

**PERCEPATAN KERUSAKAN TULANG ALVEOLAR
PADA PENDERITA PERIODONTITIS KRONIS
AKIBAT SINDROM METABOLIK
(*Narrative Review*)**

SKRIPSI



Oleh:

ZHILLA CANTIKA AZ ZAHRA
NIM : 021911133165

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**PERCEPATAN KERUSAKAN TULANG ALVEOLAR
PADA PENDERITA PERIODONTITIS KRONIS
AKIBAT SINDROM METABOLIK
(*Narrative Review*)**

SKRIPSI

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan

Pendidikan Dokter Gigi Di Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Airlangga Surabaya

Oleh:

ZHILLA CANTIKA AZ ZAHRA

NIM : 02191113165

Menyetujui

Pembimbing Utama



(Aqsa Sjuhada Oki, drg., M.Kes.)

NIP: 196910031996011001

Pembimbing Serta



(Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., M.Kes.)

NIP: 196911221996012001

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 2 Januari 2023

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Dr. Anis Irmawati,drg.,M.Kes. (Ketua Penguji)**
- 2. Dr. Pratiwi Soesilawati,drg.,M.Kes. (Pembimbing Serta/ Sekretaris Penguji)**
- 3. Aqsa Sjuhada Oki,drg.,M.Kes. (Pembimbing Utama/Anggota Penguji)**
- 4. Prof. Dr. Indah Listiana Kriswandini,drg.,M.Kes. (Anggota Penguji)**
- 5. Dr. Christian Khoswanto,drg.,M.Kes. (Anggota Penguji)**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Zhilla Cantika Az Zahra

NIM : 021911133165

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

PERCEPATAN KERUSAKAN TULANG ALVEOLAR

PADA PENDERITA PERIODONTITIS KRONIS

AKIBAT SINDROM METABOLIK (*Narrative Review*)

Apabila pada suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 20 Desember 2022



ZHILLA CANTIKA AZ ZAHRA
NIM. 021911133165

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan pada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes., SH., MH. Selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Aqsa Sjuhada Oki, drg., M.Kes. selaku Ketua Departemen Biologi Oral dan dosen pembimbing utama yang telah memberikan izin dalam pembuatan skripsi, memberikan bimbingan, masukan, arahan, evaluasi, koreksi, serta meluangkan waktu selama penyusunan skripsi.
3. Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., M.Kes. selaku dosen pembimbing serta yang turut memberikan bimbingan, masukan, arahan dan meluangkan waktunya selama penyusunan skripsi.
4. Seluruh dosen penguji: Dr. Anis Irmawati, drg, M.Kes., Prof. Dr. Indah Listiana Kriswandini, drg., M.Kes., dan Dr. Christian Khoswanto, drg., M.Kes. yang telah membantu melalui kritik dan saran juga berbagi ilmu yang berguna dalam penyusunan skripsi ini.
5. Seluruh dosen dan staff Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
6. Arofi Kurniawan, drg., Ph.D. selaku dosen wali yang telah memberikan bimbingan selama proses perkuliahan.

7. Keluarga tercinta, Ayah Robi Supriadi, Mama Heny Sulistyono Rini, dan kakak-kakak saya: Aulia Rafdania Zahra; Ahmad Hizbi Permana; Raihan Ariq Pratama; dan Ahmad Rosyad Imansyah yang telah memberikan semangat juga dukungan yang tiada henti dalam berbagai hal.
8. Teman seperjuangan skripsi Departemen Biologi Oral 2022 yang telah menemani pengerjaan skripsi saya hingga selesai.
9. Semua teman dekat saya (Rani, Kinanti, Uni, Dodo, Bima, Hakim, Brizacia, Calvin, Sandria) dan seluruh teman angkatan Desmodentium 2019 yang telah melalui hari-hari pembuatan skripsi bersama dan memberikan dukungan satu sama lain.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang terkait dalam pembuatan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih membutuhkan penyempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Surabaya, 20 Desember 2022

Penulis

***ACCELERATED ALVEOLAR BONE DESTRUCTION
IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS
DUE TO METABOLIC SYNDROME (Narrative Review)***

ABSTRACT

Background: The pathophysiology of periodontitis has a connection to metabolic syndrome. Periodontal tissue destruction as a result of periodontal inflammatory activities increases due to metabolic syndrome. Lipid and glucose homeostasis disruption in the body induces the disruption of some organs, like the liver, pancreas, and endothelial cells leading to periodontitis, in specific terms of alveolar bone destruction. **Objective:** To explain the mechanisms of accelerated alveolar bone destruction in chronic periodontitis patients due to metabolic syndrome. **Methods:** The literature sources were selected through a few databases (PubMed, Science Direct, Google Scholar, and Research Gate) that are correlated to alveolar bone destruction in chronic periodontitis patients due to metabolic syndrome. **Results:** Pro-inflammatory cytokines in metabolic syndrome are associated with high ROS and AGE levels, also inflammasome activity induction that triggers osteoclast activity. Interaction of LPS and LDL to immune receptors induces Receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) production. The relation between RANKL and the Receptor activator of NF- κ B (RANK) will activate NF- κ B pathway and osteoclast transcription factors so osteoclast will be differentiated and matured. Elevated osteoclastogenesis results in alveolar bone destruction. **Conclusion:** Alveolar bone destruction in chronic periodontitis patients due to metabolic syndrome is accelerated due to chronic lipid and glucose uptake leads to systemic inflammation, marked by increased oxidative stress, ROS & AGE accumulation, and increased pro-inflammatory cytokines expression.

Keywords: Alveolar bone destruction, Chronic periodontitis, Metabolic syndrome, Pro-inflammatory cytokines, Osteoclast.

PERCEPATAN KERUSAKAN TULANG ALVEOLAR
PADA PENDERITA PERIODONTITIS KRONIS
AKIBAT SINDROM METABOLIK (*Narrative Review*)

ABSTRAK

Latar belakang: Perjalanan penyakit periodontitis memiliki keterkaitan dengan kondisi sindrom metabolik. Kerusakan jaringan periodontal akibat aktivitas inflamasi pada jaringan periodontal dapat meningkat oleh karena sindrom metabolik. Gangguan proses homeostasis lemak dan glukosa di dalam tubuh pada sindrom metabolik berdampak pada terganggunya kinerja organ hepar, organ pankreas, dan sel endotel yang dapat memicu periodontitis, terlebih kerusakan tulang alveolar. **Tujuan:** Menjelaskan mekanisme percepatan kerusakan tulang alveolar pada penderita periodontitis akibat sindrom metabolik. **Metode Penelitian:** Penyusunan artikel menggunakan sumber pustaka yang didapatkan melalui beberapa *database* (PubMed, Science Direct, Google Scholar, dan Research Gate) dan berkaitan dengan kerusakan tulang alveolar pada penderita periodontitis kronis akibat sindrom metabolik. **Hasil:** Sitokin pro-inflamasi pada penderita sindrom metabolik dikaitkan dengan kadar ROS dan AGE yang tinggi serta induksi aktivitas *inflammasome* yang dapat memicu aktivitas osteoklas. Interaksi LPS dan LDL terhadap reseptor imun tubuh akan menginduksi produksi *Receptor activator of NF- κ B ligand* (RANKL). Interaksi RANKL dan *Receptor activator of NF- κ B* (RANK) akan mengaktifkan jalur NF- κ B dan faktor transkripsi osteoklas sehingga osteoklas terdiferensiasi serta termaturasi. Peningkatan osteoklastogenesis akan mengakibatkan kerusakan tulang alveolar. **Kesimpulan:** Kerusakan tulang alveolar pada penderita periodontitis kronis akibat sindrom metabolik mengalami percepatan oleh karena peningkatan lemak dan glukosa secara kronis yang memicu inflamasi sistemik, ditandai dengan peningkatan stress oksidatif, akumulasi ROS & AGE, dan peningkatan ekspresi sitokin pro-inflamasi.

Kata kunci: Kerusakan tulang alveolar, Periodontitis kronis, Sindrom metabolik, Sitokin pro-inflamasi, Osteoklas.

DAFTAR ISI

SAMPUL DALAM	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRACT	vii
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Jaringan Periodontal	5
2.1.1 Struktur Jaringan Periodontal	5
2.1.1.1 Gingiva	5
2.1.1.2 Ligamen Periodontal	7
2.1.1.3 Sementum	8
2.2 Tulang Alveolar.....	9
2.2.1 Struktur Tulang Alveolar.....	11
2.3 Mekanisme Kerusakan Tulang Alveolar	14

2.3.1 Makrofag	16
2.3.2 Sitokin Inflamasi	17
2.3.2.1 TNF- α	18
2.3.2.2 IL-6	19
2.3.2.3 IL-1 β	19
2.3.3 Sistem RANK-RANKL	20
2.4 Periodontitis	21
2.4.1 Definisi Periodontitis	21
2.4.2 Gambaran Klinis Periodontitis	22
2.4.3 Gambaran Radiografi Periodontitis	23
2.4.4 Patogenesis Periodontitis	26
2.4.5 Klasifikasi Periodontitis	26
2.4.6 Periodontitis Kronis	28
2.4.6.1 Definisi Periodontitis Kronis	28
2.4.7 Faktor Risiko Periodontitis	29
2.5 Lipopolisakarida	30
2.6 Hepar	31
2.6.1 Trigliserida	32
2.6.2 Kolesterol	32
2.6.3 <i>C-Reactive Protein</i>	33
2.7 Pankreas	34
2.7.1 Glukosa	36
2.7.2 Hormon Insulin	37
2.8 Mitokondria	37
2.8.1 <i>Reactive Oxygen Species</i>	39
2.9 Sindrom Metabolik	40
2.9.1 Definisi Sindrom Metabolik	40
2.9.2 Obesitas	40
2.9.3 Resistensi Insulin	41
2.9.4 Hipertensi	43
2.9.5 Dislipidemia	44
2.9.5.1 Patofisiologi Dislipidemia	45
2.9.6 Etiologi Sindrom Metabolik	45
2.9.7 Patofisiologi Sindrom Metabolik	46
2.10 Hubungan antara Periodontitis dengan Sindrom Metabolik	48
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	 52
3.1 Kerangka Konseptual	52
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual	53
3.3 Hipotesis Penelitian	56
 BAB 4 METODE <i>LITERATURE REVIEW</i>	 57
4.1 Jenis Penelitian	57
4.2 Sumber Informasi	57
4.3 Kriteria <i>Literature</i>	57
4.3.1 Kriteria Inklusi	57
4.3.2 Eksklusi	58
4.4 Hasil Akhir	58

4.5 Strategi Pencarian	58
4.6 Metode Pengumpulan Data	59
4.7 Ekstraksi Data.....	59
 BAB 5 HASIL	60
5.1 Hasil Pencarian Literatur	60
 BAB 6 PEMBAHASAN	66
 BAB 7 PENUTUP	72
7.1 Kesimpulan.....	72
7.2 Saran	72
 DAFTAR PUSTAKA.....	73

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi obesitas berdasarkan perhitungan BMI.....	41
Tabel 2.2 Klasifikasi hipertensi berdasarkan rasio nilai peredaran darah sistolik dan diastolik.....	44
Tabel 5.1 Hasil pencarian literatur	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur gingiva berdasarkan letak anatomi	6
Gambar 2.2 Sistem imun pada barier epitel gingiva	7
Gambar 2.3 Serat <i>principal</i> yang menyusun ligamen periodontal berdasarkan letak anatomi	8
Gambar 2.4 Struktur sementum yang menyusun lapisan luar akar gigi.....	9
Gambar 2.5 Komponen penyusun tulang alveolar	10
Gambar 2.6 Struktur anatomi tulang alveolar	11
Gambar 2.7 Polarisasi makrofag jenis M1 dan M2 sebagai respons patofisiologi terhadap kondisi periodontitis	17
Gambar 2.8 Gambaran terputusnya lamina dura (kiri) dan timbulnya furkasi (kanan) yang ditunjuk oleh panah putih pada pemeriksaan radiografi.....	24
Gambar 2.9 Jaringan periodontal normal yang tampak melalui pemeriksaan radiografi	24
Gambar 2.10 Pelebaran ruang periodontal yang ditunjuk oleh panah putih	25
Gambar 2.11 Penurunan ketinggian tulang alveolar secara horizontal (kiri) dan secara vertikal (kanan).....	25
Gambar 2.12 Tampak intraoral gambaran klinis periodontitis kronis.....	29
Gambar 2.13 Patofisiologi sindrom metabolik.....	48
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	52
Gambar 5.1 <i>Diagram flow</i> seleksi artikel literatur	60

DAFTAR SINGKATAN

AEFC	: <i>Acellular extrinsic fiber cementum</i>
AGE	: <i>Advanced glycation end-product</i>
ALP	: <i>Alkaline phosphatase</i>
ASCVD	: <i>Atherosclerotic cardiovascular disease</i>
BMI	: <i>Body mass index</i>
BMP2	: <i>Bone morphogenetic protein 2</i>
BMP4	: <i>Bone morphogenetic protein 4</i>
BMP5	: <i>Bone morphogenetic protein 5</i>
BOP	: <i>Bleeding on probing</i>
BSP	: <i>Bone sialoprotein</i>
CAL	: <i>Clinical attachment loss</i>
Cbaf1	: <i>Core-binding factor a1</i>
CEJ	: <i>Cemento-enamel junction</i>
CIFC	: <i>Cellular intrinsic fiber cementum</i>
CMSC	: <i>Cellular mixed stratified cementum</i>
COL1	: <i>Collagen type 1</i>
CRP	: <i>C-reaction protein</i>
CVD	: <i>Cardiovascular disease</i>
DMP-1	: <i>Dentine matrix protein-1</i>
ERK1/2	: <i>Extracellular signal-regulated kinase 1/2</i>
FFA	: <i>Free fatty acid</i>
FGF-23	: <i>Fibroblast growth factor-23</i>

GCF	: <i>Gingival crevicular fluid</i>
GLUT2	: <i>Insulin-regulated glucotransporter type 2</i>
GLUT4	: <i>Insulin-regulated glucotransporter type 4</i>
HDL	: <i>High-density lipoprotein</i>
HEC	: <i>Hyperinsulinemia euglycemic clamp</i>
HFD	: <i>High-fat diet</i>
ICD	: <i>International Statistical Classification of Diseases & Related Health Problems</i>
IDL	: <i>Intermediate-density lipoprotein</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-gamma</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-7	: <i>Interleukin-7</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IL-17	: <i>Interleukin-17</i>
ITAM	: <i>Immunoreceptor tyrosine-based activation motif</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
LDL	: <i>Low-density lipoprotein</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
M1	: <i>Makrofag-1</i>
M2	: <i>Makrofag-2</i>
M-CSF	: <i>Macrophage colony-stimulating factor</i>
MMP-12	: <i>Matrix metalloproteinase enzyme-12</i>
MMP-13	: <i>Matrix metalloproteinase enzyme-13</i>

MMPs	: <i>Matrix metalloproteinase enzymes</i>
MSC	: <i>Mesenchymal stem cell</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NAFLD	: <i>Nonalcoholic fatty liver disease</i>
NFATc1	: <i>Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1</i>
NLR	: <i>Neutrophil lymphocytes ratio</i>
NUP	: <i>Necrotizing ulcerative periodontitis</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
PAMP	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PCOS	: <i>Polycystic ovary syndrome</i>
PDX-1	: <i>Pancreatic and duodenal homeobox-1</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin-E2</i>
PMN	: <i>Polymononuclear leukocytes</i>
PRR	: <i>Pattern recognition receptors</i>
PTH	: <i>Parathyroid hormone</i>
RAAS	: <i>Renin-angiotensin system</i>
RANK	: <i>Receptor activator of NF-κB</i>
RANKL	: <i>Receptor activator of NF-κB ligand</i>
RUNX2	: <i>Runt-related transcription factor 2</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SRP	: <i>Scaling root planning</i>
T2D	: <i>Type-2 Diabetes</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor-beta</i>
Th2	: <i>T-helper-2</i>

TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TLR-2	: <i>Toll-like receptor-2</i>
TLR-4	: <i>Toll-like receptor-4</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alfa</i>
TRAF2	: <i>Tumor necrosis factor receptor-associated factor 2</i>
TRAF6	: <i>Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6</i>
LDL	: <i>Low-density lipoprotein</i>
VLDL	: <i>Very low-density lipoprotein</i>
Wnt	: <i>Wingless/integrated</i>