

**PERBEDAAN JUMLAH *ACTINOBACILLUS*
ACTINOMYCETEMCOMITANS PADA PERIODONTITIS AGRESIF
BERDASARKAN JENIS KELAMIN**

Rizki Amalina
Dosen Fakultas Kedokteran Gigi UNISSULA

ABSTRACT

Prevalence of aggressive periodontitis showing the tendency to increase annually. Actinobacillus actinomycetemcomitans, is primary caused aggressive periodontitis, a pathogen not only in periodontal but also in some nonoral infections, possesses several virulence determinants which contribute to its ability to colonize the oral cavity, persist in the periodontal pocket, resist and evade host defenses, cause destruction to soft and hard tooth-supporting tissues, and interfere with host tissue repair after infection. This study is a cross sectional study. Actinobacillus actinomycetemcomitans cultivated in AaGMBV dan measured by colony counter. The main sex hormones exerting influence on the periodontium are estrogen and progesterone. In women, during puberty, ovulation and pregnancy, there is an increase in the production of sex steroid hormones characterized by gingival enlargement, increased gingival bleeding and crevicular fluid flow and microbial changes. The result of this study statistically analyzed by independent t-test because the member of each group totally separated. The analysis showed the value of $p < 0,05$. It means that there are quantity differences between male and female.

Keywords: Aggressive Periodontitis, Actinobacillus actinomycetemcomitans quantity, sex hormones

PENDAHULUAN

Periodontitis merupakan salah satu penyakit dengan tingkat penyebaran yang luas dalam masyarakat (Lely, 2004). Angka kejadian periodontitis bervariasi pada berbagai negara di dunia dan memperlihatkan kecenderungan terjadinya peningkatan. Penelitian yang dilakukan di Brazil pada tahun 2005 menunjukkan prevalensi periodontitis agresif pada usia 12 – 25 tahun sebesar 6,5% dan meningkat menjadi 9,9% (Albandar, 2005), sedangkan pada tahun 2006, ditemukan bahwa 25,9% dari subyek yang diteliti menderita periodontitis kronis dan agresif (Levine *et al*, 2006). Menurut hasil survei kesehatan gigi dan mulut di Jatim tahun 1995, penyakit periodontal terjadi pada 459 orang diantara 1000 penduduk. Di Indonesia, penyakit periodontal menduduki urutan kedua setelah karies dan masih merupakan masalah di masyarakat (Melok, 2009).

Periodontitis merupakan penyakit infeksi pada jaringan penyangga gigi, disebabkan oleh bakteri dan menyebabkan kerusakan ligamen periodontal, tulang alveolar, membentuk poket, resesi atau keduanya (Carranza *et al*, 2006). Periodontitis agresif lebih destruktif pada perlekatan periodontal dan tulang alveolar dan biasanya muncul pada periode waktu yang relatif singkat dengan minimal akumulasi dari faktor lokal (plak dan kalkulus). Penderita dengan periodontitis agresif seringkali memperlihatkan respon imun yang

inadekuat terhadap organisme patogen. Periodontitis agresif juga memperlihatkan insidens pola riwayat keluarga (Marcuschamer *et al*, 2009).

Pada penelitian di Finlandia ditemukan sekitar 90% penderita dengan *localized juvenile periodontitis (LJP)* dan 50% periodontitis dewasa mengandung *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Paju, 2002). *A. actinomycetemcomitans* dominan pada periodontitis agresif dengan frekuensi sekitar 90 % dibanding pada periodontitis kronis yang hanya 21 % dan pada individu sehat sekitar 17 % (Carranza *et al*, 2006).

Pada penelitian sebelumnya, telah dijelaskan pula adanya peningkatan prevalensi dan jumlah *A. actinomycetemcomitans* pada penderita periodontitis agresif di usia muda. Pada subyek yang memiliki periodontal sehat, *A. actinomycetemcomitans* hanya dideteksi di satu sisi (0,90%). Pada pasien periodontitis agresif, prevalensi daerah yang mengalami periodontitis (33,62%), secara signifikan, lebih tinggi dibandingkan dengan pada daerah yang sehat (0,90%); insiden tersebut mengalami penurunan seiring dengan penambahan usia pasien; paling tinggi dalam kelompok usia 20-35 tahun (44,12%), kemudian dalam kelompok usia 36-55 tahun (36,36%) dan kelompok usia 56-75 tahun (22,73%) (Melvin *et al*, 1991).

A. actinomycetemcomitans merupakan bakteri Gram negatif berbentuk kokobasil, dengan ukuran sekitar (0,7 x 1,0 μ), dapat tumbuh soliter atau berkoloni, tidak bergerak, bersifat fakultatif anaerob dan kapnofilik (Socokransky *et al*, 2006). *A. actinomycetemcomitans* bersifat patogen oportunistik dan merupakan bagian flora normal yang berkolonisasi di mukosa rongga mulut, gigi dan orofaring (Bailey, 2007).

A. actinomycetemcomitans mempunyai sejumlah faktor virulensi yang membantu progresifitas penyakit (Carranza *et al*, 2006). Virulensi menentukan kekuatan dari potensi patogenik dan juga berarti kapasitas relatif (kuantitas dan kualitas) dari bakteri yang menyebabkan kerusakan *host* dan kemampuannya untuk menguasai pertahanan tubuh. Virulensi termasuk, kapasitas perusakan jaringan, tingkat invasif bakteri, dan kemampuan menghindari respon pertahanan *host* (Paju, 2000).

Masuknya bakteri atau produknya ke dalam jaringan menyebabkan destruksi yang akan diperparah oleh adanya penyakit sistemik, diantaranya yaitu Diabetes Mellitus. Penelitian sebelumnya juga menyebutkan pengaruh sistemik dan faktor lingkungan seperti merokok dan *oral hygiene* mempengaruhi kemampuan tubuh untuk merespon terapi yang diberikan untuk meminimalisir jumlah *A. actinomycetemcomitans* (Tantin, 2007). Sampai saat ini belum ada penelitian mengenai perbedaan jumlah *A. actinomycetemcomitans* pada periodontitis agresif berdasarkan jenis kelamin. Karena hal tersebut di atas maka kami ingin melakukan penelitian tersebut.

METODE PENELITIAN

Sampel penelitian adalah penderita periodontitis agresif pria dan wanita di klinik Periodonsia RSGM dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga. Besar sampel yang digunakan adalah 14 penderita.

Penderita diperiksa baik secara subyektif (anamnesa) maupun obyektif (pemeriksaan klinis, diantaranya yaitu pemeriksaan poket dengan kedalaman ≥ 6 mm dan terdapat perdarahan sewaktu *probing*, juga pemeriksaan radiologi untuk melihat pola kerusakan tulang yang berbentuk vertikal / bergelombang) dengan tujuan untuk menegakkan diagnosis Periodontitis Agresif yang dilakukan oleh mahasiswa beserta dengan instruktur Periodonsia.

Setelah diagnosis ditegakkan, selanjutnya penderita diberi penjelasan mengenai penelitian ini. Setelah penderita mengerti dan memahami tujuan penelitian, maka penderita menandatangani pernyataan persetujuan untuk menjadi subyek penelitian.

Selanjutnya plak supragingiva dibersihkan dan isolasi dengan *cotton roll* steril agar tidak terjadi kontaminasi saliva. Setelah itu dilakukan pengambilan sampel dengan menggunakan *paper point* steril yang dimasukkan ke dalam poket bagian bukal, lingual dan proksimal masing-masing selama ≥ 10 detik. Kemudian *paper point* dimasukkan dalam tabung *Ependorf* yang telah berisi 1ml *ringer solution* steril, didiamkan dalam suhu kamar tidak lebih dari 2 jam. Tanam pada media *AaGMBV* (yang merupakan media spesifik pertumbuhan *Aa*), inkubasi secara anaerob pada *anaerobic jar*, pada suhu 37°C selama 4-5 hari (Fine, 1999). Bila sudah terdapat pertumbuhan bakteri *A. actinomycetemcomitans* dan kemudian diidentifikasi melalui mikroskop maka selanjutnya dapat dilakukan penghitungan jumlah bakteri dengan menggunakan *colony counter*.

Analisa data menggunakan uji independen *T-test* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).

HASIL PENELITIAN

Besar sampel masing-masing kelompok dalam penelitian ini adalah 7 orang. Jumlah tersebut sesuai dengan perhitungan besar sampel. Untuk melihat adanya perbedaan kuantitas *A. actinomycetemcomitans* digunakan uji statistik *t-test* dua sampel independen karena subyek penelitian dalam kelompok I dan kelompok II terpisah secara tegas. Hasil penelitian menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti ada perbedaan antara kuantitas *A. actinomycetemcomitans* pada penderita periodontitis agresif pria dan wanita.

Tabel 1. Mean skor kuantitas *Aa*

| | group | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|-------------|--------|---|----------|----------------|-----------------|
| juml.koloni | wanita | 7 | 234.4286 | 40.76705 | 15.40850 |
| | Pria | 7 | 83.8571 | 28.16279 | 10.64453 |

Dalam tabel 1 di atas dapat dilihat perbedaan rata-rata kuantitas *A. actinomycetemcomitans* antara kelompok Periodontitis Pria dan Wanita. Rata-rata kuantitas kelompok Periodontitis Wanita adalah 234,4286, sedangkan untuk kelompok Pria adalah sebesar 83,8571. Hal ini membuktikan bahwa kuantitas *A. actinomycetemcomitans* pada penderita Periodontitis Agresif Wanita lebih tinggi daripada kelompok Pria.

Tabel 2. Prosentase Jumlah *Aa*

| No. | Σ sampel | Jenis Kelamin | ΣAa | Prosentase |
|-----|-----------------|---------------|-------------|------------|
| 1 | 7 | Pria | 587 | 26,22% |
| 2 | 7 | Wanita | 1652 | 73,78% |
| | 14 | | 2239 | 100% |

Dari Tabel 2 di atas didapatkan prosentase Jumlah *A. actinomycetemcomitans* pada Pria sebesar 26,22% dan pada Wanita sebesar 73,78%.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan jumlah *A. actinomycetemcomitans* pada penderita periodontitis agresif. Dalam penelitian ini, subyek penelitian dibagi berdasarkan gender menjadi 2 kelompok yaitu penderita Periodontitis Agresif pria dan wanita. Diagnosa periodontitis agresif ditegakkan melalui pemeriksaan subyektif, dan obyektif (klinis maupun radiografis) oleh mahasiswa dibawah bimbingan intruktur Periodonsia.

Hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan rata-rata kuantitas *A. actinomycetemcomitans* pada penderita Periodontitis Agresif wanita lebih tinggi daripada kelompok pria. Hormon seks telah lama dipercaya memiliki pengaruh pada jaringan periodontal, penyembuhan luka, dan progresifitas penyakit periodontal. Lebih spesifik, efek ini terlihat dari perbedaan gender. (Mascarenhas *et al*, 2003).

Seperti yang telah lama diketahui, hormon adalah pengatur spesifik yang mempunyai efek yang kuat pada determinan mayor perkembangan dan integritas skeleton dan rongga mulut termasuk didalamnya jaringan periodontal. Maka jelas bahwa manifestasi periodontal akan muncul jika terjadi ketidakseimbangan hormon steroid (Caglayan *et al*, 2005).

Penelitian terbaru telah menunjukkan hubungan antara penyakit periodontal dan kondisi sistemik. Hormon seks steroid mempunyai pengaruh yang signifikan pada sistem organ yang berbeda. Pada gingiva, hormon ini dapat mempengaruhi proliferasi seluler, diferensiasi dan pertumbuhan keratinosit dan fibroblas. Estrogen terutama bertanggung jawab untuk perubahan dalam pembuluh darah dan progesteron merangsang produksi mediator inflamasi. Selain itu, beberapa mikroorganisme yang ditemukan dalam rongga mulut manusia mensintesis enzim yang dibutuhkan untuk sintesis steroid dan katabolisme (Markou *et al*, 2009).

Di dalam aliran darah, hormon seks steroid juga hadir dalam konsentrasi yang sangat rendah namun mampu mengatur diferensiasi dan pertumbuhkembangan jaringan tertentu walaupun tempatnya jauh dari tempat hormon diekskresikan. Perbedaan struktur molekul hormon steroid dapat mengubah bentuk molekul dan secara kualitas mengubah aktivitas biologis. Respon hormon juga tergantung pada kehadiran protein intraseluler yang disebut

reseptor yang secara spesifik mengenali dan mengikat hormon dan beraksi untuk mengatur ekspresi gen (Marriotti, 1994).

Observasi awal pada 1960, hormon seks steroid terikat pada protein intraseluler dengan spesifitas dan afinitas yang tinggi. Kemudian juga terdapat teori predominan yang menyatakan bahwa bahwa hormon steroid beraksi melalui reseptornya untuk menginisiasi respon biologis. Selama 3 dekade terakhir, berbagai pandangan mengenai aksi dari hormon steroid telah dikumpulkan dan dari hasil tersebut didapatkan beberapa kajian yang komprehensif (Martin *et al*, 1990; Funder, 1991; O'Malley, 1991; Wilson, 1991).

Hipotesis awal dari aksi hormon seks steroid dimulai dari sekresi hormon ke dalam aliran darah, bersirkulasi dan kemudian terikat dalam protein plasma. Dalam sirkulasi, baik hormon yang terikat maupun yang bebas, dapat memasuki sel dengan cara difusi dan terikat pada molekul makro yang disebut reseptor. Reseptor protein intraseluler ini berlokasi di sitoplasma dan sel nukleus. Tergantung dari tipe hormon steroid, lokasi intraseluler dapat bervariasi. Ketika hormon steroid terikat pada reseptor, reseptor tersebut kemudian bertransformasi menjadi konfigurasi aktif dan reseptor aktif ini kemudian terikat dengan daerah nukleus spesifik yang mempunyai afinitas tinggi (misalnya matriks nukleus dan membran nukleus). Langkah pengaktifan dari proses ini terjadi di dalam sitoplasma atau nukleus. Sekali saja reseptor kompleks terikat pada elemen pengatur nukleus, maka aktivasi gen dan transkripsi RNA terjadi. Mengikuti interaksi nukleus, reseptor hormon yang kompleks ini kemudian bercerai meninggalkan reseptor dalam keadaan non aktif dan menghasilkan hormon steroid. Reseptor yang bercerai ini diperkirakan menjadi konfigurasi inaktif yang membutuhkan konversi untuk dapat menjadi bentuk yang dapat mengikat steroid kembali dan hormon steroid dimetabolisme dan dieliminasi dari sel (Marriotti, 1994).

Meskipun regulasi dari transkripsi gen oleh reseptor hormon kompleks pada nukleus merupakan aksi biologis mayor dari hormon seks steroid, molekul ini juga mempunyai perilaku lain yang independen. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa androgen, estrogen dan progesteron mempunyai efek membran yang dapat mempengaruhi produksi sistem pengiriman pesan. Selain itu, hormon seks steroid dapat mempengaruhi transmisi netral, memodifikasi transportasi ion kalsium menuju sel dan menstimulasi konsentrasi intraseluler poliamino (Marriotti, 1994).

Metabolisme hormon seks steroid dalam jaringan target akan mendegradasi dan menginaktifkan hormon atau mengubah hormon dan meningkatkan potensinya. Gingiva manusia dan hewan mengandung mesin enzim yang dibutuhkan untuk metabolisme semua hormon seks steroid melalui jalur yang umum, Dimulai dari konversi estrone menjadi estradiol pada gingiva manusia baik yang sehat maupun yang terinflamasi yang dapat merepresentasikan proses bioaktifasi. Rata-rata konversi mencapai tiga kali lebih tinggi pada gingiva yang terinflamasi daripada jaringan gingiva yang sehat (Marriotti, 1994).

Metabolisme dari androgen juga dilaporkan pada manusia dan terutama gingiva. Hampir sama dengan metabolisme estrogen, gingiva yang terinflamasi lebih efisien mengkonversi androstenedione menjadi testosteron. Namun tidak demikian dengan metabolisme progesteron, metabolisme progesteron menghasilkan berbagai produk metabolit (Marriotti, 1994).

Keseimbangan mediator kimia menjaga homeostasis fisiologis pada saat terjadi variasi dalam level plasma berdampak terhadap kesehatan pasien secara keseluruhan. Hormon seks wanita yang berpengaruh yaitu estrogen dan progesteron. Dengan demikian, fisiologis jaringan *host* termasuk diantaranya periodonsium seringkali dipengaruhi oleh fluktuasi normal hormonal yang terjadi selama pubertas, menstruasi, kehamilan, dan menopause (Marcuschamer *et al*, 2009).

Reseptor estrogen dan progesteron yang ada pada gingiva manusia dipercaya bertanggungjawab pada peningkatan akumulasi hormon dalam jaringan gingiva. Siklus peningkatan produksi hormon seks steroid wanita seringkali mengubah komposisi mikrobiota biofilm, biologis jaringan gingiva dan pembuluh darah. Secara umum, hasilnya adalah respon inflamasi berlebihan dengan tanda-tanda klinis dan gejala di gingiva. Perubahan tampak berlebihan dan tidak dapat dijelaskan dari jumlah biofilm plak saja (Marcuschamer *et al*, 2009).

Estrogen dan progesteron secara signifikan dapat mempengaruhi sistem organ yang berbeda (Mascarenhas *et al*, 2003). Sebagai contoh, estrogen dapat mempengaruhi sitodiferensiasi epitel skuamosa, sintesisnya dan pemeliharaan kolagen fibrous (Amar *et al*, 1994). Selain itu, reseptor estrogen menyediakan mekanisme untuk aksi langsung pada tulang sedangkan reseptor estrogen dalam fibroblas periosteal dan fibroblas ligamen periodontal menyediakan mekanisme untuk aksi langsung pada jaringan periodontal yang berbeda (Mascarenhas *et al*, 2003).

Estrogen, progesteron dan korion gonadotropin, selama kehamilan, mempengaruhi sistem mikrosirkular dengan menghasilkan pembengkakan sel endotel dan periosit dari venula, perlekatan granulosit dan trombosit ke dinding pembuluh, pembentukan mikrotrombus, gangguan dari sel *mast* perivaskular, peningkatan permeabilitas vaskuler dan proliferasi vaskular. Akibatnya, ketidakseimbangan endokrin sistemik memiliki dampak penting pada patogenesis periodontal dan demikian pula sebaliknya, perubahan dalam kondisi periodontal dapat mempengaruhi variasi kadar hormon seks (Krejci *et al*, 2002).

Selama kehamilan pula, hormon seks wanita dapat mencapai konsentrasi jaringan 10-30 kali normal. Estrogen bertanggung jawab untuk perubahan homeostasis epitel, jaringan ikat, pembuluh darah, produksi keratin dan kolagen. Selama kehamilan, fungsi sel epitel depresi dan sebagai akibatnya derajat keratinisasi gingiva cenderung menurun. Terdapat pula perubahan dalam metabolisme kolagen yaitu dengan menekan tingkat sintesis kolagen (Marcuschamer *et al*, 2009).

Estrogen dan progesteron, dalam jaringan ikat mempengaruhi proliferasi fibroblas dan pematangan kolagen. Protein nonkolagen jaringan ikat seperti glikosaminoglikan lebih cepat terdegradasi di jaringan dengan tingkat estrogen dan progesteron yang tinggi. Progesteron mengubah tingkat dan pola produksi kolagen dalam gingiva yang menghasilkan pengurangan perbaikan dan pemeliharaan (Mealey, 2003).

Progesteron meningkatkan permeabilitas darah dalam jaringan target. Hasil dari stasis di aliran intravaskular selular, konsentrasi, migrasi transendotelial dan akumulasi sel inflamasi ekstra vaskular mempengaruhi derajat edema gingiva, eritema dan hiperplasia yang dapat dilihat secara klinis pada beberapa wanita hamil. Produk vaskular ini didapatkan dari tingkat progesteron tinggi yang

dikombinasikan dengan tingginya proliferasi fibroblas, sel epitel, dan angioblas yang diproduksi oleh level estrogen yang tinggi (Marcuschamer *et al*, 2009).

Hormon seks steroid telah terbukti secara langsung dan tidak langsung mempengaruhi proliferasi selular, diferensiasi, dan pertumbuhan dalam jaringan target, termasuk keratinosit dan fibroblas di gingiva. Ada dua teori untuk tindakan hormon pada sel: a. Perubahan efektivitas epitel penghalang untuk mencegah invasi bakteri dan b) efek pada pemeliharaan dan perbaikan kolagen (Mealey, 2003).

Berbeda dengan efek stimulasi estrogen pada proliferasi fibroblas gingiva, baik produksi protein kolagen dan nonkolagen berkurang ketika konsentrasi fisiologis estradiol muncul dalam kultur fibroblas. Estradiol dapat menginduksi proliferasi sel. Proliferasi seluler ini merupakan hasil dari populasi tertentu sel dalam kultur yang mempunyai respon terhadap konsentrasi fisiologis estradiol. Penurunan produksi protein kolagen dan non kolagen oleh strain fibroblas hampir sama (penurunan sekitar 30% dibandingkan dengan kontrol), efek serupa estrogen pada sintesis protein juga telah dilaporkan dalam jaringan lain. Pada sel ligamen periodontal manusia, estrogen memicu pengurangan *in vitro* dalam sintesis kolagen fibroblas. Selanjutnya, fibroblas berasal dari *cruciatum* anterior ligamen fibroblas juga menunjukkan penurunan sintesis kolagen lebih dari 40% dari kontrol pada konsentrasi fisiologis estrogen (Marriotti, 1994). Lebih khusus, estrogen memicu penurunan dosis dalam produksi prokolagen I dari anterior ligamen fibroblas dari wanita dewasa muda (Yu, 2001).

Hormon seks steroid juga telah terbukti meningkatkan laju metabolisme folat dalam mukosa oral. folat diperlukan untuk pemeliharaan jaringan dan menghambat memperbaiki jaringan (Markou *et al*, 2009).

Dalam rongga mulut, androgen, estrogen dan progesteron telah lama diketahui mempengaruhi beberapa tipe sel. Terdapat penelitian pula yang menjelaskan penurunan keratinisasi epitel margin gingiva pada wanita postmenopause pada saat kadar estrogen dalam plasma rendah. Terdapat pula penelitian untuk menghitung perubahan yang dipengaruhi estrogen pada sel epitel. Pada penelitian tersebut ditemukan panjang *rete pegs*, jumlah sel epitel basal per area membran, dan timidin dalam mukosa oral secara signifikan meningkat setelah administrasi estrogen. Dalam penelitian lain, administrasi harian noretisteron asetat, progestin, untuk sembilan wanita sehat antara hari ke-3 sampai ke-27 pada siklus menstruasi menghasilkan pengurangan signifikan pada indeks keratinisasi dan indeks kariopiknotik dari pengerokan gingiva. Banyak penelitian berpendapat bahwa reduksi proliferasi gingiva bukan merupakan efek langsung dari progestin namun dari reduksi estradiol dalam plasma yang dipengaruhi oleh asupan harian progesteron. Penelitian terbaru secara biokimia menganalisa perubahan yang berkembang terhadap kehadiran androgen dan estrogen. Androgen juga ditemukan mempunyai efek dalam komponen matriks ekstraseluler, dan penghambatan proliferasi fibroblast (Marriotti, 1994).

Progesteron telah terbukti memiliki sedikit efek pada pembuluh darah dari jaringan target sistemik (Mealey, 2003). Di sisi lain, pada gingiva dan jaringan intraoral non-periodontal, lebih banyak bukti didapatkan bahwa progesteron mempengaruhi pembuluh darah lokal daripada estrogen. Selain itu, progesteron dapat mengurangi laju aliran korpuskular, yang memungkinkan untuk akumulasi sel-sel inflamasi, peningkatan permeabilitas vaskuler dan proliferasi (Markou *et*

al, 2009). Sel PDL Manusia memiliki immunoreaktivitas untuk menuju reseptor estrogen. Lebih spesifik, efek estrogen dalam sel PDL dimediasi melalui reseptor estrogen beta (ERbeta), sedangkan tidak ada immunoreaktivitas disajikan dalam sel ini untuk reseptor progesteron, yang menyiratkan bahwa progesteron tidak memiliki efek langsung pada fungsi sel PDL (Jonsson, 2007).

Pada hormon yang intak maupun tidak, respon awal dari hormon gonadal pada jaringan reproduksi tambahan mempengaruhi peningkatan volume darah, laju aliran, hiperemi dan perbesaran permukaan mikrovaskuler. Pada wanita, estrogen pada konsentrasi fisiologis bertanggung jawab terhadap perubahan dalam pembuluh darah. Sebagai contoh dalam uterus, estrogen akan menstimulasi aliran darah, meningkatkan pergerakan cairan sehingga protein plasma melewati dinding pembuluh darah dalam hitungan menit. Selama siklus menstruasi, aliran darah endometrial meningkat seiring dengan peningkatan level estrogen dalam plasma pada fase folikuler. Aliran darah endometrial menurun selama fase luteal yaitu pada saat kadar estrogen turun dan progesteron meningkat. Beberapa mekanisme estrogen mengatur pembuluh darah yaitu termasuk gerakan penghambatan ion kalsium melalui saluran kalsium sensitif dari arteri uterin setelah konversi metabolik menjadi estrogen katekol dan mempengaruhi pelepasan atau disposisi transmitter simpatis serta mempengaruhi jumlah alfa adrenoceptor (Marrioti, 1994).

Estrogen dapat meningkatkan permeabilitas kapiler dengan cara menstimulasi pelepasan mediator (contoh: adenosin, bradikinin, polipeptida intestinal vasoaktif, neurotensin, substansi P, prostaglandin, AMP, ADP, ATP, cAMP, guanodin, thimidin, histamin, sitidin, uridin, asetilkolin, isoproterenol, dan glikosaminoglikan) namun demikian, tidak satupun dari mediator tersebut yang mampu mengatur perubahan kualitatif maupun kuantitatif dalam aliran darah yang dipengaruhi oleh estrogen. (Magness and Rosenfeld, 1992).

Pada pria, testosteron, yang dimetabolisasi menjadi estradiol, menyebabkan dilasi arteriol dan vena pada organ seks aksesoris. Vaskularisasi gingiva juga sensitif terhadap hormon seks steroid. Beberapa studi klinis menunjukkan hubungan meningkatnya *GCF* dengan kehadiran hormon seks steroid karena aliran *GCF* berhubungan dengan meningkatnya permeabilitas pembuluh darah dentogingiva dan pergerakan dari cairan interstitial ke dalam sulkus. Hormon ovarium dapat mempengaruhi vaskularisasi. Pada wanita hamil, *GCF* meningkat sekitar 54% dibandingkan dengan kadar *GCF* setelah melahirkan. Lebih jauh lagi, estrogen eksogen dan atau administrasi progesteron secara signifikan akan meningkatkan *GCF* baik pada gigi geligi yang terinflamasi maupun tidak. Beberapa studi mengimplikasikan bahwa hormon ovarium, yaitu progesteron bertanggung jawab terhadap reduksi dalam aliran korpuskular, meningkatnya permeabilitas dan proliferasi vaskuler. Pada penelitian nonparametrik, studi dengan menggunakan progesteron, menggambarkan perubahan morfologi yang mengarah pada peningkatan permeabilitas pembuluh darah gingiva kelinci. Estrogen bertanggungjawab terhadap perubahan vaskuler pada jaringan target, seperti uterus, sedangkan penelitian lain mengindikasikan peningkatan permeabilitas vaskuler dalam gingiva sebagai hasil kerja progesterone (Marrioti, 1994).

Reaksi imun memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit periodontal. Terdapat beberapa observasi yang mengindikasikan bahwa perubahan

pada periodontal berkembang sebagai hasil dari pengaruh hormon seks steroid dalam sistem imun. Pertama, terdapat beberapa penyakit autoimun yang menunjukkan hubungan gender dengan suseptibilitas. Contohnya, predileksi penyakit lupus eritematosus wanita 13:1 dan 9:1 untuk Sindrom Sjogren's. Kedua, estrogen juga dapat memodulasi penyakit autoimun. Contohnya *rheumatoid arthritis*, autoimun tiroiditis), *Graves disease*, polimyositis / dermatomyositis, lupus erythematosus sistemik, dan *idiopathic thrombocytopenic purpura*. Semua ini berpengaruh selama kehamilan. Ketiga, hormon seks steroid juga menunjukkan kecenderungan memodulasi produksi sitokin, seperti interleukin-6. Terakhir, reseptor seks steroid telah diidentifikasi pada sistem imun dan dapat bereaksi untuk memodulasi aksi dari sel tersebut. Contohnya, konsentrasi rendah estradiol ($1.5 \text{ r}\backslash\text{M}$) telah menunjukkan kemampuan untuk mengurangi kemotaksis leukosit *PMN* sebesar 26.8% (Miyagi *et al*, 1992). Jumlah sel imun sensitif, termasuk didalamnya sel CD1 (sel Langerhans primer) dan sel CD3 (sebagian besar adalah limfosit T matur) pada epitel gingival serta sel CD4 (sel T helper) dalam rongga mulut dan spitel sulkus gingiva meningkat selama kehamilan (Raber *et al*, 1993).

Respon imun menurun selama kehamilan sehingga memungkinkan kelangsungan hidup janin sebagai sebuah allograft. Dengan adanya reseptor hormon steroid jenis kelamin tertentu, progesteron pada sel imminkompeten, persentase limfosit T penghasil CD3 dan CD4 menurun. Akibatnya terjadi penurunan rasio CD4/CD8 dan menghasilkan penurunan respon imun dan sitotoksitas. Peningkatan kemotaksis neutrofil, penurunan produksi antibodi oleh sel B, dan pengaturan IL-6 dilaporkan selama kehamilan (Lapp *et al*, 1995).

Pada kasus ini, patogenesis lesi periodontal yang terinflamasi diubah selama kehamilan, dan perubahan imunologi spesifik akan meningkatkan suseptibilitas jaringan terhadap bakteri patogen. Progesteron, yang memiliki efek stimulasi dalam produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin E2 dan elemen komplemen kemudian mengaktifkan sistem fibrinolisis (Marcuschamer *et al*, 2009).

Hormon seks steroid ini dapat mengubah faktor imun dan responnya, termasuk kemunculan antigen, produksi sitokin, serta kemunculan faktor apoptosis dan kematian sel (Huber *et al*, 1999). Beberapa studi telah difokuskan pada pengamatan bahwa komponen sistem imun tubuh telah diidentifikasi sebagai reseptor steroid seks (Mealey, 2003). Pada tikus, adanya reseptor estrogen pada sel imun telah dibuktikan, demikian halnya dengan adanya reseptor androgen pada limfosit B dan T. Progesteron ditunjuk untuk merangsang produksi mediator inflamasi, prostaglandin E2 dan untuk meningkatkan akumulasi leukosit *PMN* dalam sulkus gingiva (Olsen, 1996). Progesteron juga dapat meningkatkan kemotaksis leukosit *PMN*, sedangkan konsentrasi rendah estradiol telah terbukti dapat mengurangi kemotaksis leukosit *PMN*. Selain itu, hormon seks steroid juga memodulasi produksi sitokin (Miyagi *et al*, 1992).

Kekurangan estrogen menyebabkan peningkatan fungsi kekebalan tubuh, yang berujung pada peningkatan produksi *TNF* oleh sel T aktif. *TNF* meningkatkan pembentukan osteoklas dan resorpsi tulang baik secara langsung maupun dengan meningkatkan sensitivitas kematangan osteoklas ke RANKL faktor penting osteoklastogenik. Peningkatan produksi sel T oleh *TNF* diinduksi oleh defisiensi estrogen melalui mekanisme kompleks dan melibatkan sitokin IFN-g, IL-7, dan TGF-b. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa estrogen

mencegah keropos tulang dengan mengatur fungsi sel T dan interaksi sel imun tulang (Markou *et al*, 2009)

Menurut penelitian baru yang radikal dalam keragaman mikroflora oral manusia, mulut manusia terdiri dari \pm 19.000 filotipe, jauh lebih tinggi dari yang dilaporkan sebelumnya (Keijser *et al*, 2008). Beberapa mikroorganisme, *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* dan *P. intermedia*, diketahui mensintesis enzim metabolisme yang dibutuhkan untuk sintesis steroid dan katabolisme (Soory, 2000).

Bakteri tersebut telah teridentifikasi secara langsung mempengaruhi gingiva dan jaringan periodontal. Bakteri tersebut kemudian bersatu dan menjadi biofilm kompleks. Beberapa dari bakteri tersebut secara konstan ditemukan bersama sebagai kelompok patogen dan nonpatogen atau bahkan termasuk sebagai bakteri menguntungkan dalam sampel plak yang diambil dari penderita dengan penyakit gingival dan jaringan periodontal. Biasanya, kelompok spesies nonpatogen berisi bakteri Gram positif, anaerobik fakultatif filamen dan kokus (*Actinomyces* dan spesies *Streptococcus*). Sedangkan kelompok spesies patogen berisi bakteri Gram negatif, batang anaerobik (*P. gingivalis* dan *Tannerella forsythia*) dan spiroseta (*Treponella denticola*) (Socransky, 2006).

Metabolit steroid juga dapat berkontribusi terhadap kebutuhan gizi dari bakteri patogen, atau mengaktifkan sintesis matriks yang terkait dengan mekanisme penghindaran *host*. Kebutuhan jalur metabolik androgen pada bakteri patogen mungkin merupakan adaptasi terhadap kehadiran parasit dalam *host*. Kultur supernatan mikroorganisme ini telah memperlihatkan peningkatan ekspresi aktivitas 5 α -reduktase pada gingiva manusia dan kultur fibroblas gingiva, menghasilkan pembentukan 5 α -dihidrotestosteron (DHT) dari substrat androgen. DHT ini dapat mempengaruhi aktivitas sintesis protein dalam patogen (Soory, 2000).

Beberapa penelitian menemukan bahwa produksi IL-6 menurun oleh karena progesteron. Hal ini sesuai dengan hipotesis yaitu peningkatan hormon seks memodulasi perkembangan peradangan gingiva lokal (Gornstein *et al*, 1999). Miyagi *et al* (1992) menunjukkan bahwa kedua estradiol dan progesteron (dalam berbagai konsentrasi) menghasilkan produksi PGE2 yang meningkat.

Metode pengambilan sampel bakteri dan identifikasi juga mempengaruhi hasil analisis bakteri. Dalam penelitian ini, sampel plak subgingival diambil dari poket terdalam, pengambilan sampel di daerah yang memiliki kedalaman *probing* tertinggi dan yang berdarah saat *probing* karena cenderung bersifat periopatojen pada subyek yang memiliki kandungan spesies tersebut (Mascarenhas *et al*, 2003).

Penyakit periodontal dapat terjadi apabila bakteri tertentu dari plak bertambah jumlahnya dan menghasilkan faktor virulensi (Carranza *et al*, 2006). Faktor virulensi yang merusak jaringan *host* adalah eksotoksin, endotoksin, dan enzim hidrolitik. Endotoksin yaitu lipopolisakarida (LPS), suatu komponen dari membran terluar bakteri gram negatif. Selain kemampuannya mengirim toksin langsung ke sel *host*, LPS membangkitkan respon dengan cara menstimulasi sel *host* untuk memproduksi substansi endogen, seperti sitokin. Virulensi termasuk kapasitas perusakan jaringan, tingkat invasif bakteri, dan kemampuan menghindari respon pertahanan *host*. Karakteristik ini bersifat individual tiap patogen. Delesi pada bagian gen leukotoksin menyebabkan peningkatan aktivitas leukotoksik. Kolonisasi dengan galur *A. actinomycetemcomitans* yang mengalami

delesi gen dilaporkan menyebabkan kerusakan jaringan periodontal pada anak-anak (Paju, 2000).

LPS menyebabkan resorpsi tulang alveolar, agregasi platelet, dan nekrosis kulit, serta mengaktifkan makrofag. Pada konsentrasi rendah LPS akan menstimulasi makrofag untuk memproduksi IL-1 α , IL-1 β dan TNF, yang merupakan sitokin proinflamasi dan menyebabkan resorpsi tulang alveolar.

A. actinomycetemcomitans seringkali dideteksi pada sisi yang memiliki kedalaman dan kehilangan perlekatan klinis sebesar ± 6 mm dan lebih banyak dideteksi pada daerah yang mengalami berdarah saat *probing* (37,07%) dibandingkan pada daerah yang tidak berdarah saat *probing* (7,41%).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa jumlah *A. actinomycetemcomitans* pada penderita Periodontitis Agresif Wanita lebih tinggi daripada Pria.

SARAN

Penderita Periodontitis Agresif hendaknya lebih memperhatikan kesehatan rongga mulutnya dengan cara menjaga *oral hygiene* maupun dengan memeriksakan diri ke dokter gigi sejak dini untuk mencegah keparahan penyakit dan melakukan terapi agar kondisi rongga mulut dapat kembali optimal.

Mengingat adanya keterbatasan dalam penelitian ini, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menyelidiki patologi *A. actinomycetemcomitans* dalam inisiasi dan perkembangan periodontitis serta hubungannya dengan hormone seks steroid.

DAFTAR PUSTAKA

- Amar S, Chung K. *Influence of hormonal variation of the periodontium in women*. Periodontol. 2000. 1994;6:79-87
- American Journ. of Periodont (AAP). 2009. *Gum Disease and Diabetes*, viewed 18th September 2009, available at: <http://www.perio.org/>
- Albandar JM. 2005. *Epidemiology of Aggressive Periodontitis in a South Brazilian Population*, IADR. J Periodont. Res. 83:255-62
- Armitage, GC. 2002. *Development of a classification system for periodontal diseases and conditions*. J. Periodontol. 73:762
- Caglayan, F, GN Guncu, TF Tozum. *Effects of endogenous sex hormones on the periodontium*. Aus Dent Journ. Vol 50, Issue 3, pages 138–45, Sept 2005
- Carranza, FA, MG, Newman, HH Takei,. 2006. *Carranza's Clinical periodontology*. Philadelphia: WB Saunders. 10th ed. pp. 99-607
- Cortelli, SC, M Feres, Shibli JA, Figuieredo LC, de Oliviera VP and Cortelli Jr. 2005. *Presence of Actinobacillus actinomycetemcomitans on the community Periodontal Index (CPI) Teeth in Periodontally Healthy Individuals*. The Journ of Contemporary Dent Practice, 6(1), Februari 15th.

- Dahlia Herawati. 2007. *Penghambatan terhadap kerusakan progresif tulang alveolar pada periodontitis agresif*. Maj Ked Gi Juni 14(1):79-85
- Daliemunthe, SH.1995. *Pengantar Periodonsia*. Univ Sumatera Utara Press. pp. 20-90
- Ferguson, DB. 2006. *Oral Bioscience*. Churchill Livingstone, England. Pp. 159-62
- Fine, DH . D Furgang, HC Schreiner, P Goncharoff, J Charlesworth, G Ghazwan, P Fitzgerald-Bocarsly and DH Figurski 1999. *Phenotypic variation in Actinobacillus actinomycetemcomitans during laboratory growth : implications for virulence*. Journ of Microbiol, 145, 1335-47. USA.
- Funder, J. W. *Steroids, Receptors, and Response Elements. The Limits of Signal Specificity*. Recent Prog. Horm. Res. 47:191-210(1991).
- Galan, JE and E Haghjoo. 2004. *Salmonella typhi encodes a functional cytolethal distending toxin that is delivered into host cells by a bacterial-internalization pathway*. Available at: www.pnas.org, March 30, Vol. 101(13) pp. 4614-9
- Gornstein A, Lapp A, Bustos-Valdes M, Zamorano P. *Androgen modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro*. J Periodontal. 1999;70:604-9.
- Huber A, Kupperman J, Newell K. *Estradiol prevents and testosterone promotes Fas-dependent apoptosis in CD4+ Th2 cells by altering Bcl2 expression*. Lupus. 1999;8:384-7
- Jardim Jr, E.G., JMD Bosco, AM Lopes, LF Landucci, ECG Jardim and SRS. Carneiro. 2006. *Occurrence of Actinobacillus actinomycetemcomitans in patients with chronic periodontitis, aggressive periodontitis, healthy subjects and children with gingivitis in two cities of the state of São Paulo, Brazil*. J. Appl. Oral Sci. 14(3) Bauru May/June
- Jonsson D. *The biological role of the female sex hormone estrogen in the periodontium-studies on human periodontal ligament cells*. Swed Dent J Suppl. 2007;187:11-54
- Kachlany, SC, PJ Planet, R DeSalle, DH Fine and DH Figurski. 2001. *Genes for tight adherence of Actinobacillus actinomycetemcomitans : from plaque to plaque to pond scum*. Trends in Microbiol 9 (9) pp. 429-37
- Keijser BJ, Zaura E, Huse SM. *Pyrosequencing analysis of the oral microfora of healthy adults*. J Dent Res. 2008;87(11):16:178-86.
- Krejci B, Bissada F. *Women's health issues and their relationship to perodontitis*. J Am Dent Assoc. 2002;3:323-9
- Lamont, RJ, Burne RA, Lantz MS, and Leblanc DJ. 2006. *Periodontal Diseases in Oral Microbiology and Immunology*. ASM Press Am Soc for Microbiol. Washington DC 253-9.
- Lapp C, Thomas M, Lewis J. *Modulation by progesterone of interleukin 6 production by gingival fibroblasts*. J Periodontol 1995; 66: 279-84.

- Levine L, V Baev, R Lev, A Stabholz and M Ashkenazi. 2006. *Aggressive Periodontitis Among Young Israeli Army Personnel*. J Periodontol 77:1392- 6
- Lindhe, J. 2003. *Clinical periodontology and Implant Dentistry*. 4th ed. Blackwell Publishing Company, Munksgaard, UK.
- Made Ayu Lely. 2004. *Pengaruh Kadar Glukosa Darah yang terkontrol terhadap penurunan derajat kegoyahan gigi penderita diabetes mellitus di RS Persahabatan Jakarta*. Media Litbang Kesehatan XIV(3).
- Marcuschamer, E, CE Hawley, I Speckman, RMD Romero and JN Molina. 2009. *A lifetime of normal hormonal events and their impact on periodontal Health*. Abril-Junio, 23(2) pp. 53-64
- Markou, Eleni, B Eleana, T Lazaros, dan K Antonios. *The Influence of Sex Steroid Hormones on Gingiva of Women*. Open Dent J. 2009; 3: 114–9.
- Marriotti, Angelo. 1994. *Sex Steroid Hormones and Cell Dynamicss in the Periodontium*. *Critical Reviews in Oral boil and medicine*, 5(1):27-53 1994
- Martin, M. B., M. Saceda., and R. K. Lindsey. *Estrogen and Progesteron Receptors*. In: *Regulatory Mechanisms in Breast Cancer. Advances in Cellular and Molecular Biology of Breast Cancer*, pp. 273-288. (M. O. Lippman and R. B. Dickson, Eds.) Kluwer Academic Publishers, Boston (1990).
- Mascarenhas, Paulo, R Gapski, K Al-Shammari, H Wang. *Influence of sex hormones on the periodontium*. Journ of Clinical Periodontol. Vol 30, Issue 8, pages 671–681, Agt 2003
- Magness, R. R. and C. R. Rosenfeld. *Steroid Control of Blood Vessel Function*. In: *Steroid Hormones and Uterine Bleeding*, pp. 107-120. (N. J. Alexander and C. d'Arcangues, Eds.) AAAS Press, Washington D. C. (1992).
- McCauley LK, Tozum TF, Kozloff KM. *Transgenic models of metablic bone disease: impact of estrogen receptor deficiency on skeletal metabolism*. Connect Tissue Res 2003;44 Suppl 1:250-63
- Mealey B, Moritz A. *Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium*. Periodontol 2000. 2003; 32: 59-81.
- Melok Aris Wahyukundari. 2009. *Perbedaan Kadar Matrix Metalloproteinase-8 setelah scalling dan pemberian tetrasiklin pada penderita Periodontitis Kronis*. JURN PDGI, 58(1), Januari-April 1-6
- Melvin, WL, JB Sandifer, and JL Gray. 1991. *The prevalence and sex ratio of juvenile periodontitis in a young racially mixed population*. J Periodontol; 62(5):330-4.
- Miyagi, M., H. Aoyama, M. Morishita, and Y. Iwamoto. *Effects of Sex Hormones on Chemotaxis of Human Peripheral Polymorphonuclear Leukocytes and Monocytes*. J. Periodontol. 63:28-32 (1992).

- Nurmala Situmorang. 2004. *Profil Penyakit Periodontal Penduduk di Dua Kecamatan Kota Medan tahun 2004 dibandingkan dengan Kesehatan Mulut Tahun 2010 (WHO)*. Universitas Sumatera Utara
- Olsen J, Kovacs J. *Gonadal Steroids and Immunity*. *Endocr Rev.* 1996;17:369-84
- Oranart Matangkasombut. 2009. *Cytolethal Distending Toxin from Aggregatibacter actinomycetemcomitans induces DNA damage, S/G2 cell cycle arrest and caspase-independent death in budding yeast model*. *Infect. Immun.* doi:10.1128/IAI.00857-09
- O'Malley, B. W., S. Y. Tsai, M. Bagchi, N. L. Weigel, W. T. Schrader, and M.-J. Tsai. *Molecular Mechanism of Action of a Steroid Hormone Receptor*. *Recent Prog. Horm. Res.* 47:1-26 (1991).
- Paju, Susanna. 2000. *Virulence associated characteristics Actinobacillus actinomycetemcomitans an oral and non oral pathogen*, Dissertation. Univ of Helsinki, Finlandia. pp. 5–32
- Raber-Durlacher, J. E., W. Leene, C. C. R. Palmer-Bouva, J. Raber, and L. Abraham-Inpijn. *Experimental Gingivitis during Pregnancy and Post-Partum: Immunohistochemical Aspects*. *J. Periodontol.* 64:211-218 (1992).
- Slots, Jorgen. 1982a. *Salient biochemical characters of Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Arch Microbiol*;131:60-7
- Slots, Jorgen. 1982b. *Selective medium for isolation of Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Microbiol* 15(4) pp. 606-9
- Slots, Jorgen, Liu B, DiRienzo M, and Chen C. 1993. *Evaluating two methods for fingerprinting genomes of Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiol Immunol*;8:337-43
- Sockransky A and A Haffaje. 2006. *Microbiology of periodontal disease : Genetics, polymicrobial communities, selected pathogens and treatment*. *J. Periodontol.* 42:114–58
- Soory M. *Targets for steroid hormone mediated actions of periodontal pathogens, cytokines and therapeutic agent: some implications on tissue turnover in the periodontium*. *Curr Drug Targets.* 2000;1:309-25.
- Widowati Witjaksono. 1999. *Distribusi Serotipe Actinobacillus actinomycetemcomitans pada Periodontal*. *Maj Ked Gi*, No. 210/P/1999/FKG/UNAIR/629
- Wilson, E. M., J. A. Simental, F. S. French, and M. Sar. *Molecular Analysis of the Androgen Receptor*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 637:56-63 (1991).
- Tantin Ermawati. 2007. *Pengaruh Chlorine Dioxide Gel atau Rinse terhadap Jumlah Actinobacillus actinomycetemcomitans pada sulkus gingival tikus*.
- Yu D, Panossian V, Hatch D, Liu H, Finerman A. *Combined effects of estrogen and progesterone on the anterior cricrate ligament*. *Clin Orthop.* 2001;383:268-81