

## Literature Review

# TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA A POTENTIAL THERAPEUTIC TARGET FOR PERIODONTITIS AND DIABETES MELLITUS

<sup>1</sup>Angela Widjaja, <sup>2</sup>Ahmad Syaify, <sup>2</sup>Hendrawati.

<sup>1</sup>Magister Ilmu Kedokteran Gigi Klinis, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Received date: November 26, 2023 Accepted date: November 4, 2023 Published date: December 23, 2023

## KEYWORDS

Diabetes mellitus, periodontitis, tumor necrosis factor-alpha



DOI : [10.46862/interdental.v19i2.7706](https://doi.org/10.46862/interdental.v19i2.7706)

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes mellitus (DM) is a systemic disease that affects many human populations in the world. One of DM's oral complications is periodontitis. The pro-inflammatory cytokine that plays a major role in the relationship between these two diseases is TNF- $\alpha$ .

**Review:** Diabetes mellitus is a systemic disease characterized by high blood glucose levels (hyperglycemia) due to inadequate insulin secretion, insulin resistance or both. Metabolic disorders caused by hyperglycemia can cause endothelial dysfunction in blood vessels. Endothelial dysfunction that occurs due to hyperglycemia can trigger an inflammatory response that can increase the progression of periodontitis. Periodontitis is a chronic inflammatory response in periodontal tissue to pathological microorganisms in dental biofilm. The periodontitis process begins with gingival inflammatory response. The initial phase of gingival inflammation is characterized by redness and bleeding on probing. Worsening inflammation will cause loss of periodontal tissue attachment and alveolar bone resorption which can lead to tooth loss. The inflammatory process that occurs in periodontitis involves pro-inflammatory cytokines that can influence insulin resistance, such as Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). Tumor necrosis factor-alpha is also a cytokine that plays a major role in the pathogenesis of diabetes mellitus, so that periodontitis and diabetes mellitus are interrelated diseases

**Conclusion:** The TNF- $\alpha$  cytokine is a potential therapy target for periodontitis and diabetes mellitus.

### Corresponding Author:

Ahmad Syaify

Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada,  
Yogyakarta, Indonesia

e-mail address: [ahmad.syaify@ugm.ac.id](mailto:ahmad.syaify@ugm.ac.id)

How to cite this article: Widjaja A, Syaify A, Hendrawati. TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA A POTENTIAL THERAPEUTIC TARGET FOR PERIODONTITIS AND DIABETES MELLITUS. Interdental Jurnal Kedokteran Gigi (IJKG). 2023;19(2):148-57. <https://doi.org/10.46862/interdental.v19i2.7706>

Copyright: ©2023 **Angela Widjaja** This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License. Authors hold the copyright without restrictions and retain publishing rights without restrictions.

# TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA: TARGET TERAPI POTENSIAL UNTUK PERIODONTITIS DAN DIABETES MELITUS

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit sistemik yang banyak diderita oleh populasi manusia di dunia. Salah satu komplikasi rongga mulut pada penderita DM adalah periodontitis. Sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam hubungan kedua penyakit tersebut adalah TNF- $\alpha$ .

**Tinjauan:** Diabetes melitus merupakan penyakit sistemik dengan karakteristik kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) akibat sekresi insulin yang inadekuat, resistensi insulin atau keduanya. Gangguan metabolik yang disebabkan oleh kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan disfungsi endotel pada pembuluh darah. Disfungsi endotel yang terjadi akibat hiperglikemia dapat memicu respon inflamasi sehingga dapat meningkatkan progresivitas penyakit periodontitis. Periodontitis merupakan respon inflamasi kronis pada jaringan periodontal terhadap mikroorganisme patologis yang ada di biofilm gigi. Proses periodontitis diawali dengan respon inflamasi pada gingiva. Fase awal inflamasi gingiva ditandai warna kemerahan dan *bleeding on probing*. Inflamasi yang semakin parah akan menyebabkan hilangnya perlekatan jaringan periodontal dan resorpsi tulang alveolar yang dapat menyebabkan kehilangan gigi. Proses inflamasi pada periodontitis melibatkan sitokin-sitokin proinflamasi yang dapat mempengaruhi resistensi insulin, seperti Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). Tumor nekrosis factor-alpha juga merupakan salah satu sitokin yang berperan penting dalam proses patogenesis penyakit diabetes melitus, sehingga periodontitis dan diabetes melitus merupakan penyakit yang saling berkaitan.

**Simpulan:** Sitokin TNF- $\alpha$  merupakan target potensial untuk terapi periodontitis dan diabetes melitus.

**KATA KUNCI:** diabetes melitus, Periodontitis, tumor nekrosis factor-alpha

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit sistemik dengan prevalensi mencapai lebih 10,5% di dunia pada tahun 2021 dan diestimasi akan mengalami peningkatan menjadi 12,2% pada tahun 2045.<sup>1</sup> Penyakit ini ditandai dengan kadar glukosa darah yang meningkat (hiperglikemia) akibat sekresi insulin yang inadekuat, resistensi insulin, atau keduanya.<sup>2</sup> Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) merupakan kelainan autoimun akibat kerusakan sel beta pankreas dan menyebabkan defisiensi insulin absolut. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan kelainan metabolik karena kombinasi dari rusaknya sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan ketidakmampuan jaringan untuk merespon insulin dengan kombinasi faktor risiko antara genetik, metabolik dan lingkungan.<sup>3</sup> Salah satu manifestasi oral DM adalah periodontitis. Penderita dengan DM tidak terkontrol cenderung mengalami kerusakan periodontal yang lebih parah daripada individu dengan DM terkontrol.<sup>4</sup>

Periodontitis merupakan respon inflamasi kronis pada jaringan periodontal gigi akibat mikroorganisme tertentu.<sup>5</sup> Kasus periodontitis di Indonesia hampir 74,1% menurut data RIKESDAS tahun 2018.<sup>6</sup> Penyakit

periodontal ditandai dengan adanya respon inflamasi kronis pada jaringan periodontal terhadap mikroorganisme patologis di dalam biofilm gigi. Inflamasi jaringan periodontal yang semakin parah dapat mengakibatkan kerusakan jaringan penyangga gigi dan dapat menyebabkan kehilangan gigi. Kondisi sistemik dari individu dapat mempengaruhi sistem imun tubuh dalam merespon biofilm yang terbentuk.<sup>5</sup>

Kondisi hiperglikemia pada penderita periodontitis disertai diabetes melitus mengakibatkan perubahan vaskular dalam tubuh. Migrasi dan aktivitas fagositosis mononuklear dan sel PMN di jaringan periodontal akan meningkat sehingga inflamasi menjadi lebih progresif. Kondisi ini meningkatkan pelepasan mediator inflamasi seperti Prostaglandin E2 (PGE2), TNF- $\alpha$  dan *Interleukin* (IL)-1.<sup>7</sup> *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  merupakan sitokin proinflamasi yang memiliki peran dalam kerusakan jaringan periodontal dan diekspresikan oleh makrofag, fibroblas, osteoblas, osteoklas, sel ligamen periodontal, keratinosit, dan neutrofil ketika terjadi inflamasi.<sup>8</sup> Kadar TNF- $\alpha$  di jaringan periodontal secara berlebihan akan merangsang sintesis matriks metaloproteinase (MMPS) sehingga terjadi degradasi matriks ekstraseluler gingiva.<sup>9</sup>

Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  juga mampu menghambat persinyalan insulin melalui fosforilasi serin sehingga TNF- $\alpha$  merupakan molekul penting dalam resistensi insulin perifer pada kasus DMT2.<sup>10,11</sup> Ekspresi TNF- $\alpha$  pada inflamasi periodontal akan nampak pada lapisan granulosum, spinosum, dan basal dari epitel permukaan serta lamina propria gingiva.<sup>12</sup>

Perawatan bidireksional antara periodontal dan diabetes melitus dapat diatasi dengan menargetkan sitokin yang berperan penting pada proses patogenesis kedua penyakit ini. Tujuan penulisan naskah ini adalah untuk membahas tentang sitokin TNF- $\alpha$  sebagai target potensial untuk terapi periodontitis disertai diabetes melitus. Studi *in vivo*, *in vitro*, dan studi klinis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikutsertakan dalam literatur.

## TINJAUAN

Periodontitis merupakan respon inflamasi kronis terhadap mikroorganisme patologis yang ada di biofilm gigi dan menyebabkan kerusakan progresif jaringan penyangga gigi.<sup>5</sup> Periodontitis kronis merupakan jenis periodontitis yang paling sering ditemui.<sup>13</sup> Penyakit ini diawali dengan pembentukan biofilm pada rongga mulut yang mengandung berbagai mikroorganisme yang menyebabkan inflamasi gingiva. Inflamasi ditunjukkan dengan adanya perbesaran gingiva dan perdarahan saat *probing* (BOP). Periodontitis juga disebabkan kondisi sistemik dari individu yang dapat mengganggu sistem imun tubuh dalam merespon biofilm yang terbentuk.<sup>5</sup> Periodontitis ditandai dengan adanya kerusakan tulang alveolar. Sel-sel regulator inflamasi seperti makrofag berperan dalam proses ini.<sup>14</sup> Makrofag bertanggung jawab atas produksi dan sekresi sitokin seperti IL-1 $\beta$ , IL-23, dan IL-6, TNF, dan enzim MMPs. Sitokin banyak dijumpai selama proses osteoklastogenesis tulang alveolar dan destruksi kolagen (komponen penyusun utama pada jaringan periodontal).<sup>15</sup>

Periodontitis kronis diawali dengan disbiosis atau ketidakseimbangan mikrobiota rongga mulut akibat pembentukan biofilm yang mengandung kolonisasi bakteri anaerob seperti *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia* dan *Porphyromonas gingivalis* pada daerah

subgingiva.<sup>16,17,18</sup> Spesies gram negatif anaerobik yang ada pada subgingiva dengan struktur dinding sel yang mengandung lipopolisakarida (LPS) aktif berperan dalam induksi reaksi inflamasi pada gingiva dan menyebabkan kerusakan jaringan periodontal.<sup>14</sup> Akumulasi bakteri akan memicu respon imun bawaan dari *host* dan menyebabkan terjadinya inflamasi sebagai pertahanan fisiologis tubuh.<sup>18</sup> Inflamasi akut akan diawali dengan perekrutan sel-sel seperti neutrofil, makrofag dan limfosit ke lokasi inflamasi melalui produksi sitokin dan kemokin (seperti *Interferon* (IFN)- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-17 dan TNF) sebagai respon awal akumulasi bakteri.<sup>14,19,20</sup> Respon imun bawaan ditunjukkan dengan adanya tanda-tanda peradangan akut seperti gingiva kemerahan, perdarahan dan pembengkakan gingiva.<sup>18</sup>

Lesi awal penyakit periodontal yang berlanjut menyebabkan antigen bakteri diproses dan dipresentasikan oleh sel limfosit, makrofag dan dendritik. Limfosit akan berevolusi menjadi limfosit T dan limfosit B untuk mengenali patogen ekstraseluler dan intraseluler.<sup>21</sup> Limfosit T (sel T) akan berperan dalam kekebalan yang terlibat dalam pertahanan *host* dan pengendalian perkembangan inflamasi, sedangkan limfosit B (sel B) akan berperan dalam sistem kekebalan adaptif dalam mensekresi antibodi terhadap patogen periodontal, mempresentasikan antigen dan mengeluarkan sitokin. Aktivasi sel T dan sel B akan menginduksi produksi *receptor activator of nuclear factor  $\kappa$  B -Ligand* (RANKL).<sup>22</sup> *Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$  B -Ligand* berperan dalam diferensiasi, fungsi dan kelangsungan hidup osteoklas.<sup>23</sup> Sitokin seperti IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  dapat meningkatkan regulasi ekspresi RANKL dalam sel periodontal akan meningkatkan pembentukan osteoklas sehingga menyebabkan kerusakan periodontal.<sup>24</sup>

Diabetes melitus merupakan penyakit sistemik dengan kadar glukosa darah melebihi batas normal (hiperglikemia). Tanda utama DM meliputi kadar glukosa darah sewaktu (GDS) lebih dari 200 mg/dL dan glukosa darah puasa (GDP) lebih dari 126 mg/dL.<sup>3</sup> Sekresi insulin yang inadekuat, resistensi insulin atau keduanya dapat menyebabkan hiperglikemia pada pasien diabetes melitus.<sup>2</sup> *American Diabetes Association* (2015)

menyebutkan ada dua macam tipe mayor diabetes melitus, yaitu DMT1 dan DMT2.<sup>25</sup> Diabetes melitus tipe 1 terjadi ketika sel- $\beta$  pankreas rusak dan menyebabkan defisiensi insulin absolut. Diabetes melitus tipe 2 terjadi karena kerusakan sekresi insulin dan/atau ketidakmampuan jaringan merespon insulin sehingga terjadi resistensi insulin.<sup>3</sup>

Kondisi hiperglikemia pada diabetes menyebabkan disfungsi respon imun, seperti disfungsi makrofag, *Natural Killer (NK) cell*, dan neutrofil. Hal ini menyebabkan kegagalan dalam pengendalian penyebaran patogen yang menyerang penderita diabetes, sehingga tubuh penderita menjadi lebih rentan terkena infeksi.<sup>26</sup> Hiperglikemia yang terjadi akibat abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein juga meningkatkan terbentuknya *advanced glycation end products (AGEs)*.<sup>27</sup> *Advanced glycation end products* banyak ditemukan pada matriks ekstraseluler dan memodifikasi interaksi matriks-matriks dan matriks-sel yang menyebabkan kematian sel, diferensiasi sel, atau penurunan adhesi sel dan migrasi sel.<sup>28</sup> Interaksi AGE dengan reseptor selulernya, yang dikenal sebagai RAGE, berperan penting dalam patogenesis komplikasi diabetes melitus.<sup>29</sup> Interaksi AGE-RAGE secara langsung meningkatkan aktivasi oksidase *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)*, mengaktifkan *Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)*, dan menyebabkan peningkatan pembentukan *reactive oxygen species (ROS)*.<sup>30</sup> Peningkatan produksi ROS akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif dan mengarah pada beberapa perubahan seluler.<sup>31</sup> Stres oksidatif pada penderita diabetes melitus menyebabkan disfungsi endotel pada pembuluh darah.<sup>32</sup> Disfungsi endotel memicu kondisi proinflamasi, protrombotik, dan vasokonstriksi.<sup>33</sup>

Salah satu komplikasi pada rongga mulut pada diabetes melitus adalah penyakit periodontal.<sup>7</sup> Mediator inflamasi, seperti IL-1, IL-6, IL-17, dan TNF- $\alpha$  dikaitkan dengan perkembangan inflamasi pada periodontitis dan diabetes melitus.<sup>34</sup> Hiperglikemia meningkatkan inflamasi, stres oksidatif dan apoptosis. Produksi protein fase akut seperti *C-reactive protein (CRP)* yang diproduksi secara berlebihan dalam kondisi glukosa darah, adipokin,

dan kadar asam lemak bebas yang tinggi dapat meningkatkan keparahan inflamasi periodontitis dengan meningkatkan jumlah IL-6 dan TNF- $\alpha$  dalam darah.<sup>35,36</sup> Migrasi sel imun dan distribusi nutrisi ke jaringan tubuh terganggu saat pasien periodontitis dalam kondisi hiperglikemia. Migrasi dan aktivitas dari berbagai sel imun seperti fagositosis mononuklear dan sel polimorfonuklear (PMN) akan memperparah kondisi periodontitis. Mediator-mediator inflamasi seperti PGE2, TNF- $\alpha$  dan IL-1 menyebabkan kerusakan jaringan ikat pada periodonsium serta resorpsi tulang alveolar dengan menginduksi produksi dan aktivitas enzim kolagenase serta osteoklas.<sup>7,37</sup>

Resistensi insulin pada pasien diabetes melitus disebabkan oleh sitokin yang berperan dalam respon imun seluler saat proses inflamasi pada periodontitis.<sup>38</sup> Sitokin seperti IL-1, TNF- $\alpha$ , dan INF- $\gamma$  dalam jumlah kecil dapat bersifat sitotoksik terhadap sel- $\beta$  pankreas. Sifat sitotoksik dari sitokin mengganggu proses sintesis dan sekresi insulin, dan ketika sitokin menghilang keadaan dapat kembali normal.<sup>39</sup> Sifat sitosidal dari sitokin saat periodontitis, terutama IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ , mempengaruhi dua mekanisme. Mekanisme yang pertama yaitu peningkatan ekspresi *inducible nitric oxide synthase (iNOS)* dan produksi nitrogen monoksida (NO) oleh sel- $\beta$  pankreas, sedangkan mekanisme lain yaitu peningkatan ekspresi iNOS oleh sel non-endokrin pada *Langerhans* seperti sel makrofag dan endotel. Sitokin mempengaruhi respons seluler yang dihasilkan oleh reseptor insulin, termasuk glikolisis, sintesis glikogen, dan transporter glukosa (GLUT-4).<sup>40</sup> Mekanisme ini menyebabkan penurunan sekresi insulin dan hiperglikemia tidak terkendali pada pasien periodontitis dengan diabetes melitus.<sup>39</sup>

Peningkatan sitokin TNF- $\alpha$  dapat dihubungkan dengan penyakit periodontitis dan diabetes melitus. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Kim dkk. (2015) untuk melihat ekspresi TNF- $\alpha$  menggunakan pewarnaan imunohistokimia pada molar pertama mandibula tikus menunjukkan jumlah sel yang mengekspresikan TNF- $\alpha$  yang lebih tinggi pada kelompok diabetes melitus yang disertai periodontitis, diikuti kelompok periodontitis dan

kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan adanya pengaruh diabetes melitus terhadap ekspresi sitokin TNF- $\alpha$  pada jaringan periodontal.<sup>41</sup>

Kadar TNF- $\alpha$  yang diukur dengan metode ELISA pada *Gingival Crevicular Fluid* (GCF) molar kanan rahang atas tikus Sprague-Dawley yang dilakukan oleh Jiang dkk. (2013) menunjukkan perbedaan signifikan pada kelompok periodontitis disertai diabetes melitus, diabetes dan kontrol. paling tinggi diikuti kelompok periodontitis, diabetes dan kontrol. Kelompok periodontitis disertai

diabetes melitus menunjukkan nilai paling tinggi, sedangkan kelompok kontrol menunjukkan nilai paling rendah. *Gingival Crevicular Fluid* akan meningkat ketika ada perubahan biokimia pada jaringan sebagai hasil dari reaksi inflamasi ketika adanya interaksi *host* dan *biofilm* TNF- $\alpha$ . Sitokin IL-1 dan TNF- $\alpha$  akan menginduksi resorpsi tulang secara tidak langsung dengan mendorong diferensiasi prekursor osteoklas untuk mengaktifkan osteoklas.<sup>42</sup>

Tabel 1. Perbandingan kadar TNF- $\alpha$ .

| No. Referensi | Jenis Penelitian | Metode | Spesimen    | Kadar TNF- $\alpha$ (Rata-rata $\pm$ SD) |                    |                 |                    |
|---------------|------------------|--------|-------------|--|--------------------|-----------------|--------------------|
|               |                  |        |             | H  | CP                 | DM              | CP+DM              |
| 44            | Cross-sectional  | ELISA  | Saliva      | 6,33 $\pm$ 2,15                          | 8,46 $\pm$ 4,60    |                 | 26,52 $\pm$ 8,52   |
| 45            | Case Control     | ELISA  | GCF         | 92,41 $\pm$ 19,30                        | 118,53 $\pm$ 21,93 |                 | 147,67 $\pm$ 16,35 |
| 46            | Cross-sectional  | ELISA  | Saliva      |  | 0,457 $\pm$ 0,097  |                 | 0,628 $\pm$ 0,123  |
| 47            | Case Control     | ELISA  | Serum darah | 3,6 $\pm$ 0,25                           | 15,8 $\pm$ 0,40    | 18,4 $\pm$ 0,12 | 27.3 $\pm$ 0.32    |
| 48            | Case Control     | ELISA  | GCF         |  | 4,67 $\pm$ 0,76    |                 | 5.04 $\pm$ 0.48    |
| 49            | Case Control     | ELISA  | Saliva      | 17+1,4                                   | 29+3,6             |                 | 49+3.5             |

CP = Periodontitis kronis, DM = Diabetes melitus, H = sehat

Sitokin TNF- $\alpha$  digambarkan sebagai sitokin proinflamasi yang berperan dalam inisiasi, regulasi dan perpanjangan respon imun alami.<sup>43</sup> Kadar sitokin ini terlihat lebih tinggi pada keadaan patologis dibanding keadaan normal (Tabel 1). Kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi dapat terlihat pada berbagai metode dan spesimen yang diperiksa, seperti saliva, serum darah dan GCF. Kelompok periodontitis yang disertai diabetes melitus menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  yang paling tinggi di banding kelompok lain. Peningkatan kadar sitokin TNF- $\alpha$  pada kelompok ini menunjukkan sitokin mempengaruhi hubungan kedua penyakit tersebut.

*Tumor Necrosis Factor* merupakan sitokin yang memiliki peran utama pada reaksi inflamasi dan trauma, dan menginduksi respon inflamasi secara langsung dengan induksi ekspresi gen inflamasi dan secara tidak langsung menginduksi kematian sel yang memicu reaksi imun inflamasi dan perkembangan penyakit.<sup>50</sup> *Tumor necrosis factor*, protein dengan berat molekul 17 kDa protein dan terdiri dari 157 asam amino, diproduksi oleh makrofag, sel limfosit T dan sel NK yang aktif. Protein ini berperan pada remodeling tulang dengan meningkatkan regulasi ekspresi c-fms dan mengaktifkan

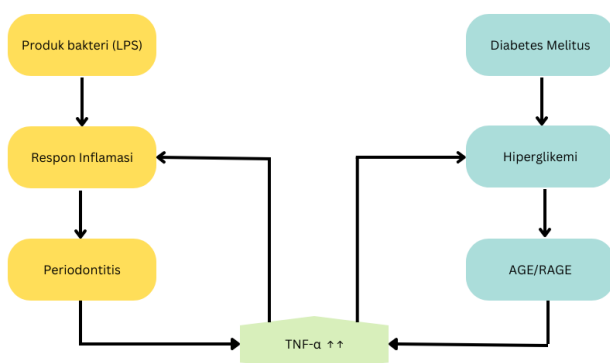
osteoklas dengan menginduksi mekanisme persinyalan *receptor activator of NF- $\kappa$ B* (RANK).<sup>51</sup> Sitokin TNF- $\alpha$  adalah sitokin inflamasi yang dilepaskan oleh makrofag/monosit selama inflamasi akut, pengembangan sistem kekebalan tubuh, apoptosis, serta metabolisme lipid.<sup>52,53</sup> *Tumor necrosis factor-  $\alpha$*  merupakan bagian dari TNF *superfamily* yang disintesis sebagai proprotein (26 kDa) yang terikat membran dan dipecah oleh metaloprotease pada permukaan sel multidomain tertentu untuk menghasilkan protein 17 kDa.<sup>54</sup> Konsentrasi TNF- $\alpha$  yang tinggi dapat bersifat toksik bagi *host*. Dosis maksimum yang dapat ditoleransi pada manusia adalah 200  $\mu$ g/m<sup>2</sup>.<sup>52</sup> Mekanisme kerja TNF- $\alpha$  dapat terjadi melalui ikatan pada dua reseptor, yaitu *TNF receptor 1* (TNFR1) dan *TNF receptor 2* (TNFR2). Ikatan TNF- $\alpha$  pada TNFR1 akan menginduksi NF $\kappa$ B dan menyebabkan apoptosis, sedangkan ikatan padan TNFR2 akan meningkatkan aktivasi, migrasi, dan proliferasi sel.<sup>55</sup>

Sitokin TNF- $\alpha$  dilepaskan dengan cepat ketika terjadi trauma, infeksi, atau paparan LPS yang berasal dari bakteri.<sup>56</sup> Kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi pada berbagai sel dalam jaringan gingiva berhubungan dengan kerusakan periodontal, termasuk resorpsi tulang alveolar.<sup>57</sup> Aktivasi



TNF- $\alpha$  pada jaringan gingiva menginduksi proliferasi osteoklas, produksi matriks ekstraseluler, serta stimulasi produksi dan aktivitas metaloproteinase dan sitokin-sitokin lain seperti kolagenase dan prostaglandin sehingga menyebabkan destruksi kolagen dan resorpsi tulang.<sup>58,59</sup> Terhambatnya proses angiogenesis dan migrasi sel fibroblas yang disebabkan oleh ekspresi TNF- $\alpha$  yang berlebihan menyebabkan penyembuhan luka menjadi lambat.<sup>60</sup>

*Tumor necrosis factor- $\alpha$*  juga berperan dalam resistensi insulin.<sup>61</sup> Dalam kondisi diabetes melitus, interaksi AGEs-RAGE yang ada pada makrofag akan meningkat. Interaksi ini menyebabkan stress oksidatif dan aktivasi *NF- $\kappa$ B*.<sup>62</sup> *Nuclear factor- $\kappa$ B* memodulasi transkripsi genetik meningkatkan sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\alpha$ , IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Peningkatan produksi TNF- $\alpha$  akan meningkatkan produksi ROS, yang berperan dalam patogenesis diabetes melitus.<sup>29</sup> Sitokin TNF- $\alpha$  yang tinggi menurunkan ekspresi transporter glukosa tipe 4 (GLUT4), yang merupakan transporter glukosa oleh insulin dalam jaringan adiposa, otot rangka dan jantung. *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  juga menginduksi fosforilasi serin oleh *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) (penghambat reseptor insulin dan penyalur sinyal aktivasi fosfatidylinositol-3 kinase).<sup>11</sup>



Gambar 1. Skema hubungan TNF- $\alpha$  pada periodontitis dan diabetes melitus

## SIMPULAN DAN SARAN

Periodontitis merupakan salah satu penyakit rongga mulut yang berhubungan dengan diabetes melitus. Kedua penyakit ini saling berkaitan secara mekanisme patofisiologinya. Hiperglikemi pada diabetes melitus akan

meningkatkan ikatan AGE-RAGE yang memicu sitokin-sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ . Di samping itu, penyakit periodontal juga meningkatkan ekspresi sitokin TNF- $\alpha$  yang dapat mengakibatkan resistensi insulin dan mengarah pada kondisi hiperglikemi diabetes melitus. Peran penting sitokin TNF- $\alpha$  dalam mekanisme patofisiologi kedua penyakit ini menjadikan sitokin ini sebagai target potensial dalam terapi periodontitis dan diabetes melitus.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan 1;183:109119. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
2. Ansari P, Choudhury ST, Seidel V, Rahman AB, Aziz MdA, Richi AE, et al. Therapeutic potential of quercetin in the management of type-2 diabetes mellitus. *Life.* 2022 Jul 28;12(8):1146. Available from: <https://doi.org/10.3390/life12081146>
3. Goyal R, Singhal M, Jialal I. *Type 2 Diabetes.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 23, 2023.
4. Aoyama N, Suzuki J, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, et al. Increased Oral Porphyromonas gingivalis Prevalence in Cardiovascular Patients with Uncontrolled Diabetes Mellitus. *Int Heart J.* 2018 Jul 31;59(4):802–7. Available from: <https://doi.org/10.1536/ihj.17-480>
5. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology E-Book.* 13th ed. Elsevier Health Sciences; 2018.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Laporan Nasional RISKESDAS. p: 207, 2018
7. Sari R, Herawati D, Nurcahyanti R, Wardani PK. Prevalensi periodontitis pada pasien diabetes mellitus (Studi observasional di poliklinik penyakit

- dalam RSUP Dr. Sardjito). *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 2017 Dec 7;3(2):98. Available from: <https://doi.org/10.22146/majkedgiind.11241>
8. Miyauchi M, Sato S, Kitagawa S, Hiraoka M, Kudo Y, Ogawa I, et al. Cytokine expression in rat molar gingival periodontal tissues after topical application of lipopolysaccharide. *Histochem Cell Biol*. 2001 Jul 1;116(1):57–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s004180100298>
  9. Rhim EM, Park S, Kim DS, Kim S, Choi K, Choi GW. The effect of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  to induce matrix metalloproteinase (MMPs) from the human dental pulp, gingival, and periodontal ligament cells. *J Korean Acad Conserv Dent*. 2011 Jan 1;36(1):26. Available from: <https://doi.org/10.5395/jkacd.2011.36.1.26>
  10. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol*. 2015 Dec 1;94(2):146–50. Available from: <https://doi.org/10.1038/icb.2015.101>
  11. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis Factor-Alpha: Role in development of insulin resistance and pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem*. 2017 Jun 22;119(1):105–10. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcb.26174>
  12. Hamed GMS, Selim M. Histological and Immunohistochemical study on the protective effect of Nano-selenium against experimental toxicity induced by Aflatoxin B1 (AFB1) on the gingiva and periodontal ligament of albino rats. *Egypt Dent J*. 2021 Jan 1;67(1):357–66. Available from: <https://doi.org/10.21608/edj.2020.47103.1298>
  13. Natto ZS, Ahmad H, Alsharif LT, Alrowithi HF, Alsini DA, Salih HA, et al. Chronic Periodontitis Case Definitions and Confounders in Periodontal Research: A Systematic assessment. *Biomed Res Int*. 2018 Nov 28;2018:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/4578782>
  14. Könönen E, Gürsoy M, Gürsoy UK. Periodontitis: a multifaceted disease of Tooth-Supporting tissues. *J Clin Med*. 2019 Jul 31;8(8):1135. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm8081135>
  15. Hajishengallis G, Sahingur SE. Novel inflammatory pathways in periodontitis. *Adv Dent Res*. 2014 Apr 15;26(1):23–9. Available from: <https://doi.org/10.1177/0022034514526240>
  16. Badanian A, Bueno L, Papone V. Análisis bacteriano comparativo de cuadros de Periodontitis Crónica y Agresiva en una población muestra de Uruguay. *Odontoestomatología*. 2019 Jun 1;21(33):5–13. Available from: <https://doi.org/10.22592/ode2019n33a2>
  17. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontology 2000*. 2020 Aug 25;84(1):14–34. Available from: <https://doi.org/10.1111/prd.12331>
  18. Mehrotra N, Singh S. *Periodontitis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2023.
  19. Çekici A, Kantarcı A, Hastürk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2013 Dec 9;64(1):57–80. Available from: <https://doi.org/10.1111/prd.12002>
  20. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol*. 2021 Oct 27;12. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709438>
  21. Kumar V, Arvina R, Sivaranjani K, Hema P, R AV. Role of Immunology in Periodontal Disease: A Brief review. *Journal of Scientific Dentistry*. 2018 Jan 1;8(2):25–8. Available from: <https://doi.org/10.5005/jstd-8-2-25>
  22. Figueredo CM, Lira-Júnior R, Love RM. T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 14;20(16):3949. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20163949>

23. Friedmann A, Özmeriç N, Bernimoulin J, Kleber B, Ayhan E, Aykan T, et al. Clinical immunology Receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) and CD 31 expressions in chronic periodontitis patients before and after surgery. *Cent Eur J Immunol*. 2014 Jan 1;4:508–17. Available from: <https://doi.org/10.5114/ceji.2014.47737>
24. Chen B, Wu W, Sun W, Zhang Q, Yan F, Xiao Y. RANKL Expression in Periodontal Disease: Where Does RANKL Come from? *Biomed Res Int*. 2014 Jan 1;2014:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/731039>
25. Standards of Medical Care in Diabetes—2015 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes [Internet]*. 2015 Apr 1;33(2):97–111. Available from: <https://doi.org/10.2337/diaclin.33.2.97>
26. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2020 May 12;16(5):442–9. Available from: <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
27. Bhat S, Mary S, Giri AP, Kulkarni MJ. Advanced glycation End Products (AGEs) in diabetic complications. In: Springer eBooks. 2017. p. 423–49. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-60324-7\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-319-60324-7_19)
28. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2015 Mar 16;5(1):194–222. Available from: <https://doi.org/10.3390/biom5010194>
29. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014 Jan 1;18(1):1. Available from: <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>
30. Prasad K, Mishra M. AGE–RAGE Stress, stressors, and antistressors in health and disease. *Int J Angiol*. 2017 Dec 28;27(01):001–12. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613678>
31. Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Anjos PMFD, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis*. 2018 Jan 25;9(2). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0135-z>
32. Asmat U, Khan AR, Koçyiğit İ. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016 Sep 1;24(5):547–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
33. Van Der Velde AR, Meijers WC, De Boer RA. Cardiovascular biomarkers. In: Elsevier eBooks. 2015. p. 167–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800687-0.00018-9>
34. Choubaya C, Chahine N, Aoun G, Anil S, Zalloua P, Salameh Z. Expression of Inflammatory Mediators in Periodontitis Over Established Diabetes: an Experimental Study in Rats. *Medicinski Arhiv*. 2021 Jan 1;75(6):436. Available from: <https://doi.org/10.5455/medarh.2021.75.436-443>
35. Molina CA, Ojeda LF, Jiménez MS, Portillo CM, Olmedo IS, Hernández TM, et al. Diabetes and Periodontal Diseases: An Established Two-Way relationship. *Journal of Diabetes Mellitus*. 2016 Jan 1;06(04):209–29. Available from: <https://doi.org/10.4236/jdm.2016.64024>
36. Stanimirović J, Radovanović J, Banjac K, Obradović M, Essack M, Zafirović S, et al. Role of C-Reactive protein in diabetic inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2022 May 17;2022:1–15. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/3706508>
37. Cavalla F, Patricia HR, Sorsa T, Claudia B, Hernández M. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 17;18(2):440. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms18020440>
38. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci*. 2016 Dec 1;23(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0303-y>



39. Santoso O. Infeksi Periodontal Sebagai Faktorrisiko Kondisi Sistemik. *Odonto: Dental Journal*. 2019 Dec 31; Available from: <https://doi.org/10.30659/odj.6.2.141-152>
40. Ma C, Yu H, Xiao Y, Wang H. Momordica charantia extracts ameliorate insulin resistance by regulating the expression of SOCS-3 and JNK in type 2 diabetes mellitus rats. *Pharm Biol*. 2017 Jan 1;55(1):2170–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1396350>
41. Kim JH, Lee D, Woo GH, Heon J, Bak E, Yoo Y. Osteocytic sclerostin expression in alveolar bone in rats with diabetes mellitus and Ligature-Induced periodontitis. *J Periodontol*. 2015 Aug 1;86(8):1005–11. Available from: <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150083>
42. Jiang Z, Cui Y, Gao R, Li Y, Fu Z, Zhang B, et al. Study of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and LPS levels in the gingival crevicular fluid of a rat model of diabetes mellitus and periodontitis. *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)*. 2013 Jan 1; Available from: <https://doaj.org/article/8c371d89281441969de1ef602817e52d>
43. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998 Jul 1;9(3):248–66. Available from: <https://doi.org/10.1177/10454411980090030101>
44. Singh P, Gupta ND, Bey A, Khan S. Salivary TNF- $\alpha$ : A potential marker of periodontal destruction. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2014 Jan 1;18(3):306. Available from: <https://doi.org/10.4103/0972-124x.134566>
45. Radhika B, Appukuttan D, Prakash PSG, Subramanian S, Victor DJ, Balasundaram A. Estimation of Periostin and Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  in Type II Diabetics with Chronic Periodontitis: A case-control study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2019 Jan 1;23(2):106. Available from: [https://doi.org/10.4103/jisp.jisp\\_397\\_18](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_397_18)
46. Berniyanti T, Wening GRS, Palupi R, Setyowati D, Putri CR. Low Levels of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  will Prevent Periodontitis Exacerbation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Eur J Dent*. 2022 Jan 11;16(02):443–8. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1739442>
47. Bakshi D, Kaur G, Singh D, Sahota JK, Thakur A, Grover S. Estimation of Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-4 and 6 in Patients with Chronic Periodontitis and Type II Diabetes Mellitus. *J Contemp Dent Pract*. 2018 Jan 1;19(2):166–9. Available from: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2231>
48. Kurniati F, Masulili SLC, Haerani N, Tadjoeidin FM, Harsas NA, Soedarsono N et al. Level of Tumor Necrosis Factor Alpha in Elderly Patients with Periodontitis and Diabetes Mellitus. *J Int Dent Medical Res*. 2020;13(4):1461-1466
49. Swetaa A, Jeevitha M, Jayaraman S. Measurement of Salivary Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in Periodontitis Patients with or without Diabetes Mellitus. *J Pharm Res Int*. 2021 Dec 29;1–7. Available from: <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i62b35163>
50. Loo G, Bertrand MJM. Death by TNF: a road to inflammation. *Nat Rev Immunology*. 2022 Nov 15;23(5):289–303. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00792-3>
51. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Tumor necrosis factor. In: Elsevier eBooks [Internet]. 2013. p. 229–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374984-0.01594-1>
52. Idriss HT, Naismith JH. TNF $\alpha$  and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech*. 2000 Jan 1;50(3):184–95. Available from: [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3<184::aid-jemt2>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::aid-jemt2>3.0.co;2-h)

53. Du Yan S, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou Y, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem*. 1994 Apr 1;269(13):9889–97. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)36966-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)36966-1)
54. Griffin DE. Cytokines and Chemokines. In: Elsevier eBooks. 1999. p. 339–44. Available from: <https://doi.org/10.1006/rwvi.1999.0062>
55. Yang S, Wang J, Brand D, Zheng SG. Role of TNF–TNF receptor 2 signal in regulatory T cells and its therapeutic implications. *Front Immunol*. 2018 Apr 19;9. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00784>
56. Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor-A signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2010 Jan 1;20(2):87–103. Available from: <https://doi.org/10.1615/critrevueukargeneexpr.v20.i2.10>
57. Kibune R, Muraoka K, Morishita M, Ariyoshi W, Awano S. Relationship between Dynamics of TNF- $\alpha$  and Its Soluble Receptors in Saliva and Periodontal Health State. *Dentistry Journal*. 2022 Feb 8;10(2):25. Available from: <https://doi.org/10.3390/dj10020025>
58. Noh MK, Jung MH, Kim SH, Lee SR, Park KH, Kim DH, et al. Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels in the gingival tissue of patients with periodontitis. *Exp Ther Med*. 2013 Jul 15;6(3):847–51. Available from: <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1222>
59. Bunjaku V, Popovska M, Todoroska S, Rusevska B, Cana A, Spasovski S, & Spasovska-Gjorgovska A. The Role of TNF-A in Saliva and Gingival Fluid in Patients with Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes. *J Int Dent Med Res*. 2021; 14(2): 671-679
60. Savira A, Mujayanto R, Amurwaningsih M. Bay Leaf (*Syzygium polyanthum*) Extract Gel Effect on TNF-A Expression In Traumatic Ulcers Healing Process. *Odonto: Dental Journal*. 2020 Aug 5;7(1):25. Available from: <https://doi.org/10.30659/odj.7.1.25-30>
61. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor-A and insulin sensitivity in elderly men with Non-Insulin-Dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Aug 1;18(8):1199–202. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.8.1199>
62. Pulivarthi P, Chava VK, Gunupati S. Salivary tumor necrosis factor-alpha levels in periodontitis associated with diabetes mellitus after low level laser therapy as an adjunct to scaling and root planning: A randomized clinical trial. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2022 Jan 1;26(3):236. Available from: [https://doi.org/10.4103/jisp.jisp\\_150\\_21](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_150_21)