

BIOMARKER PENYAKIT PERIODONTAL PADA SALIVA: *Scoping Review****BIOMARKER OF PERIODONTAL DISEASE IN SALIVA: Scoping Review*****Maulida Hayati¹⁾, Suci Indah Kurnia²⁾, Fauzia Nilam Orienty³⁾**

¹⁾ Bagian Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia, maulidahayati@fkg.unbrah.ac.id

²⁾ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia, suciindahkurnia1609@gmail.com

³⁾ Bagian Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia, fauzianilam@fkg.unbrah.ac.id

Correspondence: suciindahkurnia1609@gmail.com

ABSTRAK: Penyakit periodontal merupakan salah satu penyakit rongga mulut yang banyak terjadi di masyarakat. Penyakit periodontal terbagi menjadi dua, yaitu gingivitis dan periodontitis. Biomarker penyakit periodontal terdapat pada saliva yang berfungsi untuk menentukan perkembangan, memantau dan mendiagnosis penyakit periodontal. Tujuan dari scoping review ini adalah untuk menentukan biomarker penyakit periodontal pada saliva. Metode dalam penelitian ini menggunakan metode studi kepustakaan yaitu data yang diperoleh dengan membaca, mempelajari dan memahami melalui media lain yang bersumber dari kepustakaan. Pencarian data dilakukan melalui database PubMed, Science Direct, Wiley Online Library dan Google Scholar. Hasil scoping review dari 18 artikel menyatakan bahwa terdapat biomarker saliva pada penyakit periodontal. Berdasarkan hasil review terhadap 18 artikel ditemukan biomarker penyakit periodontal pada saliva, biomarker inflamasi IL-1 β dan IL-6, biomarker jaringan ikat terdegradasi MMP-8, MMP-9, TIMP-1, Aspartat Aminotransferase dan Alkali. Fosfatase. Sedangkan prostaglandin (PGE2), Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) dan TNF- merupakan biomarker untuk resorpsi tulang alveolar.

Kata Kunci: Biomarker, Penyakit Periodontal, Saliva

ABSTRACT: Periodontal disease is one of the most common oral diseases in the community. Periodontal disease is divided into two, namely gingivitis and periodontitis. Biomarkers of periodontal disease are found in saliva which serves to determine the development, monitor and diagnose periodontal disease. The purpose of this scoping review is to determine the biomarkers of periodontal disease in saliva. The method in this study uses the literature study method, namely the data obtained by reading, studying and understanding through other media sourced from literature. Data search was conducted through PubMed database, Science Direct, Wiley Online Library and Google Scholar. The results of a scoping review of 18 articles stated that salivary biomarkers of periodontal disease were present. Based on the results of a review of 18 articles, it was found that there are biomarkers of periodontal disease in saliva, biomarkers for inflammation are IL-1 β and IL-6, biomarkers for degraded connective tissue are MMP-8, MMP-9, TIMP-1, Aspartate Aminotransferase and Alkali. Phosphatase. Meanwhile, prostaglandin (PGE2), Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) and TNF- are biomarkers for resorption of alveolar bone.

Keyword: Biomarker, Periodontal Disease, Saliva

A. PENDAHULUAN

Penyakit mulut adalah penyakit yang paling umum dijumpai di seluruh dunia terutama pada negara-negara berkembang. Penyakit periodontal merupakan salah satu penyakit mulut yang paling umum dijumpai, penyakit periodontal dapat mempengaruhi kualitas hidup seseorang dikarenakan dapat mengganggu fungsi pengunyahan dan estetika (Dye, 2017). Penyakit periodontal adalah penyakit kronis pada rongga mulut yang terdiri dari sekelompok kondisi inflamasi yang mempengaruhi struktur pendukung gigi. Sejumlah patogen periodontal telah terlibat dalam

penyakit periodontal, termasuk bakteri. *Tanerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis* dan *Treponema denticola* (Zhang *et al.*, 2016).

Penyakit periodontal terbagi dua yaitu gingivitis dan periodontitis. Gingivitis dan periodontitis merupakan penyakit periodontal yang sering ditemui. Gambaran klinis dari gingivitis atau inflamasi gingiva yaitu gingiva berwarna merah sampai kebiruan dengan pembesaran kontur gingiva karena edema dan mudah berdarah jika diberikan stimulasi seperti saat makan dan menyikat gigi. Periodontitis adalah suatu infeksi campuran dari mikroorganisme yang menyebabkan infeksi dan peradangan jaringan pendukung gigi. Biasanya menyebabkan kehilangan tulang dan ligamen periodontal (Dietrich *et al.*, 2013).

Data penelitian *Global Burden of Disease* tahun 1990-2010 menunjukkan bahwa periodontitis berat (*severe periodontitis*) merupakan penyakit dengan prevalensi tertinggi keenam (11,2%) dan diderita oleh sekitar 743 juta jiwa di dunia serta mengalami peningkatan prevalensi sebesar 57.3% dalam kurun waktu 10 tahun (Frencken *et al.*, 2017). Secara global, kerugian akibat berkurangnya produktivitas karena periodontitis berat di perkirakan mencapai 53,99 juta dolar Amerika per tahunnya (Tonetti *et al.*, 2017). Menurut laporan data RISKESDAS tahun 2018 prevalensi kasus periodontitis di Indonesia adalah 74,1%. Periodontitis banyak diderita oleh masyarakat Indonesia terutama pada masyarakat kalangan menengah kebawah (Kemenkes RI, 2018).

Saliva adalah larutan hipotonik dari asini saliva, cairan-cairan sulkus gingiva dan eksudat mukosa mulut. Sekitar 90% air liur disekresikan dari kelenjar ludah dan kelenjar utama meliputi kelenjar parotis, kelenjar submandibular dan kelenjar sublingual (Dawes and Wong, 2019). Saliva mengandung unsur DNA yang dapat memperlihatkan profil bakteri rongga mulut, *candidiasis oral* dan bahan identifikasi forensik. Fungsi saliva saat ini berkembang menjadi *oral fluid biomarker*, yaitu membantu merefleksikan kondisi kesehatan tubuh, seperti status emosional, status hormonal nutrisi, metabolisme, maupun untuk mendeteksi berbagai macam penyakit (Panat *et al.*, 2013). Beberapa tahun terakhir saliva digunakan sebagai cairan diagnostik yang berisi campuran zat dan penanda biologis yang sangat kompleks (Douglas-de- *et al.*, 2019). Saliva juga menunjukkan potensi tinggi untuk memantau perkembangan penyakit periodontal (AlMoharib *et al.*, 2014).

Biomarker adalah spesies molekul yang signifikan atau kombinasi spesies dalam cairan uji seperti darah atau air liur yang unik untuk mendiagnosis keadaan fisiologis, patologis, respons farmakologis atau intervensi terapeutik (Canyon Hydro *et al.*, 2013). Deteksi penyakit mulut menggunakan saliva memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan pemeriksaan lain, seperti pemeriksaan darah, yaitu non-invasif, sehingga dapat dilakukan untuk pasien pediatrik. Metode ini juga lebih ekonomis dalam segi pengambilan sampel, pengiriman, dan penyimpanan, hasil *real-time*, mudah digunakan (tidak perlu staf medis terlatih/*phlebotomist*), beberapa sampel dapat diperoleh dengan mudah, pengumpulan dan penyaringan dapat dilakukan di rumah, risiko minimum kontaminasi silang, membutuhkan lebih sedikit manipulasi selama prosedur diagnostik, serta tes skrining tersedia di pasaran (Malathi, Mythili and Vasanthi, 2014).

Biomarker telah banyak terdapat di dalam saliva, yaitu yang mengandung berbagai protein unik meliputi bakteri, produk bakteri, enzim, mediator inflamasi, modifikasi respon *host* (immunoglobulin, sitokin) dan produk kerusakan jaringan (telopeptida kolagen, osteokalsin, proteoglikan, fragmen fibronektin) (Hamzah, 2011). Saliva juga memiliki peran memberikan gambaran inflamasi dan sebagai spesimen pengukur inflamasi pada penyakit periodontal (Kusuma, Nila.2015).

Penyakit gingivitis diawali dengan proses kerusakan jaringan yang dimulai dari akumulasi biofilm yang berisi massa bakteri di gigi atau di bawah gingiva margin. Kerusakan jaringan terjadi karena interaksi kompleks antara bakteri dengan sistem imun sel *host*, serta hubungan kompleks *sitokin*, *prostaglandin*, *reactive oxygen* spesies, enzim proteolitik dan zat toksin yang dilepaskan bakteri plak dental. Gingivitis yang tidak mendapat perawatan, pada akhirnya dapat berkembang menjadi periodontitis pada sekelompok individu. Respon *host* berkontribusi terhadap berbagai kerentanan yang mempunyai peran penting dalam menentukan perkembangan lesi inflamasi. Pada tingkat sel, paparan produk bakteri dan *lipopolysaccharide* menimbulkan aktivasi monosit atau

makrofag yang menstimulus sekresi sitokin dan mediator inflamasi seperti *IL-1*, *IL-6* dan *MMPs* (Lai, 2013).

Sitokin dan enzim inflamasi ini dapat dideteksi dalam cairan *oral*. *MMP-8* merupakan MMP kolagenolitik utama yang terdeteksi pada jaringan gingiva dan cairan *oral* yang dapat menjadi *biomarker* periodontal yang dapat diukur. Sumber seluler utama *MMP-8* adalah *neutrofil polimorfonuklear* (PMN), dapat juga diproduksi oleh berbagai sel non-PMN seperti fibroblas gingiva, sel endotel, sel epitel, sel plasma, makrofag, dan osteoblast. *MMP-8* telah dikaitkan dengan diagnosis penyakit periodontal, keparahan peradangan periodontal, perkembangan dan tindak lanjut pengobatan (Fitri *et al.*, 2019).

Penyakit periodontitis diawali dengan faktor kerentanan *host/inang* sangat berperan dalam proses terjadinya penyakit periodontal yang lebih meluas. *Host/inang* yang tidak adekuat dalam menghancurkan bakteri dapat menyebabkan kerusakan jaringan periodontal (Kaczor-Urbanowicz *et al.*, 2017). Tahap kerusakan jaringan periodontal merupakan tahap transisi dari gingivitis ke periodontitis. Sistem imun berusaha menjaga *host/inang* dari infeksi ini dengan mengaktifkan sel imun seperti *neutrofil*, limfosit dan makrofag. Makrofag distimulasi untuk memproduksi sitokin *MMPs* (*matriks metalloproteinase*) dan *prostaglandin* (seperti *PGE2*). Sitokin *MMPs* (*matriks metalloproteinase*) dengan konsentrasi tinggi pada jaringan akan merusak serat kolagen, mengganggu jaringan gingiva yang normal dan menghasilkan kerusakan pada apparatus periodontal. *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (*TNF- α*) juga berfungsi untuk menghambat sintesis kolagen tulang (Lai, 2013).

Sitokin *PGE2* menstimulasi osteoklas untuk meresorpsi tulang alveolar. Kehilangan serat kolagen menyebabkan *epitel junctional* berproliferasi dan merusak jaringan membran basal sehingga sel epitel terlepas sepanjang permukaan akar gigi. Sulkus gingiva akan meluas secara apikal dan pada tahap ini sulkus gingiva akan berubah menjadi *pocket* periodontal yang merupakan tanda khas penyakit periodontal (periodontitis) (Giannobile, 2012). *C-telopeptide pyridinoline cross-links of type I collagen* (*ICTP*) *biomarker* yang berguna sebagai penanda spesifik perombakan tulang dan akan meningkat saat pasien mengalami periodontitis. Konsentrasi *ICTP* lebih tinggi pada kelompok dengan sehat (Lorenzo-Pouso *et al.*, 2018). *Alkali phosphatase* (*ALP*) adalah enzim intraseluler. Jika enzim ini meningkat pada air liur, dapat ditentukan adanya peradangan dan kerusakan jaringan sehat (Prakash *et al.*, 2016).

Sehubungan dengan terdapatnya *biomarker* penyakit periodontal pada saliva, maka penulis tertarik dan ingin mereview artikel-artikel yang membahas tentang *biomarker* penyakit periodontal pada saliva dalam bentuk *scoping review*. Sepengetahuan penulis belum ditemukan publikasi yang membahas *biomarker* penyakit periodontal pada saliva dalam bentuk *scoping review*.

B. METODE PENELITIAN

Kriteria Artikel

- 1) Kriteria Inklusi
- 2) Kriteria eklusi

Sumber Informasi

Sumber informasi yang di dapatkan berasal dari berbagai sumber baik dari mesin pencarian database melalui *database* elektronik nasional.

Strategi Pencarian

Strategi pencarian artikel pada *scoping review* ini menggunakan kata kunci penelitian dan memasukkan kombinasi *AND/OR* di dalam pencarian *database* dengan kata kunci

Proses Seleksi Artikel

Proses seleksi artikel menggunakan 4 *database* yaitu *PubMed*, *Science Direct*, *Wiley Online Library* dan *Google Scholar* dengan menggunakan *keyword* dan *query* yang telah ditentukan. Tahap kedua, yaitu artikel akan dilakukan penyaringan berdasarkan tahun 2011-2021. Tahap ketiga, dilakukan penyaringan kembali dengan menyaring *abstract* dan *full text*. Tahap keempat, hasil penyaringan dari *abstract* dan *full text* dilakukan penyaringan kembali berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi pada artikel, serta mengeluarkan artikel yang tidak relevan dan penjelasan tidak sesuai

dengan topik *scoping review*. Hasil dari penyaringan tersebut merupakan artikel yang relevan untuk dijadikan sumber bukti.

Ekstraksi Data

Ekstraksi data artikel dilakukan dengan memasukkan beberapa variabel, seperti nama penulis, tahun terbit artikel, penerbit, judul artikel, metode penelitian dan hasil penelitian (Latifah and Ritonga, 2020).

Item Data

Item data adalah daftar dan definisi variabel penelitian yang datanya diambil dari setiap artikel yang di *review*. *Item data* berisi nama penulis, tahun terbit artikel, penerbit, judul artikel, metode penelitian dan hasil penelitian dari artikel yang dipaparkan dalam tabel (Wahono, 2011).

C. HASIL PENELITIAN

Hasil Seleksi Sumber Bukti

Hasil seleksi sumber bukti yang didapat adalah 18 artikel. Proses pencarian artikel dan seleksi artikel terdiri dari beberapa tahap. Tahap pertama, adalah melakukan pencarian awal pada *database PubMed, Science Direct, Wiley Online Library* dan *Google Scholar* dengan menggunakan *final keyword* dan *query* yang telah ditentukan. Proses pencarian tersebut didapatkan 601 artikel dari *Pubmed*, 1.130 dari *Science Direct*, 1.789 dari *Wiley Online Library* dan 20.400 artikel dari *Google Scholar*. Total keseluruhan artikel dari keempat *database* sebanyak 23.920 artikel dan dilakukan penyaringan duplikasi diperoleh 115 artikel ganda, proses seleksi menggunakan *software* yaitu *Mendeley*.

Karakteristik Sumber Bukti

Karakteristik sumber bukti merupakan data pada artikel yang masuk dalam kriteria inklusi diurutkan didalam tabel. Karakteristik 18 artikel yang telah didapatkan, yaitu berdasarkan tahun publikasi 2011 artikel yang terbit terdapat 16,6%, artikel yang diterbitkan pada tahun 2013-2015 terdapat 27,5%, artikel yang diterbitkan pada tahun 2016-2017 terdapat 44,4% dan artikel yang terbit tahun 2020-2021 terdapat 11,1%. Berdasarkan jenis publikasi terdapat 61,05% artikel berjenis *original paper* dan 38,85% berjenis *grey literature*. Berdasarkan lokasi penelitian terdapat 55,5% artikel berasal dari Amerika dan 16,65% artikel berasal dari India, 5,55% artikel berasal dari Bangladesh, 5,55% artikel berasal dari Indonesia, 11,1% artikel berasal dari China dan 5,55% artikel berasal dari Arab Saudi. Artikel menggunakan 82,5% bahasa Inggris dan 5,55% bahasa Indonesia. Karakteristik sumber bukti pada *scoping review* ini.

Hasil dari Setiap Sumber Bukti

Hasil dari setiap sumber bukti akan menyajikan data dan informasi yang relevan dan berhubungan dengan rumusan masalah dan tujuan *scoping review* (Tricco *et al.*, 2018). Data tersebut didapatkan dari 18 artikel yang di *review*. Untuk hasil dari setiap sumber bukti pada *scoping review* ini

Sintesis Hasil

Sintesis hasil mencakup deskripsi tema yang berkaitan dengan rumusan masalah dan tujuan *scoping review* (Peters *et al.*, 2015). Tema tersebut diidentifikasi menggunakan *thematic analysis*. Salah satu cara untuk menganalisis data dengan tujuan mengidentifikasi atau menentukan tema melalui data yang telah dikumpulkan oleh penulis merupakan pengertian dari *thematic analysis* (Heriyanto, 2018). Penulis mengidentifikasi beberapa tema dalam *literature* yang terkait dengan rumusan masalah dan tujuan *scoping review*, yaitu macam-macam *biomarker* penyakit periodontal pada saliva dan keuntungan *biomarker* penyakit periodontal.

Macam-macam Biomarker penyakit periodontal pada saliva

Menurut penelitian Kinney dan Korte 2016, telah didapatkan macam-macam *biomarker* saliva pada penyakit periodontal, yaitu :

- a) Inflamasi

Interleukin-1 β berfungsi sebagai stimulator inflamasi yang kuat dengan perkembangan penyakit periodontal. *Interleukin-6* berfungsi untuk mengatur respon imun, inflamasi, merangsang diferensiasi osteoklas dan biasanya kadarnya akan meningkat pada penyakit periodontal. Peningkatan kadar *interleukin-6* saliva telah berkorelasi dengan adanya gingivitis dan terdapat pada individu dengan periodontitis dibandingkan dengan subyek sehat. *Macrophage Inflammatory Protein-1 α* (MIP-1 α) berfungsi sebagai sintesis dan distribusi sitokin proinflamasi. Peningkatan konsentrasi MIP-1 α terjadi pada saliva sehingga berhubungan dengan penyakit periodontal. *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- α) berfungsi untuk menghambat sintesis kolagen tulang dan menginduksi kolagen (Korte and Kinney, 2016).

b) Degradasi Jaringan Ikat

Matriks Metaloproteinase-8 (MMP-8) berfungsi untuk mendegradasi kolagen interstisial. Biasanya pada penderita penyakit periodontal proteinase sering ditemukan. *Matriks Metaloproteinase-9* (MMP-9) berfungsi untuk mendegradasi protein matriks ekstraseluler sebagai mediator kerusakan jaringan dan respon imun pada penyakit periodontal. *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1* (TIMP-1) berfungsi sebagai inhibitor *matriks metalloproteinase-8* dan aktivitas kolagen. TIMP-1 terjadi penurunan kadar pada penderita penyakit periodontal. *Aspartat Aminotransferase* biasanya dilepaskan selama terjadi kerusakan atau kematian sel dan terjadi peningkatan level selama perkembangan penyakit periodontal. *Alkali Phosphatase* berfungsi pada proses kalsifikasi, penanda jika terjadinya kerusakan pada jaringan yang sehat dan akan meningkat pada penyakit periodontal (Korte and Kinney, 2016a).

c) Resorpsi Tulang Alveolar

Osteoprotegerin berfungsi secara kompetitif menghambat diferensiasi dan aktivitas osteoklas. *Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen* (ICTP) berfungsi untuk mendegradasi kolagen. Selama perkembangan penyakit periodontal serum ini dilepaskan (Korte and Kinney, 2016a).

d) Bakteri Patogen

Aggregatibacter actinomycetemcomitans, bakteri patogen ini diduga terkait dengan penyakit periodontitis kronis dan agresif serta memiliki potensi lebih besar untuk terkena penyakit periodontal. *Porphyromonas gingivalis*, prevalensi tinggi pada penyakit periodontal khususnya penyakit periodontitis. Peningkatan prediktabilitas terjadi dengan *alkaline aminotransferase* dan *biomarker* inflamasi *IL-1 β* , *IL-8* dan *MMP-8*. *Prevotella intermedia*, terdapat peningkatan signifikan pada penderita penyakit periodontal dan sering pada penderita gingivitis. *Tannerella forsythia*, prevalensi tinggi pada penderita periodontitis kronis. Peningkatan prediktabilitas dengan *biomarker* inflamasi *IL-1 β* , *IL-8* dan *MMP-8*. *Treponema denticola*, prevalensi tinggi terjadi pada penyakit periodontal dan peningkatan terjadi jika disertai oleh *biomarker* inflamasi (Korte and Kinney, 2016). *Biomarker* penyakit periodontal pada saliva.

PEMBAHASAN

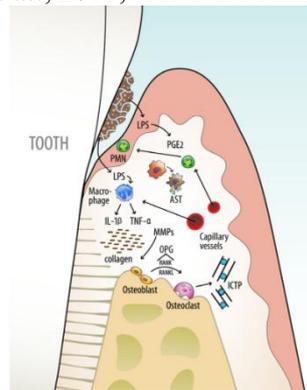
Gingivitis memiliki tanda inflamasi lesi awal (*initial Lesion*) yaitu jaringan gingiva akan merespon akumulasi dari plak mikroba dalam 2-4 hari. Ciri-ciri respon awal inflamasi pada gingivitis tahap awal adalah bertambahnya cairan krevikular gingiva atau *gingival crevicular fluid* (GCF) dan pertambahan jumlah dari neutrofil (PMN). PMN akan bermigrasi dari *junctional epithelium* ke sulkus gingiva dan menjadi eksudat dalam GCF. Selain itu, terjadi kerusakan pada serat kolagen perivaskular akibat deposisi fibrin. Lesi dini (*early lesion*) Fase ini berkembang dalam 4-10 hari, di mana gingivitis mengalami transisi dari fase dominan infiltrasi neutrofilik menjadi infiltrasi limfositik. Progresi penyakit pada tahap ini memasuki tahap inflamasi kronis yang memiliki karakteristik infiltrasi dominan dari sel limfosit T dan sel mononuklear, yang disertai dengan perubahan patologis dari sel fibroblast. Lesi mapan (*established lesion*) berkembang dalam 2-3 minggu.

Tahap ini didominasi oleh sel limfosit B yang teraktivasi dan diikuti oleh kehilangan matriks jaringan ikat pada gingiva marginal, tetapi tidak ada kehilangan tulang. Sejumlah PMN akan berlanjut untuk bermigrasi melalui *junctional epithelium* dan pembentukan *pocket* gingiva mulai

terjadi. Secara klinis, lesi akan bermanifestasi sebagai gingivitis sedang hingga parah. Gingivitis pada tahap ini dapat stabil dalam waktu beberapa bulan hingga tahun, atau dapat berkembang menjadi *advanced lesion* yang lebih merusak. Secara klinis, tahap *initial*, *early*, dan *established lesion* adalah manifestasi dari gingivitis (AlMoharib *et al.*, 2014).

Periodontitis memiliki tanda awal inflamasi yaitu *pocket* periodontal yang dibiarkan tanpa pengobatan akan mengakibatkan terjadinya resorpsi tulang alveolar dan kehilangan perlekatan tulang alveolar. Periodontitis merupakan Lesi lanjut (*advanced lesion*) Pada tahap ini, kerusakan jaringan gingiva terus berlanjut disertai dengan dominasi dari sel plasma, diikuti oleh kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar. *Advanced lesion* adalah manifestasi dari periodontitis (AlMoharib *et al.*, 2014).

Rasio jumlah RANKL dan OPG bertambah seiring bertambahnya aktivitas inflamasi, dan *neutrofil* teraktivasi mengekspresikan bertambahnya RANKL berikatan dengan membran dan dapat merangsang osteoklastogenesis jika jumlahnya mencukupi menempel di tulang, sedangkan sitokin anti inflamasi IL-10 (diproduksi oleh Tregs), *Interferon/IFN* (diproduksi oleh sel Th1) serta IL-4 dan IL-13 (diproduksi oleh sel Th2) dapat menekan osteoklastogenesis. Jika proses ini berlanjut maka inflamasi terus meluas ke dalam jaringan dan menyebabkan rusaknya serabut dento gingiva dan puncak tulang alveolar, *epitel junction* migrasi ke apikal dan terbentuk *pocket* periodontal disertai edema jaringan ikat, dilatasi pembuluh darah, trombosis dan akhirnya inflamasi menyebar ke puncak tulang alveolar dan menyebabkan resorpsi tulang alveolar. Kondisi inflamasi ini disebut sebagai periodontitis. Pada kasus yang parah dapat terjadi supurasi dan gigi menjadi goyang. Dapat dilihat pada (gambar 4.1) (Sexton *et al.*, 2011; Korte and Kinney, 2016; Penteadó *et al.*, 2020).



Gambar 1 Peran mediator molokuler pada penyakit periodontal (Korte and Kinney, 2016)

Menurut penelitian yang dihasilkan oleh Rhidi Narang dkk (2013), saliva adalah cairan oral yang berasal dari cairan ludah mayor dan minor yang telah digunakan dalam beberapa tahun terakhir sebagai cairan diagnostik. Saliva dikatakan sebagai “cermin tubuh” karena merupakan indikator kesehatan yang tidak hanya di rongga mulut tetapi bisa di seluruh tubuh (Narang *et al.*, 2013). Saliva juga lebih rentan terhadap akumulasi plak yang dapat menyebabkan penyakit gingivitis atau periodontitis. Saliva juga mudah ditangani selama prosedur diagnostik daripada darah karena pada saat pengambilan sampel saliva tidak akan menggumpal sehingga akan memudahkan pekerjaan. (Zhang *et al.*, 2016). Manfaat yang diperoleh dari saliva sebagai *biomarker* yaitu sebagai sarana deteksi dini dan *screening* penyakit di antaranya mengetahui perkembangan karies dan penyakit periodontal (Lesmana, Tjahajawati and Lubis, 2016).

D. PENUTUP

Berdasarkan hasil *review* dari 18 artikel didapatkan bahwa terdapat *Biomarker* penyakit periodontal pada saliva, *biomarker* untuk inflamasi adalah *IL-1β* dan *IL-6*, *biomarker* untuk jaringan ikat yang terdegradasi adalah *MMP-8*, *MMP-9*, *TIMP-1*, *Aspartat Aminotransferase* dan *Alkali Phosphatase*. Sedangkan *prostaglandin* (*PGE2*), *Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen* (*ICTP*) dan *TNF-α* merupakan *biomarker* untuk meresorpsi tulang alveolar.

E. UCAPAN TERIMA KASIH

Perkenankanlah penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan ikhlas kepada Ibu drg. Maulida Hayati, M.Kes., selaku pembimbing I dan Ibu drg. Fauzia Nilam Orienty, MDS., selaku pembimbing II. Tak lupa juga penulis mengucapkan terima kasih kepada orang tua yang senantiasa memberikan dukungan moril dan materil, teman-teman yang selalu membantu dan semua pihak yang berkontribusi dalam proses pembuatan skripsi ini.

F. DAFTAR PUSTAKA

1. AlMoharib, H. S. *et al.* (2014) 'Oral fluid based biomarkers in periodontal disease: part 1. Saliva.', *Journal of international oral health : JIOH*, 6(4), pp. 95–103.
2. Buzalaf, M. A. R. *et al.* (2020) 'Saliva as a diagnostic tool for dental caries, periodontal disease and cancer: is there a need for more biomarkers?', *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 20(5), pp. 543–555. doi: 10.1080/14737159.2020.1743686.
3. Canyon Hydro *et al.* (2013) 'We are IntechOpen , the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 %', *Intech*, 32(July), pp. 137–144.
4. Dawes, C. and Wong, D. T. W. (2019) 'Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health', *Journal of Dental Research*, 98(2), pp. 133–141. doi: 10.1177/0022034518816961.
5. Dietrich, T. *et al.* (2013) 'The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease', *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14), pp. S70–S84. doi: 10.1111/jcpe.12062.
6. Douglas-de-, D. W. *et al.* (2019) 'Periodontal disease , peri-implant disease and levels of salivary over 5 years Abstract', *J Appl Oral Sci*, 27, pp. 1–7.
7. Dye, B. A. (2017) 'The Global Burden of Oral Disease: Research and Public Health Significance', *Journal of Dental Research*, 96(4), pp. 361–363. doi: 10.1177/0022034517693567.
8. Fitri, H. *et al.* (2019) 'Efek Pemberian Zink Pasca Scaling Root Planning Terhadap Kadar Mmp-8 Saliva Pada Pasien Gingivitis', *B-Dent: Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah*, 6(2), pp. 132–141. doi: 10.33854/jbd.v6i2.268.
9. Frencken, J. E. *et al.* (2017) 'Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review', *Journal of Clinical Periodontology*, 44, pp. S94–S105. doi: 10.1111/jcpe.12677.
10. Giannobile, W. V. (2012) 'Salivary diagnostics for periodontal diseases', *Journal of the American Dental Association*, 143(October), pp. 6S–11S. doi: 10.14219/jada.archive.2012.0341.
11. Hamzah, Z. (2011) 'Saliva as a future potential predictor for various periodontal diseases', *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, 44(2), p. 77. doi: 10.20473/j.djmk.v44.i2.p77-81.
12. Heriyanto, H. (2018) 'Thematic Analysis sebagai Metode Menganalisa Data untuk Penelitian Kualitatif', *Anuva: Jurnal Kajian Budaya, Perpustakaan, dan Informasi*, 2(3), pp. 317–324. doi: 10.14710/ANUVA.2.3.317-324.
13. Kaczor-Urbanowicz, K. E. *et al.* (2017) 'Saliva diagnostics – Current views and directions', *Experimental Biology and Medicine*, 242(5), pp. 459–472. doi: 10.1177/1535370216681550.
14. Kemenkes RI (2018) *Laporan Nasional, Kementerian Kesehatan RI*.
15. Korte, D. L. and Kinney, J. (2016a) 'Personalized medicine: An update of salivary biomarkers for periodontal diseases', *Periodontology 2000*, 70(1), pp. 26–37. doi: 10.1111/prd.12103.
16. Korte, D. L. and Kinney, J. (2016b) 'Personalized medicine: An update of salivary biomarkers for periodontal diseases', *Periodontology 2000*, 70(1), pp. 26–37. doi: 10.1111/PRD.12103.
17. Kusuma, Nila. 2015. *Patologi dan Fisiologi Saliva*. Padang. Andalas University Press.
18. Lai, J. Y. (2013) 'Diagnosis of Periodontal Diseases', *Comprehensive Preventive Dentistry*, pp. 43–60. doi: 10.1002/9781118703762.CH3.
19. Latifah, L. and Ritonga, I. (2020) 'Systematic Literature Review (SLR): Kompetensi Sumber Daya Insani Bagi Perkembangan Perbankan Syariah Di Indonesia', *Al Maal: Journal of Islamic Economics and Banking*, 2(1), p. 63. doi: 10.31000/almaal.v2i1.2763.

20. Lesmana, D., Tjahajawati, S. and Lubis, V. T. (2016) 'Saliva Sebagai Biomarker Potensial Diagnostik (Saliva As a Potential Diagnostic of Biomarker of', *Dentika Dental Journal*, 19(2), pp. 160–167.
21. Lorenzo-Pouso, A. I. *et al.* (2018) 'Protein-Based Salivary Profiles as Novel Biomarkers for Oral Diseases', *Disease Markers*, 2018. doi: 10.1155/2018/6141845.
22. Malathi, N., Mythili, S. and Vasanthi, H. R. (2014) 'Salivary Diagnostics: A Brief Review', *ISRN Dentistry*, 2014, pp. 1–8. doi: 10.1155/2014/158786.
23. Narang, R. *et al.* (2013) 'Salivary biomarkers for periodontal diseases-A review', *Bangladesh Journal of Medical Science*, 12(3), pp. 244–249. doi: 10.3329/bjms.v12i3.15405.
24. Panat, S. R. *et al.* (2013) 'Sialochemistry – An Emerging Oral Diagnostic Tool', *Journal of Dental Sciences & Oral Rehabilitation*, (October 2013), pp. 1–3.
25. Penteadó, C. A. S. *et al.* (2020) 'Salivary protein candidates for biomarkers of oral disorders in alcohol and tobacco dependents', *Oral Diseases*, 26(6), pp. 1200–1208. doi: 10.1111/ODI.13337.
26. Peters, M. *et al.* (2015) 'The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: Methodology for JBI Scoping Reviews'.
27. Prakash, A. *et al.* (2016) 'Salivary alkaline phosphatase levels speak about association of smoking, diabetes and potentially malignant diseases?', *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 20(1), pp. 66–70. doi: 10.4103/0973-029X.180934.
28. Sexton, W. M. *et al.* (2011) 'Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment', *Journal of Clinical Periodontology*, 38(5), pp. 434–441. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01706.x.
29. Sugiyono (2012) *Memahami Penelitian Kualitatif*. Bandung: ALFABETA.
30. Sukriti, K. C., Wang, X. Z. and Gallagher, J. E. (2020) 'Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review', *Journal of Clinical Periodontology*, 47(3), pp. 289–308. doi: 10.1111/jcpe.13218.
31. Tonetti, M. S. *et al.* (2017) 'Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action', *Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), pp. 456–462. doi: 10.1111/jcpe.12732.
32. Tricco, A. *et al.* (2018) 'PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation', *Annals of internal medicine*, 169(7), pp. 467–473. doi: 10.7326/M18-0850.
33. Wahono, R. S. (2011) 'A Systematic Literature Review of Software Defect Prediction: Research Trends, Datasets, Methods and Frameworks', *Journal of Software Engineering*, 1(1), pp. 1–16. doi: 10.3923/jse.2007.1.12.
34. Xingqun, C., Xuedong, Z. and Xin, X. (2016) 'Application of saliva in disease diagnosis', *Hua xi kou qiang yi xue za zhi = Huaxi kouqiang yixue zazhi = West China journal of stomatology*, 34(6), pp. 647–653. doi: 10.7518/hxkq.2016.06.019.
35. Zhang, C. Z. *et al.* (2016) 'Saliva in the diagnosis of diseases', *International Journal of Oral Science*, 8(3), pp. 133–137. doi: 10.1038/ijos.2016.38.