

**HUBUNGAN PENYAKIT PERIODONTAL DENGAN PENYAKIT
SISTEMIK**

SKRIPSI

*Diajukan sebagai salah satu syarat
mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



NURUL AULIA AZTI AZIS

J011171533

**DEPARTEMEN PERIODONTOLOGI
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI**

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

**HUBUNGAN PENYAKIT PERIODONTAL DENGAN PENYAKIT
SISTEMIK**

SKRIPSI

*Diajukan sebagai salah satu syarat
mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

OLEH:

**NURUL AULIA AZTI AZIS
J011171533**

**DEPARTEMEN PERIODONTOLOGI
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Judul : Hubungan Penyakit Periodontal dengan Penyakit Sistemik

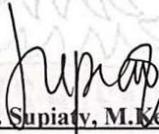
Oleh : Nurul Aulia Azti Azis / J011171533

Telah Diperiksa dan Disahkan

Pada Tanggal, 12 Agustus 2020

Oleh:

Pembimbing



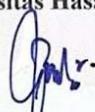
Drg. Supiaty, M.Kes

NIP. 19620909 198903 2 003

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin



drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)

NIP. 19730702 200112 1 001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

Nama : Nurul Aulia Azti Azis

NIM : J0111 71 533

Judul Skripsi : Hubungan Penyakit Periodontal dengan Penyakit Sistemik

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 12 Agustus 2020

Koordinator Perpustakaan FKG-UH



Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 033

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji dan syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat, hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan literature review ini dengan judul "**Hubungan Penyakit Periodontal dengan Penyakit Sistemik**". Penulis menyadari sepenuhnya kesederhanaan isi *literature review* ini baik dari segi bahasa terlebih pada pembahasan materi ini.

Semoga dengan terselesaikannya literature review ini dapat memberikan manfaat kepada kita semua, dan penyusun sangat mengharapkan adanya saran dan kritik dari para pembaca untuk dijadikan sebagai bahan acuan untuk penyusunan selanjutnya.

Dalam *literature review* ini, penulis mendapatkan banyak bimbingan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Unhas
2. **Drg. Supiaty, M.Kes.** selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan banyak waktu untuk membimbing, mengarahkan, dan memberikan nasehat serta dukungan yang sayang berarti bagi penulis dalam menyelesaikan penulisan ini.
3. **Drg. Dwi Putri Wulansari, M.Biomed** selaku Penasehat Akademik atas bimbingan, perhatian, nasehat serta dukungan bagi penyusun selama

perkuliahan.

4. Seluruh dosen pengajar dan staf akademik, staf perpustakaan, dan staf bagian Periodontosisia FKG Unhas yang telah banyak membantu dalam penyusunan ini.
5. Teristimewa untuk kedua orang tua penulis, Ayahanda **Abd. Azis** dan Ibunda **Rahmanianti** serta saudara-saudara **Tenri, Rifqi** yang telah memberikan perhatian, dukungan, serta doa kepada penyusun dalam menyelesaikan *literature review* ini.
6. Teman seperjuanganku **Rezky Ayu Pratiwi** yang telah membantu serta memotivasi dalam menyelesaikan penulisan ini.
7. Sahabat-sahabat ku **Bundahara, KB, Sahabat SMA, Angkatan Obturasi** yang telah memberikan dukungan, doa serta motivasi kepada penulis.
8. Orang yang telah membantu **Rezky Pangestu** yang telah memberikan dukungan, doa serta motivasi kepada penulis.
9. Dan pihak-pihak lainnya yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Semoga semua bantuan yang diberikan kepada penyusun bernilai ibadah bagi Allah SWT.

Akhir kata dengan segenap kerendahan hati, penulis mengharapkan agar kiranyan penulisan ini dapat memberikan informasi kepada pembaca terkait pentingnya bidang periodontologi dalam kedokteran gigi.

Penulis

Makassar, 13 April 2020

HUBUNGAN PENYAKIT PERIODONTAL DENGAN PENYAKIT SISTEMIK

Nurul Aulia Azti Azis

Fakultas Kedokteran Gigi

ABSTRAK

Latar belakang : Menurut Riskesdas tahun 2018 masalah kesehatan gigi dan mulut di Indonesia sebesar 57.6% dan prevalensi masalah kesehatan mulut yang mayoritas dialami penduduk Indonesia adalah penyakit periodontal sebesar 14%. Penyakit periodontal adalah salah satu gangguan pada rongga mulut yang ditandai dengan adanya infeksi dan peradangan pada struktur pendukung gigi termasuk ligamen periodontal, sementum dan tulang alveolar. Hubungan antara penyakit periodontal dan penyakit sistemik dihubungkan dengan kemungkinan respon inflamasi yang terkait penyakit periodontal. C-reaktif protein (CRP) ialah penanda penting dari terjadinya respon inflamasi dan tanda respon inflamasi lainnya seperti sitokin juga sering ditemukan pada sirkulasi pasien dengan penyakit periodontal. Periodontitis ialah penyakit yang ditandai dengan adanya inflamasi atau peradangan, walaupun inflamasi ini merupakan respon tubuh yang menguntungkan, namun paradigma baru-baru ini menunjukkan bahwa dasar molekuler patomekanisme berbagai penyakit sistemik karena inflamasi atau peradangan. Infeksi pada jaringan periodontal mungkin tidak berbahaya, namun jika terjadi infeksi ke sirkulasi sistemik, maka dapat membahayakan kehidupan.

Tujuan : Untuk mengetahui hubungan penyakit periodontal dengan penyakit sistemik. **Metode** : kajian sistematis dengan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) dengan menggunakan database Pubmed, Research Gate, Science Direct, Elsevier, dan sumber relevan lainnya. **Hasil** : 33 artikel diidentifikasi melalui pencarian dan ditemukan 24 artikel yang relevan. **Kesimpulan** : Penyakit periodontal dan penyakit sistemik keduanya saling mempengaruhi satu sama lain. Penyakit periodontal dapat meningkatkan risiko penyakit sistemik, begitu juga dengan penyakit sistemik dapat meningkatkan keparahan dari penyakit periodontal itu sendiri.

Kata Kunci : *penyakit periodontal, penyakit sistemik*

ASSOCIATION OF PERIODONTAL DISEASE AND SYSTEMIC DISEASE

Nurul Aulia Azti Azis

Fakultas Kedokteran Gigi

ABSTRACT

Background : According to RISKESDAS 2018, dental and oral health problems in Indonesia were 57.6% and the prevalence of oral health problems which the majority of the Indonesian population experienced was periodontal disease at 14%. Periodontal disease is disorder of the oral cavity characterized by infection and inflammation of the tooth supporting structures including the periodontal ligament, cementum and alveolar bone. The association between periodontal disease and systemic disease is associated with a possible inflammatory response associated with periodontal disease. C-reactive protein (CRP) is an important marker of the inflammatory response and other signs of inflammatory response such as cytokines are also frequently found in circulating patients with periodontal disease. Periodontitis characterized by inflammation, although this inflammation is a beneficial response of the body, but recent paradigms suggest that the molecular basis of the pathomechanism of various systemic diseases is inflammation. Infection of the periodontal tissue may not be dangerous, but if it gets into the systemic circulation, it can be life threatening. **Objective**: To determine the relationship between periodontal disease and systemic disease. **Method**: systematic study using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) method using the Pubmed database, Research Gate, Science Direct, Elsevier, and other relevant sources. **Results**: 33 articles were identified through the search and found 24 relevant articles. **Conclusion**: Periodontal disease and systemic disease both influence each other. Periodontal disease can increase the risk of systemic disease, as well as systemic disease can increase the severity of periodontal disease itself.

Keywords: *periodontal disease, systemic disease*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	1
LEMBAR PENGESAHAN	2
SURAT PERNYATAAN	3
KATA PENGANTAR	4
ABSTRAK	7
DAFTAR ISI	9
DAFTAR GAMBAR	11
DAFTAR TABEL	12
BAB 1 PENDAHULUAN	13
1.1 Latar Belakang	13
1.2 Rumusan Masalah	17
1.3 Tujuan Penelitian	17
1.4 Manfaat Penelitian	17
BAB 2 KAJIAN LITERATUR	18
2.1 Penyakit Periodontal	18
2.1.1 Pengertian Penyakit Periodontal	18
2.1.2 Klasifikasi Penyakit Periodontal.....	18
2.1.3 Etiologi Penyakit Periodontal	22
2.1.4 Mekanisme terjadinya Penyakit Periodontal	25
2.2 Penyakit Sistemik.....	27
2.2.1 Penyakit Sistemik yang Berhubungan dengan Jaringan Periodontal	27
2.2.2 Penyebaran Infeksi Periodontal ke Sirkulasi Sistemik	43
2.2.3 Hubungan Penyakit Periodontal dengan Penyakit Sistemik	45
BAB 3 METODE DAN BAHAN	46
3.1 Sumber Data	46
3.2 Kriteria Penelitian.....	46
3.3 Pengumpulan Data	48
3.4 Prosedur Penelitian.....	48

3.5 Hasil.....	49
BAB 4 PEMBAHASAN	67
4.1 Analisis Distribusi Artikel.....	67
4.2 Analisis Sintesa Artikel	67
4.2 Analisis Persamaan Artikel	77
4.3 Analisis Perbedaan Artikel	78
BAB 5 PENUTUP	79
4.1 Kesimpulan	79
4.2 Saran	79
DAFTAR PUSTAKA	80

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.5.1 Diagram pemilihan artikel untuk direview.....	49
--	----

DAFTAR TABEL

Tabel 3.5.1 Tabel sintesa yang akan direview	50
Tabel 3.5.2 Distribusi artikel berdasarkan karakteristik artikel	66

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut Riskesdas tahun 2018 masalah kesehatan gigi dan mulut di Indonesia sebesar 57.6% dan prevalensi masalah kesehatan mulut yang mayoritas dialami penduduk Indonesia adalah penyakit periodontal sebesar 14%.⁽¹⁾ Penyakit periodontal merupakan salah satu penyakit inflamasi kronis yang paling umum pada orang dewasa dan juga dapat mempengaruhi mayoritas populasi di dunia.⁽²⁾ Pada tahun 2010, sekitar 3,9 miliar orang di seluruh dunia dilaporkan memiliki penyakit periodontal, dengan prevalensi periodontitis ringan yaitu 35% dan periodontitis sedang sampai berat yaitu 11%.⁽³⁾ Oleh karena itu, penyakit periodontal secara signifikan telah menjadi masalah kesehatan masyarakat dan meningkatkan beban pada sistem perawatan kesehatan secara umum.⁽⁴⁾

Penyakit periodontal adalah salah satu gangguan pada rongga mulut yang ditandai dengan adanya infeksi dan peradangan pada struktur pendukung gigi termasuk ligamen periodontal, sementum dan tulang alveolar.^{(5),(2)} Penyebab penyakit periodontal secara umum disebabkan oleh akumulasi plak yang didominasi terutama bakteri plak Gram negatif, dimana plak merupakan deposit lunak berupa lapisan tipis biofilm yang terdiri kumpulan mikroorganisme patogen. Bakteri patogen periodontal ini dan toksinnya yang menginisiasi terjadinya respon imun pada inang dan menstimulasi peradangan kronis pada jaringan periodontal.^{(5),(2)}

Infeksi pada jaringan periodontal yang terjadi maka mikroorganisme dan produknya seperti lipopolisakarida (LPS) masuk ke dalam jaringan periodontal, melalui epitel sulkus menyebabkan jejas (kerusakan). Jaringan periodontal memberikan respon imunoinflamasi terhadap bakteri dan produknya secara local dan secara sistemik juga direspon oleh vaskular mayor. Beberapa penyakit sistemik yang dapat dipengaruhi oleh infeksi jaringan periodontal seperti penyakit jantung koroner/aterosklerosis, stroke, diabetes mellitus, dampak buruk terhadap kehamilan, penyakit paru obstruksi kronik dan infeksi pernafasan akut. ^{(6),(7)}

Konsep antara hubungan penyakit periodontal dan penyakit sistemik bukan suatu hal yang baru. Tahun 1891 oleh Willoughby D Miller pertama kali mengemukakan bahwa rongga mulut ialah sumber dari infeksi yang berdampak pada kesehatan secara umum. Pada tahun 1900 William Hunter memperkenalkan tentang konsep fokal infeksi, bahwa mikroorganisme rongga mulut ikut bertanggung jawab atas berbagai keadaan sistemik. ^{(8),(9)}

Kondisi sistemik tertentu juga dapat mempengaruhi inisiasi dan perkembangan gingivitis dan periodontitis. Gangguan sistemik yang mempengaruhi neutrofil, monosit atau fungsi makrofag dan limfosit dapat menyebabkan perubahan produksi atau aktivitas mediator inflamasi pada inang. Perubahan ini dapat bermanifestasi secara klinis sebagai onset awal terjadinya kerusakan jaringan periodontal atau dapat menyebabkan terjadinya kerusakan yang lebih cepat terjadi dibandingkan jika tidak ada gangguan sistemik. ⁽⁹⁾

Hubungan antara penyakit periodontal dengan beberapa penyakit sistemik, seperti diabetes dan penyakit kardiovaskular, hubungan ini dimungkinkan dengan respon inflamasi yang terkait dengan penyakit periodontal. C-reaktif protein (CRP) ialah penanda penting dari terjadinya respon inflamasi. CRP ini meningkat pada individu dengan penyakit periodontal dan tingkat CRP dalam darah berkurang ketika telah dilakukan perawatan penyakit periodontal. Indikasi lain dari respon inflamasi sistemik yang terkait dengan penyakit periodontal adalah adanya sitokin, seperti tumor necrosis factor alpha (TNF- α), IL-1 dan IL-6, juga sering ditemukan dalam sirkulasi pasien dengan penyakit periodontal.⁽²⁾

Penyakit periodontal seperti periodontitis adalah penyakit yang ditandai dengan adanya inflamasi atau peradangan, walaupun inflamasi ini merupakan respon tubuh yang menguntungkan, namun paradigma baru-baru ini menunjukkan bahwa dasar molekuler patomekanisme berbagai penyakit sistemik karena inflamasi atau peradangan. Walaupun tidak semua jenis inflamasi membahayakan kehidupan manusia, namun apabila inflamasi terjadi pada waktu dan tempat yang beresiko misalnya pada pembuluh darah yang menyuplai darah ke organ-organ vital seperti jantung, maka hal ini akan mengancam kehidupan. Infeksi pada jaringan periodontal mungkin tidak berbahaya, namun jika terjadi infeksi ke sirkulasi sistemik, maka dapat membahayakan kehidupan.⁽¹⁰⁾

Pada beberapa penelitian telah banyak membahas hubungan antara penyakit periodontal dan penyakit sistemik. Penelitian yang dilakukan oleh Thomas A,

dkk tahun 2018 menyatakan bahwa sejumlah pasien dengan periodontitis setidaknya mempunyai satu jenis penyakit sistemik sebesar 35.5%. Pada penelitiannya, penyakit sistemik yang paling banyak dialami oleh pasien periodontitis yaitu penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus.⁽¹¹⁾

Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa melakukan perawatan terhadap jaringan periodontal juga sangat penting terhadap manajemen dari beberapa penyakit sistemik. Hasil penelitian oleh Robo I, dkk menyatakan bahwa pasien yang menderita penyakit sistemik (penyakit kardiovaskular, diabetes, nefropati) mengalami penurunan index perdarahan (penurunan kedalaman probing) setelah dilakukan perawatan non-bedah periodontal. Hal tersebut menunjukkan bahwa penyakit sistemik secara langsung berhubungan dengan perawatan terhadap jaringan periodontal bagi pasien yang mempunyai penyakit sistemik.⁽¹²⁾

Hubungan antara penyakit periodontal dan penyakit sistemik juga merupakan sebuah tantangan bagi dokter umum dan dokter gigi dan perlunya kerjasama yang baik. Dokter memainkan peran yang penting dalam sistem perawatan kesehatan, selain itu juga bertindak untuk memberikan edukasi dan tindakan pencegahan untuk pasiennya. Dokter yang baik harus mengkoordinasikan jalur perawatan pasien dan melakukan rujukan ke ahlinya sesuai dengan kondisi pasien. Oleh karena itu, hubungan antara penyakit periodontal dan penyakit sistemik juga harus diketahui dengan baik oleh dokter umum dan dokter gigi.⁽¹³⁾ Penelitian yang dilakukan oleh Sharrad AA, dkk menyatakan bahwa kesadaran dokter umum dan dokter gigi mengenai

hubungan antara penyakit periodontal dan penyakit sistemik umumnya rendah. Sehingga perlunya meningkatkan kerjasama yang baik kedua penyedia layanan kesehatan tersebut.⁽¹⁴⁾

Oleh karena itu, penulis ingin menelusuri lebih lanjut mengenai hubungan antara penyakit periodontal dan penyakit sistemik.

1.2 Rumusan Masalah

- a. Bagaimana hubungan penyakit periodontal dengan penyakit sistemik?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui hubungan antara penyakit periodontal dengan penyakit sistemik.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat teoritis dan praktis studi pustaka ini adalah diharapkan dapat memberikan informasi atau pengetahuan tentang hubungan antara penyakit periodontal dengan penyakit sistemik, sehingga memberikan pemahaman bahwa pentingnya kesehatan rongga mulut akan berdampak pada kesehatan sistemik.

BAB 2

KAJIAN LITERATUR

2.1 Penyakit Periodontal

Penyakit periodontal adalah infeksi bakteri kronis yang ditandai dengan kerusakan jaringan pendukung gigi seperti gingiva, ligament periodontal dan tulang alveolar. Penyakit periodontal secara luas dikelompokkan menjadi gingivitis dan periodontitis. Gingivitis ialah peradangan pada gingiva yang disebabkan oleh akumulasi plak gigi dan bersifat reversible. Sedangkan periodontitis merupakan penyakit radang pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, mengakibatkan kerusakan yang progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar yang ditandai dengan meningkatnya kedalaman probing, resesi gingiva, maupun keduanya. Tampilan klinis yang membedakan antara gingivitis dan periodontitis ialah adanya *attachment loss* atau kehilangan perlekatan, juga disertai adanya poket periodontal dan perubahan kepadatan dan tinggi pada tulang alveolar.^{(2),(15)}

2.1.1 Klasifikasi Penyakit Periodontal⁽⁹⁾

a. Gingivitis

a.) Gingivitis yang disebabkan oleh plak

1.) Gingivitis yang berhubungan dengan plak dental

2.) Gingivitis yang di modifikasi oleh faktor sistemik

- Sistem endokrin

- Gingivitis yang berhubungan dengan pubertas

- Gingivitis yang berhubungan dengan siklus menstruasi
 - Berhubungan dengan kehamilan : gingivitis dan granuloma pyogenic
 - Diskrasia darah
 - Gingivitis yang berhubungan dengan leukimia
- 3.) Gingivitis yang dimodifikasi oleh obat-obatan
- Gingivitis karena pengaruh obat
 - Pembesaran gingiva karena pengaruh obat
 - Gingivitis yang berhubungan dengan kontrasepsi oral
- 4.) Gingivitis yang dimodifikasi oleh malnutrisi
- Gingivitis karena defisiensi asam askorbat
- b.) Gingivitis yang tidak disebabkan oleh plak
- 1.) Gingivitis karena bakteri spesifik
- *Neisseria gonorrhoeae*
 - *Treponema pallidum*
 - *Streptococcus species*
- 2.) Gingivitis karena virus
- Infeksi virus herpes
 - Primary herpetic gingivostomatitis
 - Recurrent oral herpes
 - Varicella zoster
- 3.) Gingivitis karena jamur
- Infeksi species *Candida* : generalized gingival candidiasis

- Linear gingival erythema
 - Histoplasmosis
- 4.) Lesi gingiva karena genetik
- Hereditary gingival fibromatosis
- 5.) Manifestasi gingiva pada kondisi sistemik
- Lesi mucocutaneous
 - Lichen planus
 - Pemphigoid
 - Pemphigus vulgaris
 - Erythema multiforme
 - Lupus erythematosus
 - Diinduksi obat-obatan
 - Reaksi alergi
 - Material restorasi gigi : merkuri, nikel, akrilik, dll
 - Reaksi yang diakibatkan oleh : pasta gigi, obat kumur, bahan aditif permen karet dan makanan
- 6.) Lesi traumatik
- Trauma kemikal
 - Trauma pisikal
 - Trauma thermal
- 7.) Reaksi tubuh terhadap benda asing
- 8.) Penyakit gingiva lainnya yang tidak spesifik

b. Periodontitis

a.) Periodontitis Kronis

- Localized Chronic Periodontitis
- Generalized Chronic Periodontitis

b.) Periodontitis Agresif

- Localized Aggressive Periodontitis
- Generalized Aggressive Periodontitis

c.) Periodontitis sebagai Manifestasi Penyakit Sistemik

- Penyakit Periodontal Necrotizing
 - Necrotizing Ulcerative Gingivitis (NUG)
 - Necrotizing Ulcerative Periodontitis (NUP)

d.) Abses pada Jaringan Periodonsium

- Abses gingiva
- Abses periodontal
- Abses perikoronar

e.) Periodontitis hubungannya dengan Lesi Endodontik

- Lesi endodontik-periodontal
- Lesi periodontal-endodontik
- Lesi kombinasi

2.1.2 Etiologi Penyakit Periodontal

Pada pertengahan tahun 1960, konsep yang berlaku mengenai etiologi penyakit periodontal disebabkan oleh plak subgingiva dan plak supragingiva atau yang juga disebut dengan biofilm mikroba. Pada penelitian oleh Dr. Harald Loe yang berjudul 'Experimental Gingivitis in Man' menyimpulkan bahwa akumulasi dari plak dental (biofilm mikroba) adalah penyebab dari onset pada gingivitis. Kemudian penelitian tersebut dilanjutkan oleh Lindheand dkk (1973) dengan menunjukkan bahwa kemungkinan plak gigi yang terakumulasi pada rongga mulut, saat itu juga diikuti dengan meningkatnya aliran cairan crevicular, sehingga terjadi peningkatan inflamasi gingiva, kemudian setelah berbulan-bulan diamati terjadi peningkatan kedalaman poket yang menunjukkan adanya perkembangan kerusakan jaringan dan perubahan dari gingivitis menjadi periodontitis.⁽¹⁶⁾

Penelitian saat ini tentang etiologi penyakit periodontal telah mengalami perubahan ditandai dengan fokus pada mikroorganisme anaerob yang spesifik sebagai faktor inisiasi. Sejumlah bakteri spesifik, seperti *porphyromonas gingivals* (*P. gingivalis*), *Tanneralla forsythia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (sekarang dikenal sebagai *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *prevotella intermedia* dan yang lainnya seperti *Fusobacterium nucleatum*, *Wolinella recta*, dan *spirochetes* bakteri-bakteri ini telah dikaitkan sebagai bentuk keparahan dari penyakit periodontal. Sejumlah pathogen yang juga telah dikaitkan dengan

penyakit periodontal seperti Enterobacteracea, Pseudomonadacea, dan Acinetobacter.⁽¹⁶⁾

Periodontitis adalah penyakit inflamasi kronis yang parah, berhubungan dengan bakteri spesifik dan berkolonisasi pada area subgingiva. Bakteri spesifik ini bertanggung jawab atas kerusakan jaringan ikat dan kehilangan tulang alveolar yang merupakan karakteristik dari periodontitis, namun demikian kerentanan terhadap tiap individu sangat bervariasi tergantung faktor risiko yang dapat mempengaruhinya.⁽¹⁶⁾

Faktor genetik dan lingkungan juga berkontribusi terhadap perkembangan penyakit periodontal. Penyakit periodontal meningkat dengan beberapa faktor risiko seperti merokok, penyakit sistemik, obat-obatan seperti steroid, antiepilepsi, obat-obatan untuk terapi kanker, penempatan gigi tiruan yang buruk, gigi yang crowding, kehilangan gigi, kehamilan dan penggunaan kontrasepsi. Selain faktor-faktor ini, kondisi kesehatan lain yang dapat memicu mekanisme pertahanan bakteri seperti Human Immunodeficiency Virus (HIV), diabetes, gangguan neutrofil juga dapat memperparah penyakit periodontal.⁽¹⁷⁾

Terdapat faktor risiko penyakit periodontal yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi.

- a. Faktor risiko penyakit periodontal yang dapat dimodifikasi:^{(9),(18)}
 - Merokok, diakui oleh beberapa peneliti sebagai salah satu faktor utama dalam epidemiologi penyakit periodontal. Rongga mulut adalah bagian yang sangat mudah terpapar efek toksik dalam rokok,

karena merupakan tempat terjadinya penyerapan zat hasil pembakaran rokok yang utama.

- Metabolisme karbohidrat, beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan antara penyakit periodontal dan berbagai kondisi yang mengarah pada metabolisme karbohidrat, seperti asupan diet karbohidrat, olahraga, obesitas, pradiabetes dan diabetes.
 - Plak gigi, dihilangkan dengan kontrol plak yang dilakukan secara kimiawi maupun mekanis, yang dapat mengurangi peradangan gingiva.
 - Stress, diketahui dapat mengurangi laju aliran saliva sehingga dapat menyebabkan pembentukan dental plak. Suatu penelitian menunjukkan hubungan yang positif antara skor stress dan penanda laju saliva.
- b. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi:⁽¹⁸⁾
- Umur, merupakan salah satu faktor risiko penyakit periodontal yang tidak dapat diubah. Penyakit periodontal meningkat seiring bertambahnya usia, oleh karena itu prevalensi penyakit periodontal meningkat pada populasi lansia. Penelitian mengidentifikasi bahwa usia dikaitkan dengan penyakit periodontal, dan tampilan klinis dari *attachment loss* secara signifikan lebih tinggi diantara individu berusia 60-69 tahun dibandingkan kelompok orang dewasa 40-50 tahun.

2.1.3 Mekanisme terjadinya Penyakit Periodontal

Periodontitis merupakan penyakit infeksi yang melibatkan sejumlah mikroorganisme Gram-negatif yang dominan pada plak biofilm subgingiva. Meskipun bakteri patogen dapat menyebabkan terjadinya penyakit periodontal, tetapi kerentanan host/inang juga penting dalam inisiasi dan perkembangan suatu penyakit. Pada host/inang yang memiliki kerentanan relatif rendah terhadap penyakit, maka dapat meminimalkan kerusakan pada jaringan periodontal. Sebaliknya, jika host/inang yang memiliki kerentanan relatif tinggi terhadap penyakit, maka kerusakan pada jaringan periodontal dapat terjadi, oleh karenanya kerentanan host/inang pada individu akan berbeda-beda terhadap efek bakteri patogen periodontal dan respon imunoinflamasi pada organisme tersebut.⁽⁹⁾

Tahap awal terjadinya penyakit periodontal diawali terjadinya gingivitis, apabila tidak dilakukan perawatan maka akan terjadi periodontitis. Bakteri dan produk metaboliknya (seperti endotoksin) menstimulasi proliferasi dari epitel junctional dan menghasilkan proteinase yang dapat merusak jaringan. Infeksi ini juga meningkatkan permeabilitas dari epitel junctional yang memungkinkan mikroba dan produknya mendapatkan jalan masuk ke jaringan konektif subepitel. Sel epitel dan jaringan konektif kemudian menghasilkan mediator inflamasi yang merupakan hasil dari respon inflamasi pada jaringan. Secara kimiawi, produk mikroba ini juga akan terjadi perubahan terus menerus secara konstan pada sel pro-inflamasi yang bermigrasi dari sirkulasi ke sulkus gingiva. Neutrophil atau PMNLs, menjadi dominan pada tahap awal terjadinya peradangan gingiva. Sehingga,

respon imun dihasilkan pada jaringan periodontal dan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , dan MMP juga diproduksi oleh sel-sel inflamasi yang diambil ke lokasi lesi. PMNL berfungsi sebagai fagositosis dan merusak bakteri.⁽²⁾

Faktor kerentanan host/inang sangat berperan dalam proses terjadinya penyakit periodontal yang lebih meluas, yaitu periodontitis. Host/inang yang tidak adekuat dalam menghancurkan bakteri dapat menyebabkan kerusakan jaringan periodontal. Tahap kerusakan jaringan periodontal merupakan tahap transisi dari gingivitis ke periodontitis. Sistem imun berusaha menjaga host/inang dari infeksi ini dengan mengaktifkan sel imun seperti neutrophil, limfosit dan makrofag. Makrofag distimulasi untuk memproduksi sitokin MMPs (*matriks metalloproteinase*) dan prostaglandin (seperti PGE2). Sitokin MMPs (*matriks metalloproteinase*) dengan konsentrasi tinggi pada jaringan akan merusak serat kolagen, mengganggu jaringan gingiva yang normal dan menghasilkan kerusakan pada apparatus periodontal. Sitokin PGE2 menstimulasi osteoklas untuk mengabsorpsi tulang alveolar. Kehilangan serat kolagen menyebabkan epitel junctional berproliferasi dan merusak jaringan membrane basal sehingga sel epitel terlepas sepanjang permukaan akar gigi. Sulkus gingiva akan meluas secara apikal dan pada tahap ini sulkus gingiva akan berubah menjadi poket periodontal yang merupakan tanda khas penyakit periodontal (periodontitis).⁽²⁾

Orang yang menderita periodontitis, mediator inflamasi seperti prostanoïd dan sitokin akan masuk ke dalam sirkulasi sistemik untuk menstimulasi hati untuk menghasilkan protein fase-akut (terutama C-reaktif protein, fibrinogen, haptoglobin, dll) yang merupakan *biomarker* atau penanda dari respon inflamasi sistemik. Dengan beberapa penelitian juga mendukung fakta bahwa respon inflamasi didorong oleh infeksi kronis dan peradangan yang terjadi pada periodontitis, pada akhirnya akan meningkatkan risiko seseorang mengalami berbagai penyakit sistemik.⁽²⁾

2.2 Penyakit Sistemik

2.2.1 Penyakit Sistemik yang berhubungan dengan Penyakit Periodontal

a. Penyakit Kardiovaskular

Penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian di Indonesia dengan prevalensi 1,5%.⁽⁶⁾ Hubungan antara penyakit kardiovaskular dan penyakit periodontal telah menarik perhatian banyak peneliti. Meski beragam studi epidemiologi telah menjelaskan bahwa kemungkinan terdapat hubungan antara periodontitis dan penyakit kardiovaskular, namun dampak dari infeksi rongga mulut pada penyakit kardiovaskular masih tidak jelas.⁽⁴⁾

Penyakit kardiovaskular dan penyakit periodontal kronis adalah penyakit yang progresif dan multifaktorial, juga terdapat berbagai faktor risiko seperti merokok, usia, obesitas, diabetes dan keturunan. Selain faktor risiko tersebut, hubungan antara penyakit kardiovaskular dan

penyakit periodontal dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme patofisiologis. Selama proses inflamasi pada penyakit periodontal, beberapa tanda peradangan seperti adanya c-reactive protein (CRP), interleukin (IL-1, IL-6, IL-8) dan factor nekrosis tumor α (TNF- α) telah terbukti berkaitan dengan aterogenesis pada pasien dengan periodontitis. Sehingga secara langsung bakteri rongga mulut dapat mengakses aliran darah melalui sulkus gingiva dan keberadaanya telah ditemukan dalam plak atheromatous. Bakteri yang terlibat dalam penyakit periodontal seperti *Streptococcus sanguis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* dan *Porphyromonas gingivalis*. Dari sudut pandang epidemiologi, beberapa penelitian menunjukkan bahwa risiko terjadinya perkembangan penyakit kardiovaskular hampir dua kali lipat pada individu dengan penyakit periodontal. Selain itu, penelitian lain juga menjelaskan bahwa terapi periodontal memiliki dampak baik terhadap fungsi endothelial. Sehingga meningkatkan kesehatan rongga mulut pada pasien penyakit kardiovaskular akan sangat berpengaruh untuk meningkatkan kualitas hidup mereka dan mengurangi angka mortalitas dan morbiditas yang dapat disebabkan oleh penyakit kardiovaskular.⁽¹⁹⁾

Tiga mekanisme yang memungkinkan infeksi rongga mulut dapat berkontribusi pada penyakit kardiovaskular :⁽²⁾

- Efek langsung dari agen infeksi pada pembentukan atheroma
- Respon tidak langsung atau yang dimediasi host

- Faktor predisposisi genetik

Pada beberapa penelitian dengan studi cohort dan *case-control* menjelaskan tentang hubungan antara penyakit periodontal dengan aterosklerosis, namun ada beberapa yang menunjukkan tidak ada hubungan antara kedua penyakit tersebut. Kemungkinan hubungan antara penyakit periodontal dan aterosklerosis dapat dikaitkan dengan pathogenesis kedua penyakit tersebut yang ditandai dengan meningkatnya biomarker inflamasi seperti C-Reactive Protein (CRP) dan fibrinogen. CRP ini menjadi perantara antara terjadinya infeksi periodontal hingga mempengaruhi penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, bakteri periodontal dan produknya dapat mempengaruhi secara langsung sel endotel vaskular karena bakterimia atau secara tidak langsung merangsang perubahan dalam peningkatan respon inflamasi sistemik, yang dapat menyebabkan pathogenesis dari aterosklerosis.^{(9),(20)}

Suatu penelitian juga telah mengemukakan keberadaan DNA dari spesies bakteri di 42 plak atheromatous diambil secara endarterektomi. Spesies bakteri yang paling umum ditemukan dalam penelitian ini adalah *P.gingivalis*, diikuti oleh *A.actinomycetemcomitans*, *T.forsythia*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* dan *Campylobacter rectus*. DNA dari pathogen periodontal ini seperti yang telah disebutkan dapat bermigrasi dari rongga mulut ke bagian tubuh yang lain.⁽⁴⁾ Penelitian lain dengan studi *meta-analysis* dari 29 studi (22 *case-control*

dan *cross-sectional* dan 7 *cohort-studies*) juga menjelaskan bahwa individu dengan penyakit periodontal lebih besar berisiko dan kemungkinan lebih tinggi terkena penyakit jantung daripada mereka yang tidak terkena penyakit periodontal.⁽¹⁸⁾ Penelitian yang dilakukan oleh Mattila dkk, juga menyatakan bahwa infeksi rongga mulut menjadi faktor risiko yang signifikan untuk penyakit kardiovaskular. Individu yang memiliki kedalaman probing yang tinggi dan resorpsi tulang alveolar mempunyai risiko yang lebih tinggi terjadi penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan individu yang mempunyai penyakit periodontal yang ringan atau gingivitis.⁽²¹⁾

Untuk membuktikan lebih lanjut terkait hubungan penyakit periodontal dengan kardiovaskular, dibutuhkan lebih banyak penelitian yang lebih dalam dan kemungkinan memerlukan jangka waktu yang lama untuk lebih lanjut menilai apakah periodontitis sebagai faktor risiko efektif yang dapat dimodifikasi dalam mencegah penyakit kardiovaskular.⁽²⁾

b. Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit dengan kelainan metabolisme yang kompleks ditandai dengan adanya hiperglikemia kronis, terjadinya produksi insulin yang berkurang, gangguan kerja insulin, atau kombinasi keduanya sehingga menghasilkan ketidakmampuan glukosa untuk diangkut dari aliran darah ke jaringan yang pada akhirnya

mengakibatkan meningkatnya kadar glukosa darah dan ekskresi gula dalam urin. Diabetes yang tidak terkontrol (hiperglikemia kronis) dikaitkan dengan beberapa komplikasi jangka panjang, seperti penyakit mikrovaskuler (retinopati, nefropati, atau neuropati), penyakit makrovaskuler (kardiovaskular, serebrovaskular), meningkatnya kerentanan terhadap infeksi dan penyembuhan luka yang buruk.⁽⁹⁾

Ada dua tipe utama diabetes melitus, tipe 1 dan tipe 2. Diabetes melitus tipe 1 (IDDM), disebabkan karena terjadi gangguan autoimun dengan terjadinya penghancuran sel beta secara selektif di pulau Langerhans di pankreas sehingga menyebabkan defisiensi insulin. Diabetes melitus tipe 2 (NIDDM), dapat disebabkan oleh gangguan resistensi insulin dan peningkatan produksi glukosa di hati. Gangguan resisten insulin ini mengakibatkan glukosa yang dihasilkan tidak dapat menyebar ke jaringan walaupun sel beta menghasilkan insulin secara normal dalam pankreas.⁽⁹⁾

Diabetes melitus dan periodontitis mempunyai hubungan yang saling mempengaruhi satu sama lain, meskipun mekanisme yang mendasari kedua hubungan ini belum sepenuhnya dipahami. Infeksi kronis selama periodontitis dapat menyebabkan peradangan dan respon inflamasi yang buruk, hal ini dapat berdampak pada kontrol metabolisme gula darah yang buruk dan meningkatnya kebutuhan insulin.⁽⁴⁾

Penelitian yang dilakukan oleh Grossi dan Genco mendukung hubungan antara penyakit periodontal dan diabetes melitus merupakan hubungan dua arah yang saling mempengaruhi satu sama lain. Diabetes mellitus merupakan faktor risiko untuk penyakit periodontal dan sering terjadi infeksi periodontal pada pasien dengan diabetes mellitus. Begitu juga sebaliknya, infeksi periodontal merupakan faktor predisposisi yang dapat memperparah diabetes melitus. Grossi dan Genco menjelaskan bahwa periodontitis dapat meningkatkan keparahan dan komplikasi dari diabetes melitus. Hadirnya sitokin pro-inflamasi sebagai respon dari infeksi bakteri periodontal dan produknya dapat meningkatkan respon terhadap produk oksidasi glukosa (AGEs) pada diabetes melitus. Gabungan dari dua jalur ini, yaitu infeksi bakteri periodontal dan peningkatan sitokin yang dimediasi AGEs menyebabkan terjadinya peningkatan kerusakan jaringan dan peran periodontitis terhadap keparahan dan kontrol metabolik pada diabetes melitus.⁽²⁾

Meningkatnya kerentanan pasien diabetes terhadap infeksi periodontal disebabkan karena defisiensi leukosit polymorphonuclear (PMN) yang mengakibatkan kemotaksis terganggu dan fagositosis menjadi rusak. Pada pasien dengan diabetes yang tidak terkontrol, fungsi PMN dan monosit/makrofag mengalami gangguan. Akibatnya, pertahanan utama (PMNs) melawan pathogen periodontal menjadi berkurang dan bakteri dapat berproliferasi lebih mungkin terjadi. Walaupun tidak ada perubahan immunoglobulin A (IgA), G (IgG), atau

M (IgM) yang ditemukan pada pasien diabetes.⁽⁹⁾ Sebaliknya, diabetes juga dapat menyebabkan berbagai komplikasi seperti penyembuhan luka yang buruk, retinopati, nefropati, neuropati, penyakit kardiovaskular dan periodontitis. Bahkan, individu dengan diabetes memiliki risiko tiga kali lipat mengalami periodontitis dibandingkan dengan individu non-diabetes. Singkatnya, hubungan dua arah antara diabetes melitus dan penyakit periodontal telah ditunjukkan, dimana diabetes meningkatkan risiko periodontitis dan juga sebaliknya inflamasi pada jaringan periodontal dapat mempengaruhi kontrol glikemik.⁽⁴⁾

c. Infeksi Saluran Pernapasan

Pneumonia merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang signifikan pada pasien dari semua usia, terutama di usia tua dan pasien *immunocompromised*. Infeksi paru-paru dapat disebabkan oleh bakteri, jamur, virus maupun parasit.⁽²³⁾ Kesehatan rongga mulut yang buruk juga dapat menyebabkan host menjadi rentan untuk mengalami infeksi pernapasan terutama pada pasien yang memiliki risiko tinggi seperti pasien yang dirawat di rumah sakit, perokok dan usia tua.⁽²²⁾

Pada saat terjadi infeksi periodontal, aspirasi atau penyebaran bakteri secara hematogen dapat terjadi dari orofaring ke saluran pernapasan bawah dan juga karna akibat dari infeksi duktus respiratorius dapat dengan mudah menyebabkan infeksi pernapasan seperti pneumonia atau penyakit paru obstruktif kronik. Keberadaan rongga

mulut yang juga berdekatan dengan trakea dapat memudahkan dan menjadi pintu masuk pathogen pernapasan untuk berpindah dan berkolonisasi. Sitokin dan enzim yang diinduksi dari jaringan periodontal yang mengalami peradangan juga dapat berpindah ke paru-paru dan memicu proses inflamasi lokal dan infeksi paru-paru. Kesehatan rongga mulut yang buruk pada penyakit periodontal juga dapat mengakibatkan meningkatnya konsentrasi pathogen rongga mulut pada saliva, dan pathogen ini dapat diaspirasi ke dalam paru-paru yang melemahkan pertahanan imun tubuh.⁽²²⁾

Ada empat kemungkinan yang menjelaskan mekanisme keberadaan bakteri rongga mulut dalam pathogenesis infeksi saluran pernapasan :⁽²⁾

- Rongga mulut mungkin merupakan reservoir bagi mikroorganisme yang mengkontaminasi saliva dan kemudian diaspirasi hingga ke dalam paru-paru.
- Enzim yang berhubungan dengan penyakit periodontal dalam hal ini saliva dapat memfasilitasi keteraturan pathogen pernapasan.
- Penyakit periodontal berhubungan dengan enzim yang dapat menghancurkan pelikel saliva pada bakteri pathogen. Sehingga mengurangi pertahanan spesifik untuk melawan bakteri pathogen pada saluran napas.
- Sitokin berupa IL-8 yang disekresi oleh sel epitel gingival dapat meningkatkan pengaturan ekspresi reseptor adhesi pada

permukaan mukosa untuk mendorong terjadinya kolonisasi bakteri pathogen saluran napas.

Serupa dengan patogenesis terjadinya periodontitis, patologi penyakit paru obstruktif kronik juga terjadi karena respon neutrofil dan memiliki faktor risiko seperti terjadinya penumpukan patogen pulmonar di saluran pernapasan, merokok dan reflex batuk yang tidak adekuat. Saluran pernapasan bawah biasanya steril meskipun terjadi penumpukan sekresi dari saluran pernapasan atas yang sangat terkontaminasi dari permukaan rongga mulut dan hidung. Sterilisasi saluran pernapasan bawah dipertahankan melalui reflex batuk yang intak, dan dorongan keluar lapisan mukusiliar yang mendorong bakteri yang terhirup dan partikel iritan keluar ke luar menuju orofaring dan juga karena respon imun dan non-imun yang kuat seperti lapisan surfaktan yang mengandung fibronektin, protein komplemen, immunoglobulin dan sel fagosit untuk menghilangkan partikel debris tersebut. Ada tiga jalur utama penyebaran infeksi ke paru-paru, yaitu hematogen, kontaminasi saluran pernapasan dan penyebaran infeksi dari tempat yang menular lainnya, seperti rongga mulut. Spesies flora oral yang berperan dalam infeksi paru-paru seperti *Actinomyces israelii*, *Eikenella corrodens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, dan *Streptococcus constellatus*.⁽²³⁾

d. Osteoporosis

Osteoporosis adalah penyakit skeletal (tulang) yang ditandai dengan berkurangnya massa tulang dan perubahan struktur mikro pada tulang, sehingga menyebabkan kerapuhan tulang dan risiko fraktur meningkat. Osteoporosis merupakan salah satu masalah kesehatan yang penting karena mempengaruhi sejumlah besar pada pria dan wanita dan insidensi terjadinya osteoporosis meningkat dengan bertambahnya usia. Prevalensi osteoporosis dan kehilangan gigi juga meningkat dengan bertambahnya usia. Yang kita ketahui, periodontitis ialah penyebab utama dari resorpsi tulang alveolar dan kehilangan perlekatan periodontal dimana berdampak pada kehilangan gigi dan resorpsi tulang sehingga gigi dapat menjadi tanggal.⁽²⁴⁾

Osteoporosis dan periodontitis merupakan penyakit kronis dan multifaktoral yang menyebabkan kehilangan tulang. Faktor risiko osteoporosis seperti jenis kelamin, genetik, defisiensi nutrisi (kekurangan kalsium atau vitamin D), alkohol, merokok, hormon dan obat-obatan, faktor-faktor tersebut juga dapat berisiko terhadap perkembangan terjadinya periodontitis.⁽⁹⁾ Osteoporosis dan periodontitis keduanya merupakan kondisi yang umum, osteoporosis berdampak pada separuh lansia yang berusia diatas 65 tahun sedangkan penyakit periodontal mempengaruhi separuh populasi orang dewasa. Kedua penyakit ini sebagian besar terjadi karna adanya gangguan

resorpsi tulang dan perkembangan atau keparahannya dinilai secara sistemik maupun lokal.⁽²⁴⁾

Tes *Bone Mineral Density* (BMD) merupakan cara yang digunakan untuk mengukur massa tulang seseorang. BMD diukur menggunakan pemindaian DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) dan hasilnya dalam bentuk T-score. Nilai T-score ialah perbandingan antara BMD pasien dewasa yang sehat usia 30 tahun dengan massa puncak tulang.⁽⁹⁾ Menurut WHO, dikatakan osteoporosis jika T-score nya $-2,5$ (standar deviasi) atau lebih dibawah dari T-score dari puncak rata-rata pada orang dewasa muda.⁽²⁵⁾ Osteoporosis meningkatkan risiko penyakit periodontal yang mana dapat menyebabkan kehilangan dari kepadatan tulang (BMD) diseluruh tubuh, termasuk maksila dan mandibula. Sehingga mengakibatkan hilangnya kepadatan crest alveolar secara cepat dan menyebabkan lebih rentan terhadap infeksi dan peradangan jaringan periodontal.⁽²⁴⁾

Osteoporosis dan penyakit periodontal keduanya merupakan penyakit yang resoptif; osteoporosis dapat menjadi faktor risiko dari berkembangnya penyakit periodontal dan begitu juga sebaliknya. Beberapa studi telah mengidentifikasi hubungan antara penyakit periodontal dan kehilangan gigi dengan osteoporosis. Beberapa penelitian pada manusia telah menilai hubungan antara BMD dari kerangka tulang belakang atau pada tulang femoralis dan pengukuran dengan radiografi untuk melihat ketinggian tulang alveolar. Dalam

penelitian tersebut menjelaskan bahwa radiografi panoramik atau OPG (ortopantomogram) yang menunjukkan kehilangan tulang alveolar dan kehilangan gigi dengan resorpsi endosteal dari korteks inferior mandibular MCI (indeks kortikal mandibular) dapat menunjukkan osteoporosis secara umum. Pada penyakit periodontal, OPG dan MCI dilakukan untuk melihat kehilangan perlekatan, kehilangan gigi yang mengarah ke resesi gingiva dan kedalaman probing dari patologi periodontal. Dalam penelitian ini dilakukan upaya untuk menentukan dampak osteoporosis terhadap status jaringan periodontal.⁽²⁴⁾

Terjadinya defisiensi estrogen dan osteoporosis pada periodontitis juga mungkin merupakan faktor penting untuk dipertimbangkan. Reinhard, dkk melakukan studi prospektif longitudinal selama 2 tahun pada wanita pasca menopause (59 orang dengan periodontitis parah/lanjut dan 16 orang tanpa periodontitis) mengevaluasi pengaruh kadar estrogennya (serum estradiol) terhadap pasien dengan periodontitis. Pengukuran klinis seperti plak supragingival, perdarahan saat probing dan perlekatan klinis diambil pada saat awal dan setiap 6 bulan selama 2 tahun. Mereka menyimpulkan bahwa defisiensi estrogen dan osteoporosis merupakan salah satu faktor risiko untuk kehilangan tulang alveolar pada wanita pasca menopause dengan riwayat periodontitis. Lerner juga mengusulkan defisiensi dari estrogen mungkin memainkan peran penting dalam perkembangan periodontitis pada wanita osteoporosis yang menjelaskan bahwa sitokin berperan

dalam terjadinya mekanisme peradangan dalam remodelling tulang yang diketahui remodelling tulang ini penting pada individu osteoporosis pasca menopause. Pada pasien yang memiliki penyakit periodontal dan terjadi osteoporosis menopause secara bersamaan, ada kemungkinan bahwa kurangnya estrogen mempengaruhi aktivitas sel-sel tulang dan sel imun sedemikian rupa sehingga perkembangan kehilangan tulang alveolar akan meningkat.⁽⁹⁾

e. Penyakit Alzheimer

Penyakit Alzheimer ialah penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan penurunan progresif dan ireversibel dalam memori, berpikir, dan kapasitas pembelajaran yang berakhir dengan kematian. Penurunan kognitif ini terkait dengan pembentukan plak synaptotoxic B-amyloid dan protein hyperphosphorylated pada bagian otak yang berhubungan dengan fungsi kognitif tingkat lanjut. Penyakit degeneratif ini merupakan penyebab paling umum dari demensia dengan penurunan mental yang sangat signifikan ditandai dengan melemahnya daya ingat hingga gangguan otak dalam melakukan fungsinya seperti pencernaan dan penalaran.⁽²⁾ Sama halnya dengan diabetes melitus, penyakit Alzheimer dan periodontitis juga terjadi hubungan dua arah.⁽⁴⁾

Pada beberapa penelitian, pasien dengan penyakit Alzheimer memiliki kesehatan rongga mulut yang buruk seperti terdapat plak, perdarahan gingiva dan juga kalkulus karena perkembangan gangguan

kognitif mereka yang akan mempengaruhi kebiasaan kebersihan rongga mulutnya. Penyakit periodontal yang tidak terkontrol juga dapat memicu atau memperburuk terjadinya fenomena neuroinflamasi yang terjadi pada pasien Alzheimer. Namun, belum ada penelitian intervensi langsung yang melaporkan tentang hubungan antara periodontitis dan penyakit Alzheimer.⁽²⁶⁾

Pada penelitian *post-mortem* yang dilakukan untuk melihat hubungan antara penyakit periodontal dengan penyakit Alzheimer, otak dari penderita Alzheimer ditemukan bakteri, virus, bahkan jamur yang berasal dari rongga mulut. Namun, yang paling utama ditemukan ialah bakteri pathogen periodontal periodontitis seperti *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, dan *Fusobacterium nucleatum* yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan yang invasif.⁽²⁾ Selain itu, beberapa penelitian juga telah menunjukkan hubungan positif antara kadar CRP (C-reaktif protein) dalam darah penderita penyakit Alzheimer dan periodontitis. Seperti diketahui kadar CRP menunjukkan hubungan yang positif dengan pathogen periodontal *P.gingivalis*. Kadar CRP akan meningkat seiring dengan tingkat keparahan penyakit periodontal. CRP adalah protein plasma yang berpartisipasi dalam respon sistemik terhadap peradangan dan diatur oleh sitokin seperti IL-6, IL-1b dan TNF- α yang memicu produksi oleh hepatosit, yang mana diketahui sebagai penanda dari peradangan

sistemik. Selain itu, meningkatnya kadar TNF- α dalam sirkulasi sistemik pasien penyakit Alzheimer juga telah dikaitkan dengan keberadaan mikroorganisme patogen periodontal (seperti *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* dan *Porphyromonas gingivalis* juga antibodi terhadap patogen tersebut.⁽²⁶⁾

Mekanisme lain kemungkinan terjadinya penyakit Alzheimer yang berhubungan dengan penyakit periodontal adalah invasi bakteri patogen periodontal ke otak melalui jalur sistemik. *P.gingivalis* dapat merusak jaringan periodontal dengan melepaskan lipopolisakarida yang memicu imun tubuh yaitu dengan menghasilkan produk inflamasi seperti prostaglandin, leukotrin dan komplemen. Namun, respon imun sulit mengenali *P.gingivalis* karena dapat menghindari sistem imun dengan membentuk ikatan aderen dengan eritrosit sehingga virulensi dari patogen tersebut sulit ditekan. Pada akhirnya *P.gingivalis* dapat masuk ke sirkulasi sistemik tanpa terfagosit dan akhirnya dapat masuk ke dalam otak, sehingga menyebabkan tertariknya molekul inflamasi masuk ke dalam *blood-brain barrier* dan masuk ke dalam bagian serebral.⁽²⁾

Penyakit Alzheimer dan penyakit periodontal terutama periodontitis keduanya merupakan inflamasi yang kronis. Penyakit periodontal bukan penyebab dari terjadinya penyakit Alzheimer, tetapi inflamasi kronis yang terus menerus pada penyakit periodontal dapat menyebabkan patogen periodontal masuk ke dalam darah, menembus

sistem pertahanan di otak dan memicu terjadinya inflamasi sel-sel syaraf. Oleh karena itu, dapat diasumsikan bahwa penyakit periodontal dapat menjadi faktor risiko terjadinya penyakit Alzheimer.⁽²⁾

f. Dampak Buruk terhadap Kehamilan

Infeksi maternal menyebabkan dampak yang buruk terhadap kehamilan seperti persalinan prematur, pre-eklampsia, keguguran, pertumbuhan retardasi intrauterine, berat badan lahir rendah (BBLR), bayi lahir mati dan sepsis neonatal. Hal tersebut terjadi karena perubahan hormon selama kehamilan wanita sehingga mereka lebih rentan terhadap radang gusi dan periodontitis daripada wanita yang tidak hamil. Sekitar 40% wanita hamil menunjukkan secara klinis bukti penyakit periodontal.⁽⁴⁾

Penyakit periodontal juga dipertimbangkan sebagai faktor risiko untuk komplikasi kehamilan. Efek potensial dari penyakit periodontal dapat dijelaskan dari dua mekanisme: translokasi pathogen periodontal ke unit fetoplasenta atau efek dari mediator inflamasi, seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, tumor nekrosis factor- α (TNF- α) atau prostaglandin E2 (PGE2), pada unit fetoplasenta.⁽²⁷⁾

Infeksi periodontal cenderung meningkatkan resiko kelahiran bayi premature dan BBLR. Selama kehamilan trimester kedua, terjadi peningkatan spesies anaerob gram-negatif pada plak dental. Komponen bakteri ini yaitu LPS dapat meningkatkan produksi sitokin pro-

inflamasi dan MMPs yang dapat menembus plasenta dan berperan pada kelahiran prematur. *F.nucleatum* adalah pathogen oral yang umum ditemukan diberbagai jaringan plasenta dan janin. Sebuah laporan kasus menjelaskan bahwa *F.nucleatum* dapat pindah dari rongga mulut ibu ke rahim jika respon imunnya lemah selama infeksi pernapasan. *F.nucleatum* juga sering terdeteksi bersama dengan subspecies oral yang lain pada infeksi intrauterine. Pathogen oral lainnya seperti *P.gingivalis* dan endotoksinnya juga ditemukan di plasenta pada pasien dengan persalinan prematur. Studi dalam model hewan juga menunjukkan kemampuan *P.gingivalis* yang berdampak buruk terhadap kehamilan.⁽⁴⁾ Melakukan perawatan terhadap jaringan periodontal pada ibu hamil, dapat meminimalkan dampak dari infeksi periodontal selama kehamilan, dan dapat mengurangi kejadian dari kelahiran premature dan BBLR.⁽²⁸⁾

2.2.2 Penyebaran Infeksi Periodontal ke Sirkulasi Sistemik

Terdapat tiga mekanisme atau jalur yang menghubungkan infeksi periodontal dengan perannya pada efek sistemik:^{(22),(29)}

a. Infeksi Metastatik

Infeksi metastatik adalah penyebaran bakteri penyebab infeksi periodontal ke sirkulasi darah sehingga menyebabkan bakteriemia (kondisi ketika terdapat bakteri dalam aliran darah). Pada bakteriemia, apabila masuknya bakteri ke sirkulasi darah dapat dieliminasi oleh sistem

pertahanan tubuh maka bakteriemia hanya terjadi secara transien (tidak tetap). Namun apabila penyebaran bakteri mendapatkan tempat yang sesuai maka bakteri akan berkembang biak dan menimbulkan keadaan patologik.

b. Cedera Metastatik

Cedera metastatis 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.

c. Inflamasi Metastatik

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

Akses penyebaran infeksi periodontal ke sirkulasi darah sistemik juga dapat terjadi secara langsung dan tidak langsung.⁽³⁰⁾

a. Mekanisme langsung

Mekanisme secara langsung dapat terjadi ketika terjadinya perkembangan periodontitis kronis, lapisan epitel pada poket periodontal akan mengalami ulserasi dan memberikan titik masuk langsung untuk bakteri periodontal ke dalam sirkulasi sistemik. Hal ini berbeda dengan kuman atau bakteri dari saluran pencernaan atau pernapasan, untuk mendapatkan akses ke sirkulasi darah mereka harus terlebih dahulu melewati barrier pertahanan yang berlapis-lapis pada saluran pencernaan

dan pernapasan. Sehingga akses infeksi periodontal lebih mudah ke sirkulasi darah dibandingkan kuman pencernaan dan pernapasan. Bahkan dalam keadaan normal, adanya trauma sedikit saja pada gingiva pada saat menyikat gigi, menggigit bahan keras atau pada saat prosedur membersihkan karang gigi dapat menyebabkan invasi bakteri periodontal ke dalam darah.

b. Mekanisme tidak langsung

Respon inflamasi terhadap bakteri periodontal atau produk sampingannya mungkin memiliki efek sistemik secara tidak langsung. Saat ini diketahui bahwa peradangan itu sendiri terlibat dalam pathogenesis dari banyak penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus tipe 2 dan rheumatoid arthritis, namun periodontitis kronis merupakan sumber peradangan kronis yang mungkin merupakan faktor penting dalam pathogenesis penyakit-peryakit peradangan lainnya. Tingkat C-reaktif protein (CRP) dalam darah adalah metode yang digunakan untuk mengukur peradangan sistemik pada individu. Ada bukti bahwa kadar CRP meningkat pada subjek yang mengalami periodontitis.

2.2.3 Hubungan Penyakit Periodontal dengan Penyakit Sistemik

Hubungan antara penyakit periodontal dengan beberapa penyakit sistemik, kemungkinan berhubungan dengan respon inflamasi yang terkait dengan penyakit periodontal. C-reaktif protein (CRP) ialah penanda penting dari terjadinya respon inflamasi. Kadar CRP menunjukkan hubungan yang positif

dengan pathogen periodontal yaitu *P.gingivalis*. Kadar CRP akan meningkat seiring dengan tingkat keparahan penyakit periodontal dan tingkat CRP dalam darah berkurang ketika telah dilakukan perawatan penyakit periodontal. Indikasi lain dari respon inflamasi sistemik yang terkait dengan penyakit periodontal adalah adanya sitokin, seperti tumor necrosis factor alpha (TNF- α), IL-1 dan IL-6, juga sering ditemukan dalam sirkulasi pasien dengan penyakit periodontal.⁽²⁾

Penyakit periodontal dan penyakit sistemik keduanya saling mempengaruhi satu sama lain. Penyakit periodontal dapat meningkatkan risiko penyakit sistemik, begitu juga dengan penyakit sistemik dapat meningkatkan keparahan dari penyakit periodontal itu sendiri. Penyakit periodontal dan penyakit sistemik mempunyai faktor risiko yang sama seperti merokok, stress dan faktor genetic. Beberapa obat-obatan penyakit sistemik tertentu juga dapat mempengaruhi perlekatan dari jaringan periodontal.⁽⁹⁾

Pada beberapa penelitian juga telah banyak membahas tentang hubungan antara penyakit periodontal dengan penyakit sistemik. Suatu penelitian menunjukkan bahwa, individu dengan penyakit periodontal (periodontitis) setidaknya memiliki satu penyakit sistemik yang dideritanya. Melakukan perawatan terhadap jaringan periodontal juga dapat mempengaruhi manajemen dari beberapa penyakit sistemik.^{(11),(12)}

BAB 3

METODE DAN BAHAN

3.1 Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode kajian literature (*literature review*) untuk mengumpulkan, mengidentifikasi, dan mengevaluasi hubungan antara penyakit periodontal dengan penyakit sistemik.

3.2 Sumber Data

Sumber literatur dalam penulisan ini terutama berasal dari jurnal penelitian online yang menyediakan jurnal artikel gratis dalam format PDF, seperti: Pubmed, Science Direct, Research Gate dan sumber relevan lainnya. Sumber-sumber lain seperti buku teks dari perpustakaan, hasil penelitian nasional dan data kesehatan nasional juga digunakan. Tidak ada batasan dalam tanggal publikasi selama literature ini relevan dengan topic penelitian. Namun, untuk menjaga agar informasi tetap mutakhir, informasi yang digunakan terutama dari literature yang dikumpulkan sejak sepuluh tahun terakhir.

3.3 Kriteria Penelitian

a. Kriteria Inklusi

1. Artikel yang meneliti secara langsung dan jelas mengenai hubungan penyakit periodontal dengan penyakit sistemik
2. Artikel dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia
3. Artikel yang memiliki teks lengkap

b. Kriteria Eksklusi

1. Artikel yang termasuk dalam laporan kasus, wawancara, dan majalah
2. Artikel yang terpublikasi diatas 10 tahun terakhir
3. Artikel yang tidak dapat diakses secara gratis

3.4 Pengumpulan Data

Pengumpulan data yang digunakan dalam tinjauan ini diperoleh dari artikel-artikel yang telah terpublikasi yang dicari pada database artikel yang kemudian ditelaah kembali sesuai dengan kriteria penelitian yang telah ditetapkan oleh peneliti.

3.5 Prosedur Penulisan

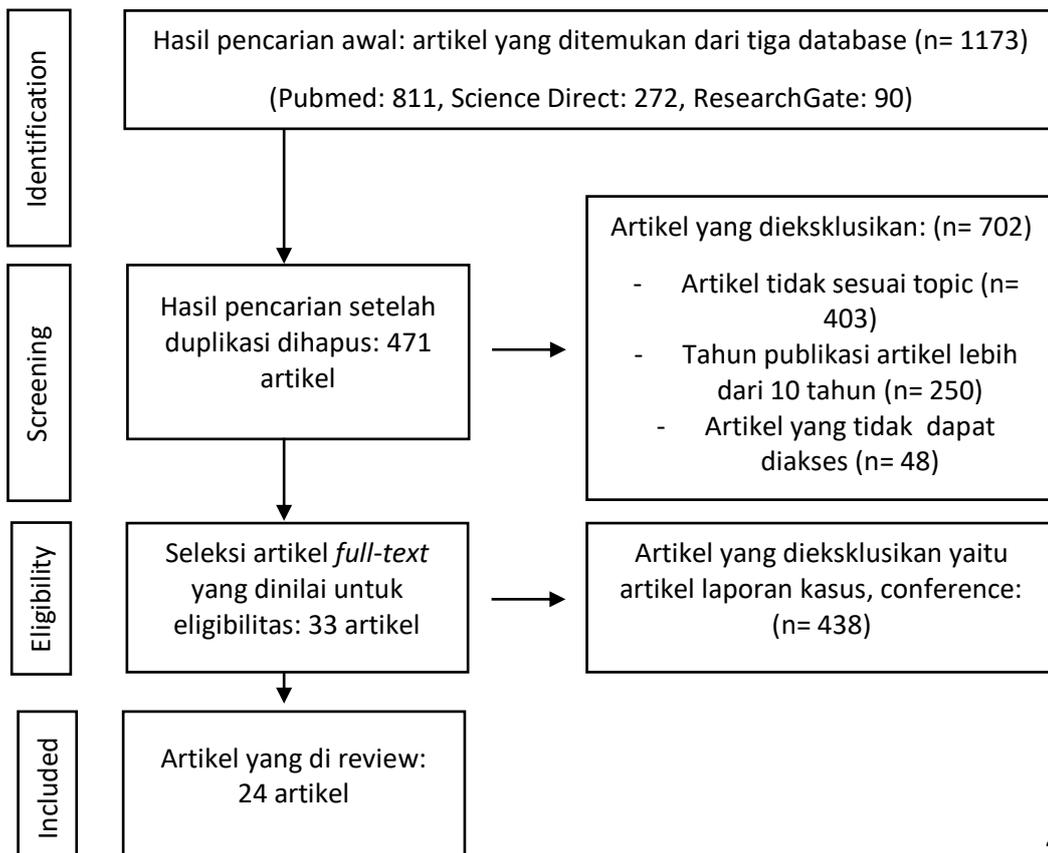
1. Pencarian literature dilakukan pada database online yang memiliki repository besar untuk studi akademis. Selain itu, penelusuran daftar referensi pada artikel yang masuk dalam kriteria inklusi juga dilakukan untuk menemukan apakah terdapat studi terkait lainnya yang berelevansi dengan penelitian ini.
2. Penentuan kata kunci dilakukan dalam pencarian literature yaitu *“relationship between periodontal disease and systemic disease”*
3. Eliminasi literature yang terduplikasi
4. Artikel disaring atas dasar judul, abstrak dan kata kunci
5. Membaca lengkap atau parsial artikel yang belum tereleminasi untuk emnentukan apakah artikel tersebut sesuai dengan kriteria kelayakan

6. Pengumpulan data dilakukan secara manual dengan membuat formulir ekstraksi data dalam Microsoft Excel yang berisi : 1) Identitas artikel (nama pertama penulis, dan negara); 2) judul artikel 3) tahun publikasi; 4) nama jurnal; 5) desain penelitian; 6) sampel; 7) hasil; 8) kesimpulan.
7. Meninjau data yang telah didapatkan

3.6 Hasil

Pencarian literature dilakukan pada ketiga database secara online yaitu PubMed, Science Direct dan Research Gate dengan menggunakan kata kunci *relationship between periodontal disease and systemic disease* yang menghasilkan 1173 artikel pada pencarian awalnya. Pencarian literature diringkas dalam bagan dibawah ini.

Gambar 3.5.1 Diagram yang menunjukkan pemilihan artikel untuk di review



Tabel 3.5.1 Deskripsi artikel publikasi yang akan direview

No.	Nama Penulis (Asal Negara)	Judul	Tahun	Jurnal	Desain Penelitian	Sampel	Hasil	Kesimpulan
1.	Robo I, Heta S, Hamzai F, Ostreni V. (Albania)	The effect of Conservative Periodontal Therapy at Patients with Systemic Disease	2019	Archives of Internal Medicine Research	Penelitian deskriptif	311,206 sampel (80 pasien penyakit jantung, 76 diabetes, 43 pasien nefropati, 7 pasien penyakit gastrointest inal)	<p>Perawatan pada rongga mulut yang tertunda pada pasien diabetes akan menghasilkan luka pada rongga mulut. Pada pasien dengan penyakit gastrointestinal keadaan rongga mulutnya terdapat plak dengan jumlah minimum. Pasien dengan hipertensi yang mengkonsumsi obat calcium-blockers, terjadi hipertopi gingiva dan pasien dengan penyakit nefropati biasanya terjadi gingivitis yang samar-samar. Pasien dengan penyakit jantung dan diabetes, kerentanannya akan lebih tinggi dibandingkan pasien dengan diabetes dan nefropati.</p> <p>Ketika berbicara tentang proses penyembuhannya, pasien dengan penyakit jantung akan lebih lambat dibandingkan pasien diabetes.</p>	<p>Dalam index perdarahan menunjukkan penurunan yang signifikan selama proses penyembuhan, dalam urutan menurun, perubahan besar pada pasien diabetes, diikuti dengan gastrointestinal, pasien nefropati dan yang terakhir ialah pasien dengan penyakit jantung. Penyakit sistemik secara langsung berhubungan dengan status periodontal bagi pasien yang dipengaruhi oleh penyakit sistemik.</p> <p>Hubungan ini bersifat sekunder karena penyakit periodontal juga dapat menyebabkan penyakit sistemik, sehingga dapat membahayakan pasien.</p>

2.	Ozcaka O, Becerik S, Bicakci N, Kiyak AH. (Turki)	Periodontal Disease and Systemic Diseases in an Older Population	2014	Archives of Gerontology and Geriatrics	Penelitian deskriptif	201 subjek berusia tua yang telah melakukan pemeriksaan rongga mulut (GI, PI, CPITN) yang masih mempunyai gigi.	Subjek yang telah menyelesaikan kuesioner mempunyai umur rata-rata 62.5. Skor rata-rata untuk pemeriksaan CPITN ialah 1.62, PI ialah 1.57, dan GI ialah 1.55. Wanita mempunyai prevalensi yang tinggi untuk penyakit kardiovaskular dan osteoporosis dibandingkan laki-laki. Subjek yang dilaporkan mengalami perdarahan pada saat menyikat gigi mempunyai skor PI dan GI yang tinggi. Subjek perokok memiliki status jaringan periodontal yang tidak sehat.	Penelitian ini menjelaskan bahwa sejumlah kondisi sistemik berhubungan dengan indikator dari terjadinya penyakit periodontal.
3.	Zainoddin NM, Awang RA, Hassan A, Alam MK. (Malaysia)	Systemic Conditions in Patients with Periodontal Disease	2013	International Medical Journal	Studi retrospektif record review	370 rekam medis pasien yang telah dirawat di RS USM	Studi ini menunjukkan proporsi dari subjek penelitian dengan kondisi sistemik memiliki periodontitis kronis yang tinggi secara signifikan (71.7%) jika dibandingkan dengan gingivitis (28.3%). Pada penderita diabetes, perbandingan antara subjek dengan periodontitis kronis lebih dari dua pertiga (83.3%) dari total pasien diabetes. Sama halnya dengan hipertensi, hasil menunjukkan proporsi dari pasien yang menderita periodontitis kronis yang tinggi secara signifikan (76.4%) jika dibandingkan dengan gingivitis	Prevalensi kondisi sistemik pada pasien dengan penyakit periodontal adalah 30,5%, yang mana penyakit sistemik yang paling banyak ialah hipertensi dan diabetes mellitus. Studi ini menemukan bahwa kondisi sistemik secara signifikan berkaitan dengan kondisi periodontitis kronis ($P < 0,001$) yang mungkin menyoroti pentingnya kolaborasi antara dokter umum dan dokter gigi.

							(23.1%). Penemuan ini juga menunjukkan pada subjek yang menderita keduanya diabetes dan hipertensi. Menunjukkan hubungan yang signifikan antara periodontitis kronis dan semua kondisi sistemik ($P < 0.001$), diabetes melitus ($P = 0.012$), hipertensi ($P < 0.001$) dan kombinasi dari diabetes dan hipertensi ($P = 0.004$) yang dibedakan dengan Chi-square test.	
4.	Thomas A, Maimanuku LR, Mohammadnezhad M, Khan S. (Fiji)	Presence and types of systemic diseases among patients with periodontitis in suva, Fiji.	2018	Journal Of Healthcare Communications.	Penelitian deskriptif	Pasien periodontitis dengan atau tanpa penyakit sistemik periode 1 Januari 2013 – 31 Desember 2014	Sejumlah pasien dengan periodontitis mempunyai setidaknya satu jenis penyakit sistemik dengan presentase sebesar 35.5% (n=131). Jenis penyakit sistemik yang paling banyak ialah penyakit jantung yaitu sebesar 55.7% - 56% (n=73) dan diabetes sebesar 45% (n=59). Kelompok pasien periodontitis berdasarkan umur 44-64 tahun menunjukkan presentase tertinggi untuk penyakit jantung (68.1%) dan diabetes (79.3%), secara respektif. Diantara semua kelompok berdasarkan etnik, etnik Fiji yang keturunan India menunjukkan angka tertinggi untuk penyakit jantung (49.1%), dan etnik Fiji I-Taukei menunjukkan angka tertinggi untuk diabetes (42.4%).	Penelitian ini menyimpulkan sejumlah pasien dengan periodontitis dengan satu ataupun lebih penyakit sistemik menunjukkan presentase sebesar 35.5% dan penyakit sistemik yang paling banyak terlihat diantara pasien periodontitis ialah penyakit jantung dan diabetes. Penelitian lebih lanjut akan memberikan informasi lebih mengenai hubungan antara periodontitis dan penyakit sistemik.

							<p>Pada pasien periodontitis dengan penyakit jantung menunjukkan penggunaan rokok sebesar 39.7%, alcohol sebesar 38.4% dan buah pinang sebesar 5.6% pada semua pasien periodontitis dengan penyakit sistemik jantung. Sedangkan, pasien periodontitis dengan diabetes mellitus menunjukkan penggunaan rokok sebesar 33.9%, alcohol sebesar 39% dan buah pinang sebesar 3.4%. Pasien dengan periodontitis yang parah menunjukkan presentase diabetes sebesar 50.9%.</p>	
5.	Boutros E, AlNashar A, AlHaji S, Ganem R. (Republik Arab Suriah)	The Relationship Between Periodontal Disease Severity And Systemic Disease: Retrospective Study.	2016	International Dental Journal of Students Research.	Studi retrospektif	147 pasien yang dirujuk dengan penyakit periodontal pada departemen periodontologi	<p>Pasien yang mengalami penyakit periodontal yang moderate yaitu dengan presentase 48,6%. Pasien yang diperiksa mengalami penyakit periodontal yang parah yaitu dengan persentase 51,4%. 8,8% pasien mengalami diabetes (10,5% dengan penyakit periodontal yang parah, 6,9% dengan penyakit periodontal yang moderate atau sedang). 51,4% pasien dengan penyakit kardiovaskular (6,6% dengan penyakit periodontal yang parah dan 4,2% dengan penyakit periodontal yang sedang)</p>	<p>Penyakit periodontal berhubungan dengan penyakit sistemik, tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan antara keparahan dari penyakit periodontal dengan koeksistensi dari penyakit sistemik.</p>

6.	Haq MW, Tanwir F, Tabassum S, Nawaz M, Siddiqui MF. (Pakistan)	Association of Periodontitis and Systemic Disease	2017	Journal of Dentistry and Oral Health	Cross-sectional	450 pasien	Penyakit sistemik yang berdampak buruk terhadap status periodontal tercantum dalam keparahan yang menurun: diabetes melitus+kardiovaskular> diabetes melitus> penyakit kardiovaskular> gangguan tulang/sendai> gangguan ginjal> hipertensi> penyakit hati> gangguan pencernaan> masalah pernapasan. Dalam hal periodontitis, 37% populasi mengalami periodontitis ringan, 28% mengalami periodontitis agresif, 27% menderita periodontitis sedang sedangkan 8% menderita gingivitis.	Hasil penelitian menunjukkan hubungan antara penyakit sistemik dan perkembangan periodontitis berat. Ini menyiratkan bahwa peningkatan kesehatan mulut dapat mengarah pada perbaikan kesehatan sistemik yang akan mengarah pada kualitas hidup yang lebih baik bagi pasien. Oleh karena itu kami merekomendasikan kolaborasi antara dokter gigi dan dokter medis melalui fokus pada pencegahan dan perawatan oral serta sistemik kesehatan dapat tercapai.
7.	Sharrad AA, Said KN, Farook FF, Shafik S, Al-Shamman K. (Saudi Arabia)	Awareness of the Relationship between Systemic and Periodontal Disease among Physicians and	2019	Dentistry Journal	Studi cross-sectional	Penelitian ini menggunakan sampel dari dua grup yang di pilih antara dokter (484)	Sebanyak 134 (21,5%) dari dokter yang diidentifikasi dan 485 (78%) dari dokter gigi yang diidentifikasi berpartisipasi dalam penelitian ini. Lebih dari setengahnya peserta (52,1% dokter dan 67,5% dokter gigi) sepakat bahwa ada hubungan antara penyakit periodontal dan DM, CVD dan APO. Dokter gigi memiliki tingkat kesadaran yang lebih tinggi secara statistic	Dalam keterbatasan penelitian ini, kami menyimpulkan bahwa kesadaran dokter dan dokter gigi mengenai hubungan antara penyakit periodontal dan penyakit sistemik (DM, CVD, APO) umumnya rendah. Oleh karena itu,

		Dentists in Saudi Arabia and Kuwait: Cross-sectional study.				dan dokter gigi (134) di Kuwait	dibandingkan dengan dokter. Temuan terkait mengenai kesadaran sub kelompok dokter gigi mengenai hubungan periodontitis dengan penyakit sistemik, secara signifikan lebih cenderung memiliki tingkat pengetahuan yang baik.	peningkatan kolaborasi antara penyedia layanan kesehatan medis dan gigi direkomendasikan
8.	Umeizu DK, Iwuala SO, Ozoh OB, Ekek EO, Umeizu D. (Nigeria)	Periodontal Systemic Interaction: Perception, Attitudes And Practices Among Medical Doctors In Nigeria.	2015	Journal of the West African College of Surgeons.	Penelitian deskriptif dengan studi crosssectional	236 dokter yang berpartisipasi	Dengan total 236 dokter yang berpartisipasi dengan umur rata-rata 35.8 (\pm 4.8) tahun, laki-laki menjadi dominan (62.7%). Beberapa dokter (42.1%) mengetahui bahwa plak dental ialah penyebab utama dari penyakit periodontal, sementara 16.5% sadar akan perdarahan pada gusi ialah tanda awal terjadinya penyakit periodontal. Dokter perempuan menunjukkan pengetahuan yang lebih baik dibandingkan laki-laki ($p= 0.044$). Sebagian besar sadar akan hubungan antara penyakit periodontal dengan penyakit kronis hati (88.6%) dan diabetes (86.5%). Pengetahuan tentang penyakit periodontal sebagai faktor risiko untuk stroke ialah (3.31%), kontrol glikemik yang buruk (25.4%) dan berat badan lahir rendah (14.8%). Sebagian besar dokter mempunyai perilaku yang positif terhadap	Dokter residen senior di Nigeria memiliki perilaku positif mengenai kesehatan periodontal. Tetapi memiliki pengetahuan yang rendah mengenai penyakit periodontal dan faktor risikonya sebagai penyakit sistemik, ditambah dengan kebersihan rongga mulut yang rendah dan pemeriksaan dental pada dokter gigi juga terbukti.

							<p>pasien dengan kesehatan periodontal, sementara 33.5% menilai rongga mulut pasiennya secara reguler. Semua dokter menggunakan sikat gigi dan pasta gigi untuk membersihkan gigi mereka, sementara 43.2% membersihkan giginya dua kali sehari. Hanya 16.5% menggunakan dental flossing secara berkala dan hal tersebut berhubungan dengan pengetahuan penyakit periodontal yang tinggi ($p < 0.001$) dan skor perilaku yang tinggi ($p = 0.005$).</p>	
9.	Alexia V, Chloe V, Pierre B, Sara LD. (Prancis)	Periodontal Diseases And Systemic Disorders: What Do Our Doctors Know? A General Practitioner's Survey Conducted In Southern France.	2017	Journal of Evidence-Based Dental Practice.	Penelitian deskriptif	Sampelnya yaitu 2350 Dokter umum yang terdaftar di URPS France dengan memberikan kuesioner	<p>Dari keseluruhan kuesioner yang telah dibagikan, 200 kuesioner yang diisi dengan benar menunjukkan, pada sebagian besar dari dokter umum tersebut sadar akan hubungan antara penyakit periodontal dengan diabetes maupun penyakit kardiovaskular, sementara mayoritas dari mereka juga tidak sadar bahwa obesitas, penyakit pernapasan dan osteoporosis juga perlu diperhatikan. 94% dari pernyataan yang ditujukan mempertimbangkan wawasan mereka tentang penyakit periodontal yang cukup. Namun,</p>	Edukasi mengenai hubungan antara penyakit periodontal dengan penyakit sistemik harus ditingkatkan diantara dokter yang menjadi garda terdepan untuk pasien pasien penyakit sistemik yang memiliki risiko yang tinggi terhadap penyakit periodontal.

							lebih dari setengah dari dokter tersebut peduli tentang kesehatan rongga mulut pasiennya.	
10.	Dubar M, Delatre V, Moutier C, Sy K. (Prancis)	Awareness and Practice of General Practicioners towards the Oral-Systemic Disease Relationship: A regionwide survey in France	2019	Journal of Evaluation in Clinical Practice	Studi cross-sectional	253 dokter umum	Kuesioner yang telah diisi dengan lengkap oleh 253 dokter umum. Diantaranya, 75% subjek sadar akan hubungan periodontitis dan diabetes dan 53% - 59% juga sadar akan dampak dari penyakit periodontal terhadap penyakit kardiovaskular, penyakit radang usus dan infeksi saluran pernapasan. Beberapa dokter umum mengidentifikasi penyakit periodontal sebagai faktor risiko untuk rheumatoid arthritis dan penyakit Alzheimer. 74.31% dokter umum tersebut tidak pernah menanyakan kepada pasiennya mengenai kesehatan jaringan periodontalnya. Namun, riwayat penyakit periodontal dan pengalaman dari dokter itu sendiri tampaknya mempengaruhi dalam praktik medisnya untuk melakukan pemeriksaan rongga mulut.	Pengetahuan dokter umum di Paris mengenai hubungan penyakit periodontal dengan penyakit sistemik tampaknya cukup, namun berbeda dalam melakukan praktik medisnya sehari-hari. Tetapi, terjadi peningkatan pengetahuan mengenai hubungan antara penyakit periodontal dengan penyakit sistemik. Hal ini menunjukkan bahwa pentingnya untuk meningkatkan hubungan antara dokter umum dan dokter gigi.
11.	Ticoalu JP, Kepel BJ, Mintjelungan CN. (Indonesia)	Hubungan Periodontitis dengan penyakit Jantung	2016	Jurnal e-Gigi	Case control	40 pasien penyakit sistemik	Hasil analisis bivariat menggunakan uji Chi-square menunjukkan nilai $p=0,01$ ($0,01<0,05$) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara	Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di RSUP Prof. Dr. D. Kandou Manado dapat disimpulkan bahwa

		Koroner pada Pasien di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.					periodontitis dengan PJK pada pasien di RSUP Prof. Dr. D. Kandou Manado	terdapat hubungan bermakna antara periodontitis dengan penyakit jantung koroner pada pasien di RSUP Prof. Dr. D. Kandou Manado.
12.	Belinga LE, Ngan WB, Lemougoum D, Nlo'o AS, Bongue B, Ngono A, dkk. (Kamerun)	Association Between Periodontal Diseases and Cardiovascular Diseases in Cameroon.	2018	Journal of Public Health in Africa.	Prospektif observasional	558 pasien	Sampel yang terdiri dari total 558 pasien (53,9% wanita) dilibatkan dalam penelitian ini. Usia rata-rata berusia 44 ± 13 tahun (20 hingga 85). Dengan kondisi kesehatan secara keseluruhan, 161 (28,9%) memiliki penyakit kardiovaskular (CVD) dan 73 (13,1%) memiliki diabetes. Hipertensi dicatat 87,6% dari CVD. Dalam hal penyakit periodontal 431 (77,2%) pasien memiliki penyakit periodontal, kerusakan oleh penyakit periodontal ialah 347 (62,2%) gingivitis dan 84 (15%) periodontitis. Asosiasi statistik ditemukan antara CVD dan gingivitis [OR = 4,30 (1,85-10,00). P = 0,001], dan CVD dan periodontitis [OR = 2,87 (1,04-7,93); P = 0,04].	Studi ini menggaris bawah hubungan antara penyakit periodontal dan penyakit kardiovaskular. Dengan demikian, meningkatkan kesehatan mulut bias jadi diintegritaskan kedalam program pengendalian penyakit kardiovaskular dan lebih umum, penyakit kronis tidak menular, yang merupakan penyebab utama kematian global

13.	Nafilah R, Prasetya RC, Susilawati ID. (Indonesia)	Deteksi Lesi Aterosklerosis Koroner pada Model Tikus Periodontitis.	2015	Jurnal Pustaka Kesehatan	Eksperimental	12 ekor tikus	Dinding arteri kelompok periodontitis lebih tebal secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok kontrol. Disintegritas kolagen intimal, deposisi lipid, disintegrasi endotel, <i>fatty</i> emboli, ateroma, stenosis lebih banyak pada kelompok periodontitis secara signifikan ($p < 0,05$) dari pada kelompok kontrol	Periodontitis meningkatkan resiko pembentukan lesi aterosklerosis coroner yang ditandai oleh penebalan dinding arteri koroner, disintegrasi endotel, deposisi lipid, ateroma, stenosis, disintegrasi kolagen intimal dan <i>fatty</i> emboli
14.	Xu S, Song M, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. (China)	The Association between Periodontal Disease and The Risk of Myocardial Infarction: A Pooled Analysis of Observational Studies.	2016	BMC Cardiovascular Disorder.	Meta analisis	22 studi	Pasien dengan penyakit periodontal mengalami peningkatan resiko infark miokard (OR 2.02; 95% CI 1.59-2.57). Besar heterogenitas dalam estimasi risiko terungkap. Analisis subkelompok menunjukkan bahwa resiko infark miokard lebih tinggi pada pasien penyakit periodontal dalam kedua studi cross-sectional (OR 1,71; 95% CI 1,07-2,73) dan studi kasus-kontrol (OR 2,93; 95% CI 1,95-4,39), dan sedikit dalam studi kohort (OR 1,18; 95% CI 0,98-1,42). Selanjutnya, meta-analisis subkelompok berdasarkan lokasi, paparan penyakit periodontal, jumlah peserta, dan kualitas penelitian menunjukkan bahwa penyakit periodontal secara	Meta-analisis ini menunjukkan bahwa penyakit periodontal dikaitkan dengan peningkatan risiko infark miokard pada masa depan. Namun, penyebabnya hubungan antara penyakit periodontal dan infark miokard masih belum ditetapkan berdasarkan estimasi yang dikumpulkan dari studi observasional dan lebih banyak studi yang diperlukan.

							signifikan terkait dengan peningkatan risiko infark miokard.	
15.	Savira NV, Hendiani I, Komara (Indonesia)	Kondisi Periodontal Penderita Diabetes Mellitus Tipe 1.	2017	Jurnal Kedok Gigi Unpad	Deskriptif	Pasien DM	50% penderita <i>Diabetes mellitus</i> tipe I menderita gingivitis dan 50% lainnya menderita periodontitis.	Kondisi periodontal penderita diabetes mellitus tipe 1 di tiga rumah sakit di kota Bandung seluruhnya menderita penyakit gingivitis dan periodontitis.
16.	Rikawarastuti, Anggreni E, Ngatemi. (Indonesia)	Diabetes Melitus dan Tingkat Keparahan Jaringan Periodontal	2015	Jurnal kesmas Nasional	Observasional	122 pasien DM	Hasil penelitian menunjukkan proporsi penderita diabetes melitus usia > 50 tahun mengalami kerusakan jaringan periodontal yang lebih parah dibandingkan penderita diabetes melitus ≤ 50 tahun. Kelompok diabetes melitus berisiko 3,5 kali mengalami keparahan jaringan periodontal dibandingkan kelompok nondiabetes melitus, OR = 3,505 (1,609 – 7,634), nilai p = 0,002. Kelompok diabetes melitus tidak terkontrol berisiko 2,5 kali mengalami keparahan jaringan periodontal dibandingkan kelompok diabetes melitus terkontrol, nilai OR = 2,514 (0,892 – 7,085), nilai p = 0,12 disebabkan ukuran sampel terlalu kecil. Penderita diabetes melitus lebih	Penderita diabetes melitus lebih berisiko mengalami keparahan jaringan periodontal dibandingkan dengan nondiabetes melitus. Sedangkan kelompok diabetes melitus tidak terkontrol memiliki risiko yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok diabetes melitus terkontrol.

							berisiko mengalami keparahan jaringan periodontal dibandingkan dengan nondiabetes melitus. Pada diabetes melitus tidak terkendali, risiko penyakit periodontal semakin tinggi.	
17.	Majumder MI, Ahmed T, Harum M, Al Amin M. (Bangladesh)	Association of Osteoporosis with Periodontal Disease.	2015	International Journal of Current Research.	Observasional	100 pasien	Diantara 100 sampel yang dikumpulkan umur rata-rata 58,91 (± 8.02) tahun. Terdapat korelasi yang negative antara kedalaman probing dan BMD (r-values -0.61 & $p < 0.001$) untuk tulang leher dan (r-values -0.55, $p < 0.001$) untuk tulang belakang lumbar signifikan secara statistik. Studi ini juga melihat T-score tulang leher dan tulang belakang lumbar secara statistic signifikan berhubungan dengan kehilangan gigi, [-3.91 (± 0.58) dan -3.41 (± 0.43) secara respektif ($p < 0.001$)]. Terdapat korelasi negatof antara kehilangan perlekatan secara klinis dengan BMD tulang leher dan tulang belakang lumbar (r-values -0.66, $p < 0.001$) dan (r-values -0.55, $p < 0.001$) secara respektif.	Terdapat korelasi yang signifikan antara kedalaman probing, kehilangan gigi dan kehilangan perlekatan dengan osteoporosis. Osteoporosis merupakan factor risiko untuk penyakit periodontal dan perkembangannya.
18.	Rieuwpassa IE, Fitri N. (Indonesia)	Hubungan Rendahnya	2016	Jurnal Kedok	Cross sectional	33 orang	Hasil penelitian terlihat bahwa tingkat rendahnya BMD terhadap	Secara umum rendahnya Bone Mineral Density

		Bone Mineral Density dengan Status Periodontal dan Kehilangan Gigi.		Gigi Unhas			status periodontal menunjukkan hasil yang signifikan ($p=0,005$). Besarnya tingkat resorpsi tulang terjadi lebih besar pada RB dibandingkan pada RA. Namun, kadar kalsium serum menunjukkan hasil yang tidak signifikan pada rendahnya BMD ($p>0,005$). Selain itu, tidak diperoleh hasil statistik yang signifikan antara rendahnya BMD dengan kehilangan gigi ($p>0,005$).	memiliki hubungan yang bermakna dengan status keparahan jaringan periodontal, sedangkan secara umum rendahnya BMD tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kehilangan gigi.
19.	Sukarman, Adriyoso H, Anggi. (Indonesia)	Hubungan Pneumonia dengan Terjadinya Penyakit Periodontal pada Pasien Rawat Inap dan Rawat Jalan di Rumah Sakit Moehammad Hoesin & Rumah Sakit AK Gani Palembang.	2015	Jurnal Kesehatan	Cross sectional	60 orang	Hasil penelitian menunjukkan bahwa adari uji statistic Chi-square didapat $X^2_{hitung} (38.571) > X^2_{tabel} (3.841)$ dengan P-value 0,000 maka berarti terdapat hubungan yang signifikan antara pneumonia dengan terjadinya penyakit periodontal.	Individu yang mengalami pneumonia memiliki factor resiko yang lebih besar untuk penyakit periodontal daripada individu yang tidak mengalami pneumonia. Penyuluhan dibutuhkan untuk memberikan pengetahuan kepada pasien pneumonia untuk mencegah terjadinya penyakit periodontal dengan oral hygiene yang baik.
20.	Si Y, Fan H, Song Y, Zhou X, Zhang J, Wang Z. (China)	Association Between Periodontitis	2012	Journal Periodontology	Case control	581 kasus COPD	Peserta dengan COPD yang lebih parah lebih banyak kemungkinan memiliki penyakit periodontal yang	Studi ini menemukan hubungan yang kuat antara periodontitis dan COPD,

		and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Chinese Population					<p>parah. PD, AL, PI, kehilangan tulang alveolar, dan jumlah gigi berhubungan signifikan dengan semua tahap COPD (semua $P < 0,001$). Ketika dibandingkan ke kontrol (BODE = 0), peserta dengan skor BODE lebih tinggi memiliki AL yang lebih tinggi secara signifikan ($P < 0,001$), BI ($P = 0,027$), PI ($P < 0,001$), kehilangan tulang alveolar ($P < 0,001$), dan jumlah gigi ($P < 0,001$). PI tampaknya merupakan factor periodontal utama yang berhubungan dengan kesehatan untuk COPD, dengan rasio odds (OR) = 9,01 (95% CI = 3,98 hingga 20,4) pada seluruh populasi penelitian OR = 8.28 (95% CI = 2.36 hingga 29.0), OR = 5.89 (95% CI = 2.64 hingga 13.1), dan OR = 2.46 (95% CI = 1.47 hingga 4.10) untuk arus masing-masing perokok dan bukan perokok.</p>	<p>dan PI terlihat sebagai factor utama periodontal dalam memprediksi COPD pada remaja di China.</p>
21.	Vahabi S, Kavousinejad S, Ranjbar G, Ghasemi A, Alirezai F. (Iran)	Relationship between Periodontal Disease and Alzheimer- A Review.	2018	Journal Oral Hygiene and Helath.	Literature review	3 artikel	<p>Penyakit periodontal memengaruhi Alzheimer melalui berbagai mekanisme. Molekul inflamasi periodontal karena patogen periodontal menyebabkan peradangan otak yang terkait dengan Alzheimer, P. gingivalis</p>	<p>Pentingnya gaya hidup dan fakta bahwa penyakit Alzheimer dan penyakit periodontal memiliki dampak serius antara keduanya. Melakukan</p>

							<p>khususnya menyebabkan demensia dengan menembus ke dalam SSP. Kekurangan vitamin B12 telah dikaitkan dengan kognitif gangguan juga.</p>	<p>penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi hubungan dan jalur biologis penyakitnya.</p>
22.	<p>Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovise M, Diego S, Filiberto M, dkk. (Itali)</p>	<p>The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in The Onset and Progression of Alzheimer's Disease</p>	2020	Journal of Clinical Medicine.	Systematic review	Artikel	<p>Hipotesis yang disarankan oleh penulis dan dikonfirmasi oleh literatur adalah bahwa beban bakteri dan proses inflamasi terkait dengan penyakit periodontal bias mengintensifkan peradangan pada tingkat sistem saraf pusat, mendukung terjadinya penyakit. Analisis literatur menyoroti bagaimana penyakit periodontal dapat berkontribusi secara langsung lingkungan inflamasi perifer dengan pengenalan patogen periodontal atau tidak langsung bakteri dan sitokin proinflamasi yang diproduksi secara lokal pada tingkat periodontal setelah bakteri kolonisasi periodontal.</p>	<p>Pencegahan dan pengobatan periodontitis dapat mengurangi profil risiko pasien terhadap perkembangan penyakit Alzheimer, kan ada bukti bahwa infeksi perifer akan membutuhkan perhatian yang lebih besar. Kesimpulannya, hari ini bukti tampaknya mengusulkan kemungkinan hubungan antara periodontitis dan neurodegenerative penyakit, terutama penyakit Alzheimer</p>
23.	<p>Gesase N, Rius JM, Llobert LB, Soler EL, Mahande MJ, Masenga G. (Afrika)</p>	<p>The Association between Periodontal Disease and</p>	2018	African Health Science	Cross sectional	Pasien usia 18046 yhn	<p>Prevalensi penyakit periodontal adalah 14,2%. Penyakit periodontal secara signifikan dikaitkan dengan peluang yang lebih tinggi pre-eclampsia [Odds Ratio yang</p>	<p>Penyakit periodontal ibu merupakan indikator risiko independen potensial untuk pre-eclampsia, berat lahir rendah, dan kelahiran</p>

		Adverse Pregnancy Outcomes in Northern Tanzania: a cross sectional study.					disesuaikan 95% Confidence Interval (aOR = 4.12; 95% CI: 2.20-7.90)], berat lahir rendah (aOR = 2.41; 95% - CI: 1,34-4,33) dan kelahiran prematur (AOR = 2,32; 95% CI: 1,33-4,27). Tidak ada hubungan yang signifikan antara penyakit periodontal dan ketuban pecah prematur (aORs 1,83; 95% CI: 0,75-4,21) dan eklampsia (3,71; 95% CI: 0,80-17,13).	prematur. Penilaian dan terapi periodontal harus menjadi bagian dari perawatan antenatal preventif yang diberikan kepada wanita di negara berkembang
24.	Usin MM, Tabares SM, Parodi RJ, Sembaj A. (Argentina)	Periodontal Conditions During The Pregnancy Associated with Periodontal	2013	Journal of Investigative and Clinical Dentistry.	Cross sectional	150 wanita hamil	Hubungan yang signifikan secara statistik diamati ($P < 0,01$) antara <i>P. gingivalis</i> dan <i>T. forsythia</i> , antara <i>P. gingivalis</i> dan <i>T. denticola</i> , dan antara <i>T. forsythia</i> dan <i>T. denticola</i> . Umur diamati menjadi faktor risiko dalam perkembangan periodontitis moderat (rasio odds [OR] = 4,92, interval kepercayaan 95% [CI] = 1,1-21,3, $P = 0,0328$). Usia dikaitkan secara signifikan dengan peningkatan kedalaman poket dan indeks plak (OR = 6.36, 95% CI = 1.8–22.2, $P = 0,0037$). Pada wanita hamil, kehadiran <i>P. gingivalis</i> ditemukan meningkatkan risiko mengembangkan tingkat perlekatan klinis 5 mm.	Prevalensi yang tinggi <i>P. gingivalis</i> pada wanita hamil, terutama kombinasi dengan <i>T. forsythia</i> dan <i>T. denticola</i> , dikaitkan dengan peningkatan risiko mengembangkan periodontitis sedang, dan hubungan itu lebih banyak ditandai pada wanita hamil berusia 30 tahun atau lebih.

Tabel 3.5.2 Distribusi artikel berdasarkan karakteristik artikel (n=10)

	Kategori	Jumlah Artikel (n)	Frekuensi (%)
Negara	Albania	1	4.17%
	Turki	1	4.17%
	Malaysia	1	4.17%
	Fiji	1	4.17%
	Republik Arab Suriah	1	4.17%
	Pakistan	1	4.17%
	Saudi Arabia	1	4.17%
	Nigeria	1	4.17%
	Prancis	2	8.33%
	Indonesia	6	25%
	China	2	8.33%
	Kamerun	1	4.17%
	Bangladesh	1	4.17%
	Iran	1	4.17%
	Afrika	1	4.17%
	Argentina	1	4.17%
Itali	1	4.17%	
Tahun	2012	1	4.17% %
	2013	2	8.33%
	2014	1	4.17%
	2015	5	20.83%
	2016	4	16.67% %
	2017	3	12.5%
	2018	4	16.67%
	2019	3	12.5%
	2020	1	4.17%
	Desain Penelitian	Deskriptif	5
Retrospektif record review		4	16.67%
Cross-sectional		11	45.83%
Meta analisis		1	4.17%
Case control		2	8.33%
Eksperimenral		1	4.17%
Hasil	Berhubungan	24	100%
	Tidak berhubungan	0	0