberikan tampilan seperti vesikula sekretori dan vakuola dalam jumlah besar. Vakuola ini kaya akan asam fosfat dan berperan dalam transport ion, protein, dan vesikula sekretori yang memungkinkan fungsi fagosit pada area terlokalisir di tulang. Adanya *actin-vinculin-talin-containing clear zone* merupakan fitur unik osteoklas yang berperan aktif dalam resorpsi tulang. Ketika osteoblast berubah menjadi osteosit pasif, osteoklas dihilangkan melalui apoptosis pada penyelesaian fungsi resorpsi. Walaupun tulang alveolar secara konstan mengganti struktur internalnya, tulang ini memiliki bentuk tetap. Deposisi tulang oleh osteoblast diimbangkan dengan resorpsi oleh osteoklas selama remodeling dan renewal jaringan. Jumlah osteoblast akan berkurang seiring

dengan penambahan usia, namun tidak ada perubahan signifikan jumlah osteoklas yang dilaporkan.<sup>20,21</sup>

Remodeling adalah proses penting dalam perubahan bentuk tulang, pertahanan terhadap tekanan, penyembuhan luka, serta homeostasis kalsium dan fosfat dalam tubuh. Rangkaian resorpsi dan formasi tulang merupakan prinsip utama dimana tulang perlu melakukan remodeling sepanjang hidupnya. Remodeling tulang mencakup koordinasi aktivitas sel yaitu osteoblast dan osteoklas yang membentuk dan meresorpsi jaringan ikat tulang.<sup>20</sup>

Resorpsi tulang adalah proses yang secara morfologi berkaitan dengan tampilan erosi pada permukaan tulang (*lacuna Howship*) dan osteoklas. Osteoklas berasal dari jaringan hematopoietic dan dibentuk oleh gabungan sel mononuklear asinkronus. Saat osteoklas aktif, mereka akan membentuk pinggiran kasar dimana enzim hidrolitik akan disekresikan. Enzim ini mencerna komponen organik dalam tulang. Aktivitas osteoklas dan pinggiran kasar ini dapat dimodifikasi dan diregulasi oleh hormon seperti paratiroid dan kalsitonin yang memiliki reseptor pada membran osteoklas.<sup>24</sup>

## **2.2. Periodontitis**

### **2.2.1. Definisi periodontitis**

Terdapat empat tahap kesehatan jaringan periodontal yaitu: jaringan periodontal yang sehat, dengan struktur sehat tanpa tanda-tanda inflamasi; jaringan periodontal yang terawat, dengan periodontum yang sehat secara struktural maupun klinis; penyakit periodontal tetap, dengan reduksi periodontum; serta remisi penyakit periodontal dengan reduksi periodontum.<sup>25</sup>

Penyakit periodontal merupakan inflamasi kronis periodontum yang jika tidak ditangani akan menimbulkan

hilangnya ligamen periodontal dan tulang alveolar.<sup>2,26</sup> Hal ini menjadi penyebab utama kehilangan gigi akibat perlekatan yang tidak adekuat. Gingivitis dan periodontitis merupakan bentuk penyakit periodontal yang umumnya disebabkan oleh bakteri. Respon imun host juga dapat mempengaruhi proses penyakit ini.<sup>25</sup>

Periodontitis merupakan penyakit kronis multifaktoral akibat akumulasi plak dan ditandai dengan destruksi jaringan pendukung gigi, dimana kata ‘perio’ mengacu pada jaringan pendukung gigi, kata ‘dont’ yang artinya gigi, serta ‘titis’ yang artinya inflamasi.<sup>1</sup> Periodontitis terjadi akibat interaksi dinamis bakteri patogen spesifik, respon imun destruktif, dan faktor lingkungan seperti merokok. Fitur umum periodontitis mencakup inflamasi gingiva, kehilangan perlekatan, *alveolar bone loss* yang dilihat secara radiografi, kedalaman probing yang besar, mobilitas, *bleeding on probing*, serta migrasi patologis.<sup>1,9</sup>

### **2.2.2. Etiologi periodontitis**

Periodontitis diawali dengan akumulasi plak di sekitar gigi yang membentuk biofilm. Rongga mulut merupakan rumah bagi kurang lebih 700 spesies bakteri. Formasi dan maturasi berbagai spesies bakteri pada permukaan gigi melalui interaksi intergen menghasilkan biofilm supragingiva (di atas gingiva) maupun subgingiva (di bawah gingiva). *Fusobacterium nucleatum*, yaitu bakteri anaerob berperan penting dalam membantu maturasi kolonisasi spesies dengan faktor virulensi. Maturasi dan pergantian komposisi mikroba ini memengaruhi patogenesitas biofilm dimana mikroba yang memiliki metabolisme tinggi berfungsi sebagai mikroba interaktif. *F. nucleatum* menginisiasi perubahan lingkungan melalui hipoksia yang dapat mendukung kolonisasi bakteri anaerob. Efek hipoksia yang ditimbulkan tidak hanya

mengubah komposisi biofilm, namun juga berperan dalam terjadinya inflamasi.<sup>27,28,29</sup>

Sampel plak subgingiva dari pasien periodontitis maupun individu non-periodontitis bervariasi. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, dan *Treponema denticola* (red complex) dibuktikan bakteri yang erat kaitannya dengan penyakit periodontal. Penelitian lainnya menyebutkan bahwa *P. gingivalis*, *T. denticola*, dan *Filifactor alocis* merupakan spesies bakteri yang banyak terdapat pada periodontitis. Hal ini menunjukkan *P. gingivalis* menjadi patogen utama yang mengganggu interaksi biofilm dengan respon host. Bahkan jumlah kecil, *P. gingivalis* dapat mengubah ekosistem dengan memengaruhi jumlah bakteri komensal dan menciptakan disregulasi jalur imun innate. Berbeda dengan *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* lebih jarang ditemukan. Bakteri gram negatif ini dikaitkan dengan penyakit periodontal yang agresif.<sup>26,28,29</sup>

Hubungan antara patogen, patobion, dan oral simbiosis satu sama lain menghasilkan jaringan yang kompleks terdiri dari interaksi antagonis dan sinergis di antara mikroba oral. Sebagai contoh, *F. nucleatum* meningkatkan kelangsungan hidup *P. gingivalis* dalam kondisi aerob. Selain itu, *A. actinomycetemcomitans* dan *F. alocis* yang sering dijumpai pada periodontitis agresif lokal, keduanya menjalani pertumbuhan mutualistik. Contoh lain yaitu *T. forsythia* dan *F. nucleatum* bersama-sama menginduksi alveolar bone loss secara signifikan jika dibandingkan dengan mono-species.<sup>26</sup>

Spesies bakteri yang menginduksi periodontitis, seperti *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, dan *F. nucleatum* atau bahkan polimikroba agregat mampu menginvasi jaringan periodontal dan menghindari mekanisme pertahanan host. Oleh

karena itu, terjadi persistensi inflamasi dan progress destruksi jaringan periodontal.<sup>28</sup>

### 2.2.3. Klasifikasi periodontitis

Pada tahun 2017, American Academy of Periodontology (AAP) dan European Federation of Periodontology (EFP) memperkenalkan klasifikasi baru penyakit periodontal dan peri-implan. Klasifikasi baru ini berdasarkan *clinical attachment loss* yang menjadi standar emas untuk diagnosis dan pengamatan penyakit periodontal.<sup>30,31</sup>

**KLASIFIKASI PENYAKIT PERIODONTAL DAN PERI-IMPLAN 2017**

Penyakit Periodontal										
Kesehatan periodontal, penyakit, dan kondisi gingiva			Periodontitis			Kondisi lain yang memengaruhi periodontum				
Kesehatan periodontal dan gingiva	Gingivitis: dental biofilm-induced	Penyakit gingiva: non-dental-biofilm-induced	<i>Necrotizing periodontal disease</i>	Periodontitis	Periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik	Penyakit atau kondisi sistemik yang memengaruhi jaringan periodontal	Abses periodontal dan lesi endodontik periodontal	Deformitas dan kondisi mucogingival	Trauma oklusal	Faktor yang berkaitan dengan gigi atau proesa
Penyakit Peri-Implan										
Kesehatan peri-implan		<i>Peri-implan mucositis</i>	Peri-implantitis	Defisiensi jaringan lunak dan keras peri-implan						

**Tabel 2.1** Klasifikasi penyakit periodontal dan peri-implan tahun 2017

**Sumber:** Caton JG., et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. Wiley Journal of Clinal Periodontology 2018; 45(45): 2.

### 2.2.4. Patomekanisme resorpsi tulang alveolar pada periodontitis<sup>7,21,27,32</sup>

Ketidakseimbangan mikroorganisme pada plak merupakan faktor utama pemicu gingivitis dan periodontitis. Selain itu, periodontitis juga dapat disebabkan oleh perubahan interaksi dinamik antara mikroba spesifik subgingival, sistem pertahanan host, paparan lingkungan, serta faktor genetik. Secara mekanik, infeksi umumnya menyebabkan lesi pada gingiva dengan jaringan yang terkontaminasi di sekitar gigi. Lesi kemudian berkembang menjadi periodontitis setelah terjadi respon inflamasi yang berpeneterasi ke dalam jaringan pendukung gigi.<sup>27</sup>

Inflamasi diawali dengan fagosit (neutrofil dan makrofag) yang bermigrasi pada area lesi. Proses ini didukung oleh epitel gingiva yang melepaskan mediator kimia termasuk interleukin (IL), prostaglandin E2 (PGE2), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) yang merekrut neutrofil. Sel-sel fagosit membentuk membran plasma dengan reseptor spesifik yang dapat mengenali dan berikatan dengan molekul permukaan bakteri (*Toll-like receptor*, TLRs). Protein plasma bereaksi satu dengan yang lain agar membuat patogen mudah untuk dikenali oleh sel fagosit. Respon ini bertujuan untuk membunuh dan mengeliminasi mikroba diikuti dengan pembersihan debris seluler (jaringan nekrotik dan apoptosis neutrofil) oleh sel mononuklear, seperti monosit dan makrofag. Dapat ditekan bahwa pada sistem imun yang sehat dan efektif, tidak terdapat kerusakan jaringan pendukung gigi serta bakteri dapat dihilangkan dengan efisien. Namun, saat spesies mikroba terus berkembang, atau adanya respon imun yang defektif/berubah, inflamasi akut akan berkembang menjadi kronis sehingga mediator tambahan dihasilkan. Hal ini menghasilkan penambahan sel imun lainnya, seperti T-cells dan monosit. Inflamasi yang berlanjut ini menginisiasi terjadinya resorpsi tulang alveolar oleh osteoklas, degradasi ligamen oleh MMP, dan pembentukan jaringan granulasi.

Resorpsi tulang pada periodontitis diregulasi oleh pengaruh antara osteoblast dan aktivasi osteoklas. Osteoklas berasal dari sel yang sama dengan makrofag/monosit. Osteoblast berasal dari sel stem tulang sumsum mesenkim dan dapat menghasilkan faktor-faktor yang memengaruhi perkembangan keturunan sel. Setelah stimulasi, osteoblast memproduksi molekul yang dikenal sebagai reseptor *activator nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B) ligan (RANKL) juga disebut osteoprotegerin-L (OPG-L), yang meregulasi diferensiasi dan fungsi osteoklas melalui reseptornya (RANK). Osteoklas yang teraktivasi kemudian menghasilkan asam dan asam hidrolase untuk dekalsifikasi komponen mineral tulang dan menghancurkan matriks organik. Osteoklas kemudian melakukan fagositosis pada matriks organik yang telah hancur sehingga terjadi resorpsi tulang. Beberapa sel memproduksi reseptor umpan osteoprotegerin (OPG), yang jika dilepaskan akan berikatan dengan RANKL untuk mencegah aktivasi RANK.

Meskipun faktor-faktor ini memiliki efek yang kuat pada perkembangan osteoklas, mereka juga memiliki efek regulasi pada fungsi sel imun yang sangat penting untuk pematangan sel T dan produksi sitokin seperti IFN- $\gamma$ , IL-2, dan IL-4.

Penelitian melaporkan terdapat peningkatan konsentrasi RANKL serta penurunan OPG dalam *gingival crevicular fluid* (GCF) dan jaringan pada pasien periodontitis. Namun, hubungan antara pengamatan ini dengan progres periodontitis bersifat spekulatif. Menariknya, fibroblast dalam gingiva yang distimulasi dengan lipopolisakarida (LPS) bakteri menunjukkan adanya OPG dan OPG mRNA dibandingkan RANKL. Fibroblast yang distimulasi LPS menurunkan jumlah *tartrate-resistant acid phosphatase* (TRAP)-positive osteoklas yang dihasilkan monosit, menunjukkan adanya penghambatan osteoklas diturunkan oleh

osteoklas melalui jalur OPG. RANKL dan RANKL mRNA dihasilkan oleh limfosit dan makrofag serta epitel proliferasi di sekitar sel inflamasi. Oleh karena itu, peningkatan RANKL dalam GCF merupakan gambaran tingkat inflamasi periodontitis bukannya *bone loss* dan progres penyakit. Meskipun RANKL yang larut dan terikat membrane dapat diproduksi oleh sel T dan sel B aktif, penggabungan RANKL yang diproduksi osteoblas dengan RANK yang diekspresikan osteoklas yang mengakibatkan resorpsi tulang pada periodontitis.

IL-1 memiliki peran penting dalam resorpsi tulang pada periodontitis, IL-1 dan TNF- $\alpha$  dilaporkan meregulasi keseimbangan RANKL dan OPG. Peningkatan produksi IL-1 $\beta$  oleh sel B memiliki hubungan antara meningkatnya jumlah sel B dengan resorpsi tulang pada periodontitis.

#### **2.2.5. Perawatan periodontitis**

##### **A. Ekstraksi gigi**

Saat gigi sudah tidak dapat dipertahankan akibat periodontitis, karies, trauma, dll maka dilakukan ekstraksi gigi.<sup>22</sup> Pola penyembuhan soket pasca ekstraksi gigi mengikuti proses penyembuhan tulang dengan serangkaian peristiwa biologis yang teratur.<sup>22</sup> Secara umum, setelah gigi diisolasi, soket alveolar akan dipenuhi dengan gumpalan darah.<sup>22</sup> Re-epitelisasi terjadi selama 24 jam setelah ekstraksi dan gumpalan darah digantikan dengan jaringan granulasi.<sup>22</sup> Soket ekstraksi secara bertahap diisi dengan tulang, dan proses remodeling tulang memakan waktu sekitar 6 bulan pasca ekstraksi.<sup>22</sup> Proses penyembuhan diikuti oleh kehilangan tinggi dan lebar tulang alveolar akibat proses formasi dan resorpsi tulang.<sup>22</sup> Sudut resorpsi tulang selama prosedur remodeling bergantung pada beberapa faktor,

termasuk faktor lokal seperti kualitas dan kuantitas tulang alveolar, adanya inflamasi, penggunaan bahan *grafting*, dan *oral hygiene*, serta faktor sistemik yang mencakup merokok, nutrisi, dan kondisi medis.<sup>22</sup> Ekstraksi gigi akibat periodontitis menghasilkan penyembuhan yang tidak menentu oleh infiltrasi jaringan ikat dibandingkan formasi tulang.<sup>22</sup>

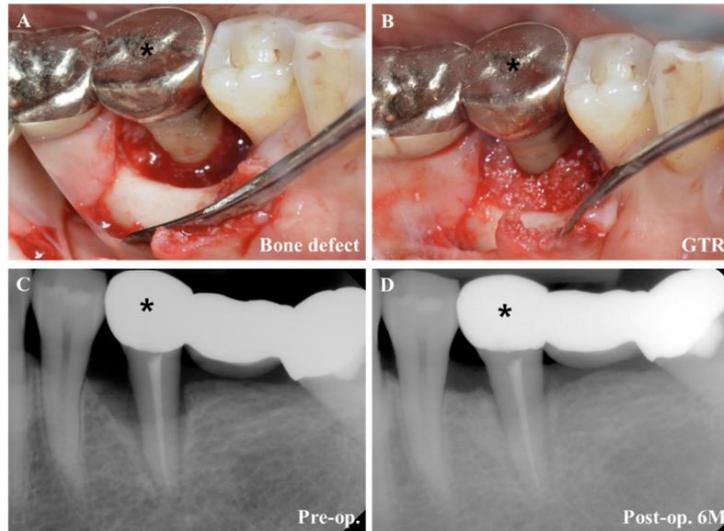
#### **B. Bedah resektif**

Area dengan kedalaman probing yang persisten umumnya merupakan area *infrabony* atau defek vertikal. Gigi dengan *infrabony* lebih sulit dipertahankan dibandingkan gigi yang tidak memiliki efek *infrabony*. Oleh karena itu, bedah resektif osseous perlu dilakukan. Selama prosedur bedah ini, defek *infrabony* dikurangi atau dieliminasi dengan osteotomi dan osteoplasti. Setelah itu, jaringan gingiva diposisikan lebih apikal mengikuti ketinggian baru tulang alveolar sehingga kedalaman probing menjadi berkurang. Pada area dengan kedalaman probing persisten tanpa defek *infrabony*, dilakukan bedah resektif jaringan lunak. Pasca perawatan, bedah resektif dapat mengakibatkan kehilangan perlekatan pada gigi tetangga namun mencakup area yang lebih sedikit, hipersensitivitas dentin karena permukaan akar gigi yang terbuka, mobilitas gigi yang bersifat sementara, dan kehilangan *papilla interproximal*.<sup>9</sup>

#### **C. Bedah regeneratif**

Perawatan bedah regeneratif adalah perawatan untuk mengembalikan jaringan periodontal yang hilang. Secara spesifik, tujuan utamanya yaitu meningkatkan perlekatan gigi ke periodontum dan menginduksi tulang.<sup>9</sup> Regenerasi jaringan periodontal secara garis besar diklasifikasikan menjadi *guided tissue regeneration* (GTR) dan *guided bone*

*regeneration* (GBR). GTR merupakan regenerasi pada perlekatan periodontal termasuk tulang, ligamen periodontal, dan sementum, sedangkan GBR ditujukan pada area *edentulous*, seperti *bone grafting* dan *ridge augmentation*. Untuk keberhasilan regenerasi, sel yang memiliki kemampuan membentuk sementum, ligamen periodontal, dan tulang dipindahkan ke area defek dan mengaktifasi potensial diferensiasi dari sel progenitor. Oleh karena itu, konsep “*guide*” yang menggunakan *barrier* diperkenalkan untuk repopulasi, proliferasi, dan diferensiasi sel. Sebagai *barrier*, membran *resorbable* dan *non-resorbable* banyak digunakan untuk menghambat epitel gingiva atau jaringan konektif memasuki area defek tulang serta menginduksi osteogenesis dan regenerasi ligamen periodontal. Membran membentuk sebuah ruang sebagai struktur untuk vaskularisasi dan *ingrowth* sel dari defek periodontal, menghambat invasi bakteri, dan mengisolasi dinding dalam dari sel-sel yang tidak diperlukan selama perawatan. Lebih lanjut, membrane juga membentuk lingkungan yang baik untuk penyembuhan luka, berperan sebagai flap gingiva untuk stabilitas gumpalan darah, dan melindungi antarmuka permukaan akar dan jaringan penyembuhan, menghindari ruptur pada area luka.<sup>22</sup>



**Gambar 2.6** Perawatan regeneratif periodontal. (A) Defek tulang alveolat yang parah di sekitar gigi. (B) Setelah pembersihan defek, dilakukan *bone grafting*. (C) Kondisi *pre-operative* dalam radiograf. (D) Regenerasi jaringan periodontal *post-operative*

**Sumber:** Cho Y., Kim K., Lee Y., Ku Y., Seol Y. Periodontal wound healing and tissue regeneration: A narrative review. *Pharmaceuticals* 2021; 12(456): 6.

### 2.3. Kunyit (*Curcuma longa* Linn)

#### 2.3.1. Manfaat biologis kunyit (*Curcuma longa* Linn)

Kunyit merupakan tanaman anggota famili *ginger* yaitu *zeingiberaceae* yang juga disebut sebagai *Curcuma longa* Linn. Kunyit dibudidayakan secara luas di bagian Asia Selatan dan Asia Tenggara sebagai bumbu masakan.<sup>16</sup> Ekstrak dari rizoma kunyit mengandung tiga senyawa kimia, yaitu curcumin, demethoxycurcumin (DMC), dan bisdemethoxycurcumin (BDMC).<sup>16</sup> Curcumin (diferuloylmethane) merupakan komponen utama aktif berwarna kuning dengan jumlah sekitar 80% dari keseluruhan komponen kunyit.<sup>14,16</sup> Curcumin bersifat non-toksik

dan non-mutagenik serta memiliki beragam manfaat biologis mencakup antiinflamasi, antikarsinogenik, antioksidan, antikoagulan, antimutagenic, antidiabetic, antifungi, antibakteri, antivirus, antiulser, antihepatotoksik, hypercholesterolemia, hipotensif, dan kardioprotektif. Selain itu, curcumin dapat mencegah dan mengobati penyakit seperti diabetes, kardiovaskular, kanker, dan penyakit neurologis.<sup>13,14,16</sup>

Curcumin disebut mampu menangkal dan mengurangi berbagai penyakit dengan menghambat 97.3% aktivitas peroxidase lipid seluler, mengikat beragam protein sel dan menghambat aktivasi enzim kinase, mengatur aktivitas faktor transkripsi seluler, ekspresi enzim inflamasi, sitokin, adesi molekul, penurunan siklin D1, siklin E dan mekanisme peningkatan ekspresi gen p21, p27, dan p53 dalam proses karsinogenesis. Senyawa aktif curcumin dilaporkan dapat menurunkan aktivasi sekresi *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF-  $\alpha$ ).<sup>13</sup>

### **2.3.2. Mekanisme antiinflamasi kunyit pada periodontitis**

Aksi antiinflamasi yang kuat pada kunyit dikarenakan oleh beberapa mekanisme dan target molekulnya. Pertama, kunyit dapat menurunkan aktivasi faktor transkripsi NF- $\kappa$ B yang merupakan molekul utama elaborasi respon inflamasi, proliferasi sel, onkogenesis, dan transformasi sel. Stimulasi sel dengan beragam agen inflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan lipopolisakarida dari patogen gram negatif) memicu aktivasi dan transkripsi NF- $\kappa$ B. Kunyit dilaporkan dapat menurunkan proses aktivasi tersebut. Periodontitis kronis juga dikaitkan dengan aktivasi NF- $\kappa$ B.<sup>33</sup> Kunyit menurunkan regulasi aktivasi NF- $\kappa$ B dan ekspresi gen pro-inflamasi dengan menghentikan fosforilasi faktor I $\kappa$ B. Penurunan aktivasi NF- $\kappa$ B secara bertahap menurunkan regulasi COX-2 dan iNOS sehingga menghambat proses inflamasi dan tumorigenesis. Pada model tikus,

kunyit juga menghambat metabolisme asam arasidonik dan inflamasi melalui jalur cyclooxygenase dan lipoxigenase.<sup>34</sup>

Selain itu, kunyit mengurangi regulasi ekspresi cyclooxygenase-2 (COX-2), enzim katalisis sintesis prostaglandin dan terdapat pada Sebagian besar bentuk inflamasi, termasuk periodontitis. Kunyit secara signifikan menghambat ekspresi COX-2 yang diinduksi lipopolisakarida, sehingga sintesis PGE<sub>2</sub>, stimulator utama resorpsi tulang alveolar juga terhambat. Molekul lain yang menjadi target kunyit adalah *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), molekul pro-inflamasi yang diregulasi oleh NF- $\kappa$ B. Beberapa agen agonis, seperti sitokin pro-inflamasi (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) dan lipopolisakarida bakteri meningkatkan ekspresi iNOS, mengindikasikan bahwa iNOS juga berperan dalam inflamasi tulang alveolar. Kunyit menghambat sintesis protein iNOS dan meningkatkan degradasi secara langsung.<sup>33</sup>

Kunyit juga berperan dalam menurunkan regulasi ekspresi beragam molekul adesi sel endotel seperti, *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular adhesion molecule-1* (VCAM-1), dan *E-selectin*. Molekul-molekul ini penting dalam inflamasi karena dapat memfasilitasi ekstravasi leukosit dari vascular menuju jaringan. Protein sel adesi ini normalnya tidak ada pada permukaan sel endotel namun diinduksi oleh sitokin pro-inflamasi (IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ ). Kunyit juga dilaporkan memiliki efek penghambat sitokin IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-5, IL-6, dan IL-8, IL-12, serta TNF- $\beta$  yang menjadi komponen penting proses inflamasi khususnya pada periodontitis. Manfaat lainnya dari kunyit ialah menghambat faktor transkripsi AP-1 sehingga ekspresi sitokin, iNOS, dan beberapa MMP terhenti. MMP merupakan endopeptida yang memiliki peran penting dalam merusak matriks ekstraseluler dan membrane dasar. Secara spesifik, dilaporkan bahwa kunyit menghambat sekresi MMP-1, -3, -9, 14,

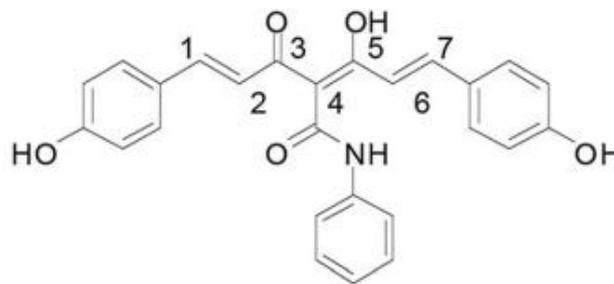
dan 13. Efek antioksidan yang dimiliki kunyit membantu dalam mekanisme antiinflamasi. Kunyit dapat mematikan anion superoksida ( $O_2^-$ ), radikal hidroksil (OH),  $H_2O_2$ , dan nitrit oksida.<sup>33</sup>

### 2.3.3. *Chemically modified curcumin (CMC2.24)*

Curcumin dapat diadministrasikan sebagai kunyit, konsentrat kunyit, curcuminoid murni (95%), atau curcumin saja.<sup>35</sup> Di samping manfaatnya yang banyak dan keamanannya, aplikasi klinis curcumin memiliki keterbatasan dalam sistem pencernaan.<sup>33,34,36</sup> Curcumin memiliki penyerapan yang rendah, bioavailabilitas rendah, dan disposisi metabolis yang sangat cepat. Sifat ini membatasi aplikasi curcumin bahkan jika diadministrasikan dengan dosis tinggi (12g/hari).<sup>35,36</sup>

Secara umum, bioavailabilitas oral curcumin rendah karena penyerapan rendah dalam usus halus disertai metabolisme hati yang reduktif dan konjugatif serta eliminasi melalui empedu. Bioavailabilitas curcumin yang rendah juga diakibatkan oleh ikatan curcumin dengan protein enterosit yang dapat memodifikasi struktur curcumin.<sup>36</sup> Oleh karena itu, beberapa formulasi dikembangkan guna meningkatkan solubilitas dengan tujuan bioavailabilitas dan efikasi yang lebih tinggi, salah satunya adalah curcumin yang dimodifikasi secara kimia.<sup>35</sup> *Chemically modified curcumin* memiliki bioavailabilitas dan efikasi yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan curcumin alami.<sup>35</sup> *Chemically modified curcumin (CMC2.24)* dikatakan lebih efisien dalam mencegah apoptosis, inflamasi, dan MMP yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan. Sifat farmakokinetik curcumin ditingkatkan dengan penambahan *electron-withdrawing group* yang meningkatkan tingkat keasaman enolat. Senyawa CMC2.24, curcumin fenilamino karbonil, merupakan senyawa triketon (peningkatan pengikatan zinc) dengan sisi aktif diketon pada

tetrasiklin dan curcumin alami, yang lebih efektif dalam sel dan kultur organ, inflamasi kronis, serta model hewan. CMC2.24 menunjukkan peningkatan signifikan bioaktivitas, bioavailabilitas, dan kelarutan disertai penurunan toksisitas. Administrasi oral CMC2.24 mengurangi sitokin inflamasi serta modulasi MMP dalam model kelinci.<sup>37</sup>



**Gambar 2.7** Struktur molekul CMC2.24.

**Sumber:** Zhou Y., et al. Chemically modified curcumin (CMC2.24) alleviates osteoarthritis progression by restoring cartilage homeostasis and inhibiting chondrocyte apoptosis via the NF- $\kappa$ B/HIF-2 $\alpha$  axis. *Journal of Molecular Medicine* 2020; 98(10): 3.

### BAB III

#### METODE PENULISAN

##### 3.1 Jenis penulisan

Jenis penulisan ini adalah kajian literatur atau *literature review*. *Literature review* merupakan peninjauan artikel ilmiah, buku, dan sumber lainnya yang relevan dengan topik tertentu. *Literature review* bertujuan untuk mengidentifikasi, menilai, membandingkan, menghubungkan dan mengembangkan informasi pengetahuan yang telah diteliti sebelumnya.