

- PERIODONTITIS
- CLINDAMYCIN

✓
44
749.10605
kri
k

TESIS

KADAR NEUTROFIL, IMUNOGLOBULIN-G DAN INTERLEUKIN-1B PENDERITA AGGRESSIVE PERIODONTITIS SEBELUM DAN SESUDAH DITERAPI DENGAN KLINDAMISIN (PENELITIAN LABORATORIS)



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

AGUNG KRISMARIONO

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2005**

TESIS

**KADAR
NEUTROFIL, INTERLEUKIN-1 β DAN IMUNOGLOBULIN-G
PENDERITA AGGRESSIVE PERIODONTITIS
SEBELUM DAN SESUDAH TERAPI DENGAN KLINDAMISIN**

(PENELITIAN LABORATORIS)



AGUNG KRISMARIONO

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2005**

**KADAR
NEUTROFIL, INTERLEUKIN-1 β DAN IMUNOGLOBULIN-G
PENDERITA AGGRESSIVE PERIODONTITIS
SEBELUM DAN SESUDAH TERAPI DENGAN KLINDAMISIN**

(PENELITIAN LABORATORIS)

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Magister
dalam program Studi Ilmu Kesehatan Gigi
pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :

**AGUNG KRISMARIONO
NIM 090315000 / M**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2005**


iii

Lembar pengesahan

TESIS INI TELAH DISETUJUI
TANGGAL 26 AGUSTUS 2005

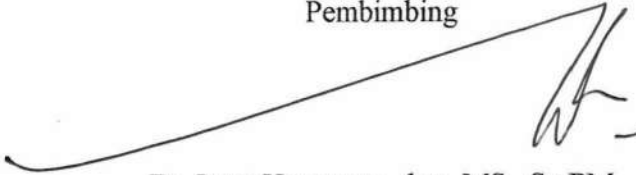
Oleh:

Pembimbing ketua



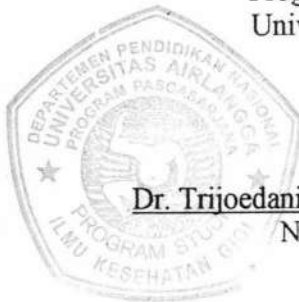
Prof. Dr. Mohamad Rubianto, drg., MS., Sp.Perio
NIP. 130 675 835

Pembimbing



Dr. Iwan Hernawan, drg., MS., Sp.PM
NIP. 130 808 962

Mengetahui
Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Gigi
Program Pascasarjana
Universitas Airlangga



Dr. Trijoedani Widodo, drg., MS., Sp.KG
NIP.130 368 691

Telah diuji pada

Tanggal 3 Agustus 2005

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes

Anggota : Prof. Dr. Mohamad Rubianto, drg., MS., Sp.Perio

Dr. Iwan Hernawan, drg., MS., Sp.PM

Adi Hapsoro, drg., MS

Widayat Sastrowardoyo, dr., Sp.FK

UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan segala kerendahan hati saya panjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah dan selalu melimpahkan rahmat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini. Saya menyadari atas segala ketidak-sempurnaan, oleh karena itu saya mohon maaf atas segala kekurangan yang ada.

Untuk almarhum Sjafiin Oembari, drg dan ibu Isbandijah, kedua orang tua saya yang telah mendidik saya sejak kecil, terima kasih yang teramat sangat. Semoga ilmu yang saya peroleh dapat menjadi amal jariyah yang tiada putusnya buat beliau.

Dengan penuh rasa hormat, saya juga berterima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

Rektor Universitas Airlangga, Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga dan Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan pada saya untuk mengikuti pendidikan pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Ketua Program Studi Ikesgi, DR. Trijoedani Widodo, drg MS, SpKG, atas pengarahan dan petunjuk yang diberikan sehingga saya dapat menyelesaikan segala tugas yang wajib dilaksanakan.

Prof. DR. M. Rubianto, drg., MS., Sp.Perio sebagai pembimbing ketua yang telah menyisihkan waktu diantara segala kesibukannya, karena beliau juga sebagai Dekan FKG Universitas Airlangga, terima kasih atas arahan dan dorongan yang telah diberikan demi terselesaikannya tesis ini.

DR. Iwan Hernawan, drg., MS., Sp.PM selaku pembimbing yang telah banyak memberi masukan ilmu, wawasan serta saran-saran yang sangat berharga.

drg. Adi Hapsoro, MS. yang telah membantu dalam pengolahan data dan metodologi penelitian.

dr. Widayat S., Sp.FK yang telah membantu memberi masukan dalam aspek farmakologi demi kesempurnaan tesis saya.

Dr. Retno Pudji Rahayu atas segala bantuan yang telah diberikan selama saya menyelesaikan tesis ini, terima kasih untuk kesabarannya.

Prof. Dr. Indro Handojo, dr., Sp.PK (K.Im) selaku ketua bagian penelitian Imunologi – Patologi Klinik FK Unair RSUD dr. Soetomo, beserta staf bagian penelitian: mbak Tutik dan pak Ketut, atas kesempatan dan bantuan serta fasilitas yang telah diberikan.

dr. Endang Retnowati, MS., Sp.PK selaku konsultan yang penuh kesabaran karena beliau selalu memantau semua tahap penelitian.

Staf Laboratorium Klinik Graha Rawat Inap Utama RSUD dr. Soetomo yang telah membantu saya dalam analisa sampel darah.

Para dosen pengasuh mata kuliah Program Studi Kesgi Pascasarjana Universitas Airlangga atas semua ilmu yang telah diberikan, yang terasa sangat bermanfaat.

Para senior saya di bagian Periodonsia, serta sejawat yang lain, beserta para chair side di klinik Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah membantu dalam segala bentuk tanpa pamrih sekaligus mendampingi selama saya penelitian.

Istri saya drg. Theodora, anak saya Astila dan Raihan, yang telah banyak menghibur sehingga dapat mengendorkan ketegangan disela-sela kesibukan saya menempuh pendidikan, terima kasih atas doanya.

Adik-adik saya dan sahabat-sahabat saya yang banyak memberi dorongan sekaligus membantu saya selama penelitian.

Para pasien yang telah dengan tulus mau membantu saya dengan segala rasa saling membutuhkan, sehingga saya mendapatkan data yang teramat berguna bagi analisa tesis saya. Tanpa beliau-beliau ini, tesis saya tidak terwujud.

Serta semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi bantuan selama saya mengikuti pendidikan pada Program Pascasarjana.

Kepada semua pihak yang telah membantu saya lahir dan batin, semoga Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang melimpahkan rahmat dan karunia-Nya. Amin.

Surabaya, Agustus 2005

Penulis

RINGKASAN**KADAR
NEUTROFIL, INTERLEUKIN-1 β DAN IMUNOGLOBULIN-G
PENDERITA AGGRESSIVE PERIODONTITIS
SEBELUM DAN SESUDAH TERAPI DENGAN KLINDAMISIN****Agung Krismariono**

Penyakit periodontal masih merupakan masalah di dunia, terutama di negara-negara berkembang seperti Indonesia. Kajian terhadap patogenesis penyakit periodontal dapat dilakukan melalui pendekatan konsep sepsis-SIRS. Berdasarkan konsep ini, penyakit periodontal terjadi sebagai akibat interaksi yang kompleks antara bakteri dan host. Timbulnya penyakit periodontal diyakini berkaitan dengan faktor kerentanan host. Oleh karena itu faktor host memegang peranan dalam usaha mencapai keberhasilan perawatan. Pada sebagian besar kasus, pemberian antibiotika secara sistemik perlu dilakukan selama perawatan penyakit periodontal. Hal ini dimaksudkan untuk mengeliminasi bakteri penyebab. Dari berbagai penelitian ternyata diketahui bahwa antibiotika bersifat imunomodulator. Sifat imunomodulator antibiotika dapat berupa peningkatan maupun penurunan respons imun. Klindamisin merupakan salah satu antibiotika untuk perawatan periodontitis, termasuk aggressive periodontitis. Pasien dengan aggressive periodontitis mengalami gangguan imunologik sehingga terjadi penurunan daya tahan tubuh. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa klindamisin dapat meningkatkan daya tahan tubuh dengan meningkatkan produksi sitokin pro-inflamatori. Sedangkan penelitian lain menyebutkan bahwa klindamisin dapat menurunkan produksi sitokin pro-inflamatori. Oleh karena itu sampai saat ini hasil penelitian masih bersifat kontroversial. Semua penelitian yang telah dilakukan masih terfokus pada penyakit-penyakit selain penyakit periodontal. Penelitian-penelitian yang berkaitan dengan penyakit periodontal apalagi yang berhubungan dengan kasus aggressive periodontitis belum pernah dilaporkan. Lebih jauh lagi penelitian yang berkaitan dengan pengaruh pemberian klindamisin terhadap sistem pertahanan tubuh penderita aggressive periodontitis belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan pada penderita aggressive periodontitis yang diterapi dengan klindamisin, dengan fokus bahasan pada aspek daya tahan tubuh. Dalam penelitian ini, indikator daya tahan tubuh diwakili oleh neutrophil, interleukin-1 β (IL-1 β) dan imunoglobulin-G (IgG).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian klindamisin terhadap kadar neutrofil, IL-1 β dan IgG penderita aggressive periodontitis, beserta mekanismenya. Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi ilmiah dan meningkatkan pemahaman pada aspek imunologi yang berkaitan dengan terapi

klindamisin pada penderita aggressive periodontitis. Lebih jauh, penelitian ini diharapkan dapat membantu untuk menentukan strategi perawatan yang tepat.

Penelitian ini bersifat studi laboratoris dengan pre-test post-test control group design. Subyek dipilih secara random berdasarkan kriteria yang telah ditentukan, dari pasien-pasien yang datang ke klinik Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga. Semua subyek mendapat perawatan standar periodontitis yaitu scaling dan root planing. Subyek dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok I (perlakuan): sebanyak 9 pasien aggressive periodontitis diberi klindamisin per oral 150mg 4x sehari selama 7 hari. Kelompok II (kontrol) : 9 pasien aggressive periodontitis diberi tetrasiklin per oral 250mg 4x sehari selama 12 hari, dilanjutkan dengan pemberian metronidasol per oral 200mg 3x sehari selama 10 hari. Sampel darah diambil dari vena cubiti mediana pada lengan. Pengambilan sampel darah dilakukan pada awal pasien datang, kemudian hari ke 8, 23 dan 29. Pemeriksaan kadar neutrofil dan IL-1 β untuk kelompok perlakuan, dilakukan pada awal dan hari ke 8, sedangkan kelompok kontrol pada awal dan hari ke 23. Sedangkan kadar IgG diperiksa pada awal dan hari ke 29, baik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Adanya perbedaan waktu pemeriksaan kadar neutrofil dan IL-1 β antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tersebut di atas karena lama waktu pemberian obat pada masing-masing kelompok berbeda. Kadar neutrofil dan IgG diukur dengan menggunakan alat automatic cell counter. Sedangkan kadar IL-1 β diukur dengan menggunakan teknik elisa. Data dianalisa secara statistik menggunakan t-test dengan $\alpha = 0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar neutrofil di atas batas normal sebelum diterapi (7.333×10^3 uL). Setelah diterapi, kadar neutrofil turun ke dalam batas normal ($1.5 - 7.0 \times 10^3$ /uL). Ada perbedaan bermakna antara kadar neutrofil dan IL-1 β pre-test dan post test ($p < 0,05$). Kadar neutrofil dan IL-1 β menurun setelah diterapi, baik pada kelompok perlakuan maupun kontrol. Penurunan kadar neutrofil dan IL-1 β antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Hasil pemeriksaan kadar IgG menunjukkan ada perbedaan bermakna antara pre-test dan post test ($p < 0,05$), baik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Berbeda dengan perubahan yang terjadi pada kadar neutrofil dan IL-1 β , kadar IgG kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol meningkat setelah diterapi. Peningkatan kadar IgG pada kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol ($p > 0,05$). Kesimpulan : klindamisin dapat meningkatkan daya tahan tubuh dengan menormalkan kadar neutrofil dan menurunkan kadar IL-1 β serta meningkatkan kadar IgG. Klindamisin bersifat imunomodulator. Klindamisin dapat digunakan sebagai drug of choice aggressive periodontitis.

SUMMARY

**LEVEL OF
NEUTROPHIL, INTERLEUKIN-1 β DAN IMMUNOGLOBULIN-G
ON AGGRESSIVE PERIODONTITIS PATIENTS
PRE AND POST THERAPY WITH CLINDAMYCIN**

Agung Krismariono

Periodontal diseases still a problem in almost the world, especially in developing countries, including Indonesia. The study in pathogenesis of periodontal diseases can be considered from concept of sepsis-SIRS. According this concept, periodontal diseases result from a complex interplay between bacteria and host defense. The disease may occur as a result of factor that related to host susceptibility. Thus, host factor are critical processes in the successful treatment of periodontal diseases, particularly aggressive periodontitis. In many cases, systemic antibiotics were required to eliminate bacteria out of the body. Recent developments showed that antibiotics could modify immune response. Antibiotics had immunomodulatory properties. Immunomodulatory of antibiotics could either up or down immune response. Clindamycin is one of the antibiotics for periodontitis, including aggressive periodontitis. Patients with aggressive periodontitis have immunological disturbances, so that host defense could decrease. Some studies reported that clindamycin could enhance host defense by increase pro-inflammatory cytokines production, but other studies showed that clindamycin decrease pro-inflammatory cytokines production. These studies are still controversial. All studies are still focused on aside from periodontal diseases. The studies relating to periodontal diseases moreover aggressive periodontitis have never been reported. And so far study relating to the influence of clindamycin to host defense on periodontal diseases, particularly patients with aggressive periodontitis, has never been carried out. Therefore, this research was done on aggressive periodontitis patients that were treated with clindamycin was related to host defense as a subject under discussion. In this study, indicator of host defense was represented by neutrophil, interleukin-1 β (IL-1 β) and immunoglobulin-G (IgG).

The aim of this study was to know the influence of clindamycin to level of neutrophil, interleukin-1 β , immunoglobulin-G on aggressive periodontitis patients and its mechanisms. This study was expected can improve scientific information and enhance understanding on the immunological aspect of the effect of therapy with clindamycin on aggressive periodontitis patients. Furthermore, by understanding its mechanism, treatment strategies for aggressive periodontitis can be determined.

This study was laboratory experimental with pre-test post-test control group design. Subjects were collected at random, based on definit criteria, from patients who came in Periodontology Clinic, Faculty of Dentistry, Airlangga University,. All subjects got standard treatment, scaling and root planing at base line. Subjects were divided into 2 groups. Group 1 (treatment): 9 aggressive peridontitis patients were given with clindamycin of 150mg orally, 4 times daily, for 7 days. Group 2 (control): 9 aggressive periodontitis patients were given with tetracycline of 250mg orally, 4 times daily for 12 days, and than metronidazole of 200mg orally, 3 times daily for 10 days. Blood sample were collected from vena cubiti mediana at base line, day 8, 23 and 29. Level of neutrophil and IL-1 β in treatment group were examined at base line and day 8; for control group the examinations were done at base line and day 23. IgG examination was done at base line and day 29, both in treatment and control group. There was time difference for examination of neutrophil and IL-1 β between treatment and control group because there was difference of time period of drug delivery in group each other. Neutrophil and IgG were examined by using automatic cell counter instrument, whereas IL-1 β with ELISA. Data were analyzed statistically by using t-test ($\alpha=0,05$).

The results showed that neutrophil level was beyond normal range before treatment (7.333×10^3 /uL). After treatment neutrophil level decreased into normal range ($1.5 - 7.0 \times 10^3$ /uL). Level of neutrophil and IL-1 β were significant difference between pre-test and post-test ($p<0.05$). Level of neutrophil and IL-1 β decreased after therapy, both in treatment and control group. Nevertheless, comparison of decline in those level between treatment and control group were not different significantly ($p>0.05$). Examination for IgG level showed there was significant difference between pre-test and post-test ($p<0.05$). On the contrary to level of neutrophil and IL-1 β , level of IgG significantly increased after therapy, both in treatment and control group. The increase of IgG level in treatment group was not different significantly from control group ($p>0.05$). Conclusions: Clindamycin can improve host defense by normalize neutrophil level, decrease IL-1 β level and increase IgG level. Clindamycin has immunomodulatory properties. Clindamycin can be used as drug of choice in aggressive periodontitis.

ABSTRACT

**LEVEL OF
NEUTROPHIL, INTERLEUKIN-1 β AND IMMUNOGLOBULIN-G
ON AGGRESSIVE PERIODONTITIS PATIENTS
PRE AND POST THERAPY WITH CLINDAMYCIN**

Agung Krismariono

Background: It is well recognized that aggressive periodontitis might occur as a result of complex interplay between bacteria and host defense. Host susceptibility play in important role. Antimicrobial agents that could enhance host defense were required. Clindamycin might influence host defense.

Aim: The purpose of this study was to determine the influence of clindamycin on level of neutrophil, IL-1 β and IgG patients with aggressive periodontitis, and its mechanism.

Materials and methods: This study used the pre-test post-test control group design. Eighteen aggressive periodontitis patients divided into 2 groups at random. Group 1 (treatment): 9 aggressive periodontitis patients were given with clindamycin of 150mg orally, 4 times daily, for 7 days. Group 2 (control): 9 aggressive periodontitis patients were given with tetracycline of 250mg orally, 4 times daily for 12 days, and than metronidazole of 200mg orally, 3 times daily for 10 days. Blood sample were collected from vena cubiti mediana. Level of neutrophil, IL-1 β and IgG were measured at base line, day 8, 23 and 29. Data were analyzed statistically by using t-test ($\alpha=0,05$).

Results: All variables were different significantly between pre-test and post-test of both treatment and control group. Neutrophil level was beyond normal range before treatment (7.333×10^3 /uL). After treatment, neutrophil level decreased into normal range ($1.5 - 7.0 \times 10^3$ /uL). Level of neutrophil and IL-1 β were significant difference between pre-test and post-test ($p<0.05$). Level of neutrophil and IL-1 β decreased after therapy, both in treatment and control group. Nevertheless, comparison of decline in those level between treatment and control group were not different significantly ($p>0.05$). Examination for IgG level showed there was significant difference between pre-test and post-test ($p<0.05$). On the contrary to level of neutrophil and IL-1 β , level of IgG significantly increased after therapy, both in treatment and control group. The increase of IgG level in treatment group was not different significantly from control group ($p>0.05$).

Conclusions: Clindamycin can improve host defense by normalize neutrophil level, decrease IL-1 β level and increase IgG level. Clindamycin has immunomodulatory properties. Clindamycin can be used as drug of choice in aggressive periodontitis.

Key words: neutrophil, interleukin-1 β , immunoglobulin-G, aggressive periodontitis, clindamycin

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Prasyarat Gelar	iii
Halaman Pengesahan	iv
Penetapan Panitia Penguji	v
Ucapan Terima Kasih	vi
Ringkasan	ix
Summary	xi
Abstract	xiii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Antibiotika	6
2.1.1 Klindamisin	7
2.2 Periodontitis	9
2.2.1 Gambaran umum	9
2.2.2 Etiologi	9
2.2.3 Aggressive periodontitis	12
2.2.4 Perawatan aggressive periodontitis	13
2.2.5 Klindamisin dalam periodontitis	15
2.3 Sistem Imun	16
2.3.1 Sel-sel fagositik sistem imun non-spesifik	17
2.3.1.1 Fagosit polimorfonuklear leukosit (PMN)	18
2.3.1.2 Neutrofil	18
2.3.1.3 Fagosit mononuklear	19
2.3.2 Interleukin-1	20
2.3.3 Antibodi	21
2.3.3.1 Immunoglobulin	22
2.3.3.2 Immunoglobulin-G	22
2.4 Respons imun pada penyakit periodontal	23
2.5 Pengaruh klindamisin pada respons imun	24
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	26
3.1. Kerangka konseptual	26
3.2 Hipotesis penelitian	27

BAB 4 METODE PENELITIAN	28
4.1 Rancangan penelitian	28
4.2 Populasi penelitian, besar sampel dan teknik pengambilan sampel	29
4.2.1 Populasi penelitian	29
4.2.2 Besar sampel	29
4.2.3 Teknik pengambilan sampel	30
4.3 Variabel penelitian	30
4.3.1 Klasifikasi variabel	30
4.4 Definisi operasional variabel	31
4.5 Lokasi penelitian	31
4.6 Alat dan bahan	32
4.6.1 Alat	32
4.6.2 Bahan	32
4.7 Prosedur penelitian	33
4.7.1 Pemeriksaan kadar neutrofil	34
4.7.2 Pemeriksaan kadar IL-1 β	34
4.7.3 Pemeriksaan kadar IgG	35
4.8 Analisa statistik	35
4.9 Ringkasan prosedur penelitian	37
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA	38
5.1 Hasil uji-t	38
5.1.1 Kadar neutrofil	39
5.1.2 Kadar interleukin-1 β	41
5.1.3 Kadar imunoglobulin-G	43
5.2 Hasil uji korelasi	45
BAB 6 PEMBAHASAN	46
6.1 Kadar neutrofil setelah diterapi dengan klindamisin	48
6.2 Kadar IL-1 β setelah diterapi dengan klindamisin	52
6.3 Kadar IgG setelah diterapi dengan klindamisin	56
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	60
7.1 Kesimpulan	60
7.2 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

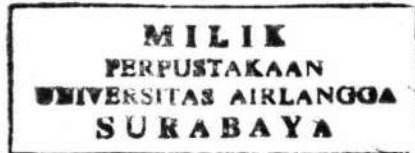
Halaman

Tabel 5.1:	Rerata dan simpang baku kelompok perlakuan dan kelompok kontrol masing-masing variabel	38
Tabel 5.2:	Selisih nilai rerata antara pre-test dan post-test masing-masing variabel	38

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1: Interaksi antara antibiotika, host dan bakteri	6
Gambar 2.2: Struktur kimia klindamisin	8
Gambar 2.3: Patogenesis penyakit periodontal	10
Gambar 5.1: Diagram batang rerata kadar neutrofil antara kelompok yang diberi klindamisin dengan kelompok kontrol	39
Gambar 5.2: Diagram batang rerata kadar IL-1 β antara kelompok yang diberi klindamisin dengan kelompok kontrol	41
Gambar 5.3: Diagram batang rerata kadar IgG antara kelompok yang diberi klindamisin dengan kelompok kontrol	43

BAB I
PENDAHULUAN



BAB 1

PENDAHULUAN

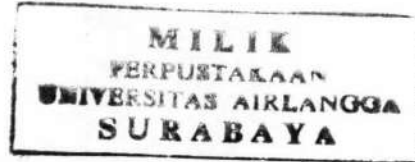
1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit infeksi akibat invasi bakteri masih merupakan penyakit yang menonjol terutama di negara-negara berkembang seperti Indonesia. Sejak diketahui bahwa bakteri berperan dalam periodontitis, maka timbul pemikiran tentang perawatan dengan antibiotika (Van Winkelhoff, 1996; Brook, 2003).

Patogenesis periodontitis sampai saat ini masih terus berkembang. Melalui pendekatan konsep sepsis-*SIRS* (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), periodontitis diyakini erat kaitannya dengan kualitas *host* (Rubianto, 2003). Banyak peneliti sependapat bahwa timbulnya periodontitis berkaitan dengan kondisi sistemik yang dipengaruhi oleh daya tahan tubuh (Iacopino *and* Culter, 2000; Van Dyke *and* Serhan, 2003). Kenyataan ini menunjukkan bahwa periodontitis timbul tidak hanya akibat adanya faktor lokal yang diperankan oleh bakteri, tetapi juga dipengaruhi faktor sistemik yang diperankan oleh respons imun.

Sampai saat ini perawatan masih terfokus pada faktor lokal. Pertimbangan kualitas *host* untuk merawat penderita periodontitis khususnya yang agresif, masih kurang diperhatikan. Terapi dengan antibiotika masih berkisar pada paradigma lama yang bertujuan hanya untuk mengeliminasi bakteri. Padahal bila dicermati, ternyata antibiotika juga dapat mempengaruhi respons imun.

Beberapa peneliti mengatakan antibiotika mempunyai sifat imunomodulasi, karena selain berperan membunuh bakteri, antibiotika juga berperan pada fungsi fagositik, kemotaksis dan aktifitas limfosit (efek *non-antibiotic of antibiotic*) (Omura



and Satoh, 2001; Hamilton-Miller, 2001; Kitahara and Satoh, 2002; vander-Meer, 2003). Sifat ini perlu dimanfaatkan guna menunjang keberhasilan perawatan periodontitis khususnya yang agresif dengan mempertimbangkan kualitas *host*.

Usaha meningkatkan kualitas *host* sangat diperlukan, terutama untuk perawatan penyakit infeksi yang bersifat kronis – degeneratif seperti *aggressive periodontitis*. *Aggressive periodontitis* merupakan suatu tipe periodontitis yang khas. Berdasarkan konsep sepsis-SIRS, *aggressive periodontitis* timbul akibat abnormalitas sel-sel imunokompeten karena gangguan respons imunologik yang melibatkan faktor genetik sehingga kerentanan terhadap penyakit meningkat (Rubianto, 2003). Salah satunya adalah abnormalitas sel-sel fagosit (neutrofil dan monosit), yang meliputi gangguan jumlah (peningkatan atau penurunan) maupun gangguan fungsi (kemotaksis dan fagositosis) (Newman *et al.*, 2002). Karakteristik inilah yang menempatkan *aggressive periodontitis* ke dalam penyakit spesifik, berbeda dengan tipe periodontitis yang lain.

Gangguan imunitas yang merupakan karakteristik *aggressive periodontitis* berakibat memperlambat kesembuhan dan memudahkan timbulnya infeksi ulang. Oleh karena itu diperlukan strategi perawatan yang tepat melalui pemberian obat yang efektif dan efisien, yang bertujuan mengeliminasi bakteri penyebab sekaligus meningkatkan daya tahan tubuh. Kedua sasaran tersebut idealnya berjalan sinergis. Alternatif solusinya yaitu dengan pemberian antibiotika yang sekaligus dapat memperbaiki imunitas penderita.

Klindamisin merupakan salah satu antibiotika yang banyak digunakan dalam perawatan periodontitis. Klindamisin efektif terhadap *Porphyromonas gingivalis* dan *Prevotella intermedia* suatu jenis bakteri anaerob yang banyak ditemukan pada *aggressive periodontitis*. Klindamisin dikatakan *powerful antibiotic* dengan aktifitas



menghambat sintesa protein bakteri. Selain berperan sebagai antibiotika, klindamisin juga mempengaruhi respons imun penderita (Kuriyama *et al.*, 2000).

Beberapa peneliti menggolongkan klindamisin ke dalam *immuno-enhancing antibiotics* karena kemampuannya merangsang *host* untuk memproduksi sel-sel imunokompeten yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh (Van Vlem *et al.*, 1998), namun ada yang berpendapat bahwa klindamisin justru menurunkan produksi sel-sel imunokompeten (Kishi *et al.*, 1999; Nakano *et al.*, 2003), di sisi lain bahkan ada peneliti yang menyebutkan klindamisin tidak signifikan mempengaruhi produksi sel-sel imunokompeten (Kita *et al.*, 1998).

Labro (2000) menyebutkan bahwa pada umumnya mekanisme kerja golongan antibiotika dalam sistem pertahanan tubuh diawali oleh adanya ikatan antara antibiotika dengan sel-sel fagosit. Ikatan ini selanjutnya akan menimbulkan serangkaian respons imun dengan dihasilkannya sel-sel imunokompeten.

Tentunya mekanisme tersebut juga berlaku bagi klindamisin sebagai antibiotika, namun kenyataannya masih belum jelas. Terbukti pada hasil-hasil penelitian tentang peran klindamisin yang masih bersifat kontroversial. Oleh karena itu kebenaran pernyataan tersebut masih perlu dipertanyakan dan diteliti lebih lanjut.

Kecenderungan penelitian terhadap antibiotika, akhir-akhir ini mengarah ke masalah tersebut. Lebih jauh kaitannya dengan penyakit di rongga mulut, khususnya *aggressive periodontitis*, sepanjang pengetahuan penulis belum pernah dilaporkan. Oleh karena itu, pengaruhnya terhadap respons imun penderita juga dipertanyakan.

Melihat adanya kemungkinan efek *non-antibiotic* klindamisin, serta didasari keinginan untuk merawat penderita secara holistik dengan mengoptimalkan daya tahan tubuh, maka dipandang perlu untuk mengungkap pengaruh yang ditimbulkan setelah

pemberian klindamisin pada penderita *aggressive periodontitis* ditinjau dari segi imunologi.

Pemberian klindamisin pada penderita *aggressive periodontitis* diharapkan dapat mengurangi patogenitas bakteri sekaligus memperbaiki imunitas. Namun pernyataan ini masih perlu pembuktian dan penjelasan lebih lanjut. Jika pengaruh klindamisin pada respons imun penderita *aggressive periodontitis* tidak diperjelas maka kemungkinan adanya sifat yang menguntungkan tidak bisa dimanfaatkan, sehingga hasil perawatan kurang optimal. Oleh karena itu pemikiran ini masih perlu diuji kebenarannya serta diperjelas mekanismenya.

Tolok ukur status imunitas yang digunakan adalah kadar neutrofil, interleukin-1 β (IL-1 β) dan imunoglobulin-G (IgG). Ketiga macam indikator tersebut dianggap mewakili karena berperan dalam mekanisme pertahanan tubuh akibat adanya invasi bakteri. Oleh karena itu jumlah maupun fungsinya harus memadai agar proses eliminasi bakteri beserta zat tosiknya dapat dilakukan secara optimal.

Neutrofil dipilih karena erat kaitannya dengan proses eliminasi bakteri pada awal terjadinya infeksi (proses *neutrophil clearance*). Sedangkan IL-1 β dipilih karena merupakan sitokin pro-inflamatori yang berperan pada kondisi inflamasi, seperti yang terjadi pada *aggressive periodontitis*. IgG juga digunakan sebagai indikator, karena antibodi ini berperan dalam pertahanan tubuh pada infeksi kronis (Hernawan, 1998). *Aggressive periodontitis* merupakan infeksi kronis yang disebabkan oleh bakteri ekstraseluler (sebagai faktor lokal) yang mengeluarkan endotoksin berupa lipopolisakarida (LPS) disertai adanya faktor penyebab sistemik berupa penurunan kualitas *host*.

BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

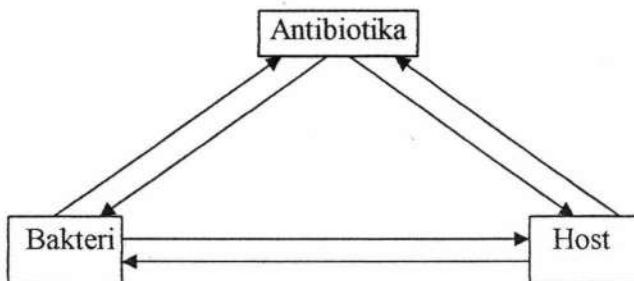
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Antibiotika

Antibiotika adalah zat (senyawa kimia) yang dihasilkan oleh mikroorganisme (bakteri, fungi dan *Actinomycetes*) maupun substansi sintetik, yang bersifat dapat membunuh atau menghambat perkembangan mikroorganisme jenis lain (Gan dan Setiabudy, 1995; Goodman and Gillman's, 2001).

Secara garis besar, pengobatan penyakit infeksi dengan antibiotika, ditentukan oleh 3 (tiga) faktor, yaitu antibiotika, bakteri dan *host*. Ketiga faktor tersebut saling berinteraksi seperti yang terlihat pada gambar berikut ini :



Gambar 2.1 Interaksi antara antibiotika, *host* dan bakteri (Gan dan Setiabudy, 1995)

Daya tahan *host* menentukan proses infeksi, yaitu terjadi atau tidak, serta berat atau ringannya infeksi. Bila daya tahan tubuh berhasil melawan infeksi, maka bakteri dapat dieliminasi oleh *host* tanpa bantuan antibiotika, tetapi bila daya tahan kurang memadai, maka perlu dipertimbangkan pemakaian antibiotika untuk mengatasi infeksi yang terjadi (Gan dan Setiabudy, 1995).

Beberapa peneliti mengatakan bahwa antibiotika bersifat imunomodulator, yang dapat berupa *stimulator* maupun *suppresor*. Antibiotika dapat mempengaruhi fungsi fagosit, kemotaksis, produksi sitokin dan antibodi maupun dapat pula berperan dalam *delayed hypersensitivity* (Van Vlem *et al.*, 1998; Omura *and* Satoh, 2001; Hamilton-Miller, 2001; Kitahara *and* Satoh, 2002). Adanya sifat imunomodulator ini yang menyebabkan antibiotika berperan dalam mekanisme daya tahan tubuh.

Mekanisme kerja antibiotika dalam sistem imun dapat terjadi akibat adanya ikatan antara antibiotika dengan sel-sel fagosit, baik fagosit polimorfonuklear maupun mononuklear. Pada umumnya sel-sel fagosit merupakan sel target untuk antibiotika. Antibiotika dapat masuk ke dalam sel fagosit dengan cara endositosis. Adanya ikatan ini akan menyebabkan sel fagosit teraktivasi sehingga mengeluarkan berbagai mediator pro-inflamatori, antara lain IL-1, IL-6, dan TNF- α yang selanjutnya akan mengawali terjadinya serangkaian proses imunologis (Labro, 2000).

Antibiotika juga dapat menjadi imunogen bila berikatan dengan protein pembawa (*carrier*). Imunogen yang berasal dari antibiotika ini akan dikenal oleh sel B yang dapat berfungsi sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC). Selanjutnya sel B akan mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma untuk membentuk antibodi (Baratawidjaja, 2004).

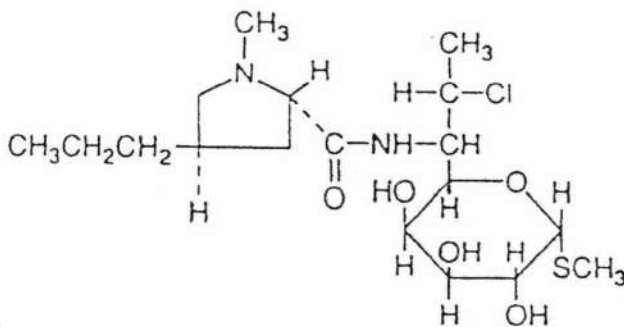
2.1.1 Klindamisin

Klindamisin merupakan antibiotika derivat linkomisin, berasal dari jamur *Streptomyces lincolnensis*. Klindamisin mempunyai sifat lebih baik dibandingkan linkomisin, karena lebih efektif dan lebih sedikit efek sampingnya (Katzung, 2001).

Klindamisin efektif pada lokasi abses, bersifat bakteriostatik dengan aktivitas kerja menghambat sintesa protein bakteri pada sub unit ribosom 50S yang merupakan reseptornya. Klindamisin terikat pada makrofag dan lekosit polimorfonuklear. Penetrasi baik ke dalam jaringan dan tulang, serta ke seluruh cairan tubuh kecuali otak dan cairan serebrospinal. Klindamisin dapat menekan pertumbuhan kuman yang sensitif terhadapnya selama \pm 2 minggu. Klindamisin diutamakan untuk perawatan penyakit infeksi berat akibat bakteri anaerob golongan *Bacteroides* maupun akibat bakteri anaerob lain dalam infeksi campuran (Goodman and Gillman's, 2001; Katzung, 2001).

Klindamisin efektif terhadap bakteri anaerob gram positif maupun gram negatif. Mikroflora rongga mulut yang peka terhadapnya adalah: *Actinomyces odontolyticus*, *Bacteroides sp*, *Capnocytophaga sp*, *Eubacterium timidum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Lactobacillus sp*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella sp*, *Streptococcus constellatus* dan *Veilonella sp* (Walker, 1996).

Pemberian klindamisin dapat dilakukan per oral, intravena maupun topikal. Dosis per oral untuk dewasa 150mg–3g/hari, tiap 6 jam. Anak-anak 10mg–20mg/kg/bb/hari. Konsentrasi dalam serum sebesar 2 – 3 μ g/ml dicapai setelah 1 jam pemberian (Goodman and Gillman's, 2001).



Gambar 2.2 Struktur kimia klindamisin (Katzung, 2001)

2.2 Periodontitis

2.2.1 Gambaran umum

Periodontitis merupakan suatu penyakit yang menyerang jaringan penyangga gigi, yaitu meliputi gingiva, tulang alveolar, ligamen periodontal dan sementum. Secara klinis ditandai dengan perdarahan saat probing, resorpsi tulang alveolar, terbentuknya poket serta bila melanjut dapat menimbulkan kegoyangan gigi dan bahkan terlepasnya gigi dari soketnya (Newman *et al.*, 2002).

Periodontitis diklasifikasikan menjadi 3 kelompok berdasarkan manifestasi klinis secara umum, yaitu (Newman *et al.*, 2002) :

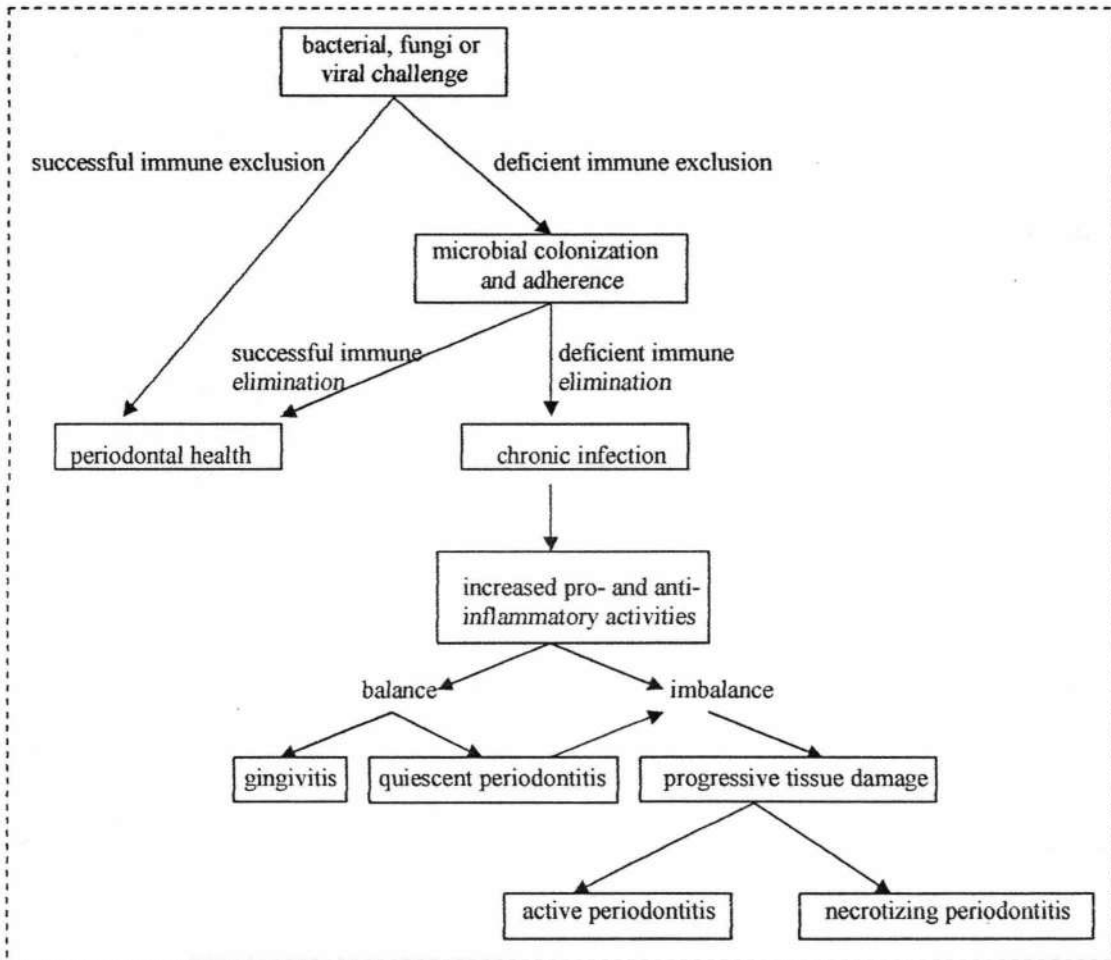
1. Periodontitis kronis
2. Periodontitis agresif
3. Periodontitis sebagai manifestasi dari penyakit sistemik

2.2.2 Etiologi

Pada mulanya timbulnya periodontitis dianggap hanya karena gangguan faktor lokal, salah satunya adalah keberadaan bakteri. Namun dalam perkembangannya para peneliti meyakini patogenesis penyakit tersebut tergantung pada interaksi antara bakteri yang bersifat patogenik dengan respons imun (Iacopino *and* Culter, 2000; Van Dyke *and* Serhan, 2003).

Pada gambar 2.3 terlihat bahwa jika terjadi kondisi *deficient immune exclusion*, maka antigen (bakteri) akan berkolonisasi pada gingiva dan jaringan periodontal. Selanjutnya akan merangsang sistem imun (fagositosis, aktivasi komplemen serta aktivasi sel B dan T) untuk melakukan eliminasi antigen (proses *clearance*). Jika eliminasi berhasil, maka jaringan menjadi sehat kembali. Tetapi bila proses *clearance*

gagal maka terjadi proses infeksi kronis pada jaringan periodontal yang bersifat *homeodynamic-stability*. Jika mediator pro- dan anti-inflamatori dalam kondisi seimbang, maka periodontitis bersifat non-progresif. Tetapi jika ada gangguan pada keseimbangan (serangan meningkat atau adanya penurunan daya tahan tubuh) maka penyakit menjadi bersifat progresif sehingga terjadi kerusakan jaringan periodontal yang parah (Steinsvoll *et al.*, 2004).



Gambar 2.3 Patogenesis penyakit periodontal (Steinsvoll *et al.*, 2004)

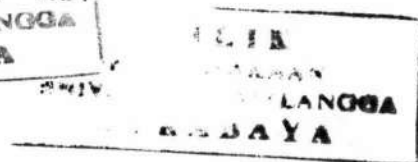
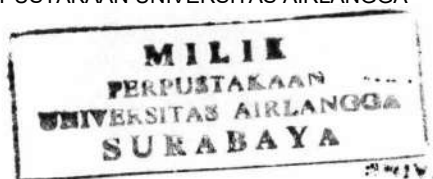
Patogenesis penyakit periodontal di atas sejalan dengan konsep sepsis-*SIRS* yang diperkenalkan oleh Rubianto (2003). Menurut teori ini timbulnya periodontitis dapat melalui sepsis maupun *SIRS* secara bersama-sama maupun tidak, namun umumnya tidak dapat dipisahkan. Sepsis mencerminkan adanya invasi bakteri, sedangkan *SIRS* cenderung dihubungkan dengan respons sistemik akibat gangguan imunologik.

Kondisi sepsis dalam periodontitis sering dikaitkan dengan faktor lokal saja, yang dihubungkan dengan bakteri periodontopatogen, gejala klinis yang tampak adalah gingivitis. Umumnya terjadi pada penderita dengan *oral hygiene* yang jelek.

SIRS pada periodontitis erat kaitannya dengan kerentanan *host* (*host susceptibility*). Kepekaan terhadap timbulnya periodontitis, diperkirakan sebagai salah satu faktor penentu keparahan penyakit yang dipengaruhi oleh faktor genetik.

Pada individu yang *non-susceptible*, *neutrofil clearance* berperan normal terhadap invasi bakteri, sehingga kerusakan hanya terjadi pada daerah perlekatan epitel (*epitel attachment*). Sedangkan pada *susceptible host* fungsi *neutrofil clearance* tidak optimal sehingga adanya bakteri periodontopatogen (*Actinobacillus actinomycetemcomitans* maupun *Porphyromonas gingivalis*) membangkitkan respons monosit/makrofag dan limfosit untuk memproduksi sitokin pro-inflamatori yang mengakibatkan perluasan infeksi dan keparahan penyakit.

Tanda khas periodontitis dengan sepsis-*SIRS* umumnya adalah *oral hygiene* penderita baik tetapi terjadi kerusakan jaringan periodontal yang parah. Kondisi ini merupakan gambaran *aggressive periodontitis* (Rubianto, 2003).



2.2.3 Aggressive periodontitis

Penelitian tentang penyakit periodontal akhir-akhir ini dengan jelas telah menunjukkan berbagai variasi respons *host* terhadap adanya invasi bakteri. Pada individu tertentu relatif tidak menunjukkan keparahan penyakit meskipun *oral hygiene* jelek, tetapi pada individu yang lain terjadi kerusakan jaringan periodontal yang parah meskipun *oral hygiene* baik. Individu yang terakhir disebut, mencerminkan respons peradangan yang berlebihan, sehingga cenderung mengarah pada periodontitis yang bersifat agresif.

Aggressive periodontitis merupakan bentuk periodontitis yang khas, dengan tanda klinis adanya kerusakan tulang dan *loss of attachment* yang banyak dan cepat. Pemeriksaan *intra oral* menunjukkan *oral hygiene* yang baik, tampak sedikit akumulasi plak dan kalkulus. Diduga ada unsur kerentanan terhadap penyakit yang berasal dari faktor keturunan (Newman *et al.*, 2002).

Umumnya penyakit ini timbul karena ada gangguan faktor imunologik. Melalui pendekatan patobiologik dan biologi molekuler, disimpulkan bahwa patogenesis *aggressive periodontitis* erat kaitannya dengan kualitas dan susceptibilitas *host*. Berdasarkan konsep sepsis-SIRS, *aggressive periodontitis* timbul akibat abnormalitas sel-sel imunokompeten karena gangguan respons imunologik yang melibatkan faktor genetik sehingga kerentanan terhadap penyakit meningkat (Rubianto, 2003). Salah satunya adalah abnormalitas sel-sel fagosit (neutrofil dan monosit), yang meliputi gangguan jumlah (peningkatan atau penurunan) maupun gangguan fungsi (kemotaksis dan fagositosis) (Newman *et al.*, 2002). Karakteristik inilah yang menempatkan *aggressive periodontitis* ke dalam penyakit yang spesifik, berbeda dengan tipe periodontitis yang lain.

Pada penderita *aggressive periodontitis* terjadi kerusakan tulang 25%-60% dalam kurun waktu selama kurang lebih 9 minggu, meskipun tidak semua penderita menunjukkan tanda-tanda yang sama. Resorpsi tulang alveolar yang parah umumnya sudah ditemukan pada penderita sekitar usia 30 tahun (Wendari dkk, 1995).

Karakteristik klinis secara umum penderita *aggressive periodontitis* adalah sebagai berikut (Newman *et al.*, 2002):

- usia penderita < 35 tahun
- resorpsi tulang dan *loss of attachment* yang banyak dan cepat
- poket periodontal > 5mm
- lebih dari 30% sisi terlibat
- jumlah plak dan kalkulus tidak sebanding dengan keparahan penyakit
- ada faktor keturunan

2.2.4 Perawatan *aggressive periodontitis*

Aggressive periodontitis merupakan suatu penyakit yang spesifik dengan penyebab multifaktor, oleh karena itu prinsip dasar terapinya ditujukan untuk menghilangkan semua faktor penyebab. Umumnya faktor penyebab dibedakan menjadi 2, yaitu lokal dan sistemik.

Penanganan faktor lokal yang umum dilakukan adalah dengan cara mekanis dan kimiawi. Secara mekanis dilakukan dengan tindakan *debridement* yaitu *scaling* dan *root planing*. Sedangkan secara kimiawi, dilakukan dengan memberikan bahan-bahan yang berfungsi sebagai obat, diantaranya dengan pemberian obat kumur antiseptik maupun dengan pemberian antibiotika baik secara lokal yang diaplikasikan pada poket periodontal maupun diberikan secara sistemik per oral (Seymour *and* Heasman, 1995).

Melihat sifat penyakit periodontal yang episodik serta berpedoman pada karakteristik *aggressive periodontitis* yang timbul diawali adanya gangguan imunologik, maka perawatan dengan pemberian antibiotika pada penderita ini memerlukan strategi yang tepat. Pada penyakit periodontal yang agresif, umumnya terdapat gangguan proses regenerasi. Oleh karena itu perlu dipertimbangkan agar imunitas penderita *aggressive periodontitis* dengan proses regenerasi yang sudah lemah tidak semakin menurun akibat pemberian antibiotika yang bersifat immunosupresor. Selain macam antibiotika yang akan digunakan, diperlukan pula pemahaman yang menyangkut waktu pemberian, dosis serta urutan pemberian antibiotika, bila diperlukan pemberian lebih dari satu macam antibiotika.

Disamping itu diperlukan terapi tambahan yang bersifat merangsang regenerasi jaringan periodontal, misalnya dengan pemberian bahan-bahan augmentasi (*bone graft* maupun *guided tissue regeneration*) yang diaplikasikan pada daerah yang mengalami kerusakan jaringan, dengan harapan membantu meningkatkan kapasitas reparasi jaringan (Rubianto, 2003).

Sedangkan penanganan faktor sistemik diantaranya dilakukan dengan cara mengeliminasi gangguan sistemik sesuai penyebab, disertai dengan perbaikan status imunitas penderita melalui pemberian vitamin maupun suplemen lain yang berperan untuk meningkatkan daya tahan tubuh (Newman *et al.*, 2002). Selain vitamin dan suplemen yang ditujukan untuk membantu meningkatkan daya tahan tubuh, berdasarkan hasil penelitian terdahulu, pemberian antibiotika tertentu juga dapat berperan membantu meningkatkan fungsi sel-sel sistem imun dalam proses fagositosis dan kemotaksis (Omura *and* Satoh, 2001; Kitahara *and* Satoh, 2002), sehingga membantu mempercepat penyembuhan.

2.2.5 Klindamisin dalam periodontitis

Antibiotika banyak digunakan dalam perawatan penyakit periodontal khususnya periodontitis, sebagai perawatan tambahan yang menyertai *scaling* dan *root planing*. Tujuan utama adalah untuk mengurangi dan menghilangkan bakteri beserta produknya yang telah melakukan penetrasi ke gingiva dan permukaan akar, sehingga sulit dihilangkan dengan perawatan mekanis (Newman *et al.*, 2002). Hal ini menjadi dasar pemikiran diperlukannya antibiotika dalam menunjang keberhasilan perawatan.

Antibiotika sebagai *drug of choice* periodontitis adalah: penisilin, amoksisilin, metronidasol, tetrasiklin dan klindamisin. Di antara antibiotika-antibiotika tersebut, klindamisin termasuk generasi terbaru. Klindamisin efektif terhadap bakteri anaerob gram negatif, yang banyak ditemukan pada poket periodontal dengan kedalaman >5mm, antara lain yaitu: *Porphyromonas sp*, *Prevotella sp* dan *Capnocytophaga* (Van Winkelhoff *et al.*, 1996; Goodman and Gillman's, 2001; Samaranayake *et al.*, 2002).

Van Winkelhoff *et al.* (1996) mengemukakan hasil penelitiannya pada penderita *refractory* dan *adult periodontitis* yang diberi klindamisin dosis 150mg 4x sehari selama 7 hari, pengamatan selama 24 bulan menunjukkan penurunan aktivitas penyakit dari 10% ke 0,5%, memperpanjang masa kekambuhan dari 5 menjadi 17 bulan. Hasil penelitian ini juga menyimpulkan bahwa dengan dosis tersebut dapat menekan pertumbuhan bakteri golongan *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* dan *Peptostreptococcus micros* selama 12 bulan. Disebutkan pula bahwa pemberian secara sistemik ini, mencapai kadar puncaknya setelah 1 jam dengan konsentrasi 2-3 µg/ml dalam serum dan 1-2 µg/ml dalam cairan krevikular gingiva, dengan waktu paruh 2-4 jam.

Dalam kaitannya dengan perawatan penyakit periodontal tipe yang agresif, golongan antibiotika yang telah diteliti dan teruji efektivitasnya secara klinis adalah tetrasiklin dan metronidasol. Hasil penelitian Rubianto (2003) terhadap 30 penderita *aggressive periodontitis* yang dibagi dalam 2 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol, yang diterapi dengan 2 macam antibiotika secara berurutan, menyimpulkan bahwa melalui urutan pemberian tetrasiklin 250mg 4x sehari selama 12 hari, kemudian dilanjutkan dengan pemberian metronidasol 200mg 3x sehari selama 10 hari memberikan hasil perawatan yang optimal pada penderita *aggressive periodontitis* dengan indikator klinis *Bleeding on Probing* (BOP), *Probing Depth* (PD), *Gingival Index* (GI) dan supurasi.

2.3 Sistem imun

Lingkungan di sekitar manusia mengandung berbagai jenis patogen, misalnya bakteri, virus, jamur, protozoa dan parasit yang dapat menimbulkan penyakit infeksi. Pada keadaan normal, tubuh dapat mengatasi infeksi yang terjadi sehingga tidak menimbulkan kerusakan permanen. Hal ini disebabkan tubuh mempunyai sel-sel dan molekul-molekul yang dikelompokkan dalam sistem imun yang berfungsi sebagai pertahanan (proteksi), keseimbangan (*homeostasis*) dan pengawasan (*surveillance*). Fungsi pertahanan sistem imun ditujukan terhadap antigen dari luar, misalnya mikroorganisme, virus, bakteri, jamur dan parasit serta bahan-bahan asing yang masuk ke dalam tubuh. Tanggapan yang diberikan oleh sistem ini terhadap substansi asing dinamakan respons imun (Abbas *and* Lichtman, 2003).

Berdasarkan jenis sel yang terlibat, respons imun dibagi menjadi : respons imun seluler dan respons imun humoral. Respons imun seluler diperankan oleh proliferasi dan diferensiasi limfosit T (T-helper, T-sitotoksik, T-supresor). Sedangkan respons imun humoral diperankan oleh proliferasi dan diferensiasi limfosit B.

Sistem imun dapat membedakan zat asing (*non-self*) dan zat yang berasal dari tubuh sendiri (*self*). Bila sistem imun terpapar oleh zat yang dianggap asing (*antigen*), maka ada dua jenis respons imun yang mungkin terjadi, yaitu: 1). respons imun non-spesifik dan 2). respons imun spesifik (Roitt *and* Delves, 2001).

Respons imun dikatakan non-spesifik karena, karena respons ini tidak ditujukan terhadap mikroorganisme tertentu. Imunitas tubuh yang diperoleh dari aktifitas respons imun non-spesifik ini dinamakan imunitas alamiah (*innate immunity*). Sedangkan respons tubuh yang diperoleh dari aktifitas respons imun spesifik dinamakan imunitas spesifik (*adaptive immunity*) (Abbas *and* Lichtman, 2003).

2.3.1 Sel-sel fagositik sistem imun non-spesifik

Proses fagositosis adalah bagian dari respons imun non-spesifik dan memainkan peran pada pertemuan pertama *host* dengan antigen. Kelompok sel khusus yang melakukan fungsi tersebut dinamakan sel-sel fagositik. Pada manusia, sel-sel yang berperan sebagai fagosit non-spesifik adalah: sel polimorfonuklear (PMN), sel mononuklear (monosit/makrofag) serta dalam jumlah kecil dilakukan oleh eosinofil (Bellanti, 1993). Dalam menjalankan fungsinya, sel-sel fagosit juga berinteraksi dengan komplemen dan sistem imun spesifik dengan tujuan menghancurkan antigen. Penghancuran antigen terjadi dalam beberapa tahap, yaitu: kemotaksis, fagositosis, membunuh dan mencerna (Baratawidjaja, 2004).

2.3.1.1 Fagosit polimorfonuklear leukosit (PMN)

Fagosit PMN atau granulosit dibentuk dalam sum-sum tulang dengan kecepatan 8 juta/menit, hidup selama 2-3 hari. Jumlahnya merupakan mayoritas dalam sel darah putih yaitu sekitar 60-79%. Ditemukan di dalam dan di luar pembuluh darah. PMN dapat melalui dinding kapiler pembuluh darah dan bergerak menuju jaringan, termasuk jaringan ikat gingiva dan *junctional epithelium* karena dapat berubah bentuk serta gerakannya cepat (Baratawidjaja, 2004).

Fungsi perlindungan PMN ditunjukkan oleh kenyataan bahwa penyakit periodontal yang berat dan berlangsung cepat, terjadi pada penderita dengan kelainan jumlah dan fungsi PMN. Penderita dengan penurunan jumlah PMN (<40% dibandingkan nilai normal) bermanifestasi pada jaringan periodontal berupa gingivitis dan periodontitis (Hart, 1994; Manson *and* Elley, 2000). Melalui pewarnaan histologis, PMN dibagi menjadi: neutrofil, eosinofil dan basofil. (Baratawidjaja, 2004).

2.3.1.2 Neutrofil

Neutrofil merupakan 60-70% leukosit. Umumnya berada dalam sirkulasi kurang dari 48 jam. Neutrofil merupakan garis depan pertahanan seluler terhadap invasi jasad renik. Fungsi utamanya memberikan respons imun yang bersifat non-spesifik dengan melakukan fagositosis, membunuh dan mencerna antigen.

Pada jaringan periodontal, neutrofil berperan penting. Neutrofil membentuk suatu pertahanan protektif pada jaringan periodontal. Neutrofil secara potensial melawan bakteri yang merusak jaringan periodontal dengan cara mengubah kolonisasi bakteri, mempengaruhi pertumbuhan bakteri dan fagositosis (Newman, *et al.*, 2002).

Neutrofil bermigrasi secara aktif ke arah rangsangan tertentu melalui proses yang disebut kemotaksis. Neutrofil bergerak cepat menuju sasaran karena dirangsang oleh faktor kemotaktik yang dilepaskan oleh komplemen. Aktivasi serangkaian komplemen oleh kompleks antigen-antibodi menyebabkan lepasnya faktor-faktor yang merupakan kemotaktik terhadap neutrofil. Neutrofil mempunyai reseptor untuk fraksi Fc antibodi dan komplemen. Oleh karena itu neutrofil mempunyai kemampuan untuk melekat pada kompleks antigen-antibodi-komplemen (Bellanti, 1993).

Beberapa penelitian membuktikan peran neutrofil pada jaringan periodontal. Pada penderita *juvenile periodontitis* dan *aggressive periodontitis* didapatkan kelainan pada neutrofil, baik yang menyangkut jumlah maupun fungsinya (Wendari dkk, 1995).

2.3.1.3 Fagosit mononuklear

Sel fagosit mononuklear dibentuk dalam sum-sum tulang. Setelah berproliferasi dan menjadi matang, sel tersebut masuk ke dalam peredaran darah yang kemudian disebut sebagai monosit. Setelah 24 jam, monosit akan bermigrasi ke berbagai jaringan dan mengalami diferensiasi yang kemudian dikenal sebagai makrofag. Sel ini bergerak lebih lambat untuk sampai di tempat timbulnya jejas dibandingkan dengan PMN, sehingga sel ini berperan pada peradangan kronis. Masa hidup makrofag relatif panjang dapat mencapai beberapa bulan bahkan tahun (Baratawidjaja, 2004). Sel fagosit mononuklear mempunyai dua fungsi, yaitu sebagai fagosit profesional dengan fungsi utama menghancurkan antigen dan sebagai *Antigen Presenting Cell (APC)* yang fungsinya menyajikan antigen pada limfosit (Kresno, 1996).

Makrofag mempunyai peran penting dalam respons imun. Salah satu diantaranya adalah sebagai sel efektor, menghancurkan mikroorganisme serta sel-sel ganas dan

benda asing. Hal ini karena makrofag mempunyai lisosom dalam sitoplasmanya yang mengandung hidrolase dan peroksidase, suatu jenis enzim perusak (Kresno, 1996).

Selain itu, makrofag juga mempunyai reseptor terhadap imunoglobulin G dan komplemen. Dengan adanya reseptor tersebut, meningkatkan kemampuan sel untuk mengenal dan menghancurkan benda asing yang dilapisi oleh antibodi maupun komplemen, melalui tahapan: pengenalan, fagositosis, membunuh dan penghancuran. Makrofag juga memproduksi sejumlah mediator diantaranya IL-1 (Baratawidjaja, 2004).

2.3.2 Interleukin-1 (IL-1)

Merupakan sitokin yang dihasilkan oleh beberapa sel berinti, antara lain: monosit/makrofag, limfosit B, limfosit T, sel NK, keratinosit, sel dendrit, astrosit, fibroblas, neutrofil, sel endotel dan sel otot polos. Terdapat dua bentuk molekul yang berbeda dari IL-1, yaitu IL-1 α dan IL-1 β . Pada manusia, makrofag terutama mensekresi IL-1 β , sedangkan sel lain mensekresi IL-1 α (Roitt *and* Delves, 2001).

IL-1 berfungsi merangsang secara non-spesifik ekspresi berbagai reseptor antigen pada permukaan sel, oleh karena itu secara tidak langsung meningkatkan respons imun spesifik. IL-1 juga merangsang produksi limfokin, diantaranya: IL-2, B-cell growth factor (BCGF), gamma- interferon dan faktor kemotaktik (Baratawidjaja, 2004).

IL-1 dapat menunjukkan manifestasi reaksi inflamasi, misalnya demam, peningkatan kadar C-reactive protein, leukositosis, infiltrasi leukosit pada daerah inflamasi, resorpsi tulang dan lain-lain. Nampak bahwa IL-1 berdampak luas, bila berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan, oleh karena itu ada mekanisme pengendaliannya. Beberapa hormon dan protein yang diproduksi sebagai respons

umpan balik untuk mengendalikan produksi IL-1 yang berlebihan, antara lain adalah: kortikosteroid dan IL-1Ra (reseptor antagonis) yang diproduksi oleh monosit (Kresno, 1996).

Pada jaringan periodontal, IL-1 berperan dalam proses resorpsi tulang. Aktifitas IL-1 dapat meningkatkan produksi mediator peradangan lokal prostaglandin E₂ yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel jaringan periodontal dan menyebabkan resorpsi tulang. Peran ini dilakukan dengan jalan merangsang diferensiasi sel-sel osteoblastik untuk menghasilkan IL-6, IL-8 dan granulocyte-macrophage colony-stimulating factor yang akan berinteraksi secara autokrin dan parakrin dalam proses metabolisme tulang. Interaksi dinamis antar berbagai sitokin serta fluktuasi konsentrasinya dapat digunakan sebagai parameter progresifitas penyakit periodontal, selain itu dapat digunakan sebagai sarana diagnostik yang potensial (Alexander *and* Damoulis, 1994; Rahayu dan Rubianto, 1998).

Periodontitis erat kaitannya dengan keberadaan IL-1 β yang banyak ditemukan pada jaringan gingiva. Pada individu dengan periodontitis, konsentrasi IL-1 β lebih tinggi daripada individu sehat. Hal ini telah dibuktikan oleh Kowalski *et al.* (2002) dalam penelitiannya yang mengambil sampel IL-1 β dari darah perifer pada 45 subyek *severe chronic periodontitis*. Ternyata setelah dilakukan *scaling* dan *root planing* (*initial treatment*) konsentrasi IL-1 β menurun.

2.3.3 Antibodi

Antibodi dibentuk oleh sel-sel plasma yang berasal dari limfosit B. Produksi antibodi diatur oleh sel *T-supressor*, sehingga produksi antibodi seimbang dan sesuai dengan yang dibutuhkan (Kresno, 1996).

Fungsi utama antibodi adalah pertahanan terhadap infeksi ekstraseluler, virus dan bakteri serta menetralisasi toksinnya. Antibodi merupakan protein yang terdapat dalam serum yang disebut globulin, lebih dikenal dengan imunoglobulin (Ig). Antibodi berikatan dengan antigen membentuk kompleks antigen-antibodi yang dapat mengakibatkan hancurnya antigen (Baratawidjaja, 2004).

2.3.3.1 Imunoglobulin

Bila limfosit B terpapar antigen, sel ini akan berproliferasi dan berkembang menjadi sel plasma. Imunoglobulin merupakan produk akhir yang dihasilkan oleh serangkaian proses proliferasi dan diferensiasi limfosit B.

Imunoglobulin terdiri dari glikoprotein yang tersusun atas 82-96% polipeptida dan 4-18% karbohidrat. Struktur molekul imunoglobulin tersusun secara asimetris oleh empat rantai polipeptida yang dihubungkan oleh jembatan disulfida. Fungsi utamanya adalah pertahanan tubuh. Molekul imunoglobulin dapat digolongkan menjadi 3 kategori, yaitu : *isotypic determinant*, *allotypic determinant* dan *idiotypic determinant*. Berdasarkan *isotypic determinant*, imunoglobulin dibedakan menjadi 5 macam, yaitu : IgG, IgA, IgM, IgD dan IgE (Roitt *and* Delves, 2001; Baratawidjaja, 2004; Abbas *and* Lichtman, 2003).

2.3.3.2 Imunoglobulin-G (IgG)

IgG merupakan imunoglobulin dengan jumlah terbanyak, kira-kira 75% dari imunoglobulin total. Di antara semua kelas imunoglobulin, IgG paling mudah berdifusi ke jaringan ekstraseluler dan melakukan aktifitas antibodi di jaringan. IgG mempunyai sifat opsonin yang efektif dengan cara melapisi mikroorganisme sehingga



lebih mudah difagositosis. IgG juga mampu menetralkan toksin dan virus. Kadar IgG meningkat pada infeksi-infeksi yang bersifat kronis. IgG banyak ditemukan dalam darah, cairan SSP dan peritoneal. Dalam darah IgG mempunyai *half life* 23 hari. Dari penelitian didapatkan bahwa IgG banyak ditemukan pada berbagai lesi inflamasi periodontal. Ini menunjukkan perannya dalam peradangan kronis jaringan periodontal (Lehner, 1995; Baratawidjaja, 2004).

2.4 Respons imun pada penyakit periodontal

Sistem imun berperan pada jaringan periodontal dan organ tubuh lainnya. Pada jaringan periodontal, sistem imun mencegah penetrasi bakteri dan produknya ke jaringan periodontal yang lebih dalam. Penetrasi bakteri dan produknya ke jaringan periodontal, menyebabkan perubahan pada jaringan dan serangkaian reaksi imunologis yang melibatkan sitokin pro-inflamatori.

Bakteri gram negatif pada jaringan periodontal dapat mengeluarkan lipopolisakarida (LPS). Keberadaan LPS dalam jaringan akan mengaktivasi makrofag/monosit untuk mengeluarkan mediator inflamasi berupa sitokin-sitokin, antara lain IL-1, IL-6 dan TNF- α . Perubahan respons imun ini akan mengakibatkan reaksi inflamasi secara sistemik yang diperantarai oleh sitokin network (Kishi *et al.*, 1999).

Selanjutnya masuknya antigen akan menarik PMN, antigen akan difagositosis oleh PMN sehingga terjadi proses pelapasan enzim-enzim dan aktivasi jalur komplemen, yang pada akhirnya dapat menetralkan antigen. Oleh karena itu dalam jaringan periodontal ditemukan banyak sekali PMN pada 2-4 hari setelah terpapar bakteri. Tahapan ini dikenal sebagai radang akut (Newman *et al.*, 2002).

Apabila barrier fisik dan biokimia (seluler maupun humoral) yang merupakan sistem imun non-spesifik, gagal mengatasi serangan antigen, maka sistem imun spesifik yang merupakan imunitas adaptif diaktifkan. Pada 2-3 minggu setelah terpapar oleh bakteri (antigen), limfosit B dan sel plasma terlihat dominan dalam jaringan periodontal. Respons imun ini ditandai dengan produksi antibodi dalam serum (imunoglobulin) yang dapat langsung melawan bakteri. Imunoglobulin dihasilkan oleh limfosit-B yang berdiferensiasi menjadi sel plasma kemudian memproduksi antibodi. Antibodi akan bergerak ke jaringan yang mengalami peradangan, sehingga menyebabkan konsentrasi antibodi pada daerah tersebut meningkat. Antibodi akan berikatan dengan bakteri (antigen) membentuk ikatan antigen-antibodi. Ikatan ini selanjut menyebabkan lisis bakteri (Lehner, 1995).

2.5 Pengaruh klindamisin pada respons imun

Klindamisin sebagai antibiotika telah sering digunakan dalam berbagai pengobatan penyakit infeksi. Selain berfungsi sebagai antibiotika, klindamisin seperti juga antibiotika yang lain, berperan dalam modulasi respons imun.

Cerra *et al.* (1996) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa klindamisin mampu meningkatkan produksi imunoglobulin-G pada pasien-pasien penderita malignansi tumor epitel dengan sekunder infeksi. Diperkuat oleh Wulansari *et al.* (2003) yang meneliti tentang perubahan level imunoglobulin-G setelah pemberian klindamisin selama 12 hari pada hewan coba yang terinfeksi oleh parasit *babesia gibsoni*. Hasil penelitian menyebutkan bahwa, klindamisin disamping merusak parasit penyebab infeksi, juga dapat meningkatkan imunitas humoral dan seluler, sehingga dapat memperbaiki kondisi klinis.

Penelitian tentang pengaruh klindamisin terhadap respons imun terus berkembang. Beberapa peneliti memusatkan perhatiannya pada pengaruh klindamisin pada sel-sel pro-inflamatori. Seperti hasil penelitian Kishi *et al.* (1999) yang menyebutkan bahwa pemberian klindamisin pada serum kuda yang diinjeksi dengan LPS dari bakteri *Escherichia coli* O55:B5 dapat menekan produksi LPS yang dideteksi melalui *culture supernatant*. Penekanan produksi LPS ini menguntungkan karena dapat mencegah terjadinya *septic shock*. Selain itu pemberian klindamisin pada penelitian tersebut juga dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi TNF- α dan IL-1 β penderita penyakit infeksi.

Penelitian lain oleh Hirata *et al.* (2001) menyebutkan bahwa pemberian klindamisin pada tikus yang diinjeksi dengan LPS *Escherichia coli* O55:B5 menyebabkan penurunan konsentrasi TNF- α dan IL-1 β serta peningkatan IL-6. Disimpulkan pula oleh Hirata bahwa pemberian klindamisin dapat menekan produksi LPS oleh bakteri, perubahan respons imun ini dapat mencegah terjadinya *septic shock*.

Hasil yang sama juga dikemukakan oleh Nakano *et al.* (2003) dalam penelitiannya secara *in vivo* didapatkan bahwa 30 menit setelah injeksi klindamisin pada intraperitoneal tikus, dapat menurunkan konsentrasi TNF- α dan IL-1 β serta peningkatan IL-6.

Peneliti lain ada yang memberikan hasil bertentangan. Kita *et al.* (1998) membandingkan pengaruh dua macam antibiotika, yaitu *roxithromycin* dan *clindamycin*, terhadap produksi sitokin pro-inflamatori pada tikus. Ternyata pemberian klindamisin tidak signifikan mempengaruhi produksi sitokin pro-inflamatori.

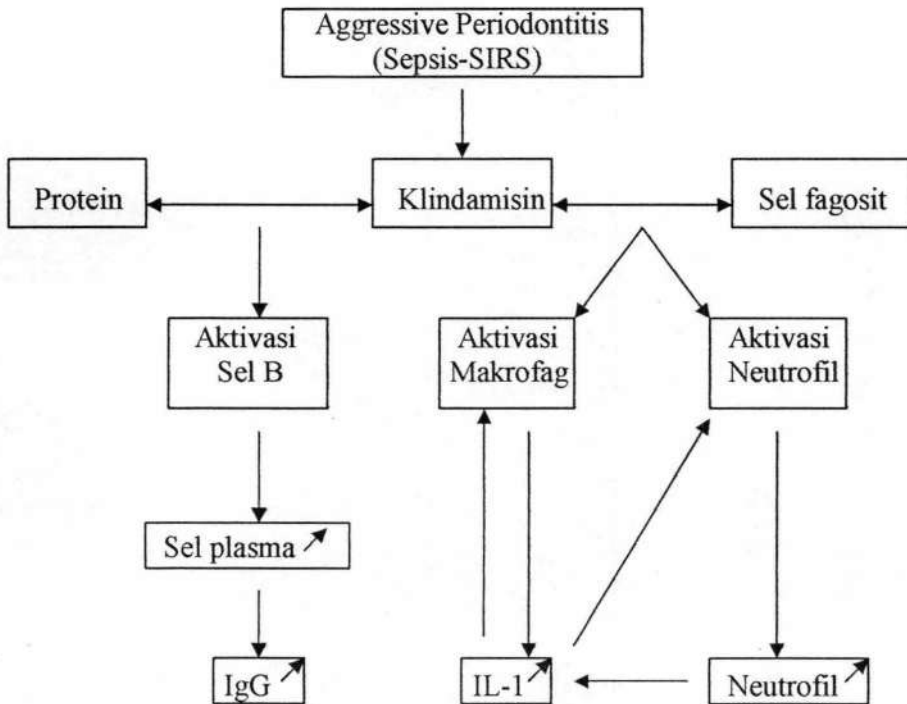
BAB 3

**KERANGKA KONSEPTUAL DAN
HIPOTESIS PENELITIAN**

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka konseptual



Penjelasan kerangka konsep:

Berdasarkan konsep sepsis-SIRS, patogenesis *aggressive periodontitis* merupakan reaksi infeksi-inflamasi yang disebabkan oleh multifaktor, antara lain bakteri periodontopatogen dan gangguan imunitas tubuh. Oleh karena itu, perawatannya juga ditujukan untuk mengatasi kedua faktor penyebab tersebut (Rubianto, 2003). Penyebab yang berasal dari bakteri, dieliminasi dengan pemberian antibiotika, sedangkan penyebab sistemik yaitu gangguan imunitas diatasi dengan memperbaiki

status imunitas (daya tahan tubuh). Pemberian antibiotika pada penderita dapat mengurangi patogenitas bakteri sekaligus mempengaruhi respons imun.

Antibiotika (klindamisin) yang diberikan pada penderita *aggressive periodontitis* dapat menjadi imunogen bila berikatan dengan protein pembawa (*carrier*). Ikatan antibiotika dengan protein ini akan ditangkap oleh sel B yang dapat bertindak sebagai APC. Sel B kemudian mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma untuk selanjutnya memproduksi antibodi (Baratawidjaja, 2004). Dalam kaitannya dengan periodontitis, antibodi yang lebih banyak berperan adalah imunoglobulin-G, sehingga kadarnya tinggi dalam sirkulasi.

Sel fagosit merupakan sel target untuk sebagian besar antibiotika. Adanya ikatan klindamisin pada sel fagosit mononuklear (monosit/makrofag) akan menyebabkan monosit/makrofag teraktivasi sehingga mengeluarkan sitokin pro-inflamatori, antara lain IL-1. Ikatan pada sel fagosit polimorfonuklear (neutrofil) juga menyebabkan neutrofil teraktivasi sehingga memproduksi IL-1. IL-1 sendiri merupakan sitokin yang merangsang peningkatan produksi neutrofil maupun monosit di sumsum tulang yang selanjutnya akan masuk ke dalam sirkulasi. Dengan demikian, baik IL-1 maupun neutrofil kadarnya tinggi dalam sirkulasi. IL-1 yang berperan dalam penyakit periodontal adalah IL-1 β . Sehingga pemberian klindamisin akan berpengaruh meningkatkan kadar IgG, neutrofil maupun IL-1 β .

3.2 Hipotesis penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini adalah :

Terapi dengan klindamisin dapat meningkatkan kadar neutrofil, IL-1 β dan IgG penderita *aggressive periodontitis*.

BAB 4

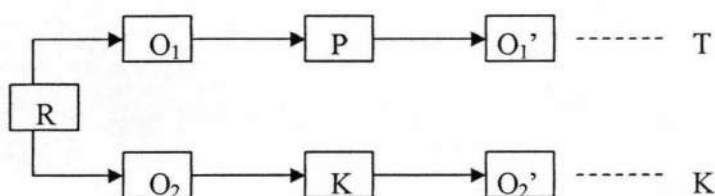
METODE PENELITIAN

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan *true eksperimental* dengan menggunakan rancangan: *the post- test pre-test control group design*:



Keterangan :

T : kelompok perlakuan

→ klindamisin 150 mg 4x sehari selama 7 hari

K : kelompok kontrol

(digunakan kontrol aktif dengan pemberian obat standar sebagai pembanding)

→ tetrasiklin 250 mg 4x sehari selama 12 hari

→ metronidasol 200 mg 3x sehari selama 10 hari

P : perlakuan

O₁ : observasi kelompok perlakuan

O₂ : observasi kelompok kontrol

R : randomisasi

4.2 Populasi penelitian, besar sampel dan teknik pengambilan sampel

4.2.1 Populasi penelitian

Penderita *aggressive periodontitis* yang datang ke klinik Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang memenuhi kriteria sampel.

4.2.2 Besar sampel

Populasi (N) tidak diketahui, sampel terbagi menjadi 2 kelompok berpasangan (kelompok perlakuan dan kelompok kontrol), maka rumus besar sampel (n) yang digunakan adalah (Lameshow, 1990):

$$n = \frac{2\sigma^2 (Z_{1/2\alpha} + Z_{\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Keterangan:

σ = standard deviasi hasil *trial*

$Z_{1/2\alpha}$ = nilai Z pada α 0,05 = 1,96

Z_{β} = nilai Z pada β 0,01 = 2,526

μ_1 = rata-rata kelompok I (*pre*)

μ_2 = rata-rata kelompok II (*post*)

Berdasarkan hasil trial didapatkan hasil perhitungan :

$$n = \frac{2 (0,4106)^2 (1,96 + 2,526)^2}{(6,92 - 5,157)^2}$$

Jumlah sampel minimal (n) = 7

Dalam penelitian ini digunakan 9 sampel.

4.2.3 Teknik pengambilan sampel

Sampel diambil dengan teknik *simple random sampling* dari penderita yang datang ke klinik periodonsia, dengan kriteria sebagai berikut:

- a. penderita pria usia < 35 tahun
- b. diagnosa klinis *aggressive periodontitis*
- c. tidak mempunyai penyakit infeksi lain di rongga mulut maupun pada organ tubuh yang lain
- d. tidak menderita penyakit yang tergolong *immunocompromise* lain (hepatitis, tumor, leukemia, osteoporosis, arthritis, DM)
- e. tidak merokok
- f. tidak sedang mendapat terapi antibiotika maupun obat-obatan lainnya
- g. bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini

4.3 Variabel penelitian

4.3.1 Klasifikasi variabel

- a. Variabel bebas
Klindamisin 150mg yang diberikan 4x sehari selama 7 hari
- b. Variabel tergantung
Kadar neutrofil, IL-1 β dan IgG
- c. Variabel kendali
 - cara menjaga kebersihan mulut
 - kepatuhan penderita terhadap instruksi yang diberikan
 - prosedur laboratoris

4.4 Definisi operasional variabel

a. Klindamisin

Jenis obat antibiotika derivat linkomisin, dalam bentuk serbuk berat 150mg yang dikemas dalam kapsul.

b. Kadar neutrofil, IL-1 β dan IgG

Merupakan nilai hasil uji laboratoris sebelum dan sesudah pemberian klindamisin.

c. *Aggressive periodontitis*

Sesuai kriteria yang diajukan oleh Newman *et al.* (2002), yaitu:

- usia penderita < 35 tahun
- resorpsi tulang dan *loss of attachment* yang banyak dan cepat terutama pada insisif dan molar pertama rahang atas dan bawah
- kedalaman poket > 5mm, disertai lebih dari 30% sisi gigi terlibat
- jumlah plak dan kalkulus tidak sebanding dengan keparahan penyakit
- ada gangguan faktor imunologik

4.5 Lokasi penelitian

- *Screening* penderita dilakukan di klinik Periodonsia FKG Unair
- Prosedur laboratoris untuk pemeriksaan kadar neutrofil dilakukan di Laboratorium klinik GRIU-RSU Dr. Soetomo
- Prosedur laboratoris untuk pemeriksaan kadar IL-1 β dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik FK Unair – RSU Dr. Soetomo
- Prosedur laboratoris untuk pemeriksaan kadar IgG dilakukan di Laboratorium klinik swasta profesional di Surabaya

4.6 Alat dan bahan

4.6.1 Alat

- kaca mulut
- ultrasonic scaler
- periodontal probe
- disposable syringe
- tabung vacutainer/venoject untuk menampung sampel darah (tanpa maupun dengan pelapis antikoagulan)
- refrigerated centrifuge (suhu 4⁰C)
- mikropipet
- automatic cell counter "Sysmex KX-21"
- imunoglobulin turbiquant automatic analyzed "Hitachi-704"
- ELISA reader dengan panjang gelombang 450nm

4.6.2 Bahan

- kapsul klindamisin 150mg
- kapsul tetrasiklin 250mg
- kapsul metronidasol 200mg
- darah perifer
- alkohol 70%
- aquabidest
- kit human interleukin-1 β "Anogen"

4.7 Prosedur penelitian

Penderita yang datang ke klinik Periodonsia FKG Unair serta memenuhi kriteria sampel diambil darahnya sebanyak 7cc dari vena cubiti mediana pada lengan. 3cc sampel darah dimasukkan dalam tabung venoject yang telah dilapisi antikoagulan. 2,5cc untuk pemeriksaan neutrofil dan 0,5cc untuk pemeriksaan IL-1 β . Sisa sampel darah sebanyak 4cc dimasukkan dalam tabung venoject *plain* untuk pemeriksaan IgG.

Selanjutnya, setiap penderita menerima perawatan standar periodontitis yaitu *scaling* dan *root planing*. Kemudian penderita dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Pada kelompok perlakuan, penderita diinstruksikan minum obat Klindamisin 150mg 4x sehari selama 7 hari. Pada hari ke-8 penderita kelompok perlakuan diambil darahnya sebanyak 4cc untuk pemeriksaan kadar neutrofil dan IL-1 β .

Kelompok kontrol dibuat dengan metode kontrol aktif, dengan pemberian obat standar untuk *aggressive periodontitis*, yaitu tetrasiklin dan metronidasol. Pemberian dilakukan dengan 2x tahap. Tahap I pemberian tetrasiklin 250mg 4x sehari selama 12 hari, tahap II metronidasol 200mg 3x sehari selama 10 hari (Rubianto, 2001). Pada hari ke-23, kelompok kontrol diambil darahnya seperti pada kelompok perlakuan, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar neutrofil dan IL-1 β .

Pemeriksaan kadar IgG dilakukan setelah hari ke-28 yaitu hari ke-29, hal ini sesuai dengan periode pembentukan IgG selama 28 hari. Pada hari ke 29 semua penderita dari kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan diambil darahnya sebanyak 4cc, kemudian dimasukkan ke dalam tabung venoject *plain*. Selanjutnya dilakukan prosedur laboratoris.

4.7.1 Pemeriksaan kadar neutrofil

Sampel darah perifer sebanyak 2,5cc yang telah tersedia dalam tabung venoject dengan antikoagulan dimasukkan dalam alat (*automatic cell counter*). *Tube* penghisap pada *cell counter* akan menarik darah dari dalam tabung masuk ke dalam sirkuit. Prinsip kerja sirkuit berdasarkan ukuran dan bentuk partikel darah yang melewati sensor. Selanjutnya hasil penghitungan darah lengkap dapat dilihat pada layar monitor.

4.7.2 Pemeriksaan kadar IL-1 β

Sampel darah perifer sebanyak 0,5cc dimasukkan ke dalam alat *centrifuge*, diputar selama 10 menit, kemudian diambil serumnya. Selama pengumpulan sampel, serum yang telah didapat disimpan dalam suhu -4⁰C.

Selanjutnya penentuan kurva standar untuk menentukan kadar IL-1 β . Kadar IL-1 β ditentukan dengan membandingkan kurva *Optical Density* (OD) IL-1 β standar dengan OD hasil.

Ringkasan prosedur laboratoris :

- *mikroplate* yang telah dilapisi dengan antibodi spesifik terhadap IL-1 β , pada masing-masing sumuran (sebanyak 7 sumuran), ditambahkan 100 μ l serum baku (IL-1 β standar)
- kemudian ditambahkan 50 μ l biotin conjugate pada sumuran I, setelah itu larutan dipindahkan dari sumuran I ke sumuran berikutnya, berturut-turut sampai 7 sumuran, masing-masing sebanyak 50 μ l, sehingga diperoleh konsentrasi IL-1 β dari 400pg/ml hingga 0pg/ml.
- pada sumuran ke-8 dan seterusnya sesuai jumlah sampel, diisikan sebanyak 100 μ l serum sampel yang ditambah 50 μ l biotin conjugate.

- diinkubasi selama 2 jam pada suhu kamar
- kemudian setiap sumuran dicuci
- berikutnya setiap sumuran diisi dengan 100 μ l avidin conjugate
- diinkubasi selama 1 jam, kemudian dicuci lagi
- ditambahkan 100 μ l substrat solution pada setiap sumuran
- diinkubasi selama 10 menit pada suhu kamar
- kemudian ditambahkan 100 μ l stop solution pada masing-masing sumuran
- nilai absorban (OD) dibaca dengan ELISA *reader* pada $\lambda = 450$ nanometer

4.7.3 Pemeriksaan kadar IgG

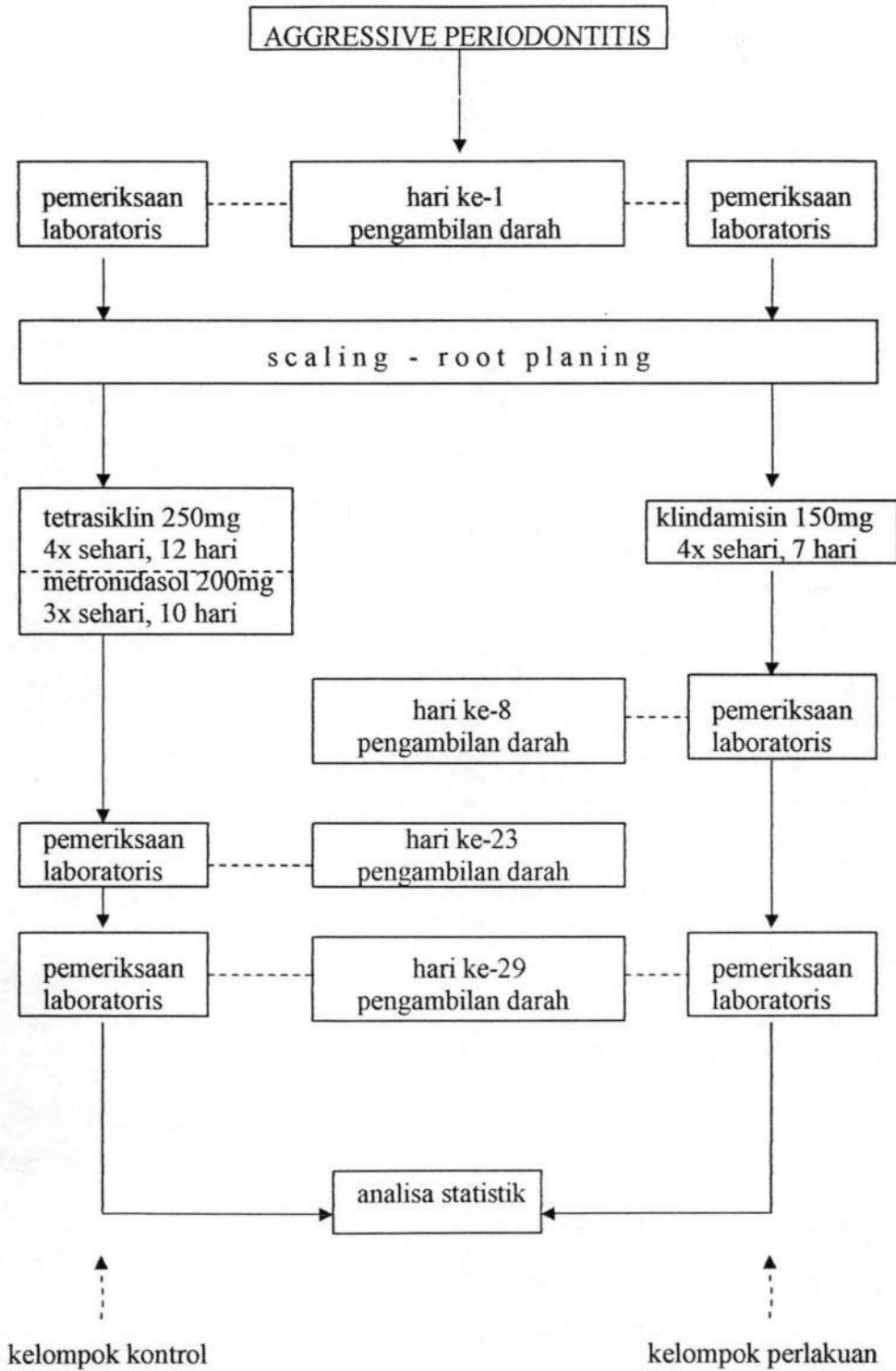
Metode yang digunakan adalah “turbidimetri” dengan menggunakan alat “*immunoglobulin turbiquant automatic analyzer*”. Sampel darah perifer dalam tabung venoject *plain* diputar dengan alat *centrifuge* kecepatan 3000 rpm. 50 μ l serum diambil ditambahkan 1000 μ l cairan NaCl isotonis. Kemudian diambil 20 μ l lalu ditambahkan 500 μ l reagen imunoglobulin. Selanjutnya larutan ditempatkan pada *tube* penghisap yang telah terpasang pada alat “*immunoglobulin turbiquant*”. Hasil analisa dapat dibaca pada layar monitor.

4.8 Analisa statistik

Untuk menganalisa hasil masing-masing kelompok, yaitu kelompok O₁ (hasil observasi kelompok perlakuan) dan O₂ (hasil observasi kelompok kontrol) digunakan uji t (*student's t-test*) untuk sampel kecil pada $\alpha = 0,05$, dengan tahapan sebagai berikut:

- a. Dilakukan uji normalitas pada semua data dengan “*one-sample Kolmogorov-Smirnov test*” pada taraf signifikansi $p > 0,05$.
- b. Dilakukan uji dengan *paired t-test* ($\alpha = 0,05$) untuk menentukan perbedaan antara hasil *pre-test* dengan *post-test* pada data kelompok perlakuan dan kelompok kontrol untuk masing-masing variabel.
- c. Dilakukan uji dengan *independent t-test* ($\alpha = 0,05$) untuk membandingkan hasil *pre-test* antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol (antar *pre-test*) untuk masing-masing variabel.
- d. Apabila hasil uji antar *pre-test* menunjukkan ada perbedaan, maka dilakukan uji terhadap selisih antara *pre-test* dan *post test* pada masing-masing kelompok. Hasil uji tersebut dengan *independent t-test* menjadi penentu ada atau tidaknya perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan untuk masing-masing variabel.
- e. Apabila hasil uji antar *pre-test* menunjukkan tidak ada perbedaan, maka uji dilakukan terhadap *post-test* masing-masing kelompok. Hasil uji antar *post-test* masing-masing kelompok dengan *independent t-test* menjadi penentu ada atau tidaknya perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan untuk masing-masing variabel.
- f. Untuk mengetahui adanya hubungan antar variabel yang diteliti, dilakukan uji korelasi antar variabel

4.9 Ringkasan prosedur penelitian



BAB 5

**HASIL PENELITIAN DAN ANALISA
DATA**

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA

5.1 Hasil uji-t

Hasil pemeriksaan sampel darah terhadap 9 penderita *aggressive periodontitis*, menunjukkan semua data berdistribusi normal, sehingga data dapat diuji dengan *t-test*. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 1-5. Ringkasan analisa untuk masing-masing variabel (neutrofil, IL-1 β dan IgG) dapat dilihat pada tabel 5.1 dan 5.2.

Tabel 5.1 Rerata dan simpang baku kelompok perlakuan dan kelompok kontrol masing-masing variabel

Variabel	Kelompok perlakuan				Kelompok kontrol			
	Nilai rerata		Simpang baku		Nilai rerata		Simpang baku	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
Neutrofil	7,333	5,389	0,4822	0,6314	7,311	5,244	0,4076	0,5503
IL-1 β	63,000	34,556	9,8362	5,3177	62,111	33,333	7,8969	6,4031
IgG	1392,3	1488,4	57,793	54,425	1420,8	1506,4	73,155	76,946

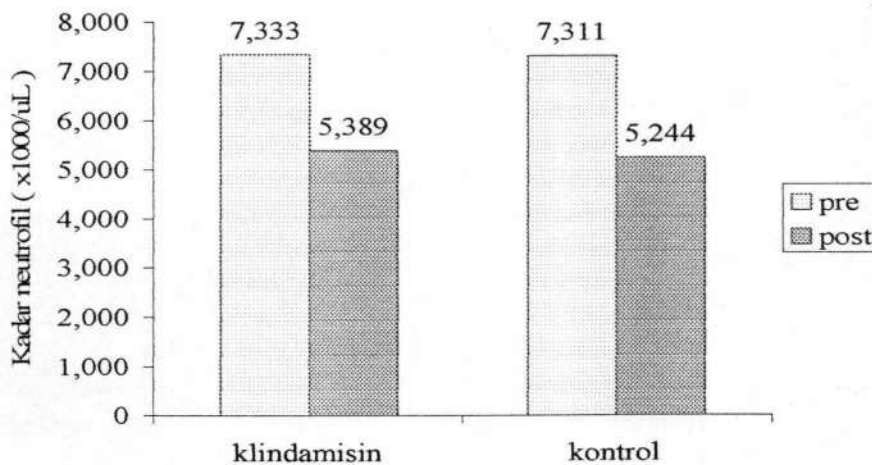
Tabel 5.2 Selisih nilai rerata antara pre-test dan post-test masing-masing variabel

Nilai rerata	Neutrofil		IL-1 β		IgG	
	perlakuan	kontrol	perlakuan	kontrol	perlakuan	kontrol
Pre	7,333	7,311	63,000	62,111	1392,3	1420,8
Post	5,389	5,244	34,556	33,333	1488,4	1506,4
Selisih	1,944	2,067	28,444	28,778	96,1	85,6

Dari tabel 5.1 dan 5.2 tampak bahwa kadar neutrofil dan IL-1 β antara *pre-test* dan *post-test* menunjukkan penurunan, baik pada kelompok perlakuan (pemberian klindamisin) maupun pada kelompok kontrol (pemberian tetrasiklin + metronidasol). Sedangkan kadar IgG justru meningkat setelah pemberian obat. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 1. Analisa data hasil pemeriksaan laboratoris dari sampel darah untuk masing-masing variabel dapat dijelaskan sebagai berikut :

5.1.1 Kadar neutrofil

Hasil pemeriksaan laboratoris sampel darah untuk kadar neutrofil penderita *aggressive periodontitis* rata-rata di atas normal (batas normal 1500 – 7000 uL). Terapi yang dilakukan pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol, memberi gambaran yang sama yaitu menurunkan kadar neutrofil.



Gambar 5.1 Diagram batang rerata kadar neutrofil antara kelompok yang diberi klindamisin dengan kelompok kontrol

Pada diagram 5.1 dapat diketahui bahwa rata-rata kadar neutrofil menurun setelah perlakuan. Kondisi tersebut berlaku baik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Sedangkan dari tabel 5.2 tampak bahwa penurunan kadar neutrofil tersebut justru terjadi lebih besar pada kelompok kontrol ($2,067 \times 10^3 \text{uL}$) dari pada kelompok perlakuan ($1,944 \times 10^3 \text{uL}$).

Uji statistik dengan *paired t-test* terhadap kadar neutrofil untuk menentukan perbedaan antara *pre-test* dan *post-test* pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol, didapatkan $p = 0,000$ ($p < 0,05$), yang berarti ada perbedaan bermakna (Lampiran 3). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian klindamisin maupun tetrasiklin+metronidasol dapat menurunkan kadar neutrofil secara bermakna.

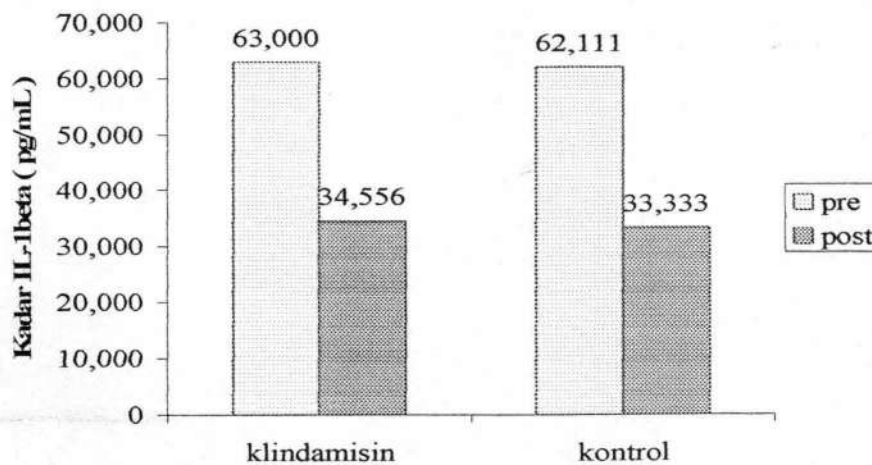
Pengujian dengan *independent t-test* untuk melihat perbedaan antar *pre-test* kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol menunjukkan nilai $p = 0,917$ ($p > 0,05$), yang berarti tidak ada perbedaan bermakna (Lampiran 4). Hal ini menunjukkan bahwa kadar neutrofil *pre-test* pada masing-masing kelompok dapat dianggap sama.

Untuk menentukan perbedaan antar kelompok, dilakukan uji dengan *independent t-test*. Berdasarkan uji *pre-test* antar kelompok yang ternyata tidak berbeda, maka pengujian dilakukan terhadap *post-test* antar kelompok. Didapatkan hasil $p = 0,612$ ($p > 0,05$), yang berarti tidak ada perbedaan bermakna (Lampiran 5). Hal ini menunjukkan bahwa kadar neutrofil *post-test* pada masing-masing kelompok adalah sama. Berarti bahwa antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak ada perbedaan bermakna. Atau dengan kata lain, kadar neutrofil penderita *aggressive periodontitis* yang diterapi dengan klindamisin memberikan nilai yang tidak berbeda dengan yang diterapi menggunakan tetrasiklin + metronidasol.

Analisa statistik ini juga menunjukkan bahwa hasil tidak sesuai dengan hipotesa, oleh karena itu hipotesa ditolak. Sesuai hipotesa yang dikemukakan pada bab sebelumnya bahwa klindamisin dapat meningkatkan neutrofil, sedangkan hasil penelitian menunjukkan bahwa yang justru terjadi adalah penurunan bermakna setelah diberi perlakuan (pemberian klindamisin maupun tetrasiklin+metronidasol).

5.1.2 Kadar interleukin-1 β

Kadar IL-1 β penderita *aggressive periodontitis*, seperti halnya kadar neutrofil, menunjukkan nilai yang lebih tinggi pada *pre-test* dibandingkan *post-test*. Hal ini terjadi pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol (Gambar 5.2). Sedangkan dari tabel 5.2 tampak bahwa penurunan kadar IL-1 β tersebut terjadi lebih besar pada kelompok kontrol (28,778 pg/dL) dari pada kelompok perlakuan (28,444 pg/dL).



Gambar 5.2 Diagram batang rerata kadar IL-1 β antara kelompok yang diberi klindamisin dengan kelompok kontrol

Setelah dilakukan uji statistik dengan *paired t-test* terhadap kadar IL-1 β untuk menentukan perbedaan antara *pre-test* dan *post-test* pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol, didapatkan $p = 0,000$ ($p < 0,05$), yang berarti ada perbedaan bermakna (Lampiran 3). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian klindamisin maupun tetrasiklin + metronidasol dapat menurunkan kadar IL-1 β secara bermakna.

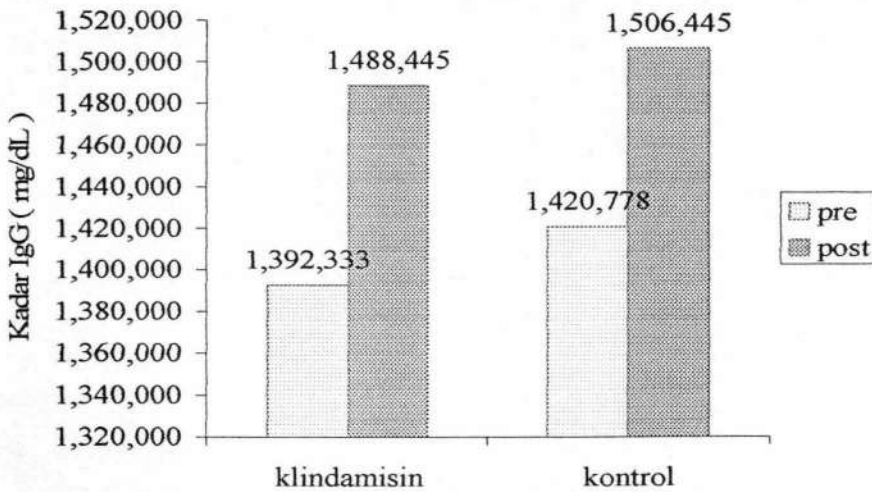
Pengujian dengan *independent t-test* untuk melihat perbedaan antar *pre-test* terhadap masing-masing kelompok menunjukkan nilai $p = 0,835$ ($p > 0,05$), yang berarti tidak ada perbedaan bermakna (Lampiran 4). Hal ini menunjukkan bahwa kadar IL-1 β *pre-test* pada masing-masing kelompok dapat dianggap sama.

Untuk menentukan ada atau tidaknya perbedaan antar kelompok, dilakukan uji dengan *independent t-test*. Pengujian dilakukan antar *post-test* masing-masing kelompok. Didapatkan hasil $p = 0,665$ ($p > 0,05$), yang berarti tidak ada perbedaan bermakna (Lampiran 5). Hal ini menunjukkan bahwa kadar IL-1 β *post-test* pada masing-masing kelompok tidak berbeda, yang berarti antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak ada perbedaan. Atau dengan kata lain, kadar IL-1 β penderita *aggressive periodontitis* yang diterapi dengan klindamisin dibandingkan dengan tetrasiklin + metronidasol memberikan hasil yang sama.

Analisa statistik ini juga menunjukkan bahwa hasil tidak sesuai dengan hipotesa, oleh karena itu hipotesa ditolak. Sesuai hipotesa yang dikemukakan pada bab sebelumnya bahwa klindamisin dapat meningkatkan IL-1 β , sedangkan hasil menunjukkan bahwa yang justru terjadi adalah penurunan bermakna kadar IL-1 β setelah diterapi dengan klindamisin.

5.1.3 Kadar immunoglobulin-G

Kadar Immunoglobulin-G (IgG) kelompok perlakuan dan kelompok kontrol mencerminkan pola yang sama. Pola tersebut berbeda dengan yang ditunjukkan oleh perubahan kadar neutrofil dan IL-1 β . Kadar IgG *pre-test* lebih rendah dari pada *post-test* (gambar 5.3), artinya justru terjadi peningkatan kadar IgG setelah dilakukan terapi. Apabila peningkatan tersebut dibandingkan, maka peningkatan terbesar terjadi pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan kelompok perlakuan sebesar 96,1 mg/dL, sedangkan peningkatan kadar IgG pada kelompok kontrol hanya 85,6 mg/dL. Selisih *pre-test* dan *post-test* kadar IgG kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dapat dilihat pada tabel 5.2.



Gambar 5.3 Diagram batang rerata kadar IgG antara kelompok yang diberi klindamisin dengan kelompok kontrol

Setelah dilakukan uji statistik dengan *paired t-test* terhadap kadar IgG untuk menentukan perbedaan antara *pre-test* dan *post-test*, baik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol, didapatkan $p = 0,000$ ($p < 0,05$), yang berarti ada perbedaan bermakna (Lampiran 3). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian klindamisin maupun tetrasiklin + metronidasol dapat menaikkan kadar IgG secara bermakna.

Pengujian dengan *independent t-test* untuk melihat perbedaan antar *pre-test* terhadap masing-masing kelompok menunjukkan nilai $p = 0,374$ ($p > 0,05$), yang berarti tidak ada perbedaan bermakna (Lampiran 4). Hal ini menunjukkan bahwa kadar IgG *pre-test* pada masing-masing kelompok dapat dianggap sama.

Untuk menentukan ada atau tidaknya perbedaan antar kelompok, dilakukan uji dengan *independent t-test*. Pengujian dilakukan terhadap *post-test* masing-masing kelompok. Didapatkan hasil $p = 0,576$ ($p > 0,05$), yang berarti tidak ada perbedaan bermakna (Lampiran 5). Hal ini menunjukkan bahwa kadar IgG *post-test* pada masing-masing kelompok tidak berbeda secara statistik. Berarti bahwa perubahan kadar IgG pada kelompok perlakuan tidak berbeda dengan kelompok kontrol. Atau dengan kata lain, kadar IgG penderita *aggressive periodontitis* yang diterapi dengan klindamisin dibandingkan dengan kontrol, yaitu yang diterapi dengan tetrasiklin + metronidasol, memberikan hasil yang sama. Pola perubahan pada kedua kelompok juga menunjukkan kecenderungan yang sama, yaitu terjadi peningkatan setelah diterapi.

Hasil analisa statistik ini menunjukkan bahwa sesuai dengan hipotesa, oleh karena itu hipotesa diterima. Sesuai hipotesa yang dikemukakan pada bab sebelumnya bahwa klindamisin dapat meningkatkan kadar IgG pada penderita *aggressive periodontitis*. Hasil menunjukkan bahwa antara *pre-test* dan *post-test* telah terbukti ada peningkatan kadar IgG yang secara statistik bermakna.

5.2 Hasil uji korelasi

Hasil uji dengan *Pearson correlation* antar ketiga variabel menunjukkan bahwa antara neutrofil dengan IL-1 β menunjukkan korelasi yang cukup kuat dengan nilai $r = 0,712$ (rentang nilai r : 0 – 1). Nilai r bertanda positif. Artinya peningkatan kadar neutrofil selalu diikuti dengan peningkatan kadar IL-1 β , atau sebaliknya. Dari analisa statistik juga diketahui bahwa antara kadar neutrofil dan IL-1 β saling berkorelasi secara signifikan $p = 0,032$ ($p < 0,05$).

Uji korelasi antara IgG dengan neutrofil maupun antara IgG dengan IL-1 β masing-masing menghasilkan nilai $r = 0,496$ dan $r = 0,459$, yang berarti bahwa hubungan tersebut lemah. Hasil analisa korelasi sejalan dengan tingkat signifikansinya, yaitu $p = 0,175$ ($p > 0,05$) untuk korelasi antara IgG dengan neutrofil dan $p = 0,214$ ($p > 0,05$) untuk IgG dengan IL-1 β . Kedua nilai tersebut menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna. Analisa selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6.

BAB 6

PEMBAHASAN

BAB 6

PEMBAHASAN

Perkembangan penelitian terhadap penggunaan antibiotika untuk merawat penyakit periodontal semakin mendapat perhatian. Akibat adanya invasi bakteri ke jaringan yang lebih dalam, maka perawatan mekanis (*scaling* dan *root planing*) diyakini belum dapat memberikan hasil yang memuaskan (Newman *et al.*, 2002). Oleh karena itu pemberian antibiotika sesuai bakteri penyebab dipandang perlu dilakukan.

Klindamisin merupakan antibiotika yang efektif terhadap bakteri gram negatif anaerob (Kuriyama *et al.*, 2000) yang banyak ditemukan pada penderita *aggressive periodontitis*. Oleh karena itu dalam penelitian ini dipilih klindamisin, sebab spektrum antibiotikanya sesuai dengan bakteri penyebab penyakit tersebut.

Kasus *aggressive periodontitis* sampai saat ini masih banyak menimbulkan masalah yang berkaitan dengan perawatan serta prognosanya. Hal ini karena penyebab *aggressive periodontitis* tidak hanya bersumber dari faktor lokal. Kondisi penderita yang berkaitan dengan adanya gangguan daya tahan tubuh masih merupakan masalah, sehingga dalam penanganannya diperlukan pemilihan obat-obatan yang bersifat membantu meningkatkan daya tahan tubuh, agar dicapai perawatan yang optimal.

Tolok ukur daya tahan tubuh yang digunakan dalam penelitian ini adalah neutrofil, interleukin-1 β dan imunoglobulin-G yang diambil dari sampel darah perifer. Khususnya untuk deteksi sitokin, pengambilan darah dari perifer masih banyak dipertentangkan. Beberapa peneliti menganggap bahwa pengambilan sampel darah dari perifer (sistemik) untuk mendeteksi kelainan lokal tidak mencerminkan kondisi yang sebenarnya (Alexander and Damoulis, 1994; Engebretson *et al.*, 2002), sebagian yang

lain meyakini adanya keterkaitan antara kondisi lokal dengan sistemik (Kowalski *et al.*, 2002; Abbas *and* Litchman, 2003). Dalam penelitian ini IL-1 β diambil dari darah perifer dengan alasan peneliti ingin melihat perubahan respons imun secara sistemik akibat terapi dengan klindamisin pada kondisi penyakit periodontal yang agresif. Pengambilan sampel darah dari perifer ini berpedoman pada pendapat bahwa respons imun pada penyakit periodontal dapat bersifat lokal maupun sistemik, melalui produksi Interleukin (IL), Tumor Necrosis Factor (TNF), Interferon (IFN), Prostaglandin (PG) dan antibodi (Kowalski *et al.*, 2002). Oleh *Committee on Research, Science and Therapy, The American Academy of Periodontology* (1998) dinyatakan pula bahwa meskipun relatif kecil, infeksi periodontal berpengaruh terhadap imunitas secara keseluruhan. Infeksi periodontal erat kaitannya dengan infeksi lokal, respons imun sistemik seluler maupun humoral. Oleh karena itu ketiga variabel, yaitu neutrofil, IL-1 β dan IgG yang digunakan dalam penelitian ini dianggap dapat mewakili imunitas seluler maupun humoral yang menjadi inti permasalahan.

Pada penelitian ini secara tidak langsung dapat terlihat efektivitas obat yang digunakan pada kelompok perlakuan, karena pada kelompok kontrol digunakan metode kontrol aktif sebagai pembanding. Artinya disamping penderita pada kelompok perlakuan yang mendapat terapi obat, penderita yang masuk kategori kelompok kontrol juga diberi obat. Obat yang digunakan pada kelompok kontrol merupakan obat standar yang telah diuji dan merupakan *drug of choice aggressive periodontitis*. Diharapkan dengan adanya kontrol aktif, peran obat yang diteliti pada kelompok perlakuan dapat dilihat secara nyata. Cara ini dimaksudkan untuk menghilangkan efektivitas semu yang sering dijumpai apabila pada kelompok kontrol tidak diberi perlakuan apapun.

Dari hasil penelitian pada penderita *aggressive periodontitis* terlihat bahwa pemberian klindamisin berpengaruh terhadap kadar neutrofil, IL-1 β dan IgG. Pengaruh yang diakibatkan oleh pemberian klindamisin mempunyai pola yang sama dengan kelompok kontrol, yaitu yang diberi tetrasiklin + metronidasol. Hal ini membuktikan bahwa klindamisin berpengaruh pada status imunitas, yang ditunjukkan oleh penurunan kadar neutrofil dan IL-1 β serta peningkatan kadar IgG. Secara laboratoris hasil yang diberikan akibat terapi dengan klindamisin sama dengan obat standar. Sekilas hasil tersebut tidak mencerminkan efektivitas klindamisin, tetapi apabila dikaji lebih jauh, lama waktu yang diperlukan untuk terapi dengan klindamisin lebih singkat dari pada obat standar yang digunakan pada kontrol. Terapi dengan klindamisin hanya membutuhkan waktu 7 hari, sedangkan obat standar 22 hari. Dalam waktu 7 hari, klindamisin mampu memberikan pengaruh kadar neutrofil, IL-1 β dan IgG yang sama dengan obat standar. Hal ini menguntungkan karena periode perawatan menjadi lebih pendek serta dapat meminimalkan efek samping obat akibat pemberian jangka panjang.

Untuk melihat peran klindamisin terhadap masing-masing variabel penelitian, dapat dilihat pada uraian berikut ini:

6.1 Kadar neutrofil setelah diterapi dengan klindamisin

Berdasarkan tabel 5.2 terlihat adanya penurunan kadar neutrofil penderita *aggressive periodontitis* setelah diterapi dengan klindamisin. Nilai rerata penurunan sebesar $1,944.10^3/uL$. Secara statistik besar penurunan kadar neutrofil tersebut bermakna, walaupun jika dibandingkan dengan kelompok kontrol tidak ada perbedaan.

Penurunan kadar neutrofil yang tidak sesuai dengan hipotesa dalam penelitian ini dapat dijelaskan sebagai berikut:

Pada awal pemeriksaan, kadar neutrofil tinggi melebihi batas normal, kondisi seperti ini dapat terjadi pada penderita *aggressive periodontitis* akibat adanya abnormalitas neutrofil. Individu dengan *aggressive periodontitis* mempunyai *peripheral hyperreactive neutrophil*, sehingga bila ada invasi bakteri beserta produknya (lipopolisakarida/LPS) ke dalam jaringan periodontal, mengakibatkan respons peradangan yang berlebihan. Jumlah neutrofil akan meningkat drastis jika dibandingkan dengan individu normal (Fredriksson *et al.*, 2002). Terbukti dalam penelitian ini kadarnya meningkat dalam sirkulasi.

Tingginya kadar neutrofil juga disebabkan adanya sifat monosit yang hiperreaktif dalam darah penderita *aggressive periodontitis*. Penderita *aggressive periodontitis* mempunyai *peripheral hyperreactive blood monocyte* yang bila ada rangsangan akan mengeluarkan IL-1 β , TNF- α dan PGE₂ sampai 10 kali melebihi jumlah normal (Axelsson, 2002). Mediator pro-inflamatori yang berlebihan tersebut berpengaruh terhadap peningkatan kadar neutrofil. Peningkatan ini disebabkan migrasi neutrofil dari sum-sum tulang masuk ke sirkulasi yang diperantarai oleh IL-1 karena sitokin ini bersifat kemoatraktan untuk neutrofil (Baratawidjaja, 2004).

Adanya invasi peridontopatogen ke dalam jaringan menimbulkan aktivasi proses *clearance* yang dilakukan oleh neutrofil. Dalam hal ini peran neutrofil sebagai sistem imun non spesifik sangat dominan. Neutrofil diproduksi dan disimpan sementara dalam sum-sum tulang. Pada inflamasi akut, neutrofil dalam sirkulasi dapat meningkat sampai $> 7,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. Peningkatan ini disebabkan migrasi neutrofil dari sum-sum tulang masuk ke sirkulasi yang diperantarai oleh IL-1. Akibat adanya respons inflamasi, makrofag melepas IL-1 dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* yang selanjutnya mengaktifkan respons fase akut serta meningkatkan produksi neutrofil dan

monosit oleh sum-sum tulang (Baratawidjaja, 2004). Serangkaian proses inilah yang menyebabkan tingginya kadar neutrofil sebelum diterapi.

Kadar neutrofil yang semula mempunyai nilai rata-rata di atas normal, yaitu : $7,333.10^3/uL$ (kadar normal :1500–7000/uL) setelah diterapi turun sehingga mencapai batas normal, yaitu sebesar rata-rata $5,389.10^3/uL$. Berarti pemberian klindamisin 150mg 3x sehari selama 1 minggu dapat menormalkan kadar neutrofil.

Penurunan kadar neutrofil yang terjadi akibat pemberian klindamisin seperti tersebut di atas erat kaitannya dengan sifat obat. Ini menunjukkan bahwa klindamisin sebagai antibiotika mempunyai sifat imunomodulasi. Sesuai dengan pernyataan Van der Meer (2003) yang menyebutkan bahwa obat-obat antibiotika dapat bersifat imunomodulator. Sifat imunomodulasi antibiotika pada *host* dapat berupa peningkatan daya tahan tubuh maupun pengurangan respons inflamasi.

Klindamisin dalam penelitian ini sekilas terlihat menurunkan daya tahan tubuh dengan berkurangnya kadar neutrofil setelah diterapi. Padahal pada kondisi penyakit yang bersifat agresif, yang salah satunya ditandai dengan peningkatan kadar neutrofil di atas normal (*neutrophilia*) seperti terlihat dalam hasil penelitian, justru kadar yang terlalu tinggi ini merugikan tubuh karena akan mengakibatkan kerusakan jaringan. Kerusakan jaringan dapat mengakibatkan penurunan daya tahan jaringan yang berarti pula penurunan daya tahan tubuh terhadap invasi bakteri, sehingga cenderung membuat kondisi yang semakin parah. Ini sesuai dengan pernyataan Buchmann *et al.* (2002) yang menyebutkan bahwa infiltrasi neutrofil yang berlebihan, dapat menimbulkan rangsang inflamasi pada jaringan sehat serta meningkatkan progresifitas penyakit periodontal.

Idealnya kerusakan bersifat sementara kemudian jaringan segera normal kembali dengan adanya mekanisme keseimbangan sistem imun, tetapi bila proses *neutrophil*

clearance gagal mengeliminasi bakteri, mediator-mediator inflamasi akan terus diproduksi. Kondisi ini merugikan tubuh karena mengakibatkan kerusakan jaringan akibat dikeluarkannya radikal bebas dan enzim-enzim proteolitik dalam jumlah berlebihan oleh neutrofil pada saat proses fagositosis (Bellanti, 1993). Terapi dengan klindamisin yang menurunkan kadar neutrofil dalam penelitian ini justru menguntungkan, karena kerusakan jaringan yang lebih luas dapat dikurangi.

Telah disebutkan bahwa peningkatan kadar neutrofil yang berlebihan akan menimbulkan kerusakan jaringan. Meskipun *agent* anti-inflamatori endogen berperan menekan produksi mediator pro-inflamatori, tetapi dalam kondisi penyakit yang agresif dengan *severe inflammatory*, seperti dalam penelitian ini, *agent* yang mengatur keseimbangan sistem imun kemampuannya terganggu (Buchmann *et al.*, 2002). Sehingga diperlukan suatu *agent* eksogen yang bersifat imunomodulator yang dapat membantu menyeimbangkan respons imun yang berlebihan. Proses tersebut dimungkinkan terjadi dengan pemberian antibiotika yang bersifat imunomodulator seperti halnya klindamisin. Dalam penelitian ini klindamisin terbukti dapat menormalkan kadar neutrofil yang semula melebihi batas normal.

Berdasarkan uraian di atas, walaupun tidak sesuai dengan hipotesa, penurunan kadar neutrofil setelah diterapi dengan klindamisin, dalam penelitian ini cenderung menguntungkan, karena kondisi ini justru meningkatkan daya tahan tubuh. Penurunan kadar neutrofil tersebut mencerminkan proses penyembuhan. *Aggressive periodontitis* tergolong penyakit infeksi-inflamasi akibat invasi bakteri (Newman *et al.*, 2002). Klindamisin membantu mengeliminasi bakteri, sehingga menurunkan derajat inflamasi menuju kesembuhan, yang ditandai dengan menurunnya kadar neutrofil.

6.2. Kadar IL-1 β setelah diterapi dengan klindamisin

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-1 β penderita *aggressive periodontitis* yang diterapi dengan klindamisin 150mg 3x sehari selama 7 hari menunjukkan penurunan. Hasil ini tidak sesuai dengan hipotesa. Setelah diterapi dengan klindamisin terjadi penurunan kadar IL-1 β sebesar 28,444 pg/mL. Penurunan kadar IL-1 β ini secara statistik bermakna, namun jika dibandingkan dengan kelompok kontrol nilai penurunan ini tidak berbeda. Penurunan kadar IL-1 β pada kelompok kontrol yang diterapi dengan tetrasiklin + metronidasol sebesar 28,778 pg/mL.

Pada awal pemeriksaan, kadar IL-1 β tinggi. Tingginya kadar IL-1 β dalam penelitian ini disebabkan adanya sifat monosit yang hiperreaktif. Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Axelsson (2002) bahwa penderita *aggressive periodontitis* mempunyai *peripheral hyperreactive blood monocyte* yang bila ada rangsangan akan mengeluarkan IL-1 β , TNF- α dan PGE₂ sampai 10 kali melebihi jumlah normal.

IL-1 β merupakan sitokin pro-inflamatori. Sitokin ini sebagian besar dihasilkan oleh monosit/makrofag. Selain monosit/makrofag, IL-1 β juga diproduksi oleh neutrofil (Roitt and Delves, 2001). Invasi periodontopatogen menyebabkan monosit/makrofag dan neutrofil teraktivasi. Monosit/makrofag yang teraktivasi akan mengeluarkan sitokin pro-inflamatori dalam jumlah yang lebih besar dibandingkan produksi oleh neutrofil. Namun demikian, pada kondisi inflamasi akut jumlah neutrofil lebih banyak dari pada monosit/makrofag, disamping itu neutrofil mempunyai *turnover* yang lebih singkat dibandingkan monosit/makrofag. *Turnover* neutrofil 1-2 hari, sedangkan monosit/makrofag 4-12 hari (Baratawidjaja, 2004). Hal ini menyebabkan neutrofil menjadi sumber penghasil sitokin yang potensial. Oleh sebab itu tingginya kadar IL-1 β dalam penelitian ini dapat terjadi akibat tingginya kadar neutrofil karena terjadi

peningkatan produksi IL-1 β oleh neutrofil. Kadar neutrofil yang melebihi batas normal, menyebabkan produksi IL-1 β juga berlebihan. Pernyataan ini didukung oleh analisa statistik (lampiran 6) yang membuktikan adanya korelasi cukup kuat antara neutrofil dan IL-1 β .

Selain dihasilkan oleh sel-sel tersebut di atas, IL-1 β juga dihasilkan oleh fibroblast yang mengalami kerusakan akibat inflamasi. Kadar sitokin yang berlebihan akan merusak jaringan akibat dikeluarkannya enzim-enzim, seperti elastase dan kolagenase. Fibroblast yang terinflamasi akan mengeluarkan IL-1, IL-6, TNF- α . Selain diakibatkan oleh aktivasi sel-sel tersebut, peningkatan produksi IL-1 β juga diakibatkan oleh IL-1 β sendiri sebagai autostimulator (Engebretson *et al.*, 2002). Salah satu penyebab tingginya kadar IL-1 β dalam penelitian ini karena adanya mekanisme seperti yang diuraikan oleh teori tersebut.

Adanya indikasi keterlibatan faktor genetik yang berkaitan dengan profil IL-1 β penderita *aggressive periodontitis* juga berperan dalam penelitian ini. Faktor genetik mempengaruhi respons imun terhadap mikroorganisme patogen yang berkaitan dengan kerentanan terhadap penyakit dan progresifitasnya. Polimorfisme genetik pada sistem regulasi mediator inflamasi memungkinkan gen membuat respons yang berbeda pada setiap individu. Hubungan polimorfisme genetik dengan peningkatan keparahan penyakit inflamasi tampak pada salah satu polimorfisme genotip IL-1B dengan kode protein pro-inflamasi IL-1 β , yang manifestasinya berupa peningkatan produksi IL-1 β (Newman *et al.*, 2002). Ditinjau dari sudut genetik, mekanisme ini kemungkinan menjadi salah satu penyebab tingginya kadar IL-1 β dalam penelitian ini.

Pemberian klindamisin pada penderita *aggressive periodontitis* dapat menurunkan kadar IL-1 β . Mekanisme terjadinya penurunan kadar IL-1 β erat kaitannya dengan

mekanisme penurunan kadar neutrofil yang telah diuraikan sebelumnya. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Kishi *et al.* (1999) dan Nakano *et al.* (2003). Peneliti-peneliti tersebut menyimpulkan bahwa pemberian klindamisin dapat menurunkan kadar TNF- α dan IL-1 β pada tikus yang diinjeksi LPS *Escherichia coli*.

Fredriksson *et al.* (2002) menyebutkan bahwa kadar IL-1 β dapat meningkat dalam kondisi akut maupun kronis. Peningkatan berlebihan kadar IL-1 β justru menimbulkan kerusakan jaringan akibat ketidak-seimbangan sistem imun. Ditambahkan oleh Newman *et al.* (2002) yang menyebutkan bahwa mekanisme sistem imun yang tidak seimbang mengakibatkan kerentanan terhadap penyakit. Kondisi ini tentu tidak diharapkan.

Dalam penelitian ini, klindamisin dapat menurunkan kadar neutrofil yang semula melebihi batas normal menjadi ke dalam batas normal, sehingga produksi IL-1 β oleh neutrofil juga menurun yang berdampak pada penurunan kadar IL-1 β dalam sirkulasi. Penurunan kadar tidak selalu berarti penurunan daya tahan tubuh. Sesuai teori di atas, daya tahan tubuh yang optimal sangat tergantung pada keseimbangan sistem imun. Walaupun terjadi penurunan, tetapi yang sebenarnya terjadi adalah menuju keseimbangan. Hasil penelitian ini memperkuat dugaan bahwa klindamisin dapat meningkatkan daya tahan tubuh melalui mekanisme keseimbangan sistem imun.

Penurunan kadar IL-1 β dalam penelitian ini menguntungkan, sebab cenderung memperbaiki kondisi jaringan yang mengalami kerusakan. Pada penderita *aggressive periodontitis* terjadi kerusakan jaringan periodontal yang parah sebagai akibat tingginya kadar mediator pro-inflamatori. Pemberian klindamisin menurunkan kadar mediator pro-inflamatori dalam darah, sehingga kerusakan jaringan dapat diminimalkan. Dengan

demikian akan lebih tepat kalau penurunan ini dianggap sebagai mekanisme yang cenderung mengarah pada keseimbangan sistem imun dengan hasil akhir peningkatan daya tahan tubuh. Mekanisme ini membuktikan bahwa klindamisin bersifat imunomodulator yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh.

Sifat imunomodulator klindamisin dapat dibuktikan dengan adanya penurunan kadar IL-1 β setelah terapi. Penurunan kadar IL-1 β dalam penelitian ini mencerminkan adanya penurunan tingkat inflamasi, yang erat kaitannya dengan penyembuhan jaringan yang mengalami inflamasi. Hal ini sesuai dengan pendapat Kowalski *et al.* (2002) bahwa periodontitis erat kaitannya dengan keberadaan IL-1 β yang banyak ditemukan pada jaringan gingiva yang mengalami inflamasi. Pada individu dengan periodontitis, konsentrasi IL-1 β lebih tinggi dari pada individu sehat. Dalam penelitiannya, Kowalski mengambil sampel IL-1 β dari darah perifer pada 45 subyek *severe chronic periodontitis*. Ternyata setelah dilakukan *scaling* dan *root planing (initial treatment)* konsentrasi IL-1 β menurun.

Ditinjau dari sudut kemampuan obat untuk berdistribusi ke dalam sel, klindamisin diketahui mempunyai sifat mudah menembus dinding sel. Klindamisin dapat masuk ke dalam sel fagosit melalui proses endositosis (Omura *and* Satoh, 2001). Kemampuan klindamisin dalam membantu proses eliminasi bakteri yang dilakukan oleh sistem imun melalui sel-sel fagosit berkaitan dengan sifat ini. Klindamisin merupakan antibiotika yang bersifat membunuh target dengan cara menghambat sintesa protein bakteri. Antibiotika golongan ini mempunyai sifat mudah masuk ke dalam sel, termasuk sel fagosit (Kitahara *and* Satoh, 2002). Dengan sifat seperti ini, klindamisin mampu terakumulasi dalam neutrofil maupun makrofag yang merupakan sel targetnya. Keberadaan klindamisin pada intrasel akan membantu mempermudah sel-sel fagosit

sistem imun untuk mengeliminasi bakteri dan produknya, sehingga meningkatkan efektivitas fungsi sel fagosit. Kondisi ini akan menurunkan tingkat inflamasi, mengurangi derajat kerusakan jaringan sekaligus memperkuat daya tahan jaringan.

Dari uraian di atas, tampak bahwa klindamisin mempunyai sifat imunomodulator. Adanya sifat imunomodulator klindamisin yang berperan dalam menyeimbangkan mekanisme imunitas inilah yang diyakini dapat memperbaiki sistem imun penderita *aggressive periodontitis*. Klindamisin mampu membantu mekanisme imunitas yang fungsinya terganggu atau dapat menekan sistem imun yang fungsinya berlebihan menjadi semakin terarah dan berdaya guna.

6.3 Kadar IgG setelah diterapi dengan klindamisin

IgG merupakan komponen utama imunoglobulin serum dan merupakan jenis imunoglobulin yang terbanyak di dalam darah. Antibodi ini berperan mencegah perlekatan dan kolonisasi bakteri pada jaringan, meningkatkan fungsi fagositosis melalui proses opsonisasi serta membantu detoksifikasi toksin yang dihasilkan bakteri. Oleh karena itu IgG berperan potensial dalam pertahanan tubuh melawan invasi bakteri (Baratawidjaja, 2004).

Berbeda dengan hasil penelitian terhadap neutrofil dan IL-1 β , kadar IgG penderita *aggressive periodontitis* setelah diterapi dengan klindamisin justru menunjukkan peningkatan yang bermakna secara statistik. Hal ini sesuai dengan hipotesa. Besar peningkatan kadar IgG pada penderita yang diterapi dengan klindamisin menunjukkan nilai yang lebih tinggi yaitu sebesar 96,1 mg/dL dibandingkan dengan kontrol yang hanya sebesar 85,6 mg/dL. Walaupun demikian perbedaan ini secara statistik tidak

bermakna. Artinya terapi dengan klindamisin maupun tetrasiklin + metronidasol memberikan hasil peningkatan kadar IgG yang identik.

Meskipun terjadi peningkatan yang bermakna pada kadar IgG *post* terapi, tetapi peningkatan ini masih dalam batas normal. Sehingga peningkatan tersebut tidak dikategorikan berlebihan yang justru berakibat merugikan tubuh. Kadar IgG tertinggi setelah terapi adalah 1574 mg/dL, sedangkan batas normal antara 800-1700 mg/dL, oleh karena itu peningkatan tersebut masih jauh dari batas kritis. Peningkatan melebihi batas kritis seharusnya dicegah, dengan alasan walaupun peningkatan memberikan daya tahan tubuh yang lebih besar, tetapi jika terjadi peningkatan berlebihan hal ini akan berakibat menimbulkan kerusakan jaringan yang pada akhirnya justru berakibat menurunkan ketahanan tubuh terhadap jejas (Baratawidjaja, 2004). Klindamisin yang digunakan dalam penelitian ini dianggap relatif aman karena peningkatan kadar IgG masih dalam batas normal. Sehingga peningkatan ini cenderung membuat daya tahan tubuh menjadi semakin optimal.

Pada penelitian ini, rendahnya kadar IgG sebelum terapi dibandingkan sesudah terapi berhubungan dengan kondisi penderita saat pertama datang. Pertama kali datang kemungkinan penderita dalam kondisi akut eksaserbasi sehingga kadar IgG tidak terlalu menonjol. Sesuai dengan yang dikemukakan oleh Kresno (1996) bahwa pada kondisi akut yang menonjol adalah IgM, sedangkan pada kondisi kronis nilai IgG yang menonjol.

Yang menarik untuk dibahas adalah pola yang berbeda dengan yang ditunjukkan oleh neutrofil dan IL-1 β . Sebelum dilakukan terapi kadar IgG lebih rendah dari pada setelah terapi. Hal ini bertolak belakang dengan pola yang ditunjukkan oleh kedua variabel tersebut.

Kemungkinan pertama, peningkatan kadar IgG ini diakibatkan adanya ikatan obat antibiotika dengan protein *carrier* sehingga bersifat imunogen. Imunogen dapat membangkitkan respons imun. Pemaparan imunogen pada sel B menyebabkan proliferasi dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma dengan hasil imunoglobulin. Mekanisme ini terjadi karena sel B dapat bertindak sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC), sehingga imunogen dapat diikat langsung oleh sel B. Ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Baratawidjaja (2004) bahwa antibiotika dapat bersifat imunogen bila berikatan dengan protein pembawa (*carrier*). Imunogen ini akan dikenal oleh sel B yang selanjutnya mengalami proliferasi dan diferensiasi sehingga merangsang pembentukan antibodi.

Di samping mekanisme tersebut, kemungkinan lain peningkatan kadar IgG setelah terapi adalah adanya ikatan obat dengan makrofag. Imunogen yang berasal dari jenis obat dapat berikatan dengan makrofag yang juga berfungsi sebagai APC. Seperti telah dijelaskan sebelumnya bahwa klindamisin mampu berdistribusi ke dalam sel fagosit mononuklear. Adanya ikatan yang terjadi antara obat dengan makrofag selanjutnya akan membangkitkan respons imun.

Selain kemungkinan di atas, peningkatan kadar IgG bisa disebabkan karena adanya pengaruh mediator inflamasi Prostaglandin- E_2 (PGE_2). Seperti yang disebutkan oleh Harris *et al.*, (2002) bahwa PGE_2 merupakan metabolit asam arakidonat yang dihasilkan oleh sel monosit/makrofag maupun fibroblas. Makrofag yang teraktivasi akan memproduksi IL-1, TNF dan PGE_2 . Pada penelitian ini, adanya inflamasi menyebabkan kadar PGE_2 tinggi. Hal ini dilandasi pertimbangan bahwa pada kondisi jaringan terinflamasi terjadi aktivasi sel-sel fagosit yang selanjutnya menyebabkan dikeluarkannya mediator inflamasi diantaranya adalah PGE_2 . Tingginya kadar neutrofil

dan IL-1 β pada penelitian ini mendukung alasan tingginya kadar PGE₂. Ditambahkan pula oleh Harris bahwa Prostaglandin-E₂ mempunyai aksi ganda. Pada kadar yang tinggi, PGE₂ akan menurunkan kadar IgG, sedangkan pada kadar yang rendah PGE₂ akan bergabung dengan IL-4 selanjutnya secara sinergis akan meningkatkan kadar IgG. Oleh karena itu rendahnya kadar IgG dalam penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh tingginya kadar PGE₂, sehingga menghambat aktivasi dan proliferasi limfosit B oleh limfosit T (CD4⁺) serta menghambat diferensiasi sel B menjadi sel plasma, sehingga terjadi hambatan pula pada produksi antibodi (Katzung, 2001).

Setelah dilakukan terapi dengan pemberian antibiotika klindamisin, terjadi peningkatan kadar IgG. Hal ini dapat terjadi akibat kemampuan antibiotika mengeliminasi bakteri penyebab infeksi sehingga menurunkan derajat inflamasi. Menurunnya derajat inflamasi akan diikuti dengan berkurangnya produksi mediator inflamasi, termasuk PGE₂. Kadar PGE₂ yang rendah menyebabkan berkurangnya hambatan terhadap proliferasi dan diferensiasi limfosit B menjadi sel plasma. Berkurangnya hambatan pada limfosit B akan mengakibatkan limfosit B mudah berproliferasi dan berdiferensiasi sehingga produksi antibodi (imunoglobulin) oleh sel plasma meningkat.

Peningkatan kadar IgG ini diperlukan, karena IgG berperan dalam opsonisasi terhadap antigen dalam proses fagositosis agar mekanisme imunitas menjadi semakin efektif. Peningkatan kadar IgG dalam penelitian ini menunjukkan bahwa klindamisin mempunyai peranan dalam meningkatkan imunitas humoral. Peningkatan imunitas ini menyebabkan penderita *aggressive periodontitis* yang mendapat terapi dengan klindamisin menjadi tidak rentan terhadap penyakit, karena adanya peningkatan daya tahan tubuh seperti yang telah diuraikan di atas.

BAB 7
KESIMPULAN DAN SARAN

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Setelah dilakukan serangkaian proses penelitian, selanjutnya dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

- a. Klindamisin dapat memperbaiki status imunitas penderita *aggressive periodontitis* dengan menurunkan kadar neutrofil dan IL-1 β serta meningkatkan kadar IgG.
- b. Klindamisin mempunyai sifat imunomodulator melalui mekanisme pengendalian mediator pro-inflamatori.
- c. Klindamisin dapat dipakai sebagai *drug of choice* perawatan *aggressive periodontitis*.

Temuan baru

Dalam penelitian ini, didapatkan hasil pemeriksaan laboratoris pada penderita yang secara klinis didiagnosa sebagai *aggressive periodontitis*, ternyata menunjukkan kadar neutrofil melebihi batas normal atau mendekati titik kritis (batas normal kadar neutrofil: 1500-7000uL). Kriteria ini kemungkinan dapat dipakai sebagai salah satu ukuran menentukan diagnosa *aggressive periodontitis* secara laboratoris yang sampai saat ini belum ada. Namun demikian masih perlu penyempurnaan lebih lanjut

7.2 Saran

- a. Perlu penelitian lebih lanjut tentang peran klindamisin terhadap sel imunokompeten lain yang terkait.
- b. Perlu penelitian lebih lanjut tentang pengaruh klindamisin pada tipe penyakit periodontal yang lain.
- c. Perlu penelitian lebih lanjut dengan menggunakan antigen spesifik terhadap bakteri penyebab penyakit *aggressive periodontitis*, untuk mendapatkan gambaran yang sebenarnya pada jaringan periodontal.
- d. Perlu penelitian lebih lanjut untuk membandingkan hasil yang berhubungan dengan metode pengambilan sampel darah secara sistemik dan lokal.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK. and Lichtman AH., 2003. Cellular and molecular immunology. 5th ed. Elsevier USA. WB Saunders Co. pp 3-15
- Alexander MB. and Damoulis PD. 1994. The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal disease. Current opinion in periodontology. 2nd ed. Current Science. pp. 40-41
- Axelsson P. 2002. Diagnosis and risk prediction of periodontal disease. Quintessence Publishing Co. 3 : 203-211
- Baratawidjaja KG., 2004. Immunologi dasar. edisi ke-6. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Bellanti JA., 1993. Immunobiologi umum. Immunology III. Alih bahasa Samik Wahab dan Noerhajati Soeripto. Gajah Mada University Press. Yogyakarta. Hal 18-57
- Brook I., 2003. Microbiology and management of periodontal infections. Gen Dent. 51 (5): 424-428
- Buchmann A., Hasilik A., Van Dyke TE., Lange DE., 2002. Resolution of crevicular fluid leukocyte activity in patients treated for aggressive periodontal disease. J Periodontol, 73 (9): 995-1002
- Engebretson SP., Grbic JT., Singer R., Lamster IB. 2002. GCF IL-1 β profiles in periodontal disease. J Clin Periodontol. 29: 48-53
- Fredriksson M., Bergstrom K., Asman B. 2002. IL-8 and TNF- α from peripheral neutrophils and acute-phase proteins in periodontitis. J Clin Periodontol. 29: 123-128
- Gan VHS. dan Setiabudy R., 1995. Antimikroba. Farmakologi dan Terapi. Edisi keempat, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal 514-520
- Goodman and Gillman's, 2001. The pharmacological basic of therapeutics. 10th ed. McGraw-Hill. New York. pp 1256-1258
- Hamilton-Miller JM., 2001. Immunopharmacology of antibiotics: Direct and indirect immunomodulation of defence mechanisms. J Chemother. 13 (2): 107-111
- Harris SG., Padila J., Koumas L., Ray D., Phipps RP. 2002. Prostaglandins as modulators of immunity. Trends in Immunology 23 (2): 144-149
- Hart TC., 1994. Genetic considerations of risk in human periodontal disease. Current opinion in periodontology. 2nd ed. Current Science Publ. pp 3-8

- Hernawan I., 1998. Pola imun humoral IgG terhadap lipopolisakarida actinobacillus actinomycetemcomitans pada cairan crevicular gingival penderita Diabetes Mellitus regulasi baik dan regulasi jelek dengan Periodontitis. Disertasi. Pascasarjana. Universitas Airlangga. Surabaya
- Iacopano MA. and Culter WC., 2000. Pathophysiological relationship between periodontitis and systemic diseases. *J Periodontol*, 71 (8): 1375-1384
- Katzung BG. 2001. Basic and clinical pharmacology. 7thed. Med.Publ.California. pp 749-751
- Kishi K., Hirai K., Hiramatsu K., Yamasaki T., Nasu M., 1999. Clindamycin suppress endotoxin released by ceftazidime-treated Escherichia Coli O55:B5 and subsequent production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 β . *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, 43 (30): 616-622
- Kita E., Sawaki M., Mikasa K., Hamada K., Takeuchi S., Maeda K, Narita N., 1998. Alterations of host response by a long-term treatment of roxithromycin. *J Antimicrob Chemother*, 32 (2):285-294
- Kitahara K. dan Satoh T., 2002. Effects of antibiotics on phagocytosis of polymorphonuclear leucocytes on experimental rabbit infection models. *Dentistry in Japan* 38: 146-149
- Kowalski J., Gorska R., Gregorek H., 2002. The role of interleukin 1 β in periodontal disease. *Dent Med Probl*. 39 : 1. 23-29
- Kresno SB., 1996. *Imunologi: Diagnosis dan prosedur laboratorium*. Edisi ketiga. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kuriyama T., Karasawa T., Nakagawa K., Saiki Y., Yamamoto E., Nakamura S., 2000. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Osomop*. 90 : 5. 600-607
- Labro MT., 2000. Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: "Immunomodulation or immuno-fairy tales"? *Clinical Microbiology Review*, 13 (4): 615-650
- Lameshow S., Hosmer DW., Klar J., Lwanga SK., 1990. *Adequacy of sample size in health studies*. John Wiley & Sons. Chichester New-York Singapore
- Lehner T., 1995. *Imunologi pada penyakit mulut*. Edisi 3. Penerbit buku kedokteran EGC. Hal. 7-56
- Manson JD. and Elley BM., 2000. *Outline of periodontic*. 4th ed. pp 89

- Nakano T., Hiramatsu K., Kishi K., Hirata N., Kadota J., Nasu M., 2003. Clindamycin modulates inflammatory-cytokines induction in lipopolysaccharide-stimulated mouse peritoneal macrophages. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47 (1): 363-367
- Newman MG., Takei H., Carranza FA., 2002. *Clinical periodontology*. 9th ed. Philadelphia London New-York. WB.Saunders Co.
- Omura M. and Satoh T., 2001. Effects of antibiotics on chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes on experimental rabbit infection models. *Dentistry in Japan* 37: 138-140
- Rahayu RP. dan Rubianto M., 1998. Peranan sitokin pada patogenesis penyakit periodontal. Kumpulan naskah TIMNAS-1. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga. Hal. 71-73
- Roitt IM. and Delves PJ., 2001. *Essential immunology*. 9th ed. Australia. Blackwell publishing. pp 1-57
- Rubianto M., 2001. Kombinasi pemberian tetrasiklin dengan metronidasol pada perawatan rapidly progressive periodontitis metode baru. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia*. 536-541
- Rubianto M., 2003. Current concept sepsis-SIRS in periodontitis. Naskah Pertemuan Ilmiah Tahunan Perhimpunan Patobiologi Indonesia. 167-173
- Samaranayake LP., Jones BM., Scully C., 2002. *Essential microbiology for dentistry*. Churchill livingstone. London Sydney Toronto. pp 53-54, 58, 122-123, 227
- Seymour RA. and Heasman PA., 1995. Pharmacological control of periodontal disease. II. Antimicrobial agents. *J of Dent*. 23 (1) : 5-11
- Steinsvoll, S., Helgeland, K., Schenck, K., 2004. Mast cells - a role in periodontal diseases?. *J Clin Periodontol* 31 (6) : 417
- Tizard IR. *Immunology an introduction*. 4th ed. Saunders Co Publ. Philadelphia Tokyo. Pp 65-79
- Van Dyke TE. and Serhan CN., 2003. Resolution of inflammation : new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res*, 82 (2): 82-90
- Van Vlem B., Vanholder R., De Paepe P., Vogelaers D., Ringoir S., 1998. Immunomodulating effects of antibiotics: Literature review. *Infection*, 24 (4): 275-291
- Van Winkelhoff AJ., Rams TE., Slots J., 1996. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontology* 2000. Munksgaard Copenhagen. pp 47,51,57,60

- Vander Meer JW., 2003. Immunomodulation by antimicrobial drugs. *Neth J Med.* 61 (7): 233
- Walker CB., 1996. Selected antimicrobial agents: mechanisms of actions, side effects and drug interactions. *Periodontology 2000.* Munksgaard Copenhagen. pp 22
- Walker CB., 1996. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontology 2000.* Munksgaard Copenhagen. pp 79-81
- Wendari S., Sastrawinata Y., Rusmina N., 1995. Peran dan kelainan neutrofil pada penyakit periodontal. *J Ked Gigi.* 7: 18-22
- Wulansari R., Wijaya A., Ano H., Horri Y., Makimura S., 2003. Lymphocyte subsets and specific IgG antibody levels in clindamycin-treataed and treated dogs experimentally infected with *Babesia gibsoni*. *J Vet Med Sci,* 65 (5): 579-584.

LAMPIRAN

Lampiran 1

No.Px	Neutrofil (x10 ³ /uL)				IL-1 β (pg/mL)				IgG (mg/dL)			
	klinda		kontrol		klinda		kontrol		klinda		kontrol	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
1	8,1	5,3	7,5	5,5	79	41	68	46	1411	1496	1488	1573
2	6,8	5,3	8,2	5,6	65	40	72	34	1387	1477	1444	1523
3	7,1	5,2	7,1	4,0	49	27	55	31	1414	1522	1301	1376
4	7,6	5,7	6,9	5,1	63	39	51	27	1438	1531	1300	1386
5	8,0	6,0	7,4	5,6	71	33	69	32	1411	1499	1455	1553
6	6,8	4,9	7,3	5,0	59	38	58	32	1332	1431	1427	1511
7	7,2	5,9	6,8	5,1	57	30	54	26	1422	1513	1410	1490
8	7,0	4,1	7,4	5,4	52	28	70	41	1267	1376	1492	1574
9	7,4	6,1	7,2	5,9	72	35	62	31	1449	1551	1470	1562

Catatan:

Klinda = klindamisin = kelompok perlakuan

Neutrofil : normal range : 1500 – 7000 /uL

Imunoglobulin G : normal range : 800 – 1700 mg/dL

Lampiran 2

I. UJI NORMALITASa. *NEUTROFIL*→ *Klindamisin*

		PRE	POST
N		9	9
Normal Parameters(a,b)	Mean	7,3333	5,3889
	Std. Deviation	,48218	,63136
Most Extreme Differences	Absolute	,164	,160
	Positive	,164	,130
	Negative	-,139	-,160
Kolmogorov-Smirnov Z		,493	,481
Asymp. Sig. (2-tailed)		,968	,975
A Test distribution is Normal.			
B Calculated from data.			

→ *Kontrol*

		PRE	POST
N		9	9
Normal Parameters(a,b)	Mean	7,3111	5,2444
	Std. Deviation	,40757	,55025
Most Extreme Differences	Absolute	,210	,217
	Positive	,210	,148
	Negative	-,105	-,217
Kolmogorov-Smirnov Z		,631	,652
Asymp. Sig. (2-tailed)		,820	,789
A Test distribution is Normal.			
B Calculated from data.			

b. *INTERLEUKIN – 1 beta*→ *Klindamisin*

		PRE	POST
N		9	9
Normal Parameters(a,b)	Mean	63,0000	34,5556
	Std. Deviation	9,83616	5,31769
Most Extreme Differences	Absolute	,125	,186
	Positive	,102	,138
	Negative	-,125	-,186
Kolmogorov-Smirnov Z		,376	,558
Asymp. Sig. (2-tailed)		,999	,915
a Test distribution is Normal.			
b Calculated from data.			

→ *Kontrol*

		PRE	POST
N		9	9
Normal Parameters(a,b)	Mean	62,1111	33,3333
	Std. Deviation	7,89690	6,40312
Most Extreme Differences	Absolute	,217	,249
	Positive	,149	,249
	Negative	-,217	-,136
Kolmogorov-Smirnov Z		,650	,747
Asymp. Sig. (2-tailed)		,793	,631
a Test distribution is Normal.			
b Calculated from data.			

c. *IMUNOGLOBULIN – G*→ *Klindamisin*

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		PRE	POST
N		9	9
Normal Parameters(a,b)	Mean	1392,3334	1488,4445
	Std. Deviation	57,79273	54,42451
Most Extreme Differences	Absolute	,293	,222
	Positive	,163	,125
	Negative	-,293	-,222
Kolmogorov-Smirnov Z		,880	,666
Asymp. Sig. (2-tailed)		,421	,767
a Test distribution is Normal.			
B Calculated from data.			

→ *Kontrol*

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		PRE	POST
N		9	9
Normal Parameters(a,b)	Mean	1420,7778	1506,4445
	Std. Deviation	73,15527	76,94659
Most Extreme Differences	Absolute	,219	,209
	Positive	,171	,190
	Negative	-,219	-,209
Kolmogorov-Smirnov Z		,658	,628
Asymp. Sig. (2-tailed)		,780	,825
a Test distribution is Normal.			
B Calculated from data.			

Lampiran 3

II. PAIRED t-TEST NEUTROFIL (Klindamisin)

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	PRE	7,3333	9	,48218	,16073
	POST	5,3889	9	,63136	,21045

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	PRE & POST	9	,486	,185

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	PRE - POST	1,9444	,57903	,19301	1,4994	2,3895	10,074	8	,000

III. PAIRED t-TEST *NEUTROFIL* (Kontrol)

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	PRE	7,3111	9	,40757	,13586
	POST	5,2444	9	,55025	,18342

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	PRE & POST	9	,410	,273

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
Pair		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	PRE - POST	2,0667	,53385	,17795	1,6563	2,4770	11,614	8	,000

IV. PAIRED t-TEST INTERLEUKIN-1beta (Klindamisin)

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	PRE	63,0000	9	9,83616	3,27872
	POST	34,5556	9	5,31769	1,77256

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	PRE & POST	9	,710	,032

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
Pair		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	PRE - POST	28,4444	7,12585	2,37528	22,9670	33,9219	11,975	8	,000

V. **PAIRED t-TEST INTERLEUKIN-1beta (Kontrol)**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	PRE	62,1111	9	7,89691	2,63230
	POST	33,3333	9	6,40312	2,13437

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	PRE & POST	9	,704	,034

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
Pair		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	PRE - POST	28,7778	5,67401	1,89134	24,4163	33,1392	15,216	8	,000

VI. PAIRED t-TEST IMUNOGLOBULIN-G (Klindamisin)

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	PRE	1392,3333	9	57,79273	19,26424
	POST	1488,4444	9	54,42451	18,14150

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	PRE & POST	9	,990	,000

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
Pair		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	PRE - POST	96,1111	8,75278	2,91759	-102,8391	-89,3831	32,942	8	,000

VII. PAIRED t-TEST IMUNOGLOBULIN-G (Kontrol)

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	PRE	1420,7778	9	73,15528	24,38509
	POST	1506,4444	9	76,94659	25,64886

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	PRE & POST	9	,993	,000

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
Pair		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	PRE - POST	85,6667	9,65660	3,21887	-93,0894	-78,2439	26,614	8	,000

VIII. INDEPENDENT t-TEST ANTAR "PRE" NEUTROFIL

Group Statistics					
	GROUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PRE	1,00	9	7,3333	,48218	,16073
	2,00	9	7,3111	,40757	,13586

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper	
PRE	Equal variances assumed	,844	,372	,106	16	,917	,0222	,21045	-,42392	,46836
	Equal variances not assumed			,106	15,568	,917	,0222	,21045	-,42492	,46937

IX. INDEPENDENT t-TEST ANTAR "PRE" INTERLEUKIN-1beta

Group Statistics					
	GROUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PRE	3,00	9	63,0000	9,83616	3,27872
	4,00	9	62,1111	7,89691	2,63230

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper	
PRE	Equal variances assumed	,224	,642	,211	16	,835	,8889	4,20464	8,02455	9,80233
	Equal variances not assumed			,211	15,286	,835	,8889	4,20464	8,05851	9,83629

X. INDEPENDENT t-TEST ANTAR “PRE” IMUNOGLOBULIN-G

Group Statistics					
	GROUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PRE	5,00	9	1392,3333	57,79273	19,26424
	6,00	9	1420,7778	73,15528	24,38509

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper	
PRE	Equal variances assumed	,513	,484	,915	16	,374	-28,4444	31,07642	94,32351	37,43462
	Equal variances not assumed			,915	15,186	,374	-28,4444	31,07642	94,61150	37,72261

Lampiran 5

XI. INDEPENDENT t-TEST ANTAR "POST" NEUTROFIL

Group Statistics

	GROUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
POST	1,00	9	5,3889	,63136	,21045
	2,00	9	5,2444	,55025	,18342

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower		Upper
POST	Equal variances assumed	,221	,645	,517	16	,612	,1444	,27916	,44736	,73624
	Equal variances not assumed			,517	15,707	,612	,1444	,27916	,44825	,73714

XII. INDEPENDENT t-TEST ANTAR “POST” INTERLEUKIN-1beta

Group Statistics					
	GROUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
POST	3,00	9	34,5556	5,31769	1,77256
	4,00	9	33,3333	6,40312	2,13437

Independent Samples Test											
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
										Lower	Upper
POST	Equal variances assumed	,012	,913	,441	16	,665	1,2222	2,77444	4,65933	-	7,10378
	Equal variances not assumed			,441	15,478	,666	1,2222	2,77444	4,67549	-	7,11994

XIII. INDEPENDENT t-TEST ANTAR “POST” IMUNOGLOBULIN-G

	GROUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
POST	5,00	9	1488,4444	54,42451	18,14150
	6,00	9	1506,4444	76,94659	25,64886

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
POST	Equal variances assumed	1,065	,317	,573	16	,575	-18,0000	31,41621	84,59939	48,59939
	Equal variances not assumed			,573	14,402	,576	-18,0000	31,41621	85,20500	49,20500

Lampiran 6

Correlations

Correlations

		NEUTRO	IL_1	IG_G
NEUTRO	Pearson Correlation	1	.712*	.496
	Sig. (2-tailed)	.	.032	.175
	N	9	9	9
IL_1	Pearson Correlation	.712*	1	.459
	Sig. (2-tailed)	.032	.	.214
	N	9	9	9
IG_G	Pearson Correlation	.496	.459	1
	Sig. (2-tailed)	.175	.214	.
	N	9	9	9

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



**PANITIA KELAIKAN ETIK
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")**

Nomor : 22/KKEPK. FKG/V/2005

Komisi Kelaikan Etik Penelitian Kesehatan (KKEPK) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, telah mengkaji secara seksama rancangan penelitian yang diusulkan, maka dengan ini menyatakan bahwa penelitian berjudul :

**" KADAR NEUTROFIL, IMUNOGLOBULIN-G DAN INTERLEUKIN-1
PENDERITA AGGRESSIVE PERIODONTITIS YANG
DITERAPI DENGAN KLINDAMISIN "**

Peneliti Utama : **AGUNG KRISMARIONO,drg**

Unit / Lembaga/ Tempat Penelitian : Klinik Periodonsia FKG Unair
Lab. Patologi Klinik FK Unair-RSUD.Dr.Soetomo
Lab. Klinik GRIU-RSUD Dr. Soetomo

DINYATAKAN LAIK ETIK

Surabaya, 9 Mei 2005

