
HUBUNGAN ANTARA MATRIX METALLOPROTEINASE-13 DAN *TISSUE INHIBITOR METALLOPROTEINASE-1* PADA PASIEN PERIODONTITIS KRONIS

Husna M^{*}, Nasution AH^{**}

^{*}Periodontics Residency Program ^{**}Staff of Periodontics Department
Faculty of Dentistry, Universitas Sumatera Utara
Jl. Alumni No 2, Kampus USU, Medan 20155
Email: Maulidatulhusna3@gmail.com

KATA KUNCI

Periodontitis kronis,
MMP-13,
TIMP-1

ABSTRAK

Pendahuluan: Periodontitis kronis adalah penyakit multifaktorial yang menyebabkan kerusakan jaringan pendukung gigi secara cepat dan dapat menyebabkan kehilangan gigi. Kadar matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) lebih tinggi pada cairan sulkus gingiva pasien periodontitis kronis dan *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (TIMP-1)* adalah inhibitor endogen MMPs yang terlibat dalam inflamasi. Review ini bertujuan untuk membahas hubungan antara matriks metalloproteinase-13 dan penghambat jaringan metalloproteinase-1 pada periodontitis kronis. **Tinjauan Pustaka:** Kadar MMP-13 berperan dalam patogenesis periodontitis kronis. MMP-13 (collagenase-3) adalah anggota ketiga dari subfamili kolagenase dari MMPs dan merupakan enzim gelatinolitik dan kolagenolitik kuat yang diekspresikan oleh berbagai jenis sel. Aktivitas MMPs ini dikendalikan oleh TIMPs, yang memiliki domain N-terminal yang mampu menghambat MMPs. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa MMP-13 berhubungan dengan kerusakan jaringan lunak dan keras selama perkembangan periodontitis kronis. Keseimbangan antara MMPs dan TIMPs memainkan peran penting dalam degradasi matriks ekstraseluler. Pada kondisi periodontal yang sehat, kadar TIMP umumnya lebih tinggi dibandingkan pada kondisi tidak sehat. **Simpulan:** Pada periodontitis kronis terjadi peningkatan ekspresi MMP-13 yang dikaitkan dengan kerusakan jaringan lunak dan keras selama perkembangan penyakit dan penurunan level TIMP-1 berhubungan dengan elevasi MMP-13.

KEYWORDS

Chronic Periodontitis,
MMP-13,
TIMP-1

ABSTRACT

Introduction: Chronic periodontitis is a multifactorial disease that causes rapid destruction of the tissues supporting the teeth and that may lead to tooth loss. Matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) levels have been higher in the gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patients and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an endogenous inhibitor of MMPs implicated in inflammation. This review purpose to discuss the relationship between matrix metalloproteinase-13 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in chronic periodontitis. **Review:** The level of MMP-13 plays a role in the pathogenesis of chronic periodontitis. MMP-13 (collagenase-3) is the third member of the collagenase subfamily of MMPs and it is a potent gelatinolytic and collagenolytic enzyme expressed by different cell types. The activity of these MMPs is primarily controlled by tissue inhibitors, known as TIMPs, which have

an N-terminal domain that is able to inhibit MMPs. Some studies showed that MMP-13 is associated with soft and hard tissue damage during the progression of chronic periodontitis. The balance between MMPs and TIMPs plays an important role in the degradation of the extracellular matrix. In healthy periodontal conditions, TIMP levels are generally higher than in unhealthy conditions, in which MMP levels exceed the level of TIMP. **Conclusion:** Chronic periodontitis is characterized by the increase of MMP-13 expression during the progression of the disease, the active sites show a decrease of TIMP-1 levels in association with the elevation of MMP-13.

PENDAHULUAN

Penyakit periodontal adalah penyakit radang kronis penyebabnya multifaktorial ditandai dengan penghancuran jaringan ikat gingiva dan resorpsi tulang alveolar, yang pada akhirnya menyebabkan kehilangan gigi.¹ *America Academy of Periodontology* mendefinisikan periodontitis kronis sebagai inflamasi pada gingiva ditandai dengan hilangnya perlekatan klinis karena kerusakan ligamen periodontal dan tulang pendukung yang berdekatan.¹

Tingkat perkembangan penyakit ini tergantung pada intensitas atau tingkat keparahan infeksi bakteri plak dan efisiensi respon imun lokal dan sistemik individu.² Faktor etiologi utama periodontitis adalah bakteri anaerob Gram negatif yang terdapat di rongga mulut, dan sitokin inflamatori.² Pada penyakit periodontal, sintesa dan sekresi dari *Matrix Metalloproteinase* (MMP) mengalami disregulasi dan terjadi peningkatan level neutrofil.³

Sejauh ini lebih dari 500 bakteri rongga mulut telah diidentifikasi, seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*,

Treponema denticola and *Tannerella forsythia*.^{1,3} *Porphyromonas gingivalis* adalah salah satu patogen utama dalam kerusakan periodontal dan sangat terkait dengan perkembangan penyakit periodontal.⁴ Meskipun periodontitis kronis adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh mikroflora subgingiva, mediator dari kerusakan jaringan ikat terutama dihasilkan oleh respons host terhadap mikroorganisme. Penghancuran dukungan jaringan lunak dan keras termasuk kehilangan tulang alveolar dianggap terjadi sebagai siklus akut episode aktivitas yang bergantian dengan periode perkembangan yang lambat. baru-baru ini penelitian difokuskan pada proses proteolitik dari bioaktif non-matriks substrat oleh MMPs.⁵ *Matrix Metalloproteinase* (MMP) merupakan famili dari endopeptidase Zn²⁺ dependen yang dapat merusak matriks ekstraseluler dan membran basal. 6 MMP membentuk grup protein yang penting yang terlibat tidak hanya pada degradasi matriks protein pada periodontitis, tetapi juga pada keadaan normal dan proses penyembuhan. Kerusakan periodontal merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara *matrix metalloproteinase* dan inhibitornya.⁶

Studi in vitro telah menunjukkan bahwa MMP-13 menginduksi aktivasi MMP-9 yang terlibat secara luas dalam patogenesis periodontitis dan pada cairan sulkus gingiva serta berkorelasi dengan parameter klinis penyakit periodontitis.⁵ Peningkatan MMP dan penurunan inhibitor jaringan dari level *matrix metalloproteinase* menimbulkan degradasi kolagen jaringan ikat dan tulang alveolar. Level dari biomarker spesifik pada saliva dapat menjadi alat diagnostik dan terapi yang berguna pada periodontitis.⁶

Tujuan makalah ini adalah untuk membahas keterkaitan atau hubungan antara *matrix metalloproteinase-13* (MMP-13) dan *tissue inhibitor metalloproteinase-1* (TIMP-1) pada periodontitis kronis.

TINJAUAN PUSTAKA

Periodontitis Kronis

Periodontitis Kronis adalah bentuk periodontitis yang paling umum pada orang dewasa. Penyakit ini dikarakteristikan dengan pembentukan poket periodontal dan resesi gingiva. Periodontitis kronis merupakan penyakit periodontal destruktif, dikatakan lokalisata atau generalisata tergantung pada jumlah lokasi yang terlibat.⁷ Gambaran periodontitis kronis tercantum pada *International workshop* yaitu: paling umum pada orang dewasa, jumlah kerusakan sebanding dengan keberadaan faktor lokal, kalkulus subgingiva sering ditemukan dan berkaitan dengan mikrobial, proses perjalanan penyakit lambat sampai sedang,

tetapi mungkin dapat berkembang cepat, dapat dikaitkan dengan faktor predisposisi lokal serta dapat dimodifikasi oleh faktor-faktor selain penyakit sistemik seperti merokok dan stress emosional.⁸

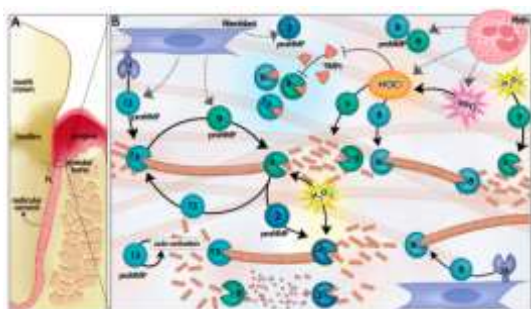


Gambar 1 Gambaran periodontitis kronis pada wanita usia 55 tahun terlihat adanya resesi, plak, kalkulus, dan gigi anterior bermigrasi dengan adanya diastema. Gambaran Radiograf menunjukkan kehilangan tulang horizontal dan vertikal.⁷

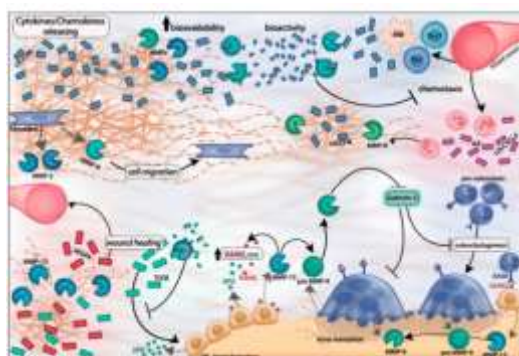
Peran Matrix Metalloproteinase Pada Penyakit Periodontal

Matrix metalloproteinase (MMPs) merupakan protease utama yang terlibat dalam destruktif penyakit periodontal. Aktivitas MMP diatur dengan ketat melalui ekspresi gen, aktivasi proenzim, dan penghambatan enzim oleh inhibitor endogen, seperti inhibitor jaringan MMP (TIMPs). Empat TIMP manusia merupakan MMP inhibitor spektrum luas, sehingga MMP dapat ditemukan di jaringan periodontal sebagai bentuk aktif, kompleks, dan terfragmentasi.⁶ MMP dapat meningkatkan kerusakan jaringan pengganti pada penyakit

dengan menurunkan hampir semua protein ekstraseluler. Beberapa MMPs telah terdeteksi dalam bentuk enzimatik yang berbeda di jaringan gingiva, cairan sulkus gingiva, saliva, dengan MMP-8, MMP-13, dan MMP-9 sebagai protease utama yang terlibat dalam penghancuran penyakit periodontal.⁶



Gambar 2. Gambaran aktivasi *matrix metalloproteinase* dalam jaringan ikat pada kasus periodontitis.⁶



Gambar 3. Gambaran MMP sebagai pengatur proses peradangan periodontal. MMP melepaskan sitokin / kemokin dari ECM, meningkatkan *bioavailability* dan memodifikasi bioaktivitas.⁶

Matrix Metalloproteinase-13 (MMP-13)

MMP-13 merupakan anggota ketiga dari subfamili kolagenase dan ini merupakan enzim gelatinolitik dan kolagenolitik poten. MMP ini diekspresikan oleh berbagai tipe sel yang berbeda seperti fibroblas, kondrosit, osteoblas, sel pulpa dan sel endotel.¹⁷ *Matrix metalloproteinase-13 (MMP-13)* merupakan

kolagenase yang terlibat dalam degradasi matriks ekstraselular baik oleh efek degradatif langsung atau dengan proses bioaktif substrat.⁹ Ekspresi MMP-13 (kolagenase 3) pertama kali ditemukan pada kanker payudara. MMP-13 sangat terlibat dalam penyakit radang seperti rheumatoid arthritis dan osteoarthritis yang mana berhubungan dengan resorpsi dan penghancuran tulang dan tulang rawan. Level MMP-13 telah ditemukan lebih tinggi dalam cairan sulkus gingiva pada pasien periodontitis kronis, dan relatif terhadap pada pasien yang sehat.¹⁰

MMP-13 dipercaya terlibat pada inisiasi dari resorpsi tulang melalui degradasi dari matriks organik dan kemudian mengaktivasi osteoklas. Oleh karena itu, MMP-13 telah dipertimbangkan sebagai biomarker inflamatori pada penyakit periodontal.¹¹ Deteksi aktivitas MMP-13 pada cairan sulkus gingiva pasien periodontitis dengan adanya lesi serta kehilangan level perlekatan, menjelaskan mekanisme yang berhubungan dengan penghancuran jaringan pendukung gigi. Sehingga dapat menentukan keberadaan dan bentuk molekul MMP-13 pada cairan sulkus gingiva dan jaringan gingiva yang dibiopsi pada masing-masing pasien yang didiagnosis periodontitis kronis dan sehat.⁹

Tissue Inhibitor Metalloproteinase-1 (TIMP-1)

TIMP dan MMP dapat diproduksi oleh banyak sel yang berbeda jenis dan juga

ditemukan di semua cairan tubuh, seperti saliva, cairan sulkus gingiva, serum, dan urin. Level MMP dan TIMP berubah selama proses fisiologis dan patologis. Korelasi antara perkembangan rheumatoid arthritis dan berbagai bentuk kanker, dan kadar MMPs dan TIMPs ditemukan dalam urin dan serum.¹²

TIMP-1 ditemukan pada tahun 1975 dikenal sebagai protein pada medium kultur dari fibroblas dan serum manusia, yang dapat menghambat aktivitas kolagenase. Berat molekul dari protein ini adalah 28,5kDa. Kemudian, 3 TIMP lainnya ditemukan pada spesies yang berbeda dan kemudian diberi nama TIMP-2, -3 dan -4. TIMP diproduksi oleh banyak jaringan, meskipun tidak semua jaringan mengekspresikan keseluruhan 4 TIMP. TIMP-1, -2, dan -3 diproduksi oleh sel darah putih.¹²

MMP dapat dihalangi dengan *tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMP), yang menghambat aktivitas MMP dan kemudian menghambat pemecahan matriks ekstraseluler. Keseimbangan antara MMP dan TIMP memainkan peranan penting dalam mempertahankan integritas jaringan yang sehat. Gangguan keseimbangan dari MMP dan TIMP ditemukan pada kondisi patologis termasuk reumatoid artritis, kanker dan periodontitis.¹²

Pada pasien periodontitis, TIMP telah diidentifikasi pada banyak sel-sel manusia seperti jaringan ikat, dalam serum, cairan ketuban, cairan sinovial, dan saliva. TIMP

baru-baru ini diklasifikasikan sebagai TIMP-1 dan -2 (TIMPs). Pada lokasi yang terkena periodontitis produksi dari TIMP-1 atau *surplus* dari protease sel sel manusia termasuk *fibroblasts, epithelial cells, endothelial cells and phagocytes* menurun.¹³

Konsentrasi matriks metalloproteinase-13 dan TIMP-1 ditentukan dengan menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa MMP-13 dikaitkan dengan kerusakan jaringan lunak dan jaringan keras selama perkembangan penyakit periodontitis kronis. Tingkat MMP dan TIMP berubah selama penyembuhan, peradangan, dan pergantian jaringan normal.¹⁴

Palupi dkk mengevaluasi kadar MMP dan TIMP-1 dalam cairan sulkus gingiva dari pasien sehat (kelompok kontrol) dan pasien periodontitis kronis sebelum dan setelah terapi fase 1. Hasil menunjukkan bahwa level MMP secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan subyek kontrol dan level TIMP-1 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kontrol dari pada pasien periodontitis kronis. Level TIMP-1 lebih rendah pada pasien dengan periodontitis kronis bila dibandingkan untuk kelompok yang sehat.¹⁵

Penelitian dilakukan oleh Hernandez, dkk. mengenai kadar MMP-13 dan TIMP-1 pada cairan sulkus gingiva pada pasien dengan periodontitis kronis, menunjukkan bahwa

adanya peningkatan dari ekspresi MMP-13 dan terjadi penurunan dari level TIMP-1. Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa MMP-13 berhubungan dengan kerusakan jaringan lunak dan keras selama perkembangan dari periodontitis kronis.¹¹ Keseimbangan antara MMPs dan TIMP memainkan peran penting dalam degradasi matriks ekstraseluler. Dalam kondisi periodontal yang sehat, tingkat TIMP umumnya lebih tinggi dari pada dalam kondisi tidak sehat, yang mana tingkat MMP-13 melebihi tingkat TIMP-1.⁹

SIMPULAN

Periodontitis kronis merupakan penyakit multifaktorial yang ditandai dengan peningkatan ekspresi MMP-13. Selama perkembangan penyakit, dalam beberapa penelitian menunjukkan bahwa adanya hubungan antara MMP-13 dan TIMP-1 yang menunjukkan adanya penurunan Level TIMP-1 disertai dengan peningkatan MMP-13 pada pasien periodontitis kronis.

REFERENSI

1. Yun Kyong Lim, So Young Yoo, Young Yoon Jang, Byoung Cheon Lee, Dae Sung Lee, Joong-Ki Kook: Anti-inflammatory and in vitro bone formation effects of *Garcinia mangostana* L. and propolis extracts. *Food Sci Biotechnology*, 2019. Vol 2, No.3: 22-28.
2. Mays S. Shakir, Fouad Hussain Al-Bayat, Osama B Albajalan: Preparation and Characterization of Periodontal Chips from Egg Shell Membrane, *Journal of International Dental and Medical Research*, 2019, Volume 12, Number 2: Page 434.
3. Angel Fenol, Maya Rajan Peter, Jayachandran Perayil, Rajesh Vyloppillil, and Anuradha Bhaskar: Comparison of Salivary TIMP-1 Levels in Periodontally Involved and Healthy Controls and the Response to Nonsurgical Periodontal Therapy. *International Journal of Chronic Diseases*, 2014, Volume 2014: 7.
4. Se-Jin Sung, Kyung-Min Kang, Kyung-Hyun Lee, So-Young Yoo, Joong-Ki Kook, Dae Sung Lee, and Sang-Joun Yu: Effect of *Garcinia mangostana* L. and propolis extracts on the inhibition of inflammation and alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis in rats. *Int J Oral Biol*, June 2019, Vol. 44, No. 2: 55-61.
5. Hernandez Ri'os M, Sorsa T, Obrego 'n F, Tervahartiala T, Valenzuela MA, Pozo P, Dutzan N, Lesaffre E, Molas M, Gamonal J: Proteolytic roles of matrix metalloproteinases (MMP)-13 during progression of chronic periodontitis: initial evidence for MMP-13/MMP-9 activation cascade. *J Clin Periodontol*, 2009, 36:1011-1017.
6. Cavalla Franco, Hernández-Rios Patricia, Sorsa Timo, Biguetti Claudia and Hernández Marcela: Matrix Metalloproteinases as Regulators of Periodontal Inflammation. *Int. J. Mol. Sci*, 2017, 18:440.
7. T. Dietrich, P. Ower, M. Tank, N. X. West, C. Walter, I. Needleman, F. J. Hughes, R. Wadia, M. R. Milward, P. J. Hodge, I. L. C. Chapple, *British Dental Journal*, January 11 2019, volume 226 no. 1. Halaman 16-22.
8. J Highfield: Diagnosis and classification of periodontal disease, *Australian Dental Journal*, 2009, vol. 54:11-26.
9. Hernandez M, Martinez B, Tejerina JM, Valenzuela MA, Gamonal J: MMP-13 and TIMP-1 determinations in progressive chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2017, 34: 729-735.
10. Eunice Virtanen¹, Maha Jakob², Taina Tervahartiala¹, Per-Östen Söder, Leif C. Andersson³, Timo Sorsa, Jukka H. Meurman¹, Birgitta Söder: Salivary MMP-13 gender differences in periodontitis: A cross-sectional study from Sweden. *Clinical and Experimental Dental Research* published by John Wiley & Sons Ltd, 2017,3:165-170.
11. Deepali D. Pawar & Dhoom S. Mehta: Effect of phase 1 periodontal therapy on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinases-3 and -13 in chronic periodontitis patients. *Journal of*

- Investigative and Clinical Dentistry, (2015), 6: 118–124
12. J. Verstappen and J.W. Von den Hoff: Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs): Their Biological Functions and Involvement in Oral Disease. *J Dent Res*, 2016, 85:1074-1084.
 13. Roberto Gonçalves Junior¹, Aristides da Rosa Pinheiro^{2,3}, José Jorge Schoichet³, Carlos Henrique Ramirez Nunes³, Rachel Gonçalves³, Leticia Ladeira Bonato: MMP-13, TIMP 2 and TGFB 3 gene polymorphisms in brazilian subjects with chronic periodontitis and periimplantitis. *Brazilian Dental Journal*, 2016, 27(2): 128-134.
 14. L Kardes, ler¹, B Bıyıkog̃ lu¹, S, C , etinkalp², M Pitkala³, T Sorsa³, N Buduneli¹: Crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, -13, and TIMP-1 levels in type 2 diabetics. *Oral Diseases*, 2010 16: 476–481.
 15. Pallavi S. Ghodpage a, Rajashri A. Kolte a, Abhay P. Kolte a, Madhur Gupta: Influence of phase I periodontal therapy on levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *The Saudi Dental Journal* 2014, 26: 171–175.