

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

Penyakit periodontitis merupakan salah satu masalah kesehatan gigi dan mulut yang memiliki prevalensi tinggi di masyarakat. Karena banyaknya kejadian penyakit periodontitis dari tingkat ringan sampai tingkat berat, maka sejak pertengahan tahun 1960-an, banyak metode yang dilakukan untuk mencegah dan mengobati penyakit periodontitis. Penyakit periodontitis banyak diderita oleh orang dewasa di dunia, dan mencapai angka 50% dari jumlah populasi orang dewasa (Newman *et al.*, 2006). Prevalensi periodontitis berat meningkat seiring bertambahnya usia, dengan peningkatan tajam antara dekade ketiga dan keempat kehidupan, mencapai prevalensi puncak pada usia 40 tahun dan tetap stabil setelahnya, puncak insiden terjadi pada usia 38 tahun. Secara global pola tersebut tidak berubah antara tahun 1990 hingga 2010 (Frencken *et al.*, 2017; Tonetti *et al.*, 2017). Prevalensi periodontitis masih sangat tinggi, terutama di Indonesia. Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menunjukkan bahwa persentase kasus periodontitis di Indonesia sebesar 74,1% (KEMENKES, 2018).

Faktor utama penyebab penyakit periodontal adalah bakteri gram negatif anaerob terutama bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) dan *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*). Diantara bakteri tersebut, bakteri *A. actinomycetemcomitans* memiliki kemampuan daya patogenik yang kuat, karena bakteri ini memiliki sejumlah faktor virulensi yang membantu progresivitas kerusakan jaringan periodontal. Faktor virulensi yang dimiliki yaitu *leukotoxin* (Nørskov-Lauritsen dan Kilian, 2006), sitotoksin, dan protease (Dyke dan Winkelhoff, 2013). Faktor virulensi yang paling utama dalam bakteri *A. actinomycetemcomitans* adalah *leukotoxin*, yang mempunyai peran pada penurunan respons imun dalam gingiva dan menyebabkan terjadinya degradasi perlekatan epitel pada jaringan periodontal (Newman *et al.*, 2006). Bakteri

*A. actinomycetemcomitans* terdapat di dalam rongga mulut sebagai flora normal, terutama pada gingiva dari sulkus supra gingiva (Winn *et al.*, 2006). Namun jumlah bakteri anaerob yang berlebih akan menyebabkan periodontitis (Gehrig *et al.*, 2003).

Penyakit periodontitis yang dimediasi oleh bakteri umumnya mempengaruhi infiltrasi *polimorfonuklear leukosit* (PMNL). *Polimorfonuklear leukosit* merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh yang diaktifkan secara fungsional dan menunjukkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Dalam jaringan, ROS memediasi aktivitas *myeloperoxidase* (MPO) yang bisa menyebabkan peningkatan keparahan inflamasi (Wong, 2009). Salah satu mekanisme pertahanan imun intrinsik dari organisme multisel adalah kematian sel, yaitu dengan mengorbankan sel yang terinfeksi untuk keuntungan sel-sel yang tersisa. Modalitas kematian sel utama termasuk apoptosis, nekrosis, dan piroptosis, adalah mekanisme pertahanan terhadap infeksi mikroba untuk eliminasi sel yang terinfeksi (Bergsbaken *et al.*, 2009; Lamkanfi dan Dixit, 2010; Zitvogel *et al.*, 2010). Song *et al.* (2017) merekomendasikan suatu penelitian untuk mengungkap peran penting *programmed cell death* dalam periodontitis, yang memungkinkan untuk mencegah, mendiagnosis, dan mengobati penyakit, serta memprediksi hasilnya.

Terapi untuk penyakit periodontal diberikan obat antiinflamasi, yaitu golongan non steroid, diantaranya adalah ibuproven dan flurbiproven. Pemberian obat antiinflamasi akan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX), sehingga konversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin (PG) akan terganggu dan rasa sakit menjadi reda serta perluasan inflamasi dapat dicegah. Namun pemakaian obat anti COX-2 dalam jangka panjang akan menimbulkan efek samping, yaitu *stomach ulcer* dan *hemorrhage* (Chin, 2008). Melihat keadaan tersebut, maka perlu dicari obat antiinflamasi alami yang berpotensi meminimalkan efek samping. Beberapa bahan alami yang mempunyai kemampuan sebagai antioksidan dan antiinflamasi banyak digunakan untuk terapi penyakit periodontal, salah satunya adalah Astaxanthin.

Astaxanthin adalah karotenoid alami yang mempunyai kekuatan antioksidan kuat dan bisa ditemukan pada mikroalga di seluruh dunia. Terjadinya proses oksidasi dapat dihambat oleh antioksidan (Naquib, 2000). Studi banding mengenai pencegahan peroksidasi lemak secara *in vivo* yang membandingkan antara Astaxanthin dan vitamin E menunjukkan bahwa Astaxanthin memiliki efektivitas 100-500 kali lebih tinggi dari vitamin E (Kurashige *et al.*, 1990). Astaxanthin merupakan senyawa karoten yang mempunyai kemampuan terbaik sebagai antioksidan. Astaxanthin juga mempunyai sifat antiinflamasi yaitu dengan menekan sintesis mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ), PG, leukotriens, interleukin, oksida nitrat, enzim COX-1, enzim COX-2 dan *interleukin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ) (Kim *et al.*, 2011; Bhattacharjee, 2014). Keberadaan Astaxanthin sebagai antioksidan dan antiinflamasi, mengakibatkan ROS dihambat, sehingga akan berakibat pada penurunan proses inflamasi, selanjutnya akan terjadi perbaikan pada jaringan periodontal.

Astaxanthin yang dipakai pada penelitian ini adalah buatan pabrik dengan kandungan alami yaitu mikroalga *Haematococcus pluvialis* yang diekstrak menjadi sediaan dalam bentuk kapsul, dosis yang digunakan 0,54 mg/kg/hari selama 11 hari (Yuce *et al.*, 2018). Penelitian ini menggunakan tikus Wistar jantan sebagai hewan coba. Hewan coba dipilih sebagai subjek penelitian, karena dapat dihasilkan data yang mempunyai validitas yang tinggi dan peneliti dapat mengatur perlakuan pada subjek penelitian (Sastroasmoro dan Sofyan, 2014).

Berdasarkan uraian tersebut di atas, maka peneliti tertarik untuk meneliti tentang pengaruh Astaxanthin terhadap kematian sel dan perbaikan jaringan periodontal dengan meneliti nekrosis, ekspresi *Caspase-3*, ekspresi *Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-like receptor pyrin-domain containing3* (NLRP3), ekspresi gasdermin dan pembentukan kolagen jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri.

## B. Kebaruan Penelitian

**Tabel 1.1 Kebaruan penelitian**

Nama pengarang	Judul	Dipublikasi- kan di	Hasil	Perbedaan
"Bansal, N. Gupta"	"Role of Dietary Antioxidants In Periodontitis: A Preventive Approach"	"IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 13, Issue 9 Ver. VI (Sep. 2014), PP 81-84 <a href="http://www.iosrjournals.org">www.iosrjournals.org</a> "	Efek nutrisi antioksidan pada kesehatan dan penyakit periodontal, dengan asupan antioksidan tingkat tinggi dapat mengurangi kedalaman poket periodontal sebanyak 3 kali dibandingkan dengan scaling and root planning saja.	Penelitian menggunakan Astaxanthin
"Varela-López, A., Battino, M., Bullón, P., Quiles, J.L."	"Dietary antioxidants for chronic periodontitis prevention and its treatment. A review on current evidences from animal and human studies"	"Ars. Pharm. 2015; 56(3): 131-140"	antioksidan bermanfaat untuk kesehatan periodontal.	Penelitian menggunakan Astaxanthin
"Abuhussein, H., Bashutski, J.D., Dabiri, D., Halubai, S., Layher, M., Klausner, C., Makhoul H, Kapila Y."	"The Role of Factors Associated With Apoptosis in Assessing Periodontal Disease Status"	"J Periodontol 2013. 85, pp. 1086-95."	Faktor-faktor yang menandakan adanya apoptosis terdeteksi pada gingival crevicular fluids pada pasien dengan	Penelitian pada Jaringan periodontal tikus

periododontitis kronik				
“Yoshimoto T., Fujita T., Ouhara K., Kajiya M., Imai, H. Shiba, H. Kurihara H.”	“Smad2 is Involved in Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced Apoptosis”	“Journal of Dental Research First Published September 5, 2014”	Hasil dari penelitian ini mungkin menunjukkan bahwa bakteri Aa, mengaktifkan jalur pensinyalan TGF- $\beta$ R / smad2 dalam sel epitel gingiva manusia dan menginduksi apoptosis pada sel epitel, yang dapat mengarah pada strategi terapi baru yang memodulasi inisiasi periodontitis.	Penelitian pada Jaringan periodontal tikus
“Yuce, B.H., Alpan, A.L., Gevrek, F., Toker, H”.	“Investigation of the effect of Astaxanthin on alveolar bone loss in experimental periodontitis”	“J. Periodontal Res. 2018 Feb;53(1):131-138. doi: 10.1111/jre.12497. Epub 2017 Oct 17”	pemberian Astaxanthin dapat mengurangi kehilangan tulang alveolar dengan meningkatkan aktivitas osteoblastik dan mengurangi aktivitas osteoklastik dalam model periodontitis eksperimental.	Penelitian pada Jaringan periodontal tikus
“Miyachi M, Matsuno T, Asano K, Mataga I”	“Anti-inflammatory effects of Astaxanthin in the human gingival	“J. Clin Biochem Nutr 56(3): 171-178. 1 2015”	Astaxanthin terbukti bermanfaat pada peradangan kronis yang terkait dengan	Penelitian dilakukan pada tikus model periodontitis



	keratinocyte line”		oral lichen planus	
“Castro M M L, Duarte N N, Nascimento P C, Magno M B, Fagundes N C F, Flores-Mir C, Monteiro M C, Rösing C K, Maia L C, Lima R R”.	“Antioxidants as Adjuvants in Periodontitis Treatment: A Systematic Review and Meta- Analysis”.	“Oxid Med Cell Longev. 2019 Jul 22;2019:91879 78. doi: 10.1155/2019/9 187978. eCollection 2019”.	Hasil menunjukkan bahwa penggunaan antioksidan adalah pendekatan tambahan untuk terapi periodontal nonsurgical yang mungkin membantu dalam mengendalikan status periodontal.	Penelitian menggunakan Astaxanthin
“Trivedi S, Lal N”	“Antioxidant enzymes in periodontitis”	“J. Oral Biol Craniofac Res. 2017 Jan-Apr; 7(1): 54–57. Published online 2016 Aug 25. doi: 10.101 6/j.jobcr.2016.0 8.001”	Enzim antioksidan dapat dianggap sebagai biomarker yang berguna untuk penyakit periodontal dan suplemen antioksidan dapat membantu mengurangi beban kerusakan periodontal tanpa harus banyak usaha ekstra.	Penelitian menggunakan Astaxanthin
“Ambati M, Rani KR, Reddy PV, Suryaprasanna J, Dasari R, Gireddy H”.	“Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic	“J. Nat Sci Biol Med. 2017 Jan- Jun;8(1):99- 103. doi: 10.4103/0976- 9668.198366”.	Ada pengurangan stres oksidatif dan peningkatan parameter klinis setelah terapi antioksidan sistemik bersama dengan	Penelitian pada tikus dan menggunakan Astaxanthin

antioxidant supplementati on: A clinical and biochemical study”	scaling dan root planning, yang dipertahankan hingga 4 bulan setelah penghentian pengobatan likopen.
--	---

### C. Rumusan masalah

1. Bagaimana pengaruh Astaxanthin terhadap nekrosis jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri?
2. Bagaimana pengaruh Astaxanthin terhadap ekspresi *Caspase-3* jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri?
3. Bagaimana pengaruh Astaxanthin terhadap ekspresi gasdermin jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri?
4. Bagaimana pengaruh Astaxanthin terhadap ekspresi NLRP3 jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri?
5. Bagaimana pengaruh Astaxanthin terhadap pembentukan kolagen jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri?

### D. Tujuan Penelitian

#### 1. Tujuan Umum

Membuktikan dan menganalisis pengaruh Astaxanthin terhadap jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri.

## 2. Tujuan Khusus

- 1) Membuktikan dan menganalisis pengaruh Astaxanthin terhadap nekrosis jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri.
- 2) Membuktikan dan menganalisis pengaruh Astaxanthin terhadap ekspresi *Caspase-3* jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri.
- 3) Membuktikan dan menganalisis pengaruh Astaxanthin terhadap ekspresi gasdermin jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri.
- 4) Membuktikan dan menganalisis pengaruh Astaxanthin terhadap ekspresi NLRP3 jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri.
- 5) Membuktikan dan menganalisis pengaruh Astaxanthin terhadap pembentukan kolagen jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri.

## E. Manfaat Penelitian

### 1. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmiah mengenai adanya pengaruh Astaxanthin terhadap nekrosis, ekspresi *Caspase-3*, ekspresi gasdermin, ekspresi NLRP3, dan pembentukan kolagen jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri.

### 2. Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut dalam mendalami adanya pengaruh Astaxanthin terhadap nekrosis, ekspresi *Caspase-3*, ekspresi gasdermin, ekspresi NLRP3, dan pembentukan kolagen jaringan periodontal pada tikus Wistar jantan model periodontitis yang dipicu oleh bakteri.