

BAB 1**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Penyakit periodontal merupakan penyakit inflamasi pada jaringan periodonsium. Inflamasi ini dapat berlanjut hingga kehilangan ligamen periodontal dan kerusakan tulang alveolar di sekitar gigi. Penyakit periodontal adalah salah satu dari dua masalah terbesar bagi kesehatan rongga mulut (Nazir, 2017). Berdasarkan dari *Global Burden of Disease Study* (GBD-2015), jumlah orang yang mengalami penyakit mulut mengalami peningkatan dari 2,5 milyar pada tahun 1990, menjadi 3,5 milyar pada tahun 2015. Prevalensi dari penyakit periodontal berada di kisaran 20% hingga 50% di seluruh dunia dengan periodontitis yang berada di urutan keenam dari penyakit kronis yang menyerang lebih dari 743 juta orang di seluruh dunia. Sehingga, hal tersebut menjadikan penyakit periodontal sebagai salah satu penyebab kehilangan gigi yang dapat mengganggu mastikasi, estetika, percaya diri, dan kualitas hidup (Rajeshwari *et al.*, 2019; Nazir *et al.*, 2020).

Penyakit periodontal yang banyak terjadi adalah periodontitis. Periodontitis merupakan kondisi inflamasi yang terjadi pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik atau sekelompok mikroorganisme spesifik yang menyebabkan kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar secara bertahap dengan peningkatan kedalaman *probing*, resesi, atau keduanya (Newman *et al.*, 2018).

Inflamasi pada periodontitis dapat disebabkan oleh pejamu yang rentan terkena infeksi mikroba seperti *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) yang sebagian besar ditemukan di poket periodontal yang dalam pada pasien dengan periodontitis, yang mana mikroba tersebut dapat mengganggu homeostasis jaringan dengan cara memanipulasi jalur sinyal pejamu (Pozhitkov *et al.*, 2015). Imunitas *innate* yang terganggu dapat menyebabkan perubahan jumlah relatif mikroba sehingga mengakibatkan inflamasi dan kehilangan tulang (Lagha *et al.*, 2018; Kwon *et al.*, 2020). Bakteri dapat menstimulasi respon imun *inflammatory* dari pejamu dengan komponen seperti lipopolisakarida (LPS) yang menyebabkan terbentuknya sitokin dan enzim hingga jaringan periodontal mengalami kerusakan. LPS mampu menstimulasi aktivitas imunologis pada permukaan sel inang melalui reseptor *Toll-like* sehingga menyebabkan sekresi sitokin proinflamasi termasuk neutrofil dan fibroblas. Kadar neutrofil yang tinggi dan berlebihan dapat meningkatkan peradangan dan kerusakan yang berkepanjangan pada jaringan sekitarnya (Wang *et al.*, 2019).

Salah satu sel imun dan *inflammatory* terpenting yang memerankan peran penting dalam merespon infeksi patogen periodontal adalah makrofag. Makrofag sendiri terbagi menjadi dua yaitu makrofag M1 dan M2 dimana makrofag M1 berperan pada aktivasi *inflammatory* dan mediasi pertahanan pejamu melawan bakteri dan virus, sedangkan makrofag M2 berperan pada fungsi *pro-healing* dan sebagai *anti-inflammatory*. Munculnya IFN- γ dan tingginya level sitokin *pro-inflammatory* seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 mampu memicu terbentuknya

makrofag M1 sedangkan IL-4/13 (Arg)-1, CD206, CD163, dan IL-10 mampu memicu terbentuknya makrofag M2 (Yang *et al.*, 2018). Selain makrofag, limfosit juga memiliki peran dalam respon imun adaptif untuk memediasi reaksi imun spesifik melawan benda asing dan mengenali benda asing tersebut agar tubuh mampu menghadapi serangan berikutnya. Limfosit terdiri dari dua jenis yaitu sel limfosit B dan sel limfosit T. Dalam sistem imun humoral, sekresi antibodi melibatkan sel limfosit B dan dalam sistem imun seluler melibatkan sel limfosit T (Prakoeswa, 2020).

Perawatan periodontitis berupa terapi non-bedah dilanjutkan dengan intervensi bedah. Untuk terapi non-bedah seperti *oral hygiene instruction*, *scaling* dan *root planning* (SRP), dan pemberian obat lokal ditujukan pada periodontitis ringan hingga sedang. Terapi tambahan yang dapat diberikan setelah SRP diantaranya antibiotik sistemik seperti *doxycycline*. *Doxycycline* merupakan golongan tetrasiklin generasi ketiga dan memiliki keunggulan seperti penyerapan yang lebih baik dan durasi kerja yang lebih lama dibandingkan dengan tetrasiklin. Salah satu studi menunjukkan bahwa penggunaan *doxycycline* jangka panjang efektif untuk perawatan periodontitis (Nath *et al.*, 2020). Sedangkan untuk periodontitis berat, dilakukan terapi non-bedah dan dilanjutkan dengan terapi bedah seperti *open flap debridement*, *open flap debridement* dengan *bone grafts*, regenerasi jaringan terpandu (GTR), dan *platelet rich plasma* (PRP) (Rajeshwari *et al.*, 2019). Waktu kontak antara obat lokal terkontrol dan lesi mukosa perlu diperpanjang dan ditingkatkan dengan cara pemberian mukoadhesif yang dapat berupa *tablet*, *film*, dan *patch* (Colley *et al.*, 2018).

Distribusi obat secara transmukosa melalui bukal, *sublingual*, dan *nasal* telah menarik banyak perhatian dari peneliti dalam beberapa dekade terakhir. Hal itu disebabkan karena distribusi obat secara transmukosa mampu mendistribusikan agen terapeutik lebih banyak sambil menghindari *first-pass metabolism* serta lingkungan asam dan enzimatis yang keras pada saluran pencernaan. Pada kavitas oral, membran mukosa dapat diklasifikasikan menjadi bukal, *sublingual*, *palatal*, dan mukosa gingiva. Diantara keempat membran mukosa tersebut, permeabilitas tertinggi terhadap molekul obat adalah mukosa *sublingual* dan mukosa yang mampu memberikan efek sistemik yang cepat karena memiliki epitel yang lebih tipis dan vaskularisasi yang tinggi adalah mukosa bukal (Alaei & Omidian, 2021).

Patch mukoadhesif telah dipertimbangkan sebagai rute distribusi obat terbaru dan sesuai dengan perawatan yang lebih efektif dan lebih baik selama dua dekade terakhir. Mukosa bukal memiliki tingkat aksesibilitas yang sangat baik dengan tingkat kepuasan pasien yang tinggi dibandingkan dengan rute transmukosa non-oral. *Patch* mukoadhesif memiliki tingkat ketebalan yang lebih sedikit sehingga lebih fleksibel dan memiliki luas permukaan yang besar sehingga daya serap yang dimiliki tinggi. Hal itu menyebabkan *patch* mukoadhesif lebih tahan lama (Shirvan *et al.*, 2019).

Pengobatan alami dari tanaman herbal sebagai pengobatan alternatif untuk mengatasi masalah kesehatan gigi dan mulut semakin berkembang dan menjadi perhatian para peneliti. Salah satu tanaman herbal yang cukup banyak diteliti adalah teh hijau. Teh hijau (*Camellia sinensis*) merupakan salah satu minuman populer di seluruh dunia. Teh hijau memiliki berbagai macam senyawa yang dapat

memunculkan rasa yang khas dengan aroma yang unik, serta dapat berefek dalam meningkatkan kesehatan seperti sebagai anti-inflamasi (Lagha *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2021).

Macam senyawa yang dikandung dalam teh hijau diantaranya adalah asam amino, polisakarida, alkaloid, vitamin, minyak esensial, serta polifenol. Salah satu polifenol teh hijau adalah *epigallocatechin gallate* (EGCG). Penelitian yang dilakukan oleh Tsukasa dkk. menunjukkan bahwa pemberian EGCG dapat menghambat salah satu faktor virulensi bakteri *P. gingivalis* yaitu LPS sehingga LPS tidak dapat mengaktifkan sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan tidak terjadi peningkatan sel inflamasi (Tominari *et al.*, 2015).

Dengan kemampuan EGCG sebagai anti-inflamasi serta kemampuan menghindari *first-pass metabolism* pada distribusi obat melalui mukosa, penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui potensi pemberian *patch* gingiva mukoadhesif dengan EGCG teh hijau terhadap jumlah sel makrofag dan sel limfosit pada periodontitis kronis yang disebabkan oleh bakteri *Porphyromonas gingivalis*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian *patch* gingiva mukoadhesif dengan EGCG teh hijau dapat menurunkan jumlah sel makrofag dan limfosit pada tikus Wistar dengan periodontitis yang disebabkan oleh *Porphyromonas gingivalis*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan potensi pemberian *patch* gingiva mukoadhesif dengan EGCG teh hijau terhadap penurunan jumlah sel makrofag dan limfosit pada tikus Wistar dengan periodontitis yang disebabkan oleh *Porphyromonas gingivalis*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan penurunan jumlah sel makrofag pada tikus Wistar dengan periodontitis yang disebabkan oleh *Porphyromonas gingivalis* pada pemberian *patch* gingiva mukoadhesif dengan EGCG teh hijau.
2. Membuktikan penurunan jumlah sel limfosit pada tikus Wistar dengan periodontitis yang disebabkan oleh *Porphyromonas gingivalis* pada pemberian *patch* gingiva mukoadhesif dengan EGCG teh hijau.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi mengenai kajian teoritis dari potensi penggunaan *patch* gingiva mukoadhesif dengan EGCG teh hijau terhadap jumlah sel makrofag dan sel limfosit pada tikus Wistar dengan periodontitis.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan inovasi baru mengenai terapi periodontitis dengan menggunakan *patch* gingiva mukoadhesif dengan EGCG teh hijau.