

Deteksi Lesi Aterosklerosis Koroner pada Model Tikus Periodontitis (Detection of Coronary Atherosclerotic Lesions in Periodontitis Rat Model)

Roza Nafilah, Rendra Chriestedy Prasetya, I Dewa Ayu Susilawati
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
Jl. Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail korespondensi: rozanafilah@live.com

Abstract

Background: Recent concept stated that periodontitis can induce the formation of coronary atherosclerotic lesions but there is less experimental study about that. **Purpose:** Analyze the effect of periodontitis on the formation of coronary atherosclerotic lesions. The parameters are coronary artery wall thickness, collagen intimal disintegration, atheroma, stenosis, endothelial disintegration, lipid deposition and fatty emboly. **Methods:** This experimental laboratoris (in vivo) study used male wistar rats with a total sample of 12 animals, were divided into 2 groups: control and periodontitis treatment that were prepared by mounting wire ligature and *Porphyromonas gingivalis* injection (0,5 McFarland/1,5x10⁸ CFU/ml) in the gingival sulcus left mandibular first molar teeth 3 times a week for 4 weeks. On 5th week, mice were sacrificed and heart that contain the coronary arteries was taken. Heart were fixed, histological preparations were made and colored by Picrosirius Red and Oil Red O. **Results:** The Arterial walls of periodontitis group are significantly ($p < 0.05$) thicker than the control group. the presence of collagen intimal disintegration, atheroma, stenosis, endothelial disintegration, lipid deposition and fatty emboly are also significantly ($p < 0,05$) more in periodontitis group than in the control group. **Conclusion:** Periodontitis increase the risk of coronary atherosclerotic.

Keywords: Atherosclerosis Lesion, Periodontitis

Abstrak

Latar Belakang: Konsep patogenesis aterosklerosis baru menyatakan bahwa periodontitis diduga menginduksi terbentuknya lesi aterosklerosis. Konsep tersebut belum banyak didukung dengan penelitian eksperimental. **Tujuan:** Menganalisis efek periodontitis terhadap pembentukan lesi aterosklerosis yaitu ketebalan dinding arteri koroner, disintegrasi kolagen intimal, ateroma, stenosis, disintegrasi endotel, deposisi lipid dan fatty emboli. **Metode:** Penelitian eksperimental laboratoris (in vivo) ini menggunakan tikus wistar jantan dengan total sampel 12 ekor, dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kontrol dan perlakuan periodontitis yang dibuat dengan cara pemasangan wire ligature dan injeksi suspensi *Porphyromonas gingivalis* (0,5 McFarland/ 1,5x10⁸ CFU/ml) pada sulkus gingiva gigi molar pertama rahang bawah kiri 3 kali seminggu selama 4 minggu. Pada minggu ke-5 tikus dikorbankan, diambil jantungnya yang mengandung arteri koroner. Organ jantung difiksasi, dibuat sediaan histologis, dilakukan pengecatan *Picrosirius Red* dan *Oil Red O* dan diamati menggunakan mikroskop. **Hasil:** Dinding arteri kelompok periodontitis lebih tebal secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok kontrol. Disintegritas kolagen intimal, deposisi lipid, disintegrasi endotel, fatty emboli, ateroma, stenosis lebih banyak pada kelompok periodontitis secara signifikan ($p < 0,05$) dari pada kelompok kontrol. **Kesimpulan:** Periodontitis meningkatkan resiko aterosklerosis koroner.

Kata Kunci: Lesi Aterosklerosis, Periodontitis

Pendahuluan

Aterosklerosis koroner merupakan penyebab utama penyakit jantung koroner (PJK) yang menjadi permasalahan terbesar yang dihadapi banyak negara. Penyakit jantung koroner adalah penyebab kematian nomor satu di dunia. Pada tahun 2002, Badan Kesehatan Dunia (WHO) mencatat lebih dari 11,7 juta penduduk dunia meninggal akibat PJK [1,2].

Aterosklerosis merupakan suatu penyakit akibat proses inflamasi yang melibatkan interaksi mekanisme imun dan beberapa zat metabolisme yang disertai dengan penimbunan lipid pada dinding arteri. Aktivasi sel-sel endotel menjadi proses awal pembentukan plak aterosklerosis. Plak aterosklerosis terus berkembang menjadi lesi yang semakin progresif karena proses inflamasi dan menimbulkan berbagai macam komplikasi terutama penyakit jantung koroner [3].

Namun beberapa tahun belakangan ini telah berkembang paradigma baru tentang konsep patogenesis aterosklerosis bahwa kandungan lemak yang lebih dari normal bukan menjadi etiologi utama penyakit aterosklerosis, tetapi respon terhadap infeksi bakteri dianggap sebagai stimulus inflamasi penting yang menyebabkan aterosklerosis (*hipotesis respon to injury*). Bakteri dan produknya dapat menginvasi pembuluh darah dan menyebabkan kerusakan pada sel endotel, mempengaruhi metabolisme lemak, koagulasi darah, dan proses trombogenesis. Salah satu bakteri yang diduga berpengaruh pada pembentukan aterosklerosis adalah bakteri penyebab periodontitis, *Porphyromonas gingivalis* [4].

Beberapa penelitian sebelumnya membuktikan adanya hubungan antara periodontitis dengan penyakit kardiovaskular. Penelitian epidemiologi telah membuktikan bahwa infeksi periodontal berhubungan dengan peningkatan risiko terkena penyakit kardiovaskular [5,6,7,8,9]. Pada penelitian Khader (2004) menunjukkan bahwa pasien yang menderita periodontitis memiliki risiko 19% lebih besar terkena penyakit kardiovaskular dari pada pasien tanpa periodontitis [7]. Penelitian observasional Holtfreter (2013) mengindikasikan bahwa terdapat hubungan antara periodontitis dan disfungsi endotel pada suatu populasi [10]. Hubungan periodontitis dengan aterosklerosis diperkuat oleh temuan bakteri periodontitis pada plak aterosklerosis spesimen otopsi yang meninggal karena penyakit jantung koroner [11].

Meskipun telah diketahui bahwa periodontitis berhubungan dengan aterosklerosis, namun penelitian kausa efek antara periodontitis dan aterosklerosis belum banyak diteliti. Penelitian eksperimental masih dibutuhkan agar dapat menjelaskan kausa efek dan patomekanisme antara periodontitis dan aterosklerosis. Hal ini mendorong penulis untuk melakukan penelitian eksperimental apakah terdapat efek periodontitis terhadap pembentukan lesi aterosklerosis.

Metode Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Mei sampai November 2014 di Laboratorium Biomedik FKG Universitas Jember, Laboratorium *Bioscience* FKG Universitas Jember dan Laboratorium Histologi FK Universitas Gadjah Mada. Penelitian eksperimental laboratoris secara *in vivo* pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) ini menggunakan rancangan *the post test only control group design*. Objek penelitian adalah 12 ekor tikus wistar jantan, umur 3-4 bulan dan dalam keadaan sehat. Tikus dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol (KO) dan kelompok periodontitis (PE) dengan masing-masing kelompok terdapat 6 sample [12]. Semua tikus diberi makan setiap harinya dengan pakan standar.

Penelitian dimulai dari tahap adaptasi tikus dan persiapan alat dan bahan. Selanjutnya pembuatan tikus periodontitis diawali dengan pembiusan (IM) dengan ketamin (KTM 1000) dengan dosis 1 ml/KgBB (0,2 ml) [13]. Selanjutnya, tikus dipasangkan wire ligature dan injeksi *Porphyromonas gingivalis* pada gigi molar pertama rahang bawah kiri, 3 kali perminggu selama 4 minggu. Konsentrasi *P.gingivalis* yang digunakan adalah 0,5 McFarland (setara dengan $1,5 \times 10^8$ CFU/ml).

Preparasi Sampel Histologik. Pada minggu ke 5, tikus dikorbankan menggunakan inhalasi kloroform, dilakukan pembedahan toraks dan mengambil jantung yang mengandung arteri koroner, difiksasi dengan campuran larutan PBS dan formalin 10% (9:1) untuk dilakukan pembedahan menggunakan metode Potongan Beku (*Frozen Section*) dengan ketebalan 10 μ m. Selanjutnya dilakukan pengecatan *Picrosirius Red* dan *Oil Red O* dengan *counter Mayer's Hematoxylin* [14]. Selain itu, dilakukan pengambilan rahang

untuk melihat resorpsi tulang alveolar yang menjadi tanda adanya periodontitis.

Parameter Aterosklerosis. Preparat yang telah dicat, diamati parameter morfologi lesi aterosklerosis yaitu ketebalan dinding arteri koroner, disintegrasi kolagen intimal, ateroma, stenosis, deposisi lipid, *fatty* emboli dan disintegrasi endotel.

Ketebalan dinding arteri koroner (μm) diukur dari tunika intima sampai media pada preparat histologik yang dicat dengan *Picrosirius Red*. Pengukuran dilakukan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x. Pengamatan dilakukan pada dinding yang paling tebal. Penebalan dan bentuk irregular dinding arteri koroner menandakan adanya ateroma sehingga lumen pembuluh darah menyempit. Analisa lebih lanjut pada sampel yang sama, difokuskan pada struktur kolagen intima.

Analisa kolagen intima untuk mengamati disintegrasi kolagen dengan mikroskop cahaya pada perbesaran 1000x. Pada preparat terdapat warna merah yang menandakan kolagen dan warna kuning yang merupakan serat elastin. Disintegrasi kolagen ditandai adanya kerusakan berupa diskontinuitas pada lapisan kolagen intima.

Analisa ateroma dan stenosis dilakukan pada preparat yang telah dicat dengan *Picrosirius red* dan diamati dengan mikroskop cahaya pada perbesaran 400x. Ateroma ditandai dengan penonjolan dinding pembuluh darah dalam (lapisan intima). Stenosis ditandai dengan penyempitan pembuluh darah bagian dalam sehingga hampir terjadi oklusi dinding pembuluh darah.

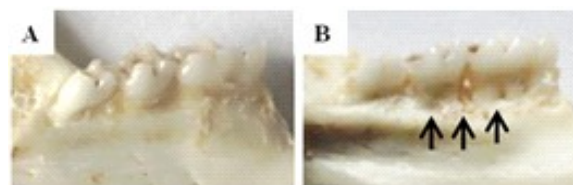
Analisa deposisi lipid dilakukan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 1000x. Arteri koroner yang terdapat deposisi lipid ditandai oleh warna merah pada tunika lapisan subendotel atau endotel spesimen yang telah dicat *Oil Red O*. Selain itu, dengan pengecatan *Oil Red O* juga teridentifikasi adanya *fatty* emboli. Arteri yang terdapat *fatty* emboli terlihat adanya suatu massa lemak (bewarna kemerahan) dalam lumen arteri.

Disintegrasi endotel diamati pada preparat yang sama dan telah dilakukan pengecatan *Oil Red O* dengan *counter stain Mayer's Hematoxilin* yang akan menunjukkan inti sel endotel yang bewarna ungu. Pengamatan dilakukan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 1000x. Adanya disintegrasi endotel ditandai adanya diskontinuitas atau terkelupasnya sel endotel arteri koroner (denudasi).

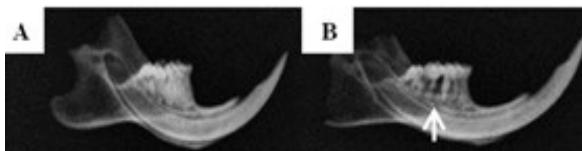
Analisis Data. Data morfologi disintegrasi kolagen, ateroma, stenosis, deposisi lipid, disintegrasi endotel dan *fatty* emboli merupakan data kualitatif yang dianalisis dengan uji *Mann-Whitney* sedangkan data kuantitatif dari hasil pengukuran ketebalan dinding arteri diuji normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov dan uji homogenitas dengan uji Levene serta dianalisis dengan uji T [15].

Hasil Penelitian

Periodontitis pada penelitian ini dibuktikan dengan ditemukannya resorpsi tulang alveolar pada foto klinis (Gambar 1) dan foto radiologi (Gambar 2).



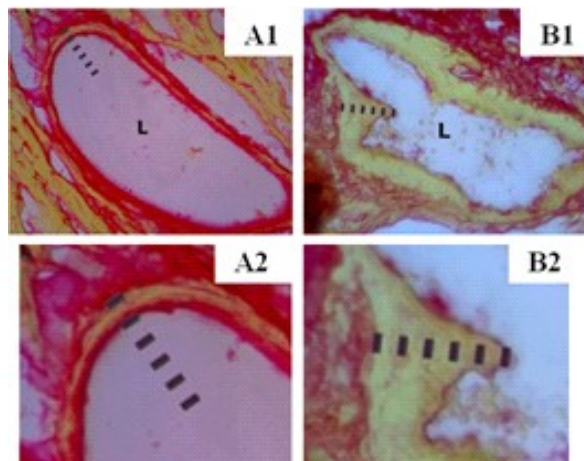
Gambar 1. Hasil foto klinis mandibula kiri. A. Kelompok kontrol. B. Kelompok periodontitis, tanda panah menunjukkan daerah resorpsi tulang alveolar.



Gambar 2. Hasil foto radiologi mandibula kiri. A. Kelompok kontrol. B. Kelompok periodontitis, tanda panah menunjukkan ada resorpsi tulang alveolar yang ditunjukkan ketinggian tulang alveolar yang lebih apikal dari *Cemento Enamel Junction (CEJ)*.

Hasil pengukuran ketebalan dinding arteri koroner menunjukkan bahwa kelompok periodontitis lebih tebal. Nilai rata-rata kelompok kontrol adalah $2,1 \pm 0,7 \mu\text{m}$, sedangkan kelompok periodontitis adalah $3,6 \pm 1,4 \mu\text{m}$ (Tabel 1).

Secara pengamatan histologis, terdapat perbedaan ketebalan dinding arteri koroner kelompok kontrol dan kelompok periodontitis yang dihitung dengan menggunakan mikrograde dengan pembesaran 400x (Gambar 3).



Gambar 3. Ketebalan dinding arteri koroner (perbesaran 400x). Jarak antara 2 baris menunjukkan 1 μm . A. Kelompok kontrol. A1. Dinding arteri tidak mengalami penebalan dan bentuk dinding masih regular. A2. Magnifikasi daerah dinding arteri koroner yang diukur ketebalannya. B. Kelompok periodontitis. B1. Dinding arteri koroner mengalami penebalan dinding dari pada kelompok kontrol. Selain menebal, bentuk dinding juga irregular dan terdapat ateroma. B2. Magnifikasi daerah dinding arteri koroner yang diukur ketebalannya.

Hasil uji normalitas didapatkan nilai signifikansi $p > 0,05$ dan hasil uji homogenitas didapatkan $p < 0,05$. Maka hal ini menunjukkan bahwa data berdistribusi normal dan tidak homogen. Hasil uji T menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,003 ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok periodontitis (Tabel 1).

Tabel 1. Histometrik Ketebalan Dinding Arteri Koroner

Kelompok	N	Ketebalan Dinding $\bar{X} \pm \text{SD}$ (μm)
Kontrol	12	2,1 \pm 0,7
Periodontitis	12	3,6 \pm 1,4
Uji T Sig.(p)		0,003*

Keterangan:

N : jumlah spesimen arteri koroner yang diamati (6 sampel masing-masing terdiri dari 2 spesimen)

X : rata-rata

SD : standar deviasi

a : beda signifikan ($p < 0,05$)

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa pada kelompok periodontitis lebih banyak gambaran histomorfologik lesi aterosklerosis (disintegrasi kolagen intimal, ateroma, stenosis, deposisi lipid, disintegrasi endotel dan fatty

emboli) dari pada kelompok kontrol dengan beda signifikan ($p < 0,05$). Data histomorfologik lesi aterosklerosis tersaji pada Tabel 2.

Tabel 2. Histomorfologik aterosklerosis koroner

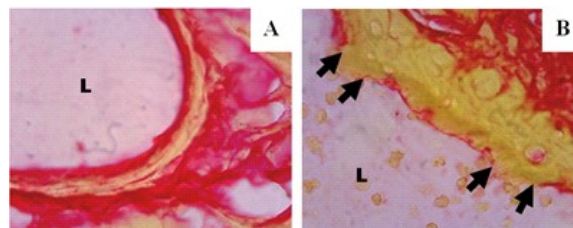
Parameter Aterosklerosis	Kontrol (N=12)	Periodontitis (N=12)	p (Uji Mann-Whitney)
Disintegrasi Kolagen	25 %	91,67%	0,000*
Ateroma	0 %	41,67 %	0,014*
Stenosis	0 %	41,67 %	0,014*
Disintegrasi Endotel	41,67 %	100 %	0,002*
Deposisi Lipid	25 %	100 %	0,011*
Fatty Emboli	16,67 %	58,33 %	0,000*

Keterangan :

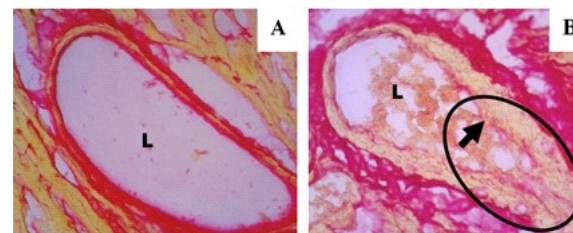
N : jumlah 6 sampel , masing-masing 2 irisan

* : beda signifikan ($p < 0,05$)

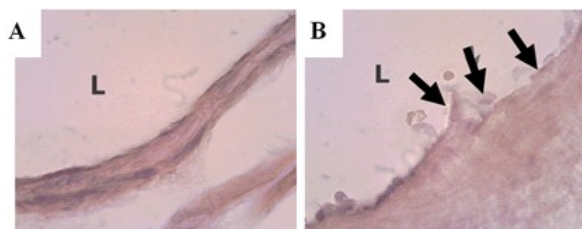
Secara histologis, pengecatan *Oil Red O*, menunjukkan perbedaan disintegrasi endotel, deposisi lipid dan fatty emboli antara kelompok kontrol dan kelompok periodontitis (Gambar 6 dan 7). Pada sediaan histologis dengan pengecatan *Picrosirius Red* terdapat perbedaan gambaran disintegrasi kolagen intimal, ateroma dan stenosis antara kelompok kontrol dan kelompok periodontitis (Gambar 4 dan 5).



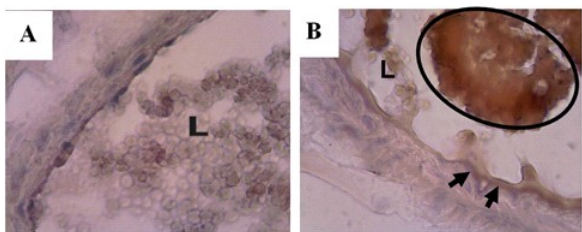
Gambar 4. Disintegrasi kolagen (perbesaran 1000x). A. Kelompok kontrol, tidak ditemukan adanya disintegrasi kolagen, kolagen intimal utuh dan padat. B. Kelompok periodontitis, ditemukan adanya disintegrasi kolagen intimal (tanda panah) yang ditandai dengan diskontinuitas kolagen intimal.



Gambar 5. Ateroma dan Stenosis (Perbesaran 400x). A. Kelompok kontrol, dinding arteri masih regular. B. Kelompok periodontitis, bentuk dinding arteri irregular dan terdapat ateroma (tanda panah) serta stenosis (dilingkari).



Gambar 6. Disintegrasi endotel (perbesaran 1000x). A. Kelompok kontrol, tidak ditemui disintegrasi endotel. B. Kelompok periodontitis, terlihat adanya disintegrasi endotel (tanda panah) berupa diskontinuitas dan terlepasnya sel endotel dari dinding arteri koroner.



Gambar 7. Deposisi lipid dan fatty emboli (perbesaran 1000x). A. Kelompok kontrol, lapisan sub endotel bersih dan lumen tidak tampak fatty emboli. B. Kelompok periodontitis, menunjukkan deposisi lipid (dilingkari), warna merah pada lapisan sub endotel, dan fatty emboli (panah hitam), yaitu bentukan berwarna kemerahan pada lumen arteri.

Pembahasan

Aterosklerosis merupakan suatu penyakit inflamatorik. Proses ini melibatkan interaksi antara mekanisme imun dan beberapa zat metabolisme yang disertai penimbunan lipid pada dinding arteri koroner [3,16,17]. Hipotesis aterosklerosis, *respon to injury*, menyatakan bahwa awal dari pembentukan lesi ditandai dengan disfungsi endotel. Disfungsi endotel dapat disebabkan meningkatnya kadar oksidasi *Low Density Lipoprotein* (LDL-oks), radikal bebas dari asap rokok dan infeksi mikroorganisme. *Injury* yang terjadi di pembuluh darah menginduksi sel endotel untuk membentuk sitokin dan faktor pertumbuhan. Respon inflamasi menstimulasi proliferasi dan migrasi sel otot polos ke area inflamasi sehingga terjadi penebalan pada dinding arteri [17].

Respon inflamasi yang terus-menerus meningkatkan jumlah makrofak dan limfosit yang bermigrasi dari darah dan memperbanyak diri dalam lesi. Aktivitas sel-sel tersebut menstimulasi pelepasan sitokin, kemokin dan

faktor pertumbuhan yang dapat menyebabkan kerusakan yang lebih parah. Akumulasi sel-sel mononuklear, migrasi dan proliferasi sel-sel otot polos dan pembentukan jaringan fibrous akan mempertebal dan merubah bentuk lesi sehingga terbentuk *fibrous cap* yang menutupi bagian tengah lesi yang berisi lipid dan jaringan nekrotik [17].

Lesi aterosklerosis ditemukan pada kelompok kontrol. Aterosklerosis merupakan proses kompleks yang disebabkan multifaktoral seperti dislipidemia, hiperkolesterolemia, kebiasaan, pola hidup, inflamasi, dan pertambahan usia (penuaan). Pada penelitian ini, faktor yang diduga menimbulkan aterosklerosis pada kelompok kontrol adalah faktor pertambahan usia (penuaan) [4].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa periodontitis meningkatkan ketebalan dinding arteri, disintegrasi kolagen intimal, deposisi lipid, *fatty emboli*, ateroma, stenosis dan disintegrasi endotel pada arteri koroner. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian Burt (2005) yang menemukan pada pasien dengan periodontitis mempunyai 19% resiko lebih besar terkena penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan pasien yang tidak menderita periodontitis [6]. Selain itu, Kurita-Ochiai (2014) dan Ross (1999) menyatakan bahwa periodontitis berhubungan dengan meningkatnya ketebalan dinding arteri (tunika intima-media) dan disfungsi endotel yang merupakan tanda awal lesi aterosklerosis [16,17]. Penebalan dinding terjadi di dibawah lapisan intima yang terdiri dari otot polos, kolagen dan serat elastik [4].

Terdapat beberapa mekanisme penyebaran infeksi dalam rongga mulut sehingga menyebabkan penyakit sistemik, salah satunya mekanisme penyebaran infeksi melalui proses bakteremia. Bakteri yang berada dalam rongga mulut, salah satunya bakteri penyebab periodontitis (*Porphyromonas gingivalis*), dapat memasuki pembuluh darah di seluruh tubuh dan ketika bakteri tersebut menemukan tempat yang cocok, mereka akan menetap dan memperbanyak diri [18]. Penelitian Forner (2006) menunjukkan bahwa prosedur perawatan gigi dan gosok gigi juga dapat menginduksi bakteremia [19].

Porphyromonas gingivalis dapat secara langsung mempengaruhi lesi aterosklerosis. Mikroba rongga mulut dan produknya menyebar melalui sistem sirkulasi [20]. *Porphyromonas gingivalis* dapat menyerang sel endotel pembuluh darah (sel endotel teraktivasi) hingga

terjadi disfungsi endotel [6]. Disfungsi endotel disebabkan adanya penempelan sel-sel monosit pada endotel. Penempelan pada endotel ini diperantarai oleh beberapa molekul adhesi pada permukaan sel endotel yaitu *intercellular adhesion molekul-1* (ICAM-1). Molekul adhesi ini diatur oleh sejumlah faktor yaitu produk bakteri lipopolisakarida (LPS), prostaglandin dan sitokin [21]. Dalam penelitian ini disfungsi endotel ditandai dengan adanya disintegrasi endotel pada arteri koroner.

Secara tidak langsung, infeksi periodontal kronis, melalui bakteri (*P. gingivalis*) dan produknya (LPS), dapat merangsang respon sistemik yaitu pembentukan sitokin proinflamasi, seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6 dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan matriks metaloproteinase (MMPs) yaitu enzim utama perusak matriks ekstraselular yang banyak mengandung kolagen. Dalam penelitian ini, pengaruh MMPs dibuktikan dengan adanya disintegrasi kolagen intimal arteri koroner. Kolagen dalam lapisan intima menipis dan kemudian mengalami disintegritas. Sedangkan serat elastis dalam lapisan media terus mengalami penebalan [16]. Lipopolisakarida juga dapat meningkatkan proliferasi otot polos, agregasi platelet, degenerasi lemak, dan pengendapan lemak di dinding pembuluh darah serta merangsang hati untuk memproduksi protein fase akut yang dikenal sebagai protein C-reaktif protein (CRP). Peningkatan kadar serum CRP merupakan penanda peradangan sistemik yang menjadi faktor risiko untuk penyakit kardiovaskuler [22]. Penebalan dinding pembuluh darah karena proliferasi dan migrasi otot polos dari tunika intima ke tunika media akibat LPS selaras dengan hasil penelitian yang menunjukkan kelompok periodontitis memiliki dinding arteri koroner yang lebih tebal.

Selain itu, Inflamasi, pada proses pembentukan lesi aterosklerosis, juga menyebabkan peningkatan kadar LDL. Partikel LDL yang masuk ke tunika intima dapat mengalami oksidasi progresif menjadi LDL-oks dan difagosit oleh makrofag melalui reseptor *scavenger* (pemangsa) di permukaan sel. Fagositosis menyebabkan terbentuknya perioksida lipid dan mempermudah akumulasi kolesterol yang menghasilkan pembentukan sel busa [6, 20]. Pada penelitian ini akumulasi kolesterol ditandai dengan bentukan deposisi lipid pada dinding arteri koroner. *Fatty emboli* sebenarnya bukan merupakan tanda dari lesi aterosklerosis, tapi adanya *fatty emboli* dalam *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, vol. 3(no 2.), Mei, 2015

lumen pembuluh darah dapat meningkatkan kemungkinan deposisi lipid pada dinding arteri koroner.

Secara umum periodontitis dan aterosklerosis mempunyai mekanisme patogenik yang serupa. Kedua penyakit ini sama-sama merupakan penyakit inflamasi kronis dan mempunyai penyebab penyakit yang kompleks. Periodontitis merupakan inflamasi kronis yang dipertimbangkan sebagai penyebab meningkatnya resiko aterosklerosis.

Penelitian ini membuktikan bahwa periodontitis dapat meningkatkan pembentukan lesi aterosklerosis koroner. Namun, pada penelitian ini terdapat keterbatasan yaitu tingkat keparahan periodontitis, derajat inflamasi sistemik, derajat bakteremia dan antigen sirkulasi tidak diukur.

Kesimpulan dan Saran

Berdasarkan analisa data dan pembahasan yang dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa Periodontitis meningkatkan resiko pembentukan lesi aterosklerosis koroner yang ditandai oleh penebalan dinding arteri koroner, disintegrasi endotel, deposisi lipid, ateroma, stenosis, disintegrasi kolagen intimal dan *fatty emboli*

Saran yang dapat diberikan yaitu pada penelitian selanjutnya perlu dilengkapi dengan mengukur tingkat keparahan periodontitis, derajat inflamasi sistemik, derajat bakteremi dan antigen sirkulasi yang terjadi pada model tikus periodontitis.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Proyek BOPTN Kementerian Ristek dan Dikti Tahun 2013.

Daftar Pustaka

- [1] World Health Organization (WHO). The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva: *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*; 2002.
- [2] World Health Organization (WHO). Prevention of Cardiovascular Disease. Geneva: *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*; 2008.
- [3] Hansson, G.K. Mechanisms of Disease: Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease: Review

- Literature. *New England Journal of Medicine*; 2005.
- [4] Agus, S., Yanti, R. Penyakit Periodontal dan Penyakit Jantung Koroner (Aterosklerosis). Bandung : UNPAD; 2010.
- [5] Bouchard, P., Boutouyrie, P., D'aiuto, F. European Work-Shop in Periodontal Health and Cardiovascular disease. *Journal of Clinical Periodontology*. Vol.40; 2013.
- [6] Dietrich, T. Sharma, P. Walter, C. Wetson, P. Beck, J. The Epidemiological Evidence Behind The Association between Periodontitis and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of Clinical Periodontology*, Vol. 4; 2013
- [7] Khader, Y.S., Albashaireh, Z. S. M., Alomari, M. A. 2004. Periodontal Disease and The Risk of Coronary Heart and Cerebrovascular disease: A Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*. Vol. 75; 2004.
- [8] Lockhart, P.B., Bolger, A.F., Papanou, P.N. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does The Evidence Support An Independent Association. *Circulation*. Vol. 125; 2012.
- [9] Sanz, M., D'aiuto, F., Deanfield, J., Fernandez-Aviles. Scientific Evidence on The Association Between Periodontal and Cardiovascular Disease: Review Literature. *European Heart Journal Supplement*. Vol. 12; 2012.
- [10] Holtfreter, B., Empen, K., Glaser, S. Periodontitis is Associated with Endothelial Dysfunction in General Population: Cross Sectional Study. *PloS ONE*. Vol. 8; 2013.
- [11] Hayashi, C., Viereck, J., Ning, H., Phinikaridou, A., Madrigal, A.G., Gibson, F.C., Hamilton, J.A., and Genco, C.A. Porphyromonas gingivalis accelerates Inflammatory Atherosclerosis in the Innominate Artery of ApoE Deficient Mice. *NIH-PA Author Manuscript*; 2011.
- [12] Daniel, W. Biostatic a Foundation for Analysis in The Health Science 6th edition. Canada : *John Wiley and Sons, Inc*; 2005.
- [13] Raden, A. Efek Ekstrak Pegagan (Centella Asiatica) pada Rattus Norvegicus Wistar yang Dilakukan Ovariektomi Terhadap Proliferasi Epitel pada Dinding Vagina. *Bagian Obstetri dan ginekologi FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta*; 2011.
- [14] Kawamoto, T., Shimizu, M. A Methode for Preparing 2-50 μ m-thick fresh-frozen sections of large samples and undercalcified hard tissue. *Histochem Cell Biol*; 2000.
- [15] Notoatmojo, S. *Metodologi Penelitian Kesehatan Cetakan Ketiga*. Jakarta : Rineka Pustaka; 2005.
- [16] Kurita-Ochiai, T. dan Yamamoto, M. Periodontal Pathogens and Atherosclerosis: Implication of Inflammation and Oxidative Modification of LDL (Review Article). Matsudo, Japan: *Biomed Research International*; 2014.
- [17] Ross, R. Atherosclerosis and Inflammatory Disease. *New England Uournal of Med:Seattle*;1999.
- [18] Li, X., Koltveit, K.M., Tronstad, L., Olsen, I. Systemic Disease Caused by Oral Infection. *Clinical Microbiology Review*: Vol.13 No.4; 2010.
- [19] Forner, L. Larsen, T. Kilian, M. Holmstrup, P. Incidence of Bacteremia after Chewing, Tooth Brushing and Scaling in Individuals with Periodontal Inflammation. *J Clin Periodontol*; 2006.
- [20] Demmer, R.T., dan Desvarieux, M. Periodontitis Infection and Cardiovascular Disease. The Heart of The Matter. *Am Dent Assoc.*; 2009.
- [21] Mealey, B.L. dan Perry, R.L. Periodontal Medicine. Dalam: *Caranza's Clinical Periodontology 11th Ed*. Philadelphia: W.B Saunder Company. 2006.
- [22] Rose, L.F, Mealey, B.L. Periodontics: Medicine, Surgery, and Implants. Saint Louis : *Elsevier Mosby*; 2004.