

POTENSI *CHEMICALLY MODIFIED CURCUMIN 2.24* SEBAGAI MMP-INHIBITOR DALAM MODULASI HOST PERIODONTITIS

Vanessa Angelina Pandiangan¹, Cika Radezky², Priskilla Gita Pitaloka³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia, Indonesia

Email: ¹ vanessa.angelina@ui.ac.id

² Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia, Indonesia

Email: ² cika.radezky@ui.ac.id

³ Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia, Indonesia

Email: ³ priskilla.gita@ui.ac.id

ABSTRAK

Periodontitis, infeksi jaringan pendukung gigi yang dapat menyebabkan kehilangan perlekatan klinik gigi dan penurunan tulang alveolar, merupakan penyakit gigi dan mulut terbanyak kedua di Indonesia dengan prevalensi sebesar 74,1%. Periodontitis tidak lagi hanya didefinisikan sebagai penyakit yang disebabkan oleh patogen, namun sebagai konsekuensi dari respon imun dan stres oksidatif yang tidak terkontrol. Sekresi mediator proinflamasi, salah satunya matriks metalloproteinase (MMP), menjadi faktor yang penting dalam patogenesis periodontitis. MMP berperan dalam destruksi ligamen periodontal, gingiva, dan tulang sebagai respon imun host terhadap infeksi patogen. Oleh karena itu, terapi modulasi host (HMT) yang difokuskan pada penghambatan aktivitas MMP menjadi terapi ideal dan sesuai dengan paradigma periodontitis terkini. Satu-satunya agen HMT yang saat ini disetujui oleh *Food and Drugs Administration* (FDA) adalah *Subantimicrobial Dose Doxycycline* (SDD). Saat ini, SDD masih jarang ditemukan dan digunakan secara klinik di Indonesia. Oleh karena itu, *Chemically Modified Curcumin 2.24* (CMC 2.24), zat kurkumin yang telah dimodifikasi, menjadi solusi yang tepat sebagai agen modulasi host periodontitis yang baru. Senyawa kurkumin ini terkandung dalam tanaman *Curcuma spp* yang mudah ditemukan di Indonesia dan telah terbukti secara signifikan menghambat aktivitas MMP. Metode pencarian literatur dilakukan dengan mencari publikasi pada *PubMed* menggunakan kata kunci '*Periodontitis*' AND '*Host Modulation Therapy*' AND '*CMC 2.24*' AND '*MMP*'. Hasil pencarian kemudian dirangkum dan dielaborasi untuk mengkaji potensi CMC 2.24 sebagai agen HMT dalam mengurangi sekresi MMP pada pasien periodontitis. Berdasarkan kajian literatur, dapat disimpulkan bahwa CMC 2.24 berpotensi sebagai MMP-*inhibitor* dalam modulasi host periodontitis.

Keywords: CMC 2.24, terapi modulasi host, periodontitis, MMP

PENDAHULUAN

Penyakit periodontal merupakan salah satu beban masalah kesehatan mulut. Berdasarkan data Riskesdas (2018), sebanyak 74,1% penduduk di Indonesia mengalami penyakit periodontal. Bahkan, penyakit periodontal merupakan penyakit ke-sebelas yang paling banyak diderita di dunia menurut *Global Burden of Disease Study* (2016). Periodontitis merupakan penyakit inflamasi jaringan pendukung gigi yang dianggap disebabkan oleh sekelompok bakteri tertentu. Periodontitis ini dapat menyebabkan kehilangan ligamen periodontal serta kerusakan tulang alveolar disekitarnya, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kegoyangan maupun kehilangan gigi. Perubahan jaringan pendukung gigi penderita periodontitis berupa kehilangan perlekatan jaringan periodontal dan resorpsi tulang alveolar pada akhirnya akan menurunkan kualitas hidup penderita (Bartold & Dyke, 2013).

Kehilangan jaringan periodontal dan tulang alveolar ini merupakan hasil destruksi serat kolagen oleh reaksi inflamasi berlebihan pada host. Perawatan periodontitis saat ini hanya berfokus pada pengendalian kebersihan mulut dan penggunaan antibakteri (Bartold & Dyke, 2013). Oleh karena itu, diperlukan suatu terapi yang berfokus pada pengendalian respon inflamasi yaitu terapi modulasi host. Terapi modulasi host pertama kali dikembangkan beberapa dekade lalu setelah adanya penemuan akan efek nonantibiotik dari obat tetrasiklin. Kini, hanya ada satu agen modulasi host yang sudah diizinkan penggunaannya oleh *Food and Drug Administration* (FDA) yaitu *Subantimicrobial-dose Doxycycline (SDD)* dengan dosis terapi 20 mg dalam 2x sehari selama minimal tiga bulan (Sulijaya, Takahashi & Yamazaki, 2019). Terapi SDD ini masih jarang ditemukan di Indonesia, maka dari itu, sebagai negara dengan pasien penyakit periodontal yang cukup tinggi, dibutuhkan suatu agen modulasi host yang lebih umum dan mudah ditemukan di Indonesia. Penelitian terbaru menunjukkan adanya potensi kurkumin, senyawa aktif pada kunyit dan *Cucurbita spp.* lainnya yang mengalami modifikasi kimiawi (*Chemically-modified Curcumin*) sebagai agen modulasi host (Elburki *et al*, 2014; Golub & Lee, 2020). *Literature review* ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan *chemically-modified curcumin 2.24* dalam memodulasi host pada terapi periodontitis.

METODE

Pengumpulan data dalam kajian literatur ini dilakukan dengan mengikuti pedoman dari *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Pada tahap awal, dilakukan pencarian publikasi penelitian pada online database PubMed dengan menggunakan kata kunci '*periodontitis*' AND '*Host Modulation Therapy*' AND '*CMC 2.24*'

AND ‘MMP’. Selanjutnya, dilakukan skrining berdasarkan judul dan abstrak penelitian yang sesuai dengan topik dan kata kunci. Penelitian-penelitian yang sesuai dan dipublikasi dalam waktu 10 tahun terakhir kemudian ditinjau, lalu dilakukan penelusuran literatur-literatur terpilih secara keseluruhan atau *full-text*. Hasil pencarian dirangkum dan dielaborasi untuk mengkaji potensi CMC 2.24 sebagai agen HMT dalam mengurangi sekresi MMP pada pasien periodontitis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Konsep Periodontitis Baru

Periodontitis merupakan kelainan inflamasi kronis multifaktorial, yang jika tidak diobati, dapat menyebabkan kerusakan jaringan pendukung gigi yang ireversibel (ligamen periodontal, sementum dan tulang alveolar) yang mengelilingi gigi dan pada akhirnya dapat menyebabkan kehilangan gigi (Liccardo *et al.*, 2019). Dalam beberapa dekade terakhir, periodontitis dianggap sebagai penyakit infeksi bakteri yang terjadi pada jaringan periodontal. Konsep periodontitis yang tadinya berfokus pada bakteri sebagai penyebab utama mulai bergeser saat studi klinik menunjukkan jumlah bakteri tidak selalu berkorelasi dengan tingkat keparahan periodontitis (Sulijaya *et al.*, 2019). Plak terbukti hanya berkontribusi sebesar 20% dari risiko perkembangan periodontitis. Bakteri berperan sebagai inisiator dan toksin yang dihasilkan memicu respon host (Bartold & Dyke, 2017). Respon host terhadap bakteri memicu reaksi inflamasi dan mendorong kerusakan jaringan periodontal. Oleh karena itu, periodontitis diasumsikan lebih mungkin terjadi akibat inflamasi tanpa resolusi (Cekici *et al.*, 2014).

Peran Matriks Metalloproteinase (MMP) Dalam Periodontitis

MMP merupakan kelompok enzim yang secara biologis berfungsi mendegradasi protein matriks ekstraseluler (ECM) dan dikelompokkan menurut spesifitas substratnya dalam kolagenase, gelatinase, stromelysins, matrilysin, dan tipe membran. MMP terlibat dalam banyak proses fisiologis, seperti, perbaikan jaringan dan *remodelling* MMP secara kolektif dapat mendegradasi semua komponen ECM dan membran basal (Laronha & Caldeira, 2020). Studi lain juga menyatakan bahwa MMP mengatur pelepasan atau aktivasi kemokin, sitokin, faktor pertumbuhan dan molekul bioaktif lainnya sehingga berpartisipasi dalam proses respon imun, inflamasi, angiogenesis, dan *remodeling* tulang (Fingleton, 2017).

MMP berperan sebagai regulator kerusakan kolagen pada jaringan periodontal serta telah terbukti menjadi *biomarker* periodontitis (Franco *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2018). Komponen matriks ekstraseluler periodontal didominasi oleh kolagen tipe I sehingga studi

peridontitis banyak berkaitan dengan MMP tipe kolagenase (MMP-8 dan MMP-13) dan gelatinase (MMP-2 dan MMP-9) (Boelen *et al.*, 2019; Sorsa *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2019). Keparahan periodontitis, perkembangan, serta respon terhadap pengobatan dicerminkan oleh ekspresi MMP-8 dan MMP-9. MMP-13 merupakan kolagenase yang telah terdeteksi pada fibroblas, makrofag, osteoblas, sel plasma, dan sel epitel gingiva. MMP-13 terlibat dalam kerusakan jaringan lunak periodontal dan bersama dengan MMP-9 terlibat dalam resorpsi tulang alveolar dan kerusakan jaringan periodontal. Secara keseluruhan, mekanisme ini dapat meningkatkan kerusakan jaringan periodontal dan mengakibatkan perkembangan periodontitis kronis (Franco *et al.*, 2017).

MMP juga aktif mengatur fungsi molekul pemberi sinyal inflamasi seperti sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan. Sitokin adalah modulator utama dari respon seluler selama inflamasi periodontal. Keseimbangan kemokin dan sitokin adalah aspek yang paling bertanggung jawab atas perubahan periodontal selama perkembangan periodontitis. Molekul tersebut menentukan durasi, intensitas, dan karakter inflamasi dari respon host. Jumlah sitokin dan kemokin yang relatif meningkat akan mendukung infiltrasi neutrofil, makrofag, dan limfosit yang merupakan determinan dalam kerusakan inflamasi jaringan periodontal (Franco *et al.*, 2017). Paradigma patogenesis periodontitis tidak lagi hanya menganggap penting bakteri inisiator, namun juga proses inflamasi sebagai respon host. Pergeseran konsep mengenai patogenesis periodontitis ini menyebabkan pergeseran dalam strategi terapi periodontal dari pendekatan anti-infeksi menjadi terapi modulasi host dengan menargetkan MMP sebagai regulator periodontitis. (Bartold & Dyke, 2017; Sulijaya *et al.*, 2019).

Terapi Modulasi Host

Terapi modulasi host atau *host modulation therapy* (HMT) adalah terapi non-invasif yang memanfaatkan agen-agen tertentu untuk memodulasi produksi berlebihan dari respon imun. Terapi HMT ini merupakan terapi penunjang dan merupakan bagian dari tiga komponen terapi periodontitis yaitu modulasi host, modifikasi risiko, dan kontrol mikrobial (Wang *et al.*, 2019). Tujuan dari terapi ini adalah pengendalian respon imun untuk mencapai keseimbangan dengan biofilm, sehingga mengurangi terjadinya proses destruksi jaringan dan menstabilkan regenerasi jaringan inflamatori.

Walaupun berpotensi untuk digunakan sebagai terapi yang efektif, beberapa literatur menyatakan bahwa masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan HMT pada manusia untuk mendukung peran dari agen HMT dalam pengelolaan periodontitis. Tetapi, sampai saat ini sudah semakin banyak bukti yang mendukung efektivitas substantif agen HMT pada periodontitis melalui penelitian *in vitro*, *in vivo*, dan manusia. (Shinwari *et al*, 2014; Sulijaya *et al.*, 2019). Terapi ini mulai dikembangkan setelah penemuan akan efek pleiotropik tetrasiklin sebagai agen HMT pada jaringan periodontal. Sampai saat ini, satu-satunya agen HMT yang diperbolehkan untuk dipergunakan secara klinis adalah *subantimicrobial-dose doxycycline* (SDD) (Checchi *et al.*, 2020).

Klasifikasi Agen Terapi Modulasi Host

Berdasarkan mekanisme aksinya, terdapat dua jenis utama terapi modulasi host (Golub & Lee, 2020) :

a. Inhibisi atau resolusi respon inflamasi host

Studi di hewan menunjukkan bahwa NSAID dapat menghambat respon inflamasi host dan mediator inflamasi, aktivitas osteoklas sehingga resorpsi tulang menjadi berkurang. Obat NSAID yang dapat digunakan sebagai agen modulasi host adalah ketoprofen dan flurbioprofen (Wang *et al*, 2019). Namun, efek jangka panjang dari NSAID dan percepatan tingkat kehilangan tulang alveolar setelah penghentian penggunaan NSAID menjadi hambatan untuk diaplikasikan secara klinis. Selain NSAID, resolvin, agen terbaru turunan dari asam lemak omega-3, asam docosahexanoic, dan asam eicosapentanoic. Agen ini dapat mencegah perpanjangan proses infeksi akut sehingga kemudian terjadi resolusi respon inflamasi host (Gollub & Lee, 2020).

b. Modulasi respon kolagenolitik patologis pada jaringan lunak periodonsia dan tulang alveolar host

Kolagen merupakan struktur protein terbesar yang menyusun matriks organik jaringan periodontal (Gollub & Lee, 2020). Kolagen tipe I adalah jenis kolagen terbesar yang menyusun jaringan periodontal ini dan merupakan kunci utama dalam degradasi jaringan periodontal pada patogenesis periodontitis (Sapna, Gokul, & Bagri-Manjrekar, 2013). MMP jenis kolagenase merupakan mediator proinflamasi yang berperan dalam degradasi serat kolagen I sehingga dibutuhkan agen modulasi

respon kolagenolitik periodontitis (Wang *et al.*, 2019). Agen tersebut kini sudah memiliki tiga generasi:

1. *Subantimicrobial-dose doxycycline* (SDD)

SDD adalah salah satu jenis tetrasiklin, obat antibiotik, yang sudah mengalami modifikasi secara kimiawi sehingga penggunaannya sebagai agen modulasi host periodontitis tidak memiliki efek antimikrobia. SDD merupakan generasi pertama dan satu-satunya agen yang sudah diizinkan penggunaannya sebagai agen modulasi host periodontitis oleh *Food and Drug Administration* (FDA). SDD dapat menghambat respon inflamasi jaringan periodontal melalui mekanisme inhibisi protease MMP-8 dan MMP-13 (Checchi *et al.*, 2020)

2. *Chemically-modified Tetracycline* (CMT)

Chemically-modified tetracycline-3 (CMT-3/COL-3) adalah generasi kedua agen modulasi host yang sudah mengikuti uji klinis pada pasien penderita penyakit periodontal dan kaposi sarcoma. CMT-3 adalah tetrasiklin yang sudah mengalami modifikasi sehingga tidak memiliki efek antimikrobia namun tetap mempertahankan efek pencegahan destruksi jaringan ikat periodontal (Tabel 1). Efek ini diduga merupakan hasil dari mekanisme pengikatan kalsium dan seng pada β -diketone moiety di karbon 11 and 12 (Golub & Lee, 2020; Wang *et al.*, 2019). Sampai saat ini, FDA belum mengizinkan penggunaan CMT-3 sebagai agen modulasi host periodontitis. Namun, penggunaan medikasi ini sudah meluas sebagai penunjang pengobatan di bidang dermatologi dan oftalmologi (Golub & Lee, 2020).

Tabel 1. Mekanisme aksi modulasi host oleh nonantibiotik tetrasiklin

<i>Mekanisme ekstraseluler</i>	<i>Mekanisme seluler</i>	<i>Efek proanabolik</i>
1. Penghambatan langsung MMP teraktivasi di jaringan ikat, bergantung pada ikatan Zn ²⁺ dan Ca ²⁺	Penekanan ekspresi promatriks metaloproteinase	Peningkatan regulasi sintesis kolagen, aktivitas osteoblas, dan pembentukan tulang
2. Penghambatan aktivasi promatriks MMP		

-
3. Inaktivasi promatriks
MMP bergantung pada
ikatan kation
-

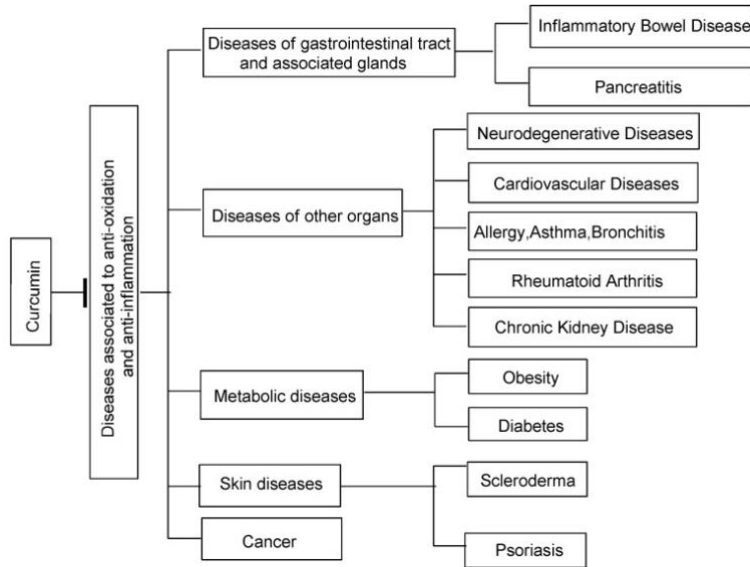
Sumber. Golub, L., & Lee, H. (2020). Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontology 2000*, 82(1), 186-204.

3. *Chemically-modified Curcumin* (CMC)

Kurkumin adalah senyawa alami bioaktif utama pada kunyit yang sedang dikembangkan sebagai generasi ketiga agen modulasi host periodontitis. Kurkumin sudah dikenal sebagai senyawa antioksidan yang digunakan sebagai penunjang terapi artritis, diabetes, dan kanker. Kurkumin yang memiliki potensi menjanjikan sebagai agen modulasi host periodontitis adalah *Chemically Modified Curcumin 2.24*. CMC 2.24 dapat mencegah dan mengurangi keparahan destruksi jaringan periodontal termasuk kehilangan tulang alveolar sebagai hasil dari penghambatan aktivasi MMP (Golub & Lee, 2020).

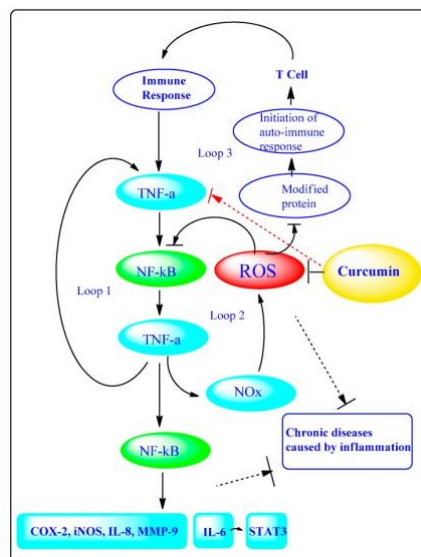
Kurkumin & *Chemically-Modified Curcumin 2.24*

Kurkumin natural adalah senyawa polifenol hidrofobik campuran tiga curcuminoid yang terkandung dalam tanaman herbal kunyit (Curylofo-Zotti *et al*, 2018). Kurkumin menunjukkan aktivitas molekul pleiotropik yang berinteraksi dengan berbagai target molekul inflamatori. Kurkumin ini sudah banyak dan lama digunakan oleh masyarakat di Cina maupun Asia Tenggara sebagai terapi pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit inflamatorik dan oksidatif (Gambar 1) karena sifat antiinflamasi dan antioksidan serta penggunaannya yang aman (He *et al*, 2015).



Gambar 1. Berbagai penyakit dimana zat aktif kurkumin dapat digunakan (He *et al*, 2015)

Sifat antioksidan kurkumin dapat terjadi karena struktur kimiawinya. Struktur kimiawi kurkumin terjadi berdasarkan abstraksi atom H dari 2 kelompok fenol yang dimilikinya (O-H dan C-H). Antioksidan ini bertugas untuk mengeliminasi spesi oksigen reaktif seperti radikal bebas dan metabolit reaktif (gambar 2) untuk mencegah kerusakan biomolekul dan sel-sel penting tubuh (He *et al*, 2015).



Gambar 2. Mekanisme antioksidan kurkumin (He *et al*, 2015)

Dalam mekanismenya sebagai antiinflamatori, kurkumin mengendalikan inflamasi serta pertumbuhan dan kematian sel. Mekanisme ini dijalankan melalui penekanan jalur proinflamatori dan menghalangi produksi *Tumor Necrosis Factor (TNF)* dan sel-sel yang sinyalnya dimediasi oleh TNF di berbagai jenis sel (He *et al*, 2015). Sebagai agen modulasi host, kurkumin natural menunjukkan efek yang hampir sama dengan CMC. Kurkumin natural dapat menurunkan sebaran sel inflamasi namun hasil analisis statistik tidak secara signifikan (Curylofo-Zotti *et al*, 2018). Selain itu, kurkumin natural mampu meningkatkan jumlah serat kolagen di jaringan gingiva dan menurunkan jumlah sel apoptosis di gingiva. Sayangnya, kurkumin natural tidak menunjukkan efek dalam mengurangi kehilangan tulang alveolar. Karena itu, peneliti kemudian berusaha mengembangkan analog sintetik kurkumin yang memiliki komposisi kimiawi konsisten serta sifat-sifat farmakologis yang lebih baik dari kurkumin natural. Hasilnya peneliti menemukan *chemically-modified curcumin (CMC)*. CMC memiliki toksisitas yang rendah dan aktivitas inhibisi MMP yang kuat (Curylofo-Zotti *et al*, 2018).

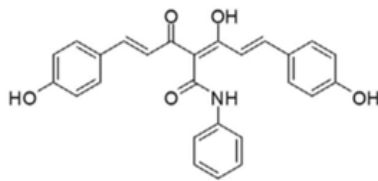
Salah satu modifikasi kurkumin natural yang sedang dikembangkan khususnya di bidang kedokteran gigi adalah *chemically-modified curcumin 2.24 (CMC 2.24)*. CMC 2.24 adalah suatu senyawa kurkumin fenil amina karbonil yang menggabungkan situs aktif pengikatan ion logam (Ca^{2+} dan Zn^{2+}) dan berbeda dari kurkumin natural, senyawa ini adalah senyawa triketon (Deng *et al*, 2021). Penelitian *in vitro*, kultur sel, dan model hewan menunjukkan bahwa CMC 2.24 memiliki efek yang sangat besar dalam menekan mediator inflamasi dan enzim kolagenolitik terutama MMP sehingga CMC 2.24 merupakan agen kuat dalam modulasi host salah satunya pada penderita periodontitis (Curylofo-Zotti *et al*, 2018; Wang *et al*, 2019).

Mekanisme Kerja CMC 2.24 Dalam Modulasi Respon Host

Respon inflamasi host akan meningkatkan aktivitas MMP terutama jenis kolagenase yaitu MMP-8 dan MMP-13 yang dapat memecah kolagen tipe I dan tipe III serta MMP-9 gelatinase yang meresorpsi tulang soket gigi sehingga terjadi kehilangan perlekatan gigi dan tulang alveolar pada penderita periodontitis. Untuk memecah kolagen, MMP membutuhkan ikatan dengan ion Ca^{2+} dan Zn^{2+} (Checchi *et al.*, 2020). Dalam penelitiannya sebagai agen modulasi host periodontitis, CMC 2.24 memiliki mekanisme kerja yang sama dengan *Subantimicrobial-dose doxycycline*. Pada penderita periodontitis, CMC 2.24 berperan dalam

penghambatan degradasi kolagen penyusun jaringan periodontal serta resorpsi tulang melalui mekanisme penghambatan MMP (Elburki *et al.*, 2014).

Untuk dapat menghambat MMP, struktur molekul CMC 2.24 mengalami modifikasi menjadi suatu senyawa triketon (Gambar 3) untuk menguatkan ikatan pada situs aktif Zn^{++} dan meningkatkan stabilitasnya ikatannya pada serum albumin (Wang *et al.*, 2019). Jika CMC 2.24 berhasil mengikat secara kuat dengan Zn^{2+} , maka proses kolagenase yang bergantung pada Zn^{++} oleh MMP dapat dicegah. Pengikatan pada serum albumin oleh CMC 2.24 juga terbukti efektif untuk mencegah kehilangan tulang alveolar (Elburki *et al.*, 2020). Pencegahan kehilangan tulang alveolar merupakan hasil supresi proMMP-9 dan MMP-9 yang teraktivasi yang dapat ditemukan pada serum GCF.



Gambar 3. Struktur molekul CMC 2.24 (Golub & Lee, 2020)

Administrasi CMC 2.24 Dalam Penggunaan Klinik

Penggunaan CMC 2.24 dengan administrasi oral secara signifikan mengurangi resorpsi tulang inflamasi dan jumlah osteoklas di sekitar tulang alveolar (Curylofo-Zotti *et al.*, 2018). Selain itu, distribusi kurkumin dengan nano terenkapsulasi juga berpotensi dalam meningkatkan meningkatkan kelarutan, biokompatibilitas, dan efek terapeutik kurkumin (Chen *et al.*, 2020). Penggunaan kurkumin modifikasi kimia dengan dosis 30 mg/kg/hari dalam periode 14 sampai 30 hari juga telah menunjukkan hasil yang efektif dalam menghambat kehilangan tulang alveolar yang diinduksi periodontitis, dengan hasil yang lebih baik jika dibandingkan dengan kurkumin yang tidak dimodifikasi (Borges, *et al.*, 2020).

Kelebihan dan Kekurangan CMC 2.24

Saat ini, agen HMT yang dipergunakan secara klinis adalah antibiotik. Menurut studi sebelumnya, variasi dari kurkumin yang dimodifikasi secara kimia lebih kuat daripada damarsiklin yang merupakan salah satu jenis antibiotik dalam menghambat sitokin proinflamasi. Hal ini menunjukkan bahwa CMC 2.24 dapat menjadi agen HMT yang berpotensi dalam pengobatan periodontitis kronis (Wang *et al.*, 2019). Selain itu, penggunaan CMC 2.24 untuk penyakit inflamasi dapat diberikan dalam jangka panjang dan tidak terbatas

pada pembatasan dosis yang rendah karena senyawa ini bukan merupakan antibiotik. Agen HMT yang dipakai sekarang, SDD, termasuk dalam golongan antibiotik sehingga harus diberikan dalam dosis yang sangat terbatas dan ketat (Elburki et al 2014).

Kurkumin yang telah dimodifikasi menjadi CMC 2.24 memiliki senyawa triketonik, sedangkan SDD bersifat diketonik. Hal ini menjadikan CMC 2.24 sebagai MMP-*inhibitor* yang lebih kuat jika dibandingkan dengan SDD (Zhang 2012 dalam Wang et al 2019). CMC 2.24 juga memiliki keunggulan dibandingkan dengan kurkumin yang tidak dimodifikasi. Kurkumin yang tidak dimodifikasi tidak secara signifikan mengurangi MMP-9 yang diaktifkan, sedangkan CMC 2.24 secara signifikan ($p < 0,05$) mengalami penurunan MMP-9 pada 84,9%, mengembalikan tingkat MMP yang bersirkulasi kembali ke level yang normal (Wang *et al.*, 2019). CMC 2.24 juga lebih efektif daripada kurkumin yang tidak dimodifikasi dalam menekan berbagai mediator inflamasi dan sekresi MMP-9 oleh monosit manusia dalam kultur (Golub & Lee, 2020). Oleh karena itu, berdasarkan studi-studi tersebut, penggunaan CMC 2.24 lebih efektif dalam berperan sebagai agen HMT dibandingkan dengan agen HMT yang dipakai sekarang, SDD, dan kurkumin yang tidak dimodifikasi.

Penggunaan kurkumin sebagai agen terapeutik di klinik dianggap memiliki keterbatasan, berupa bioavailabilitas yang kurang baik, kelarutan yang sangat rendah dalam buffer air, ketidakstabilan dalam cairan tubuh, dan metabolisme yang cepat (Sun *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2014). Saat ini, telah diteliti metode untuk mengatasi keterbatasan-keterbatasan tersebut, dimana sistem distribusi kurkumin dengan nano terenkapsulasi berpotensi dalam meningkatkan meningkatkan kelarutan, biokompatibilitas, dan efek terapeutik kurkumin (Chen *et al.*, 2020). Selain itu, studi sebelumnya juga telah menunjukkan keberhasilan penggunaan administrasi oral CMC 2.24 dan penggunaan dalam dosis sebesar 30 mg/kg/hari dengan periode penggunaan selama 14 sampai 30 hari dengan hasil yang menyatakan bahwa penggunaan CMC 2.24 tersebut efektif sebagai agen HMT dalam menghambat kehilangan tulang alveolar yang diinduksi periodontitis (Curylofo-Zotti *et al.*, 2018; Borges *et al.*, 2020).

KESIMPULAN

Setelah membaca dan menganalisis literatur terpilih, didapatkan data-data yang menggambarkan konsep terbaru periodontitis, peran MMP dalam patogenesis periodontitis, terapi modulasi host serta *Chemically Modified Curcumin 2.24* (CMC 2.24) sebagai agen modulasi host terbaru. Berdasarkan literatur yang terkumpul, periodontitis tidak lagi hanya

didefinisikan sebagai penyakit yang disebabkan oleh patogen, namun sebagai efek dari respon imun host yang tidak terkontrol. Respon host berupa proses inflamasi sangat ditentukan oleh adanya sekresi aktif matriks metalloproteinase (MMP). Oleh karena itu, terapi modulasi host (HMT) dengan target penghambatan aktivitas MMP menjadi opsi terapi ideal dan sesuai dengan paradigma periodontitis terkini. CMC 2.24 merupakan salah satu agen terapi modulasi host terbaru yang berasal dari modifikasi senyawa kurkumin. Zat ini terkandung dalam tanaman *Curcuma spp.* yang mudah ditemukan di Indonesia. Berdasarkan kajian literatur di atas, dapat disimpulkan bahwa CMC 2.24 berpotensi sebagai MMP-*inhibitor* dalam modulasi host periodontitis. Bahkan, terdapat literatur yang menyatakan CMC 2.24 memiliki potensi MMP-*inhibitor* yang lebih kuat dibanding agen terapi modulasi host lainnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Literature review ini tidak akan terwujud tanpa dukungan seluruh pihak yang telah membantu kami. Oleh karena itu, kami ingin mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam pembuatan *literature review* ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

DAFTAR PUSTAKA

Bartold, P., & Van Dyke, T. (2017). Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontology 2000*, 75(1), 317-329.

Boelen, G., Boute, L., d'Hoop, J., EzEldeen, M., Lambrechts, I., & Opdenakker, G. (2019). Matrix metalloproteinases and inhibitors in dentistry. *Clinical Oral Investigations*, 23(7), 2823-2835.

Borges, J., Paranhos, L., de Souza, G., de Souza Matos, F., de Macedo Bernardino, Í., Moura, C., & Soares, P. (2020). Does systemic oral administration of curcumin effectively reduce alveolar bone loss associated with periodontal disease? A systematic review and meta-analysis of preclinical in vivo studies. *Journal Of Functional Foods*, 75, 104226.

Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 57-80.

Checchi, V., Maravic, T., Bellini, P., Generali, L., Consolo, U., Breschi, L., & Mazzoni, A. (2020). The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 17(14), 4923. doi: 10.3390/ijerph17144923

Chen, Y., Lu, Y., Lee, R. J., & Xiang, G. (2020). Nano Encapsulated Curcumin: And Its Potential for Biomedical Applications. *International journal of nanomedicine*, 15, 3099–3120.

Curylofo-Zotti, F., Elburki, M., Oliveira, P., Cerri, P., Santos, L., & Lee, H. et al. (2018). Differential effects of natural Curcumin and chemically modified curcumin on inflammation and bone resorption in model of experimental periodontitis. *Archives Of Oral Biology*, 91, 42-50.

Deng, J., Golub, L., Lee, H., Bhatt, H., Hong, H., & Johnson, F. et al. (2021). A Novel Chemically-Modified Curcumin 2.24: Short-Term Systemic Therapy for Natural Periodontitis in Dogs. *Frontiers In Dental Medicine*, 2. doi: 10.3389/fdmed.2021.609795

Elburki, M., Rossa, C., Guimaraes, M., Goodenough, M., Lee, H., & Curylofo, F. et al. (2014). A Novel Chemically Modified Curcumin Reduces Severity of Experimental Periodontal Disease in Rats: Initial Observations. *Mediators Of Inflammation*, 2014, 1-10.

Franco, C., Patricia, H., Timo, S., Claudia, B., & Marcela, H. (2017). Matrix Metalloproteinases as Regulators of Periodontal Inflammation. *International Journal Of Molecular Sciences*, 18(2), 440.

Fingleton, B. (2017). Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1864(11), 2036-2042.

Golub, L., & Lee, H. (2020). Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontology 2000*, 82(1), 186-204.

He, Y., Yue, Y., Zheng, X., Zhang, K., Chen, S., & Du, Z. (2015). Curcumin, Inflammation, and Chronic Diseases: How Are They Linked?. *Molecules*, 20(5), 9183-9213. doi: 10.3390/molecules20059183

Kemenkes RI. (2018). Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. Kementerian Kesehatan RI. 1–582.

Laronha, H., & Caldeira, J. (2020). Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*, 9(5), 1076.

Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. (2019). Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *International Journal Of Molecular Sciences*, 20(6), 1414. doi: 10.3390/ijms20061414

Sapna, G., Gokul, S., & Bagri-Manjrekar, K. (2013). Matrix metalloproteinases and periodontal diseases. *Oral Diseases*, 20(6), 538-550. doi: 10.1111/odi.12159

Shinwari, M. S., Tanwir, F., Hyder, P. R., & Bin Saeed, M. H. (2014). Host modulation therapeutics in periodontics: role as an adjunctive periodontal therapy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 24(9), 676–684.

Sorsa, T., Mäntylä, P., Tervahartiala, T., Pussinen, P., Gamonal, J., & Hernandez, M. (2011). MMP activation in diagnostics of periodontitis and systemic inflammation. *Journal Of Clinical Periodontology*, 38(9), 817-819.

Sorsa, T., Gursoy, U., Nwhator, S., Tervahartiala, T., & Leppilahti, J. et al. (2016). Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 142-163.

Sulijaya, B., Takahashi, N., & Yamazaki, K. (2019). Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: A review to a clinical translation. *Archives Of Oral Biology*, 105, 72-80.

Sun, J., Bi, C., Chan, H., Sun, S., Zhang, Q., & Zheng, Y. (2013). Curcumin-loaded solid lipid nanoparticles have prolonged in vitro antitumour activity, cellular uptake and improved in vivo bioavailability. *Colloids And Surfaces B: Biointerfaces*, 111, 367-375.

Vos, T., Abajobir, A., Abate, K., Abbafati, C., Abbas, K., & Abd-Allah, F. et al. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1211-1259. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32154-2

Wang, H., Lee, H., Raja, V., Hou, W., Iacono, V., & Scaduto, J. et al. (2019). Enhanced efficacy of chemically modified curcumin in experimental periodontitis: systemic implications. *Journal Of Experimental Pharmacology*, 11, 1-14.

Yang, C., Chen, H., Zhao, J., Pang, X., Xi, Y., & Zhai, G. (2014). Development of a folate-modified curcumin loaded micelle delivery system for cancer targeting. *Colloids And Surfaces B: Biointerfaces*, 121, 206-213.

Yang, S., Gu, B., Zhao, L., Shi, Q., Xu, J., & Wen, N. (2019). Meta-analysis of the association between serum and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-9 and periodontitis. *The Journal Of The American Dental Association*, 150(1), 34-41.

Zhang, L., Li, X., Yan, H., & Huang, L. (2018). Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis. *Medicine*, 97(3), e9642.

Zhang, Y., Gu, Y., Lee, H., Hambardjjeva, E., Vrankova, K., M. Golub, L., & Johnson, F. (2012). Design, Synthesis and Biological Activity of New Polyenolic Inhibitors of Matrix Metalloproteinases: A Focus on Chemically-Modified Curcumins. *Current Medicinal Chemistry*, 19(25), 4348-4358.