

Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs as host modulation on periodontitis healingEfektivitas *non-steroid anti-inflammatory drugs* sebagai *host modulation* terhadap penyembuhan periodontitis¹Ibriana, ²Hasanuddin Thahir, ²Arni Irawati Djais¹Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin²Departemen Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

Corresponding author: Ibriana, e-mail: ibrianabrhm8@gmail.com**ABSTRACT**

To describe the effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as host modulation on the healing of periodontitis based on existing literature. The literature search was conducted independently, including articles in PubMed with full text and written in English using the keywords *periodontal disease AND periodontitis AND host modulation AND nonsteroidal anti-inflammatory drugs OR NSAIDs*. As a result, periodontitis is no longer defined as a disease caused by bacteria alone, but is now seen as an uncontrolled disease related to the immune response caused by dysbiosis. NSAIDs are one of the host modulation agents that have been investigated for their effectiveness in healing periodontal disease. Some articles support that the combination of NSAIDs and scaling root planing (SRP) can treat periodontitis, but there is some literature that states that this is not the case when compared to conventional treatments. It was concluded that NSAIDs are effective as host modulation for periodontitis healing significantly on clinical parameter measurements such as plaque index reduction, probing depth, bleeding on probing, gingival index, and clinical attachment level improvement compared to SRP combined with placebo.

Keywords: host modulation, nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs, periodontitis**ABSTRAK**

Menjelaskan efektivitas *non-steroid anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) sebagai *host modulation* terhadap penyembuhan periodontitis berdasarkan pustaka yang ada. Penelusuran pustaka dilakukan secara mandiri, mengikutsertakan artikel di PubMed dengan teks lengkap dan ditulis dalam bahasa Inggris; menggunakan kata kunci *periodontal disease AND periodontitis AND host modulation AND nonsteroid anti-inflammatory drugs OR NSAIDs*. Hasilnya, periodontitis tidak lagi didefinisikan sebagai penyakit yang disebabkan oleh bakteri saja, tetapi sekarang dilihat sebagai penyakit yang tidak terkontrol terkait respon imun yang disebabkan oleh disbiosis. NSAIDs merupakan salah satu agen *host modulation* yang mulai diteliti efektivitasnya terhadap penyembuhan penyakit periodontal. Beberapa artikel mendukung bahwa kombinasi NSAIDs dan *scaling root planing* (SRP) mampu mengobati periodontitis, namun terdapat beberapa pustaka yang menyatakan bahwa tidak demikian jika dibandingkan perawatan konvensional. Disimpulkan bahwa NSAIDs memiliki efektivitas sebagai *host modulation* terhadap penyembuhan periodontitis secara signifikan pada pengukuran parameter klinis berupa pengurangan *plaque index*, *probing depth*, *bleeding on probing*, *gingival index*, dan peningkatan *clinical attachment level* dibandingkan SRP yang dikombinasikan dengan placebo.

Keywords: *host modulation*, *nonsteroid anti-inflammatory drugs*, NSAIDs, periodontitis

Received: 10 July 2023

Accepted: 1 April 2024

Published: 1 December 2024

PENDAHULUAN

Periodontitis adalah penyakit infeksi yang kompleks dengan beberapa etiologi dan faktor yang berkontribusi.¹ Periodontitis memiliki karakteristik; *gingival bleeding*, kerusakan jaringan ikat pada perlekatan gigi, formasi poket periodontal, dan resorpsi tulang alveolar.^{1,2} Periodontitis dapat terjadi pada semua usia, meskipun lebih umum terjadi pada orang dewasa yang diasosiasikan oleh *dental plaque* dan kalkulus.³ *Dental plaque* dapat berupa supragingival atau subgingival dan mengandung proliferasi organisme mikro, sel epitel, leukosit, dan makrofag.⁴ Plak subgingival yang meluas ke dalam poket periodontal mengandung organisme mikro gram-negatif dan bertanggung jawab terhadap pembentukan kalkulus, karies akar, dan perkembangan penyakit periodontal.³ Komponen periodontal patogen di dalam plak menginduksi respon inflamasi yang berlanjut menjadi inflamasi kronis pada mukosa gingiva dan menyebabkan kerusakan pada area antara gigi dan tulang yang mendukung, sehingga berdampak pada kehilangan gigi.^{5,6}

Proses penyakit periodontal merupakan hubungan kompleks antara bakteri dan respon imun *host*.^{7,8} Patogen periodontal menghasilkan produk sampingan dan enzim yang berbahaya, misal *hyaluronidase*, *collagenase*, *protease*, serta memecah matriks ekstrasel, misal kolagen, pada *host* untuk menghasilkan nutrisi yang berguna bagi pertumbuhan bakteri patogen agar mampu

menginvasi jaringan. Molekul protein dan lipopolisakarida (LPS) pada permukaan mikroba memicu respon imun *host*, menghasilkan inflamasi lokal pada jaringan.⁹ Kebanyakan pustaka menunjukkan terapi periodontal non bedah dan bedah efektif menangani periodontitis dengan menghilangkan *dental plaque* dan kalkulus.¹⁰ Namun, beberapa pasien tidak merespon terapi konvensional periodontal atau menunjukkan resistensi tinggi terhadap infeksi periodontal.¹⁰ Keperawatan, gambaran, dan perkembangan penyakit periodontal pada kasus tersebut tidak dapat dijelaskan dengan adanya plak.¹¹ Mekanisme fenomena tersebut telah diteliti dan terungkap bahwa respon imun berperan penting pada perkembangan dan manifestasi penyakit periodontal.¹²

Perawatan pasien yang rentan dan resisten terhadap penyakit periodontal dapat dimaksimalkan dengan *host modulation*, menggunakan berbagai agen terapi yang menargetkan manipulasi jalur inflamasi sebagai tambahan perawatan terapi periodontal konvensional.¹⁰ Salah satu agen terapi *host modulation* adalah *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAIDs), yang merupakan obat yang paling luas digunakan,¹³ khususnya di bidang kedokteran gigi. NSAIDs diketahui mampu menghambat siklooksigenase (COX) yang bertanggung jawab memproduksi metabolit asam arakidonat¹⁰ dan bahkan mampu sepenuhnya menghilangkan sintesis prostaglandin dalam dosis terapeutik.¹³ Metabolit asam ara-

kidonat terlibat dalam kerusakan jaringan pada penyakit periodontal melalui aktivasi sekresi matriks metalloproteinase dan osteoklas,¹⁰ sehingga NSAIDs diharapkan efektif sebagai *host modulation* bagi penyembuhan penderita penyakit periodontal, khususnya periodontitis.

Kajian pustaka ini menjelaskan secara singkat mengenai efektivitas NSAIDs sebagai *host modulation* sebagai terapi periodontal non-bedah tambahan pada penyakit periodontal.

METODE

Penelusuran artikel dilakukan secara mandiri, mengikutsertakan artikel yang diterbitkan di PubMed dengan teks lengkap dan ditulis dalam bahasa Inggris dengan menggunakan kata kunci *periodontal disease AND periodontitis AND host modulation AND nonsteroid anti-inflammatory drugs OR NSAIDs*. Artikel tambahan secara manual dicari dan disertakan sesuai kebutuhan dan kelengkapan penulisan yang dikutip dari jurnal, *textbook* atau *e-book*, berfokus pada artikel yang menjelaskan 1) patogenesis periodontitis, 2) terapi *host modulation*, 3) NSAIDs, dan 4) penggunaan NSAIDs pada perawatan periodontal. Topik yang tidak relevan dan tidak berbahasa Inggris dikeluarkan. Bukti lebih lanjut dan temuan dari pustaka dibahas dalam bentuk ulasan naratif.

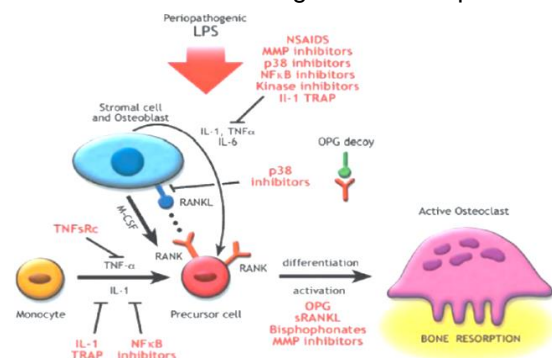
Konsep patogenesis periodontitis

Socranzky dan Haffajae menyatakan bahwa bakteri merupakan etiologi utama penyakit periodontal, termasuk gingivitis dan periodontitis.¹⁴ Pada tahun 1965, hipotesis non-plak spesifik dikemukakan dan menyatakan bahwa jumlah mikroba dental plak berkorelasi dengan status penyakit periodontal.^{15,16} Hipotesis tersebut dapat diterima pada gingivitis, namun tidak mampu menjelaskan interaksi lebih lanjut mengenai sisa produk bakteri dan sistem kekebalan tubuh *host* pada periodontitis. Pada akhir tahun 1970-an dikemukakan hipotesis mengenai pertambahan bakteri patogen tertentu dan produknya di dalam subgingiva yang berhubungan dengan periodontitis.^{16,17} Hipotesis berkembang menjadi disbiosis yang menegaskan mengenai perubahan bakteri gram positif yang dominan menjadi gram-negatif anaerob sesuai dengan perkembangan keparahan penyakit.¹⁸ Pada tahun 1990-an hipotesis plak ekologi muncul. Hipotesis plak ekologi menyatakan bahwa perubahan lingkungan pada sulkus gingiva dapat memediasi pertumbuhan dan perkembangan bakteri gram-negatif dan proteolitik yang akan berdampak pada kerusakan jaringan.^{16,19} Selanjutnya Guyodo dkk²⁰ melakukan penelitian pada tikus dengan lesi periodontitis lanjut dan menemukan bahwa invasi *P.gingivalis* tidak meluas ke jaringan ikat di bawahnya. Menurut penelitian tersebut, Bartold dan Dyke¹⁶ berasumsi bahwa plak penting untuk menyebabkan peradangan seperti gingivitis, tapi tidak berlanjut ke periodontitis yang melibatkan kerusakan tulang dan jaringan pendukung gigi lainnya. Data longitudinal yang dilaporkan oleh van Dayke²¹ mengkonfirmasi bahwa bakteri diperlukan untuk menimbulkan peradangan, namun tidak cukup untuk mengakibatkan berkembangnya penyakit,²² sehingga disebutkan bahwa respon imun yang bertanggung

jawab terhadap resorpsi tulang dan kerusakan jaringan periodontal.²¹ Berdasarkan hipotesis tersebut diketahui bahwa tidak ada spesies bakteri spesifik secara eksklusif bertindak sebagai penyebab radang, melainkan perbedaan komposisi *biofilm* pada setiap individu dan variasi individu sebagai *host* dalam menanggapi *biofilm* tersebut.²³ Kerentanan inang dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti genetik, epigenetik, dan gaya hidup (merokok, stres, dan diet), serta penyakit sistemik (misalnya diabetes dan penuaan).^{22,24} Periodontitis tidak lagi didefinisikan sebagai penyakit yang disebabkan oleh bakteri saja, tetapi sekarang dilihat sebagai penyakit yang tidak terkontrol terkait respon imun yang disebabkan oleh disbiosis. Oleh karena itu, manajemen penyakit periodontal dapat mencakup modulasi kekebalan *host* yang dapat memberikan pemulihan homeostasis jaringan.²³

Terapi *host modulation*

Perkembangan gingivitis menjadi periodontitis tergantung dari respon *host*.²⁵ Bakteri di dalam plak mengawali penyakit, namun kerusakan berlanjut karena respon inflamasi. Bakteri sangat penting untuk menyebabkan periodontitis, tapi juga sangat dipengaruhi oleh kondisi *host* yang rentan.²⁵ Page dkk²⁶ pada tahun 1997 melaporkan kerusakan jaringan periodontal berupa kehilangan tulang dan perlekatan yang disebabkan oleh enzim perusak seperti matrix metalloproteinase (MMPs) dan mediator inflamasi seperti prostaglandin dan interleukin, yang merupakan bagian dari respon inflamasi *host*. Page²⁷ melaporkan bahwa MMP, sitokin, dan prostanooid yang tinggi ditemukan pada jaringan periodontal penderita periodontitis. *Host modulation* bekerja dengan menghambat MMP, aksi metabolit asam arakidonat, sitokin, dan resorpsi tulang.¹¹ Gbr 1 menjelaskan strategi terapeutik dengan memanfaatkan NSAIDs sebagai *host modulation* untuk menghambat resorpsi tulang.



Gambar 1 Strategi terapeutik untuk resorpsi tulang.²⁵

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Agen *nonsteroid anti-inflammatory drugs* dibagi menjadi 2, yaitu non-selektif dan selektif. NSAIDs non-selektif yang umum digunakan termasuk turunan asam propionat seperti ibuprofen, ketoprofen, naproxen, turunan asam asetat seperti diklofenak, indometasin, fenamat termasuk asam mefenamat, dan asam meklofenamat.^{13,28} Obat-obatan ini memiliki efek antipiretik, analgesik serta efek anti-inflamasi dan dalam dosis yang lebih tinggi secara non-selektif menghambat sintesis PG.¹³ NSAIDs

Review

Tabel 1 Sintesis artikel tentang efektivitas penggunaan NSAIDs pada pasien periodontitis

No	Penulis, Judul	Metode	Subjek, Waktu Observasi	Hasil Penelitian
1	Aras H. dkk, <i>Effect of sytemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase & elastase-like activity level in GCF.</i> ³⁶	Pasien periodontitis kronis dibagi menjadi grup 1: menerima perawatan SRP & sodium naproxen (275 mg) setiap hari selama 6 minggu, grup 2/plasebo: sama dengan kelompok 1, hanya tidak diberikan sodium naproxen. Sebelum tindakan SRP, PD, GI, PI, GBI diukur & dicatat.	34 pasien 6 minggu	Secara signifikan terjadi penurunan PD, GI, & PI pada kelompok 1 dibandingkan kelompok 2. Pada kelompok 1, GBI tidak signifikan.
2	Azoubel MCF. dkk (2008), <i>Adhunctive benefits of systemic etoricoxib in non-surgical treatment of aggressive periodontitis: short-term evaluation.</i> (37)	Pasien agresif periodontitis usia 18-35 tahun dipilih secara acak. Evaluasi pada sisi dengan PD >3 mm. Pasien dibagi 2 kelompok, diberikan perlakuan SRP, lalu diberikan masing-masing dengan etoricoxib 120 mg/hari dan plasebo selama 7 hari. Sebelum terapi dilakukan PD, CAL, GI, PI, BOP, LD dari CEJ dicatat, lalu dicatat ulang 1 bulan. PGE2 di dalam GCF diukur dengan RIA pada awal pemeriksaan 7 hari, & 1 bulan pascaperawatan.	21 pasien 1 minggu 1 bulan	Secara signifikan mengalami penurunan pada kelompok tes dibanding kelompok plasebo untuk parameter PI, BOP, & kenaikan CAL. Namun tidak pada GR. Perbedaan level PGE2 dalam GCF signifikan berbeda pada kelompok tes dibanding grup plasebo setelah 7 hari & 30 hari perawatan.
3	Buduneli N. (2010), <i>Clinical findings and gingival crevicular fluid PGE2 and IL-1β levels following initial periodontal treatment and short-term meloxicam administration.</i> (38)	Pasien secara random diberikan meloxicam 7,5 mg atau plasebo selama 10 hari setelah SRP. Level PGE2 & IL-1 β dalam GCF diukur 10 hari & 4 minggu pasca pemberian obat, menggunakan <i>Elisa</i> . Kandungan PGE2 & IL-1 β dalam GCF dibandingkan antara grup tes & plasebo dengan uji Friedman. Parameter pengukuran klinis periodontal membandingkan CAL, PI, & PBI antar kelompok.	40 pasien 10 hari 4 minggu	Kedua grup, baik tes & plasebo menurun signifikan pada parameter pengukuran klinis periodontal CAL, PI, dan PBI. Perbandingan kandungan PGE2 dan IL-1 β antar grup tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna di rentan waktu 10 hari maupun 4 minggu.
4	Pinho dkk, <i>Short-term effect of COX-2 selective inhibitor as an adjunct for the treatment of periodontal disease-a clinical couble-blind study in humans.</i> ³⁹	Pasien periodontitis dipilih secara acak, dievaluasi selama 14 dan 28 hari setelah dilakukan SRP. Pasien dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan, yaitu SRP+Loxoprofen dan kelompok kontrol SRP+plasebo. Parameter klinis yang diukur PI, PD, dan BOP yang dipantau dengan probe elektronik.	60 pasien 14 hari 28 hari	Kedua grup menunjukkan perbaikan klinis pada PD, PI, & BOP setelah 28 hari. Grup SRP+Loxoprofen secara signifikan memiliki PD lebih rendah dibandingkan grup SRP+plasebo pengamatan 14 hari.
5	Ozgoren dkk, <i>The adjunctive effect of tenoxicam during non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and gingival crevicular fluid levels of MMP-8 and TNF-α in patients with chronic periodontitis-randomized, double blind clinical trial.</i> (40)	Pasien periodontitis kronis dipilih secara random & dibagi, kelompok 1: SRP+20 mg tenoxicam/hari selama 10 hari, kelompok 2: SRP+plasebo selama 10 hari. Pengukuran parameter klinis PI, GI, GBI, PD, & CAL diukur sebelum & 30 hari pasca perawatan. GCF diambil untuk mengetahui level MMP-8 & TNF- α .	32 pasien 1 bulan	Parameter klinis PI, GI, & GBI berkurang signifikan pada grup 1 jika dibanding grup 2. Parameter CAL tidak berubah pada kedua grup. Level TNF- α tidak berbeda signifikan pada kedua grup. Paska perawatan, SRP+tenoxicam memiliki level MMP-8 lebih rendah dibanding grup SRP+plasebo.
6	Shiloah J. dkk, <i>The effect of longterm aspirin intake on the outcome of non-surgical periodontal therapy in smokers: a double-blind randomized pilot study.</i> ⁴¹	Perokok dengan periodontitis dipilih secara acak dan dibagi 2 kelompok sama rata. Perlakuan berupa SRP+aspirin 325 mg/hari pada kelompok T dan SRP+plasebo pada kelompok C. Parameter klinis GI, PI, PD, <i>probing attachment level</i> , <i>gingival recession</i> , dan <i>bleeding scores</i> diukur sebelum dan sesudah perlakuan selama masa observasi.	24 pasien 3 bulan 6 bulan 9 bulan 12 bulan	Secara signifikan terjadi penurunan pada PD, BOP, dan peningkatan CAL kelompok T dibanding kelompok C.
7	Vardar dkk, <i>Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of PGE2 & PGF2α and clinical parameters of chronic periodontitis.</i> (42)	Pasien periodontitis kronis dibagi 3; Grup 1 diberi perlakuan SRP+100 mg nimesulide, grup 2 SRP+275 mg naproxen, grup 3 SRP+plasebo, semuanya diberikan 2x1 selama 10 hari. Parameter klinis PI, PBI diukur 10 hari & 3 bulan; PD, CAL diukur setelah 30 hari. Deteksi PGE2 menggunakan enzim immunoassay (EIA) dan PGE2 α menggunakan radioimmunoassay (RIA).	30 pasien 10 hari 3 bulan	PBI-PI 10 hari & 3 bulan signifikan menurun, PD-CAL 3 bulan observasi pada semua grup. Level PGE2 menurun signifikan pada grup SRP+naproxen 10 hari observasi. Level PGE2 α grup SRP+nimesulide & SRP+naproxen menurun, SRP+plasebo meningkat.
8	Yen dkk, <i>The effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis.</i> (43)	Pasien periodontitis kronis dipilih secara random, dibagi 2; diberi perlakuan SRP+plasebo & SRP+celecoxib 200 mg/hari selama 6 bulan. Parameter klinis CAL, PD, BOP, PI, dan <i>mobility</i> diukur sebelum dan sesudah perlakuan.	131 pasien 3-12 bulan	Parameter klinis PD menurun & CAL meningkat pada grup SRP+celecoxib dibanding SRP+plasebo. Kedua grup signifikan bagi parameter klinis BOP & PI.
9	Kurtis dkk (2007), <i>GCF MMP-8 levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following sacaling and root planing accompanied by systemic use flurbiprofen.</i> (44)	Pasien perokok & non-perokok masing-masing 29 orang, dibagi 4; grup 1 non-perokok dengan grup 3 perokok yang diberi 100 mg flurbiprofen 2x1 selama 10 hari+SRP, kelompok 2 non-perokok dengan grup 4 perokok yang diberikan plasebo. Parameter klinis PI, GI, PD, dan CAL diukur sebelum & sesudah perawatan. Level MMP-8 dalam GCF diukur dengan <i>Elisa</i> .	58 pasien 10 hari	Secara statistik PI & GI kurang signifikan pada semua grup, namun tidak pada PD & CAL. Tidak ada perbedaan signifikan pemberian flurbiprofen+SRP pada perokok untuk level MMP-8 dalam GCF dibandingkan bukan perokok+SRP+plasebo & perokok+SRP.

selektif memberikan manfaat anti-inflamasi dan analgesik serta memberikan gastroprotektif. Obat-obatan tersebut termasuk coxib seperti celecoxib, rofecoxib, parecoxib.^{13,28} Meloxicam dan acetaminophen merupakan contoh obat yang digunakan sebagai agen *host modulation*. Terapi meloxicam dosis rendah secara selektif menghambat COX-2 dan acetaminophen memberikan efek analgesik dan antipiretik dengan memblokir COX-2 di sistem saraf pusat.^{13,29}

Pada proses penyembuhan luka plug hemostatis terbentuk sehingga neutrofil polimorfonuklear dan trombosit terperangkap dan mengeluarkan *chemoattractants*. Selanjutnya makrofag melepaskan sitokin proinflamasi selama tahap inflamasi awal dan meningkatkan regulasi COX-2 pada area luka.³⁰ Penghambatan COX-2 membantu mengurangi formasi jaringan parut dan mempercepat re-epitalisasi sehingga berdampak pada penyembuhan luka yang cepat.¹³ Studi oleh Gaesala dkk menunjukkan bahwa celecoxib dapat meningkatkan diferensiasi stem sel *bone-marrow* menjadi sel seperti keratinosit pada riset invitro. Penelitian tersebut menganalisis secara morfologi bahwa luka yang diregenerasi mampu menutup luka 70% pada hari ke-7 pascaoperasi untuk kelompok celecoxib dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya mampu menutup luka 50%.³¹ Grenier dkk³² menyatakan bahwa NSAIDs menghambat pembentukan PG,²⁹ termasuk PGE2 yang diproduksi oleh neutrofil, makrofag, fibroblas, dan sel epitel gingiva sebagai respon terhadap keberadaan LPS. Peningkatan PGE2 terjadi pada penderita penyakit periodontal jika dibandingkan dengan orang sehat.³² Grossi dkk³³ melaporkan bahwa PGE2 juga menghambat fungsi fibroblas dan memiliki efek penghambatan pada respon imun. NSAIDs menghambat PG, sehingga peradangan pada jaringan dapat dikurangi.

Penggunaan NSAIDs memiliki efek samping berupa masalah gastrointestinal, hemoragik karena peningkatan agregasi platelet, gangguan ginjal, dan kehilangan tulang yang cepat akibat dihentikan tiba-tiba.²⁵ Lafrance, dkk³⁴ melaporkan bahwa tidak semua NSAIDs menyebabkan cedera ginjal, NSAIDs selektif memberikan hasil lebih baik mengenai efek samping pada ginjal. Risiko cedera ginjal akut lebih rentan terjadi bila NSAIDs dikombinasi dengan obat-obatan penyakit kronis lainnya, seperti diabetes, penyakit ginjal kronis, dan lain-lain.³⁴ Pedoman pencegahan komplikasi ulkus terkait NSAIDs yang diterbitkan oleh Lanza dkk³⁵ menyatakan bahwa pasien dengan risiko tinggi mengalami komplikasi gastrointestinal, memiliki riwayat penyakit ulkus sebelumnya atau infeksi *H.pylori* dan memiliki beberapa faktor risiko seperti usia lebih 65 tahun, maka terapi NSAID dosis tinggi, penggunaan aspirin, kortikosteroid, atau anti-koagulan, perlu diresepkan dengan kombinasi misoprostol atau inhibitor pompa proton dosis tinggi.¹³

Penggunaan NSAIDs pada perawatan periodontal

NSAIDs memiliki efek terhadap penghambatan PG dan asam arakidonat yang dapat memicu kerusakan jaringan pasien dengan periodontitis.²⁹ Selain itu, NSAIDs

juga memiliki sifat lipofilik, sehingga sangat mudah diserap oleh jaringan gingiva.¹¹ Berdasarkan sifat tersebut, NSAIDs dapat digunakan secara topikal. Aplikasi topikal berupa obat kumur telah diteliti menggunakan obat kumur ketorolac tromethamin dan pasta gigi s-ketoprofen.¹¹ Berikut beberapa penelitian yang dilaporkan terkait efektivitas penggunaan NSAIDs pada periodontitis.

American Academy of Periodontology membuat panduan parameter periodontal *maintenance* mengenai sukses tidaknya perawatan tergantung parameter klinis dan radiografi yang diamati pascaperawatan. Pemeriksaan parameter klinis terkait jaringan periodontal yang dibandingkan dengan keadaan awal, antara lain kegoyangan gigi, PD, BOP, PI, *gingival recession*, dan keadaan lain yang berkaitan dengan penyakit.⁴⁵ Parameter ini digunakan beberapa jurnal untuk mengetahui efektivitas NSAIDs terhadap periodontitis.

Berdasarkan tabel sintesis, terlihat bahwa penelitian oleh Aras dkk³⁶ menunjukkan bahwa pemakaian NSAIDs naproxen 275 mg setiap hari selama 6 minggu menurunkan PD, GI, dan PI secara signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo. Hal tersebut sejalan dengan penelitian oleh Azoubel dkk,³⁸ Ozgoren dkk,⁴⁰ Shiloah dkk,⁴¹ dan Yen dkk⁴³ yang menggunakan NSAIDs berbeda, namun hasilnya sama untuk parameter klinis PD, GI, dan PI. Penelitian oleh Aras dkk³⁶ tidak menemukan efek samping pemberian naproxen selama penelitian, namun penggunaannya tetap harus hati-hati karena dilaporkan peningkatan risiko gangguan lambung, ulserasi, gangguan agregasi trombosit, dan peningkatan risiko bronkokonstriksi yang dikaitkan dengan penggunaan NSAIDs jangka panjang.³⁶ Parameter klinis PBI tidak menunjukkan hasil yang signifikan pada pemberian naproxen jika dibandingkan dengan plasebo, tapi hasil masih lebih baik.³⁶ Azoubel dkk³⁸ dan Yen dkk⁴³ melaporkan kenaikan parameter klinis CAL untuk pemberian etorocoxib dan celecoxib dibandingkan kelompok plasebo, yang tidak sesuai dengan penelitian oleh Ozgoren dkk⁴⁰ bahwa parameter klinis CAL antara plasebo dan teroxicam tidak menunjukkan kenaikan CAL. Perbedaan hasil mungkin disebabkan oleh perbedaan besar sampel.⁴⁰

Azoubel dkk³⁸ melaporkan level PGE2 dalam GCF menurun pasca-7 hari pada perlakuan SRP dengan etorocoxib dibandingkan SRP dengan plasebo. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Vardar dkk⁴² untuk penggunaan neproxen dan nimesulide. Kemampuan neproxen dan etorocoxib menekan PGE2 memungkinkan NSAIDs memodulasi *host* untuk menekan inflamasi akibat pelepasan mediator radang oleh PG. Level MMP-8 yang dilaporkan oleh Ozgoren dkk⁴⁰ mengalami penurunan pada kedua kelompok, SRP dengan teroxicam maupun kelompok SRP dengan plasebo, tapi signifikan pada kelompok SRP dengan teroxicam. MMP-8 berperan penting dalam kerusakan jaringan.⁴⁰ Beberapa peneliti melaporkan aktivitas level kolagen lebih tinggi pada pasien periodontitis dibandingkan gingivitis.⁴⁰ Rendahnya MMP-8 kemungkinan memberikan fungsi perlindungan terhadap patogen penyakit periodontal.⁴⁶ Kinan dkk⁴⁷ melaporkan bahwa level MMP-8 dalam GCF menurun sete-

lah terapi fase I, tetapi pengurangannya hanya mencapai tingkat yang signifikan setelah 8 minggu atau lebih, sedangkan Ozgaren dkk memperoleh penurunan level MMP-8 signifikan setelah 30 hari.⁴⁰ Hasil yang berbeda dilaporkan Buduneli dkk³⁷ yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok SRP dengan meloxicam dan SRP dengan plasebo. Penelitian tersebut didukung oleh Pinho dkk³⁹ yang melaporkan parameter klinis PD, PI, dan BOP setelah 28 hari pada kelompok SRP+laxoprofen dan SRP+plasebo menurun secara signifikan, namun tidak berbeda antar kelompok. Penurunan PD pada kelompok laxoprofen lebih baik dibanding kelompok plasebo setelah 14 hari observasi.³⁹ Terapi *host modulation* antara perokok dan non-perokok juga diteliti. Shiloah dkk⁴¹ melaporkan peningkatan CAL dan penurunan PI serta BOP pada penggunaan aspirin+

SRP dibandingkan plasebo+SRP. Berbeda dengan Kurtis dkk⁴⁴ yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan untuk level MMP-8 dalam GCF pada perlakuan flurbiprofen+SRP dan plasebo+SRP pada pasien perokok maupun non-perokok. Kedua kelompok menunjukkan hasil yang signifikan untuk penurunan PI dan GI, namun PD dan CAL tidak menunjukkan perubahan.⁴⁴

Disimpulkan bahwa NSAIDs efektif menyembuhkan periodontitis yang dinilai dari hasil yang signifikan pada berupa pengurangan PI, PD, BOP, GI, dan peningkatan CAL dibandingkan SRP+plasebo. Kemampuan NSAIDs dikaitkan dengan potensi menekan aktivitas PG yang berperan dalam proses inflamasi dan kerusakan jaringan. Pustaka yang diperoleh masih sangat minim dan memerlukan literatur tambahan mengenai penelitian terbaru, minimal 10 tahun terakhir.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ren B, Lu J, Li M, Zou X, Liu Y, Wang C, et al. Anti-inflammatory effect of IL-1ra-loaded dextran/PLGA microspheres on Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-stimulated macrophages in vitro and in vivo in a rat model of periodontitis. *Biomed Pharmacother* 2021;134.
2. Kostić M, Kitić D, Petrović MB, Jevtović-Stoimenov T, Jović M, Petrović A, et al. Anti-inflammatory effect of the *Salvia sclarea* L. ethanolic extract on lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats. *J Ethnopharmacol* 2017;199:52–9.
3. Batool H, Nadeem A, Kashif M, Shahzad F, Tahir R, Afzal N. Salivary levels of IL-6 and IL-17 could be an indicator of disease severity in patients with calculus associated chronic periodontitis. *BioMed Res Int* 2018;2018:1–5.
4. Michael GN, Takei HR, Klokkevold P, Carranza F. Newman and carranza's clinical periodontology. 13th ed. Caranza FA, editor. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2019. 52.
5. Gugliandolo E, Fusco R, D'Amico R, Miliati A, Oteri G, Wallace JL, et al. Anti-inflammatory effect of ATB-352, a H2S-releasing ketoprofen derivative, on lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats. *Pharmacol Res* 2018;132:220-31
6. Salvi GE, Lang NP. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non-selective) on the treatment of periodontal diseases. *Current Pharmaceutical Design* 2005;11:1757–69.
7. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: Assembling the players. *Periodontol* 2000 1997;14:33–53.
8. Zardawi FM. IV Editors letter special scientific report. Complex interactions between the microbial challenge and host inflammatory response in periodontitis. *Sulaimani Dent J [Internet]* 2019;5(2):4-6. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/331988438>. Accessed 04 January, 2022.
9. Narasimha SD, Sanivarapu S, Kapalavai V. Chemically modified tetracyclines: The novel host modulating agents. *J Indian Soc Periodontol* 2015;19:370–4.
10. Kang D-Y, Cho I-W, Shin H-S, Ahn H-S, Kim H-J, Park J-C. Effects of host modulation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs on periodontal disease: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Rehabil Appl Sci* 2017;33:7-18
11. Gulati M, Anand V, Govila V, Jain N. Host modulation therapy: An indispensable part of perioceutics. *J Indian Soc Periodontol* 2014;18:282–8.
12. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol* 2000 1997;14:33-53.
13. Etikala A, Tattan M, Askar H, Wang HL. Effects of NSAIDs on periodontal and dental implant therapy. *Compend* 2019;40(2)
14. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992; 63:322-31.
15. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965;36:177–87.
16. Bartold PM, van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning learned concepts. Periodontol* 2000 2013;62:203–17.
17. Theilade E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1986;13: 905-11
18. Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol* 2000 [Internet]. 2011;55:36–47.
19. Marsh PD. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res* 2004;38:204–11.
20. Guyodo H, Meuric V, le Pottier L, Martin B, Faili A, Pers JO, et al. Colocalization of porphyromonas gingivalis with CD4+ T cells in periodontal disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;64:175–83.
21. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol* 2008;79(8s):1601–8.
22. Bartold PM, van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol* 2000 2017; 75:317–29.
23. Sulijaya B, Takahashi N, Yamazaki K. Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: A review to a clinical translation. *Arch Oral Biol* 2019;105:72–80.
24. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Rev Immunol* 2015; 15:30–44.
25. Sekar S, Murugan T, Elavarasu S. Host modulation by therapeutic agents. *J Pharm Bioall Sci* 2012;4(6):256.
26. Page R, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology* 2000. 19997;14:9–11.
27. Page RC. Milestones in periodontal research and the remaining critical issues. *J Periodont Res* 1999;34:331–9.
28. Ghlichloo IA, Gerriets V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-StatPearls-NCBI bookshelf nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) continuing education activity [Internet]. *Stat Pearls* 2021. p. 1–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/?report>. Accessed 5 January, 2022.
29. Singh S. Non-narcotic analgesics (NSAIDs). In: *Pharmacology for dentistry*. New Delhi: New Age International (P) Limited;

2007. p.83-94.
30. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *J Investig Dermatol* 2007;127(3):514–25.
 31. Geesala R, Dhoke NR, Das A. Cox-2 inhibition potentiates mouse bone marrow stem cell engraftment and differentiation-mediated wound repair. *Cytotherapy* 2017;19(6):756–70.
 32. Grenier D, Plamondon P, Sorsa T, Lee H-M, Mcnamara T, Ramamurthy NS, et al. Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-b activation activities of periodontopathogens by doxycycline and the non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives. *J Periodontol* 2002;73:79-85.
 33. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998;3:51-61
 34. Lafrance JP, Miller DR. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. *Pharmacol Epidemiol Drug Safety* 2009;18:923–31.
 35. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Inadomi J, Baroni D, Bernstein D, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-38.
 36. Aras H, Çağlayan F, Güncü GN, Berberoğlu A, Kılınç K. Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 2007;78:868-73
 37. Buduneli N, Buduneli E, Çetin EY, Kirilmaz L, Ktkçler N. Clinical findings and gingival crevicular fluid prostaglandin E2 and interleukin-1-beta levels following initial periodontal treatment and short-term meloxicam administration. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1805–12.
 38. Azoubel MCF, Sarmiento VA, Cangussú V, Azoubel E, Bittencourt S, Cunha FQ, et al. Adjunctive benefits of systemic etoricoxib in non-surgical treatment of aggressive periodontitis: short-term evaluation. *J Periodontol* 2008;79:1719–25
 39. de Noronha PM, Pereira LB, de Souza SLS, Palioto DB, de Moraes GMF, Novaes Jr AB, Taba Jr M. Effect of COX-2 selective inhibitor in periodontal treatment 323. *Braz Dent J* 2008;19:323–8.
 40. Özgören Ö, Develioglu H, Güncü G, Akman A, Berker E. The adjunctive effect of tenoxicam during non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and gingival crevicular fluid levels of MMP-8 and TNF- α in patients with chronic periodontitis-randomized, double-blind clinical trial. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:559–65.
 41. Shiloah J, Bland PS, Scarbecz M, Patters MR, Stein SH, Tipton DA. The effect of long-term aspirin intake on the outcome of non-surgical periodontal therapy in smokers: a double-blind, randomized pilot study. *J Periodontol Res* 2014;49:102–9
 42. Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2 α and clinical parameters of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003;74:57-63.
 43. Yen CA, Damoulis PD, Stark PC, Hibberd PL, Singh M, Papas AS. The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008;79:104-13.
 44. Kurtis B, Tüter G, Serdar M, Pinar S, Demirel I, Toyman U. GCF MMP-8 levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following scaling and root planing accompanied by systemic use of flurbiprofen. *J Periodontol* 2007;78:1954-61
 45. American Academy of Periodontology. Parameter on periodontal maintenance. *J Periodontol*. 2000;71(5).
 46. Kuula H, Salo T, Pirilä E, Tuomainen AM, Jauhiainen M, Uitto VJ, et al. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during porphyromonas gingivalis-induced periodontitis. *Infect Immun* 2009;77:850-9.
 47. Kinane DF, Darby IB, Said S, Luoto H, Sorsa T, Tikanoja S, et al. Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodont Res* 2003;38:400-4