

Pendahuluan

Teori infeksi fokal, yang populer pada abad ke-19 dan awal abad ke-20, menyebutkan bahwa fokus dari suatu kondisi spesies bertanggung jawab terhadap inisiasi dan berkembangnya sejumlah penyakit inflamasi seperti radang sendi, tukak lambung, dan radang usus buntu.

Rongga mulut dapat menjadi sebuah tempat awal dari diseminasi organisme patogenik ke lokasi tubuh lain, terutama pada orang yang mengalami gangguan sistem pertahanan tubuh seperti pasien yang menderita keganasan, diabetes, atau reumatoid artritis atau mengonsumsi kortikosteroid atau terapi immunosupresif lainnya.

Tingkat bakteri pada plak gigi dapat mencapai angka lebih dari 10^{11} mikroorganisme per mg. Infeksi jaringan endodontal dan periodontal pada manusia berhubungan dengan adanya mikroflora yang kompleks, dengan ditemukannya sekitar 200 spesies (pada periodontitis apikalis)¹ dan lebih dari 500 spesies (pada periodontitis

marginalis)². Infeksi ini didominasi oleh bakteri anaerobik, dengan batang gram-negatif menjadi yang paling banyak diisolasi. Kedekatan anatomi mikroflora ini dengan aliran darah dapat memfasilitasi terjadinya bakteremia dan penyebaran sistemik dari produk, komponen, dan kompleks imun bakteri.

Di dalam rongga mulut terdapat beberapa sawar/*barriers* untuk mencegah penetrasi bakteri dari plak gigi ke jaringan, yaitu **sawar fisik** yang terbentuk oleh permukaan epitel; defensins, yang merupakan antibiotik peptida turunan inang, dalam epitel mukosa mulut; **sawar elektrik** yang merefleksikan perbedaan E_n antara sel inang dan lapisan mikrobial; **sawar imunologi** dari sel pembentuk-antibodi; dan **sawar fagosit** berupa sistem retikuloendotelial^{3,4}. Dalam kondisi normal, sistem sawar ini bekerja bersama untuk menghambat dan menghilangkan bakteri yang dapat masuk ke jaringan. Ketika kondisi keseimbangan ini terganggu oleh adanya pelanggaran pada fisik (trauma), sistem elektrikal (hipoksia), atau sawar imunologi (neutropenia, AIDS, atau terapi immunosupresan) maka organisme dapat menyebar dan menyebabkan baik infeksi akut dan kronis dengan peningkatan frekuensi dan keparahan⁵. Dengan kesehatan mulut dan perawatan gigi yang normal, dari seluruh bakteri fakultatif hanya sedikit yang dapat mencapai aliran darah. Namun, dengan kebersihan mulut yang buruk, jumlah bakteri yang berkoloni di dalam mulut, terutama supra gingivalis, dapat meningkat 2 sampai 10 kali lipat⁶ sehingga memungkinkan masuknya bakteri ke jaringan dan aliran darah, menyebabkan peningkatan prevalensi dan memperberat bakteremia.

Jalur (*Pathway*) Infeksi Rongga Mulut dengan Penyakit Non Oral Sekunder

Tiga mekanisme yang berkaitan antara infeksi rongga mulut dengan efek sistemik sekunder adalah metastasis infeksi pada rongga mulut sebagai hasil bakteremia sementara, metastasis cedera sebagai hasil toksin mikrobial mulut yang beredar, dan metastasis inflamasi sebagai hasil cedera imunologi yang diinduksi oleh mikroorganisme rongga mulut⁷ (Tabel 1).

Metastasis Infeksi

Infeksi rongga mulut dan prosedur dental dapat menyebabkan terjadinya bakteremia sementara. Mikroorganisme yang mendapatkan jalan masuk ke dalam darah dan beredar di seluruh tubuh biasanya akan dieliminasi oleh sistem retikuloendotelial dalam hitungan menit (bakteremia sementara) dan sebagai penyebab utama tidak adanya gejala klinis selain sedikit meningkatnya suhu tubuh^{8,9}. Namun, jika mikroorganisme yang beredar menemukan kondisi yang tepat, mikroorganisme tersebut

dapat berkoloni di tempat tertentu dan, setelah beberapa saat, dan mulai bermultiplikasi.

Metastasis Cedera/*Injury*

Beberapa bakteri gram positif dan gram negatif memiliki kemampuan untuk menghasilkan eksotoksin, termasuk di dalamnya adalah enzim sitolitik dan toksin dimerik dengan subunit A dan B. Eksotoksin memiliki tindakan farmakologikal tertentu dan dianggap sebagai racun yang paling kuat dan mematikan¹⁰. Sebaliknya, endotoksin adalah bagian dari membran luar yang dilepaskan setelah sel mati^{10,11}. Endotoksin dibentuk oleh lipopolisakarida (LPS) yang, ketika dilepaskan dalam inang, memberikan sejumlah besar manifestasi patologis. LPS terus-menerus dilepaskan dari bakteri batang gram negatif di jaringan periodontal pada saat perkembangannya dalam tubuh¹⁰.

Metastasis Peradangan/*Inflamasi*

Antigen terlarut dapat memasuki aliran darah, bereaksi dengan antibodi spesifik yang beredar, dan membentuk kompleks makromolekular. Imunokompleks ini dapat menghasilkan berbagai macam reaksi peradangan akut dan kronis pada tempat deposisinya^{7,11}.

Tabel 1. Jalur/*pathways* infeksi rongga mulut dan penyakit non oral sekunder^{12,13}

Pathway for oral infection	Possible nonoral diseases
Metastatic infection from oral cavity via transient bacteremia	Subacute infective endocarditis, acute bacterial myocarditis, brain abscess, cavernous sinus thrombosis, sinusitis, lung abscess/infection, Ludwig's angina, orbital cellulitis, skin ulcer, osteomyelitis, prosthetic joint infection
Metastatic injury from circulation of oral microbial toxins	Cerebral infarction, acute myocardial infarction, abnormal pregnancy outcome, persistent pyrexia, idiopathic trigeminal neuralgia, toxic shock syndrome, systemic granulocytic cell defects, chronic meningitis
Metastatic inflammation caused by immunological injury from oral organisms	Behçet's syndrome, chronic urticaria, uveitis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease

Pengaruh Penyakit Periodontal pada Kerentanan Terhadap Penyakit Sistemik

Banyak penelitian yang mempelajari hubungan antara infeksi rongga mulut dan penyakit sistemik dan relasinya dengan penyakit periodontal, yang merupakan infeksi rongga mulut paling sering terjadi.

Istilah penyakit periodontal digunakan untuk menjelaskan sekelompok kondisi yang menyebabkan peradangan dan kerusakan dari aparatus yang melekat pada gigi (gusi/gingiva, ligamen periodontal, sementum akar, dan tulang alveolar). Penyakit periodontal disebabkan oleh bakteri yang ditemukan pada karang gigi, dan hampir 10 spesies telah diidentifikasi sebagai patogen *putative* dalam penyakit periodontal, terutama bakteri batang gram negatif. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, dan *Bacteroides forsythus* adalah bakteri gram negatif yang paling sering berhubungan dengan periodontitis^{14,15,16}.

Lesi periodontitis memunculkan peradangan pada gusi dan juga kerusakan dari ligamen periodontal dan tulang

alveolar. Hal ini menyebabkan adanya kehilangan tulang dan migrasi apikal dari epitel *junctional*, menyebabkan terbentuknya kantong periodontal.

Periodontitis dapat memengaruhi kerentanan inang dengan penyakit sistemik dalam tiga cara, yaitu dengan faktor risiko bersama, melalui biofilm subgingival yang berfungsi sebagai reservoir bakteri gram negatif, dan melalui periodontium yang berfungsi sebagai reservoir mediator-mediator inflamasi¹⁷.

Faktor Risiko Bersama

Individu dengan risiko tinggi terhadap terjadinya periodontitis, dapat menempatkan mereka pula pada risiko tinggi terkena penyakit sistemik seperti penyakit kardiovaskular. Beberapa faktor risiko lingkungan dan indikator-indikator yang merupakan faktor risiko bersama terjadinya periodontitis dan penyakit sistemik, seperti penyakit kardiovaskular, adalah merokok, stres, bertambahnya usia, ras atau etnis tertentu, dan pria¹⁷.

Biofilm Subgingival

Biofilm subgingival memastikan adanya bakteri dalam jumlah banyak dan tetap. Keberadaan biofilm akan terus memperbaharui reservoir dari LPS dan bakteri gram-negatif lainnya ke jaringan periodontal dan sirkulasi darah. Bakteri gram-negatif atau LPS mencetuskan respons utama pembuluh darah, termasuk infiltrasi sel radang ke dalam dinding sel, penambahan dari otot polos pembuluh darah, degenerasi lemak pembuluh darah, dan koagulasi

intravaskular^{18,19}. LPS meningkatkan regulasi ekspresi molekul adhesi sel endotel dan sekresi dari *interleukin-1* (IL-1), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan tromboksan, yang menyebabkan agregasi dan adhesi platelet, sel busa sarat-lipid, dan endapan kolesterol dan ester-kolesterol.

Periodontium Sebagai Cadangan/Reservoir Sitokin

Sitokin proinflamasi TNF- α , IL-1 β , dan interferon gamma serta prostaglandin E₂ (PGE₂) memiliki konsentrasi yang tinggi di jaringan pada periodontitis¹⁷. Oleh karena itu, periodontium dapat memiliki fungsi sebagai reservoir pembaru dari kelebihan mediator ini, yang dapat memasuki aliran darah dan menyebabkan efek sistemik. IL-1 β mendukung koagulasi dan trombosis dan menghambat fibrinolisis²⁰. IL-1, TNF- α , dan tromboksan dapat menyebabkan agregasi dan adhesi platelet, pembentukan sel busa sarat-lipid, dan deposisi kolesterol. Mediator yang sama juga muncul dari periodontium yang rusak juga dapat menyebabkan terjadinya kelahiran sebelum waktunya dan bayi dengan berat badan lahir kurang¹⁷.

Penyakit Sistemik yang Berkaitan dengan Infeksi Rongga Mulut

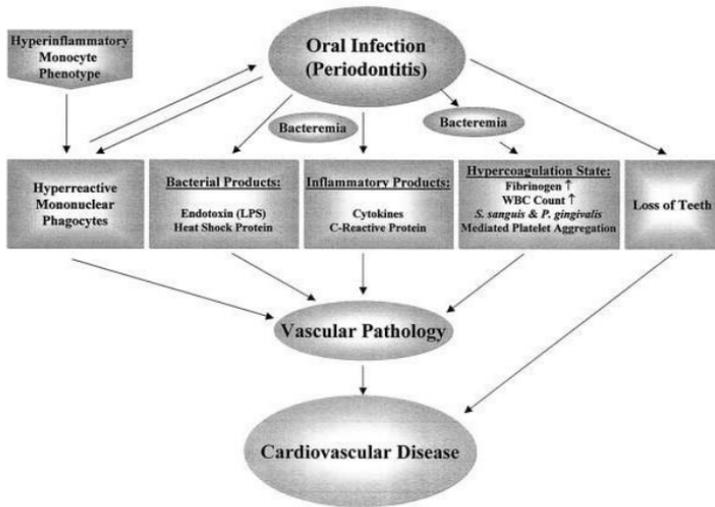
Beberapa penyakit sistemik yang erat kaitannya dengan infeksi rongga mulut adalah:

Penyakit Kardiovaskuler

Penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis dan infark miokard terjadi sebagai hasil dari kompleks faktor genetik dan lingkungan²⁰. Termasuk ke dalam faktor genetik adalah usia, metabolisme lemak, obesitas, hipertensi, diabetes, peningkatan tingkat fibrinogen, dan polimorfisme antigen spesifik-platelet Zwb (P1^{A2}). Faktor risiko lingkungan adalah status sosioekonomi, beban olahraga, pola makan, obat-obatan anti-inflamasi nonsteroid, merokok, dan infeksi kronis. Faktor risiko klasik dari penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, hiperkolesterolemia, dan merokok memiliki variasi perhitungan sebanyak setengah dan dua pertiga dari insidensi penyakit kardiovaskular²¹.

Penyakit periodontal dapat menyebabkan seorang individu rentan terkena penyakit kardiovaskular, melihat banyaknya spesies gram-negatif yang terlibat, kadar sitokin pro inflamasi yang terdeteksi, infiltrat inflamasi dan beratnya pertahanan tubuh yang terlibat, hubungan dengan tingginya kadar fibrinogen perifer, dan angka sel darah putih²¹.

Terdapat beberapa mekanisme diajukan untuk menunjukkan penyakit periodontal dapat mencetuskan penyakit kardiovaskular melalui efek langsung dan tidak langsung dari bakteri rongga mulut (Gambar 1).



Gambar 1.

Mekanisme hubungan infeksi rongga mulut dan penyakit periodontal dengan penyakit kardiovaskuler²²