

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Gingivitis merupakan peradangan yang terjadi pada jaringan gingiva yang merupakan salah satu komponen dari jaringan periodontal (Martinez *et al.*, 2021). Penyakit periodontal adalah peradangan yang terjadi pada jaringan di sekitar gigi, dimulai dengan inflamasi pada gingiva dan kemudian berkembang hingga merusak struktur jaringan penyangga gigi lainnya (Prihandini dan Faizah, 2022). Klasifikasi penyakit periodontal terdiri atas gingivitis dan periodontitis (Tyas *et al.*, 2016). Periodontitis diawali oleh gingivitis, namun tidak semua gingivitis akan berkembang menjadi periodontitis (Adnyasari *et al.*, 2023). Gingivitis adalah proses peradangan yang mengenai jaringan lunak di sekitar gigi tanpa kehilangan perlekatan epitel penyatu, sehingga perlekatan tetap tidak berubah. Tanda gejala klinis dari gingivitis berupa kemerahan, bengkak dan pendarahan ringan pada gusi tanpa kerusakan pada tulang alveolar (Fitri *et al.*, 2019).

Menurut hasil survei *World Health Organization*, sekitar 50% hingga 90% penduduk di dunia menderita gingivitis (WHO, 2024). Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023 menyatakan bahwa prevalensi masalah kesehatan mulut di Indonesia khususnya gingiva berdarah sebesar 6,8%. Di Provinsi Sumatera Barat prevalensi gusi berdarah sebanyak 7,8% (Kemenkes RI, 2023). Menurut laporan Dinas Kesehatan Kota Padang 2018, terdapat 7.022 orang di Kota Padang yang didiagnosis dengan penyakit periodontal, termasuk gingivitis (Dinas Kesehatan Kota Padang, 2019).

Gingivitis dapat terjadi karena akumulasi biofilm pada plak di sekitar margin gingiva dan respon peradangan terhadap bakteri (Prihandini dan Faizah, 2022). Jika tidak dibersihkan secara teratur, plak dapat mengeras dan membentuk kalkulus. Plak yang tidak dibersihkan ini akan menjadi tempat berkumpulnya bakteri. Bakteri akan menghasilkan zat asam yang nantinya dapat merusak gingiva (Trombelli *et al.*, 2018).

Akumulasi plak pada gigi akan menginduksi bakteri dan sistem imun dengan kompleks sitokin, prostaglandin, *reactive oxygen species*, enzim proteolitik dan zat toksin yang dilepas oleh bakteri membuat respon host mengalami kerentanan yang membuat inflamasi pada gingiva menjadi berkembang. Pada saat terpaparnya bakteri dan *lipopolysaccharide* membuat teraktivasinya monosit atau makrofag yang akan merangsang pengeluaran sitokin dan mediator inflamasi seperti, *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan *Matriks Metalloproteinase* (MMPs). MMPs terdiri dari berbagai bagian yang salah satunya kolagenesis yang bisa mendeteksi gingivitis disebut dengan *Matriks Metalloproteinase-8* (Fitri *et al.*, 2019).

Respon inflamasi pada gingivitis melibatkan aktivasi berbagai jenis sel imun seperti leukosit, neutrofil, T-limfosit, dan sel plasma. Proses ini disertai pelepasan antibodi, lipopolisakarida (komponen dinding sel bakteri gram negatif yang memicu respons imun), serta mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin, dan protein C-reaktif (CRP). Neutrofil pertama-tama meningkat jumlahnya di area yang terinfeksi dan memicu pelepasan sitokin seperti TNF- α dan IL-1 oleh neutrofil dan makrofag (Luis *et al.*, 2020). Neutrofil yang terkumpul di area tersebut melepaskan enzim lisosomal, seperti MMP-8 dan MMP-9, yang

berkontribusi pada penghancuran kolagen. MMP-8 adalah suatu enzim yang dapat memecah kolagen dan biomarker yang mendeteksi dapat timbulnya penyakit periodontal seperti gingivitis (Luchian *et al.*, 2022).

Proses inflamasi pada gingivitis yang dimediasi oleh sistem imun tubuh. Komponen dari sistem imun tubuh yang memiliki peran utama adalah sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan sebagai respon terhadap kehadiran bakteri dalam plak, dan dikendalikan serta dipelihara oleh interaksi antara sitokin dan kemokin yang secara konstan dihasilkan oleh sel-sel kekebalan tubuh (Andrukhov *et al.*, 2011; Ramadan *et al.*, 2020).

Sitokin adalah protein kecil yang dilepaskan oleh berbagai jenis sel untuk mengatur sinyal dan komunikasi antar sel melalui interaksi dengan reseptor spesifik di permukaan sel. Salah satu sitokin yang telah banyak diteliti adalah *Interleukin-10*(IL-10), yang dikenal sebagai sitokin pleiotropik dengan sifat anti-inflamasi dan imunoregulator yang kuat (Mollazadeh *et al.*, 2019). IL-10 diproduksi oleh berbagai jenis sel dalam sistem imun bawaan maupun adaptif dan berperan penting dalam menjaga keseimbangan respons imun tubuh. Fungsi utama IL-10 adalah untuk mengendalikan dan mengakhiri respons inflamasi, sehingga mengurangi potensi kerusakan jaringan akibat infeksi atau respons imun yang berlebihan. Selain itu, IL-10 memiliki peran penting dalam mengatur berbagai fungsi sel hemopoietik dan adaptasi terhadap mikroorganisme patogen dengan meminimalkan kerusakan jaringan inang (Zhou *et al.*, 2020; Saraiva *et al.*, 2021).

Penyembuhan gingivitis merupakan proses biologis yang kompleks yang bertujuan untuk memulihkan struktur dan fungsi jaringan gingiva (Lang and

Bartold., 2018) Proses ini melibatkan serangkaian tahapan yang saling terhubung, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan (Ricardo *et al.*, 2024). Setiap tahap tersebut melibatkan berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin yang bertindak sebagai pengatur utama respons seluler dan molekuler (Ricardo *et al.*, 2024). Salah satu faktor kunci dalam penyembuhan jaringan adalah *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β), sebuah protein multifungsi yang memiliki peran penting dalam diferensiasi sel, apoptosis, perkembangan embrio, dan regenerasi jaringan (Li *et al.*, 2019). Dalam konteks penyembuhan luka, TGF- β secara signifikan mengatur respons inflamasi, mendorong pembentukan matriks ekstraseluler, serta mengoordinasikan proliferasi dan migrasi seluler (Frangogiannis, 2020).

Pada jaringan gingiva, TGF- β dihasilkan oleh berbagai jenis sel, seperti fibroblas, sel endotel, dan sel-sel inflamasi (Deng *et al.*, 2024). TGF- β berperan dalam proses angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru di area yang terkena gingivitis. Proses ini penting untuk memastikan suplai nutrisi dan oksigen yang cukup ke jaringan yang sedang menjalani penyembuhan (Baru *et al.*, 2021).

Terapi utama dalam pengobatan gingivitis yaitu dengan melalui prosedur *Scaling and Root Planing* (SRP). SRP merupakan prosedur non-bedah yang dirancang untuk menghilangkan plak dan kalkulus yang terakumulasi di bawah garis gusi dan pada permukaan akar gigi (Yashima *et al.*, 2019). Meskipun SRP merupakan prosedur utama dalam pengobatan gingivitis, kondisi relaps sering kali terjadi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa setelah SRP, terdapat risiko tingginya kolonisasi ulang bakteri di area yang sulit dijangkau, yang berkontribusi pada kekambuhan gingivitis (Cobb and Sottosanti, 2021). SRP dapat

menghilangkan plak dan kalkulus, tetapi ada kemungkinan bakteri akan tumbuh kembali di *pocket* periodontal yang dalam sehingga menyebabkan reinfeksi (Cobb and Sottosanti, 2021).

Biofilm bakteri yang tersisa setelah prosedur sulit dihilangkan sepenuhnya, terutama di area yang sulit dijangkau (Cobb and Sottosanti, 2021). Respon inflamasi sementara yang disebabkan oleh SRP juga dapat memperburuk gejala tanpa disertai regenerasi sempurna dari jaringan gingiva (Srivastava, 2022). SRP juga dapat memicu respon inflamasi sementara yang dapat memperburuk gejala jika tidak dikendalikan dengan tepat (Vyas and Vyas, 2018).

Gambaran histologis pasca SRP menunjukkan bahwa meskipun plak dan kalkulus berhasil dihilangkan, perbaikan epitelium dan jaringan pendukung sering kali tidak optimal, ke bagian akar dan tulang, *flow rate* dan pH saliva tetap rendah sehingga tidak memperbaiki keadaan oral pasien (Srivastava, 2022). Selain itu, respon inflamasi sementara yang disebabkan oleh SRP juga dapat memperburuk gejala tanpa disertai regenerasi sempurna dari jaringan gingiva (Srivastava, 2022). SRP dapat ditambahkan dengan terapi lain agar mempercepat penyembuhan gingiva. Pemberian antibiotik dapat digunakan sebagai terapi pendamping gingivitis yang berfungsi mengurangi jumlah bakteri patogen dalam rongga mulut yang tidak bisa sepenuhnya dijangkau oleh SRP (Singh *et al.*, 2021). Pemberian antibiotik dapat membantu mengontrol infeksi dan mempercepat penyembuhan, tetapi tidak langsung mengembalikan jaringan periodonsium yang rusak (Hammami and Nasri, 2021).

Pemberian modulator imun, diperlukan untuk mengurangi peradangan berlebihan, mempercepat regenerasi jaringan, dan mencegah kekambuhan

penyakit dengan meningkatkan daya rekat gusi pada permukaan akar gigi yang telah dibersihkan (Uraz *et al.*, 2019). Terapi regeneratif yang menjadi bagian dari perawatan biologis diperlukan sebagai terapi tambahan setelah SRP dalam penyembuhan gingivitis (Stavropoulos *et al.*, 2021). Salah satu terapi regeneratif ini adalah dengan pemberian kolagen. Kolagen merupakan protein struktural utama dalam tubuh yang berperan penting dalam penyembuhan jaringan, termasuk pada kasus gingivitis (Klewin-Steinböck and Wyganowska, 2023). Studi terbaru menunjukkan bahwa kolagen umumnya dianggap aman untuk digunakan dalam berbagai aplikasi biomedis, termasuk dalam produk makanan dan terapi medis serta efek samping toksik sangat jarang terjadi (Zhao *et al.*, 2020). Gel kolagen memiliki sifat adhesif yang baik sehingga dapat menempel pada jaringan gingiva dalam waktu yang cukup lama, memungkinkan pelepasan bahan bioaktif secara terkendali (Zhao *et al.*, 2020).

Kolagen adalah protein struktural utama yang memiliki peran penting dalam menjaga kekuatan dan elastisitas jaringan ikat. Protein ini menyusun sekitar 30% dari total protein tubuh manusia dan ditemukan di berbagai jaringan seperti kulit, tulang, ligamen, tendon, gusi, dan jaringan periodontal (Silvestrini, Sartori, and Bianchi, 2022). Kolagen berfungsi dalam mengikat sel-sel yang membentuk struktur jaringan dan organ tubuh. Kolagen merupakan komponen utama dari jaringan ikat yang terdiri dari fibril kolagen. Fibril kolagen terdiri dari subunit polipeptida yang disebut tropokolagen, yang terdiri dari tiga rantai α -polipeptida yang saling silang (Afifah *et al.*, 2023). Dalam proses penyembuhan luka pada jaringan periodontal melibatkan beberapa tahap inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Fase inflamasi, terjadi pembentukan gumpalan sebagai hasil dari

agregasi trombosit dan pembekuan darah, yang berfungsi untuk menyediakan matriks (Azizah *et al.*, 2021). Fase proliferasi, kolagen bekerja dengan merangsang sel fibroblas yang merupakan sel utama dalam pembentukan jaringan ikat baru dan regenerasi jaringan yang mengalami kerusakan (Herdiani *et al.*, 2022). Fase remodeling (maturasi) adalah fase terakhir dari proses penyembuhan, kolagen dalam matriks ekstraseluler (ECM) mengalami kerusakan, selama proses penyembuhan, fibroblas menghasilkan kolagen untuk memperbaiki ECM, sehingga mengembalikan kekuatan dan integritas jaringan gingiva (Azizah *et al.*, 2021). Pemberian kolagen dapat meningkatkan regenerasi jaringan dan mempercepat proses penyembuhan jaringan periodontal (Jitprasertwong, 2022; Wijayanti *et al.*, 2024).

Penelitian Jockel *et al* 2022, mengevaluasi dampak suplemen makanan kolagen peptida spesifik terhadap parameter peradangan periodontal, Asupan suplemen kolagen peptida 5 gr per hari dapat lebih meningkatkan efek antiinflamasi setelah *Professional Mechanical Plaque Removal*(PMPR) pada pasien perawatan lanjutan periodontal. Penambahan peptida kolagen fungsional sebagai komponen dalam asupan protein harian menunjukkan potensi signifikan, tidak hanya karena karakteristik bioaktifnya, tetapi juga karena kandungan asam amino esensial kondisional yang melimpah. Asam amino ini dapat menjadi sangat vital dalam kondisi fisiologis tertentu maupun pada fase spesifik. Rekomendasi konsumsi harian peptida kolagen bervariasi, tergantung pada sifat spesifik peptida dan tujuan kesehatan yang ingin dicapai, seperti perbaikan integritas kulit dan kuku, dukungan terhadap kesehatan sendi, maupun optimalisasi fungsi otot dan tulang. Berdasarkan kajian literatur, dosis efektif peptida kolagen fungsional

berkisar antara 2,5 hingga 15 gram per hari (Paul *et al.*, 2019). Penggunaan kolagen ikan cod telah dieksplorasi sebagai salah satu agen biologis yang berpotensi berperan sebagai mediator inflamasi. Produk-produk perawatan kulit dan kosmetik yang mengandung ekstrak kolagen dari ikan cod sering diformulasi dengan konsentrasi antara 1% hingga 5%, yang telah terbukti memberikan efek pendukung regenerasi jaringan dan modulasi respon inflamasi secara topikal. Studi mengenai acellular fish skin grafts yang berasal dari ikan cod menunjukkan bahwa aplikasi topikal kolagen cod pada luka bakar dan ulkus diabetik mempercepat proses penyembuhan dengan menurunkan kadar mediator pro-inflamasi dan meningkatkan mediator anti-inflamasi (Ibrahim *et al.*, 2023).

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa gel kolagen sisik ikan kakap merah dengan konsentrasi 2% memiliki efektifitas yang paling efektif terhadap penyembuhan pada luka bakar pada *Rattus norvegicus* (subagja, yani dan Neliana, 2022). Gel umumnya memiliki viskositas yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat kumur dan pasta gigi, sehingga dapat bertahan lebih lama di mukosa oral. Gel memiliki keunggulan dalam bioavailabilitas karena mampu menempel lebih lama pada permukaan jaringan, memperpanjang waktu kontak dengan mukosa oral, dan memungkinkan penyerapan yang lebih baik (Fatemiet *al.*, 2020).

Obat kumur berbentuk cair dan biasanya mengandung agen aktif yang bekerja dengan mekanisme kontak cepat. Namun, waktu retensi dalam rongga mulut sangat terbatas karena cairan mudah tersapu oleh saliva dan ditelan (Sotthipokaet *al.*, 2018). Pasta gigi umumnya mengandung bahan aktif yang ditujukan untuk memberikan efek abrasif, remineralisasi, dan antibakteri. Namun, karena umumnya dibilas setelah digunakan, sebagian besar bahan aktif hanya

bekerja di permukaan gigi tanpa penetrasi mendalam ke mukosa (Opydo-Szymaczek *et al.*, 2022).

Penelitian yang dilakukan oleh Marques *et al*, 2024 membandingkan efek *in vitro* dari berbagai gel berbasis asam hialuronat pada sel fibroblas gingiva manusia dan bakteri oral, dengan tujuan untuk mengevaluasi potensi biokompatibilitas dan aktivitas antibakterinya. Empat gel asam hialuronat yang berbeda Bexident® Aftas (BA), GUM® AftaClear (AfC), Gengigel® (G), dan Aloclair® Plus (AIC) dianalisis dan dibandingkan dengan gel klorheksidin (Bexident® Gums, BG) sebagai kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa AIC memiliki aktivitas antibakteri terbaik tetapi dengan efek sitotoksitas yang tinggi pada sel fibroblas gingiva, sedangkan BA dan G menunjukkan biokompatibilitas terbaik meskipun dengan sedikit atau tanpa efek antibakteri. AfC menunjukkan efek bakteriostatik dengan sedikit dampak sitotoksitas, menjadikannya kandidat yang baik untuk pengobatan lesi oral. BG sebagai kontrol dengan klorheksidin memiliki efek antibakteri yang kuat, tetapi juga menunjukkan sitotoksitas yang tinggi, yang mengurangi efektivitasnya dalam terapi jangka panjang. Survey pendahuluan telah dilakukan ke 217 subjek dokter gigi, hasil survey menunjukkan bahwa 96,8% dokter gigi belum pernah menggunakan terapi tambahan pada gingivitis.

Berdasarkan uraian latar belakang diatas penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai analisis efek gel kolagen terhadap kadar *interleukin-10*, *transforming growth factor- β* dan *matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis?
2. Apakah terdapat efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Transforming growth factor- β* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.
3. Apakah terdapat efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis?
4. Bagaimana perbandingan efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10*, *Transforming growth factor- β* dan *Matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis bagaimana efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *interleukin-10*, *transforming growth factor- β* dan *matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis
2. Menganalisis efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Transforming growth factor- β* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis

3. Menganalisis efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis.
4. Menganalisis parameter yang paling signifikan terhadap efek gel kolagen 1%, 2% dan 4% sebagai terapi adjuvan.

1.4. Manfaat Penelitian

Informasi dari hasil penelitian mengenai analisis efek gel kolagen 1%, 2%, dan 4% terhadap kadar *Interleukin-10*, *Transforming growth factor- β* dan *Matriks metaloproteinase-8* saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis pada penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi dalam :

1. Pengembangan ilmu pengetahuan
 - a. A. Memberikan informasi mengenai peran IL-10, TGF- β dan MMP-8 saliva dalam gingivitis. Jdkaon s
 - b. Memberikan informasi mengenai peran kolagen dalam *treatment* pada gingivitis.
 - c. Data penelitian diharapkan dapat digunakan peneliti selanjutnya sebagai bahan perbandingan.
2. Manfaat Terapan
 - a. Berdasarkan data yang diperoleh dari hasil penelitian ini, adanya efek kolagen terhadap kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8 saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis dapat menjadi bahan pertimbangan bagi praktisikedokteran gigi untuk memberikan terapi tambahan yang efektifterhadap penyakit periodontal.

- b. Berdasarkan data yang diperoleh dari hasil penelitian ini, adanya efek kolagen terhadap kadar IL-10, TGF- β dan MMP-8 saliva sebagai terapi adjuvan pada gingivitis akan memberikan manfaat kepada masyarakat dalam penyembuhan gingivitis yang dapat meningkatkan efektivitas terapi periodontal secara non-invasif.

1.5. **Novelty Penelitian**

Penelitian ini menjadi temuan terbaru tentang efek gel kolagen di rongga mulut khusus gingiva. Dimana kolagen ini akan dapat digunakan sebagai terapi adjuvan yang efektif setelah dilakukan SRP pada penyakit gingivitis. Hasil penelitian ini memiliki kebaruan ilmiah yang membuktikan adanya efek gel kolagen 2% terhadap biomarker inflamasi yaitu IL-10, TGF- β dan MMP-8 saliva. Temuan ini dapat dijadikan pendekatan yang lebih pro aktif untuk mengembangkan terapi adjuvant pada gingivitis. Penelitian ini berkontribusi sebagai inovasi terbaru dalam perawatan rongga mulut dengan penggunaan gel kolagen sebagai terapi adjuvan pada gingivitis dengan memberikan pendekatan regeneratif yang lebih holistik, melibatkan aspek pengurangan inflamasi sekaligus stimulasi regenerasi jaringan gingiva dimana penggunaan gel berbahan aktif kolagen sebelumnya belum pernah digunakan dalam aplikasi klinis kedokteran gigi.