

PERUBAHAN POLA KADAR INTERLEUKIN-1 β , FUNGSI FAGOSITOSIS DAN STATUS PERIODONTIUM PADA PENYANDANG DIABETES MELITUS TIPE 2

Oedijani Santoso*, Prayitno SW**, Waspadji S***

*Bagian Ilmu Penyakit Gigi dan Mulut FK Universitas Diponegoro/RS dr Kariadi Semarang

**Departemen Periodontologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

***Subbagian Metabolik Endokrinologi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UI/RSCM Jakarta

Abstract

Hyperglycemia which occurs in type 2 diabetic patient increases prostaglandin E₂ (PGE₂), cytokine expression, and decreases neutrophil phagocytotic function. This will induce inflammation and periodontal tissue destruction, thus decreasing periodontal status. The aim of the study was to analyze the pattern alteration of interleukine-1 β (IL-1 β) level, phagocytotic function, and periodontal status. The study's design was cross-sectional on 45 controlled diabetes mellitus (CDM) and 45 uncontrolled diabetes mellitus (UCDM) subjects, and 45 non diabetic subjects, 40-60 years old in Metabolic-Endocrinology Clinic Cipto Mangunkusumo Hospital. Statistical analysis was performed using a Stata 7.0 software computer. The result showed that the pattern alteration of increasing IL-1 β level was in 2 hours-post prandial glucose level of >150mg/dL, decreasing phagocytotic function in glucose level of >170mg/dL, and decreasing periodontal status in glucose level of >240mg/dL. Therefore it is concluded that the pattern alteration of decreasing periodontal status, increasing IL-1 β , and decreasing phagocytotic function showed on certain blood glucose level. *Indonesian Journal of Dentistry; Edisi Khusus KPPIKG XIV: 333-337*

Key word : pattern of IL-1 β level, phagocytotic function, periodontal status type 2 DM patients

Pendahuluan

Menurut Diabetes Atlas 2000 (*International Diabetes Federation*) diperkirakan bahwa pada tahun 2000 jumlah penyandang diabetes mellitus (DM) adalah 5,6 juta. Dengan perkiraan penduduk Indonesia usia di atas 20 tahun sebesar 125 juta, dengan asumsi prevalensi 4,6%, dan perkiraan tahun 2020 jumlah penduduk usia di atas 20 tahun adalah 178 juta, akan didapatkan 8,2 juta penyandang DM.¹ Data terakhir tahun 2001 menyatakan bahwa prevalensi penyandang DM di daerah Depok, Jakarta 13,6%.² Sebagian besar penyandang DM (80-90%)

adalah DM tipe 2, dalam usia produktif, dan terdeteksi pada usia 35-40 tahun.³⁻⁶

Diabetes mellitus sering dihubungkan dengan kelainan periodontium, Salvi et al. (1998)⁷ menyatakan, pada DM terdapat peningkatan sekresi PGE₂, IL-1 β , dan *tumor necrotic factor α* (TNF α) serta peningkatan keparahan kelainan periodontium dibanding non-DM. Taylor et al. (1998)⁸ menyatakan, DM tipe 2 meningkatkan risiko terjadinya periodontitis dan berhubungan dengan meningkatnya resorpsi tulang alveolar. *The American Diabetes Association* (ADA) menyatakan, meskipun tidak semua penyandang DM mempunyai masalah pada jaringan periodontium, DM akan

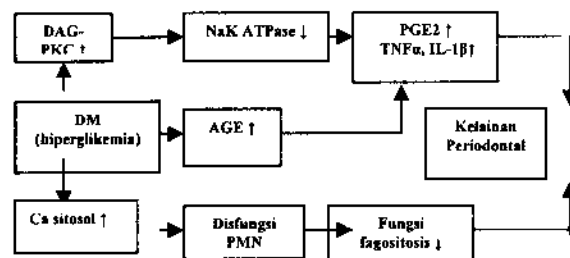
meningkatkan risiko terjadinya inflamasi periodontium.^{9,10} Inflamasi kronik pada pasien dewasa sering dijumpai dengan perjalanan penyakit progresif lambat dan ditemukan pada umur lebih dari 35 tahun.^{10,11,12}

Hiperglikemia sebagai tanda utama penyandang DM, akan menyebabkan aktivasi diasil gliserol (DAG)-protein kinase C (PKC) dan aktivasi ini menyebabkan peningkatan PGE₂, penurunan Na-K-ATPase, dan meningkatkan ekspresi beberapa sitokin yang dapat mempengaruhi proses inflamasi. Peningkatan PGE₂ merupakan penyebab primer destruksi tulang pada inflamasi periodontium. Aktivasi PKC juga menyebabkan perubahan fungsi pembuluh darah seperti permeabilitas, aliran darah, dan kontraktilitas yang abnormal, perubahan koagulasi, penebalan membran basalis, dan neovaskularisasi.¹²⁻¹⁴

Hiperglikemia pada glikosilasi non-enzimatik kolagen dinding pembuluh darah, melalui proses terjadinya *advanced glycosylation end product* (AGE) secara ireversibel yang terakumulasi pada dinding pembuluh darah, menyebabkan keadaan patologis karena AGE merangsang pembentukan TNF α dan IL yang merupakan mediator proinflamasi. *Advanced glycosylation end product* juga menyebabkan rantai silang kolagen tipe IV pada membran basalis dan menyebabkan lemahnya interaksi kolagen dengan komponen matriks lain, menghasilkan jejas struktur dan fungsi membran basalis, dinding vaskular menebal, kaku dan mudah rusak. Penebalan dinding membran basalis menyebabkan reduksi nutrisi jaringan, yang akan mengurangi migrasi leukosit polimorfonukleus (PMN) dan difusi oksigen, terjadi disfungsi neutrofil dan perubahan metabolisme kolagen.^{3,6,12,15}

Hiperglikemia menyebabkan jejas fungsi fagositosis PMN, yang berhubungan dengan peningkatan frekuensi infeksi, karena gangguan kemotaksis, fagositosis dan aktivitas oksidatif PMN. Peningkatan kadar HbA_{1c} akan menurunkan aktivitas PMN yang berfungsi sebagai antimikrobal dengan cara fagositosis.^{16,17}

Hiperglikemia berhubungan dengan meningkatnya influks kalsium ke dalam sel, menyebabkan peningkatan kadar Ca²⁺ sitosol dan mengakibatkan disfungsi sel. Apabila disfungsi terjadi pada PMN, terjadi penurunan fungsi fagositosis, dan menyebabkan jaringan tubuh termasuk jaringan periodontium akan rentan terhadap infeksi.^{5,10,17}



Gambar 1. Skema pengaruh DM terhadap kelainan periodontium

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan pola peningkatan kadar IL-1 β , penurunan fungsi fagositosis dan penurunan status periodontal pada penyandang DM tipe 2 terutama pada DMTT.

Bahan dan Cara Kerja

Uji diagnostik dengan desain potong lintang pada 90 subjek penyandang DM di poliklinik Metabolik-Endokrinologi Penyakit Dalam RSCM (45 subjek DMT dan 45 subjek DMTT, pada pemeriksaan kadar glukosa darah 3 bulan berturut-turut termasuk DMT atau DMTT) dan 45 subjek non-DM sebagai kontrol, umur 40-60 tahun. Analisis statistik dengan komputer dan perangkat Stata 7.0.

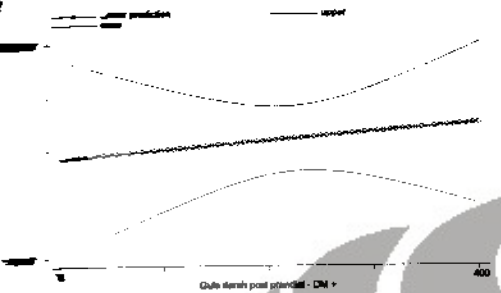
Hasil dan Pembahasan

Pada analisis bivariat (Tabel 1) dibanding non-DM, subjek DMT mempunyai risiko 1,88 kali ($p=0,141$) dan DMTT 2,47 kali ($p=0,037$) menunjukkan status periodontal rendah. Hasil ini sesuai dengan Cutler et al. (1996)¹⁸ dan Hernawan (2002)¹⁹, yang menyatakan bahwa kelainan periodontal lebih parah pada DMTT daripada DMT. Namun berbeda dengan Zielinski et al (2002)²⁰, tidak terdapat perbedaan parameter kesehatan oral antara DM dan non-DM. Hal ini mungkin disebabkan karena secara klinis memang belum tampak perbedaan walau secara molekular sebenarnya sudah terjadi perubahan.

Tabel 1. Rasio Odds Penyandang DMT dan DMTT Di - banding Non-DM terhadap Status Periodontium

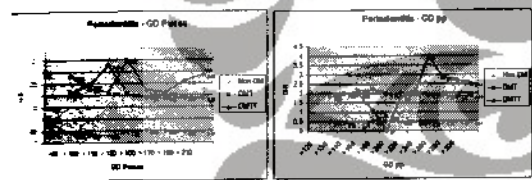
Variabel	Status Periodontal Tinggi		
	OR	95% CI	nilai p
Non-DM	1		
DMT	1,88	0,81 ; 4,33	0,141
DMTT	2,47	1,06 ; 5,77	0,037

Indeks periodontium pada berbagai kadar glukosa darah kelompok DMTT (Gambar 2) dengan prediksi linier, tampak sebagai cenderung naik untuk kadar glukosa yang tinggi. Artinya, makin tinggi kadar glukosa makin tinggi indeks periodontal atau makin parah periodontium.



2 Prediksi Indeks Periodontal pada berbagai Kadar Glukosa darah 2 jam PP kelompok DMTT

Gambar 3 menunjukkan pola risiko peningkatan indeks periodontal dalam berbagai kadar glukosa dengan acuan kadar glukosa darah puasa 90 mg/dL dan kadar glukosa 2 jam PP 125 mg/dL yaitu angka yang mendekati rerata kadar glukosa puasa (87,04 mg/dL) dan kadar glukosa 2 jam PP (121,19 mg/dL) kelompok kontrol non-DM. Rasio Odds peningkatan indeks periodontal non-DM pada berbagai kadar glukosa puasa relatif tidak ada perubahan. Pada DMT cenderung naik sampai kadar glukosa puasa >110 mg/dL, kemudian turun walaupun tetap lebih tinggi daripada non-DM.



Gambar 3. Rasio Odds Pola Peningkatan Indeks Periodontium pada Berbagai Kadar Glukosa Darah Puasa dan 2 jam PP pada non-DM, DMT dan DMTT

Pada DMTT cenderung naik sampai kadar glukosa puasa >110 mg/dL, kemudian turun seperti pada DMT walau lebih tinggi daripada non-DM dan DMT. Risiko peningkatan indeks periodontal non-DM pada berbagai kadar glukosa 2 jam PP relatif tanpa perubahan. Pada DMT dengan pola mendatar seperti pada non-DM walaupun lebih tinggi daripada non-DM. Pada DMTT cenderung naik sampai kadar >240 mg/dL, kemudian turun, tetapi lebih tinggi

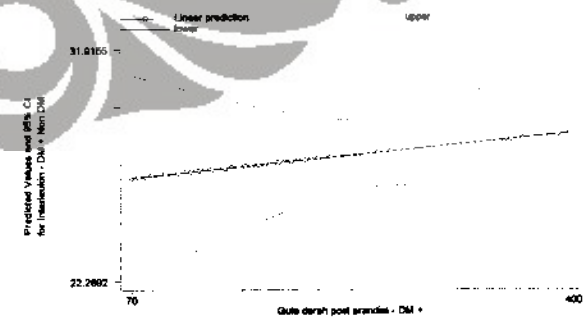
daripada non-DM dan DMT. Pada kadar glukosa 2jam PP >240 mg/dL sudah didapatkan kelainan klinis jaringan periodontium yang kemungkinan ireversibel karena telah terjadi perubahan pola reaksi jaringan terhadap jejas. Hiperglikemia menyebabkan akumulasi AGE, yang menyebabkan komplikasi DM terutama DMTT berupa respons inflamasi lokal destruktif dan kerusakan jaringan termasuk jaringan periodontium.²¹

Pada Tabel 2, dibanding dengan non-DM, subjek DMT mempunyai risiko 16,68 kali dan DMTT 21,71 kali menunjukkan kadar IL-1 β tinggi dan bermakna secara statistik. Temuan ini sesuai dengan hasil penelitian Bulut et al (2001)²², konsentrasi IL-1 β pada DM tipe 2 lebih tinggi daripada non-DM dan bermakna secara statistik. Dibanding dengan non-DM, subjek DMT mempunyai risiko fungsi fagositosis rendah 4,13 kali dan DMTT 4,53 kali. Hasil ini sesuai dengan Delamaire et al (1997)²³, bahwa fungsi fagositosis lebih rendah pada penyandang DM daripada fungsi tersebut pada non-DM.

Tabel 2. Rasio Odds Penyandang DMT dan DMTT dibanding Non-DM terhadap Kadar IL-1 β dan Fungsi Fagositosis

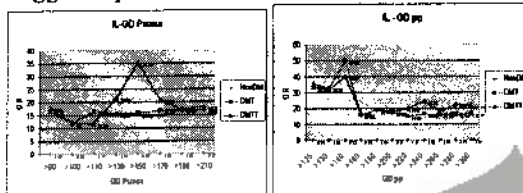
	IL-1 β tinggi			Fungsi Fagositosis rendah		
	OR	95% C	p	OR	95% CI	p
Non-DM	1			1		
DMT	16,68	5,58 ;	0,000	4,13	1,69 ;	0,002
DMTT	21,71	48,17	10,05	4,53	1,85 ;	0,001
		64,45			11,08	

Prediksi kadar IL-1 β pada berbagai kadar glukosa 2-jam PP kelompok DMTT dilakukan dengan prediksi linier (Gambar 4), tampak bahwa peningkatan kadar IL-1 β untuk berbagai kadar glukosa, makin tinggi kadar glukosa makin tinggi pula kadar IL-1 β .



Gambar 4. Prediksi Peningkatan Kadar IL-1 β pada Berbagai Kadar Glukosa Kelompok DMTT

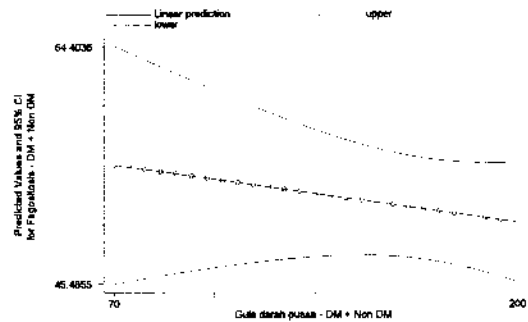
Gambar 5, pola risiko peningkatan kadar IL-1 β kelompok non-DM pada berbagai kadar glukosa puasa relatif tidak tampak, pada DMT relatif tanpa perubahan walau lebih tinggi dari non-DM. Pada DMTT cenderung naik sampai kadar glukosa puasa >150 mg/dL, kemudian menurun walau tetap lebih tinggi daripada DMT.



Gambar 5. Rasio Odds Pola Peningkatan IL-1 β pada Berbagai Kadar Glukosa Darah pada Kelompok non-DM,DMT dan DMTT

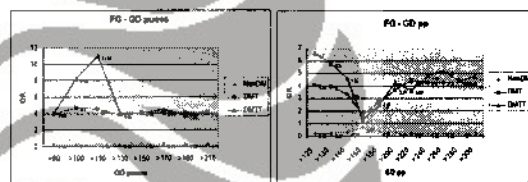
Pola risiko peningkatan kadar IL-1 β pada berbagai kadar glukosa darah 2 jam PP, pada non-DM tidak tampak perubahan, pada DMT dan DMTT cenderung naik sampai kadar glukosa 140--150 mg/dL, kemudian turun walau tetap lebih tinggi daripada non-DM. Pada kadar glukosa >150 mg/dL terjadi perubahan pola peningkatan IL-1 β , karena kemungkinan mulai terjadi perubahan biomolekular. Temuan ini sesuai dengan Waspadji (2000)¹⁶, kadar glukosa puasa >120 mg/dL mulai berisiko menurunkan kadar IL-2 dan demikian pula dengan kadar glukosa 2 jam PP >200 mg/dL, karena kadar glukosa yang tinggi berpengaruh pada proses pembentukan protein.

Prediksi fungsi fagositosis pada berbagai kadar glukosa darah kelompok DMTT (Gambar 6) tampak berupa garis yang menurun, artinya makin tinggi kadar glukosa makin rendah fungsi fagositosis. Pada DM terutama DMTT terjadi penurunan kemotaksis dan fagositosis. Selain itu penebalan membran basalis pembuluh darah akan menurunkan nutrisi jaringan dan menghambat migrasi PMN.³ Temuan ini berbeda dari Waspadji (2000)¹⁶, persentase fagositosis kelompok DM non-ulkus lebih tinggi daripada non-DM. Pada non-DM kadar glukosa yang tinggi akan menurunkan persentase fagositosis, sedangkan pada DM non-ulkus kadar glukosa puasa dan 2 jam PP yang tinggi akan meningkatkan persentase fagositosis.



Gambar 6.. Prediksi Penurunan Fungsi Fagositosis pada Berbagai Kadar Glukosa Darah Kelompok DMTT

Risiko penurunan fungsi fagositosis pada non-DM, DMT dan DMTT pada berbagai kadar glukosa puasa (Gambar 7) pada non-DM menunjukkan pola risiko penurunan seperti garis lurus, pada DMT dan DMTT risiko penurunan cenderung tanpa perubahan walau tetap lebih rendah dari non-DM.



Gambar 7. Rasio Odds Pola Penurunan Fungsi Fagositosis pada Berbagai Kadar Glukosa Kelompok non-DM, DMT dan DMTT

Pada kadar glukosa 2 jam PP kurva DMT dan DMTT sama, risiko penurunan fungsi fagositosis turun, artinya fungsi fagositosis mempunyai risiko naik sampai kadar glukosa 2 jam PP >170 mg/dL kemudian fungsi fagositosis akan menurun lagi walau tetap lebih rendah daripada non-DM. Temuan ini berbeda dari Waspadji (2000)¹⁶, yakni baru pada kadar glukosa puasa >130 mg/dL dan glukosa 2 jam PP > 200 mg/dL didapatkan peningkatan presentase fagositosis, pada kadar glukosa 2 jam PP >290 mg/dL presentase fagositosis mulai turun dibanding sebelumnya. Perbedaan ini mungkin karena fungsi fagositosis pada penelitian ini sebagai respons imun yang terkait dengan status periodontal dan DM, sedangkan pada penelitian Waspadji pada kaitannya dengan ulkus DM.

Pola peningkatan indeks periodontal atau penurunan status periodontal dan pola peningkatan kadar IL-1 β yang naik sampai kadar glukosa tertentu, kemudian turun walau tetap lebih tinggi dari non-DM, dan penurunan fungsi fagositosis

... kadar glukosa tertentu kemudian naik
 ... tetap lebih rendah dari non-DM. Hal itu
 ... dijelaskan dengan teori jejas pada sel, bahwa
 ... sel mendapat jejas trauma, bahan kimia, agen
 ... reaksi imunologis atau ketidakseimbangan
 ... terjadi iskemia dan hipoksia sel. Reaksi
 ... reversibel, tetapi sampai batas tertentu sel tidak
 ... bertahan terhadap jejas tersebut dan sel akan
 ... sehingga reaksi berhenti.²⁴

Kesimpulan dan Saran

Perubahan pola penurunan status periodontium,
 peningkatan kadar IL-1 β dan penurunan fungsi
 responnsis penyandang DM tampak pada kadar
 glukosa puasa dan 2 jam PP tertentu.

Pada penyandang DM harus selalu melakukan
 kontrol kadar glukosa darah, karena hal tersebut
 akan mengontrol penurunan status periodontium,
 peningkatan kadar IL-1 β dan penurunan fungsi
 responnsis.

Daftar Acuan

1. Perkeni. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: Perkeni, 2002.
2. Depkes RI. *Profil Kesehatan Gigi dan Mulut di Indonesia tahun 1990*. Jakarta: Dirjen Yanmed Depkes: 1992.
3. Pacher JJ, Otomo-Corgel J. Periodontal Disease and Systemic Health-Diabetes. *CDA Journal* 2002; 1-10.
4. Perkeni. *Konsensus Pengelolaan DM di Indonesia*. Jakarta: Perkeni, 1998.
5. Suyono S. Masalah diabetes di Indonesia. Dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam 1*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 1996: 571-81.
6. Cotran RS, Luman V, Collins T. The Endocrin. Dalam: Cotran RS, Kumar V, Collins T(eds). *Pathology Anatomy Basis of Diseases*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1999: 913-26.
7. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE₂, IL-1 β , TNF α Responses in Diabetics as Modifiers of Periodontal Diseases Expression. *Ann Periodontol*. 1998;1(3): 40-9.
8. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Schlossman K, Knowler WC. Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus and Alveolar Bone Loss Progression over 2 Years. *J Periodontol*. 1998; 69: 76-83.
9. Wilson TG, Kornman KS. Periodontium in Health and Disease. In: Wilson TG, Kornman KS (eds). *Fundamental of Periodontics*. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc. 1996: 281-3.
10. Lalla E, Lamster IB. Hyperglycemia, Glycooxidation and Receptor for Advanced Glycation Endproducts: Potential Mechanism Underlying Diabetic Complication, Including Diabetes Associated Periodontitis. *Periodontol* 2000. 2000; 23: 50-62.
11. Novak MJ. Classification of Diseases and Conditions Affecting the Periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA (eds). *Clinical Periodontology*, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2002: 64-72.
12. Tjokropawiro A. Oxidative Stress in Diabetes Mellitus: an Update (Focus on Clinical Implication). *JAFES*. 2002; 20 (suppl-1): 13-22.
13. Gerbitz KD, Gempel K, Brdiczka D. Mitochondria and Diabetes; Genetic, Biochemical and Clinical Implications of the Cellular Energy Circuit. *Diabetes*. 1996; 45 : 113-26.
14. King GL, Makoto K, Yoshihiko N, Toyoshi I, Terno S, Pu X. Biochemical and Molecular Mechanism in the Development of Diabetic Vascular Complication. *Diabetes*. 1996; 45 (suppl-3): 105-8.
15. Oliver RC, Ternoven T. Diabetes: A risk Factor Periodontitis in Adult? *J Periodontol*. 1996; 67: 530-8.
16. Waspadji S. *Telaah mengenai Hubungan Faktor Metabolik dan Respons Imun pada Pasien DM Tipe 2* [Disertasi]. Jakarta: UI, 2000.
17. Goetz MD, Proctor RA. Normalization of Intercellular Calcium: A Sweet Solution to Neutrophil Dysfunction in Diabetes? *Ann Intern Med*. 1995; 123: 952-4.
18. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened Gingival Inflammation and Attachment Loss in Type 2 Diabetics with Hyperlipidemia. *J Periodontol*. 1999; 70: 1313-21.
19. Hernawan I, Tjokropawiro A. The Effect of Diabetes Mellitus Regulation Level on Periodontal Disease Severity in Surabaya. *JAFES*. 2002; 20(suppl-1): 107.
20. Zielinski MB, Fedeje D, Forman LJ, Pomerantz SC. Oral Health in Elderly with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Spec Care Dentist*. 2002; 22(3): 94-8.
21. Sahingur SE, Cohen RE. Analysis of Host Responses and Risk of Disease Progression. *Periodontol* 2000. 2004; 34: 57-83.
22. Bulut U, Develioglu H, Taner IL, Becker E. Interleukin-1 β Levels in Gingival Crevicular Fluid in Type 2 Diabetes Mellitus and Adult Periodontitis. *J Oral Sci*. 2001; 43(3): 171-7.
23. Delamaire M, Maugeudre E, Moreno M. Impaired Leukocyte Functions in Diabetic Patients. *Diabetic Med*. 1997; 14 (1): 29-34.
24. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Cell Injury and Cell Death. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T (eds). *Pathologic Basis of Disease*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1999: 1-25.