

Chronic periodontitis as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease

Periodontitis kronis sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular aterosklerosis

Tira Nurfaizah, A. Mardiana Adam

Departemen Periodonsia

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

Corresponding author: Tira Nurfaizah, e-mail: nurfaizahtira97@gmail.com

ABSTRACT

Recent studies implicate exposure to systemic conditions involving chronic inflammation, including chronic periodontitis, in the etiology of atherosclerosis. Periodontal disease is a very common disorder affecting the global population. This study briefly describes chronic periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease in atherosclerosis based on existing literature. Ten articles from various electronic databases and manual searches were reviewed that updated the epidemiologic evidence of a significant association between periodontitis and arterosclerosis, mechanistic relationships and the impact of periodontal therapy on cardiovascular. The review also focused on the potential risks and complications of periodontal therapy on antithrombotic therapy. It is concluded that in both diseases multiple systemic inflammatory mechanisms including elevated levels of inflammatory mediators, lipids, and hemostatic and thrombotic factors occur, thus there appears to be an association between chronic periodontitis on the one hand and atherosclerotic disease on the other.

Key words: arterosclerosis, inflammation, cardiovascular disease, chronic periodontitis, periodontal therapy

ABSTRAK

Studi terbaru mengimplikasikan paparan kondisi sistemik yang melibatkan peradangan kronis, termasuk periodontitis kronis, dalam etiologi aterosklerosis. Penyakit periodontal adalah gangguan yang sangat umum memengaruhi populasi global. Penelitian ini menjelaskan secara singkat mengenai periodontitis kronis sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular arterosklerosis berdasarkan pustaka yang ada. Sepuluh artikel dari berbagai database elektronik dan pencarian manual dikaji telah membarui bukti epidemiologi hubungan yang signifikan antara periodontitis dan arterosklerosis, hubungan mekanistik dan dampak terapi periodontal pada kardiovaskular. Tinjauan ini juga berfokus pada potensi risiko dan komplikasi terapi periodontal pada terapi antitrombotik. Disimpulkan bahwa pada kedua penyakit ini terjadi beberapa mekanisme inflamasi sistemik termasuk peningkatan kadar mediator inflamasi, lipid, dan faktor hemostatik dan trombotik, sehingga tampak ada hubungan antara periodontitis kronis di satu sisi dan penyakit aterosklerosis di sisi lain.

Kata kunci: arterosklerosis, inflamasi, penyakit kardiovaskular, periodontitis kronis, terapi periodontal

Received: 20 April 2022

Accepted: 2 December 2022

Published: 1 April 2023

PENDAHULUAN

Atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) adalah penyakit yang memengaruhi jantung dan pembuluh darah, termasuk penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular dan arteri perifer lainnya, gagal jantung kongestif, penyakit jantung karotis, dan aneurisma. Beberapa ACVD mencakup dua kondisi utama yaitu penyakit jantung iskemik, dan penyakit serebrovaskular yang masing-masing dianggap sebagai penyebab kematian pertama dan ketiga. ACVD adalah proses kronis, dengan perjalanan progresif selama bertahun-tahun, tetapi dapat menyebabkan kejadian klinis akut, termasuk sindrom koroner akut, infark miokard, dan stroke.¹⁻³

Penyakit kardiovaskular ini merupakan penyakit yang umum dan kompleks, terutama pada individu yang berusia di atas 50 tahun; tingkat morbiditas, kecacatan, dan kematiannya relatif tinggi, dan merupakan ancaman serius bagi kesehatan manusia.² Penyakit kardiovaskular disebabkan oleh faktor keturunan, lingkungan, dan interaksinya. Faktor risiko konvensional untuk penyakit kardiovaskular terutama adalah faktor risiko gaya hidup, termasuk merokok, gangguan metabolisme lipid, hipertensi, dan perubahan metabolisme glukosa, yang semuanya dapat diperbaiki dengan perbaikan gaya hidup. Sa-

at ini, studi genetik telah menemukan berbagai gen kerentanan penyakit kardiovaskuler. Karena pengetahuan tentang penyakit kardiovaskuler terus meningkat, beberapa penyakit infeksi, inflamasi, dan kekebalan kronis seperti periodontitis ditemukan terkait dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskuler yang merugikan secara signifikan.^{4,5}

Penyakit periodontal (PP) adalah penyakit inflamasi sebagai respon terhadap kelompok bakteri tertentu dan ditandai oleh interaksi biofilm *host* yang kompleks.⁶ Menurut WHO, bentuk parah dari periodontitis menyebabkan kehilangan gigi pada sekitar 5-15% populasi di seluruh dunia, dan dianggap sebagai penyakit keenam yang paling umum memengaruhi manusia.⁷ Infeksi periodontal juga terkait dengan pola risiko beberapa penyakit sistemik seperti penyakit kardiovaskuler atau artritis reumatoid.⁸ Periodontitis adalah peradangan progresif yang menyebabkan kerusakan jaringan pendukung dan kehilangan tulang alveolar, akibat dari racun yang dihasilkan bakteri dan reaksi inflamasi gingiva.⁹ Saat ini, tersedia pustaka yang memungkinkan penafsiran periodontitis sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner aterosklerosis.

Literatur review ditujukan untuk menjelaskan hu-

bugan periodontitis kronis sebagai faktor risikopenyakit kardiovaskular aterosklerosis.

TINJAUAN PUSTAKA

Hipotesis awal tentang perkembangan aterosklerosis tidak memasukkan inflamasi sebagai faktor utama patogenesis. Salah satu hipotesis diasumsikan bahwa perubahan endotelium sebagai akibat dari kerusakan mekanis dengan kontaminasi oleh racun, ion logam, dan radikal bebas mengarah pada pembentukan lempeng aterosklerotik.¹⁰⁻¹³ Hipotesis lain mengasumsikan bahwa lipoprotein densitas rendah menyebabkan aterogenesis, diangkut oleh endotel ke intima, lokasi mereka mengoksidasi dan bertindak sebagai *chemoattractant* monosit/makrofag, yang mengarah ke pembentukan sel busa.¹⁴⁻¹⁶ Hiperkolesterolemia dianggap sebagai salah satu pemicu utama aterosklerosis. Peningkatan level kolesterol plasma mengakibatkan perubahan permeabilitas endotel arteri yang memungkinkan migrasi lipid,¹⁷ terutama partikel *low-density lipoprotein* (LDL) menyebabkan aterosklerosis, *spheroidal lipid* yang kaya kolesterol, diselimuti lapisan fosfolipid dengan protein B apolipo yang meliuk-liuk melalui daerah ekuatornya, mengangkut kolesterol yang tidak larut dalam air melalui darah. Proses ini meningkatkan akumulasi kolesterol intrasel masif melalui ekspresi reseptor (A, B1, CD36, CD68), untuk fosfatidilserin dan LDL teroksidasi oleh makrofag, yang mengikat lipoprotein asli dan termodifikasi serta fosfolipid anionik. Konstituen partikel LDL teroksidasi dapat menginduksi peradangan dan memberikan neoepitop yang merangsang imunitas humoral dan adaptif.^{18,19}

Dalam beberapa tahun terakhir, telah ditunjukkan bahwa aterosklerosis dimulai sebagai reaksi inflamasi terhadap sel-sel endotel dan komponen lain dari dinding arteri. Daerah peradangan menarik akumulasi makrofag, limfosit T dan B, dan sel mast. Aterosklerosis adalah penyakit multifaktor; penelitian terbaru mengimplikasikan infeksi, peradangan lokal dan atau sistemik, dan mungkin autoimunitas sebagai patogenesis aterosklerosis.²⁰ Beberapa faktor risiko aterosklerosis adalah lipoprotein (hiperkolesterolemia), predisposisi genetik, hipertensi, merokok, obesitas, dan diabetes. Studi epidemiologi lebih lanjut menunjukkan bahwa infeksi oleh berbagai jenis bakteri, termasuk yang periodontopatik (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) dan adanya produk bakteri ini (LPS, *heat shock protein*) dalam serum berkontribusi pada perkembangan aterosklerosis.^{21,22}

PEMBAHASAN

Hubungan periodontitis dan ACVD

Periodontitis telah terbukti meningkatkan risiko kejadian ACVD, seperti serangan jantung atau stroke, ter-

lepas dari faktor risiko kardiovaskuler lainnya.²³ Periodontitis dan penyakit kardiovaskuler memiliki etiologi dan genetika yang kompleks dan beberapa faktor risiko yang sama, antara lain merokok, usia, diabetes).²⁴ Penelitian menunjukkan bahwa inflamasi memainkan peran penting dalam patogenesis kedua penyakit,²⁵ sehingga PP berhubungan dengan peningkatan inflamasi sistemik.^{26,27} Ada berbagai pendapat tentang PP yang menginduksi penyakit kardiovaskuler melalui mekanisme *direct* atau *indirect* dari bakteri di mulut. Pada awalnya, bakteri seperti *Streptococcus sanguinis* dan *P. gingivalis* menginduksi agregasi platelet dan menyebabkan pembentukan trombus.²⁸ Antibodi terhadap organisme periodontal terlokalisasi di jantung dan serangkaian peristiwa yang disebabkan oleh sel T yang disintesis menginduksi aktivasi komplemen dan memicu serangan jantung. Pada individu dengan periodontitis parah, satu atau beberapa patogen periodontal ditemukan di dalam atheroma. Serangkaian penelitian, mulai dari kultur sel, riset hewan praklinis hingga penelitian klinis manusia dan uji coba intervensi, telah dilakukan untuk mengevaluasi apakah ada hubungan kausal antara kedua penyakit.^{28,29}

Secara klinis, sangat sulit untuk menemukan agen penyebab aterosklerosis. Pertama, infeksi endotel biasanya berkembang tanpa gejala, berpotensi menutupi agen pemicu. Kedua, beberapa faktor dapat menyebabkan respon inflamasi yang umum seperti lesi aterosklerotik; faktor-faktor ini dapat muncul bersamaan, yang berikutnya merumitkan identifikasi faktor penyebab.^{30,31} Penjelasan yang paling mungkin tentang bagaimana periodontitis memengaruhi ACVD adalah bakteri periodontal dan produknya seperti endotoksin, dari poket periodontal memasuki sirkulasi dan memprovokasi fase akut dan respon inflamasi selanjutnya. Mediator yang diproduksi sebagai bagian dari respon host ini kemudian mendorong perkembangan, pematangan dan ketidakstabilan lesi lemak (atheroma) di arteri, meningkatkan risiko efek samping ACVD. Penelitian menunjukkan bahwa kemungkinan bakteri periodontal memasuki aliran darah setelah mengunyah, menyikat gigi, *flossing* atau skeling tergantung pada kesehatan periodontal pasien. Bakteriemia lebih sering terjadi dan melibatkan lebih banyak bakteri, termasuk patogen periodontal, pada penderita periodontitis, dibandingkan dengan pasien yang memiliki gingivitis atau *oral hygiene* yang baik.³²

Spesies bakteri mulut yang berbeda telah diidentifikasi dalam jaringan atheroma, menargetkan DNA, RNA, atau antigen. Ada beberapa bukti yang menyimpulkan bahwa patogen periodontal dapat mencapai tempat yang terinfeksi.^{33,34} Peneliti menemukan *P. gingivalis* hidup dan *A. actinomycetemcomitans* dalam jaringan atheromatosa dan sampel atheroma yang dikultur, dengan makrofag mampu mengisolasi *P. gingivalis* pada plat kultur.^{35,36}

Tabel 1 Penelitian hubungan Periodontitis kronis sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular aterosklerosis

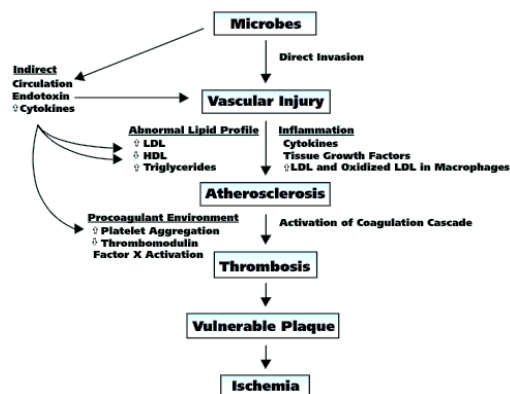
No	Penulis, Judul	Subjek	Metode	Sampel	Hasil Penelitian
1	Cotic J, dkk (2017) ¹ Oral health and systemic inflammatory, cardiac and nitroxid biomarkers in hemodialysis patients.	Pasien yang menjalani pemeriksaan dialisis darah (N = 111)	Level sCD40 L & MCP 1 dikuantifikasi menggunakan ELISA, PI, GI, PPD, CAL Kontrol: GI < 1, PPD < 3mm, CAL=0 Kasus: pasien dengan dua atau lebih daerah interproksimal dengan CAL 6 mm, tidak pada gigi yang sama, dan satu atau lebih daerah interproksimal dengan PD 5 mm	• Sampel darah • <i>gingival crevicular fluid</i> (GCF)	• Pada kasus periodontitis, kadar sCD40 L berkorelasi kuat dengan kadar MCP-1 pada GCF dan serum sebelum dan 6 minggu setelah SRP • Hasilnya menunjukkan potensi manfaat dari tingkat kebersihan mulut yang baik pada kesehatan jantung
2	Gupta M, dkk (2015) ² Role of cardiovascular disease markers in periodontal infection: understanding the risk.	•Kelompok kontrol sehat (N = 15) •Pasien severe periodontitis (N = 30)	•Tingkat CRP ditentukan oleh uji sensitivitas tinggi imunometrik chemiluminescent •TnT diukur dengan uji elektrokimia •Konsentrasi NOx diukur dengan uji kolorimetri non enzimatis Kadar serum IgA dan IgG hingga Aa dan Pg ditentukan dengan ELISA •DMF, API, SBI, dan CPITN	Sampel darah	Tingkat CRP dan TnT lebih tinggi pada pasien edentulous, menunjukkan perlunya perawatan gigi untuk mempertahankan gigi selama mungkin
3	Pinho MM, dkk, (2013) ³ Periodontitis and atherosclerosis: an observational study.	Pasien menerima <i>scan duplex</i> karotid (N=50)	•Kelompok uji: IMT>1 mm atau adanya plak aterosklerotik karotis •Kelompok kontrol: IMT<1 mm dan tidak adanya plak aterosklerotik •Evaluasi periodontal: CAL	Sampel darah	Studi ini menunjukkan hubungan antara keparahan periodontitis dan aterosklerosis karotis, bahwa penyakit periodontal merupakan indikator risiko penyakit aterosklerotik.
4	Gita B, dkk (2012) ⁴ Are lipid profiles true surrogate biomarkers of coronary heart disease in periodontitis patients? A case-control study in a South Indian population.	•Kontrol, pasien dengan periodonsium sehat (N= 30) •Kasus, pasien dengan PPD 5 mm (N = 30)	•Lipid dinilai dengan kalorimetri enzimatis homogen •OHIS, PPD, CAL, FI, Indeks mobilitas, dan OPG untuk menilai tingkat tulang	Sampel darah	Tidak ada hubungan antara kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida dengan penyakit periodontal
5	Pedroso JdF, dkk (2019) ⁵ Influence of periodontal disease on cardiovascular markers in DM patients.	•Kelompok 1 penderita DM dengan periodontitis (N=24) •Kelompok 2: pasien DM dengan gingivitis (N=24)	•Glikemia, A1c, kolesterol total, HDL-c, LDL-c, trigliserida, hs-CRP, dan oxLDL ditentukan dengan kit assay protein bicinchoninic acid (BCA) dan teknik Z-Scan untuk LDL-c •PPD, CAL, BOP, PI, dan GR •CAL>3mm dalam dua gigi yang tidak bersebelahan dan CAL≥5mm dalam 30% atau lebih dari gigi yang ada setidaknya ada 20 gigi	Sampel darah	•Tingkat hs-CRP di Grup 1 menunjukkan penurunan yang signifikan setelah 12 bulan. •Perawatan periodontal meningkatkan kualitas LDL-c pada kedua kelompok. •Terapi periodontal dapat membantu dengan kontrol dan pencegahan hiperglikemia dan prekursor penyakit kardiovaskular

dilanjutkan...

Review

lanjutan...				
6	Saffi MAL, dkk, (2018) ⁶ Periodontal therapy and endothelial function in coronary artery disease: a randomized controlled trial	Pasien dengan penyakit koroner stabil dan severe periodontitis (N = 69)	- Kelompok 1: melakukan perawatan periodontal berkala - Kelompok 2: melakukan perawatan periodontal saat diteliti	Fungsi endotel (pelebaran yang dimediasi aliran a.brakialis) dan konsentrasi protein inflamasi endotel dalam serum pada kelompok. margin
7	Jornet PL, dkk, (2012) ⁷ Measurement of atherosclerosis markers in patients with periodontitis: a case control study.	- Pasien dengan periodontitis (N = 30) - Pasien tanpa periodontitis (N=30)	- IMT pasien diperiksa dengan ultrasound - Glukosa, trigliserida, kolesterol HDL, kolesterol LDL, kolesterol serum total, protein C-reaktif (CRP), dan hemoglobin terglikasi (HbA1c) diukur dalam serum	Serum Tingkat keparahan periodontitis terlihat mempengaruhi keberadaan plak aterosklerosis
8	Boyapati R, dkk, (2020), Mapping the link between cardiac biomarkers and chronic periodontitis: a clinico-biochemical study.(8)	- Penderita coronary artery (N=63) - Penderita periodontitis (N=32) - Kontrol: Pasien tanpa Periodontitis (N=31)	- LDL, HDL, VLDL, TC, hs-CRP, Troponin T, Troponin I, myoglobin dinilai dengan chemiluminescence immunoassay. - Identifikasi pada Periodontitis: a. BOP b. CAL $\geq$ 1 situs c. Setidaknya 20 gigi alamii d. Setidaknya dua situs dengan PPD > 3 mm	Sampel darah - Pasien dalam kelompok uji menunjukkan korelasi yang signifikan dan positif antara TC, VLDL, hs-CRP, Troponin T dan parameter periodontal - Pencegahan perkembangan periodontitis berpotensi mengurangi risiko masalah kardiovaskular
9	Wojtkowska A, dkk, (2021), The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case control study.(9)	Pasien dengan infark miokard akut (N = 71)	- Morfologi darah, sensitivitas tinggi CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, troponin I, creatine kinase myocardial band (CK-MB), brain natriuretic peptide (BNP), lipidogram, glukosa, kreatinin, glomerular filtration rate (GFR), thyroid stimulating hormone (TSH), glycated hemoglobin (HbA1c) - API, BOP, PD, dan CAL	Sampel darah - Pasien dengan infark miokard akut memiliki status periodontal yang lebih buruk dibandingkan dengan orang tanpa penyakit jantung koroner. - Tingkat keparahan penyakit periodontal yang lebih tinggi, kebersihan mulut yang lebih buruk, dan peningkatan aktivitas periodontitis menyebabkan manifestasi inflamasi sistemik yang lebih besar pada pasien dengan infark miokard akut. - Periodontitis merupakan faktor risiko infark miokard dan juga mempengaruhi derajat kerusakan ventrikel kiri pasca infark, yang berarti ada hubungan inflamasi antara kedua patogenesis ini.
10	Tikalaka E, dkk, (2021) ¹⁰ The relationship between severity of periodontitis with the degree of atherosclerosis in ischemic stroke patients.	N = 54 pasien	- Subyek adalah pasien stroke iskemik - Analisis tingkat keparahan periodontitis dengan Miller's Mobility Index (MMI) - Derajat progresi aterosklerosis dinilai dengan mengukur CIMT menggunakan perangkat ultrasound atau B mode untuk mendeteksi keberadaan dan progresi aterosklerosis.	Sampel darah Severe Periodontitis berhubungan dengan peningkatan CIMT, yang merupakan penanda aterosklerosis, faktor risiko stroke.

Dua hipotesis utama telah muncul dan menjelaskan hubungan antara penyakit; pertama, menunjukkan bahwa bakteri oral yang terlibat dalam PP dapat menginfeksi pembuluh darah atau dengan cara lain mendorong pembentukan plak dan, berikutnya, ACVD. Kedua, menyatakan bahwa inflamasi sebagai akibat dari periodontitis meningkatkan inflamasi sistemik dan stres oksidatif, yang berkontribusi dan meningkatkan inflamasi kronis yang sudah ada; dengan cara ini berkontribusi pada aterosklerosis dan CVD. Hipotesis yang muncul menunjukkan bahwa perubahan mikrobioma pada usus atau mulut, sebagai akibat dari patogen PP, dapat memengaruhi proses inflamasi dan penyakit kronis, termasuk periodontitis dan aterosklerosis. Dengan cara ini, menghubungkan mekanisme antara kedua penyakit.^{37,38}



Gambar 1 Mekanisme biologi yang menghubungkan infeksi dan penyakit periodontal dengan ACVD

DAFTAR PUSTAKA

1. Carrion J, Scisci E, Miles B, Sabino GJ. Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential. *J Immunol* 2012;189:3178–87.
2. Roth GA. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1–25.
3. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association? *Circulation* 2012;125:2520–44.
4. Stewart R, West M. Increasing evidence for an association between periodontitis and cardiovascular disease. Vol. 133, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016.p.549-51.
5. Zhou M, Dong J, Zha L, Liao Y. Causal association between periodontal diseases and cardiovascular diseases. *Genes (Basel)*. 2022; 3(1).
6. Zardawi F, Gul S, Abdulkareem A, Sha A, Yates J. Association between periodontal disease and atherosclerotic cardiovascular diseases: revisited. *Front Cardiovasc Med* 2021 15;7.
7. Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol* 2000 2012;58:10–25.
8. Oscarsson J, Johansson A. Periodontitis: from dysbiotic microbial immune response to systemic inflammation. *J Clin Med* 2019;8(10):1706.
9. Pinho MM, Faria-Almeida R, Azevedo E, Conceição Manso M, Martins L. Periodontitis and atherosclerosis: An observational study. *J Periodont Res* 2013;48(4):452–7.
10. Mlynek V, Skoczynska A. The proinflammatory activity of cadmium. *Postępy Higieny i Medycyny* 2005;59:1–8.
11. Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation* 2004;109:3196–201.
12. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138(5):S419.
13. Higashi Y, Goto C, Hidaka T. Oral infection inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2009;206:604–10.
14. Epstein SE, Zhu J, Burnett MS. Infection and atherosclerosis: potential roles of pathogen burden and molecular mimicry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1417–20.
15. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.

Sebuah studi pada tikus menunjukkan bahwa inokulasi intravena dengan *P.gingivalis* mempercepat perkembangan aterosklerotik. *P.gingivalis* mampu menginfeksi makrofag dan meningkatkan pembentukan sel busa di dinding pembuluh darah, menambah potensi lebih lanjut. Bagi *P.gingivalis* memulai atau memperburuk proses aterosklerotik. Akhirnya, penelitian in vitro menunjukkan kemampuan *S.sanguis* dan *P.gingivalis* untuk menginduksi agregasi trombosit dan hiperkoagulabilitas, menaikkan kemungkinan pembentukan trombus, yang dapat menyebabkan kejadian kardiovaskular iskemik. Bukti epidemiologi menunjukkan bahwa tingkat inflamasi sistemik merupakan prediksi adanya peningkatan penyakit kardiovaskular. Individu dengan PP memiliki peningkatan kadar penanda inflamasi sistemik, seperti protein C-reaktif dan fibrinogen, dan perawatan untuk penyakit periodontal menunjukkan penurunan tingkat inflamasi sistemik.^{39,40}

Disimpulkan bahwa ada hubungan antara periodontitis kronis dan ACVD. Studi selalu mendukung hubungan antara kesehatan mulut dan ACVD, tetapi kausalitas tidak terbukti, meskipun menunjukkan perbaikan faktor risiko kardiovaskuler setelah perawatan periodontal, meskipun periode tindak lanjut sebagian besar pendek. Bukti logis mendukung kontribusi kesehatan mulut yang baik untuk kesehatan jantung dan kesehatan secara keseluruhan meskipun pustakamasih sangat minim dan memerlukan pustaka tambahan mengenai penelitian terbaru, minimal 10 tahun terakhir.

16. Rufail ML, Schenkein HA, Koertge TE. Atherogenic lipoprotein parameters in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2007;42(6):495–502.
17. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Netherlands Heart J* 2017;25(4):231–42.
18. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1).
19. Gistera A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:368–80.
20. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. a systematic review. *ann periodontol*. 2003;8(1):38–53.
21. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J, et al. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res* 2014;2014.
22. Valtonen V. Role of infections in atherosclerosis. *Am Heart J* 2000;138(5):431–3.
23. Steinback M. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. European Federation of Periodontology [Internet]. 2013; Available from: www.perioworkshop.org
24. Kizildag A. Relationship between periodontitis and cardiovascular diseases: A literature review. *World J Stomatol* 2014; 3(1):1.
25. Pearson TA, Mensah G, Alexander R. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
26. Glurich I, Grossi S, Albin B. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:425–32.
27. Persson GR, Pettersson T, Ohlsson O. High sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32:219–24.
28. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1138–42.
29. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71:1554–60.
30. Reyes L, Herrera D, Kozarov E. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol* 2013;40(14):30–50.
31. Kerschull M, Demmer RT, Papapanou PN. “Gumbug, leave my heart alone!” epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dental Res* 2010;89:879–902.
32. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol* 2009;36:15–9.
33. Figuero E, Sanchez-Beltran M, Cuesta-Frechoso S. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. *J Periodontol* 2011;82:1469–77.
34. Serra e Silva Filho W, Casarin RC, Nicolela ELJ. Microbial diversity similarities in periodontal pockets and atheromatous plaques of cardiovascular disease patients. *PLoS One* 2014;9(10):109.
35. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(3):17–8.
36. Rafferty B, Jönsson D, Kalachikov S. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *J Intern Med* 2011;270(3):273–80.
37. Demmer RT, Desvarieux M. Periodontal infections and cardiovascular disease: The heart of the matter. Vol. 137. *J Am Dent Assoc* 2006: S14–20.
38. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. Vol. 21. *Nature Reviews Immunology*. Nature Res 2021:426–40.
39. Meyer MW, Gong K, Herzberg MC. *Streptococcus sanguis* induced platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences. *Infect Immun* 1998;66:5906–14.
40. Fong IW. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. *CMAJ* 2000; 163(1):49–56.