



**PROSIDING  
DENTISTRY SCIENTIFIC MEETING II (DSM II)  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS JEMBER**

**“AN UPDATE OF BASIC AND CLINICAL SCIENCES IN DENTISTRY”**



**Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, 27 Maret 2015**



*Membangun Generasi  
Menuju Insan Berprestasi*

**PROSIDING  
DENTISTRY SCIENTIFIC MEETING II (DSM II)  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS JEMBER**

“AN UPDATE OF BASIC AND CLINICAL SCIENCES IN DENTISTRY”

**Dewan Redaksi**

Penanggung Jawab	Dekan FKG Universitas Jember
Pimpinan Redaksi	Sri Hernawati
Sekretaris Redaksi	Nuzulul Hikmah
Editor	I Dewa Ayu Ratna Dewanti Pujiana Endah Lestari Nadie Fatimatuzzahro Tantin Ermawati
Alamat Redaksi	Jl. Kalimantan No. 37 Jember Telp. 0331-333536, Fax. 0331-331991
Email	ppkg.fkgunej@gmail.com

Diterbitkan oleh  
UPT Penerbitan UNEJ  
Jl. Kalimantan 37 Jember 68121  
Telp. 0331-330224, Psw. 319, Fax. 0331-339029  
Email: [upt-penerbitan@unej.ac.id](mailto:upt-penerbitan@unej.ac.id)  
Juni 2015

Perpustakaan Nasional RI – Katalog Dalam Terbitan  
Prosiding Dentistry Scientific Meeting II (DSM II)  
Jember University Press,  
i-v, 137 hal, 29 cm

ISBN: 978-602-9030-72-3

Hak Cipta dilindungi Undang-undang. Dilarang memperbanyak tanpa ijin tertulis dari penerbit, sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak, *photoprint*, maupun *microfilm*.



## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>PERUBAHAN LEVEL TNF-A DAN IL-1 PADA KONDISI DIABETES MELLITUS</b> Amandia Dewi Permana Shita.....	1-7
<b>DAYA ANTIBAKTERI EKSTRAK BUAH TAKOKAK (<i>SOLANUM TORVUM</i> SWARTZ) TERHADAP PERTUMBUHAN <i>STREPTOCOCCUS MUTANS</i></b> Arifatur Rokhmawati, Achmad Gunadi, Dwi Warna Aju Fatmawati .....	8-15
<b>PENGARUH LAMA PEMAKAIAN BARONGAN PADA PEMBARONG REOG PONOROGO TERHADAP RESORPSI TULANG ALVEOLAR REGIO MOLAR PERTAMA DITINJAU DARI GAMBARAN RADIOGRAFI</b> Aulia Mursyida, Sonny Subiyantoro, Peni Pujiastuti .....	16-22
<b>KADAR KALSIMUM TULANG MANDIBULA TIKUS WISTAR (<i>RATTUS NORVEGICUS</i>) JANTAN YANG MENKONSUMSI SUSU KAMBING PERANAKAN ETTAWA DAN SUSU SAPI</b> Elliza Wardhani, Yenny Yustisia, M. Nurul Amin .....	23-27
<b>ANALISIS KADAR KELARUTAN KALSIMUM DAN FOSFAT DENTIN SETELAH IRIGASI EKSTRAK ASAM JAWA 2,5%</b> Erawati Wulandari, Nadie Fatimatuzzahro.....	28-31
<b>PERTIMBANGAN DOKTER GIGI DALAM PENETAPAN TARIF PERAWATAN PADA PRAKTIK SWASTA DI KABUPATEN JEMBER</b> Firda Nindita Sari, Kiswaluyo, Hestieyonini Hadnyanawati.....	32-39
<b>RESPONS ADAPTIF TULANG ALVEOLAR TERHADAP GAYA ORTODONSI</b> Hafiedz Maulana.....	40-45
<b>AKTIVITAS MIKROBISIDA SEL NEUTROFIL YANG DIPAPAR <i>STREPTOCOCCUS MUTANS</i> DAN DIINKUBASI EKSTRAK DAUN ALPUKAT (<i>PERSEA AMERICANA MILLER</i>)</b> Lia Martina, Purwanto, Tantin Ermawati .....	46-52
<b>PERGERAKAN GIGI DENGAN APLIKASI ALAT ORTODONSI</b> Muhammad Nurul Amin, Nur Permatasari .....	53-60
<b>STATUS KESEHATAN MULUT, ASUPAN MAKAN, DAN STATUS GIZI</b> Ninna Rohmawati .....	61-65
<b>PERAN RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR KB LIGAND (RANKL) PADA <i>OSTEOCLASTOGENESIS</i></b> Nuzulul Hikmah.....	66-71

<b>EFEKTIVITAS BERBAGAI KONSENTRASI EKSTRAK BUNGA CENGKEH (<i>SYZYGIUM AROMATICUM</i>) SEBAGAI BAHAN PEMBERSIH GIGI TIRUAN TERHADAP PERLEKATAN <i>CANDIDA ALBICANS</i> PADA PLAT NILON TERMOPLASTIK</b> Puspita Kusumasari, Dewi Kristiana, I Dewa Ayu Ratna Dewanti.....	72-78
<b>UJI DAYA ANTIPIRETIK EKSTRAK DAUN LANDEP (<i>BARLERIA PRIONITIS L.</i>) PADA TIKUS PUTIH (<i>RATTUS NORVEGICUS</i>) STRAIN WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI VAKSIN DPT-HB</b> Ria Anugrah Putri, Abdul Rochim, Zahara Meilawaty .....	79-83
<b>PERBEDAAN EFEKTIVITAS SODIUM PERBORAT (<i>POLIDENT®</i>) TERHADAP <i>CANDIDA ALBICANS</i> PADA LEMPENG RESIN AKRILIK DAN NILON TERMOPLASTIK</b> Rifqi Afdila, Rahardyan Parnaadji, Suhartini.....	84-90
<b>PENCEGAHAN ENDOKARDITIS INFEKSIOSA PADA ANAK PENYANDANG KELAINAN KARDIOVASKULAR DALAM PRAKTEK DOKTER GIGI</b> Suryono.....	91-95
<b>DAYA ANTIBAKTERI AIR REBUSAN ROSELLA (<i>HIBISCUS SABD ARIFFA LINN</i>) DAN TEH HITAM (<i>CAMELLIA SINENSIS VARIAN ASSAMICA</i>) TERHADAP PENURUNAN JUMLAH KOLONI BAKTERI PADA SIKAT GIGI</b> Sisca Rizkia Arifianti, Dwi Warna Aju Fatmawati, Achmad Gunadi.....	96-102
<b>JUMLAH SEL MONOSIT SETELAH PAPARAN RADIASI SINAR-X DARI RADIOGRAFI PERIAPIKAL SECARA <i>IN VIVO</i></b> Syah Banun, Sonny Subiyantoro, Supriyadi.....	103-108
<b>DAMPAK PEMBERIAN SUSU BOTOL TERHADAP MALOKLUSI GIGI SULUNG</b> Vievien Widyaningtyas, Dyah Setyorini .....	109-114
<b>HUBUNGAN KECEMBUNGAN JARINGAN KERAS DENGAN PROFIL JARINGAN LUNAK WAJAH MENGGUNAKAN ANALISA SEFALOMETRI PADA MAHASISWA POPULASI JAWA DAN PAPUA DI UNIVERSITAS JEMBER</b> Whylda Dyasti, Rudy Joelijanto, Masniari Novita.....	115-123
<b>KOLONI BAKTERI PADA HASIL PENCETAKAN HIDROKOLOID IREVERSIBEL SETELAH DIRENDAM REBUSAN RIMPANG LENGKUAS (<i>ALPINIA GALANGA</i>)</b> Mohamad Basofi, Dwi Warna Aju Fatmawati, FX Ady Soesetijo.....	124-129
<b>HUBUNGAN TINGKAT KECEMASAN DAN DEPRESI DENGAN PREVALENSI STOMATITIS AFTOSA REKUREN (STUDI EPIDEMIOLOGI PADA MAHASISWA FKG UNIVERSITAS JEMBER)</b> Lubna, Erna Sulistyani, Pudji Astuti .....	130-137

# Perubahan Level TNF- $\alpha$ dan IL-1 pada Kondisi Diabetes Mellitus

Amandia Dewi Permana Shita.  
Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.  
Email : shita.drg@gmail.com

## Abstract

*Diabetes mellitus is a group of metabolic disorders characterized by a chronic hyperglycemic condition resulting from defects in insulin secretion, insulin action or both. Activated innate immunity and inflammation are relevant factors in the pathogenesis of diabetes mellitus. Moreover, inflammation, and more specifically proinflammatory cytokines, TNF- $\alpha$  and IL-1 are two inflammatory markers that have been associated with an increase risk of diabetes. In dentistry, there are several conditions associated with diabetes, such as xerostomia, oral candidiasis, as well as periodontitis. It have been reported that the high gingival crevicular fluid secretion of IL-1  $\beta$  and TNF- $\alpha$  in diabetic patients with periodontal disease.*

*Key words: Diabetes mellitus, TNF- $\alpha$ , IL-1, periodontal disease*

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang belakangan ini semakin meningkat insidennya di seluruh dunia, sejalan dengan tren obesitas yang banyak melanda masyarakat oleh karena seringnya mengkonsumsi makanan cepat saji maupun berkalori tinggi dan gaya hidup yang kurang cukup beraktivitas. Peningkatan prevalensi diabetes akan menyebabkan kondisi kesehatan yang serius bagi penderitanya, oleh karena diabetes akan mengakibatkan komplikasi seperti nephropathy, retinopathy, neuropathy, penyakit cardiovascular, dan juga periodontitis<sup>1,2</sup>.

Diabetes mellitus adalah penyakit gangguan endokrin yang ditandai dengan ketidakmampuan sel-sel tubuh untuk mempergunakan glukosa. Karakteristik utama dari penyakit ini yaitu peningkatan level glukosa, (hiperglikemia) yang disebabkan oleh karena menurunnya produksi insulin, disfungsi insulin atau menurunnya respon reseptor insulin pada organ target, seperti otot-otot rangka dan liver. Lebih dari 90 persen dari semua populasi diabetes adalah diabetes mellitus tipe 2 yang ditandai dengan penurunan

sekresi insulin karena berkurangnya fungsi sel beta pankreas secara progresif yang disebabkan oleh resistensi insulin<sup>3,4</sup>.

Dalam bidang kedokteran gigi, penyakit diabetes perlu diwaspadai karena penyakit ini merupakan salah satu faktor resiko terjadinya penyakit periodontal, meskipun mekanisme patologi yang mendasari kaitan kedua penyakit tersebut belum sepenuhnya jelas<sup>5,6</sup>. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa terdapat peningkatan ekspresi sitokin secara *in vitro* yang dapat menstimulasi resorpsi tulang pada penderita diabetes. Sitokin tersebut antara lain mediator-mediator proinflamasi seperti IL-1, TNF, IL-6 dan prostaglandin E<sub>2</sub><sup>7,8</sup>. IL-1, TNF- $\alpha$  dan IL-6 juga merupakan mediator yang penting dalam inflamasi periodontal, dimana mediator tersebut mempunyai efek yang penting pada metabolisme glukosa dan lipid. TNF- $\alpha$  dilaporkan dapat mengganggu metabolisme lipid dan menjadi antagonis insulin. IL-1 dan IL-6 juga terbukti bekerja sebagai antagonis insulin<sup>9</sup>. Hipotesis pada hubungan antara diabetes dan kelainan periodontal adalah kombinasi dari beberapa faktor. Telah dibuktikan bahwa terdapat kecacatan kombinasi dari gen-gen

dalam kromosom 6 yang membuat host lebih rentan terhadap faktor-faktor eksternal yang dapat meningkatkan terjadinya diabetes dan atau kelainan periodontal apabila mekanisme imunitasnya gagal<sup>7</sup>.

## TELAAH PUSTAKA

### Definisi Diabetes mellitus

Menurut American Diabetes Association (ADA) 2005, Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya<sup>10,11</sup>. Hiperglikemia yang timbul pada diabetes melitus disebabkan oleh transport glukosa yang tidak adekuat dari pembuluh darah ke sel-sel hati dan otot<sup>12</sup>. Diabetes melitus ditandai dengan tiga gejala klasik seperti poliuria, polidipsi dan polifagi<sup>11</sup>.

### Klasifikasi Diabetes melitus

Klasifikasi diabetes melitus mengalami perkembangan dan perubahan dari waktu ke waktu. Klasifikasi terbaru menurut *The American Diabetes Association* (ADA, 2014) adalah :

1. Diabetes Tipe 1, disebabkan oleh karena destruksi sel  $\beta$ , yang biasanya mengakibatkan defisiensi insulin absolut. Pada DM tipe 1 terjadi reaksi autoimun. Pada individu yang rentan terhadap diabetes tipe 1, terdapat adanya ICA (*Islet Cell Antibody*) yang kadarnya meningkat oleh karena beberapa faktor pencetus seperti infeksi virus, misalnya virus coxsackie, rubella, CMV, herpes dan lain-lain sehingga timbul peradangan pada sel beta (insulinitis) yang akhirnya menyebabkan kerusakan permanen sel beta. Yang diserang pada insulinitis itu hanya sel beta, biasanya sel alfa dan delta tetap utuh<sup>13</sup>.
2. Diabetes Tipe 2, disebabkan defek sekresi insulin yang progresif, sehingga menyebabkan resistensi insulin
3. Diabetes tipe lain yang disebabkan antara lain karena: kelainan genetik

dalam fungsi sel  $\beta$ , kelainan genetik pada kinerja insulin, penyakit pada kelenjar eksokrin pankreas (seperti *cystic fibrosis*), dan diabetes yang dipicu oleh obat-obatan atau bahan kimia (misalnya pada perawatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

4. *Gestasional Diabetes Mellitus* (GDM), yaitu diabetes yang terdiagnosa selama masa kehamilan

Beberapa penderita tidak secara jelas diklasifikasikan menderita diabetes tipe 1 atau tipe 2. Gejala klinis yang nampak dan keparahan penyakit sangat bervariasi pada kedua tipe diabetes tersebut<sup>14</sup>.

### Diagnosis

Beberapa kriteria berikut ini digunakan sebagai dasar untuk menentukan diagnosa diabetes, antara lain:

1. A1 C  $\geq$  6,5% atau
2. *Fasting Plasma Glucose* (FPG)  $\geq$  126 mg/dL (7.0 mmol/L) atau
3. Glukosa plasma 2 jam PP  $\geq$  200 mg/dL (11.1 mmol/L) selama OGTT (*oral glucose tolerance test*) atau
4. Glukosa plasma acak  $\geq$  200 mg/dL (11.1 mmol/L), pada penderita dengan gejala hiperglikemia atau krisis hiperglikemia<sup>14</sup>.

### Gejala Klinis Diabetes Mellitus

Secara umum gejala klinis dari diabetes di rongga mulut antara lain:

- Rasa terbakar, gangguan penyembuhan jaringan, peningkatan terjadinya infeksi
- Xerostomia, permukaan mukosa yang kering
- Peningkatan oral candidiasis dan karies gigi
- Peningkatan inflamasi gingiva
- Tendensi terjadinya *gingival enlargement*, gingival polip, dan abses periodontal
- Peningkatan terjadinya resiko kehilangan perlekatan dan resorpsi tulang alveolar



Diabetes mellitus tidak menyebabkan gingivitis atau periodontitis secara langsung, namun penyakit ini dapat mengubah respon jaringan periodontal terhadap faktor-faktor lokal dengan cara mengganggu respon host, dan juga diproduksinya sitokin-sitokin proinflamasi serta enzim-enzim yang merusak jaringan secara berlebihan<sup>15</sup>.

### **Level Interleukin 1- $\beta$ dan Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ pada Kondisi Diabetes**

Diabetes seringkali dikaitkan dengan inflamasi. Inflamasi sebenarnya merepresentasikan suatu respon protektif yang mengontrol infeksi dan memicu perbaikan jaringan, namun dapat juga berkontribusi pada kerusakan jaringan sekitarnya. Respon inflamasi biasanya dikaitkan dengan variasi perubahan protein plasma dan sitokin proinflamasi. Respon inflamasi fase akut merupakan reaksi sistemik dimana konsentrasi beberapa protein plasma mengalami peningkatan atau penurunan dalam merespon inflamasi. Konsentrasi plasma dari protein fase akut sebagian besar tergantung pada biosintesis hati dari protein tersebut, dan perubahan produksinya dipengaruhi oleh sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Sitokin-sitokin tersebut diproduksi selama proses inflamasi dan merupakan stimulator dari protein-protein fase akut dan merupakan penanda dari inflamasi kronis yang sering terdeteksi pada penyakit kardiovaskuler, diabetes melitus, osteoarthritis dan rheumatoid arthritis<sup>16,17</sup>.

Diabetes terbukti berkaitan dengan tingginya level serum sitokin inflamasi, yaitu TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ <sup>18,19</sup>. Sebuah penelitian juga menunjukkan bahwa terjadi peningkatan ekspresi TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  di sel osteoblast tulang alveolar pada model tikus diabetes yang diinduksi Streptozotocin<sup>20</sup>. Hal ini dikarenakan produksi TNF- $\alpha$  di jaringan adiposa<sup>21</sup>, aktivitas AGEs atau peningkatan produksi sitokin yang disebabkan oleh efek tak

langsung dari hiperinsulinemia atau hiperglikemia<sup>22</sup>. Peningkatan TNF- $\alpha$  juga dihubungkan dengan kontrol glikemik yang buruk pada manusia<sup>23</sup>. TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  yang meningkat pada kondisi diabetes dapat sebagai penanda klinis adanya kelainan periodontal, yang merupakan salah satu manifestasi dan komplikasi dari diabetes<sup>24</sup>. Penelitian pada sel monosit penderita diabetes menunjukkan jumlah yang banyak dari TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ <sup>25,26</sup>.

Pada penelitian model hewan diabetes tipe 1 yang melihat gambaran mikroskop elektron dari pankreas menunjukkan bahwa makrofag merupakan sel pertama yang menginvasi sel-sel islet. Suatu penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa dua sitokin utama yang dihasilkan oleh makrofag, yaitu IL-1 dan TNF- $\alpha$ , menyebabkan perubahan struktural dari sel beta pankreas dan menurunkan kapasitas sekresi insulin<sup>27</sup>. Namun, tampaknya bahwa IL-1 dan TNF tidak berkontribusi dengan aktivitas sitotoksik makrofag. Interferon gamma merupakan aktivator kuat untuk makrofag dalam mensintesis Nitrit Oksida. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa aktivitas sintesis Nitrit Oksida terlibat dalam perkembangan diabetes tipe 1. Data tersebut mengindikasikan bahwa Nitrit Oksida kemungkinan berperan sebagai faktor patogen dalam autoimunitas dan diperkirakan dapat sebagai agen imunofarmakologi baru, dimana mampu untuk memodulasi sekresi Nitrit Oksida untuk dapat diuji dalam pencegahan diabetes tipe 1<sup>28</sup>.

Perubahan biokimiawi pada kondisi diabetes nampaknya juga mempengaruhi peningkatan TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Peningkatan kadar glukosa di dalam sel menyebabkan produksi yang berlebihan dari ROS oleh mitokondria<sup>29,30</sup>. Pada diabetes dengan durasi yang lebih lama akan menyebabkan peningkatan ROS yang signifikan dibandingkan dengan durasi diabetes yang lebih pendek. Kadar

*lipid peroxide*, yaitu yang menggambarkan level radikal bebas di dalam plasma, mengalami peningkatan yang bermakna pada penderita diabetes tipe 1 yang durasi penyakitnya  $\geq 5$  tahun, dibandingkan dengan durasi diabetes  $< 5$  tahun. Kadar *lipid peroxide* juga meningkat pada kondisi dengan kontrol glikemik yang rendah<sup>31</sup>. Durasi diabetes dapat mempengaruhi kadar *marker* stres oksidatif, dimana kadar MDA (malondialdehyde) meningkat sebanyak 25% dari diabetes dengan durasi 4 minggu ke 6 minggu. Sehingga terbukti bahwa stres oksidatif dipengaruhi oleh durasi dari diabetes dan kontrol glikemik host<sup>32</sup>.

Peningkatan ROS akan menyebabkan oksidan dibentuk secara berlebihan dan dapat menyebabkan aktivasi PARP melalui pemecahan DNA. Aktivasi PARP ini akan berakibat inhibisi terhadap GAPDH dan mengakibatkan peningkatan jalur poliol dan heksosamin<sup>29,30</sup>. Peningkatan jalur tersebut dapat menyebabkan peningkatan glikasi non enzimatis, produksi AGEs yang berlebihan, stres oksidatif, dan sintesis diacylglycerol (DAG), yang nantinya akan mengaktifkan protein kinase C (PKC). PKC yang teraktivasi ini akan mengaktifkan NF $\kappa$ B untuk menstimulasi gen pro-inflamasi untuk mengeluarkan mediator inflamasi, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ <sup>30,33</sup>. Tidak terlepas juga adanya kondisi hiperglikemia yang berkepanjangan akan menyebabkan akumulasi AGEs, dimana dengan adanya AGEs yang terakumulasi akan menyebabkan sel endotel dan monosit lebih mudah untuk terstimuli, yang akan membuat sel-sel tersebut memproduksi mediator inflamasi dalam jumlah yang banyak<sup>34</sup>.

## PEMBAHASAN

Kondisi diabetes yang ditandai dengan glukosa darah yang tinggi dapat mengganggu fungsi kekebalan tubuh dalam menghadapi masuknya virus atau kuman sehingga penderita diabetes akan

mudah terkena infeksi. Tempat yang mudah mengalami infeksi salah satunya adalah mulut.

Adanya abnormalitas imunologi terbukti berkaitan dengan diabetes tipe 1 dan tipe 2, serta komplikasinya. Abnormalitas sel T merupakan penyebab utama dari kelainan autoimun pada diabetes tipe 1, yang menyebabkan kerusakan pancreas. Pada diabetes tipe 2, inflamasi dan aktivasi monosit terbukti sebagai pencetus resistensi insulin dan berperan pada menurunnya fungsi sel-sel islet dalam mensekresi insulin.<sup>35</sup>

Diabetes mellitus berkaitan dengan terjadinya proses inflamasi. Sitokin-sitokin proinflamasi yang bersifat merusak dapat mempengaruhi sensitivitas insulin dan fungsi dari sel beta pankreas<sup>36</sup>. Tumor necrosis factor- $\alpha$  dapat mengblok aksi insulin dengan cara menginduksi fosforilasi dari substrat reseptor insulin<sup>37</sup>. Selanjutnya, sitokinemia yang berlangsung lama dapat mengganggu sekresi insulin didalam sel beta. Dari beberapa bukti yang terkumpul maka dapat dihipotesiskan bahwa pada diabetes tipe 2 merupakan penyakit yang melibatkan sistem imun *innate*<sup>38</sup>.

Dalam bidang kedokteran gigi, seorang dokter gigi harus mewaspadai diabetes yang diidap oleh pasien yang dirawatnya. Diabetes berkaitan dengan kelainan yang terjadi di rongga mulut, seperti misalnya xerostomia, oral candidiasis, dan juga periodontitis. Bukti penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan sekresi TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  dari cairan krevikular gingiva pada penderita diabetes<sup>25,26</sup>.

Peningkatan TNF- $\alpha$  pada kondisi diabetes dapat dikaitkan dengan keparahan destruksi periodontal. Peningkatan level sitokin-sitokin ini, khususnya IL-1, juga dapat dikaitkan dengan kontrol glikemik yang rendah<sup>39</sup>. Pada sebuah penelitian secara *in vitro* pada monosit penderita diabetes menunjukkan fenotip yang hiperresponsif dengan ekspresi yang



berlebihan dari mediator pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  serta PGE<sub>2</sub>. Selain itu adiposit juga mengeluarkan sitokin dalam jumlah yang besar dengan adanya inflamasi<sup>40</sup>.

Beberapa bukti penelitian mendukung adanya peranan AGEs (advanced glycation end products) dalam memperparah diabetes dan kelainan periodontal yang dikaitkan dengan respon inflamasi kronis. AGEs terbukti berkaitan dengan meningkatnya stress oksidatif<sup>41,42</sup>, upregulasi dari sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ <sup>43,44</sup>.

### KESIMPULAN

Prevalensi diabetes dan komplikasinya semakin meningkat beberapa tahun belakangan ini. Periodontitis merupakan salah satu komplikasi dari diabetes. Pada diabetes seringkali berkaitan dengan adanya inflamasi, dimana terjadi perubahan level TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  yang merupakan dua sitokin proinflamasi utama yang dihasilkan oleh makrofag. Pada penderita diabetes yang juga mengalami periodontitis, peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  dapat dilihat melalui cairan krevikular gingiva.

### DAFTAR PUSTAKA

- 1) Mealey B.L., Oates T.W. American Academy of Periodontology, Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *J Periodontol* 2006; 77: 1289-1303
- 2) Soskolne W.A., Klinger A. The Relationship Between Periodontal Disease and Diabetes: An Overview. *Ann Periodontol* 2001; 6: 91-98
- 3) Suyono, S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Kelima. Jakarta: Interna Publishing. 2009; 1877-84
- 4) Corwin, E.J. Buku Saku Patofisiologi Edisi Revisi 3. Jakarta: EGC. 2002
- 5) Monea A. Mezei T and Monea M. The Influence of Diabetes Mellitus on Periodontal Tissue: a histology study. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53(3): 491-5
- 6) Salvi G.E, Carollo-Bittel B and Long N.P. Effects of Diabetes Mellitus on Periodontal and Peri-implant Conditions: Update on Association and Risks. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8 suppl): 398-409
- 7) Martinez A.B., Perez P.M., Bermejo M.E., Moles M.A.G., Ilundain J.B., Heurman J.H. Periodontal Disease and Diabetes-Review of The Literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16(6): 722-9
- 8) He H., Liu R., Desta T., Leone C., Gerstenfeld L.C., Graves D.T. Diabetes Caused decreased Osteoclastogenesis, Reduced Bone Formation, and Enhanced apoptosis of Osteoblastic Cells in Bacteria Stimulated Bone Loss. *Endocrinology* 2004; 145(1): 447-452
- 9) Taylor G.W and Borgna W.S. Periodontal Disease: Associations With Diabetes, Glycemic Control and Complications. *Oral Disease* 2008; 14: 191-203
- 10) Soegondo S. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes melitus Terkini. Dalam Soegondo S., Soewondo P., dan Subekti I. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. Edisi Kedua. Jakarta: Pusat Diabetes dan Lipid RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo. Fakultas Kedokteran UI. 2011: 19-30
- 11) Desmukh, J., Basnaker, M., Kulkarni, V.K., and Katti G. Periodontal Disease and Diabetes – A Two way Street Dual Highway, *Peoples's Journal of Scientific Research* 2011; 4(2): 65-72
- 12) Graves D.T., Liu R., Alikhani M., Al-Mashat H., Trackman P.C. Diabetes-Enhanced Inflammation and Apoptosis Impact on Periodontal Pathology. *J. Dent. Res* 2006;. 85(1): 15-21
- 13) Suyono S. Kecenderungan Peningkatan Jumlah Penyandang Diabetes. Dalam Soegondo S., Soewondo P., dan Subekti I. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. Edisi Kedua. Jakarta: Pusat

- Diabetes dan Lipid RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo. Fakultas Kedokteran UI 2011; 3-14
- 14) ADA (The American Diabetes Association). Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2014. 37(Suppl 1): s14
  - 15) Balasundaran A, Pomaiyan D, Parthasarathy H. Diabetes Mellitus-A Periodontal Perspective. SRM University Journal of Dental Sciences 2010; 1(1): 79-86
  - 16) Dandona P and Aljada A. Inflammation: The Link Between Insulin Resistance, Obesity and Diabetes. Trends in Immunology 2004; 25: 4-7
  - 17) Willerson J.T and Ridker P.M. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. Circulation 2004; 109:102-10
  - 18) Esposito K and Nappo F. Inflammatory Cytokine Concentrations are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans: Role of Oxidative Stress. Circulation 2002; 106: 2067-2072
  - 19) Fernandez-Rene J., Vayreda M., Richart C., Gutierrez C., Broch M., Vendrell J., Ricart W. Circulating Interleukin-6 Levels, Blood Pressure and Insulin Resistance in Apparently Healthy Man and Women. J. Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1154-1159
  - 20) Shita A.D.P. Pengaruh Gaya Ortodonti Terhadap Ekspresi Interleukin-1 $\beta$  dan Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Tulang Alveolar Pada Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin. FK Universitas Brawijaya: Thesis 2014
  - 21) Hotamisligil G., Amer P., Caro J., Atkinson R., Spegelman b. Increase Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Human Obesity and Insulin Resistance. J. Clin Invest 1995; 95: 2409-2415
  - 22) Vlassara H and Palace M. Diabetes and Advanced Glycation Endproducts. J Intern Med 2002; 251: 87-101
  - 23) Lechleitner M., Herold M, Dzien-Bischinger C., Hoppichler F., Dzien A. Tumor Necrosis Factor-Alpha Plasma Levels in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus-Observations Over 2 Years. Diabet Med 2002; 19: 949-953
  - 24) Bretz W.A., Weyant R.J., Corby P.M., Ren D., Weissfeld L., Kritchevsky S.B., Harris T., Kurella M., Satterfield S., Visser M., Newman A.B. Systemic Inflammatory Markers, Periodontal Diseases, and Periodontal Infections in an Elderly Population. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 1532-1537
  - 25) Salvi G.E., Beck J.D., Offenbacher S. PGE2, IL-1Beta and TNF-alpha Responses in Diabetics as Modifiers of Periodontal Disease Expression. Ann Periodontol 1998; 3(1): 40-50
  - 26) Salvi G.E., Yalda B.E., Collins J.G., Jones B.H., Smith F.W., Arnold R.R., Offenbacher S. Inflammatory Mediator Response as a Potential Risk Marker for Periodontal Disease in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Patients. J. Clin Periodontol 1997; 68(2): 127-35
  - 27) Ozougwu J.C., Obimba K.C., Belonwu C.D., Unakalomba C.B. The Pathogenesis and Pathophysiology of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. Academic Journals 2013; 4(4): 46-57
  - 28) Kolb H. and Kolb-Bachofen. Nitric Oxide a Pathogenetic Factor in Autoimmunity. Immunol 1992; 13: 157-159
  - 29) Manaf A. Genetical Abnormality and Glucotoxicity Diabetes Mellitus: The Background of Tissue Damage and Infection. PDPI 2008; 1-11
  - 30) Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications. A Unifying Mechanism. Diabetes 2005; 54(6): 1615-1625
  - 31) Hsu W.T., Tsai L.Y., Kin S.K., Hsiao J.K., Chen B.H. Effects of Diabetes Duration and Glycemic Control on Free Radicals in Children with Type 1

- Diabetes Mellitus. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 2006; 36(2): 174-178
- 32) Bughdadi F.A. Protective Effects of Vitamin E Against Motor Nerve Conduction Deficit in Diabetic Rats. *World Applied Sciences Journal* 2013; 27(1): 28-32
- 33) Brownlee M. Biochemistry and Molecular Cell Biology of Diabetic Complications. *Nature* 2001; 414: 813-820
- 34) Lalla R.V. and D'Ambrasio J. Dental Management and Considerations for The Patient With Diabetes Mellitus. *J Am Dent Assoc* 2001; 132(10): 1425-32
- 35) King G.L. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetes and Its Complications. *J Periodontol* 2008; 79(8):1527-1534
- 36) Tsiotra P.C., Tsigos C., Raptis S.A. TNF $\alpha$  and leptin Inhibit Basal and Glucose-Stimulated Secretion and Gene Transcription in the HIT-T15 Pancreatic Cells. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1018-1026
- 37) Hotamisligil G.S. Inflammatory Pathways and Insulin Action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003. 27 (suppl 3): S53-S55
- 38) Pickup J.C and Crook M.A. Is Type II Diabetes Mellitus a Disease of The Innate Immune System?. *Diabetologica* 1998; 41: 1241-1248
- 39) Engebretson S.P., Hey-Hadavi J., Ehrhardt f.J., Hsu D., Celenti R.S., Grbic J.T. Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin-1 $\beta$  and Glycemic Control in Patients With Chronich Periodontitis and Type 2 Diabetes. *J Periodontol* 2004; 75: 1203-8
- 40) Slade G.D., Offenbacher S., Beck J.D., Heiss G., Pankow J.S. Acute-Phase Inflammatory Response to Periodontal Disease in The US Population. *J Dent Res* 2000; 79: 49-57
- 41) Zhang L., Zalewski A., Liu Y., Mazurek T., Cowan S., martin J.L., Hoffmann S.M., Vlassara H., Shi Y. Diabetes-induced Oxidative Stress and Low Grade Inflammation in Porcine Coronary Artheries. *Circulation* 2003; 108: 472-478
- 42) Vlassara H. The AGE-receptor in the Pathogenesis of Diabetic Complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 436-443
- 43) Lalla E., Lamster I.B., stern D.M., Schmidt A.M. Receptor for Advanced Glycation End Products, Inflammation, and Accelerated Periodontal Disease in Diabetes; Mechanisms and Insight Into Therapeutic Modalitis. *Ann Periodontol* 2001; 6: 113-118
- 44) Bendayan M. Immunocytochemical Detection of Advanced Glycated End Products in Rat Renal Tissue as a Function of Age and Diabetes. *Kidney Int* 1998; 54: 438-447