

## Periodontal infection is a "silent killer"

I Dewa Ayu Susilawati

Bagian Periodonsia

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

### Abstract

Periodontal infection contained at many pro-oxidatif toxicity components which is easily spreading through blood circulation systemically, and potentially acts as antigen and induces inflammatory response. Inflammation processes is a front line defence response to infection. However it is very dangerous if inflammation is obscure in a vital organ such as in brain and heart, could be of a life threatening. The spreading of Periodontal infection through blood stream is usually asymptotically. Thus patients are unaware that their left is in a threat. Periodontal infection is a "silent killer".

**Keywords :** pro-oxidatif toxic component, toxic antigen, periodontal infection.

**Korespondensi (Correspondence) :** I Dewa Ayu Susilawati, Bagian Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember Jl. Kalimantan 37 Jember 68121, Indonesia, Telp.(0331)333536

Infeksi periodontal sering tidak menimbulkan keluhan sehingga tidak terdiagnose dan diabaikan atau dianggap enteng oleh penderitanya. Namun bukti-bukti penelitian akhir-akhir ini secara nyata menunjukkan peran infeksi periodontal pada penyakit sistemik yang berpotensi dapat mengancam kehidupan, seperti pada penyakit kardiovaskuler, diabetes mellitus dan kelahiran bayi prematur dengan berat badan rendah. Hal inilah yang memunculkan konsep "**Periodontal infection is a silent killer**" di kalangan peneliti. Para praktisi kesehatan penting untuk memahami hal ini, agar dapat melakukan tindakan yang tepat bagi pasiennya.

Peran infeksi periodontal pada patogenesis penyakit sistemik terkait dengan kemudahan penyebaran komponen-komponen toksik ke sirkulasi darah sistemik dan organ-organ tubuh yang lain. Salah satu bukti nyata hal ini adalah ditemukannya bakteri periodontal pada spesimen plak aterosklerotik manusia yang meninggal karena serangan jantung (Haraszthy, 2000; Kozarov, 2005). Fakta-fakta yang semakin jelas menunjukkan peran infeksi periodontal pada penyakit sistemik menyarankan pentingnya mengubah "*main set*" praktisi bidang Kedokteran Gigi bahwa **infeksi periodontal bukan hanya merupakan infeksi lokal, melainkan dapat berefek pada terjadinya infeksi sekunder yang bersifat sistemik, yang berpotensi membahayakan kehidupan.**

### Infeksi periodontal

Manifestasi infeksi periodontal adalah terjadinya periodontitis. Periodontitis ringan ditandai adanya peradangan gingiva (gingivitis) dan poket gingiva (kantong gusi), yang terbentuk karena rusaknya perlekatan gingiva (*loss of gum attachment*) dengan akar gigi. Sedangkan periodontitis parah ditandai oleh kerusakan progresif ligamen periodontal dan tulang alveolar (*alveolar bone loss*) yang menyebabkan gigi goyang

dan mudah tanggal. Keparahan periodontitis berkorelasi positif dengan higiene mulut yang jelek, yaitu adanya timbunan plak bakterial pada karang gigi subgingival (dalam poket periodontal).

Periodontitis merupakan penyakit yang paling banyak diderita manusia, tetapi sering penyakit ini tidak terdiagnose karena tidak menimbulkan keluhan (Lourbakos dkk, 2001; Figdor 2002). Loos dkk. (2000) melaporkan, kira-kira 15% orang dewasa yang berumur 21 –50 tahun dan 30% pada orang yang berumur di atas 50 tahun menderita periodontitis parah. Semua individu tanpa terkecuali pernah menderita periodontitis ringan atau sedang, pada masa kanak-kanak, saat pertumbuhan dan pergantian gigi selalu disertai gingivitis, pada masa pubertas terjadi perubahan hormonal juga sering disertai gingivitis. Prevalensi periodontitis semakin meningkat dengan bertambahnya umur, dan higiene mulut yang jelek merupakan faktor resiko utama terjadinya periodontitis.

Periodontitis terjadi karena terpaparnya periodonsium pada plak dental, suatu masa bakterial yang berisi lebih dari  $1-2 \times 10^{11}$  bakteri/gram. Plak dental sangat kompleks, terdapat lebih dari 400 spesies bakteri ditemukan pada plak dental, tetapi yang diduga bersifat patogen pada periodontitis kira-kira ada 10 jenis. *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* dan *Bacteroides forsythus* adalah jenis bakteri yang paling banyak dijumpai pada periodontitis (Scannapieco, 1998; Kadowaki dkk., 2000; Vojdani, 2000; Lourbakos dkk., 2001).

Mikroorganisme pada mikroenvironmental jaringan periodontal bersifat oportunistik. Jaringan periodontal memiliki mekanisme pertahanan terhadap injuri berupa respons imun alami dan adaptif. Mikroorganisme periodontal bisa berada dalam harmoni komensal dengan *host* (inang), episode penyakit terjadi bila ada

pergeseran keseimbangan ekologi (yang menguntungkan bagi mikroorganisme) di dalam mikroenvironmental periodontal (subgingival) yang kompleks.

#### Toksitas Infeksi Periodontal

Infeksi periodontal mengandung bahan-bahan toksik (berasal dari bakteri maupun respons inflamasi) yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Bakteri dapat menghasilkan bermacam-macam toksin (terutama protease) yang secara langsung dapat merusak jaringan inang. Di lain pihak respons inflamasi juga menghasilkan bahan-bahan toksik prooksidatif yang dapat secara masif merusak jaringan. Pada keadaan inflamasi akut kerusakan jaringan terutama disebabkan oleh respons inflamasi.

Inflamasi merupakan barisan pertama pada sistem pertahanan tubuh terhadap jejas bakterial. Hal ini ditandai oleh respons fagosit terutama neutrofil untuk memfagositosis dan menghancurkan antigen bakterial. Mekanisme penghancuran bakteri dilakukan dengan cara neutrofil memproduksi bahan-bahan toksik prooksidatif seperti oksidan/radikal bebas serta enzim-enzim hidrolitik dan proteolitik. Bahan-bahan yang ditujukan untuk membunuh bakteri ini juga dapat menyerang dan merusak molekul-molekul inang di sekitar daerah inflamasi (Abbas, 2003)

Bahan-bahan toksik prooksidatif yang dihasilkan neutrofil sebagai respons terhadap infeksi bakteri adalah sebagai berikut.

1. *Reactive oxygen species* (ROS), dapat berupa oksidan dan radikal bebas, seperti radikal superoksida ( $O_2^-$ ), hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), radikal hidroksil (OH) dan asam hipoklorit (HOCl). Bahan-bahan ini bersifat toksik dan ditujukan untuk mengoksidasi (membakar) molekul-molekul bakterial.
2. Enzim-enzim yang berasal dari lisosom seperti, (a) fosfatase yang dapat menyerang asam nukleat, fosfolipid, dan senyawa-senyawa yang mengandung fosfat pada bakteri (b) enzim proteolitik seperti katepsin dan lisozim yang menghidrolisis glukoprotein bakteri; (c) glukuronidase untuk mencerna karbohidrat (d) lipase untuk mencerna lipid; dan (e) aril-sulfatase yang dapat menghancurkan senyawa aromatik mengandung sulfur pada bakteri (Constantinides, 1994).
3. Enzim proteinase yang mengandung metal (Zn) yaitu enzim *matrix metalloproteinases*

(MMPs). Stimulasi bakterial pada neutrofil juga menghasilkan mediator proinflamasi (IL-1 dan TNF $\alpha$ ) yang menginduksi produksi MMPs. MMPs merupakan enzim utama penghancur matrik ekstraselular yang utamanya tersusun atas kolagen.

#### Penyebaran infeksi periodontal ke sirkulasi sistemik

Akses penyebaran infeksi periodontal ke sirkulasi darah sistemik dapat terjadi secara langsung, yaitu melalui pembuluh darah yang robek pada pocket gingival/periodontal. Hal ini berbeda dengan kuman-kuman saluran pencernaan atau saluran respiratori, untuk mendapatkan akses ke sirkulasi darah, mereka harus terlebih dahulu melalui barrier pertahanan yang berlapis-lapis pada saluran pencernaan dan respiratori. Jadi akses infeksi periodontal ke sirkulasi darah sistemik jauh lebih mudah dibanding kuman pencernaan (misalnya *Helicobacter pylori*, *Salmonella typhi*) dan respiratori (*Chlamydia pneumoniae*). Oleh karena itu, pernyataan bahwa "infeksi periodontal merupakan fokus infeksi utama", merupakan hal yang sangat logis dan tidak berlebihan.

Terdapat tiga mekanisme atau jalur yang diduga menghubungkan infeksi periodontal dengan perannya pada efek sistemik (Li dkk., 2000).

##### 1. *Metastatic infection*

*Metastatic infection* adalah penyebaran bakteri penyebab infeksi periodontal ke sirkulasi darah sehingga menyebabkan bakteremia. Pada bakteremia, apabila masuknya bakteri ke sirkulasi darah dapat dieliminasi oleh sistem pertahanan tubuh maka bakteremia hanya terjadi secara transien. Namun apabila penyebaran bakteri mendapatkan tempat yang sesuai maka bakteri akan berkembang biak dan menimbulkan keadaan patologik.

##### 2. *Metastatic injury*

*Metastatic injury* terkait dengan penyebaran toksin bakteri. Beberapa bakteri gram-positif dan gram-negatif mampu memproduksi eksotoksin atau endotoksin. Penyebaran toksin bakteri ke sirkulasi sistemik akan menginduksi respon inflamasi sistemik.

##### 3. *Metastatic inflammation*

Antigen periodontal yang menyebar ke sirkulasi darah dapat bereaksi dengan antibodi membentuk kompleks-imun. Penimbunan kompleks-imun pada daerah tertentu dapat memicu reaksi inflamasi akut maupun kronis.

Penyebaran bakteri periodontal ke dalam sirkulasi darah (bakteriemia) tidak hanya terjadi bila ada kerusakan jaringan karena periodontitis. Pada keadaan periodontal normal, adanya trauma sedikit saja pada gingiva, misalnya saat menyikat gigi, menggigit bahan keras, atau saat membersihkan karang gigi, dapat menyebabkan invasi bakteri-bakteri periodontal ke dalam darah (Vojdani, 2003; Nassar, 2002). Pada keadaan higiene mulut normal, terjadi bakteriemia asimtomatik, pada sampel darah mengandung koloni bakteri 0-5 cfu/ml darah. Pada penderita periodontitis asimptomatik yang disertai higiene mulut yang jelek, derajat bakteriemia dapat mencapai 10 kalinya, 5-50 cfu/ml darah (bakteriemia asimptomatik). Pada periodontitis akut, bakteriemia lebih parah dan bersifat simptomatik.

Penyebaran bakteri periodontal dan produknya di dalam sirkulasi darah, menimbulkan respon sistemik, berupa peningkatan antibodi IgG dan peningkatan beberapa marker inflamasi sistemik dalam serum darah penderita periodontitis, di antaranya, CRP (*C-reactive protein*), IL-6 (*interleukin-6*) dan jumlah netrofil (Scannapieco, 1998; Anusaksathien dkk. 2000; D'Aiuto dkk. 2004; Loos dkk. 2000). Ogawa dkk. (1994) melaporkan peningkatan produksi sitokin pro inflamatori dalam jumlah besar, seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 dan *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  pada darah perifer manusia.

Berdasarkan uraian di atas, terdapat beberapa hal yang mungkin timbul dalam darah seseorang, sebagai implikasi adanya bakteriemia, antara lain: 1) terdapatnya *whole cell* bakteri, 2) eksotoksin, endotoksin, produk-produk metabolit bakteri, 3) peningkatan komponen inflamatori seperti, rekrutmen dan aktivasi netrofil, peningkatan produksi radikal bebas (dari sel inang, untuk membunuh mikroba), produksi proteinase oleh netrofil (utamanya MMPs), peningkatan antibodi, 4) peningkatan kompleks-imun. Interaksi dari komponen-komponen tersebut dapat menghasilkan proses yang secara kumulatif berakibat pada destruksi jaringan. Dengan kata lain dapat dinyatakan bahwa penyebaran infeksi periodontal ke sirkulasi darah sistemik membawa konsekuensi yakni potensi terjadinya kerusakan jaringan/organ tubuh yang lain.

#### Inflamasi vs penyakit sistemik

Konsep lama lebih cenderung mengatakan bahwa inflamasi merupakan respons tubuh yang menguntungkan, namun kini para ahli menyadari bahwa inflamasi dapat merupakan respons yang dapat membahayakan kehidupan. Paradigma baru yang kini berkembang menunjukkan bahwa dasar molekuler patomekanisme berbagai penyakit sistemik (kardiovaskuler, kanker, diabetes melitus, kelahiran prematur, dll) adalah inflamasi. Konsep ini baru berkembang pada dekade akhir ini. Suatu

artikel pada New York Times menyatakan: *Body's Defender Goes on the Attack* (Duenwald, 2002). Artikel lain pada Times Magazine menuliskan: *Inflammation is a Secret Killer* (Gorman & Park, 2004). Suatu situs di internet menyebutkan bahwa "*Inflammation is the real cause of all diseases* (BodyEcology.com, 2009).

Tidak semua jenis inflamasi membahayakan kehidupan, namun bila inflamasi terjadi pada "*wrong time and wrong place*" misalnya pada pembuluh darah yang mensuplai darah ke organ-organ vital seperti otak dan jantung, maka hal ini akan mengancam kehidupan. Inflamasi pada jaringan periodontal mungkin tidak berbahaya, namun apabila terjadi penyebaran infeksi ke sirkulasi sistemik, maka akan dapat pula membahayakan kehidupan.

#### Infeksi periodontal vs penyakit sistemik

Penyebaran infeksi periodontal kini diketahui berhubungan dengan patogenesis berbagai penyakit sistemik yang berpotensi mengancam kehidupan seperti penyakit kardiovaskuler, diabetes dan kelahiran/kematian bayi prematur. Patomekanisme yang diduga dapat menjelaskan hal ini adalah adanya respons inflamasi sistemik terhadap bakteri periodontal dan atau produknya.

#### 1) Penyakit jantung koroner: aterosklerosis dan infark miokardial akut (IMA)

Aterosklerosis adalah penyakit inflamatori progresif yang mengenai arteri ukuran besar dan sedang dan ditandai oleh plak aterosklerotik yang menyebabkan penebalan dinding arteri. Lesi aterosklerotik tahap lanjut ditandai dengan terbentuknya ateroma (dungkul arteri), yang pada bagian intinya (*core*) mengandung kolesterol dan kolesterol ester ekstraselular, serta sel-sel busa (makrofag yang dalam sitoplasmanya banyak mengandung lipid). Bagian intimal ateroma tersebut diselubungi oleh lapisan tipis yang terutama tersusun atas serabut-serabut kolagen yang disebut fibrous cap.

Keberadaan ateroma cenderung menimbulkan terjadinya trombus, karena komponen-komponen ateroma cenderung bersifat trombogenik, fibrous cap yang tipis cenderung mudah robek, hal ini akan menginduksi agregasi platelet yang kemudian mengaktifkan kaskade koagulasi darah dan pembentukan trombus. Pembentukan trombus dapat menyebabkan oklusi arteri, bila hal ini terjadi pada arteri koroner, maka akan menyempitkan aliran darah menuju jantung sehingga menyebabkan kematian (infark) sel-sel otot jantung. Keadaan ini dapat berakibat fatal dan menyebabkan kematian.

Laporan dari USA menyebutkan bahwa 50% dari total kematian di Amerika disebabkan oleh komplikasi aterosklerosis. Beberapa laporan menyebutkan bahwa plak aterosklerotik umumnya diinfeksi oleh patogen-patogen periodontal seperti *P.*

*gingivalis*, *A. actinomycetem comitans*, *B. forsythus* dan *Prevotella intermedia*) (Chiu, 1999; Harasthy, 2000; Stelzel, 2005). DNA empat jenis bakteri ini ditemukan pada spesimen autopsi plak aterosklerotik pada orang yang meninggal karena serangan jantung. Kosarov dkk. (2005) melaporkan *P. gingivalis* yang *viable* pada plak aterosklerotik manusia. Sedangkan Kuramitsu dkk. (2001) membuktikan, *P. gingivalis* 381 dapat mendegradasi *fibrous cap* plak aterosklerotik yang diisolasi dari sampel autopsi.

Infark miokardial akut (IMA) adalah kerusakan atau kematian suatu area otot jantung yang disebabkan oleh berkurangnya suplai oksigen ke daerah tersebut. IMA hampir selalu disebabkan oleh adanya trombus oklusif yang terbentuk karena ruptur plak aterosklerotik pada arteri koroner (Shah, 2003; Gough, 2006).

Hubungan infeksi periodontal dengan IMA banyak dilaporkan. Penelitian yang penulis lakukan mendapatkan adanya bermacam-macam epitop *P. gingivalis* dalam darah penderita IMA (Susilawati, 2005). Berbagai penelitian seroepidemiologik, menemukan adanya korelasi yang sangat kuat antara meningkatnya antibodi terhadap bakteri periodontitis dengan meningkatnya beberapa marker sistemik yang berkaitan dengan penyakit kardiovaskuler, seperti CRP (*C-reactive protein*), fibrinogen, faktor prokoagulan VIII, agregasi platelet, IL-6, MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*) (Sharma dkk., 2000; Loos dkk., 2000; Stelzel dkk., 2000; Shoenfeld, 2002; Bazile dkk., 2002). Dorn dkk. (1999) merangkum beberapa penelitian epidemiologik, dan mendapatkan bahwa periodontitis merupakan faktor risiko penting bagi penyakit kardiovaskuler. Beberapa penelitian tersebut antara lain, Mattila dkk. menemukan bahwa, pasien-pasien infark miokardial memiliki kesehatan dental yang jauh lebih buruk dibanding populasi kontrol. DeStefano dkk. memonitor subyek 13 - 16 tahun (setelah pemeriksaan dental *baseline*), dari 9.760 orang yang diteliti, subyek periodontitis memiliki risiko penyakit kardiovaskuler 25% lebih besar, dibanding subyek penyakit minimal atau tanpa penyakit periodontal. Laki-laki > 50 tahun penderita periodontitis atau memiliki gigi tanggal (*missing teeth*), memiliki risiko 70% lebih besar untuk menderita penyakit kardiovaskuler, dibanding pria tanpa penyakit periodontal. Beck dkk. mengevaluasi penyakit periodontal dan variabel-variabelnya sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler dan stroke. Mereka mendapatkan, setiap peningkatan 20% *alveolar bone loss* (parameter paling akurat untuk mengukur periodontitis), insidensi penyakit kardiovaskuler meningkat 40%. Lebih lanjut dilaporkan, pasien-pasien dengan *alveolar bone loss* 40% memiliki risiko penyakit kardiovaskuler fatal 2,7 kali lebih tinggi.

## 2) Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah sindrom klinis yang ditandai dengan hiperglikemia dan biasanya terkait dengan defisiensi insulin. DM juga ditandai dengan abnormalitas metabolik dan komplikasi seperti pada mata, ginjal, saraf, pembuluh darah dan periodonsium. DM umumnya dikategorikan menjadi dua tipe, tipe 1 atau insulin dependent, dan tipe 2, non-insulin dependent. Tipe 1 disebabkan berkurangnya produksi insulin karena kerusakan sel-sel beta pancreas, pada tipe 2 karena adanya resistensi jaringan target terhadap insulin.

Etiologi yang pasti dari DM belum diketahui, namun factor lingkungan yang berinteraksi dengan kecenderungan genetik, menentukan apakah factor genetik tersebut akan berkembang atau bermanifestasi secara klinis. Faktor lingkungan yang mencetuskan DM tipe 1 antara lain infeksi mikroorganisme, diet, factor imunologikal dan penyakit pancreas, sedangkan pada DM tipe 2 meliputi gaya hidup, umur, kehamilan, sekresi dan resistensi insulin (Li dkk. 2000).

Infeksi periodontal sering terjadi pada kondisi DM parah, jadi DM merupakan factor resiko penyakit periodontal. Akan tetapi sebaliknya, infeksi periodontal juga merupakan factor predisposes atau factor yang dapat memperparah DM. Hal ini kini banyak mendapatkan perhatian baik dari kalangan peneliti maupun praktisi. Grossi dan Genco (1998) melaporkan hasil eksperimennya bahwa periodontitis lanjut meningkatkan keparahan dan komplikasi metabolik DM. Mereka berargumen, sitokin-sitokin proinflamatori yang terbentuk sebagai respons terhadap infeksi bakteri periodontal dan juga produk-produk mikroorganisme periodontopatik dapat meningkatkan respon terhadap produk-produk oksidasi glukosa (*advanced glycation end products, AGEs*) pada DM. Kombinasi dari dua jalur yaitu infeksi dan peningkatan sitokin yang dimediasi AGEs, menjelaskan terjadinya peningkatan kerusakan jaringan dan peran periodontitis pada keparahan dan control metabolik pada DM.

## 3) Kelahiran bayi premature dengan berat badan lahir rendah (BBLR)

BBLR adalah kelahiran bayi yang beratnya < 2,5 kg, hal ini merupakan problem kesehatan di negara berkembang ataupun yang sedang berkembang. Insidensi kelahiran premature disertai BBLR belum berkurang. Hal ini merupakan penyebab kematian utama bayi. Bayi berat badan rendah cenderung mengalami kematian pada saat dilahirkan, dan bayi BBLR yang dapat bertahan hidup biasanya mengalami kelainan perkembangan saraf, problem respiratori dan anomaly congenital (Li dkk, 2002). Juga dilaporkan terjadinya kelainan perkembangan pada tingkah laku dan gangguan hiperaktivitas.

Berbagai kejadian seperti peningkatan infeksi pada cairan amniotic,

infeksi korioamnionik dan korioamnionitis, menyarankan dugaan adanya hubungan antara kelahiran premature BBLR dengan terjadinya infeksi selama kehamilan. Secara histologik dilaporkan bahwa korioamnion sering mengalami inflamasi, bahkan meskipun tidak ada infeksi vagina atau servik. Hal ini menunjukkan bahwa infeksinya kemungkinan berasal dari plasenta.

Mekanisme peran infeksi pada kelahiran bayi premature diduga melibatkan induksi bakteri pada aktivasi imunitas selular yang diperankan oleh sel-sel inflamatori netrofil dan makrofag. Hal ini akan menginduksi produksi sitokin-sitokin proinflamatori seperti IL-1, IL-6 dan TNF $\alpha$  pada cairan amniotic. Sitokin-sitokin ini merupakan inducer yang sangat poten untuk produksi prostaglandin dan MMPs yang menyebabkan destruksi jaringan yang memicu kelahiran premature.

Infeksi periodontal cenderung meningkatkan resiko kelahiran bayi prematur dan BBLR. Selama kehamilan trimester kedua, terjadi peningkatan spesies bakteri anaerob gram negative pada plak dental (Kornman & Loesche, dalam Li dkk. 2002). Komponen bakteri ini yaitu LPS dapat meningkatkan produksi sitokin-sitokin proinflamatori dan MMPs yang dapat menembus plasenta dan berperan pada kelahiran prematur. Berdasarkan suatu studi case-control dilaporkan bahwa wanita yang melahirkan premature BBLR cenderung memiliki status periodontal yang buruk dibanding dengan wanita yang melahirkan bayi normal.

#### Kesimpulan

Infeksi periodontal bersifat toksik, mudah menyebar ke sirkulasi darah sistemik dan menginduksi respons inflamasi dan kerusakan jaringan pada organ tubuh yang lain. Hal inilah yang diduga menjelaskan peran infeksi periodontal pada berbagai penyakit sistemik fatal yang mengancam kehidupan. Oleh karena itu, para Praktisi Kedokteran Gigi sudah seharusnya menempatkan kontrol infeksi periodontal sebagai tindakan emergensi.

#### Daftar Pustaka

- Abbas AK & Lichtman AH. (2003) *Cellular and Molecular Immunology*. 5<sup>th</sup> Ed. Saunder. Elsevier Science USA. p. 275-297.
- Anusaksathien O., Teanpaisan R. (2000) Humoral Antibody Response to *Porphyromonas gingivalis* in Periodontitis Patients. *J. Dent Assoc Thai* :28-33.
- Carranza FA. (2000) *Glikman's Clinical Periodontology*. 8<sup>th</sup> ed. WB. Saunders Co. Philadelphia, London. p. 25-56
- Chiu B. (2001) Multiple Infection in Carotid Atherosclerotic Plaques. *Am Heart J*. 138(5 Pt 2):534-6.
- Constantinides P. (1994) **General Pathobiology**. Appleton & Lange. Norwalk, Connecticut USA. p. 133-150.
- D'Auito F., Parkar M., Andreou G., Suvan J., Brett., Ready D., Tonetti MS. (2004) Periodontitis and Systemic Inflammation: Control of Local Infection is Associated with a Reduction in Serum Inflammatory Marker. *J. Dent Res* 83(2). p. 156-160.
- Dorn BR., Dunn WA., Fox AP. (1999) Invasion of Human Coronary Artery Cells by Periodontal Pathogens. *Infection and Immunity*. Vol 67, No. 11, p 5792-5798.
- Duenwald M. Body's Defender Goes on the Attack. *New York Times*. January 22, 2002
- Figdor D. (2002) Apical periodontitis: A Very Prevalent Problem. *O. Surg., O. Med., O. Pathol., O. Radiol*. Vol 94. No. 6. p. 651-652.
- Genco RJ., Offenbacher S., Beck J., Rees T. (2000) Cardiovascular Diseases and Oral Infection. In: Rose L., Genco R., Mealy BL., editors. *Periodontal Medicine*. Hamilton Ontario: B.C. Decker Corp. p. 63-82.
- Gorman C and Park A. Inflammation is a Secret Killer. *Time Magazine*, Feb. 23, 2004
- Gough PJ; Gomez IG; Wille PT and Raines EW. (2006) Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice *J. Clin. Invest*. 116:59-69.
- Halliwell B. & Gutteridge JMC. (1999) **Free Radical in Biology and Medicine**. 3<sup>rd</sup> ed. University Press. Osaka. p. 442-453.
- Haraszthy VI., Zambon JJ., Trevisan M., Zeid M., Genco RJ. (2000). Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatous Plaques. *J. Periodontol*. 71:1554-60.
- Inagaki S, Ishihara K, Yasaki Y, Yamada S, Okuda K. (2003) Antibody Responses of Periodontitis Patients to Gingipains of *Porphyromonas gingivalis*. *J*

*Periodontol.* Vol. 74, No. 10, Pp. 1432-1439.

- Kadowaki T, Baba A, Abe N, Takii R, Hashimoto M, Tsukuba T, Okazaki S, Suda Y, Asao T, Yamamoto K. (2004) Suppression of Pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis* by Newly Developed Gingipain Inhibitors. *Molecular Pharmacology*. 66 : 1599-1606.
- Kozarov EV., Dorn BR., Shelburne CE., Dunn WA., Progulske-Fox A. (2005) Human Atherosclerotic Plaque Contains Viable Invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 25:e17
- Kuramitsu HK, Kang IC, Qi M. (2003) Interactions of *Porphyromonas gingivalis* with Host Cells: Implications for Cardiovascular Diseases. *J. Periodontol.* Vol 74, No 1, p. 85-89.
- Li X., Kolltveit KM., Tronstad L., Olsen I (2000) Systemic Disease Caused by Oral Infection. *Clin. Microb. Rev.* Oct. p. 547-558.
- Loos BG., Craandijk J., Hoek FJ., Wertheim-van Dillen. (2000) Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients. *J. Periodontol.* 71:1528-1534.
- Nassar H; Chou HH; Khigation M; Gibson FC; Dyke TEV dan Genco CA. (2002) Role for Fimbriae and Lysine-Specific Cysteine Proteinase Gingipain K in Expression of Interleukin-8 and Monocyte Chemoattractant Protein in *Porphyromonas gingivalis*-Infected Endothelial Cells. *Infection and Immunity*. 70(1).p. 268-276.
- Ogawa T., Ucida H., Hamada S. (1994) *Porphyromonas gingivalis* Fimbriae and Their Synthetic Peptides Induce Proinflammatory Cytokines in Human Peripheral Blood Monocyte Cultures. *FEMS Microbiol Lett.* Feb. 15;116(2):237-42.
- Scannapieco FA. (1998) Periodontal Diseases as a Potential Risk Factor for Systemic Diseases. *J. Periodontol.* 69:841-850.
- Shah PK., Galis ZS. (2001) Matrix Metalloproteinase Hypothesis of Plaque Rupture. *Circulation*. 104 : 1878.
- Sharma A., Novak EK., Sojar HT., Swank RT., Kuramitsu HK., Genco RJ. (2000) *Porphyromonas gingivalis* Platelet Agregation Activity: Outer Membran Vesicles are Potent Activators of Murine Platelets. *Oral Microbiol Immunol* 15:393-396.
- Stelzel M., Conrads G., Pankuweit S., Maisch B., Vogt S., Moosdorf R., Flores-de-Jacoby L. (2002) Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in aortic tissue by PCR. *J. Periodontol.* Aug;73(8):868-70.
- Susilawati IDA (2005) Etitop *Porphyromonas gingivalis* pada serum darah penderita Infark Miokardial Akut. **Penelitian Disertasi.** Universitas Brawijaya Malang.
- Vojdani A. (2000) The Role of Periodontal Disease and other Infections in the Patothogenesis of Atherosclerosis and Systemic Diseases. *Immunosciences Lab*, Inc. Beverly Hills, Ca 90211.