

# SITOKIN

Merupakan seri protein dengan BM rendah, yang dulu dinamakan **limfokin**.

Membantu pengaturan dan perkembangan sel-sel efektor imunitas, komunikasi antar sel, dan mengarahkan fungsi efektor.

## Fungsi:

- **Autokrin:** mengikatkan diri ke sel yang membuatnya.
- **Parakrin:** mengikatkan diri ke sel di sekitarnya.
- **Endokrin:** mengikatkan diri ke sel-sel yang jauh.

## Sifat:

Pleiotropik, yaitu melepaskan berbagai aktivitas biologis dari sel-sel yang berbeda.

Sitokin yang berbeda bisa menimbulkan respon yang sama.

## Nomenklatur:

Dulu didasarkan pada aktivitas biologisnya.

Sekarang sebagian besar sitokin diberi nama interleukin (IL), meskipun sebagian masih dinamakan berdasarkan aktivitas biologisnya.

Contoh: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 dll  
tumor necrosis factor (TNF),  
interferon (IF) dll.

# Sitokin yang paling sering terlibat pada penyakit periodontal:

## ♣ IL-1:

- Terdiri atas IL- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$
- **Aktivitas biologis:**
  - memungkinkan Bergeraknya sel-sel inflamasi
  - meningkatkan resorpsi tulang
    - menstimulasi PGE<sub>2</sub> yg dilepas monosit dan fibroblas
    - menstimulasi pelepasan metaloproteinase
  - berpartisipasi dalam respon imun
  - khemotaksis netrofil dan makrofag
  - aktivasi sel-T<sub>H</sub> dan sel-NK
  - meningkatkan prokolagen fibroblas

- Levelnya pada cairan sulkular sisi yang terinflamasi adalah lebih tinggi
- Mencakup:
  - + *osteoclast activating factor/OAF* (yang menstimulasi osteoklas)
  - + *lymphocyte activating factor/LAF* (yang menstimulasi proliferasi sel-T)
- **Disekresi oleh:** monosit, makrofag, sel-B, fibroblas, netrofil, sel-sel epitel yang distimulasi oleh fagositosis, C3a, C5a dan substansi lain
- Tipe yang dominan pada periodonsium adalah *IL-1 $\alpha$* , yang disekresi oleh makrofag

## ♣ IL-2:

- Terdiri atas : IL-2 $\alpha$  dan IL-2 $\beta$
- Dulu dinamakan *T-cell growth factor* (oleh karena efeknya terhadap sel-T pengaktif mitogen/antigen)
- Aktivitas:
  - berperan dalam respon imun
  - menstimulasi aktivitas fungsional makrofag
  - memodulasi fungsi sel-NK
  - menginduksi proliferasi sel-NK
- Jumlahnya meningkat pada periodontitis
- **Disekresi oleh:** sel-T<sub>H</sub> dan sel-NK

♣ **IL-4:**

- Dulu dinamakan *T-cell derived B-cell growth factor/BCGF-1* (ok mengaktifkan sel-B)
- Mencakup : *migration inhibition factor/MIF*
- **Aktivitas :**
  - aktivasi, proliferasi dan diferensiasi sel-B
  - pertumbuhan sel-T
  - fungsi makrofag
  - pertumbuhan sel mast
  - menginduksi sintesa IgE oleh sel-B
- Jumlahnya meningkat pada periodontitis
- **Disekresi oleh:** sel- $T_H$

## ♣ IL-6:

### - Aktivitas :

- menstimulasi sel plasma memproduksi Ig
- bersama-sama IL-1 mengaktifkan produksi sel  $T_H$
- berperan dalam resorpsi tulang

### - Disekresi oleh: sel-sel $T_H$ , makrofag, monosit fibroblas dan sel-sel endotel

### - Levelnya meningkat pada gingivitis dan periodontitis (pada periodontitis lebih tinggi, paling tinggi pada periodontitis refraktori)

## ♣ IL- 8 :

### - Aktivitas:

- kemotaksis bagi netrofil
  - meningkatkan adhesi netrofil ke sel-sel endotel
  - menstimulasi aktivitas metaloproteinase matriks dari netrofil shg berperan dalam penghancuran kolagen pada periodontitis
- Jumlahnya meningkat pada p'titis, dan levelnya pada cairan sulkular penderita periodontitis lebih tinggi
- **Disekresi oleh:** monosit sbg respon terhadap LOS dan  $\text{TNF-}\alpha$



♣ **IL- 10 :**

- **Aktivitas:** menghambat kemampuan pengenalan antigen dari monosit
- **Disekresi oleh:** sel  $T_H$

♣ **IFN :**

- **Terdiri atas:**  $INF-\alpha$ ,  $INF-\beta$  dan  $INF-\gamma$
- **Merupakan glikoprotein yang diproduksi** leukosit, fibroblas dan limfosit-T
- **Aktivitas :**
  - antivirus
  - meningkatkan aktivitas makrofag, sel-T dan sel-NK
  - berperan dalam resorpsi tulang dengan jalan menghambat proliferasi dan diferensiasi progenitor osteoklas

## ♣ TNF :

- Terdiri atas: TNF- $\alpha$  dan TNF- $\beta$
- TNF- $\alpha$  diproduksi oleh makrofag setelah distimulasi oleh komponen bakteri gram (-), termasuk LPS
- TNF- $\beta$  (dulu dinamakan *lymphotoxin/LT*) diproduksi oleh sel- $T_H$
- **Aktivitas :**
  - aktivasi osteoklas dan menstimulasinya sehingga meresorpsi tulang
  - membantu adhesi leukosit ke sel2 endotel dan meningkatkan fagositosis dan kemotaksis leukosit

♣  $PGE_2$  :

- Merupakan eikosanoid vasoaktif yang diproduksi monosit dan fibroblas
- **Aktivitas:**
  - menginduksi resorpsi tulang
  - sekresi metaloproteinase matriks
- Levelnya meningkat pada periodontitis



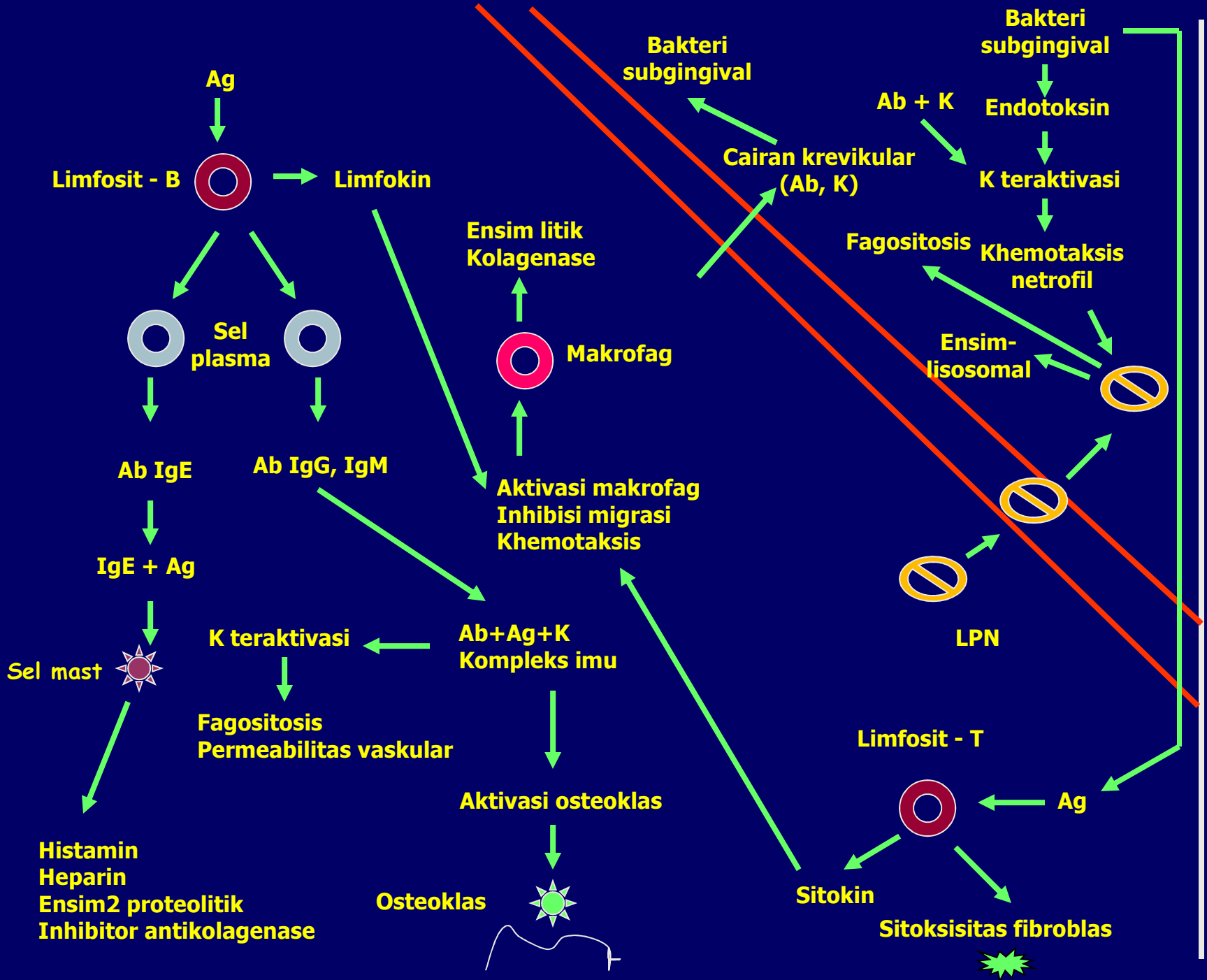
# INTERAKSI PEJAMU-BAKTERI PADA PENYAKIT PERIODONTAL

- ▶ Potensi patogenik bakteri plak adalah bervariasi antar individu dan antar sisi pada rongga mulut
- ▶ Plak dalam jumlah sedikit dapat ditolerir individu sehat tanpa menimbulkan penyakit periodontal karena adanya mekanisme pertahanan pejamu
- ▶ Keadaan sehat akan beralih menjadi keadaan sakit apabila:
  - jumlah bakteri plak meningkat secara signifikan, dan faktor virulensinya melampaui daya ambang individu
  - kemampuan pertahanan pejamu menurun

- ▶ Keterpaparan terhadap antigen bakteri pada daerah sulkus gingiva dan jaringan gingiva menginduksi respon pejamu secara sistemik maupun secara lokal
- ▶ Pada gingivitis dan periodontitis respon imunitas tersebut mempunyai fungsi protektif maupun destruktif



# G I G I



## MEKANISME KETERLIBATAN BAKTERI PATOGENIK DALAM PENYAKIT PERIODONTAL

- **Invasi**
- **Memproduksi eksotoksin**
- **Peranan kandungannya (endotoksin, komponen permukaan, komponen kapsular, dll)**
- **Memproduksi enzim**
- **Menghindar dari respon pejamu**

## Invasi

### bakteri

- *Aa* invasi melewati sel sel epitel sampai ke jaringan ikat dibawahnya
- *Pg* invasi ke sel-sel epitel

## Eksotoksin

- *Aa* dan *C. rectus* memproduksi leukotoksin yang dapat membunuh netrofil sehingga mengganggu mekanisme pertahanan anti-bakterial primer



## Kandungan sel

- Endotoksin atau LOS (d/h LPS) terdapat pada membran luar semua bakteri gram (-), yang dilepas apabila sel mati dan desintegrasi; merupakan substansi toksik yang mengaktifkan respon pejamu
- Substansi toksik seperti asam lemak, asam butirat dan asam propionat, indol, amonia dan glikan diproduksi bakteri subgingival gram (+) dan gram (-)
- Produk samping metabolisme seperti  $H_2S$ ,  $NH_3$ , dan asam lemah diproduksi Pg toksik terhadap sel

- Peptidoglikan (komponen dinding sel pada bakteri gram (+) dan gram (-)) mengaktifkan komplemen, aktivitas immunosupresif, menstimulasi resorpsi tulang, dan menstimulasi makrofag menghasilkan prostaglandin dan kolagenase
- Aa memproduksi faktor yang dapat menghambat respon imunitas terhadap dirinya atau bakteri lain



# Ensim

- Kolagenase yang diproduksi Pg dan strein Aa menghancurkan kolagen
- Proteinase dan fosfolipase A diproduksi Pg berperan dalam perusakan terhadap jaringan superfisial periodonsium
- Hialuronidase yang diproduksi bakteri mampu mengubah permeabilitas gingiva dengan jalan membiarkan proliferasi epitel penyatu ke arah apikal sepanjang permukaan akar gigi

## Menghindar dari respon pejamu

- Leukotoksin yg dihasilkan **Aa** dapat menghancurkan LPN
- Spesies **Bacteroides**, **Capnocytophaga** dan **Aa** dapat menghambat khemotaksis dan melemahkan fagositosis LPN
- Bakteri **gram (-)** dan **spirokheta** mampu mengubah fungsi limfosit dan memproduksi agen immunosupresif

- **Pg, Pi, Pm**, dan spesies **Capnocytophaga** memproduksi enzim protease yang dapat mendegradasi IgA dan IgG
- **Pg** memproduksi fibrinolisin yang dapat mengurangi kemampuan fibrin memerangkap bakteri untuk difagositosis
- **Pg** dan **Td** dapat menghambat produksi superoksida yang akan menurunkan kemampuan pejamu membunuh bakteri

# PATOGENESIS GINGIVITIS

Perkembangan penyakit berlangsung secara bertahap

Berdasarkan gambaran histopatologisnya, Page dan Schroeder membedakan gingivitis atas 3 tahap:

- ◆ Tahap inisial (*initial lesion*)
- ◆ Tahap dini (*early lesion*)
- ◆ Tahap mantap (*established lesion*)

Tahap	Pembuluh darah	Epitel penyatu dan epitel sulkular	Sel yang dominan	Penghancuran kolagen	Temuan klinis
<b>Inisial</b>	Dilatasi vas- kular Vaskulitis	Diinfiltrasi oleh LPN	LPN	Terbatas pada daerah peri- vaskular	Meningkat- nya cairan sulkular
<b>Dini</b>	Proliferasi vaskular	Diinfiltrasi oleh LPN Adanya daerah yang atrofi	Limfosi- t	Di sekeliling in-filtrat seluler menghancur- kan 70% kandungan kolagen	Eritema Pendarah- an pada probing
<b>Mantap</b>	Proliferasi vaskular di- sertai stasis darah	Sama dengan tahap mantap, na- mun lebih	Sel plasma	Penghancuran semakin ber- lanjut	Perubahan warna, besar, tekstur dsb

# PATOGENESIS PERIODONTITIS

**Gingivitis**

**Gingivitis**

**Gingivitis**



**Periodontitis**

**Periodontitis**

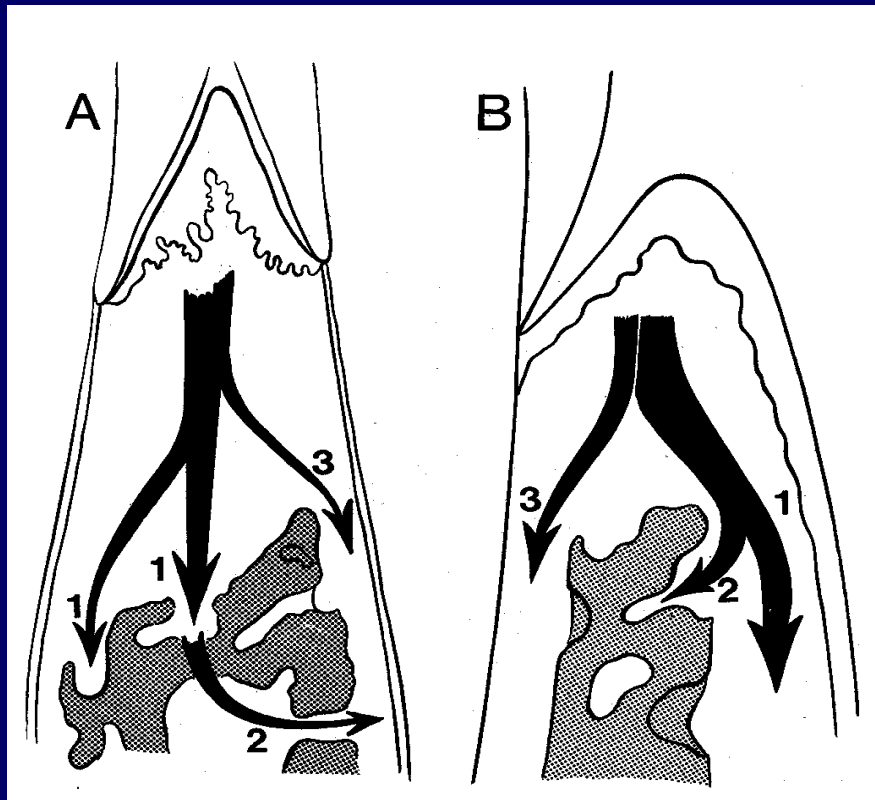


## Faktor-faktor yang memodifikasi peralihan gingivitis menjadi periodontitis :

- ◆ Potensi patogenik bakteri
- ◆ Daya tahan pejamu :
  - aktivitas imunologis
  - mekanisme yang berkaitan dengan jaringan lainnya, seperti :
    - > derajat fibrosis gingiva
    - > lebar gingiva cekat
    - > reaksi fibrogenesis dan osteogenesis disekitar lesi inflamasi

## Penjalaran inflamasi dari gingiva ke struktur periodontal pendukung :

Jalur penjalaran inflamasi tersebut penting artinya karena mempengaruhi pola destruksi tulang



- A. Interproksimal; (1) dari gingiva ke tulang alveolar, (2) dari tulang alveolar ke ligamen periodontal, (3) dari gingiva ke ligamen periodontal.
- B. Vestibular dan oral; (1) dari gingiva sepanjang periosteum luar, (2) dari periosteum ke tulang alveolar, (3) dari gingiva ke ligamen periodontal.

## Proses pembentukan saku :

1. Hancurnya serabut kolagen yang berada persis apikal dari epitel penyatu, disebabkan:

- ⇒ pengaruh kolagenase dan enzim lisosomal lain yang dilepas LPN dan makrofag
- ⇒ difagositosa fibroblas dengan cara:
  - \* menjulurkan *processus* sitoplasmiknya ke perbatasan antara ligamen periodontal dengan sementum
  - \* meresorpsi fibril kolagen yang tertanam dalam sementum dan fibril matriks sementum

2. Berproliferasinya bagian epitel penyatu ke arah apikal

## Proses resorpsi tulang :

- ♣ Berlangsung karena aktivitas :
  - \* Sel-sel tertentu
  - \* Mediator inflamasi seperti  $\text{PGE}_2$
  - \* Enzim (kolagenase, hialuronidase)
- ♣ Sel yang terlibat pada resorpsi tulang :
  - \* Osteoklas, yang menyingkirkan bahan mineral tulang
  - \* Sel mononukleus (monosit), yang berperan dalam degradasi matriks organik tulang

♣ Faktor-faktor yang dapat menstimulasi terjadinya resorpsi tulang osteoklastik :

Φ Endotoksin yang dilepas Bacteroides  
berpikmen hitam

Φ Sitokin IL-1 (*osteoclast activating factor*)

♣ Resorpsi tulang bisa juga disebabkan aksi yang berlebihan dari reaksi imunitas, dalam hal ini reaksi imun kompleks dan reaksi yang diperantarai sel

SEKIAN



Selamat  
belajar