

PERIODONTITIS DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR
(Tinjauan Pustaka)

PERIODONTITIS AND CARDIOVASCULAR DISEASE
(Literature Review)

Rita Zahara Ibrahim¹, Miftahur Rahmah²

¹ Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

² Staf Rumah Sakit Umum Daerah Cimaan, Cianjur, Jawa Barat.

Corresponding Author: ritzaibrahim@gmail.com

Abstrak

Infeksi oral terutama karies gigi dan penyakit periodontal seperti gingivitis dan periodontitis merupakan penyakit yang sangat lazim terjadi pada manusia namun sering diabaikan. Masyarakat umumnya masih kurang peduli dengan kebersihan dan kesehatan gigi dan mulut. Munculnya lubang pada gigipun seringkali diabaikan sampai benar-benar nyeri saat mengunyah dan mengganggu aktivitas. Padahal sudah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa infeksi oral yang tidak segera ditangani berisiko menimbulkan masalah pada sistem kardiovaskular. Sebagaimana yang telah diketahui, penyakit kardiovaskular masih merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan pandangan yang berkaitan dengan hubungan sebab-akibat antara infeksi oral terutama periodontitis dengan risiko penyakit kardiovaskular serta mekanisme yang berperan didalamnya.

Kata Kunci: Infeksi oral, periodontitis, kebersihan mulut yang buruk, penyakit kardiovaskular

Abstract

Oral infections, especially dental caries and periodontal diseases such as gingivitis and periodontitis, are very common in humans but are often ignored. Most people is still less concerned about oral health. Dental caries is often ignored until it cause pain on mastication and disturbing activities. Even though there have been many studies reported that oral infections that are not immediately treated are at risk of causing problems on the cardiovascular system. As known, cardiovascular disease is still one of the biggest causes of death in the world. This literature review aims to provide an overview about relationship between oral infections, especially periodontitis and the risk of cardiovascular disease as well as the mechanisms that play a role in it.

Keyword: Oral infection, periodontitis, poor oral hygiene, cardiovascular disease

PENDAHULUAN

Infeksi oral merupakan penyakit yang paling umum terjadi pada manusia, terutama karies gigi dan penyakit periodontal seperti gingivitis dan periodontitis.¹ Kurang lebih 49% populasi menderita periodontitis tahap ringan sebesar 80-90%.^{2,3} Periodontitis ringan-sedang mengenai 30%-50% orang dewasa dan bentuk yang parah mengenai 5%-15% orang dewasa di Amerika Serikat.³

Pasien dengan periodontitis seringkali tidak menunjukkan gejala. Kalaupun ada, tanda dan gejala fisiknya tidak spesifik. Hal itu termasuk gusi bengkak yang dekompresi, gusi berubah warna, gusi lunak, gusi berdarah (spontan atau setelah menyikat gigi atau *flossing*), penampakan gigi yang panjang (karena gusi menyusut), peningkatan jarak antar gigi, nanah antara gigi dan gusi, gigi lepas, perubahan sensasi gigi ketika menggigit karena peningkatan mobilitas gigi, rasa tidak enak, dan halitosis (karena infeksi anaerob). Pasien dengan periodontitis yang mengalami nyeri mulut spontan atau nyeri saat mengunyah umumnya telah mengalami komplikasi dari periodontitis, termasuk abses dan lesi tulang alveolar dan mukosa oral lainnya. Diagnosis klinis periodontitis memerlukan evaluasi oleh pemeriksa terlatih berupa adanya bukti peradangan gingiva, hilangnya jaringan ikat di sekitar gigi yang diperiksa dengan pemeriksaan periodontal (*periodontal probe*), dan keropos tulang yang terdeteksi oleh radiografi.⁴

Penelitian-penelitian epidemiologis telah menyangkut-pautkan periodontitis sebagai faktor risiko berkembangnya penyakit kardiovaskular. Namun, tingginya prevalensi periodontitis dan penyakit kardiovaskular membuat sulitnya menilai hubungan antara kondisi-kondisi ini jika terjadi pada individu yang sama.^{5,6} Infeksi-infeksi persisten seperti periodontitis menginduksi respons inflamasi dan respon imun yang dapat berkontribusi dalam aterosclerosis koroner, dan bersamaan dengan faktor risiko lainnya, dapat menyebabkan penyakit jantung koroner.⁶

TINJAUAN PUSTAKA

Periodontitis merupakan penyakit radang kronis yang kompleks, terlokalisasi, ditandai dengan rusaknya jaringan ikat, ligamen periodontal, dan tulang penyangga gigi. Kerusakan ini irreversibel⁷ dan secara

signifikan meningkatkan level paparan sistemik, menyebabkan bakteremia.

Penyebab umum terjadinya periodontitis adalah karies gigi.⁸ Karies gigi yang tidak segera diobati akan berkembang mencapai *dental pulp* yang mengandung saraf dan pembuluh darah gigi. Hal ini akan menyebabkan infeksi *root canal*, lalu menyebar ke struktur-struktur yang menyokongnya termasuk tulang.¹

Akumulasi bakteri pada gigi berperan sangat penting dalam berkembangnya periodontitis. Ketika biofilm bakteri pada gigi tidak dibersihkan secara teratur, perubahan ekologis menyebabkan timbulnya sekumpulan kecil spesies bakteri anaerob Gram negatif, termasuk *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, dan *Tannerella forsythia* (*T. forsythensis*). Bakteri-bakteri ini selalu dihubungkan dengan terjadinya periodontitis. Mereka mengaktifkan proses-proses imunoinflamasi inang dan mengganggu mekanisme inang dalam pembersihan bakteri. Ketika bakteri menginfeksi *dental pulp*, terjadi penghancuran jaringan lunak yang disebabkan teraktivasinya leukosit dan terbentuknya sitokin, eikosanoid, dan matriks metaloproteinase yang menyebabkan kerusakan jaringan ikat dan tulang. Sel-sel yang memediasi imunitas seperti neutrofil, memainkan peran utama dalam respons inang terhadap invasi mikroorganisme periodontopatogenik.⁴

Faktor-faktor lingkungan dan genetik serta faktor risiko yang didapat seperti diabetes mellitus dan paparan tembakau juga mempercepat proses inflamasi pada periodontitis. Meskipun yang mengawali periodontitis adalah bakteri, faktor-faktor risiko ini mempengaruhi tingkat keparahan periodontitis.⁴

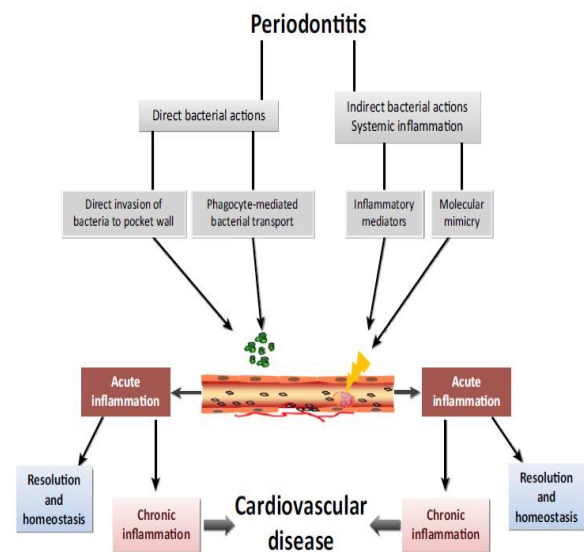
Periodontitis dan Penyakit Kardiovaskular

Peran penyakit periodontal sebagai etiologi penyakit kardiovaskuler telah mendapat perhatian cukup besar selama dua dekade terakhir.⁹ Sudah banyak sekali bukti epidemiologis yang signifikan mengenai hubungan antara infeksi oral terutama periodontitis dengan kejadian penyakit kardiovaskuler aterosklerotik termasuk penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskuler, dan penyakit vaskuler perifer.^{1,5,10}

Konsep bahwa periodontitis dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik didukung oleh analisis data dari NHANES I,¹¹ yang menunjukkan bahwa penyakit periodontal merupakan faktor risiko stroke nonhemoragik. Dalam sebuah meta-analisis, Bahekar et al menemukan peningkatan insidensi penyakit kardiovaskular diantara pasien dengan periodontitis¹² walaupun hasil tidak terlalu tidak kuat. Dalam meta-analisis lain dari studi cross-sectional dan longitudinal tentang hubungan antara penyakit kardiovaskular dengan periodontitis, Humphrey et al menyimpulkan bahwa penyakit periodontal merupakan faktor risiko untuk penyakit kardiovaskular, dengan perkiraan risiko relatif berkisar antara 1,24 hingga 1,35 setelah penyesuaian untuk kemungkinan faktor perancu.¹³ Meta-analisis lain menyimpulkan bahwa penyakit periodontal dan kesehatan mulut yang buruk secara keseluruhan memang berkontribusi terhadap patogenesis penyakit kardiovaskular.¹⁴ De Stefano et al melaporkan bahwa orang dengan penyakit periodontal memiliki risiko 25% lebih tinggi mengalami penyakit jantung koroner dibandingkan orang-orang tanpa penyakit periodontal setelah penyesuaian usia, jenis kelamin, ras, pendidikan, indeks kemiskinan, status perkawinan, tekanan darah sistolik, konsentrasi kolesterol total, diabetes, IMT, dan konsumsi alkohol.¹⁵ Selain itu, penelitian yang dilakukan di Universitas Helsinki melaporkan bahwa periodontitis apikal meningkatkan risiko penyakit arteri koroner (CAD), bahkan jika infeksi tersebut tidak menimbulkan gejala. Sindrom koroner akut (ACS) 2.7 kali lebih sering terjadi pada pasien dengan infeksi gigi yang tidak diobati dengan terapi *root canal* dibandingkan dengan pasien tanpa masalah infeksi gigi.⁸

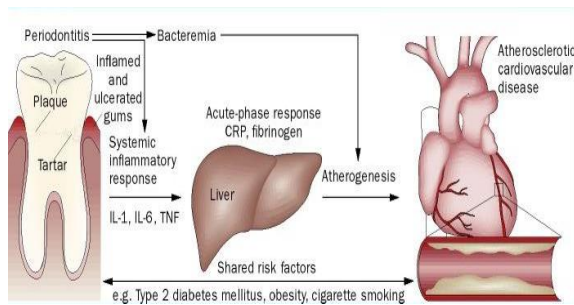
Sebuah laporan konsensus tahun 2009 oleh editor *American Journal of Cardiology* dan *Journal of Periodontology* menyatakan bahwa bukti-bukti yang ada mendukung setidaknya dua mekanisme secara biologis untuk hubungan sebab akibat antara periodontitis dengan penyakit kardiovaskular (Gambar 1).⁴

Mekanisme Yang Berperan Dalam Sebab-Akibat Antara Periodontitis Dengan Penyakit Kardiovaskular



Gambar 1. Mekanisme yang menghubungkan periodontitis dengan penyakit kardiovaskular. Ilustrasi ini menunjukkan cedera pada pembuluh darah atau infeksi yang menginduksi inflamasi dinding pembuluh besar yang menginisiasi proses aterogenik. Kegagalan resolusi menyebabkan peradangan kronis, dengan akumulasi makrofag dalam tunica intima, akumulasi lipid (*low-density lipoprotein*-LDL), dan pembentukan *foam cells* yang membentuk lesi aterosklerotik seiring waktu.²⁸

Mekanisme pertama adalah inflamasi gigi yang disebabkan oleh biofilm bakteri (periodontitis) menimbulkan respon sitokin lokal dan sistemik. Sitokin proinflamasi ini menginduksi respon fase akut di hepar yang ditandai dengan peningkatan kadar *C-reactive protein* dan fibrinogen, yang kemudian memicu aterogenesis. Patogen oral dan mediator-mediator inflamasi (seperti interleukin [IL]-1 dan tumor necrosis factor [TNF]-alpha) dari lesi-lesi periodontal mencapai aliran darah secara intermitenrf, lalu menginduksi reaktan-reaktan inflamasi sistemik seperti protein-protein fase akut, dan efektor-efektor imun termasuk antibodi-antibodi sistemik menuju bakteri periodontal (Gambar 2).^{6,16,17}



Gambar 2. Hubungan antara periodontitis dengan penyakit kardiovaskular.¹⁶

Respon inflamasi berperan penting dalam beberapa penyakit kronis, termasuk penyakit kardiovaskular aterosklerotik dan periodontitis.¹⁸ Inflamasi merusak fungsi endotelium, mendorong terbentuknya ateroma di dalam *major elastic arteries* dan membahayakan integritas struktural plak arteri karena terbentuknya bagian pembuluh darah yang terdiri dari plak yang tidak stabil, sehingga rentan terhadap kejadian trombotik dan emboli. Oleh karena itu, selain peran abnormalitas lemak terhadap risiko kejadian kardiovaskular, inflamasi sistemik juga berperan dalam patogenesis kejadian kardiovaskular berupa menggalakkan atherogenesis dan instabilitas plak. Proses inflamasi ini dapat terlihat dengan meningkatnya level marker inflamasi seperti *C-Reactive Protein* (CRP).^{18,19} Beberapa penelitian menunjukkan bahwa periodontitis meningkatkan level inflamasi sistemik (yang merupakan karakteristik semua inflamasi kronis) yang ditunjukkan dengan meningkatnya hsCRP dan biomarker lain. Pada penelitian yang dilakukan oleh Oliveira et al. dilaporkan adanya hubungan yang signifikan antara kebersihan mulut yang buruk (yang diukur dengan frekuensi menyikat gigi) dengan peningkatan level marker inflamasi, *C-reactive protein* dan fibrinogen. Penelitian ini dilakukan setelah sebelumnya dilakukan penyesuaian faktor perancu berupa usia, jenis kelamin, kelompok sosial ekonomi, merokok, kunjungan ke dokter gigi, BMI, riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes, dan infeksi akut (termasuk influenza, pneumonia, bronkitis, dan infeksi saluran pernapasan atas dalam tiga minggu sebelum penilaian). Peserta yang rajin menyikat gigi lebih jarang mengalami peningkatan konsentrasi CRP dan fibrinogen.²⁰ Ditemukan pula bahwa pengobatan

periodontitis terbukti mengurangi inflamasi sistemik dengan menurunnya kadar CRP dan mediator-mediator inflamasi sistemik,²¹ dan pengobatan periodontitis terbukti mengurangi inflamasi sistemik pada pasien dengan riwayat kejadian kardiovaskular.⁶ Sebagai hasilnya, akumulasi bukti telah menghubungkan penyakit periodontal yang parah dengan peningkatan kemungkinan kejadian penyakit kardiovaskular di masa depan.^{21,22,13}

Selain itu, keterkaitan antara periodontitis dengan risiko penyakit kardiovaskular juga dikuatkan dengan penemuan bahwa terjadi peningkatan ketebalan intimal-medial arteri karotis pada subjek tanpa riwayat penyakit kardiovaskular, namun mengidap periodontitis ketika diperiksa menggunakan USG, yang mana hal tersebut dikaitkan dengan peningkatan risiko infark miokard akut dan stroke. Hal ini menunjukkan bahwa aterosklerosis subklinis terdapat pada banyak pasien dengan periodontitis.⁴

Mekanisme kedua, ulserasi gingiva pada periodontitis memungkinkan migrasi bakteri kedalam darah (bakteremia) yang kemudian memberikan stimulus inflamasi kedua, mengarah pada pembentukan ateroma. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa sel-sel dendritik menfagosit patogen periodontal seperti *P. gingivalis* dari kantong gigi yang terinfeksi, lalu membawanya melalui darah sampai menumpuk di pembuluh darah. Perjalanan sel-sel dendritik melalui jaringan dibantu oleh matrix-metalloproteinase 9 (MMP-9). Mekanisme kedua berasal dari pengamatan bahwa pada periodontitis yang tidak diobati, 108-1012 bakteri Gram-negatif yang ditemukan di kantong periodontal di sekitar gigi yang sakit dan di epitel yang terulserasi, juga ditemukan di atheroma.²⁴ Selain itu, mekanisme ini juga didukung oleh penelitian yang melaporkan bahwa sel-sel dendritik darah seseorang yang mengidap periodontitis kronis terdapat di mukosa oralnya dan juga di plak aterosklerotiknya. Sel-sel dendritik ini memberikan tempat perlindungan dan sarana transportasi untuk patogen tersebut. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa *P. gingivalis* bertahan selama 24 jam dalam sel-sel dendritik, namun mati dengan cepat tanpa adanya sel-sel dendritik.²⁵

Penelitian hewan coba yang dilakukan pada kelinci oleh Jain et al.,²⁶ telah

menunjukkan bahwa pembentukan ateroma meningkat pada hewan dengan periodontitis, yang menunjukkan peran kausal potensial infeksi periodontal pada penyakit kardiovaskuler. Hal ini didukung oleh serangkaian penelitian yang dilakukan sejak tahun 2000 yang melaporkan ditemukannya genomic DNA beberapa patogen periodontal seperti *Porphyromonas gingivalis* dan *Actinobacillus actinomycetemcomitans* dalam plak atherosklerotik manusia.^{24,27} Bakteri periodontal dalam atheroma ini juga dapat memberikan stimulus inflamasi yang mengarah pada pembentukan atheroma. Patogen periodontal pada lesi aterosklerotik dapat berkontribusi pada patologi vaskular secara langsung melalui sitotoksitasnya atau secara tidak langsung dengan menginduksi atau memperburuk inflamasi.²⁷

KESIMPULAN

Penyakit kardiovaskular menyebabkan lebih dari 30 persen kematian secara global.⁸ Penyakit ini dapat dicegah dengan pola makan sehat, mengontrol berat badan, olahraga, dan tidak merokok. Selain itu, juga mencegah dan mengobati infeksi oral. Infeksi oral sangat umum terjadi pada masyarakat, namun sering tidak terdeteksi karena terkadang tidak menimbulkan gejala. Sudah banyak penelitian yang melaporkan bahwa infeksi oral berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, oleh karena itu, meningkatkan kebersihan mulut pribadi tidak boleh diabaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. *Endod Dent Traumatol* 1995;11(3):142-9.
2. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of Periodontitis in Adults in United States : 2009 and 2010. *J Dent Res* 2012; 91(10):914-20.
3. Burt B. Position paper : Epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol* 2005;76(8):1406-19.
4. Friedewald VE, Konrman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Periodontol* 2009;80(7):1021-32.
5. Dietrich T, Sharma P, Wlater C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol* 2013;84 (4 Suppl):S70-S84.
6. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol* 2001;6(1):30-40.
7. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. *Periodontal diseases* 2005;366(9499):1809-20.
8. Liljestrand JM, Mantyla P, Paju S, Buhlin K, Kopra KAE, Persson GR, et al. Association of Endodontic Lesions with Coronary Artery Disease. *J Dent Res* 2016;95(12):1358-65.
9. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 2008;35(8 Suppl):362-79.
10. Chen YW, Umeda M, Nagasawa T, Takeuchi Y, Huang Y, Inoue Y, et al. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35(2):153-8.
11. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the First National Health and Nutrition Examination Survey and its follow-up study. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2749-55.
12. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154(5):830-7.
13. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systemic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23(12):2079-86.
14. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(6):403-13.

15. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993;306(6879):688-91.
16. Genco RJ, Dyke TV. Reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:479-80.
17. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2-/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998; 394(6696):894-7.
18. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350(14):1387-97.
19. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:297-329.
20. De Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ* 2010;340: c2451.
21. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-Reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35(4): 277-90.
22. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a econdaryprevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009;80(2): 190-20.
23. 'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodont Res* 2004;39(4): 236-41.
24. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000;71(10): 1554-60.
25. Carrion J, Scisci E, Miles B, Sabino GJ, Zeituni AE, Gu Y, et al. Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential. *J Immunol* 2012;189(6): 3178-87.
26. Jain A, Batista E, Serhan C, Stahl GL, Van Dyke TE. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infect Immun* 2003;71(10): 6012-8.
27. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, William A, DunnJr, Fox AP. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:e17-18.
28. Kholy KE, Genco RJ, Dyke TV. Oral infections and cardiovascular disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2015;26(6):315-21.