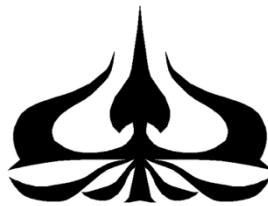


LAPORAN
PENELITIAN UNGGULAN FAKULTAS (PUF)

**Perbandingan tingkat keparahan penyakit periodontal, kadar interleukin 1 beta,
interleukin 6, dan TNF alfa pada penyintas dan bukan penyintas COVID 19**

TIM PENELITI

| | | |
|--|--------------|---------|
| drg. Marie Louisa, Sp.Perio. | (0309098905) | Ketua |
| drg. Ricky Anggara Putranto, Sp.Perio. | (0330048103) | Anggota |
| drg. Olivia Nauli Komala, Sp.Perio. | (0313089004) | Anggota |
| Dr. drg. Wita Anggraini, M.Biomed., P.A.K., Sp.Perio. | (0306026302) | Anggota |



PENDIDIKAN DOKTER GIGI
Fakultas Kedokteran Gigi
UNIVERSITAS TRISAKTI
2021/2022



**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN PENELITIAN
TAHUN AKADEMIK 2021/2022
0460/PUF/FKG/2021-2022**

- 1. Judul Penelitian** : Perbandingan tingkat keparahan penyakit periodontal, kadar interleukin 1 beta, interleukin 6, dan TNF alfa pada penyintas dan bukan penyintas COVID 19
- 2. Skema Penelitian** : Penelitian Unggulan Fakultas (PUF)
- 3. Ketua Tim Pengusul**
- a. Nama : drg. Marie Louisa, Sp.Perio.
b. NIDN : 0309098905
c. Jabatan/Golongan : Asisten Ahli/III-B
d. Program Studi : PENDIDIKAN DOKTER GIGI
e. Perguruan Tinggi : Universitas Trisakti
f. Bidang Keahlian : Kedokteran gigi - Periodonsia
Komp. Green Ville AP / 12 A, RT 006 / RW 014, Kel. Duri Keba, Kec. Kebon Jeruk, Jakarta Barat, Provinsi DKI Jakarta, Indonesia
0215659530
marielouisa@trisakti.ac.id
- g. Alamat Kantor/Telp/Fak/surel :
- 4. Anggota Tim Pengusul**
- a. Jumlah anggota : Dosen 3 orang
b. Nama Anggota 1/bidang keahlian : drg. Ricky Anggara Putranto, Sp.Perio./Periodontik
c. Nama Anggota 2/bidang keahlian : drg. Olivia Nauli Komala, Sp.Perio./dokter gigi spesialis periodonsia
d. Nama Anggota 3/bidang keahlian : Dr. drg. Wita Angraini, M.Biomed., P.A.K., Sp.Perio./Anatomi
e. Jumlah mahasiswa yang terlibat : 0 orang
f. Jumlah alumni yang terlibat : 0 orang
g. Jumlah laboran/admin : 0 orang
- 5. Waktu Penelitian**
- Bulan/Tahun Mulai : Oktober 2021
 - Bulan/Tahun Selesai : Juli 2022
- Hak Kekayaan Intelektual
 - Hak Kekayaan Intelektual
 - Hak Kekayaan Intelektual
 - Publikasi di Jurnal
 - Publikasi di Jurnal
 - Publikasi di Jurnal
- 6. Luaran yang dihasilkan** :
- 7. Biaya Total** : Rp73.440.000,-
(Tujuh Puluh Tiga Juta Empat Ratus Empat Puluh Ribu)

Dekan



drg. Wiwiek Poedjiastoeti, M.Kes., Sp.B.M., Ph.D.
NIDN: 0306056502

Jakarta, 27 September 2023
Ketua Tim Pengusul



drg. Marie Louisa, Sp.Perio.
NIDN: 0309098905

Direktur



Prof. Dr. Ir. Astri Rinanti, M.T., IPM
NIDN: 0308097001

IDENTITAS PENELITIAN

| | |
|---|--|
| Skema Penelitian | : Penelitian Unggulan Fakultas (PUF) |
| Judul Penelitian | : Perbandingan tingkat keparahan penyakit periodontal, kadar interleukin 1 beta, interleukin 6, dan TNF alfa pada penyintas dan bukan penyintas COVID 19 |
| Fokus Penelitian | : Green Healthy Life |
| Rumpun Penelitian | : Diagnostik |
| Mata Kuliah yang terkait | : Kelainan Jaringan Penyangga |
| Topik Pengabdian kepada Masyarakat yang terkait | : penyuluhan pengaruh long COVID-19 terhadap kesehatan dan mulut |

Tim Peneliti

| Peneliti | NIK/ NIM | Posisi | Status | Program Studi | Fakultas |
|---|-------------|---------|-------------------|----------------------------------|----------|
| drg. Marie Louisa, Sp.Perio. | 3490 | Ketua | Dosen Trisakti | PENDIDI KAN DOKTER GIGI | FKG |
| drg. Ricky Anggara Putranto, Sp.Perio. | 3497 | Anggota | Dosen Trisakti | PROFESI DOKTER GIGI | FKG |
| drg. Olivia Nauli Komala, Sp.Perio. | 3665 | Anggota | Dosen Trisakti | PENDIDI KAN DOKTER GIGI | FKG |
| Dr. drg. Wita Anggraini, M.Biomed., P.A.K., Sp.Perio. | 1642 | Anggota | Dosen Trisakti | PROFESI DOKTER GIGI | FKG |

Lokasi dan atau Tempat Penelitian : Jl. Kyai Tapa no. 260, Grogol, Grogol Petamburan, Jakarta Barat, Dki Jakarta

| | |
|--------------------------------|---|
| Masa Penelitian | |
| Mulai | : Oktober 2021 |
| Berakhir | : Juli 2022 |
| Dana diusulkan | : Rp73.440.000,- |
| Sumber Pendanaan | : 5.2.03.08.01 |
| Target Kesiapterapan Teknologi | : TKT 4 |
| Produk Inovasi | : |
| Luaran | : Hak Kekayaan Intelektual Hak Kekayaan Intelektual Hak Kekayaan Intelektual Publikasi di Jurnal Publikasi di Jurnal Publikasi di Jurnal |

DAFTAR ISI

| | |
|---------------------------------------|-----|
| Halaman Judul | i |
| Lembar Pengesahan | ii |
| Identitas Penelitian | iii |
| DAFTAR ISI..... | 1 |
| DAFTAR TABEL..... | 2 |
| DAFTAR GAMBAR..... | 3 |
| RINGKASAN PENELITIAN..... | 4 |
| BAB 1. PENDAHULUAN | 5 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 8 |
| BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN | 20 |
| BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN | 24 |
| BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN | 27 |
| DAFTAR PUSTAKA | 28 |
| LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN | 31 |
| LAMPIRAN 2. LUARAN PENELITIAN..... | 33 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Table 1. Sampel independen yang diuji pada kelompok gingivitis dan periodontitis | 23 |
|--|----|

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 1. Efek jangka panjang dari COVID-19..... | 10 |
| Gambar 2. Jaringan sitokin dalam patogenesis periodontitis..... | 15 |
| Gambar 3. <i>Staging</i> dan <i>grading</i> periodontitis..... | 17 |

RINGKASAN PENELITIAN

Long COVID memengaruhi sebesar 32-87% pasien COVID yang menyebabkan gejala persisten yang bertahan lebih dari 4 minggu setelah infeksi awal COVID-19. *Long COVID* memiliki suatu keterkaitan dengan tiga sitokin, yaitu IL-1 β , IL-6, dan TNF- α . Penyakit periodontal juga melibatkan produksi sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-1 β , IL-6, dan TNF- α . Oleh karena itu, *long COVID* yang memiliki dampak terhadap pelepasan sitokin pro-inflamasi diduga dapat mempengaruhi keadaan jaringan periodontal. Studi ini bertujuan untuk melihat apakah *long COVID* mempengaruhi keparahan status jaringan periodontal, yang didasarkan dengan tingkat sitokin proinflamasi yang terlibat dalam kedua penyakit, yaitu IL-1 β , IL-6, dan TNF- α . Pada studi ini, pasien dibagi menjadi kelompok periodontitis dan kelompok gingivitis, dan dibagi selanjutnya menjadi penyintas COVID-19 atau pasien dengan riwayat COVID-19 (kelompok COVID-19) dan pasien tanpa riwayat COVID-19 atau bukan penyintas COVID-19 (kelompok kontrol). Cairan sulkus gingiva diambil dari setiap pasien dengan menggunakan *paper point* yang dimasukkan ke dalam sulkus dan dilanjutkan dengan tes ELISA untuk melihat tingkat IL-1 β , IL-6, dan TNF- α . Tes Levene mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara tingkat IL-1 β , IL-6, dan TNF- α (secara berurut sebesar 0.057, 0.0135, dan 0.341) pada kelompok COVID-19 dengan gingivitis dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan gingivitis, dengan rata-rata tingkat IL-1 β , IL-6, dan TNF- α terlihat lebih tinggi pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok COVID-19. Hasil juga menyatakan tidak terdapat perbedaan signifikan antara tingkat IL-1 β , IL-6, dan TNF- α (secara berurut 1.00, 0.567, dan 0.666) antara kelompok COVID-19 dengan periodontitis dan kelompok kontrol dengan periodontitis. Akan tetapi, tingkat IL-6, dan TNF- α terlihat lebih tinggi pada kelompok COVID-19 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tingkat IL-6, dan TNF- α pada kelompok periodontitis dengan *long COVID* ditemukan lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Akan tetapi, tingkat IL-1 β , IL-6, dan TNF- α tidak ditemukan pada subjek *long COVID* dengan gingivitis, bersamaan dengan tingkat IL-1 β pada kelompok periodontitis. Studi lebih lanjut dengan jumlah subjek yang lebih banyak diperlukan untuk menentukan kaitan lebih lanjut antara kedua penyakit ini.

Kata Kunci :

long COVID, IL-1 β , IL-6, TNF- α , sitokin proinflamasi

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* dideteksi di China pada bulan Desember tahun 2019 dan sejak saat itu virus tersebut telah menyebabkan 114.140.104 orang menderita COVID-19 dengan 2.535.520 orang meninggal dunia menurut data WHO hingga tanggal 2 Maret 2021 pukul 6.09 PM CET.^{1,2} Penderita COVID-19 mengalami badai sitokin. Badai sitokin merupakan karakter imunologis COVID-19 yang ditandai dengan hiperinflamasi akibat gangguan aktivasi respon imun. Sitokin pro-inflamasi yang meningkat pada COVID-19 adalah kelompok interferon (IFN), *tumor necrosis factor* (TNF), dan interleukin (IL).³ Ruan et al menemukan peningkatan kadar IL-2, IL-7, IL-10, dan TNF- α pada penderita COVID-19 dengan gejala kritis, sementara Feldmann et al, Dinarello et al, dan Baggiolini et al menemukan peningkatan kadar IL-6, TNF- α , IL-1, dan IL-8 berkontribusi pada patogenesis COVID-19.⁴

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang paling menonjol dengan berbagai perannya dalam inflamasi. IL-6 mempengaruhi aktivitas berbagai tipe sel.³ Peran IL-6 dalam patogenesis periodontal adalah mempercepat degenerasi jaringan periodontal yang terinflamasi. IL-6 dapat juga digunakan sebagai penanda diagnostik yang memberikan informasi mengenai perkembangan penyakit periodontal.⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Becerik dkk. menunjukkan bahwa kelompok gingivitis, periodontitis kronis, dan periodontitis agresif menyeluruh memiliki kadar IL-6 di GCF lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang sehat.⁶

TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) adalah sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh tubuh sebagai respon terhadap endotoksin bakteri Gram negatif. TNF- α menyebabkan peningkatan konsentrasi PGE-2 (Prostaglandin E2) dan aktivasi osteoklas. Selain itu, TNF- α bersama dengan IL-1 (Interleukin-1) menginduksi resorpsi tulang, pelepasan MMP (Matrix Metallo Proteinase) dan destruksi matriks ekstraseluler. Noh et al (2013) menemukan bahwa peningkatan kadar TNF- α dalam plasma berbanding lurus dengan peningkatan keparahan penyakit periodontal.⁷

Gingivitis adalah kondisi inflamasi yang diawali dengan adanya akumulasi *dental biofilm* dan ditandai dengan kemerahan dan edema pada gingiva dan tidak terdapat kehilangan perlekatan periodontal.⁸ Suatu keadaan ditetapkan sebagai gingivitis apabila memiliki *bleeding on probing (BOP)* $\geq 10\%$ dengan kedalaman probing ≤ 3 mm. Gingivitis, berdasarkan perluasan penyakitnya, dapat dibedakan menjadi gingivitis lokal dan menyeluruh. Gingivitis dikatakan lokal apabila terdapat *BOP* 10-30% dan dikatakan menyeluruh apabila terdapat *BOP* $> 30\%$.⁹

Periodontitis adalah penyakit inflamasi yang disebabkan oleh infeksi pada jaringan pendukung gigi atau jaringan periodonsium yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, yang menghasilkan kerusakan lanjut ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan terbentuknya poket, resesi gingiva, maupun keduanya.^{10,11} Periodontitis biasanya berkembang dari gingivitis, namun tidak semua gingivitis berkembang menjadi periodontitis. Akumulasi plak pada margin gingiva memicu respon inflamasi yang menyebabkan peradangan gingiva, inflamasi kronis pada gingiva dapat berlanjut menjadi periodontitis. Ciri yang paling khas dari periodontitis adalah aktivasi *osteoklastogenesis* yang menyebabkan kerusakan tulang alveolar dan hilangnya perlekatan.¹¹ Periodontitis diklasifikasikan dalam tiga bentuk yaitu *penyakit periodontal nekrotik*, periodontitis sebagai manifestasi dari penyakit sistemik, dan periodontitis. Klasifikasi untuk periodontitis ini selanjutnya dikarakterisasi berdasarkan sistem *staging* dan *grading*.¹²

Sepuluh sampai dua puluh persen pasien setelah infeksi *SARS-CoV-2* mengalami gejala yang menetap lebih dari 3 minggu.¹³ Gejala yang sering dialami adalah kelelahan, sakit kepala, nyeri sendi, anosmia, ageusia, dan lain-lain. Parameter laboratorium yang meningkat di antaranya adalah interleukin-6 (IL-6), procalcitonin, serum ferritin, C-reactive protein (CRP), N-terminal (NT)-pro hormone BNP (NT-proBNP), dan D-dimer.²

Adanya kemiripan sitokin pro-inflamasi yang meningkat pada inflamasi periodontal dan COVID-19 menunjukkan kemungkinan hubungan antara kedua penyakit.⁷ Sitokin dan *chemokines* yang sama antara COVID-19 dengan periodontitis adalah C Reactive Protein (CRP), *acute phase proteins*, TNF- α (Tumor necrosis Factor-Alpha), IL (interleukin)-1 β , IL-2 dan IL-6, dan Interferon gamma (INF-gamma).¹⁴

Hingga saat ini, studi klinis mengenai pengaruh COVID-19 terhadap penyakit periodontal masih sedikit, terutama mengenai pengaruh jangka panjang COVID-19. Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jangka panjang COVID-19 terhadap gingivitis dan periodontitis, khususnya kadar sitokin pro-inflamasi IL-1 β , IL-6, dan TNF- α .

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang sudah dikemukakan, dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-1 β pada gingivitis penyintas dan bukan penyintas COVID-19?

2. Apakah terdapat perbedaan keparahan gingivitis pada penyintas dan bukan penyintas COVID-19?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-1 β pada periodontitis penyintas dan bukan penyintas COVID-19?
4. Apakah terdapat perbedaan keparahan periodontitis pada penyintas dan bukan penyintas COVID-19?
5. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-6 pada gingivitis penyintas dan bukan penyintas COVID-19?
6. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-6 pada periodontitis penyintas dan bukan penyintas COVID-19?
7. Apakah terdapat perbedaan kadar TNF- α pada gingivitis penyintas dan bukan penyintas COVID-19?
8. Apakah terdapat perbedaan kadar TNF- α pada periodontitis penyintas dan bukan penyintas COVID-19?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan tingkat keparahan penyakit periodontal yang ditandai dengan kadar IL-1 β , IL-6, dan TNF- α pada penyintas dan bukan penyintas COVID-19.

1.4. Batasan Penelitian

Penelitian ini akan membahas bagaimana tingkat keparahan penyakit periodontal, kadar sitokin IL-1 β , IL-6, dan TNF- α pada penyintas Covid 19 dan yang bukan penyintas.

1.5. Kaitan Penelitian dengan Road Map Penelitian Pribadi dan Road Map Penelitian Fakultas

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat dalam melakukan skrining atau deteksi IL-1 β , IL-6, dan TNF- α (*oral biology molecular*) pada penyintas covid 19 dalam kaitannya dengan faktor risiko terjadinya penyakit periodontal sehingga diharapkan dapat menangani pasien-pasien penyakit periodontal dengan lebih baik.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

A. COVID-19

Pada Desember 2019, pneumonia yang ditandai dengan demam, batuk kering, dan kelelahan mewabah di pasar hewan Hubei, Cina. Dalam wabah tersebut, para ahli berhasil mengisolasi keluarga virus Coronaviridae baru yang disebut *SARS-CoV-2*. Pada Maret 2020, COVID-19 (penyakit akibat virus *SARS-CoV-2*) telah menyebar ke seluruh dunia dengan tingkat mortalitas 3,7%. Lima persen dari populasi yang terinfeksi mengalami gejala yang membutuhkan perawatan intensif. Pada kelompok ini, tingkat mortalitas meningkat menjadi 40-50%.¹⁵

COVID-19 didiagnosis melalui pemeriksaan *RT-PCR* (*Real Time-Polymerase Chain Reaction*). Individu yang menunjukkan hasil *RT-PCR* positif dapat memiliki gejala ataupun tidak. Gejala yang biasa ditemukan meliputi demam, batuk, sesak napas, nyeri otot, kelelahan, sakit kepala, dan diare. Pada kasus berat, gejala dapat berkembang menjadi pneumonia, infeksi sekunder, syok, dan kegagalan multi organ.³

Gejala COVID-19 dapat dibagi menjadi 4, yaitu: ringan, sedang, berat, dan kritis. Gejala ringan biasa terdiri dari demam, batuk, sakit tenggorokan, malaise, sakit kepala, dan nyeri otot yang tidak disertai dyspnea, napas pendek, atau abnormalitas ronsen dada. Gejala sedang ditandai dengan penurunan saturasi oksigen hingga 94% akibat gangguan respirasi. Gejala berat ditandai dengan napas cepat (≥ 30 per menit), saturasi oksigen $< 94\%$, FiO_2 (*Fraction of Inspired Oxygen*) < 300 mmHg, dan infiltrat paru $>50\%$. Gejala kritis meliputi gagal napas (membutuhkan bantuan ventilator), syok sepsis, dan gagal multi organ.³

Terjadinya kegagalan multi organ dihubungkan dengan ekspresi gen ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme 2*). Ekspresi RNA virus ditemukan pada seluruh jaringan tubuh, namun jaringan dengan ekspresi ACE2 tinggi paling terdampak oleh infeksi virus. Jaringan yang banyak mengekspresikan ACE2 antara lain epitel paru, usus halus, jantung, dan ginjal.³

B. Badai Sitokin

Konsep badai sitokin (respon inflamasi yang dimediasi oleh sitokin tidak terkontrol) pertama kali ditemukan pada kasus malaria dan sepsis tahun 1980. Pada tahun 1993, konsep ini dikenal dengan sebutan *Graft-Versus-Host-Disease* (GVHD). Pada tahun 2000, konsep ini terus dipelajari dan ditemukan pada penyakit lain seperti pankreatitis, infeksi virus

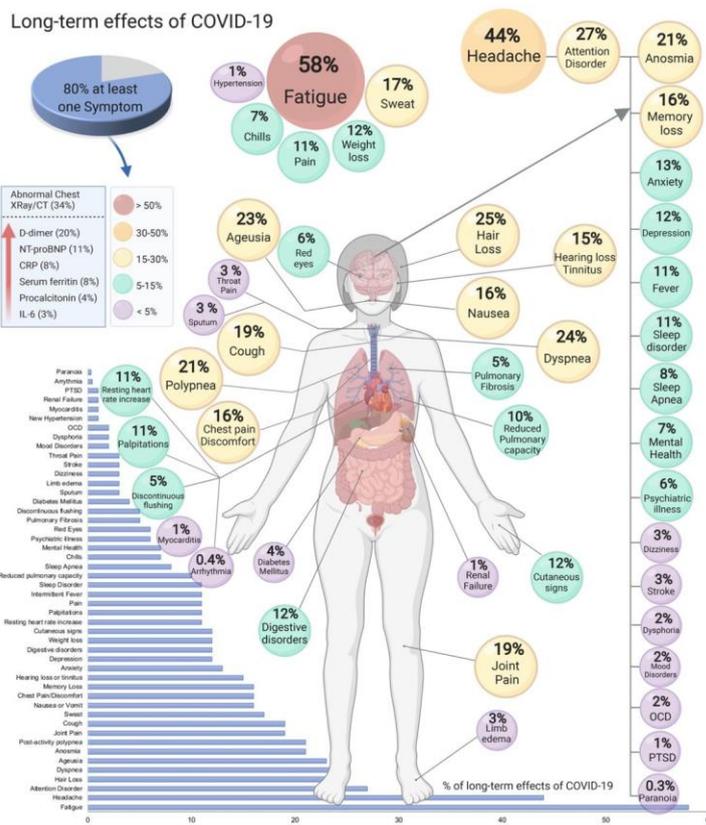
variola, dan virus influenza H5N1. Badai sitokin dapat disebabkan oleh infeksi atau obat tertentu (sindrom pelepasan sitokin/reaksi infus).³

Sel yang terinfeksi mengaktifkan leukosit (sel B dan T), *natural killer* (NK), makrofag, sel dendritik, dan monosit melalui interaksi reseptor-ligan. Hal ini mengakibatkan pelepasan sitokin inflamasi yang mengaktifkan leukosit dalam jumlah besar. Badai sitokin awalnya terjadi secara lokal setelah infeksi primer untuk mengeliminasi agen infeksi, kemudian menyebar ke seluruh tubuh melalui sirkulasi sistemik hingga menimbulkan tanda klasik inflamasi (*rubor, calor, dolor, tumor, function laesa*). Segera setelah badai sitokin terjadi, proses penyembuhan (*repair*) dimulai. Proses penyembuhan dapat mengembalikan fungsi organ atau mengakibatkan fibrosis yang ditandai dengan malfungsi organ persisten. Badai sitokin ditemukan baik pada infeksi virus *SARS-Cov-2* maupun *SARS-CoV-1* dan *MERS-Cov*.³

Studi menemukan bahwa badai sitokin berkaitan erat dengan inflamasi tidak terkontrol dan peningkatan mortalitas karena peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi yang meningkat pada COVID-19 adalah kelompok interferon (IFN), *tumor necrosis factor* (TNF), dan interleukin (IL).³ Ruan et al menemukan peningkatan kadar IL-2, IL-7, IL-10, dan TNF- α pada penderita COVID-19 dengan gejala kritis, sementara Feldmann et al, Dinarello et al, dan Baggiolini et al menemukan peningkatan kadar IL-6, TNF- α , IL-1, dan IL-8 berkontribusi pada patogenesis COVID-19.⁴

C. Pengaruh Jangka Panjang COVID-19

Saat ini, penderita COVID-19 di Indonesia dinyatakan sembuh bila telah menjalani isolasi minimal 10 hari ditambah 3 hari tanpa gejala dan/atau hasil tes PCR negatif 1 kali.¹⁶ Akan tetapi, kriteria sembuh seharusnya memiliki arti lebih luas. Seperti diketahui, terdapat kondisi paska COVID-19 yang menetap dan lambat hilang, dikenal sebagai *long* COVID-19, sindrom post COVID-19, atau pengaruh jangka panjang COVID-19. Hingga saat ini, telah ditemukan 55 gejala yang diklaim sebagai pengaruh jangka panjang COVID-19 (Gambar 1). Data menunjukkan >80% penderita COVID-19 mengalami 1 gejala atau lebih selama lebih dari 2 minggu setelah fase infeksi akut. Gejala yang menetap kebanyakan merupakan lanjutan dari gejala selama fase akut (bukan gejala baru), namun kemungkinan munculnya pengaruh jangka panjang lain yang belum teridentifikasi masih besar.¹⁷



Gambar 1: Efek jangka panjang dari COVID-19¹⁷

Gejala yang paling sering ditemukan antara lain kelelahan, sakit kepala, gangguan konsentrasi, kerontokan rambut, dan dyspnea. Terdapat juga abnormalitas parameter laboratoris yang menetap seperti peningkatan kadar IL-6, prokalsitonin, serum ferritin, CRP (C-reactive protein), N-terminal (NT)-pro hormon BNP (NT-proBNP), dan D-dimer. Abnormalitas ronsen dada dan *computed tomography* (CT) juga ditemukan.¹⁷

Kerusakan jaringan akibat respon imun pada COVID-19 melibatkan komponen seluler dan humoral. Akan tetapi, mekanisme imunitas terhadap virus SARS-CoV-2 dan proteksi terhadap reinfeksi belum diketahui secara jelas. Alasan sebagian penderita merasakan pengaruh jangka panjang COVID-19 juga belum diketahui. Hal ini mungkin disebabkan oleh faktor host yang mempengaruhi manifestasi virus, seperti genetik, usia, dosis dan rute infeksi, induksi sel dan protein anti-inflamasi, infeksi penyerta, riwayat eksposur terhadap agen *cross-reactive*, dll. Kemungkinan virus SARS-CoV-2 mengakibatkan kerusakan jaringan yang berujung pada penyakit kronis, seperti virus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), Hepatitis C, Hepatitis B, dan Herpes, masih harus diteliti.¹⁷

Pengaruh jangka panjang juga ditemukan pada infeksi virus SARS dan MERS. Pada penyintas SARS, ditemukan abnormalitas paru beberapa bulan setelah infeksi. Setelah 1 tahun, 28% penyintas mengalami penurunan fungsi pernapasan dan tanda fibrosis paru. Pada MERS, 33% penyintas mengalami fibrosis paru. Selain itu, ditemukan gejala psikiatri seperti depresi, kecemasan, dan PTSD (*Post Traumatic Stress Disorder*).¹⁷

D. Interleukin-1 β

Interleukin-1 adalah sebuah sitokin inflamasi yang memiliki fungsi fisiologis yang beragam dan signifikansi patologis serta memainkan peran penting dalam kesehatan dan penyakit. Dalam dekade ini, keluarga IL-1 telah berkembang dan terkumpul bukti yang melihat pentingnya IL-1 dalam menghubungkan kekebalan bawaan dengan spektrum penyakit yang luas di luar penyakit inflamasi.

IL-1 adalah pengatur utama peradangan melalui pengendalian berbagai proses kekebalan bawaan. IL-1 memiliki berbagai fungsi biologis, yang meliputi bertindak sebagai pirogen leukositik, mediator demam dan mediator endogen leukositik, dan penginduksi beberapa komponen respon fase akut dan faktor pengaktifan limfosit (LAF). LAF kemudian terbukti menjadi mediator imun yang diturunkan dari makrofag yang bekerja pada limfosit T dan B dan ditetapkan sebagai IL-1 dalam Lokakarya Limfokin Internasional Kedua yang diadakan di Swiss pada tahun 1979.

Ada dua bentuk individu IL-1, IL-1 α dan IL-1 β , diisolasi dari dua cDNA yang berbeda, tetapi mereka tidak dapat dibedakan dalam hal fungsi biologisnya. Meskipun homologi antara IL-1 α dan IL-1 β tidak tinggi (27%) dalam hal urutan asam amino, IL-1 α dan IL-1 β secara struktural serupa dan menunjukkan fungsi yang sama dengan berbagi reseptor yang sama, tipe IL-1. 1 reseptor (IL-1R1), dan keduanya memiliki laras β pusat yang sama bersama dengan loop yang berdampingan. Perbedaan antara IL-1 α dan IL-1 β adalah perpanjangan N-terminal dari 14 residu di luar N-terminus dari IL-1 α dan IL-1 β . Berat molekul masing-masing prekursor kira-kira 31 kDa, dan IL-1 α dan IL-1 β diproses oleh protease spesifik menjadi bentuk dewasa. Domain N-terminal IL-1 α berisi urutan lokalisasi nuklir (NLS) dan menunjukkan aktivitas transkripsi. IL-1 α diproduksi sebagai protein prekursor 271-amino acid (AA). Untuk transkripsi gen IL-1 α , spesifisitas faktor transkripsi protein 1 (Sp1) mengaktifkan aktivitas promotor IL-1 α dalam kotak GC 5'-upstream (- 60 hingga - 45 bp) dan NF- κ B, yang merupakan juga diaktivasi oleh IL-1 α itu sendiri, dan

menstimulasi wilayah promotor konsensus (- 103 sampai - 70 bp) untuk menginduksi ekspresi dan produksi gennya sendiri secara autokrin. Prekursor IL-1 α berpindah ke inti untuk mengikat kromatin dan juga ada dalam bentuk berlabuh membran. Setelah respons stres, IL-1 α diproses oleh calpain protease yang bergantung pada Ca²⁺ atau protease lain, seperti sitotoksik T- limfosit (CTL) / pembunuh alami (NK) -granzyme-B, kimase sel mast, atau elastase neutrofil ke C- terminal 159 AA sebagai IL-1 α dewasa. Pemrosesan IL-1 α memisahkan NLS dari prekurnya, yang tidak terkait dengan sekresi atau kematian sel namun, IL-1 α adalah sinyal bahaya utama yang menginduksi peradangan saat dilepaskan dari sel nekrotik. Prekursor IL-1 α memicu IL-1R1 pada makrofag yang menetap di jaringan nekrotik, menghasilkan IL-1 β serta kemokin sebagai inflamasi pasca-nekrotik.¹⁸

E. Tumor Necrosis Factor – Alpha (TNF- α)

Etiologi penyakit periodontal adalah bakteri, namun patogenesisnya dipengaruhi baik oleh produk bakteri maupun mediator inflamasi yang dihasilkan sebagai respon pertahanan. Produk bakteri menstimulasi sel host untuk menghasilkan mediator inflamasi sehingga mengaktifkan jalur degradasi jaringan endogen. Mediator inflamasi atau sitokin yang berperan penting dalam patogenesis penyakit periodontal meliputi IL-1 β , PGE-2 (Prostaglandin E2), dan TNF- α .¹⁹

TNF merupakan kelompok sitokin mayor yang banyak ditemukan pada area yang diinfiltrasi oleh sel mononuklear. Terdapat 2 jenis TNF, yaitu TNF- α yang dihasilkan oleh monosit dan makrofag serta TNF- β yang dihasilkan oleh sel limfoid.¹⁹ TNF- α adalah salah satu sitokin pro-inflamasi yang berperan penting dalam destruksi jaringan periodontal. Peningkatan kadar TNF- α berkontribusi terhadap awal penyakit periodontal melalui 2 mekanisme, yaitu: menstimulasi pembentukan osteoklas sehingga berperan dalam resorpsi tulang dan menginduksi sekresi kolagenase oleh fibroblas. TNF- α juga menginduksi sintesis IL-1 β dan PGE-2 yang mengaktifkan osteoklas dan meningkatkan resorpsi tulang.²⁰

Banyak penelitian telah menemukan peningkatan serum TNF- α pada pasien periodontitis. Sebaliknya, penelitian juga menemukan bahwa penekanan kadar IL-1 dan TNF- α menurunkan destruksi jaringan periodontal secara signifikan. Evaluasi kadar TNF- α dalam cairan sulkus gingiva pertama kali dilakukan oleh Rossomando (1990) dan sejak saat itu terus digunakan sebagai metode non invasif yang menjanjikan untuk mendeteksi perubahan pada jaringan periodontal.¹⁹

F. Interleukin-6

Interleukin-6 dikenal sebagai sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh banyak sel, yang meliputi monosit, makrofag, sel endotel, sel epitel, sel B, dan sel T.²¹ IL-6 terlibat dalam regulasi respon imun, haematopoiesis, dan inflamasi. IL-6 memiliki *proinflammatory qualities* selama infeksi dan berperan penting dan inisiasi respon imun.²² IL-6 terlihat meningkat pada jaringan gingiva yang terinflamasi dan cairan krevikular gingiva pada pasien dengan gingivitis dan periodontitis.⁶ Studi genetik mengkonfirmasi bahwa polimorfisme IL-6 dapat meningkatkan kerentanan terhadap periodontitis.²¹

Penelitian yang dilakukan oleh Becerik dkk. menunjukkan bahwa kelompok gingivitis, periodontitis kronis, dan periodontitis agresif memiliki kadar IL-6 di GCF lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang sehat.⁶ Hasil yang sama ditunjukkan oleh Alwan dkk. Kelompok gingivitis memiliki konsentrasi IL-6 di saliva yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Zhou dkk. pada 11 mahasiswa kedokteran gigi yang menjalani *experimental gingivitis* selama 21 hari menunjukkan bahwa konsentrasi IL-6 di dalam saliva meningkat seiring bertambahnya akumulasi plak dan mencapai puncaknya pada hari ke-14 dan hari ke-21. Konsentrasi IL-6 ini berkorelasi positif dengan parameter klinis, seperti *plaque index*, *gingival index*, dan *bleeding index*.²²

Penyakit COVID-19 dapat merusak respon imun pejamu dan meningkatkan kadar IL-6. Kadar IL-6 yang tinggi meningkatkan risiko sebesar 22 kali untuk penggunaan ventilasi mekanis pada pasien rawat inap. IL-6 dapat menjadi prediktor untuk komplikasi COVID-19 terkait dengan pernafasan. Periodontitis dapat berkontribusi terhadap respon inflamasi sistemik dengan sirkulasi kadar IL-6 yang tinggi. Variasi genetik *IL-6 gene* dapat meningkatkan risiko terhadap periodontitis yang parah melalui respon IL-6 yang berlebihan. Kadar IL-6 yang tinggi pada pasien periodontitis dapat berkontribusi terhadap komplikasi COVID-19 yang terkait dengan pernafasan.²¹

G. Gingivitis

Dental plaque biofilm-induce gingivitis adalah lesi inflamasi yang berasal dari interaksi antara *dental plaque biofilm* dan respon imun inflamasi dari pejamu, yang mengenai gingiva dan tidak meluas ke perlekatan periodontal (sementum, ligament periodontal, dan tulang alveolar). Gingivitis dapat diklasifikasikan menjadi⁹:

- a. Gingivitis yang terjadi pada jaringan periodontal yang utuh
- b. Gingivitis yang terjadi pada jaringan periodonsium yang telah berkurang pada pasien non-periodontitis (misalnya, resesi dan pemanjangan mahkota)
- c. Inflamasi gingiva pada jaringan periodontal yang telah berkurang pada pasien periodontitis yang telah berhasil dirawat.

Tingkat keparahan dan perluasan gingivitis ditentukan oleh faktor risiko lokal dan faktor risiko sistemik. Faktor risiko lokal yang mempengaruhi terjadinya gingivitis dalam kaitannya menghambat menjaga kebersihan mulut, yaitu retensi *dental plaque biofilm*, misalnya faktor anatomi gigi) sehingga memfasilitasi akumulasi plak dan mulut kering yang menyebabkan pembersihan permukaan gigi dari biofilm menjadi berkurang. Faktor risiko sistemik yang dapat memberikan efek negatif terhadap respon imun-inflamasi terhadap *dental plaque* sehingga menyebabkan inflamasi yang berlebihan, yaitu merokok; faktor metabolik berupa hiperglikemia pada orang-orang dengan atau tanpa diabetes; faktor nutrisi berupa defisiensi vitamin C yang parah; obat-obatan yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap gingivitis; meningkatnya *sex steroid hormone*; dan kondisi hematologis.⁹

Keluhan yang dialami oleh pasien yang menderita gingivitis dapat meliputi gusi berdarah (perubahan rasa atau terdapat rasa logam), nyeri, halitosis, kesulitan makan, terlihat gusi kemerahan dan membengkak, serta berkurangnya kualitas hidup yang berkaitan dengan kesehatan mulut. Tanda dan gejala klinis gingivitis terdiri dari:

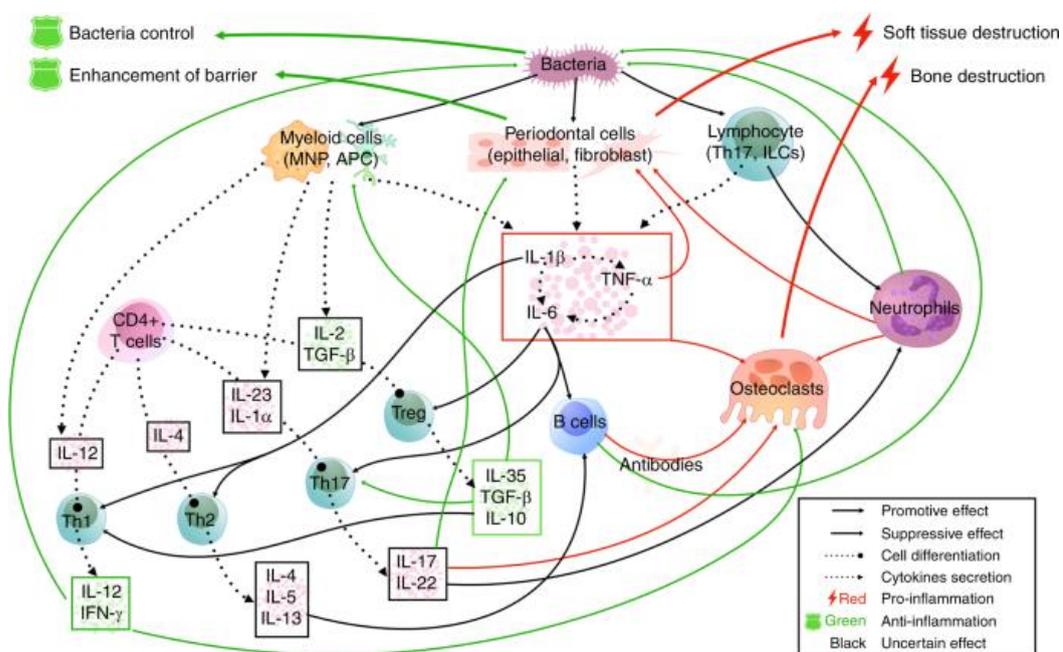
- a. Pembengkakan, terlihat seperti margin gingiva yang tidak berbentuk *knife-edge* dan papila yang tumpul,
- b. Perdarahan saat probing ringan (*BOP*),
- c. Kemerahan,
- d. Rasa tidak nyaman pada saat probing

Radiograf tidak digunakan untuk mendiagnosa gingivitis.⁹

Gingivitis dapat dibedakan menjadi gingivitis lokal dan menyeluruh. Gingivitis dikatakan lokal apabila skor *BOP* 10-30% dan dikatakan menyeluruh apabila skor *BOP* > 30%.⁹

Patogenesis gingivitis dipengaruhi oleh bakteri dan respon imun host. Sitokin adalah modulator homeostasis dan respon inflamasi yang berperan melawan patogen dan sebagai penghubung dengan sel inflamasi. Sitokin mempengaruhi awal dan kecepatan perkembangan penyakit.²³

Respon imun host terhadap mikroba terdiri dari 3 tahap. Tahap pertama meliputi sel epitel, fibroblas, dan imunosit. Stimulasi kontinyu dan destruksi oleh mikroba mengaktifkan fagosit mononuklear, *antigen-presenting cells* (APCs) dan sel T (*T helper 17*). Selanjutnya, interaksi mikroba dengan sel host memicu sekresi sitokin gelombang pertama, yaitu: IL-1, IL-6, dan TNF. Sitokin ini memiliki efek pleiotropik terhadap aktivasi limfosit dan destruksi jaringan sehingga dikenal sebagai sitokin pro-inflamasi. Pada tahap kedua, sitokin yang memicu diferensiasi limfosit disekresikan oleh fagosit mononuklear, APCs, dan limfosit lokal. Pada tahap ketiga, IL-1 dan IL-6 mengaktifkan jalur sinyal diferensiasi dan maturasi sel yang mensekresikan sitokin lagi sebagai umpan balik positif. Kebanyakan sitokin ini memiliki efek peningkatan *barrier* mukosa, kontrol patogen, induksi atau supresi aktivitas osteoklas dan kontrol respon imun (Gambar 2).²⁴



Gambar 2. Jaringan sitokin dalam patogenesis periodontitis²³

H. Periodontitis

Periodontitis adalah penyakit inflamasi yang disebabkan oleh infeksi pada jaringan pendukung gigi atau jaringan periodonsium yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, yang menghasilkan kerusakan lanjut ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan terbentuknya poket, resesi gingiva, maupun keduanya.^{10,11} Periodontitis biasanya berkembang dari gingivitis, namun tidak semua gingivitis berkembang menjadi periodontitis. Akumulasi plak pada margin gingiva memicu respon inflamasi yang menyebabkan

peradangan gingiva, inflamasi kronis pada gingiva dapat berlanjut menjadi periodontitis. Ciri yang paling khas dari periodontitis adalah aktivasi *osteoklastogenesis* yang menyebabkan kerusakan tulang alveolar dan hilangnya perlekatan.¹¹

Sesuai dengan pengetahuan terkini, periodontitis diklasifikasikan dalam tiga bentuk yaitu *penyakit periodontal nekrotik*, periodontitis sebagai manifestasi dari penyakit sistemik, dan bentuk penyakit yang sebelumnya dikenal sebagai "kronis" atau "agresif", sekarang dikelompokkan dalam satu kategori yaitu "periodontitis". Klasifikasi untuk periodontitis ini selanjutnya dikarakterisasi berdasarkan sistem *staging* dan *grading* multidimensi yang dapat diadaptasi dari waktu ke waktu seiring dengan munculnya bukti baru.¹²

Menurut sistem klasifikasi 2017, terdapat tiga tahapan diagnosis pasien, yaitu: pemeriksaan awal untuk menentukan jenis penyakit, *staging*, dan *grading* (Gambar 3).²⁵ *Staging* bergantung pada tingkat keparahan dan kompleksitas penyakit yang ditentukan dari banyaknya kehilangan perlekatan, kehilangan tulang, kehilangan gigi pada gambaran radiograf, kedalaman poket, dan keterlibatan furkasi.²⁶ *Staging* dibagi menjadi 4 tingkat yaitu *stage I* merupakan tahap awal kehilangan perlekatan, *stage II* terbentuknya periodontitis, *stage III* yaitu kerusakan *attachment apparatus*, dan *stage IV* yaitu kerusakan pada penyangga periodontal yang menyebabkan kehilangan gigi dan hilangnya fungsi pengunyahan.²⁷

Grading penyakit periodontal menunjukkan dan mempertimbangkan laju perkembangan penyakit, respon terhadap pengobatan penyakit periodontal dan efek kesehatan sistemik pada penyakit periodontal. Tujuan *grading* adalah menggunakan informasi apa pun yang tersedia untuk menentukan kemungkinan kecepatan perkembangan penyakit dan respon terhadap terapi.²⁵ *Grading* menggambarkan penilaian periodontitis berdasarkan kriteria utama yang ditunjukkan oleh ketersediaan bukti langsung atau tidak langsung dari perkembangan penyakit. Bukti langsung didasarkan pada observasi longitudinal yang tersedia seperti gambaran radiografi pasien yang sebelumnya, sedangkan bukti tidak langsung didasarkan pada penilaian presentase kehilangan tulang pada gigi dibagi dengan usia pasien.²⁵ Terdapat tiga jenis penilaian, yaitu: *grade A*, *B* & *C* sebagai perkembangan lambat, sedang dan cepat. *Grade B* disebut sebagai perkembangan yang diharapkan dan *grade C* merupakan risiko tinggi perkembangan penyakit periodontal.²⁷ Merokok dan diabetes juga dipertimbangkan sebagai faktor risiko yang mungkin dapat mengubah *stage* penyakit periodontal.^{26,25}

| PERIODONTITIS: STAGING | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|
| <p>Staging intends to classify the severity and extent of a patient's disease based on the measurable amount of destroyed and/or damaged tissue as a result of periodontitis and to assess the specific factors that may attribute to the complexity of long-term case management.</p> <p>Initial stage should be determined using clinical attachment loss (CAL). If CAL is not available, radiographic bone loss (RBL) should be used. Tooth loss due to periodontitis may modify stage definition. One or more complexity factors may shift the stage to a higher level. See perio.org/2017wwdc for additional information.</p> | | | | | |
| | Periodontitis | Stage I | Stage II | Stage III | Stage IV |
| Severity | Interdental CAL (at site of greatest loss) | 1 - 2 mm | 3 - 4 mm | ≥5 mm | ≥5 mm |
| | RBL | Coronal third (<15%) | Coronal third (15% - 33%) | Extending to middle third of root and beyond | Extending to middle third of root and beyond |
| | Tooth loss (due to periodontitis) | No tooth loss | | ≤4 teeth | ≥5 teeth |
| Complexity | Local | <ul style="list-style-type: none"> • Max. probing depth ≤4 mm • Mostly horizontal bone loss | <ul style="list-style-type: none"> • Max. probing depth ≤5 mm • Mostly horizontal bone loss | In addition to Stage II complexity: <ul style="list-style-type: none"> • Probing depths ≥6 mm • Vertical bone loss ≥3 mm • Furcation involvement Class II or III • Moderate ridge defects | In addition to Stage III complexity: <ul style="list-style-type: none"> • Need for complex rehabilitation due to: <ul style="list-style-type: none"> - Masticatory dysfunction - Secondary occlusal trauma (tooth mobility degree ≥2) - Severe ridge defects - Bite collapse, drifting, flaring - < 20 remaining teeth (10 opposing pairs) |
| | Extent and distribution | Add to stage as descriptor | For each stage, describe extent as: <ul style="list-style-type: none"> • Localized (<30% of teeth involved); • Generalized; or • Molar/incisor pattern | | |

| PERIODONTITIS: GRADING | | | | | |
|---|----------------------------------|---|--|---|---------------------------------------|
| <p>Grading aims to indicate the rate of periodontitis progression, responsiveness to standard therapy, and potential impact on systemic health.</p> <p>Clinicians should initially assume grade B disease and seek specific evidence to shift to grade A or C. See perio.org/2017wwdc for additional information.</p> | | | | | |
| | Progression | Grade A: Slow rate | Grade B: Moderate rate | Grade C: Rapid rate | |
| Primary criteria | Direct evidence of progression | Radiographic bone loss or CAL | No loss over 5 years | <2 mm over 5 years | ≥2 mm over 5 years |
| | Indirect evidence of progression | % bone loss / age | <0.25 | 0.25 to 1.0 | >1.0 |
| | Case phenotype | Heavy biofilm deposits with low levels of destruction | Destruction commensurate with biofilm deposits | Destruction exceeds expectations given biofilm deposits; specific clinical patterns suggestive of periods of rapid progression and/or early onset disease | |
| Grade modifiers | Risk factors | Smoking | Non-smoker | <10 cigarettes/day | ≥10 cigarettes/day |
| | | Diabetes | Normoglycemic/no diagnosis of diabetes | HbA1c <7.0% in patients with diabetes | HbA1c ≥7.0% in patients with diabetes |

The 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions was co-presented by the American Academy of Periodontology (AAP) and the European Federation of Periodontology (EFP).

Tables from Tonetti, Greenwell, Kornman. J Periodontol 2018;89 (Suppl 1): S159-S172.

Gambar 3: Staging dan Grading Periodontitis²⁵

I. Hubungan antara COVID-19 dengan Penyakit Periodontal

Penyakit periodontal merupakan penyakit infeksius dengan multifactorial patologi yang dimediasi oleh respon imun. Peningkatan kadar sitokin pada jaringan periodontal dan serum terlihat pada pasien dengan penyakit periodontal jika dibandingkan dengan orang yang sehat.²⁸ Badai sitokin yang disebabkan oleh infeksi COVID-19 sangat mirip dengan ketidakseimbangan sitokin yang terlibat dalam perkembangan periodontitis, sehingga diperkirakan terdapat hubungan yang memungkinkan antara COVID-19 dan komplikasi

periodontitis. Rekrutmen sel inflamasi pada COVID-19 dan periodontitis disebabkan oleh *chemokines*.²⁹ Sitokin dan *chemokines* yang sama antara COVID-19 dengan periodontitis adalah C Reactive Protein (CRP), *acute phase proteins*, TNF- α (Tumor necrosis Factor-Alpha), IL (interleukin)-1 β , IL-2 dan IL-6, dan Interferon gamma (INF-gamma).¹⁴

Studi manifestasi COVID-19 pada 375 kasus di Spanyol menemukan bahwa manifestasi di rongga mulut meliputi ulser di palatum dan eritema terlokalisir di palatum dan di margin gingiva. Laporan kasus lainnya pada bulan Mei 2020 menemukan nyeri mulut, gingivitis deskumatif, ulser, dan *blister*. Kasus COVID-19 yang ringan tidak menunjukkan manifestasi oral, tapi pada kasus yang parah, respon inflamasi yang persisten memicu manifestasi di rongga mulut, khususnya pada jaringan periodontal yang menyebabkan meningkatnya degradasi fibrinogen sehingga mengkonfirmasi bahwa COVID-19 memiliki pengaruh terhadap jaringan periodontal.²⁸

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian

Pengambilan sampel dilakukan di Rumah Sakit Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti dan penelitian dilakukan di laboratorium BIOCORE Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti dari Oktober 2021 hingga Oktober 2022.

3.2. Metode Penelitian

Studi ini merupakan suatu studi pilot, dimana subjek dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok gingivitis dan periodontitis. Pada kelompok periodontitis didapatkan sebanyak dua puluh sampel, yang terdiri dari 10 pasien penyintas COVID-19 dan 10 pasien kontrol. Sebanyak empat sampel dalam kelompok gingivitis dieliminasi oleh karena tingkat protein yang rendah setelah dilakukan uji *Bradford protein assay* dan tidak dapat dilanjutkan dengan uji ELISA.

Pada kelompok periodontitis, sebanyak 20 sampel digunakan, meliputi 10 sampel pasien penyintas COVID-19 dan 10 sampel kontrol. Hasil dari studi ini menyatakan bahwa terdapat korelasi antara penyakit periodontal dengan *long COVID*, yang ditunjukkan dengan perubahan kadar sitokin proinflamasi. Pada studi ini, hipotesis ini semakin diperkuat dengan adanya peningkatan IL-6 dan TNF- α yang ditemukan lebih tinggi pada pasien penyintas COVID-19 dengan periodontitis.

Subjek ditentukan berdasarkan kriteria inklusi :

1. Pasien gingivitis dengan kedalaman probing ≤ 3 mm dan skor bleeding on probing (BOP) $\geq 10\%$
2. Pasien periodontitis dengan kehilangan perlekatan klinis pada ≥ 2 gigi tidak bersebalahan atau ≥ 3 mm pada permukaan bukal/oral pada ≥ 2 gigi
3. Pasien dengan minimal 20 gigi
4. Pasien COVID-19 dengan riwayat tes polymerase chain reaction (PCR) positif dan mengalami gejala 2 minggu setelah gejala awalmuncul
5. Pasien *long COVID* yang ditentukan dengan kuisisioner online mengenai gejala *long COVID* yang dialami

Kriteria eksklusi :

1. Perokok aktif
2. Pasien diabetes mellitus tipe II
3. Wanita hamil dan menyusui
4. Pasien yang telah menjalani perawatan periodontal selama pandemi

5. Pasien dengan periodontitis agresif

Cara Kerja Penelitian :

1. Menentukan subjek penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusif.
2. Mendapatkan informed consent dari subjek penelitian dengan menjelaskan kepada subjek mengenai maksud, prosedur, dan hasil penelitian.
3. Melakukan pemeriksaan periodontal (kedalaman probing, BOP, dan OHI-s/*Oral Hygiene Index-simplified*, CAL) untuk mengkonfirmasi diagnosis gingivitis dan periodontitis.
4. Membagi subjek menjadi 2 grup: penyintas COVID-19 dan bukan penyintas COVID-19. Grup penyintas COVID-19 mengisi kuesioner mengenai riwayat COVID-19 (waktu awal penyakit dan dinyatakan sembuh, gejala yang dirasakan, pengobatan yang didapat, dll).
5. Pengambilan sampel cairan sulkus gingiva untuk melihat kadar IL-1 β , IL-6, dan TNF- α .
6. Persiapan pengambilan sampel:
 - a. Melarutkan 1 tablet PBS dalam 100 ml , kemudian 200 μ l larutan PBS dipindahkan ke dalam tube eppendorf
 - b. Tube dimasukkan ke dalam *cooler box* yang sudah berisi es batu
7. Pengambilan sampel:
 - a. Subjek dipasang *cheek retractor*, dan daerah sekitar diisolasi dengan *cotton roll*, plak dihilangkan dan permukaan gigi dikeringkan
 - b. Sampel diambil dengan *paper point* pada semua gigi dengan BOP positif
 - c. *Paper point* dimasukkan ke dalam sulkus sedalam 1 mm selama 30 detik untuk mengambil cairan sulkus
 - d. Sampel dengan kontaminasi saliva dan darah dieksklusikan
 - e. Cairan sulkus gingiva pada *paper point* dimasukkan ke dalam *tube eppendorf* berisi PBS 200 μ l dan disimpan dalam suhu -80° C sampai eksperimen dilakukan
8. Sampel yang telah terkumpul dan berada di dalam penyimpanan -80°C disiapkan
 - a. *Tube* di-*throwing* pada suhu ruangan sampai cairan sulkus mencair kemudian di-*vortex* untuk mendapat kan konsentrasi merata
 - b. *Tube* disentrifugasi pada 2000g 4°C selama 5 menit
9. Ekstrak yang didapat dari sentrifugasi kemudian dihitung konsentrasinya dengan 9 buah standar pada konsentrasi 2000 μ g/ml, 1500 μ g/ml, 1000 μ g/ml, 750 μ g/ml, 500 μ g/ml, 250 μ g/ml, 125 μ g/ml, 25 μ g/ml, dan 0 menggunakan metode Bradford.

10. Kalkulasi sampel yang memiliki konsentrasi protein total tertinggi, kemudian konsentrasi protein disamakan menjadi 250 µg/ml, dengan menambahkan PBS untuk mendapatkan volume stok sampel sebanyak 250 µl.
11. Pemeriksaan kadar *IL-1β*, *IL-6*, dan *TNF-α* dengan menggunakan *ELISA*, sampel diambil lalu di-thowing pada suhu ruangan.
12. Persiapan *ELISA*
 - a. *Wash buffer* (50 ml) yang dicairkan ke dalam air 1000 ml silinder bersih. Tempatkan pada gelas steril, dan campurkan secara lembut.
 - b. *Assay buffer* (5 ml) yang dicairkan ke dalam air 100 ml silinder bersih. Tempatkan pada gelas steril, dan campurkan secara lembut.
 - c. *Biotin-conjugate* dilakukan dilusi 1 : 100 dengan *Assay buffer* ke dalam *tube* bersih.
 - d. Streptavidin-HRP dilakukan dilusi 1 : 200 dengan *Assay buffer* ke dalam *tube* bersih.
 - e. Kontrol yang direkonstitusi dengan penambahan 300 µl air steril.
 - f. Enzim pewarna : terdiri dari pewarna biru, hijau dan merah. Pewarna biru ditambahkan dilusi 1 : 250 sebelum standard dan sampel dilusi. Pewarna hijau ditambahkan 1 : 100 sebelum dilusi dari konsentrasi *biotin conjugate*. Dan pewarna merah dilakukan dilusi 1 : 250, dan dilakukan penambahan sebagai final dari streptavidin – HRP.
 - g. *Pre-coated ELISA 96 well plate* : *well* yang akan digunakan ditandai
13. Prosedur *ELISA*:
 - a. Masukkan 200 µl larutan pencuci ke tiap-tiap *well*, kemudian buang. Ulangi prosedur ini tiga kali. Setelah terakhir balikkan *plate* diatas tisu *towel* untuk mengeringkan *well-plate*.
 - b. Ditambahkan 100 µl dilusi sampel dan juga standard kontrol secara duplikat ke dalam *well* kosong, tutup *plate* dengan *sealer*, kemudian inkubasi selama 2 jam.
 - c. Buang cairan di dalam *well-plate*, kemudian cuci empat kali seperti prosedur pertama.
 - d. Tambahkan 100 µl *antibody detection solution* (0,2 µg/ml) per *well*. Tutup kembali dengan *sealer*. Inkubasi selama 2 jam.
 - e. Buang cairan di dalam *well-plate*, kemudian cuci empat kali seperti prosedur pertama.
 - f. Tambahkan 100 µl *color dev enzyme* ke masing-masing *well*, kemudian ditutup dengan *sealer* dan diinkubasi pada suhu ruangan pada *microplate shaker* selama 30 menit pada suhu 37°.
 - g. Buang cairan di dalam *well-plate*, kemudian cuci empat kali seperti prosedur pertama.

- h. Ditambahkan 100 μ l TMB *color reagent* ke dalam masing – masing *well*, kemudian ditutup lalu diinkubasi selama 7-17 menit pada suhu ruangan, dan harus dilindungi dari cahaya. Warna akan berubah menjadi biru gelap karena bereaksi terhadap enzim.
 - i. Hentikan reaksi enzim dengan stop *solution*.
 - j. Hasil pada *microplate reader* dibaca dengan panjang gelombang 450 nm.
14. Lakukan analisis data.

3.3. Metode Analisis

Kelompok gingivitis dan periodontitis dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk, apabila data terdistribusi normal ($p>0,05$) maka akan dilanjutkan dengan uji statistik T independen dengan tingkat kemaknaan ($p<0,05$).

3.4. Indikator Capaian Penelitian

Mengetahui perbedaan kadar sitokin IL-1 β , IL-6, dan TNF- α serta keparahan penyakit gingivitis dan periodontitis pada penyintas Covid 19 dengan yang bukan penyintas.

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada studi ini, terdapat 40 pasien yang dibagi menjadi 2 kelompok (20 pasien penyintas COVID-19 dan 20 pasien kontrol), dimana pengambilan data dilakukan secara acak berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Sebanyak 20 subjek dalam kelompok kontrol terdiri dari 50% (10 pasien) gingivitis, dimana 50% (5 subjek) berusia 21-30 tahun, 20% (2 subjek) berusia 31-40 tahun, dan 30% (3 subjek) berusia 41-50 tahun. Subjek periodontitis pada kelompok kontrol (10 subjek) terdiri dari 30% (3 subjek) berusia 21-30 tahun, 20% (2 subjek) berusia 31-40 tahun, 40% (4 subjek) berusia 41-50 tahun, dan 10% (1 subjek) berusia 51-60 tahun.

Pada kelompok penyintas COVID-19 dengan jumlah 20 subjek, setengah subjek (10 subjek) mengalami gingivitis terdiri dari 90% (9 subjek) berusia 21-30 tahun dan 10% (1 subjek) berusia 51-60 tahun. Subjek penyintas COVID-19 lainnya (10 subjek) yang mengalami periodontitis terdiri dari 50% (5 subjek) berusia 21-30 tahun, 20% (2 subjek) berusia 31-40 tahun, 10% (1 subjek) berusia 41-50 tahun, dan 10% (1 subjek) berusia 61-70 tahun. Komorbiditas dari tiap subjek tidak dicatat.

Berdasarkan gejala *long COVID* yang dialami oleh 20 subjek penyintas COVID-19, ditemukan bahwa sebesar 45% (9 subjek) merupakan pasien dengan COVID-19 kronis, dikarenakan kesembilan subjek ini memiliki gejala yang bertahan lebih dari 12 minggu setelah dinyatakan negatif infeksi SARS-CoV-2; sedangkan 55% (11 subjek) berupa *post-acute COVID*. Kelelahan merupakan gejala dengan persentase tertinggi yakni 35% (7 subjek), 30% (6 subjek) mengalami batuk, 20% (4 subjek) mengalami sakit kepala, dan 15% (5 subjek) mengalami gejala lainnya seperti sakit tenggorokan, kesulitan berkonsentrasi, flu, rasa mual, dan nafas pendek.

Skor OHI-s dari setiap pasien diuji secara statistik dan tidak berbeda secara signifikan. Pada kelompok gingivitis, sebanyak 16 sampel digunakan dan dilakukan uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk. Beberapa sampel dalam kelompok gingivitis dieksklusikan akibat kontaminasi, sehingga tingkat protein terlalu rendah untuk dilakukan uji ELISA. Uji normalitas mengindikasikan bahwa data terdistribusi secara normal. Uji statistik yang digunakan untuk kelompok gingivitis adalah uji T independen (Tabel 1). Sampel periodontitis digunakan tanpa ada pengurangan dalam jumlah sampel dan normalitas diuji menggunakan uji Shapiro-Wilk, yang menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal. Uji statistik yang digunakan untuk kelompok periodontitis adalah uji T independen (Tabel 1).

Table 1. Sampel independen yang diuji pada kelompok gingivitis dan periodontitis

| | | Rata-rata (ng/L) | Standar deviasi | Sig |
|---------------|---|------------------|-----------------|-------|
| IL-1 β | Kontrol dengan gingivitis | 447.8143 | 47.38173 | 0.057 |
| | Penyintas COVID-19 dengan gingivitis | 390.1222 | 60.49859 | 0.057 |
| | Kontrol dengan periodontitis | 182.8500 | 83.86997 | 1.000 |
| | Penyintas COVID-19 dengan periodontitis | 182.8400 | 47.07463 | 1.000 |
| IL-6 | Kontrol dengan gingivitis | 88.0857 | 12.04138 | 0.135 |
| | Penyintas COVID-19 dengan gingivitis | 76.0111 | 17.02487 | 0.135 |
| | Kontrol dengan periodontitis | 33.1700 | 18.91243 | 0.567 |
| | Penyintas COVID-19 dengan periodontitis | 37.2300 | 11.22884 | 0.567 |
| TNF- α | Kontrol dengan gingivitis | 48.9286 | 6.41293 | 0.341 |
| | Penyintas COVID-19 dengan gingivitis | 43.7778 | 12.54370 | 0.341 |
| | Kontrol dengan periodontitis | 11.8600 | 7.15871 | 0.666 |
| | Penyintas COVID-19 dengan periodontitis | 12.9600 | 3.27930 | 0.666 |

Tes Levene mengindikasikan bahwa tingkat signifikansi IL-1 β , IL-6, dan TNF- α pada kelompok gingivitis adalah sebesar 0.057, 0.135, dan 0.341 secara berturut; yang mengimplikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara tingkat IL-1 β , IL-6, dan TNF- α antara penyintas COVID-19 dengan gingivitis dan kontrol. Tingkat rata-rata IL-1 β , IL-6, dan TNF- α juga terlihat lebih tinggi pada kontrol dibandingkan penyintas COVID-19.

Tingkat signifikansi dari IL-1 β , IL-6, dan TNF- α pada kelompok periodontitis adalah sebesar 1.00, 0.567, dan 0.666 secara berturut; yang juga mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara tingkat IL-1 β , IL-6, dan TNF- α antara penyintas COVID-19 dengan periodontitis

dengan kontrol. Akan tetapi, tingkat IL-6, and TNF- α lebih tinggi terlihat pada penyintas COVID-19 jika dibandingkan dengan kontrol.

Long COVID dikarakteristikan dengan adanya aktivasi imun persisten yang mencakup peningkatan IL-1 β , IL-6, dan TNF- α , dimana hal ini mendukung dua hipotesa patogenesis imun dari *long COVID*, yaitu respons imun yang tidak berhenti merespon terhadap antigen virus, dan/atau *reprogramming* dari sel imun secara kronis. Sebuah kohort dari Schultheiß dkk. telah membuktikan kedua hipotesa ini, memperkuat pernyataan bahwa *long COVID* diasosiasikan dengan peningkatan IL-1 β , IL-6, dan TNF- α .³⁰ Oleh karena itu diduga bahwa, *long COVID* yang menyebabkan inflamasi sistemik dengan meningkatkan sitokin yang berkaitan dengan penyakit periodontal (seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α), dapat berdampak pada keparahan penyakit periodontal. Oleh karena itu, studi ini dilakukan untuk membuktikan hipotesa ini.

Interleukin-1 β merupakan sitokin pro-inflamasi signifikan yang berperan dalam infeksi, dan berkontribusi pada reaksi tubuh terhadap patogen, serta memperparah kerusakan pada penyakit kronis dan kerusakan jaringan.³¹ Sitokin proinflamasi lainnya seperti IL-6 dan TNF- α , keduanya diasosiasikan sebagai bagian penting dari respons imun akut terhadap COVID-19, meskipun IL-6 lebih prefiktif untuk prognosis COVID-19 yang buruk (seperti kegagalan respirasi, perlunya bantuan ventilasi).³² Pada patogenesis penyakit periodontal, famili IL-6 diidentifikasi sebagai komponen penting. selain itu beberapa studi menyatakan bahwa COVID-19 secara khusus meningkatkan produksi IL-6 hingga 1000 kali lipat diatas jangkauan normal dalam beberapa kasus. Peningkatan IL-6 dapat menyebabkan berbagai prognosis buruk dan diasosiasikan dengan patogenesis badai sitokin baik pada penyakit periodontal dan COVID-19, meningkatkan asosiasi yang mungkin antara kedua penyakit ini.^{33,34} TNF- α dikenal sebagai pemicu inflamasi jaringan dan aktivasi endotel; dimana dalam keadaan yang tidak terkendali, TNF- α dapat memulai berbagai penyakit inflamasi yang melibatkan berbagai sistem organ.³⁵

Akan tetapi, studi ini menunjukkan bahwa kadar sitokin proinflamasi tidak ditemukan meningkat pada penyintas COVID-19 jika dibandingkan dengan kontrol pada kelompok gingivitis. Tingkat IL-1 β juga tidak ditemukan meningkat pada kelompok penyintas COVID-19 dengan periodontitis. Studi ini juga menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar IL-1 β , IL-6, dan TNF- α pada penyintas COVID-19 dan kontrol baik pada kelompok periodontitis maupun gingivitis. Diketahui bahwa beberapa sampel dalam kelompok gingivitis dieksklusikan pada awal penelitian oleh karena tingkat protein yang terlalu rendah. Pengurangan sampel dalam kelompok gingivitis ini bisa menjadi limitasi dalam hasil studi.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil studi menunjukkan suatu korelasi yang mungkin antara penyakit periodontal dengan *long COVID*. Secara hipotesis, *long COVID* dapat berdampak terhadap penyakit periodontal dengan meningkatkan inflamasi sistemik melalui peningkatan berbagai sitokin seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α ; yang juga berkaitan dengan penyakit periodontal. Pada studi ini, ditemukan peningkatan IL-6, dan TNF- α pada pasien periodontitis dengan *long COVID* dibandingkan dengan kontrol. Akan tetapi, tingkat IL-1 β , IL-6, dan TNF- α yang lebih tinggi tidak ditemukan pada subjek *long COVID* dengan gingivitis, begitu pula tingkat IL-1 β pada kelompok periodontitis. Hal ini dapat diakibatkan oleh jumlah subjek yang sedikit atau eliminasi beberapa sampel. Studi klinis lebih lanjut diperlukan dengan jumlah subjek yang lebih banyak untuk menilai hubungan antara kedua penyakit ini. Selain itu, ditemukannya dampak *long COVID* terhadap penyakit periodontal secara klinis dapat meningkatkan kesadaran dokter gigi akan dampak jangka panjang COVID-19 pada bidang kedokteran gigi, terutama pada kesehatan jaringan periodontal.

DAFTAR PUSTAKA

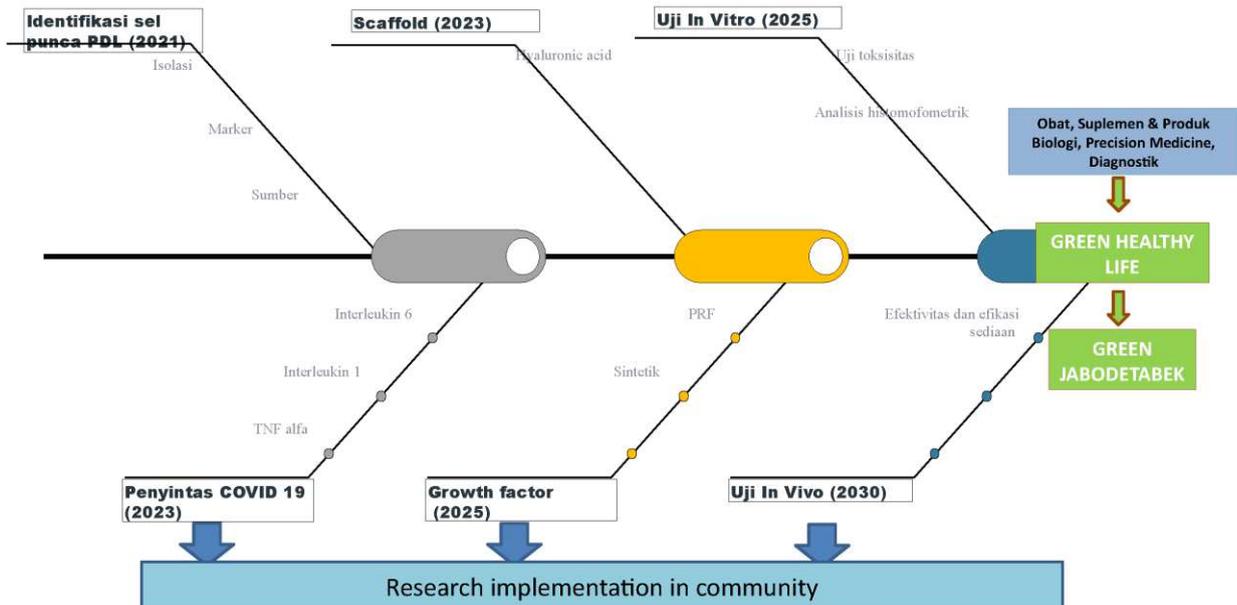
1. Organization WH. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard.
2. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis [preprint]. *medRxiv*. Published online 2021.
3. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol*. 2020;10(200160):1-12.
4. Valle DM Del, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26:1636-1643.
5. Alwan A, Taher MG, Getta HA, Hussain AA. Estimation of the level of salivary Interleukin 6 (IL-6) and its' correlation with clinical parameters in patients with periodontal disease. *IOSR J Dent Med Sci*. 2015;14(9):82-88.
6. Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol*. 2012;83:1304-1313.
7. Shrestha S, Neupane M, Sharma S, Lamsal M. Assessment of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Gingivitis and Periodontitis Patients. *Int J Dent Res*. 2017;5(2):108-111.
8. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018;89:S46-S73.
9. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89(December 2017):S74-S84. doi:10.1002/JPER.17-0719
10. Ismail A, Kodir A, Herawati D, Murdiastuti K. Perbedaan Efektivitas Antara Pemberian Secara Sistemik Ciprofloksasin dan Amoksisilin Setelah Scaling & Root Planing pada Periodontitis Kronis Penderita Hipertensi Tinjauan pada Probing Depth, Bleeding on Probing, dan Clinical Attachment Level. *J Kedokt Gigi*. 2014;5(4):323-328.
11. Könönen E, GURSOY M, GURSOY U. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J Clin Med*. 2019;8(8):1135. doi:10.3390/jcm8081135
12. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018;89(S1):S1-S8. doi:10.1002/JPER.18-0157
13. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. Developing services for long Covid: lessons from a study of wounded healers. *Clin Med J*. 2021;21(1):59-65.
14. Fabri GMC. Potential link between COVID-19 and periodontitis: cytokine storm, immunosuppression, and dysbiosis. *Ohdm*. 2020;19(December):1-5.
15. Wu Y-C, Chen C-S, Chan Y-J. The outbreak of COVID-19: an overview. *J Chinese Med Assoc*. 2020;83(3):217-220.
16. Nareza M. Mengetahui kriteria sembuh dari corona dan hal yang perlu dilakukan setelahnya.

17. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long term effects of COVID-19: a systematic review and meta analysis [preprint]. *medRxiv*. Published online 2021.
18. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Morikawa S, Masumoto J. The Role of Interleukin-1 in General Pathology. *Inflamm Regen*. 2019;39(12):1-16.
19. Gokul K. Estimation of The Level of Tumor Necrosis Factor- α in Gingival Crevicular Fluid and Serum in Periodontal Health and Disease: a Biochemical Study. *Indian J Dent Res*. 2012;23(3):348-352.
20. Khosravi R, Ka K, Huang T, et al. Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6: Potential Interorgan Inflammatory Mediators Contributing to Destructive Periodontal Disease in Obesity or Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm*. Published online 2013:1-6.
21. Molayem S, Pontes C. The mouth-Covid connection: IL-6 levels in periodontal disease-potential role in COVID-19-related respiratory complications. *J Calif Dent Assoc*. Published online 2020.
22. Zhou M, Meng HX, Zhao YB, Chen Z Bin. Changes of four proinflammatory proteins in whole saliva during experimental gingivitis. *Chinese J Dent Res*. 2012;15:121-127.
23. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci*. 2019;11(30):1-13.
24. Preshaw PM. Periodontal Disease Pathogenesis. In: *Newman and Carranza's Clinical Periodontology*. 13th ed. Elsevier; 2019:99.
25. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89(January):S159-S172. doi:10.1002/JPER.18-0006
26. Parikh H, Agrawal C, Parikh H, Duseja S. Critical Evaluation of the 2017 Classification of Periodontal and Peri-implant diseases and Conditions – An Update. *Int J Dent Res*. 2020;5(2):104-109. doi:10.1111/odi.13326
27. Babay N, Alshehri F, Al Rowis R. Majors highlights of the new 2017 classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Saudi Dent J*. 2019;31(3):303-305. doi:10.1016/j.sdentj.2019.04.006
28. Gofur NRP. Impact of SARS-CoV-2 on periodontal tissue manifestation. *J Int Oral Heal*. 2020;12:S90-2.
29. Martu M-A, Maftai G, Sufaru I-G, et al. COVID-19 and periodontal disease - ethiopathogenic and clinical implications. *Rom J Oral Rehabil*. 2020;12(4):116-124.
30. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Reports Med*. 2022;3(6). doi:10.1016/j.xcrm.2022.100663
31. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22(4):189-195. doi:10.1016/j.cytogfr.2011.10.001
32. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, et al. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Infect Dis*. 2021;224(11):1839-1848. doi:10.1093/infdis/jiab490

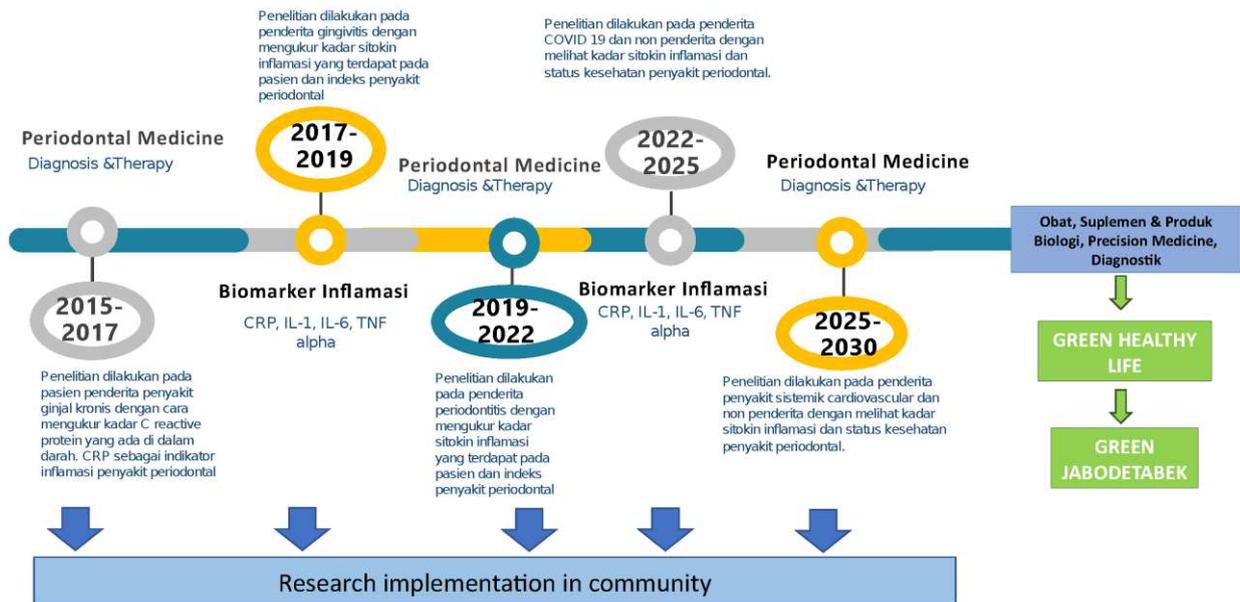
33. Darestani MN, Akbari A, Yaghobee S, Taheri M, Akbari S. COVID-19 Pandemic and Periodontal Practice: The Immunological, Clinical, and Economic Points of View. *Biomed Res Int.* 2022;2022. doi:10.1155/2022/3918980
34. Qi M, Sun W, Wang K, et al. Periodontitis and COVID-19: Immunological Characteristics, Related Pathways, and Association. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3). doi:10.3390/ijms24033012
35. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell.* 2021;184(1):149-168.e17. doi:10.1016/j.cell.2020.11.025

LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN

ROAD MAP PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT <drg Marie Louisa, Sp.Perio>, <3490>

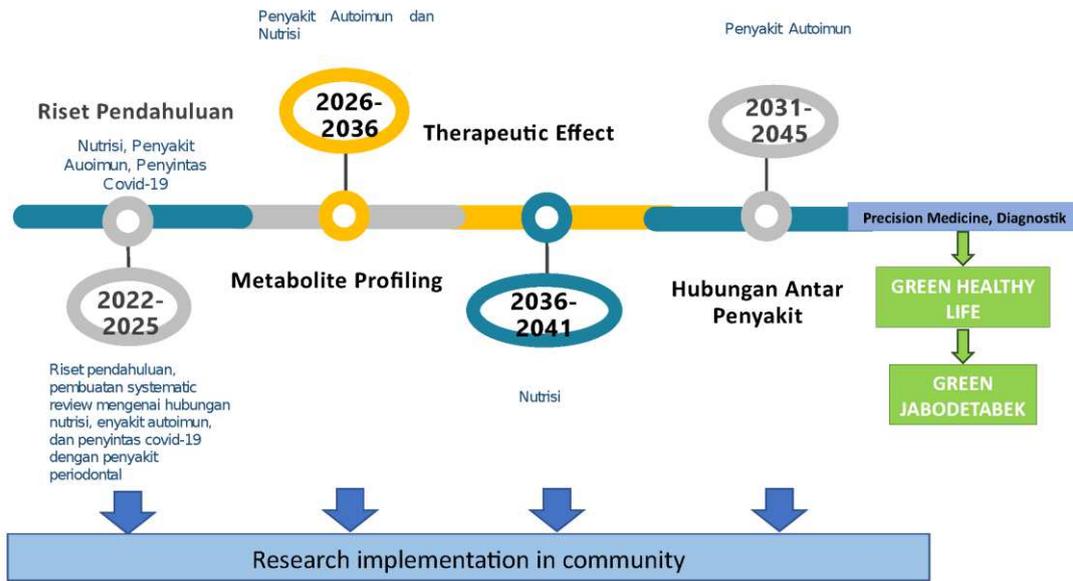


ROAD MAP PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT <drg Ricky Anggara, Sp.Perio>, <3497>

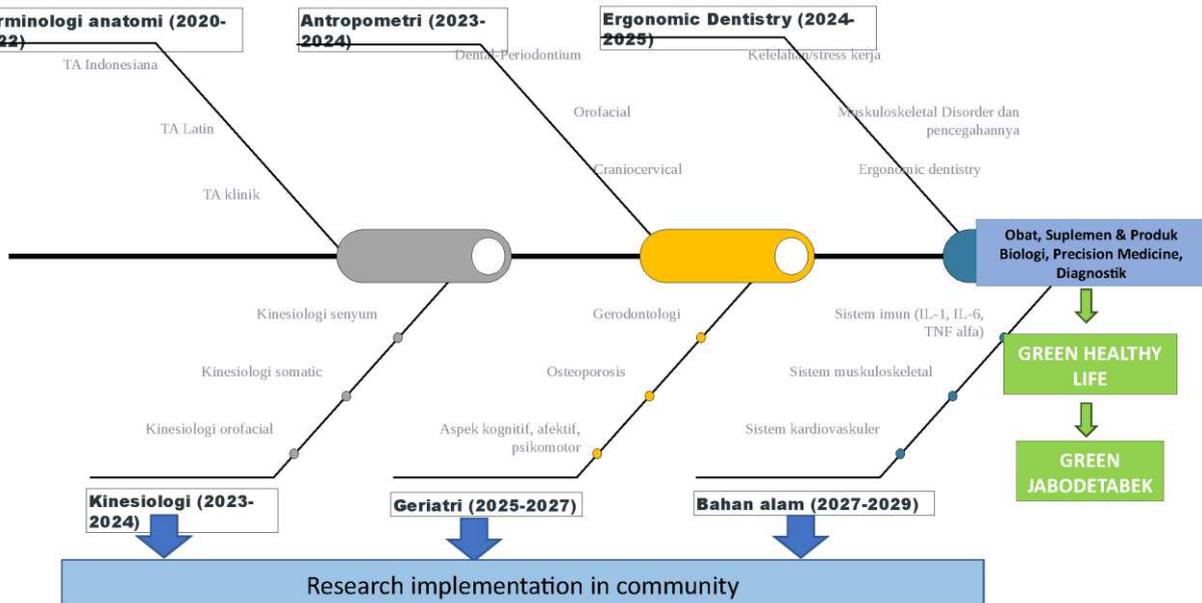




ROAD MAP PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
<drg. Olivia Nauli Komala,Sp.Perio>, <3665>



ROAD MAP PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
<DR.DRG.WITA ANGGRAINI,MBIOMED.,SPPERIO>, <1642>



LAMPIRAN 2. LUARAN PENELITIAN

LUARAN 1 :

Kategori Luaran : Hak Kekayaan Intelektual

Status : Tercatat/Tersedia

Jenis HKI : Hak Cipta

Nama HKI : scoping review pengaruh COVID-19 terhadap periodontitis

No. Pendaftaran : EC00202245921

Tanggal Pendaftaran : 2022-07-20

No. Pencatatan : 000361649

Penulis (Tim Peneliti) :

1. drg. Marie Louisa, Sp.Perio.

Penulis (Di Luar Tim Peneliti) :

1. Alexander Richard Somawihardja

LUARAN 2 :

Kategori Luaran : Hak Kekayaan Intelektual

Status : Tercatat/Tersedia

Jenis HKI : Hak Cipta

Nama HKI : karya tulis Comparison Of Periodontal Disease Severity In COVID-19 Survivors And Non COVID-19 People

No. Pendaftaran : EC00202330754

Tanggal Pendaftaran : 2023-04-18

No. Pencatatan : 000463675

Penulis (Tim Peneliti) :

1. drg. Marie Louisa, Sp.Perio.
2. drg. Ricky Anggara Putranto, Sp.Perio.
3. drg. Olivia Nauli Komala, Sp.Perio.
4. Dr. drg. Wita Anggraini, M.Biomed., P.A.K., Sp.Perio.

LUARAN 3 :

Kategori Luaran : Hak Kekayaan Intelektual

Status :

Jenis HKI : Hak Cipta

Nama HKI : karya sinematografi Comparison Of Periodontal Disease Severity, Cytokine Inflammation Levels Between Covid-19 Survivors And Non-Survivors

LUARAN 4 :

Kategori Luaran : Publikasi di Jurnal

Status : Published

Jenis Publikasi Jurnal : Internasional Bereputasi

Nama Jurnal : Open Dentistry Journal

ISSN :

EISSN : e187421062307030

Lembaga Pengindek : SCOPUS

Url Jurnal : <https://opendentistryjournal.com/>

Judul Artikel : Periodontal Disease Markers among Patients with Long COVID: A Case-control Study

Tahun : 2023

Volume : 17

Nomor Artikel : 1

Halaman : 1

Lembaga Pengindek : SCOPUS

Url Artikel :

<https://opendentistryjournal.com/VOLUME/17/ELOCATOR/e187421062307030/FULLTEXT/>

DOI Artikel : 10.2174/18742106-v17-230718-2023-53

Penulis (Tim Peneliti) :

1. drg. Marie Louisa, Sp.Perio. (First Author)
2. Dr. drg. Wita Anggraini, M.Biomed., P.A.K., Sp.Perio. (Other Author)
3. drg. Ricky Anggara Putranto, Sp.Perio. (Other Author)
4. drg. Olivia Nauli Komala, Sp.Perio. (Other Author)

Penulis (Di Luar Tim Peneliti) :

1. Prof. Nicola De Angelis (Corresponding Author)

LUARAN 5 :

Kategori Luaran : Publikasi di Jurnal

Status : Accepted

Jenis Publikasi Jurnal : Prosiding Internasional Bereputasi

Nama Jurnal : Proceedings of the International Conference on Technology of Dental and Medical Sciences

ISSN :

EISSN : 2830-3601

Lembaga Pengindek : SCOPUS

Url Jurnal : belum ada

Judul Artikel : Comparison of periodontal disease severity in COVID-19 survivors and non-COVID-19 individuals

Penulis (Tim Peneliti) :

1. drg. Marie Louisa, Sp.Perio. (First Author)
2. drg. Ricky Anggara Putranto, Sp.Perio. (Corresponding Author)
3. drg. Olivia Nauli Komala, Sp.Perio. (Other Author)
4. Dr. drg. Wita Anggraini, M.Biomed., P.A.K., Sp.Perio. (Other Author)

LUARAN 6 :

Kategori Luaran : Publikasi di Jurnal

Status : Accepted

Jenis Publikasi Jurnal : Internasional Bereputasi

Nama Jurnal : Dental Journal

ISSN :

EISSN : 2442-9740

Lembaga Pengindek : SCOPUS

Url Jurnal : <https://e-journal.unair.ac.id/MKG>

Judul Artikel : Periodontal disease severity in patients with Long COVID and non COVID-19

Penulis (Tim Peneliti) :

1. drg. Marie Louisa, Sp.Perio. (First Author)
2. drg. Ricky Anggara Putranto, Sp.Perio. (Other Author)
3. drg. Olivia Nauli Komala, Sp.Perio. (Other Author)
4. Dr. drg. Wita Anggraini, M.Biomed., P.A.K., Sp.Perio. (Other Author)

Penulis (Di Luar Tim Peneliti) :

1. Alya Amalina (Corresponding Author)