



UNIVERSITAS INDONESIA

**INFEKSI ENDODONTIK SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR
PENYAKIT JANTUNG KORONER ATEROSKLEROSIS**

(Kajian Epidemiologi Klinik)

DISERTASI

**MEINY FAUDAH AMIN
1506769674**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
PROGRAM DOKTOR ILMU KEDOKTERAN GIGI
JAKARTA
2020**



UNIVERSITAS INDONESIA

**INFEKSI ENDODONTIK SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR
PENYAKIT JANTUNG KORONER ATEROSKLEROSIS
(Kajian Epidemiologi Klinik)**

DISERTASI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Doktor

**MEINY FAUDAH AMIN
1506769674**

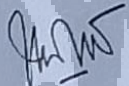
**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
PROGRAM DOKTOR ILMU KEDOKTERAN GIGI
JAKARTA
2020**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Disertasi ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar

Nama : Meiny Faudah Amin

NPM : 1506769674

Tanda Tangan : 

Tanggal : Maret 2020

HALAMAN PENGESAHAN

Disertasi ini diajukan oleh :

Nama : drg. Meiny Faudah Amin, SpKG (K)
NPM : 1506769674
Program Studi : Fakultas Kedokteran Gigi
Judul Disertasi : Infeksi Endodontik sebagai Faktor Prediktor Penyakit
Jantung Koroner Aterosklerosis. (Kajian epidemiologi klinik)

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Doktorat Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

Promotor : Prof. Dr. Benny Sjariefsjah Latief, drg., Sp.BM(K)
Kopromotor1 : Prof. Dr. Ratna Meidyawati, drg., Sp.KG (K)
Kopromotor2 : Prof. Dr. Hj. Melanie Sadono Djamil. drg., M.Biomed., Ph.D., P.B.O
Ketua Penguji : Prof. Dr. Endang Suprastiwi, drg., Sp.KG (K)
Anggota Penguji : Dr. dr. Iwan Dakota, Sp.JP (K), MARS., FACC., FESC., FICA.,
FAPSIC
Anggota Penguji : Dr. dr. Anwar Santoso, Sp.JP (K), FIHA
Anggota Penguji : Dr. Adang Bachtiar, MPH., DSc
Anggota Penguji : Dr. Anggraini Margono, drg., Sp.KG (K)

BhG
.....
Meia
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Ditetapkan di : Jakarta
Tanggal: 11 Agustus 2020

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillâhir-rahmânir-rahîm

Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji bagi Allah; Zat Yang Maha Rahman dan Maha Rahim; Zat Pencipta dan Pemilik alam semesta. Segala pujian layak terlimpah kepada-NYA, serta selawat dan salam tercurah pada junjungan kita Rasulullah SAW. Semoga kita termasuk golongan orang yang senantiasa mencintai dan memuliakannya. *Âamînn*.

Alhamdulillah Robbil 'Alamin atas berkat dan keridhoan-Nya, saya dapat menyelesaikan disertasi ini walaupun masih jauh dari sempurna. Penulisan disertasi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Doktor di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. Saya menyadari, mustahil bagi saya bahwa tanpa bantuan, bimbingan, dukungan, dorongan dari berbagai pihak dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini. Oleh karena itu, perkenankan saya, pada kesempatan ini, dengan rendah hati, ikhlas penuh rasa hormat dan penghargaan, untuk menyampaikan rasa terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Rektor Universitas Indonesia beserta Wakil Rektor periode 2014–2019 dan periode 2019–2024.
2. Rektor dan Wakil Rektor Universitas Trisakti yang telah memberikan izin dan kesempatan untuk mengikuti Program Doktor di Fakultas Ilmu Kedokteran Gigi Universitas Indonesia.
3. Prof. Dr. drg. M.F Lindawati S. Kusdhany, SpPros(K) sebagai Dekan Fakultas; beserta Wakil Dekan Bidang Pendidikan, Prof. Dr. drg. Ellyza Herda, M.Si dan Wakil Dekan Bidang Sumber Daya, Ventura dan Administrasi Umum Dr. drg. Retno Widayati, Sp.Ort(K) atas kesempatan, bantuan dan fasilitas yang diberikan kepada saya selama menempuh pendidikan Doktor.
4. Mantan Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia, Dr. drg. Yosi Kusuma Eriwati, M.Si; mantan Wakil Dekan Bidang Pendidikan, Penelitian dan Kemahasiswaan Alm. Dr. drg. Corputty Johan E. M, Sp.BM(K); mantan Wakil Dekan Bidang Sumber Daya, Ventura dan Administrasi Umum Prof. Dr. drg. Sri Lelyati, SU, Sp.Perio(K).

5. Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti, Prof. Dr. drg. Tri Erri Astoeti, M.Kes; beserta Wakil Dekan I, drg. Wiwiek Poedjiastuti, M.Kes, Sp.BM, Ph.D; Wakil Dekan II drg. Rosalina Tjandrawinata, M.Si., PhD; Wakil Dekan III drg. Abdul Gani Soulissa, M.P.H; Wakil Dekan IV Dr. drg. Wita Anggraini, M.Biomed., Sp Perio atas kesempatan, izin dan semangat yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan ini hingga selesai.
6. Prof. Dr. drg. Benny Sjariefsjah Latief, Sp.BM(K) dari Departemen Bedah Mulut FKG UI, selaku promotor yang dengan penuh perhatian, kesabaran, nasihat, motivasi, dukungan dan arahan serta semangat yang tinggi selalu diberikan selama saya menempuh pendidikan Doktor.
7. Prof. Dr. Ratna Meidyawati, drg., Sp.KG (K) dari Departemen Konservasi Gigi, selaku Kopromotor 1 dan Ketua Program Studi Pendidikan S2/Spesialis/Doktor (S3) FKG UI yang telah penuh kesabaran membimbing, mengajar, memotivasi, dan memicu untuk segera menyelesaikan segala tugas hingga akhirnya selesai Pendidikan Doktoral ini.
8. Prof. Dr. Hj. Melanie Sadono Djamil. drg., M.Biomed., P.B.O dari Departemen Biologi Oral Universitas Trisakti selaku Kopromotor 2 yang sejak awal proposal selalu sabar dan penuh kasih sayang dalam memberikan semangat dalam memotivasi, membimbing, mengajarkan serta memberi asupan akan ilmu dasar Biologi Oral yang saya belum ketahui.
9. Prof. Dr. Endang Suprastiwi, drg., Sp.KG (K), Ketua Tim Penguji dari Departemen Konservasi Gigi Universitas Indonesia, sejak awal mengikuti pendidikan ini selalu sabar telah meluangkan waktunya untuk mendampingi memberikan arahan, mengajar, membimbing, motivasi, serta semangat agar disertasi ini menjadi jauh lebih baik.
10. Dr. dr. Iwan Dakota, Sp.JP (K), MARS., FACC., FESC., FICA., FAPSIC, selaku penguji sejak awal proposal, ditengah segala kesibukannya sebagai Direktur Utama Rumah Sakit Jantung Pembuluh Darah Harapan Kita, namun selalu siap dan sabar memberikan masukan. Terima kasih yang sebesar-besarnya akan segala kesempatan yang diberikan kepada saya dapat melakukan penelitian di Rumah Sakit Jantung Pembuluh Darah Harapan Kita, juga atas fasilitas dan bantuannya sejak saya pertama kali menghadap hingga selesainya penulisan disertasi ini.

11. Dr. dr. Anwar Santoso, Sp.JP (K)., FIHA, selaku penguji, dan sejak awal mengajar dalam mata kuliah pilihan, mengurus izin etik hingga dapat melakukan penelitian di Rumah Sakit Jantung Pembuluh Darah Harapan Kita. Beliau dengan penuh kesabaran, membimbing, membuka wawasan akan ilmu yang baru bagi saya. Senantiasa memberikan arahan, bimbingan tahap demi tahap seleksi subjek kasus hingga terselesainya penelitian ini.
12. Penghargaan khusus kepada Dr. Adang Bachtiar, MPH., DSc., selaku penguji, sejak awal penyusunan proposal dengan sangat sabar membimbing, memberikan motivasi, semangat, dan nasihat. Selalu berkenan membantu segala permasalahan yang saya hadapi sejak awal hingga selesainya disertasi ini. Begitu banyak pelajaran yang telah diberikan kepada saya sehingga wawasan saya menjadi lebih terbuka.
13. Dr. Anggraini Margono, drg., Sp.KG (K), selaku penguji, mulai dari kuliah, proposal hingga ujian akhir disertasi ini, telah banyak meluangkan waktu, dengan penuh kesabaran membimbing dan memberi asupan hingga disertasi ini menjadi lebih baik.
14. drg. Rinda Utama, Alan Prawijaya terima kasih atas kerjasamanya, keakraban yang sangat menyenangkan yang terjalin selama penelitian di Poli Gigi, yang tidak akan saya lupakan. Laboratorium Patologi Klinik, dr. Adrian Gunawan, dr. Baskoro, ibu Nia Wahyuningsih, AMAK, mbak Elok dan tak lupa ibu Dr. dra. Erlin Listianingsih, M.Kes yang banyak membantu dalam kelancaran proses pemeriksaan laboratorium, serta Bapak Mardiansyah yang membantu dari data rekam medik
15. Keluarga besar Departemen Konservasi Gigi dan Departemen Bedah Mulut FKG UI yang telah memberikan saya dukungan moral selama Pendidikan di Program Doktor ini.
16. Seluruh keluarga besar Departemen Konservasi Gigi FKG USAKTI yang saya cintai dan hormati: drg. H. M. Bernard Ongki Iskandar, Sp.KG (K); Dr. drg. Eko Fibryanto, drg. Sp.KG (K); drg. Hj. Juanita Amaludin G., M.Kes., Sp.KG (K); Dr. drg. Tien Suwartini, Sp.KG (K); drg. Ade Prijanti D., Sp.KG (K)., Ph.D; drg. Wiena Widyastuti, Sp.KG(K); drg. Anastasia Elsa Prahasti, Sp.KG (K); drg. Ie Elline Istanto, Sp.KG (K); drg. Selviana Wulansari, Sp.KG (K); drg. Aryadi

- Subrata, Sp.KG (K); drg. Taufiq Ariwibowo, Sp.KG (K) yang tulus banyak membantu menggantikan sementara tugas saya selama pendidikan; drg. Dina Ratnasari, Sp.KG (K); drg. Rosita Stefani, M.M, Sp.KG; drg. Melaniwati, Sp.KG.
17. Tak lupa pula rasa terima kasih dan hormat saya sampaikan kepada Prof. Dr. Winanto, drg., Sp.KG (K); drg. Herry Sofiandi Halim, Sp.KG (K); drg. Suryo Subandoro, M.Kes; drg. Yvonne Kartika; drg. Felic Halim; drg. Harun; Almh. drg. Yanti S, M.Kes., Sp.KG; Alm. Dr. Andreas Iskandar Wahid, drg., M.Kes; Ronisman, ST.
18. Para Guru Besar dan staf pengajar di FKG USAKTI yang telah memberikan bekal ilmu, kesabaran, nasihat, semangat serta motivasinya, terima kasih yang tak terhingga saya sampaikan, khususnya Prof. Dr. Boedi Oetomo Roeslan, drg. M.Biomed., PBO; drg. J. Widijanto Sudhana, M.Kes; drg. Martha Jusily, MBA., M.Kes; drg. M. Novo Perwira Lubis, Sp.RKG(K); drg. M. Ihsan Rizal, M.Kes; Dr. Armelia Sari, drg., M.Kes., serta anak-anak bimbingan SKG, Profesi dan PPDGS.
19. Kepada teman satu angkatan dalam mengikuti kuliah di Program Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Gigi tahun 2015, Dr. Vera Julia, drg., SpBM(K), Dr. Dwi Ariawan, drg, MARS, SpBM(K), Dr. Eko Fibryanto, drg., SpKG(K), Dr. Saraventi, drg. SpProsth(K), Dr. Ciptadhi Tri Oka Binartha, drg., M.Biomed dan Nur Asmah, drg., SpKG dan saya ucapkan terima kasih atas dorongannya, kebersamaannya, dan kenangan manis ketika bersama-sama melalui masa-masa indah terutama pada semester I dan II.
20. Ibu Emy Yunara dan staf administrasi FKG UI, Bpk. Asep Rachmat Hidayat, S.I.P., M.I.Kom, selaku Kepala Perpustakaan FKG UI beserta Bpk. M. Noh dan Bpk. Suryanto atas bantuannya dan keramahannya setiap saat saya membutuhkan literatur di perpustakaan.
21. Ungkapan rasa syukur, rasa terima kasih saya sampaikan kepada seluruh keluarga besar yang saya cintai. Rasa cinta yang tidak terhingga dan terima kasih kepada kedua orang tua saya, Alm. H Noer Amin dan Almh. Hj. Nuraida. Kakak saya Arselan S. Amin dan ibu Mira TN. Mahmud; Adik saya ibu Reine Fauziah Amin dan Eka Satria Djalins. Keluarga besar Alm. H. Djamaluddin Tambam dan Almh. Hj. Ratna, Mama Nursyamsilis sebagai mertua dan kakak ipar saya Almh. Zarwini

Misbach Djalins; Almh. Tuti Muslim; Ibu Etty Djamaluddin; Almh. Emma Djamaluddin; Bpk. Djaya Djamaluddin, Bpk. Eddy Djamaluddin; Ibu Indriati Djamaluddin; Ibu Ovaltini Djamaluddin dan seluruh keponakan.

22. Rasa syukur, ucapan terima kasih yang tak terhingga dari hati yang terdalam kepada suami saya yang tercinta, Achirul Djamal yang telah memberikan izin, dan terus selalu mendampingi dengan segala pengertian, doa, kesabaran, dukungannya baik moril maupun materiil yang selalu diberikan kepada saya. Semoga dukungan yang penuh kasih sayang itu *in Shaa Allah* terbalaskan dengan selesainya program ini, menjadi istri yang lebih berbakti kepada suami tercinta.
23. Anak-anakku yang tercinta Amanda Jana Srishima Djamal, Aulia Jana Djamal, Anindya Jana Djamal. Kalian semua sumber inspirasi mama. Kalian semua yang selalu mendorong, memberikan semangat, motivasi bahkan nasihat dan sangat amat mengerti akan kondisi mama. Walaupun kakak Manda, Aulia berada jauh dari mama, namun spirit, semangat dan doanya selalu disampaikan. Kepada anakku Anindya, terima kasih banyak ya atas pengertiannya, kesabarannya atas semua bantuannya untuk mama disela kesibukan Anin sendiri. Semoga semua yang telah diberikan akan terbalaskan untuk mama, supaya menjadi ibu yang lebih baik lagi bagi kalian semua.
24. Masih banyak pihak yang telah membantu saya, yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Semoga Allah SWT memberikan pahala yang sesuai serta memberikan keberkahan atas segala bantuannya dengan penyelesaian Program Doktor dan terwujudnya disertasi ini. Permintaan maaf juga saya haturkan kepada semua pihak yang terlibat dalam penelitian ini, atas kesalahan baik yang saya sengaja maupun tidak.
25. Akhir kata, saya selamanya dan selalu bersyukur, berdoa semoga Allah SWT membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu saya dalam menyelesaikan disertasi ini dan saya memohon maaf atas segala khilaf selama proses penyusunan disertasi ini.

Jakarta, Agustus 2020

Meiny Faudah Amin

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : drg. Meiny Faudah Amin, Sp.KG (K)

NPM: 1506769674

Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran Gigi

Fakultas: Kedokteran Gigi

Jenis Karya : Disertasi

Demi kepentingan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty- Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**Infeksi Endodontik sebagai Faktor Prediktor
Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis.
(Kajian epidemiologi klinik)**

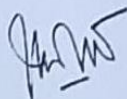
Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*data base*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya secara sadar tanpa paksaan dari pihak manapun.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : Maret 2020

Yang membuat pernyataan



(Meiny Faudah Amin)

ABSTRAK

Nama : drg. Meiny Faudah Amin, SpKG (K)
Program Studi : Fakultas Kedokteran Gigi
Judul Disertasi : Infeksi Endodontik sebagai Faktor Prediktor Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis. (Kajian epidemiologi klinik)

Background: Infeksi Endodontik dapat menjadi faktor prediktor penyakit jantung koroner (PJK) aterosklerosis. Penyakit ini terjadi karena merespon proses inflamatori akibat infeksi bakteri *Porphyromonas endodontalis*. Beberapa literatur mengatakan bahwa etiologi penyakit kardiovaskular disebabkan infeksi kronik. Diduga bakteri *Porphyromonas endodontalis* yang ada dalam Infeksi Endodontik (IE) dapat juga menjadi faktor prediktor PJK aterosklerosis. **Objective:** Mengetahui peran dan potensi IE sebagai faktor prediktor PJK aterosklerosis dan juga peran sitokin inflamatori, *IL-1 β* , *IL-6*, *hsCRP*, *TNF- α* , dalam kaitannya akan hubungan IE dan PJK aterosklerosis. **Method:** Dilakukan riset rancangan kasus kontrol dengan mengamati ada terpaparnya IE pada penderita PJK aterosklerosis. Dibagi menjadi kelompok subjek PJK aterosklerosis dengan IE sebagai kasus dan kelompok subjek bukan PJK aterosklerosis dan tanpa IE sebagai kontrol. Subjek dilihat intra oralnya terutama jaringan periapikal dan jaringan periodontal, dicatat faktor-faktor tradisional penyebab PJK serta diukur kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *hsCRP*, *TNF- α* , di dalam darah sirkulasi. Dicatat juga adanya gastritis, psoriasis, dan periodontitis. **Results:** Dianalisis dengan regresi logistik terlihat ada peran yang potensial ($p < 0,041$) Infeksi Endodontik sebagai penyebab penyakit jantung koroner aterosklerosis. *IL-1 β* , *IL-6*, dan *CRP* di dalam darah sirkulasi tidak berbeda bermakna setelah dianalisis dengan tes Mann-Whitney, walaupun median setiap kelompok variabel lebih tinggi pada kelompok kasus daripada kontrol. Hanya *TNF- α* yang berbeda bermakna ($p < 0,019$) setelah dianalisis dengan uji-t. **Conclusion:** Infeksi Endodontik mempunyai peran yang potensial menjadi faktor prediktor penyakit jantung koroner aterosklerosis dan mungkin hanya *TNF- α* yang terlibat dalam mekanisme terjadinya PJK karena IE.

ABSTRACT

Name : drg. Meiny Faudah Amin, SpKG (K)
Study Program : Faculty of Dentistry
Dissertation Title : Endodontic Infection as A Predictive Factor of Atherosclerosis
Coronary Heart Disease (Clinical Epidemiology Study)

Endodontic infection can be a predictive factor of atherosclerosis coronary heart disease (CHD). This disease occurs because it responds to the inflammatory process caused by infection of *Porphyromonas endodontalis* bacteria. Several literature state that the etiology of cardiovascular disease is caused by chronic infection. *Porphyromonas endodontalis* bacteria inside Endodontic Infection (EI) is also assumed to be a predictive factor of atherosclerosis CHD. The purpose of this research is to determine the role and potential of EI as a predictive factor of atherosclerosis CHD as well as the role of inflammatory cytokines, *IL-1 β* , *IL-6*, *hsCRP*, *TNF- α* , in relation to the relationship of EI and atherosclerosis CHD. This research used a case control design research method by observing EI exposure in atherosclerosis CHD patients. Subjects were divided into atherosclerosis CHD subjects with IE as case and non-atherosclerosis CHD subjects without IE as the control. On the subjects, their intraoral was observed, specifically the periapical tissue and periodontal tissue, the traditional factors causing CHD were recorded and the level of *IL-1 β* , *IL-6*, *hsCRP*, *TNF- α* , in circulating blood was measured. The presence of gastritis, psoriasis, and periodontitis was also recorded. The results of data analysis in this research with logistic regression showed that there was a potential role ($p < 0.041$) of endodontic infection as a cause of atherosclerosis CHD. *IL-1 β* , *IL-6*, and CRP in circulating blood do not differ significantly after being analyzed by Mann-Whitney test even though the median of each group was higher in the case than the control group. It was only *TNF- α* that was significantly different ($p < 0.019$) after being analyzed by t-test. Therefore, the researcher concludes that endodontic infection has a potential role as a predictive factor of atherosclerosis CHD and probably it is only *TNF- α* that is involved in the mechanism of CHD incidence due to IE.

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
UCAPAN TERIMA KASIH	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	ix
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	ix
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Pertanyaan Penelitian.....	6
1.3.1 .Pertanyaan Umum:.....	6
1.3.2 Pertanyaan Khusus:	6
1.4 Tujuan Penelitian	7
1.4.1 Tujuan Umum	7
1.4.2 Tujuan Khusus.....	7
1.5 Manfaat Penelitian	9
1.5.1 Bagi Institusi	9
1.5.2 Bagi Peneliti	9
1.5.3 Bagi Masyarakat.....	9
1.6 Orisinal Penelitian.....	10
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 Infeksi Endodontik.....	11
2.1.1 Pulpitis.....	14
2.1.2 Nekrosis Pulpa.....	15
2.1.3 Periodontitis Apikalis	17
2.2 Bakteri <i>Porphyromonas endodontalis</i>	19
2.2.1 Respon Seluler dan Sitokin	21
2.3 Penyakit Jantung Koroner.....	24

2.3.1 Etiologi Aterosklerosis, Penyakit Jantung Koroner	26
2.3.2 Peran inflamasi pada Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis.....	27
2.4 Kerangka Teori	28
BAB 3 KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL DAN HIPOTESIS.	35
3.1 Kerangka Konsep	35
3.2 Hipotesis.....	35
3.2.1 Hipotesis Mayor.....	35
3.2.2 Hipotesis Minor	36
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN	37
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	37
4.2 Tempat Penelitian	38
4.3 Waktu Penelitian.....	38
4.4 Populasi dan Sampel.....	38
4.4.1 Populasi	38
4.4.2 Subjek.....	39
4.4.3 Sampel.....	39
4.4.4 Besar Sampel.....	39
4.5 Alat Ukur yang digunakan.....	40
4.5.1 Kuesioner	40
4.5.2 Pemeriksaan klinik.....	40
4.4.1 Pemeriksaan Laboratorium Darah.....	41
4.6 Variabel Penelitian.....	41
4.7 Daftar Operasional Variabel.....	42
4.8 Alir Penelitian.....	45
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	49
5.1. Analisis Univariat	50
5.2. Analisis Bivariat	55
5.3. Analisis Multivariat	67
5.3.1 Model Prediksi kejadian PJK Aterosklerosis	67
BAB 6 PEMBAHASAN.....	73
6.1 Hubungan Infeksi Endodontik dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis	74
6.2 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis dengan IE dan Tanpa IE.....	75
6.3 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok Penyakit antung Koroner Aterosklerosis dengan IE dan Kelompok Kontrol.....	76
6.4 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis dengan IE dan Kelompok Kontrol Tanpa IE.....	78
6.5 Hubungan antara Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis	

Derajat Rendah lainnya dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis	78
6.4.1 Hubungan Umur dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis.....	79
6.4.2 Hubungan Jenis Kelamin dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis	79
6.4.3 Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis	80
6.4.4 Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis	82
6.4.5 Hubungan Obesitas dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis	83
6.4.6 Hubungan Merokok dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis	84
6.4.7 Hubungan Periodontitis dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis	85
6.4.8 Hubungan Gastritis dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis	86
6.4.9 Hubungan Psoriasis dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis	87
6.6 Model Prediksi Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis berdasarkan Variabel Prediktor yang berhubungan	88
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	90
7.1 Kesimpulan	90
7.1 Saran	91
DAFTARPUSTAKA	92
LAMPIRAN	102
RINGKASAN.....	160
SUMMARY.....	215
DAFTAR RIWAT HIDUP	240

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tabel bakteri yang terdeteksi di dalam saluran akar dengan kelainan	16
Gambar 2.2. Bakteri yang masuk melalui karies gigi akan terus berkembang mulai dari jaringan terkeras gigi (email), terus memasuki kamar pulpa yang terdeteksi oleh odontoblast dan sel lainnya. Saat infeksi terjadi, berbagai jalur persinyalan dimulai dan sitokin inflamasi diproduksi. Kerusakan lebih lanjut pada jaringan terjadi sebagai lanjutan dari akibat inflamasi infeksi	19
Gambar 2.3. Gambaran spesies bakteri pada infeksi endodontik primer asimtomatik dan asimtomatik dari laboratorium dengan menggunakan PCR	21
Gambar 2.4. Proses pembentukan aterosklerosis (A) dan penyempitan arteri oleh plak yang mengakibatkan aliran darah menjadi abnormal (B)	25
Gambar 2.5. Skema kerangka teori riset untuk mengetahui hubungan antara periodontitis apikalis dan penyakit jantung koroner aterosklerosis. Kemungkinan mekanismenya lewat lipopolisakarida <i>P. endodontalis</i> yang merangsang peningkatan sitokin inflamasi atau lewat infeksi langsung pada endotel vaskular. Kotak kiri menunjukkan proses penyebaran infeksi dari saluran akar sampai terjadinya periodontitis apikalis. Mekanisme berbagai sitokin inflamasi dapat dilihat dalam kotak kanan bawah.....	31
Gambar 3.1. Kerangka Konsep.....	35
Gambar 4.1. Skema dasar studi kasus -kontrol. Penelitian ini dimulai dengan mengidentifikasi subjek dengan efek (kelompok PJK aterosklerosis), dan mencari subjek dengan yang tidak mengalami efek (kelompok bukan PJK aterosklerosis) sebagai kontrol. Faktor risiko infeksi endodontik (IE) atau tanpa IE ditelusuri secara retrospektif pada kedua kelompok, kemudian dibandingkan.....	37
Gambar 4.2 Gambar tabel 2x2 menunjukkan hasil pengamatan pada studi kasus-kontrol (tanpa <i>matching</i>) dan rumus perhitungan risiko relatif yang dinyatakan dalam rasio <i>odds</i> (OR).....	38

Gambar 4.3 Alur kerja penelitian uji klinis	46
Gambar 4.4 Alir kerja penelitian uji laboratoris.....	47
Gambar 5.1 Distribusi Responden berdasarkan Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya pada Kelompok PJK Aterosklerosis dan Kontrol.....	54
Gambar 5.2 Gambaran Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Tanpa IE (sel c)	57
Gambar 5.3 Gambaran Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kontrol (sel b+d)	59
Gambar 5.4 Gambaran Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kontrol Tanpa IE (sel d)	61
Gambar 5.5 Kurva ROC dari Sitokin Inflamatori	62
Gambar 5.6 Hubungan antara Infeksi Endodontik, Sitokin Inflamatori, Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya dengan Kejadian PJK Aterosklerosis.....	65

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Perhitungan besar sampel dari setiap sitokin.....	40
Tabel 4.2 Definisi Operasional Variabel	42
Tabel 5.1 Gambaran Sitokin Inflamatori pada Kelompok PJK Aterosklerosis dan Kontrol	50
Tabel 5.2 Distribusi Responden berdasarkan Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya pada Kelompok PJK Aterosklerosis dan Kontrol	51
Tabel 5.3 Hasil Uji Normalitas Variabel Sitokin Inflamatori	55
Tabel 5.4 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Tanpa IE (sel c).....	56
Tabel 5.5 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kontrol (sel b+d).....	58
Tabel 5.6 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kontrol Tanpa IE (sel d)	60
Tabel 5.7 Hubungan antara Infeksi Endodontik, Sitokin Inflamatori, Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya dengan Kejadian PJK Aterosklerosis	63
Tabel 5.8 Variabel Independen yang masuk dalam Pemodelan Multivariat	67
Tabel 5.9 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Pertama.....	68
Tabel 5.10 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Kedua	69
Tabel 5.11 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Ketiga.....	69
Tabel 5.12 Uji Koefisien Determinasi Model Prediksi 1	70
Tabel 5.13 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Keempat	71
Tabel 5.14 Uji Koefisien Determinasi Model Prediksi 2	72

DAFTAR SINGKATAN

BMP	: <i>body mass index</i>
C5a	: Komponen 5a
CABG	: <i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
CAD	: <i>Coronary Artery Disease</i>
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	: Calcium phosphate hydroxyapatite
CFU	: <i>colony forming units</i>
CHD	: <i>coronary heart disease</i>
CTA	: <i>CT coronary angiogram</i>
dkk.	: dan kawan-kawan
DM	: Diabetes melitus
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immuno-assay</i>
hsCRP	: <i>high reactive C-reactive protein</i>
HDL	: <i>high-density lipoprotein</i>
IE.	: Infeksi Endodontik
IL-1 β	: Interleukin-1 β
IL-6	: Interleukin-6
IL-17	: Interleukin-17
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LPS	: Lipopolisakarida
M ϕ ⁺	: monosit hiperinflamatori
PA	: Periodontitis apikalis
PAD	: <i>peripheral arterial disease</i> (penyakit arteri perifer)
PAOD	: <i>peripheral artery occlusive disease</i> (penyakit arteri oklusif perifer)
PCR.	: polymerase chain reaction
<i>P. endodontalis</i>	: <i>Porphyromonas endodontalis</i>
<i>P. gingivalis</i>	: <i>Porphyromonas gingivalis</i>
PG	: Prostaglandin
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PN	: Pulpa nekrosis
PPD	: Penyakit periodontal
PVD	: <i>peripheral vascular disease</i> (penyakit vaskular perifer)
RSJPDHK	: Rumah Sakit Jantung Pembuluh Darah Harapan Kita
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor-α</i>
Th-17	: T helper 17
PSA	: Perawatan saluran akar
TGF- β	: <i>Transforming growth factor beta</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan etik	102
Lampiran 2. Lembar persetujuan	105
Lampiran 3. Kuisisioner	106
Lampiran 4. Pengambilan data klinis kasus control dan intra oral subjek	108
Lampiran 5. Lembaran permintaan pemeriksaan uji laboratorium.....	109
Lampiran 6. SOP Pengambilan darah pada RSJPDH.....	110
Lampiran 7. Alir subjek untuk uji laboratorium	114
Lampiran 8. Bahan dan alat uji laboratorium	115
Lampiran 9. Publikasi pada Jurnal Terindex <i>Scopus</i> (<i>Published in JIDMR</i>)	120
Lampiran 10. a. Hitung jumlah sampel Hi[oteisi mayor.	121
Lampiran 11. Tabel 5.1 Gambaran SI pada kelompok PJK aterosklerosis dan kelompok kontrol	123
Lampiran 12. Tabel 5.2 Distribusi Responden berdasarkan Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya pada Kelompok PJK Aterosklerosis dan Kontrol Variabel Sitokin 5Inflamatori.....	124
Lampiran 13. Tabel 5.3 Hasil Uji Normalitas Variabel Sitokin Inflamatori).....	129
Lampiran 14. Tabel 5.4 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Tanpa IE (sel c)	130
Lampiran 15. Tabel 5.5 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kontrol Tanpa IE (sel d).....	131
Lampiran 16. Gambar 5.6 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kontrol Tanpa IE (sel d).....	132
Lampiran 17. Gambar 5.6 Kurva ROC dari Sitokin Inflamatori	134
Lampiran 18. Tabel 5.7 Hubungan antara Infeksi Endodontik, Sitokin Inflamatori, Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya dengan Kejadian PJK Aterosklerosis	139
Lampiran 19. Tabel 5.9 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Pertama	154
Lampiran 20. Tabel 5.10 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Kedua Infeksi_Endodontik * PJK	155
Lampiran 21. Lampiran 21 Tabel 5.11 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Ketiga	156
Lampiran 22. Tabel 5.12 Uji Koefisien Determinasi Model Prediksi 1	157
Lampiran 23. Tabel 5.13 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Keempat	158
Lampiran 24. Tabel 5.14 Uji Koefisien Determinasi Model Prediksi 2	159

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan merupakan salah satu unsur penunjang utama dalam mempertahankan usia hidup seseorang, dan tanggung jawab tenaga yang bergerak dalam bidang medis. Rongga mulut adalah bagian dari tubuh dan merupakan pintu gerbang masuk penyakit ke dalam tubuh. Hubungan antara infeksi rongga mulut dan penyakit sistemik sudah dibuktikan oleh bangsa Assyrian sejak abad ke-17 dimana kondisi kesehatan mulut mempunyai efek terhadap tubuh. Menurut Miller, (1891) “Mulut manusia sebagai sumber infeksi”, dan William Hunter “oral sepsis penyebab dari suatu penyakit”.¹

Penyakit infeksi tidak menular dan bisa menyebabkan kematian ketika menimbulkan komplikasi, salah satunya adalah penyakit jantung. Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan salah satu penyebab utama kematian hampir di seluruh dunia.^{2,3} Penyakit ini merupakan penyebab utama dan pertama dari kematian, yakni sebesar 26,4%; angka ini empat kali lebih tinggi dari angka kematian yang disebabkan oleh kanker (6%). Data mengatakan bahwa di Indonesia satu dari empat orang meninggal karena PJK. Persentase itu semakin meningkat dari tahun ke tahun, dengan perkiraan pada tahun 2020 menjadi pembunuh pertama tersering dari seluruh kematian, yaitu 36%.⁴

Istilah coronary heart disease (CHD) bila diterjemahkan kedalam bahasa Indonesia adalah Penyakit Jantung Koroner. Namun, lazimnya dalam beberapa tulisan digunakan istilah coronary artery disease (CAD). Istilah PJK aterosklerosis digunakan untuk mengategorikan semua kondisi abnormal yang berkarakteristik disfungsi jantung dan pembuluh darah. Oleh sebab itu, pada PJK ditambahkan istilah aterosklerotik. Kelainan yang tidak termasuk dalam kondisi ini, salah satunya adalah deformasi katub jantung kongenital karena bukan penyakit arteri yang berupa peningkatan area degenerasi dan pembentukan plak akibat deposit kolesterol pada permukaan dalam arteri sehingga menyumbat aliran darah.

Secara umum prediktor kejadian PJK secara berurutan adalah usia, status diabetes, perokok, tekanan darah sistolik, tingginya kolesterol total, high-density lipoprotein (HDL) kolesterol, dan body mass index (BMI).⁵ Riset epidemiologi menunjukkan bahwa yang

berhubungan paling erat dengan aterosklerosis adalah keberadaan lipid dalam darah, tekanan darah, dan diabetes klinik.⁶ Faktor risiko lain adalah gaya hidup, obesitas, aktivitas fisik, pengaruh psikososial, dan diet. Individu yang memiliki lebih dari satu faktor risiko akan semakin besar peluangnya untuk mengidap penyakit jantung vaskular aterosklerosis. Pertambahan usia, kecanduan alkohol, ras atau etnik, pendidikan dan status sosioekonomi, serta jenis kelamin laki-laki, merupakan faktor lain yang berhubungan dengan PJK aterosklerosis.⁷ Kontributor utama pada banyak kasus PJK aterosklerosis dan serebrovaskular (strok) adalah aterosklerosis yang dampaknya berupa penyempitan arteri karena deposit kolesterol dan kalsium pada subendotel dinding pembuluh darah. Lepasnya plak aterosklerotik menghasilkan trombi yang dapat mengikuti aliran darah dan mengakibatkan infark miokardial dan strok.⁸

Tubuh manusia dewasa mengandung sekitar 10^{13} sel somatik dan 10^{14} mikroba normal atau komensal. Bakteri komensal ini berada di permukaan gigi dalam ekosistem kompleks yang disebut biofilm. Pada kondisi tertentu, beberapa spesies mikroorganisme menjadi oportunistik, menyebabkan infeksi lokal atau sistemik. Interaksi dinamis antara pejamu dan mikroorganisme patogen merupakan dasar perubahan paradigma dalam kesehatan mulut. Salah satu contoh yang sudah tercatat dengan baik adalah keterlibatan bakteri Gram-positif *Streptococcus sanguis* atau *Streptococcus oralis* pada infeksi endokarditis.^{9,10}

Penyebab utama penyakit pada pulpa ataupun periapikal (sering disebut infeksi endodontik) adalah mikroorganisme kompleks dalam rongga mulut. Melalui beberapa jalur, mikroorganisme masuk ke dalam pulpa dan kemudian menginfeksi. Selain dari jaringan keras gigi, dapat juga melalui jalur lain, di antaranya melalui penyakit periodontal. Mikroba dan produknya dapat masuk ke dalam sistem saluran akar melalui kanal lateral, asesori, atau furkasi. Namun, karies gigi merupakan jalur utama masuknya mikroba ke dalam saluran akar. Pada saat karies mencapai dentin dan mendekati pulpa, dentin reparatif tidak mampu mencegah mikroba yang masuk ke dalam ruang pulpa. Diameter tubulus dentin adalah 1-4 μm , sedangkan bakteri lazimnya mempunyai diameter kurang dari 1 μm . Pada pulpa sehat terbuka karena trauma, penetrasinya relatif lambat, sedangkan pada penyakit pulpa, tubulus dentin kosong dengan cepat akan dipenetrasi.^{11,12} Kobayashi dkk. mencatat bakteri yang diisolasi dari saluran akar dan dari sulkus poket periodontal, spesiesnya sama.^{7,13}

Infeksi endodontik merupakan infeksi kronis derajat rendah dan infeksi mikrobial. Pada media kultur, jumlah koloni bakteri dapat mencapai 10^2 - 10^8 CFU (*colony forming units*). Terdapat korelasi positif antara jumlah bakteri saluran akar terinfeksi dan besar radiolusensi periapiks.¹⁴ Pada infeksi kronis saluran akar, ditemukan *Porphyromonas endodontalis* (*P. endodontalis*)¹¹ yang mensekresikan endotoksin berupa lipopolisakarida (LPS), yang akan merangsang sitokin proinflamatori.

Porphyromonas endodontalis bakteri Gram-negatif yang dapat terdeteksi di dalam darah dari soket gigi pascaekstraksi gigi dengan periodontitis apikalis. Keberadaan *P. endodontalis* itu diidentifikasi melalui analisis densitas pita DNA pada *polymerase chain reaction* (PCR) dan telah dibuktikan.¹⁵ Bakteri Gram-negatif ini juga dapat menyebar secara sistemik melalui pembuluh darah, yang dapat dikonfirmasi melalui mikroskop elektron transmisi. Penelitian ini memperlihatkan bahwa *P. endodontalis* bersifat invasif dan mempunyai kemampuan menyerang kultur primer sel otot endotel dan otot polos pada kardiovaskular.¹⁶ *Porphyromonas endodontalis* bersifat patogen dan ditemukan pada 63% sampel mikrobial dari saluran akar gigi yang terinfeksi.¹⁷ Bakteri Gram-negatif ini mempunyai lapisan membran luar yang mengeluarkan endotoksin yang dikenal sebagai lipopolisakarida (LPS). Lipopolisakarida akan menginduksi reaksi imunoinflamatori, yaitu terjadi peningkatan kadar sitokin proinflamatori. Bakteri yang berlapisan endotoksin ini diduga dapat mengaktivasi matriks metalloprotease (MMP) yang merupakan enzim proteolitik yang berperan dalam ruptur plak aterosklerosis.¹⁸ Fakta ini sejalan dengan penelitian Lorendana Bergandi dkk. yang menyatakan bahwa periodontitis apikalis merupakan infeksi endodontik yang dapat mendorong disfungsi endotel vaskular lebih dini.¹⁹

Setiap saat tubuh kita selalu didera miliaran bakteri, virus, dan jamur. Namun, secara alamiah tubuh akan merespon untuk memproteksi dirinya melalui sistem yang dikenal dengan istilah respon pertahanan tubuh. Pada saat pertama kali masuk ke dalam tubuh, bakteri akan menimbulkan infeksi akut dan akan difagositosis oleh polimorfonuklear leukosit (PMN). Pada saat infeksi menjadi kronis, makrofaglah akan berperan sebagai fagosit. Selain memfagosit bakteri, makrofag juga akan mensekresikan sitokin proinflamatori. Sitokin, termasuk interleukin, interferon, faktor nekrosis tumor, dan kemokin, merupakan mediator yang memiliki berbagai efek pro- dan anti-inflamasi dalam tubuh melalui sejumlah jalur biokimia dan interaksi. Telah banyak yang

menyatakan bahwa sitokin proinflamatori tertentu, di antaranya interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *C-reactive protein* (CRP), dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) terlibat dalam proses patologis infeksi kronis.^{20,21,22} Pada gigi yang terinfeksi juga telah dilakukan penelitian mengenai peningkatan kadar sitokin pro-inflamatorinya. Peningkatan ini terungkap pada penelitian yang telah dilakukan oleh Amin. MF dkk. (2018) Mereka mendapati adanya peningkatan kadar sitokin inflamatori dari IL-1 β , IL-6, IL-17 dan TNF- α .²³

Penelitian selama beberapa dekade menyatakan bahwa di antara biomarker inflamasi dalam PJK aterosklerosis menunjukkan hubungan sebab akibat. Teori kejadian aterosklerosis yang digunakan hingga saat ini, salah satunya, adalah inflamasi.²⁴ Sitokin memegang peran penting sebagai mediator berbagai respon inflamasi dan merupakan patogenesis pada penyakit infeksi. Sitokin merupakan suatu molekul protein yang dikeluarkan oleh sel sebagai mekanisme pertahanan tubuh ketika diaktifkan oleh antigen (benda asing). Molekul protein ini membawa sinyal dari satu sel ke sel lainnya, mengubah perilaku sel dalam berbagai cara, dan mengatur respon kekebalan tubuh. Sebuah sitokin tunggal dapat memengaruhi berbagai jenis sel dan dapat melakukan lebih dari satu fungsi, sementara beberapa sitokin yang berbeda dapat melakukan fungsi yang sama. Sitokin tidak bekerja secara individual, tetapi sebagai suatu bagian dari jaringan perantara kompleks yang mempunyai fungsi berbeda.²⁵

Hubungan infeksi endodontik dan PJK (PJK) pembuluh darah atau juga disebut penyakit kardiovaskular merupakan kondisi yang dipicu oleh proses inflamasi dan berbagai patogen serta interaksi molekuler.²⁶ Infeksi endodontik yang disebabkan oleh bakteri secara odontogenik sangat lazim terjadi. Hal ini memengaruhi sistem kekebalan tubuh, meningkatkan kadar berbagai mediator dalam darah, dan menimbulkan peradangan.²⁷ Menurut Caplan dkk. ada hubungan signifikan antara infeksi endodontik dan penyakit kardiovaskular, terutama pada pria muda dengan nilai OR 1,4. Fakta itu menunjukkan bahwa ada hubungan infeksi endodontik dengan kejadian PJK arterosklerosis, terutama pada kelompok usia muda.²⁸ Studi kasus kontrol sebanyak 58 kasus dan 108 kontrol oleh Caplan dkk. menyatakan hubungan signifikan antara infeksi endodontik dan penyakit kardiovaskular, terutama pada pria yang lebih muda dengan OR 1,4.²⁹

Pasqualini dkk. pada penelitiannya dengan menggunakan subjek PJK aterosklerosis yang memiliki prevalensi penyakit mulut lebih tinggi daripada kontrol yang sehat melalui analisis multivariat. Hasilnya adalah terdapat hubungan positif antara gigi yang hilang (OR 1,37); jumlah lesi endodontik (OR 4,37); periodontitis kronis (OR 5,87) dan PJK. Kesimpulan studi ini menyatakan bahwa penyakit mulut kronis dapat meningkatkan risiko PJK.³⁰

Costa dkk. menyatakan bahwa periodontitis apikalis kronis secara independen berhubungan dengan PJK aterosklerosis. Rongga mulut yang mempunyai periodontitis apikalis memiliki risiko 2,79 kali lebih tinggi terkena PJK arterosklerosis. Penelitian dengan metode *cross-sectional* ini terdiri dari 103 subjek dengan 52 laki-laki dan 51 perempuan. Subjek menjawab kuesioner, pemeriksaan fisik dan laboratorium. Analisis regresi logistik dilakukan untuk mengidentifikasi prediktor independen PJK.³¹

Gomes dkk., melakukan penelitian secara kohort retrospektif dengan menggunakan data peserta *Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Penelitian ini untuk mengevaluasi akan keberadaan periodontitis apikalis, perawatan saluran akar, dan *burden* endodontik melalui pemeriksaan dental panoramik radiografi. Kemudian dikaitkan dengan risiko jangka panjang akan kejadian PJK, termasuk angina, infark miokard dan kematian terkait kardiovaskular. Hasil penelitian ini mengatakan bahwa gigi yang mengalami periodontitis apikalis dan gigi yang dilakukan perawatan saluran akar, dengan usia di atas 60 tahun merupakan prediktor independen terhadap kejadian kardiovaskular.³²

An GK, dkk. menyatakan bahwa subjek yang mempunyai periodontitis apikalis berisiko menderita PJK 5,3 kali dibandingkan yang tanpa periodontitis apikalis. Permodelan regresi logistik menunjukkan hubungan positif yang signifikan secara statistik dikaitkan dengan hiperkolesterolemia, ras, gigi yang hilang, karies, dan perawatan saluran akar (PSA). Namun, dikatakan bahwa masih diperlukan penelitian lebih lanjut.³³

1.2 Rumusan Masalah

Infeksi endodontik merupakan penyakit infeksi kronis derajat rendah yang salah satu cirinya terdapat bakteri Gram-negatif *Porphyromonas endodontalis* yang dapat menginfeksi endotel vaskular. Pada inflamasi kronik, terjadi peningkatan marker inflamatori sistemik, seperti *tumor necrosis factor-alfa* (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β),

interleukin-6 (IL-6), dan hsCRP yang akan berpengaruh pada endotelium, monosit, dan platelet, yang memengaruhi proaterogenik dan berkontribusi secara tidak langsung pada proses aterogenesis atau pecahnya plak ateromatosa. Beberapa penelitian yang telah dilakukan dan berdasarkan *review* sistematis pada infeksi endodontik menyatakan ada hubungan infeksi endodontik dengan PJK aterosklerosis. Namun, masih diperlukan penelitian longitudinal agar lebih prospektif dalam menentukan spesifisitas yang lebih besar untuk mengurangi efek dari penyakit sistemik.

Pada penderita penyakit jantung koroner (PJK) aterosklerosis, (yang dalam penelitian ini disebut kasus), maupun penyakit jantung yang bukan disebabkan oleh aterosklerosis (kontrol) sudah dilakukan tata laksana medis dan upaya preventif sekunder terhadap faktor-faktor risiko PJK. Namun masih terdapat suatu *residual risk* yang masih cukup bermakna. Angka kesakitan dan kematian pada kasus ini masih sekitar 11% meskipun sudah dilakukan upaya-upaya perawatannya, tetapi masih tetap ada *residual risk*.

Oleh karen itu, masih diperlukan banyak pembuktian dan perlu dibangun suatu konstruksi hipotesis yang menyatakan bahwa faktor infeksi infeksi endodontik serta respon inflamasinya mungkin ikut berperan pada mekanisme kejadian PJK, seperti pada penyakit periodontal.

1.3 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan latar belakang, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut.

1.3.1 .Pertanyaan Umum:

Apakah infeksi endodontik (IE) merupakan faktor prediktor dari kejadian penyakit jantung koroner aterosklerosis bersama dengan sitokin inflamatori, faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya?

1.3.2 Pertanyaan Khusus:

1. Apakah ada hubungan antara infeksi endodontik dengan penyakit jantung koroner aterosklerosis?
2. Apakah ada perbedaan kadar interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein* (hsCRP), dan *Tumor necrotizing factor- α* (TNF- α),

sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik?

3. Apakah ada perbedaan kadar interleukin 1β (IL- 1β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein* (hsCRP), dan *Tumor necrotizing factor- α* (TNF- α), sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok subjek kontrol?
4. Apakah ada perbedaan kadar interleukin 1β (IL- 1β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein* (hsCRP), dan *Tumor necrotizing factor- α* (TNF- α), sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok subjek kontrol tanpa infeksi endodontik?
5. Seberapa besar kekuatan hubungan faktor risiko tradisional dan infeksi derajat rendah lainnya terhadap kejadian penyakit jantung koroner aterosklerosis?
6. Bagaimanakah model prediksi dari kejadian penyakit jantung koroner berdasarkan variabel prediktor yang berhubungan?

1.4 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Diketahui infeksi endodontik merupakan prediktor dari kejadian penyakit jantung koroner arterosklerosis bersama dengan sitokin inflamatori, faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya

2. Tujuan Khusus

1. Diketahui hubungan Infeksi endodontik dengan penyakit jantung koroner aterosklerosis.
2. Diketahui perbedaan kadar interleukin 1β (IL- 1β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein* (hsCRP), dan *Tumor necrotizing factor- α* (TNF- α), sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit

jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik.

3. Diketahui perbedaan kadar interleukin 1β (IL- 1β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, dan *Tumor necrotizing factor- α (TNF- α)*, sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok subjek kontrol.
4. Diketahui perbedaan kadar interleukin 1β (IL- 1β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, dan *Tumor necrotizing factor- α (TNF- α)*, sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok subjek kontrol tanpa infeksi endodontik.
5. Diketahui kekuatan hubungan faktor risiko tradisional dan infeksi derajat rendah lainnya terhadap kejadian penyakit jantung koroner aterosklerosis.
6. Diketahui model prediksi dari kejadian penyakit jantung koroner berdasarkan variabel prediktor yang berhubungan.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat:

1. Bagi Institusi

Menambah khasanah keilmuan dalam hubungannya antara penyakit infeksi dalam rongga mulut khususnya infeksi endodontik dengan penyakit jantung koroner aterosklerosis.

2. Bagi Peneliti

Sebagai dokter gigi dapat membantu prediksi kemungkinan terjadinya penyakit jantung koroner aterosklerosis.

Sebagai dokter gigi melakukan perawatan gigi, sehingga dapat melakukan pencegahan terjadinya komplikasi melalui aliran darah atau tidak memperparah kondisi apabila pasien sudah menderita penyakit jantung koroner.

Meningkatkan minat peneliti untuk lebih mendalami hubungan antara infeksi di dalam rongga mulut dengan penyakit sistemik, khususnya dengan penyakit jantung koroner aterosklerosis.

3. Bagi Masyarakat

Sebagai sumber informasi dalam pelayanan kesehatan terutama akan infeksi gigi dan penyakit sistemik secara global dan nasional.

Memberikan pengaruh dan dapat memberikan kontribusi terhadap layanan terbaik kepada masyarakat secara global dan nasional akan pola hidup dan kebiasaan buruk untuk mencegah terjadinya penyakit jantung koroner aterosklerosis. Selain itu dapat membantu mengurangi beban ekonomi yang dikeluarkan jika sejak dini sudah dapat memprediksi akan terjadinya PJK aterosklerosis.

1.6 Orisinal Penelitian

Review literature dan meta-analisis menunjukkan bahwa infeksi endodontik (IE) dapat menjadi faktor prediktor terjadinya penyakit jantung koroner (PJK) aterosklerosis. Dalam hal ini penyakit jantung koroner aterosklerosis terjadi karena merespon adanya cedera yang menimbulkan lesi awal pada endotelium dan menyebabkan proses inflamatori pada arteri. Beberapa eviden memperlihatkan bahwa etiologi penyakit kardiovaskular adalah infeksi kronik derajat rendah.

Hubungan antara IE dan PJK, hingga kini masih kontroversi. Hasil riset yang satu menyatakan tidak ada hubungan, sedangkan hasil riset yang lain menyebutkan ada hubungan.

Penelitian yang sudah dilakukan, umumnya dengan rancangan potong silang, Berdasarkan tingkat *evidence based*, riset dengan rancangan potong-silang, merupakan rancangan paling lemah untuk menentukan nilai sebab-akibat. Riset dengan rancangan kasus kontrol, lebih tinggi nilai sebab-akibatnya, disusul dengan rancangan kohort, dan rancangan eksperimental. Sehubungan dengan itu, akan dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara periodotitis apikalis dan penyakit kardiovaskular aterosklerosis dan faktor-faktor lain yang mungkin menjadi faktor risiko PJK aterosklerosis dengan rancangan *case-control*. Diharapkan hasilnya akan lebih meningkatkan nilai sebab-akibat antara infeksi endodontik dan penyakit jantung koroner aterosklerosis.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infeksi Endodontik

Periodontitis apikalis Infeksi endodontik merupakan infeksi kronis derajat rendah yang merupakan tahap akhir infeksi odontogen. Diawali dengan karies gigi yang bila didiamkan saja akan berkembang menjadi pulpitis reversibel. Kondisi ini bila tidak dirawat akan berubah menjadi pulpitis irreversibel, bahkan menjadi pulpa nekrosis. Pada tahap akhir akan menjalar menjadi periodontitis apikalis.

Karies gigi terjadi karena dipicu oleh kuman kariogenik *Streptococcus mutans*. Kuman ini, mempunyai sistem enzim yang mampu mensintesis glukosa ekastraseluler, khususnya ikatan $\alpha(1\rightarrow3)$, disintesis dari sukrosa dengan bantuan glukosiltransferase, merupakan bahan pembentuk plak gigi. Oleh karena itu, virulensi *S. mutans* serotipe *c* dalam kaitannya dengan karies gigi ditunjukkan melalui kemampuannya membentuk plak gigi. Selain itu, dalam kaitannya dengan karies gigi, virulensi kuman ini juga diperlihatkan melalui kemampuannya membentuk asam dengan pH yang rendah.³⁴

Agregat kuman asidogenik di dalam plak gigi, akan memfermentasi sisa makanan menjadi berbagai asam. Sumber utamanya adalah glukosa yang masuk ke dalam plak gigi, sedangkan secara kuantitatif, sumber utama glukosa adalah sukrosa.³⁵ Penyebab utama terbentuknya asam tadi adalah *S. mutans* serotipe *c* yang terdapat di dalam plak karena kuman ini memetabolisme sukrosa menjadi asam lebih cepat dibandingkan kuman lain dalam agregat.^{36,37} *S. mutans* juga memproduksi polisakarida intraselular dengan kadar tinggi, yang juga merupakan sumber asam.³⁸

Pada lingkungan yang netral, mineral email, dentin, dan sementum yaitu hidroksiapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, dalam keadaan keseimbangan dengan lingkungan cairan lokal yang jenuh dengan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} . Hidroksiapatit reaktif terhadap ion hidrogen pada pH 5,5 (pH kritis hidroksiapatit) atau di bawahnya. Dengan cepat H^+ bereaksi dengan gugus fosfat di dalam lingkungan cairan di dekat permukaan kristal apatit. Proses ini terjadi melalui perubahan PO_4^{3-} menjadi HPO_4^{2-} dengan penambahan H^+ , dan pada saat yang

sama ion hidrogen akan dinetralkan. Semakin banyak PO_4^{3-} , keseimbangan tidak dapat dinormalkan dan kristal hidroksiapatit akan larut. Proses ini merupakan demineralisasi. Produk disolusi apatit akan dinetralkan oleh darah atau ion Ca^{2+} dan PO_4^{3-} yang terdapat di dalam air ludah, plak, dan kalkulus, sehingga terjadi pembentukan kristal apatit kembali. Prosesnya disebut remineralisasi. Interaksi antara ion-ion tadi akan ditingkatkan bila terdapat ion fluorida.³⁹

Bila membran email rusak, suasana asam akan meliputi area yang lebih dalam dan akan melarutkan kristal apatit pada lapisan yang lebih dalam. Karena itu, sering terlihat permukaan email masih utuh, tetapi lapisan yang lebih dalam sudah mengalami demineralisasi.⁴⁰ Proses selanjutnya adalah dekalsifikasi dentin karena infiltrasi kuman asidogenik ke dalam dentin. Dekalsifikasi dentin akan mengakibatkan kerusakan gigi berupa lubang yang merupakan tempat tersangkutnya sisa makanan dan menjadi tempat yang sangat mendukung pertumbuhan kuman asidogenik, terutama *Lactobacillus*.³⁹ Akibatnya produksi asam akan meningkat, suasana asam di dalam rongga mulut menjadi lebih lama, dan demineralisasi gigi akan berlangsung terus.

Beratnya iritan dan keparahan karies mengakibatkan intensitas dan keparahan kerusakan jaringan dengan ditunjukkan melalui derajat inflamasi pada pulpa dengan manifestasi berupa pulpitis. Pada awalnya pulpitis masih bersifat reversibel, namun bila dibiarkan akan berkembang menjadi pulpitis yang irreversibel. Biasanya, pulpitis reversibel tidak berhubungan dengan perubahan gejala, namun bila ada gejala mempunyai pola khusus. Rangsang cairan/udara dingin atau cairan panas akan menimbulkan sakit dan bila rangsang dihilangkan akan menyisakan rasa sakit atau perasaan tidak enak. Perbedaan dengan gigi normal, rangsang panas respon lambat dan intensitas sakit meningkat bila suhu dinaikkan, rangsang dingin respon cepat dan intensitas turun bila suhu dingin tidak berubah. Penghilangan iritan dan memberi perlindungan pada dentin vital yang terbuka akan menghilangkan gejala. Bila tetap ada iritan pada jaringan pulpa atau iritan lebih berat, terjadi inflamasi moderat sampai parah menjadi pulpitis ireversibel bahkan pulpa nekrosis.⁴¹

Eksudat radang yang terbentuk sebagai respon terhadap perkembangan karies gigi, sulit mendapatkan ruangan karena pulpa gigi dibatasi oleh struktur dentin yang kaku. Akibatnya jaringan pulpa di dalam saluran akar akan terlibat. Bila efek protektif respon

imunologik tidak cukup baik, maka karies akan berkembang menjadi pulpitis akut. Namun, bila proses kariesnya berkembang lambat dan respon imunitasnya mampu mencegah kerusakan jaringan pulpa lebih lanjut, yang akan timbul hanyalah pulpitis kronis.⁴²

Masuknya mikroorganisme ke dalam pulpa yang kemudian menginfeksi, dapat melalui beberapa jalur. Karies gigi merupakan jalur utama masuknya mikroba ke dalam sistem saluran akar. Pada saat karies mengenai dentin dan mendekati pulpa, dentin reparatif tidak mampu mencegah masuknya mikroba ke dalam ruang pulpa. Diameter tubulus dentin sekitar 1 - 4 μm , sedangkan bakteri umumnya mempunyai diameter kurang dari 1 μm . Pergerakan bakteri ke dalam saluran akar dihambat proses odontoblastik, kristal mineral, dan makromolekul termasuk imunoglobulin di dalam tubulus dentin. Pada pulpa sehat terbuka karena trauma penetrasinya relatif lambat, sedangkan pada pulpa nekrosis tubulus dentin kosong yang dengan cepat akan dipenetrasi.⁴³ Jalur lainnya adalah melalui penyakit periodontal. Mikroba dan produknya dapat masuk ke dalam sistem saluran akar melalui kanal lateral, asesori, atau furkasi. Untuk pertimbangan diagnosis, abses berasal dari periodontal mengandung 30% sampai 58% spirokhaeta, sedangkan abses jaringan pulpa kurang dari 10% spirokheta.⁴⁴

Bila iritan tidak bisa dibuang, secara gradual neutrofil akan diganti makrofag, limfosit, dan sel plasma pada jaringan konektif kolagen. Sitokin proinflamatori yang berasal dari makrofag (*IL-1*, *IL-6*, dan *TNF- α*) merupakan stimulator potensial untuk limfosit.⁴⁵ Pada kondisi ini, makrofag dan limfosit T merupakan respon seluler yang paling dominan. Sel T aktif memproduksi berbagai sitokin yang akan menurunkan pelepasan sitokin proinflamatori dengan menekan aktivitas osteoklastik dan menurunkan resorpsi tulang. Di pihak lain, sitokin dari sel T juga merangsang peningkatan produksi faktor pertumbuhan jaringan konektif (*TGF- β*) dengan efek stimulasi dan proliferasi fibroblas mikrovaskulatur.⁴⁶ *IL-1* akan merangsang pelepasan *OAF*, *FAF* (*fibroblast-activating-factors*), dan *PG*⁴⁷ yang sangat berperan dalam patogenesis lesi periapikal.⁴⁸

Jaringan pulpa yang rusak, akan bertindak sebagai autoantigen yang bersama antigen kuman mengakibatkan penyebaran reaksi radang ke daerah periapikal. Akibatnya, akan terjadi abses akut atau kondisi kronis. Bila kronis, bisa berbentuk abses kronis, granuloma, atau kista. Semua lesi periapikal kronis ini bisa terjadi bila efek protektif

respon imun tidak cukup baik, sehingga hanya mampu melokalisasi dan mencegah kerusakan lebih lanjut.⁴⁹

Lesi endodontik dapat berkontribusi pada penyakit sistemik walaupun masih dengan bukti kepastian yang rendah seperti yang ada pada penelitian yang dilakukan oleh Aminoshariae A, Kulild JC, Fouad AF.⁵⁰ Hubungan antara infeksi endodontik dengan penyakit jantung koroner menjadi penting bukan hanya dari sudut pandang ilmiah saja, namun juga dari perspektif masyarakat. Antara dokter gigi dan medis lainnya bekerja sama untuk mengurangi potensi risiko PJK.⁵¹

2.1.1 Pulpitis

Beratnya iritan dan keparahan karies mengakibatkan intensitas dan keparahan kerusakan jaringan dengan ditunjukkan melalui derajat inflamasi pada pulpa dengan manifestasi berupa pulpitis. Pada awalnya pulpitis masih bersifat reversibel, namun bila dibiarkan akan berkembang menjadi pulpitis yang irreversibel. Biasanya, pulpitis reversibel tidak berhubungan dengan perubahan gejala, namun bila ada gejala mempunyai pola khusus. Rangsang cairan/udara dingin atau cairan panas akan menimbulkan sakit dan bila rangsang dihilangkan akan menyisakan rasa sakit atau perasaan tidak enak. Perbedaan dengan gigi normal, rangsang panas respon lambat dan intensitas sakit meningkat bila suhu dinaikkan, rangsang dingin respon cepat dan intensitas turun bila suhu dingin tetap. Penghilangan iritan dan memberi perlindungan pada dentin vital yang terbuka akan menghilangkan gejala. Bila tetap ada iritan pada jaringan pulpa atau iritan lebih berat, terjadi inflamasi moderat sampai parah menjadi pulpitis ireversibel bahkan nekrosis pulpa.

Dalam jaringan pulpa gigi dengan pulpitis yang irreversibel, terlihat adanya limfosit dan makrofag sebagai sel infiltrat radang yang terdominan. Pada pulpitis yang reversibel, lebih dari 90% populasi limfosit T di dalam jaringan pulpanya adalah limfosit T8, dengan rasio limfosit T4/T8 = 0,56.⁵² Sedangkan pada pulpitis yang ireversibel, jumlah limfosit T4, T8, dan limfosit B lebih banyak daripada pulpitis yang reversibel atau pada pulpa normal, dengan rasio T4/T8 sebesar 1,14. Di dalam jaringan pulpa yang meradang, antibodi terbanyak adalah IgG, sedang IgA dan IgM jumlahnya sedikit. Kadar antibodi pada pulpa meradang ini, lebih tinggi dibandingkan yang tidak meradang.⁴⁷ Sel plasma

yang mengandung IgG dan IgA juga lebih banyak di dalam pulpa meradang, selain ditemukan C3.⁵²

Eksudat radang yang terbentuk sebagai respon terhadap perkembangan karies gigi, sulit mendapatkan ruangan karena pulpa gigi dibatasi oleh struktur dentin yang kaku. Akibatnya jaringan pulpa di dalam saluran akar akan terlibat. Bila efek protektif respon imunologik tidak cukup baik, maka karies akan berkembang menjadi pulpitis akut. Namun, bila proses kariesnya berkembang lambat dan respon imunitasnya mampu mencegah kerusakan jaringan pulpa lebih lanjut, yang akan timbul hanyalah pulpitis kronis. Pada kelainan ini, ditemukan respon seluler, respon humoral, dan C3.⁵² Efek samping respon imunologik ini adalah reaksi alergi tipe I yang menimbulkan reaksi inflamasi dan rasa sakit, tipe III dengan akibat kerusakan jaringan pulpa, dan tipe IV yang bertanggung jawab pada kerusakan lokal.

2.1.2 Nekrosis Pulpa

Penyebab utama kelainan pulpa dan jaringan perirapeks adalah mikroorganisme. Oleh karena itu, prosedur utama perawatan endodontik, baik non-bedah maupun bedah, adalah debridemen untuk membuang ekosistem mikrobial yang terlibat dalam proses penyakit. Pulpa nekrosis merupakan infeksi polimikrobial. Terlihat adanya korelasi positif antara jumlah bakteri saluran akar terinfeksi dan besar radiolusensi perirapeks.^{53,54}

Kematian pada pulpa ditandai dengan tidak adanya respon saat dilakukan test vitalitas. Saat terjadinya nekrosis pada jaringan pulpa menandakan tidak adanya suplai darah yang menyebabkan saraf pada pulpa tidak berfungsi. Saat itu pertumbuhan bakteri berlanjut dan mengalami perluasan proses infeksi ke dalam jaringan periradikuler. Penyebaran infeksi berlanjut ke ruang ligamen periodontal, yang disebabkan bakteri dalam saluran akar dapat bertahan.^{55,56}

Jalur lain adalah melalui penyakit periodontal. Mikroba dan produknya masuk ke dalam sistem saluran akar melalui kanal lateral, asesori, atau furkasi. Untuk pertimbangan diagnosis, abses berasal dari periodontal mengandung 30% sampai 58% spirokhaeta, sedangkan abses dari jaringan pulpa kurang dari 10% spirokheta. Kobayashi dkk. mencatat bahwa bakteri yang diisolasi dari saluran akar dan dari sulkus poket periodontal,

spesiesnya sama. Mereka percaya bahwa sulkus poket periodontal juga merupakan sumber mikroba yang menginfeksi saluran akar.^{14,57,58}

Berbagai bakteri utama isolat pulpa nekrosis bersifat anaerobik (Gambar 2.1).⁵³ Beberapa spesies seperti bakteri berpigmen hitam, peptostreptokoki, peptokoki, *Fusobacterium* sp., *Eubacterium* sp., dan *Actinomyces* sp. mempunyai implikasi dengan tanda dan gejala klinis tertentu, namun tidak ada korelasi mutlak spesies bakteri tersebut dengan keparahan pulpa nekrosis.⁵⁹

Bakteri Insidensi	Persen	Bakteri	Persen insidensi
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	48	<i>Actinomyces</i> sp.	15
<i>Streptococcus</i> sp.	40	<i>Eubacterium timidum</i>	11
<i>Bacteroides</i> sp.*	35	<i>Selenomonas sputigena</i>	9
<i>Prevotella intermedia</i>	34	<i>Veillonella parvula</i>	9
<i>Peptostreptococcus micros</i>	34	<i>Porphyromonas endodontalis</i>	9
<i>Eubacterium alactolyticum</i>	34	<i>Prevotella buccae</i>	9
<i>Peptostreptococcus anaerobios</i>	31	<i>Prevotella oralis</i>	8
<i>Lactobacillus</i> sp.	32	<i>Propionibacterium propionicum</i>	8
<i>Eubacterium lentum</i>	31	<i>Prevotella denticola</i>	6
<i>Fusobacterium</i> sp*	29	<i>Prevotella loescheii</i>	6
<i>Compylobacter</i> sp.	25	<i>Eubacterium nodatum</i>	6
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	15	<i>Enterococcus faecalis</i>	rendah

* Spesies tanpa pigmen
 Spesies lain yang diisolasi dengan insidensi rendah adalah *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides ureolyticus*, *Bacteroides gracilis*, *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus cateniforme*, *Enterococcus faecalis*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Eikenella corrodens*, dan *Enterobacter agglomerans* (Baumgartner dan Hutter, 2002)

Gambar 2.1 Tabel bakteri yang terdeteksi di dalam saluran akar dengan kelainan

Bila efek protektif respon imun tidak cukup baik, pulpitis akan berkembang menjadi lesi periapikal kronis sehingga hanya mampu melokalisasi dan mencegah kerusakan lebih lanjut.⁶⁰ Invasi lebih lanjut mikro⁶⁰organisme atau produknya ke jaringan periapikal dari saluran akar akan menimbulkan periodontitis apikalis. Perubahan jaringan yang terjadi meliputi hiperemia, kongesti vaskular, edema ligamen periodontal, dan ekstrasvasi neutrofil yang diatraksi khemotaksis, LPS, dan C5a. Neutrofil tidak hanya membunuh mikroba, tetapi juga melepaskan leukotrien B₄ (LTB₄) dan prostaglandin (PG). Leukotrien B₄ menarik lebih banyak neutrofil dan makrofag ke daerah infeksi, dan makrofag mengaktivasi osteoklas.⁵³ Akibatnya tulang di sekitar apeks akan mengalami resorpsi.⁶¹

Terutama pada stadium akhir pulpitis, respon akut akan diintensifkan melalui kompleks antigen-antibodi,⁶² makrofag mulai tampak di daerah infeksi. Makrofag aktif akan

mensintesis mediator molekuler seperti sitokin proinflamatori (*IL-1*, *IL-6*, *TNF- α*) serta sitokin khemotaktik (*IL-8*), sedangkan limfosit *Thelper* mensekresikan *IL-17*. Semua sitokin ini mengintensifkan respon vaskuler lokal, resorpsi tulang osteoklastik, dan degradasi matriks ekstraseluler. Bersama dengan *IL-6*, mediator molekuler akan meningkatkan produksi stimulator koloni hematopoietik, yang dengan cepat akan memobilisasi neutrofil dan promakrofag dari sumsum tulang.⁶² Hanya IgE yang meningkat beberapa kali lipat yang diikuti kadar histamin di dalam serum subjek dengan apikal abses akut dan *flare-up* setelah perawatan endodontik.⁴⁹

Bila iritan tidak bisa dibuang, secara gradual neutrofil akan diganti makrofag, limfosit, dan sel plasma pada jaringan konektif kolagen. Sitokin proinflamatori yang berasal dari makrofag (*IL-1*, *IL-6*, dan *TNF- α*) merupakan stimulator potensial untuk limfosit. Pada kondisi ini, makrofag dan limfosit T merupakan respon seluler yang paling dominan. Sel T aktif memproduksi berbagai sitokin yang akan menurunkan pelepasan sitokin proinflamatori dengan menekan aktivitas osteoklastik dan menurunkan resorpsi tulang. Di pihak lain, sitokin dari sel T juga merangsang peningkatan produksi faktor pertumbuhan jaringan konektif (*TGF- β*) dengan efek stimulasi dan proliferasi fibroblas mikrovaskulatur.⁶⁰ *IL-1* akan merangsang pelepasan *OAF*, *FAF* (*fibroblast-activating-factors*), dan *PG*⁶³ yang sangat berperan dalam patogenesis lesi periapikal.

2.1.3 Periodontitis Apikalis

Peradangan pada infeksi gigi diawali sejak terjadinya karies, dan terus berlanjut apabila tidak dilakukan perawatan. Pulpitis adalah istilah klinis dan histologis yang menunjukkan peradangan dari pulpa gigi. Secara klinis digambarkan sebagai reversibel atau irreversibel pulpitis. Secara histologi digambarkan sebagai akut, kronis atau hiperplastik. Pada keadaan normal tampak ruang ligament dan lamina dura terlihat utuh, dan tidak adanya respon nyeri saat perkusi dan palpasi. Apabila peradangan sudah melibatkan jaringan periodontal, maka kita sebut periodontitis apikalis.⁶⁴

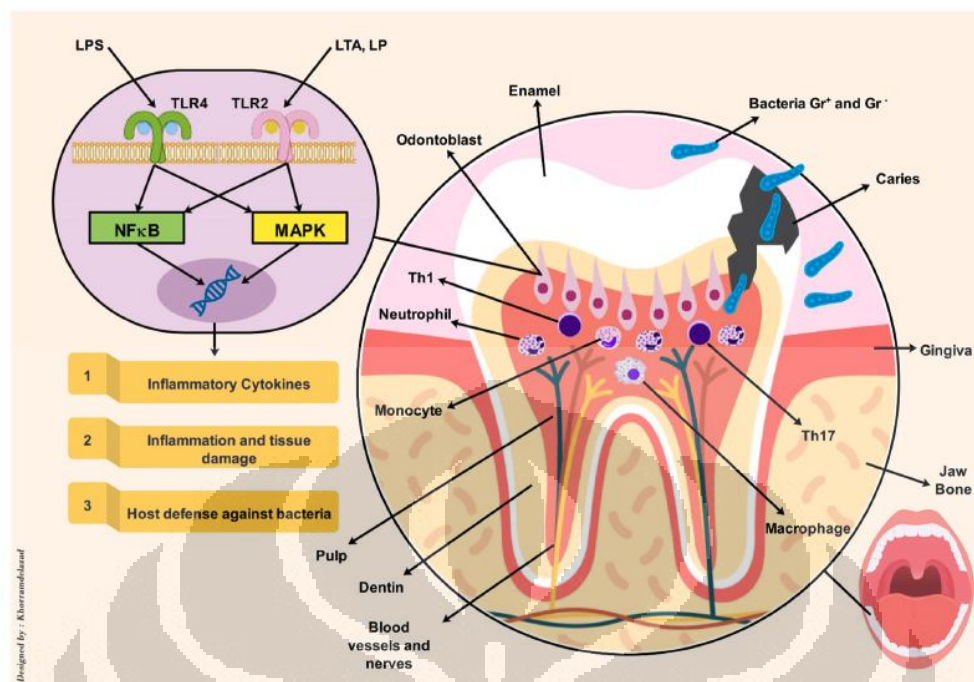
Keadaan infeksi yang sering terjadi pada apikal periodonsium, menghasilkan gejala klinis sebagai respon sakit pada tes gigit atau perkusi atau palpasi. Dapat berhubungan atau tidak dengan area radiolusen di apikal. Gigi dapat merespon atau tidak terhadap tes vitalitas, dan gambaran radiograf biasanya menunjukkan pelebaran ruang ligamen

periodontal dan dapat atau tidak menunjukkan gambaran radiolusensi apikal pada seluruh atau satu akar.

Etiologi periodontitis apikalis simtomatik terjadi pada gigi vital yang mengalami trauma oklusal maupun tumpatan yang terlalu tinggi. Keadaan pada gigi non vital dapat dikarenakan oleh penyakit pulpa yang berulang. Faktor iatrogenik yang dikarenakan instrumentasi berlebih pada saluran akar, terdorongnya debris dan mikroorganisme keluar saluran akar, obturasi yang berlebih dan adanya perforasi akar.

Keadaan infeksi dan kerusakan apikal periodonsium yang berasal dari pulpa, tampak sebagai gambaran apikal radiolusensi dan tidak menghasilkan gejala klinis. Gigi biasanya tidak merespon pada tes vitalitas pulpa, dan gambaran radiografi menunjukan gambaran radiolusensi apikal. Gigi biasanya tidak sensitif pada tekanan gigit tetapi “terasa berbeda” pada saat dilakukan perkusi.^{56,55,65}

Pada kondisi Periodontitis apikalis asimtomatik tampak ruang ligament melebar, sudah terjadi penghacuran dari jaringan periodontal yang berasal dari pulpa. Peradangan ini biasanya tidak merespon vitalitas pulpa dan tidak sensitive saat menggigit namun terasa berbeda saat perkusi. sudah tidak memberikan respon nyeri. Tampak radiolusen apikal.^{66,67}



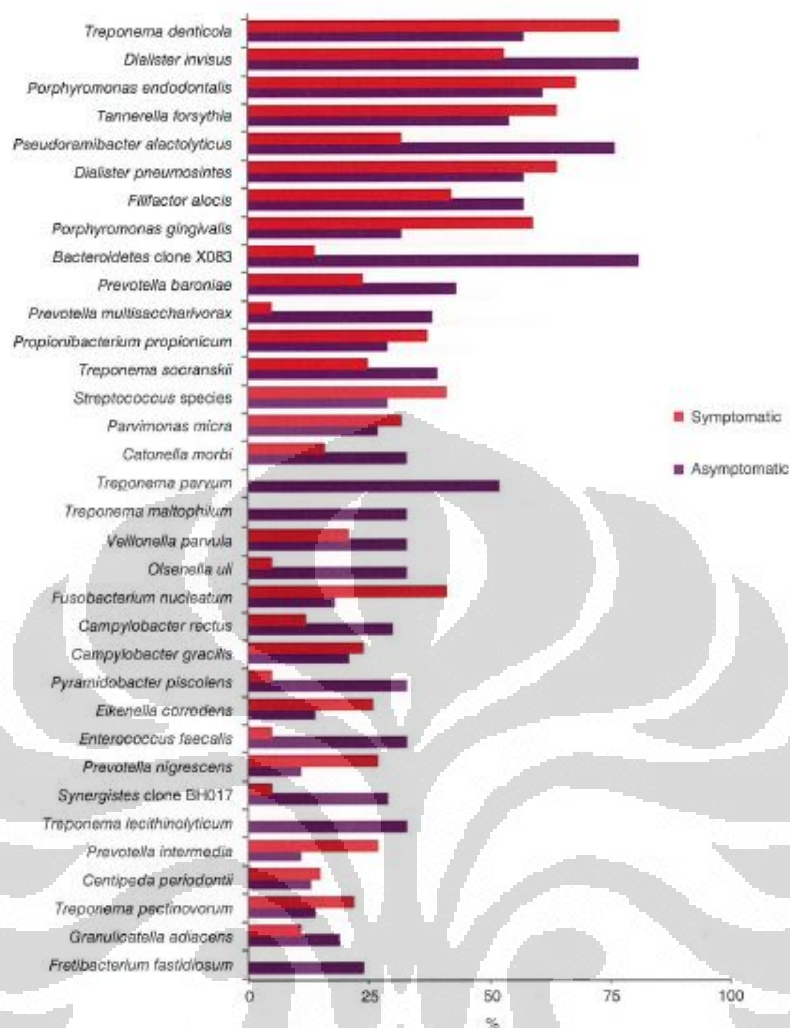
Gambar 2.2. Bakteri yang masuk melalui karies gigi akan terus berkembang mulai dari jaringan terkeras gigi (email), terus memasuki kamar pulpa yang terdeteksi oleh odontoblast dan sel lainnya. Saat infeksi terjadi, berbagai jalur persinyalan dimulai dan sitokin inflamasi diproduksi. Kerusakan lebih lanjut pada jaringan terjadi sebagai lanjutan dari akibat inflamasi infeksi.⁶⁸

2.2 Bakteri *Porphyromonas endodontalis*

Porphyromonas endodontalis (*P. endodontalis*) merupakan bakteri patogen penting dalam infeksi endodontik, paling sering ditemukan dalam menginfeksi saluran akar dan abses.⁶⁹ Bakteri ini bersifat asakarolitik dan membentuk koloni berpigmen hitam pada lempeng agar darah yang diperkaya. Namun, faktor patogen dan potensi patologis mikroba ini memiliki karakteristik yang buruk. Kemampuan adhesif *P. endodontalis* lebih rendah terhadap sel epitel gingiva, tidak memiliki komponen fimbrial utama fimbriin yang mirip dengan *P. gingivalis*.^{70, 71, 72} Bakteri batang anaerob Gram negatif ini mempunyai lapisan luar yang terintegrasi dan bersifat endotoksin disebut lipopolisakarida (LPS). Dampak biologis dari terlepasnya LPS mobilisasi dari *immunesurveillance*.⁹ Hubungan yang lebih kompleks antara mediator inflamasi terkait dalam perkembangan gejala klinis dan radiografis dari lesi periapikal. Lipopolisakarida dilepaskan dari saluran akar yang terinfeksi memicu sintesis dari sitokin IL-1 dan TNF- α , dimana fungsi kedua sitokin ini adalah untuk meregulasi produksi dari *matrix metalloproteinase* (MMP) oleh makrofag

yang menyebabkan resorpsi tulang pada bagian periapikal. Selanjutnya LPS menstimulasi resorpsi tulang dengan meningkatkan *receptor activator of NF- κ B ligand* (RANKL), melalui aktivasi *toll-like receptor-2* pada osteoblast, yang berfungsi untuk menghambat diferensiasi osteoblas.⁷³

Dampak LPS secara sistemik, melalui protein pengikat LPS dalam serum dan antigen CD14 pada sel yang khususnya diproduksi oleh monosit atau makrofag, mengaktifkan sel pejamu pada konsentrasi yang sangat rendah. Selain itu, TLR-2 dan TLR-4 sebagai reseptor pengenalan pola permukaan sel, mengikat LPS sebagai ligan yang menginisiasi kaskade dari berbagai jalur *intracellular cell signalling*. Interaksi antara LPS dan sel pejamu menyebabkan peningkatan transkripsi dari beberapa jenis gen, yang menyebabkan elevasi dari berbagai sitokin, kemokin, dan mediator lipid yang berkontribusi terhadap inflamasi akut dan kronis sebagai respon terhadap infeksi. Bakteremia sistemik oleh bakteri gram negatif menyebabkan terjadinya infeksi septik. Sirkulasi endotoksin pada pembuluh darah akan menyebabkan tersebarnya sitokin dan reaktan fase akut, yang memicu terbentuknya bekuan darah pada sirkulasi darah.⁷⁴



Gambar 2.3 Gambaran spesies bakteri pada infeksi endodontik primer asimtomatik dan asimptomatik dari laboratorium dengan menggunakan PCR.⁷⁵

2.2.1 Respon Seluler dan Sitokin

Bila terjadi infeksi, neutrofil tidak hanya membunuh mikroorganisme, tetapi juga melepaskan leukotrien B₄ dan prostaglandin. Leukotrien B₄ akan menarik lebih banyak neutrofil dan makrofag ke daerah infeksi, dan makrofag mengaktivasi osteoklas. Dalam beberapa hari, tulang di sekitar apeks akan mengalami resorpsi. Neutrofil mati dalam jumlah besar pada situs inflamatori dan melepaskan berbagai enzim yang menyebabkan destruksi matriks ekstraseluler dan sel. Destruksi yang diinduksi dirinya sendiri ini, bertujuan untuk mencegah perluasan infeksi ke bagian badan lain dan menyediakan ruang agar sel pertahanan tubuh lain dapat ikut menghancurkan antigen.⁴⁸

Pada stadium akhir respon akut, makrofag mulai tampak di daerah infeksi. Makrofag aktif memproduksi berbagai mediator molekuler seperti sitokin proinflamatori (*IL-1*, *IL-6*, *IL-17*, dan *TNF- α*) serta sitokin khemotaktik (*IL-8*). Sitokin-sitokin ini mengintensifkan respon vaskuler lokal, resorpsi tulang osteoklastik, dan degradasi matriks ekstraseluler serta menimbulkan aksi endokrin dengan meningkatkan pengeluaran protein fase akut dan faktor serum lainnya oleh hepatosit. Bersama dengan *IL-6*, mediator molekuler ini akan meningkatkan produksi faktor-faktor yang menstimulasi koloni hematopoietik, yang dengan cepat akan memobilisasi neutrofil dan promakrofag dari sumsum tulang. Terutama pada stadium akhir, respon akut dapat diintensifkan melalui kompleks antigen-antibodi.⁶³

Kadar imunoglobulin dalam serum subjek yang mengalami *flare-up* (pembengkakan disertai rasa sakit dan resorpsi tulang pada gigi nonvital yang terjadi dengan cepat) setelah perawatan endodontik, menunjukkan hanya IgE yang meningkat beberapa kali dibandingkan keadaan normal.⁴⁵ Namun, ditemukan juga adanya imunoglobulin lain di daerah periapikal.⁵⁶ Antibodi ini ternyata mampu bereaksi spesifik dengan antigen yang terdapat di dalam saluran akar. Perbedaan yang berarti ditemukan antara kadar kompleks-imun, IgG, IgM, IgE, dan komplemen C3 di dalam serum penderita abses periapikal akut dan subjek tanpa kelainan tersebut. Pada keadaan abses periapikal akut, terjadi kenaikan kadar kompleks-imun, IgG, IgM, IgE, dan C3. Hal ini mengindikasikan adanya reaksi hipersensitivitas tipe I dan III, yang melibatkan antibodi.⁶²

Pada subjek yang mengalami *flare-up*⁴⁹, dan apikal abses akut, kadar IgE di dalam serum meningkat yang diikuti kenaikan kadar histamin. Akibatnya, permeabilitas kapiler meningkat sehingga terjadi edema dan pembengkakan pada daerah ini. Peningkatan kadar IgE di dalam serum juga terjadi pada periapikal abses kronis, sehingga awalnya kelainan ini dianggap mempunyai implikasi sistemik.⁶² Namun, Kettering dan Torabinejad menunjukkan hasil sebaliknya. Karena itu, diperkirakan lesi periapikal kronis terjadi secara lokal tanpa adanya kenaikan kadar IgE di dalam sirkulasi.⁶³

Adanya respon imunitas humoral pada lesi periapikal, menunjukkan adanya imunoglobulin dari beberapa kelas berbeda dapat diidentifikasi pada lesi periapikal kronis. Kadar IgE serum penderita yang mengalami kematian gigi tanpa gejala, lebih tinggi daripada kontrol. Namun, ada hasil riset yang menemukan fakta sebaliknya.

Respon seluler pada lesi periapikal, menunjukkan bahwa makrofag merupakan sel radang terbanyak, disusul limfosit T dengan sel Th yang lebih dominan.^{62,76,77}

Sitokin memegang peranan penting sebagai mediator berbagai respon inflamasi.¹⁴ Sitokin larut dalam protein yang diproduksi oleh sel-sel dan berperan sebagai pembawa pesan untuk mengirimkan sinyal dari satu sel ke sel lainnya. Sitokin berikatan dengan reseptor yang spesifik pada sel target dan menginisiasi sinyal kaskade intraseluler yang menghasilkan perubahan fenotip dalam sel dengan merubah regulasi gen. Sitokin dihasilkan sementara di dalam jaringan, mereka bekerja secara lokal pada jaringan tempat mereka diproduksi. Sitokin dapat melakukan ekspresinya secara autokrin atau parakrin dalam berbagai jenis sel. Secara sederhana, sitokin berikatan dengan reseptor pada permukaan sel, memicu rangkaian reaksi intraseluler yang berujung pada produksi protein oleh sel target, yang mengubah perilaku sel, misalnya seperti peningkatan sekresi sitokin dapat menyebabkan inflamasi. Sitokin diproduksi oleh sel radang dan sel residen. Sel radang yang memproduksi sitokin seperti neutrofil, makrofag, dan limfosit, kemudian pada sel residen periodonsium seperti fibroblas dan sel epitel. Sitokin berperan memberikan sinyal, memancarkan, dan memperkuat respon imun dan secara fundamental berperan dalam meregulasi respon imun dalam melawan infeksi. Sitokin efektif jika dalam konsentrasi rendah, namun dampak biologis produksi sitokin yang berkepanjangan dan berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan seperti pada radang kronis.⁷⁸

Terdapat dua tipe sitokin, yaitu sitokin pro-inflamatori dan anti inflamatory. Keseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi mempunyai peran yang penting dalam menentukan perkembangan penyakit. Sitokin pro-inflammatory terlibat dalam pengembangan nyeri inflamasi dan neuropatik. Sitokin tidak bekerja secara individu namun bekerja sebagai suatu bagian dari jaringan perantara yang kompleks yang mempunyai fungsi berbeda. Sitokin pro-inflamasi merupakan sitokin merupakan sitokin yang berperan untuk merangsang proses inflamasi. Sitokin proinflamasi yang berperan penting pada patogenesis penyakit periodontal adalah IL-1 β dan TNF- α . Kedua sitokin ini memiliki peranan penting dalam tahapan inisiasi, regulasi dan berlangsungnya respon imun bawaan pada periodonsium, dengan cara menyebabkan terjadinya perubahan vaskular dan migrasi sel efektor seperti neutrofil untuk menghadapi bakteri subgingiva. Sitokin anti-inflamasi merupakan sitokin yang berperan untuk menekan proses inflamasi, sitokin anti-inflamasi yang memiliki peran penting adalah IL-10. IL-10 mampu

menghambat produksi dari berbagai jenis sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , dan TNF- α . Semua keluarga IL-10 meliputi IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, dan IL-26, tidak memiliki kemampuan menghambat sintesis sitokin secara signifikan. Kemampuan tersebut hanya secara eksklusif dimiliki oleh IL-10.⁷⁹ Interleukin 1 β dilepaskan terutama oleh monosit dan makrofag serta oleh sel-sel non-imun seperti fibroblast dan endothel, selama cedera sel, infeksi, invasi, dan peradangan.²¹

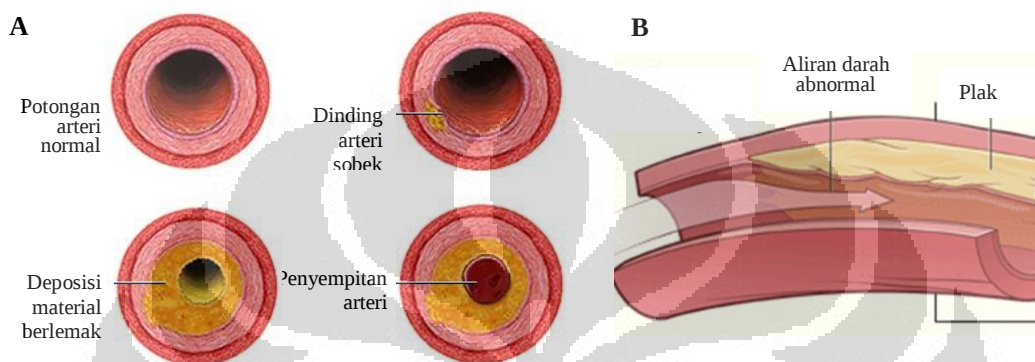
Pengukuran biomarker akan sitokin dapat dipertimbangkan untuk lebih meyakinkan hasil diagnosis pada pasien ketika tidak dimungkinkan dengan gambaran klinis saja. Begitu banyak penyakit yang mirip pada gambaran klinisnya, oleh karena itu pembentukan profil akan sitokin patologis dapat membantu membedakan kondisi tersebut.²²

2.3 Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung koroner adalah gangguan fungsi jantung akibat otot jantung kekurangan darah karena adanya penyempitan pembuluh darah koroner. Secara klinis, ditandai dengan nyeri dada atau terasa tidak nyaman di dada atau dada terasa tertekan berat ketika sedang mendaki/kerja berat ataupun berjalan terburu-buru pada saat berjalan di jalan datar atau berjalan jauh. Didefinisikan sebagai PJK jika pernah didiagnosis menderita PJK (angina pectoris dan/atau infark miokard) oleh dokter atau belum pernah didiagnosis menderita PJK tetapi pernah mengalami gejala/riwayat: nyeri di dalam dada/rasa tertekan berat/tidak nyaman di dada dan nyeri/tidak nyaman di dada dirasakan di dada bagian tengah/dada kiri depan/menjalar ke lengan kiri dan nyeri/tidak nyaman di dada dirasakan ketika mendaki/naik tangga/berjalan tergesa-gesa dan nyeri/tidak nyaman di dada hilang ketika menghentikan aktifitas/istirahat.

Penyakit jantung koroner aterosklerosis merupakan istilah yang dipakai untuk mengkategorikan semua kondisi abnormal yang dikarakterisasikan sebagai disfungsi jantung dan pembuluh darah. Termasuk dalam hal ini istilah aterosklerotik. Beberapa kelainan yang tidak termasuk dalam kondisi ini adalah deformasi katub jantung kongenital karena bukan merupakan penyakit arteri berupa peningkatan area degenerasi dan pembentukan plak akibat deposit kolesterol pada permukaan dalam arteri sehingga menyumbat aliran darah. Aterosklerosis berasal dari bahasa Yunani, *athero* berarti cairan kental atau pasta dan *sclerosis* berarti keras. Merupakan proses inflamasi yang didahului oleh disfungsi

endotel dan penumpukan oksidasi lipid. Proses tersebut biasanya terjadi pada arteri ukuran besar dan sedang, yaitu aorta, arteri karotis, arteri koroner dan arteri pada ekstremitas bawah. Arteriosklerosis tersebut akan mengakibatkan penebalan dan kekakuan dinding arteri serta pembentukan kalsifikasi dan plak (Gambar 3). Penebalan terjadi karena timbunan substansi lemak, kolesterol, dan kalsium yang mengalami pengerasan.^{47,81}



Gambar 2.4. Proses pembentukan aterosklerosis (A) dan penyempitan arteri oleh plak yang mengakibatkan aliran darah menjadi abnormal (B)

Etiologi aterosklerosis bukan berupa faktor tunggal. Riset epidemiologi menunjukkan banyak faktor risiko penyebab aterosklerosis.⁶⁵ Hubungan paling erat dengan aterosklerosis adalah lipid dalam darah, tekanan darah, dan diabetes klinik. Ketiganya berperan besar dalam menentukan kecepatan terjadinya aterosklerosis dan menunjukkan hubungan dengan kecepatan timbulnya penyakit kardiovaskular klinik serta luasnya aterosklerosis. Lesi tetap pada aterosklerosis mengandung lipid yang berasal dari darah. Aterogenitas kolesterol total serum tergantung pada proporsi relatif *HDL* dan *LDL*.⁶⁶ Faktor risiko lain adalah gaya hidup, kebiasaan merokok, obesitas, aktivitas fisik, pengaruh psikososial, dan diet. Individu yang memiliki lebih dari satu faktor risiko akan semakin besar peluangnya untuk mengidap penyakit jantung koroner.

Faktor utama dalam sebagian besar dari penyakit jantung koroner adalah aterosklerosis, yang merupakan proses penyempitan arteri hasil pengendapan kolesterol dalam subendotel pembuluh darah. Pecahnya plak arteriosklerotik menghasilkan trombi bergerak kearah arteri, menyebabkan infark miokard atau stroke.⁸²

Penyakit vaskular aterosklerotik berdampak pada jantung dan pembuluh darah. Komponen utama yang didefinisikan oleh *The International Classification of Diseases, 9th Revision*, adalah (1) penyakit jantung iskemik, (2) penyakit serebro-vaskular, dan (3) penyakit arteri, arteriol, dan kapiler yang juga dikenal sebagai penyakit vaskular perifer. Penyakit vaskular aterosklerotik merupakan proses kronis dengan perkembangan selama beberapa tahun, namun dapat menyebabkan kejadian akut secara klinis, termasuk sindroma koroner akut, infark miokardial, dan stroke. Penyakit jantung koroner aterosklerosis yang juga merupakan penyakit vaskular aterosklerotik merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia. Bentuk penyakit ini yang paling sering dijumpai adalah penyakit jantung iskemik, yang menyebabkan lebih dari setengah penyakit jantung koroner aterosklerosis meninggal.⁵

Penyakit kardiovaskular dapat disebabkan sumbatan pada pembuluh darah (trombosis) dan mengakibatkan infark miokardial akut (serangan jantung) bila kekurangannya berat. Termasuk penyakit kardiovaskular adalah angina pectoris yang tidak stabil (angina). Stroke non-hemoragi merupakan tipe penyakit kardiovaskular lain yang potensial fatal akibat perubahan arterial aterosklerotik yang disebabkan turunnya aliran darah ke otak, dan sering berkombinasi dengan trombosis.

Fakta akan kondisi sistemik yang terkait dengan penyakit infeksi dalam rongga mulut begitu banyak, namun tidak berarti bahwa hubungan signifikan ditemukan antara status infeksi gigi dan kondisi sistemik. Penekanan akan bahaya jika mengabaikan kesehatan gigi, membenarkan pentingnya perawatan gigi yang harus lebih disorot akan dampaknya terhadap penyakit sistemik.⁸³

2.3.1 Etiologi Aterosklerosis, Penyakit Jantung Koroner

Kontributor utama pada banyak kasus penyakit jantung koroner aterosklerosis dan serebrovaskular (stroke) adalah aterosklerosis. Salah satu dampak proses penyakit ini adalah penyempitan arteri karena deposit kolesterol, kolesterol ester, dan kalsium pada subendotel dinding pembuluh darah. Plak yang banyak kolesterolnya, mengandung berbagai tipe sel, seperti fibroblas dan sel imun.⁸⁴ Lepasnya plak aterosklerotik menghasilkan trombi yang dapat mengikuti aliran darah dan mengakibatkan infark miokardial dan stroke. Beberapa faktor dapat meningkatkan risiko aterosklerosis termasuk

predisposisi untuk peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida di dalam darah, tekanan darah tinggi, diabetes, dan merokok sigaret.⁸⁵

Sel banyak memerlukan kolesterol untuk fungsi normal dengan mengambil kolesterol dari darah melalui endositosis yang dimediasi reseptor untuk kolesterol. Transportasi kolesterol di dalam darah terikat pada *low-density lipoprotein (LDL)* yang juga terikat pada protein reseptor trans-membran untuk transpor ke dalam sel. Kelebihan kolesterol akan mengalami akumulasi di dalam darah membentuk plak aterosklerotik. Plak ini dapat menghalangi aliran darah ke arteri otak dengan akibat stroke dan bila terjadi pada arteri koroner, mengakibatkan infark miokardial.⁸⁵

2.3.2 Peran inflamasi pada Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis

Respon inflamasi memainkan peranan utama dalam pengembangan dan persistensi dari banyak kondisi nyeri patologis. Infamasi mempunyai peran penting dalam terjadinya proses aterosklerosis. Proses aterosklerosis pada PJK ditandai dengan infiltrasi leukosit pada dinding endotel vaskular. Sel endotel mempunyai peran yang penting dalam vaskular. Pada kondisi normal leukosit beredar mengikuti aliran sirkulasi darah. Apabila terdapat cedera atau inflamasi pada endotel, maka leukosit tersebut akan menempel dan masuk diantara sel endotel pembuluh darah, bermigrasi ke jaringan subendotel.⁸⁶

Aterosklerosis mungkin dimulai sejak kecil dengan infiltrasi awal endotelium oleh senyawa berlemak, kemudian berkembang dalam beberapa dekade. Plak ateromatosa akan bertransisi menjadi status yang lebih berbahaya dan kemungkinan untuk pecah meningkat. Plak yang mengandung inti ateromatosa lunak tidak stabil, pecah akan melepaskan kandungan trombogenik ke dalam darah, dengan aktivasi trombosis akan menyebabkan penyakit kardiovaskular, infark miokardial, atau stroke.⁶⁹ Manifestasi inflamasi berupa infiltrat monosit atau makrofag, sel-T, dan neutrofil di dalam jaringan⁶⁹ akan meningkatkan marker inflamasi di dalam darah. Kaitan antara penyakit jantung koroner aterosklerosis dan mediator inflamatori di dalam darah sudah jelas, konsisten dengan hubungan antara kadar marker inflamatori sistemik dan peningkatan kejadian klinik seperti infark miokardial dan stroke nonhemoragik, serta marker untuk peningkatan ketebalan intima-media karotid.⁸⁷

Inflamasi sistemik dapat diukur dengan beberapa marker inflamatori. Marker inflamatori yang sudah dipelajari dengan baik adalah protein C-reaktif (*C-reactive protein/CRP*). Banyak studi epidemiologi prospektif individual tanpa riwayat penyakit kardiovaskular, menunjukkan bahwa pengukuran tanpa puasa tunggal *CRP* sebagai prediktor kejadian vaskular akan datang, termasuk infark miokardial dan stroke, penyakit arteri perifer, dan kematian jantung mendadak. Protein C-reaktif merupakan prediktor independen kejadian vaskular yang akan datang. Marker inflamasi lain yang berkaitan dengan penyakit kardiovaskular adalah fosfolipase-A2 yang berhubungan dengan lipoprotein,⁸⁸ matriks metaloproteinase⁸⁹ dan inhibitor matriks metaloproteinase, mielo-peroksidase, serta fibrinogen.⁹⁰ Marker inflamatori lain seperti interleukin-6 (*IL-6*), perlekatan interselular molekul-1 yang larut, sitokin-1 penghambat makrofag, dan ligan CD40 yang larut, juga menunjukkan peningkatan bersamaan naiknya risiko vaskular, namun lebih rendah daripada *CRP*.⁹¹

Inflamasi periodontal juga berhubungan dengan peningkatan marker inflamatori sistemik, termasuk *CRP*, *tumor necrosis faktor- α* (*TNF- α*), *IL-1*, *IL-6*, dan *IL-17*.^{92,93} Inflamasi sistemik berhubungan dengan aktivasi selular meliputi molekul perlekatan selular, *reseptor tool-like*, matriks metaloproteinase, dan aktivasi faktor- κ B nuklear. Saling mempengaruhi antara endotelium, monosit, dan platelet, hasilnya mungkin proaterogenik^{94,95} berkontribusi secara tidak langsung pada aterogenesis atau berakibat pada pecahnya plak ateromatosa pada subjek dengan periodontitis.⁹⁶ Diduga periodonsium yang mengalami inflamasi akan memproduksi *CRP* secara lokal, namun apa sebabnya kelebihan produksi *CRP* lokal dapat menyebabkan kadar *CRP* di dalam sirkulasi tinggi pada periodontitis, belum diketahui.^{97,98}

2.4 Kerangka Teori

Penyakit gigi adalah suatu penyakit umum yang sering terjadi dengan gejala yang khas. Tanda-tanda vitalitas gigi dapat diperiksa dengan peralatan standart dan merupakan keahlian dasar dari dokter gigi manapun. Terminologi yang digunakan dalam diagnose akan karies gigi sangat jelas. Namun akan lebih jelas dan benar jika disertai pemeriksaan penunjang yaitu tambahan gambaran radiografik. Kedalaman dari karies tidak serta merta memberikan asumsi telah melibatkan kerusakan periodontal. Oleh karena itu perlu

dilakukan pemeriksaan penunjang akan radiografiknya. Interpretasi radiografik adalah bagian integral dari diagnosis agar memperkuat dan terhindar dari penilaian premature serta kesalahan akan suatu penilaian.

Bakteri Gram negatif mayoritasnya adalah patogen karena mempunyai membran ganda pada dinding selnya. Karakteristik dari bakteri Gram ini selain bersifat endotoksin, juga memiliki kemampuan resisten terhadap obat. Apabila masuk ke dalam aliran darah, maka endotoksin pada lapisan dinding sel dapat menyebabkan endotoksemia. Kadar endotoksin yang meningkat akan menyebabkan peradangan jaringan dan mengaktifkan berbagai proses seluler sistem kekebalan tubuh.

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan istilah yang dipakai untuk mengkategorikan semua kondisi abnormal yang dikarakterisasikan sebagai disfungsi jantung dan pembuluh darah. Termasuk dalam hal ini istilah aterosklerotik. Beberapa kelainan yang tidak termasuk dalam kondisi ini adalah deformasi katub jantung kongenital karena bukan merupakan penyakit arteri berupa peningkatan area degenerasi dan pembentukan plak akibat deposit kolesterol pada permukaan dalam arteri sehingga menyumbat aliran darah. Oleh karena itu, PJK digunakan untuk menunjukkan penyakit jantung koroner termasuk semua penyakit akibat obstruksi arteri-arteri besar pada lengan dan kaki.

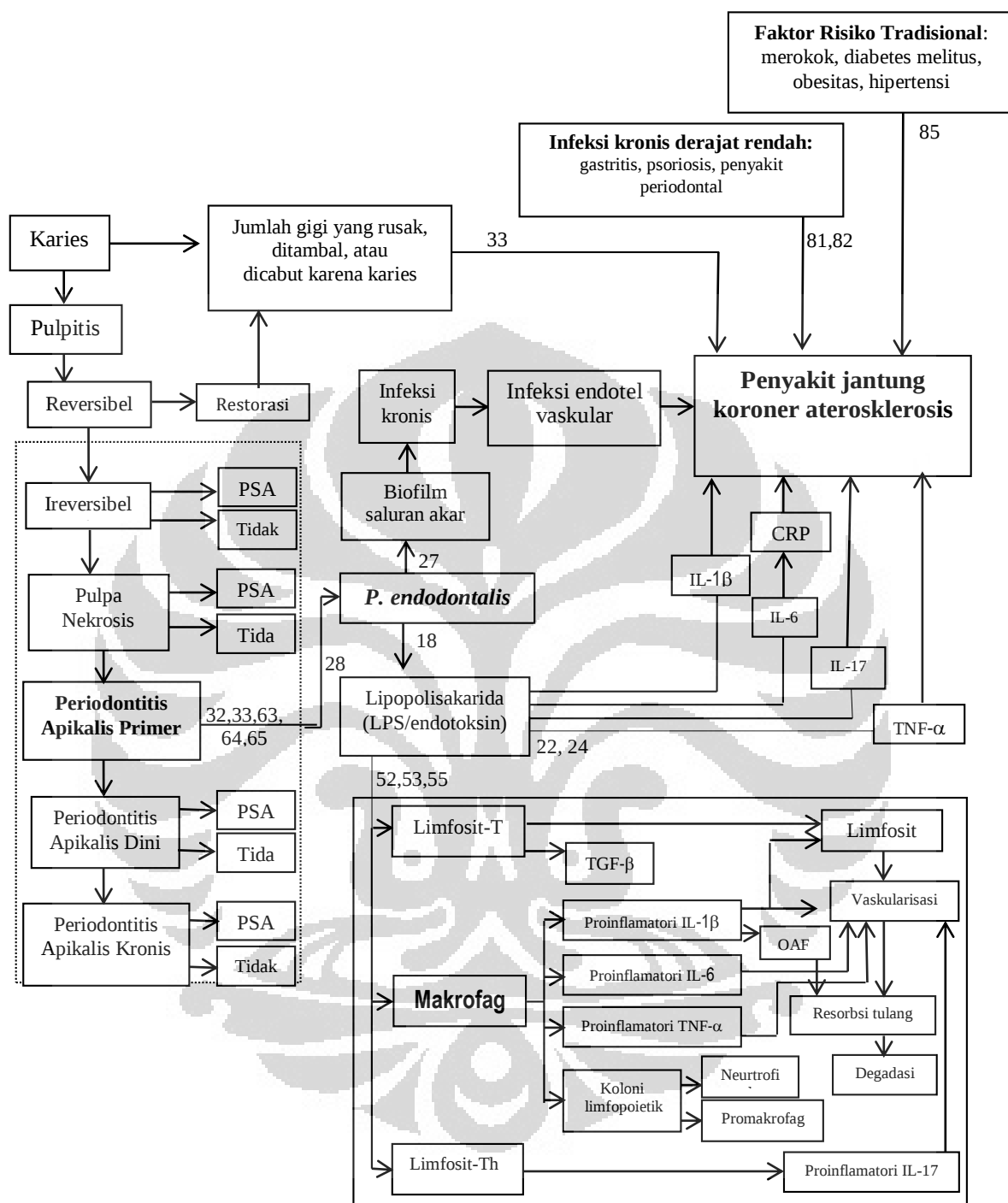
Secara skematis, faktor risiko PJK dapat dilihat pada Gambar 2. Umumnya prediktor kejadian kardiovaskular berurutan adalah usia, status diabetes, merokok, tekanan darah sistolik yang dirawat dan yang tidak, kolesterol total, *high-density lipoprotein (HDL)* kolesterol, dan *body mass index (BMI)* sebagai pengganti lipid untuk menyederhanakan model. Faktor risiko lain adalah gaya hidup, kebiasaan merokok, obesitas, aktivitas fisik, pengaruh psikososial, dan diet. Individu yang memiliki lebih dari satu faktor risiko akan semakin besar peluangnya untuk mengidap penyakit jantung koroner. Bertambahnya usia, merokok, pecandu alkohol, ras atau etnik, pendidikan dan status sosioekonomi, jenis kelamin laki-laki, diabetes melitus, dan kelebihan berat badan atau obesitas merupakan faktor yang berhubungan dengan penyakit jantung koroner.

Aterosklerosis menunjukkan proses penebalan dinding dalam pembuluh darah arteri. Etiologinya bukan berupa faktor tunggal, hubungan paling erat adalah lipid dalam darah, tekanan darah, dan diabetes klinik. Ketiganya berperan besar dalam menentukan kecepatan terjadinya aterosklerosis dan menunjukkan hubungan dengan kecepatan

timbulnya penyakit kardiovaskular serta luasnya aterosklerosis. Lesi tetap pada aterosklerosis mengandung lipid yang berasal dari darah.

Banyak riset yang menunjukkan bahwa infeksi serta inflamasi lokal dan/atau sistemik berimplikasi dalam patogenesis aterosklerosis, terutama infeksi kronis derajat rendah, seperti gastritis dan psoriasis. Kerusakan yang dimediasi inflamasi akan mengawali dan berkontribusi pada perkembangan plak aterosklerotik. Sejumlah patogen bergabung pada plak aterosklerotik, menyebabkan perubahan respon imun dalam membersihkan patogen tersebut dari dalam plak. Biomarker inflamasi di dalam serum, seperti protein C-reaktif (*CRP*), terlihat meningkat pada subjek dengan aterosklerosis.





Gambar 2.5 Skema kerangka teori riset untuk mengetahui hubungan antara periodontitis apikalis dan penyakit jantung koroner aterosklerosis. Kemungkinan mekanismenya lewat lipopolisakarida *P. endodontalis* yang merangsang peningkatan sitokin inflamatori atau lewat infeksi langsung pada endotel vaskular. Kotak kiri menunjukkan proses penyebaran infeksi dari saluran akar sampai terjadinya periodontitis apikalis. Mekanisme berbagai sitokin inflamatori dapat dilihat dalam kotak kanan bawah.

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa salah satu faktor yang secara biologik potensial sebagai penyebab aterosklerosis adalah infeksi kronis dengan derajat rendah di dalam rongga mulut. Banyak kejadian yang menghubungkan infeksi periodontal dengan penyakit arteri koroner dan stroke. Infeksi periodontal merupakan salah satu faktor yang berpotensi sebagai penyebab penyakit vaskular (aterosklerosis, hipertensi, stroke, infark miokardial). Penyakit periodontal (PPD) merupakan faktor risiko untuk aterosklerosis dan tromboemboli.

Beberapa hipotesis telah dikemukakan sehubungan dengan kaitan infeksi di dalam rongga mulut dengan aterosklerosis, penyakit jantung koroner, dan stroke. Salah satu model hipotesis menyebutkan bahwa beberapa individu merespon lipopolisakarida (LPS) dengan respon inflamatori abnormal. Hipotesis lain menyebutkan bahwa aterosklerosis terjadi karena merespon cedera yang menimbulkan lesi awal pada endotelium dan proses inflamatori pada arteri. Infeksi di dalam rongga mulut akan meningkatkan suseptibilitas penyakit sistemik. Bakteri positif Gram dalam biofilm dan sitokin proinflamatori sebagai responnya, masuk ke dalam sirkulasi sehingga menimbulkan penyakit jantung koroner.

Selain penyakit periodontal, di dalam rongga mulut sering ditemukan infeksi kronis dengan derajat rendah seperti periodontitis dan infeksi endodontik. PPD sudah dapat dipastikan sebagai salah satu faktor risiko penyakit jantung koroner, sedangkan Infeksi endodontik (IE) diduga juga dapat bertindak sebagai salah satu faktor risiko penyakit jantung koroner. Oleh karena itu, timbul interest kuat untuk mengevaluasi semua infeksi kronis di dalam rongga mulut berhubungan dengan penyakit jantung koroner, khususnya periodontitis apikal.

Infeksi endodontik (IE) merupakan infeksi kronis derajat rendah yang merupakan tahap akhir infeksi odontogen. Diawali dengan karies gigi yang bila didiamkan akan berkembang menjadi pulpitis reversibel yang bila tidak dirawat akan berubah menjadi pulpitis irreversibel, bahkan menjadi pulpa nekrosis. Pada tahap akhir akan menjalar menjadi periodontitis apikal (Gambar 2.5).

Karies gigi merupakan penyakit infeksi yang terjadi karena dipicu oleh kuman kariogenik *Streptococcus mutans*. Virulensi *S. mutans* serotipe c dalam kaitannya dengan karies gigi ditunjukkan melalui kemampuannya membentuk plak gigi dan asam dengan pH yang rendah. Kalau tidak direstorasi, karies gigi akan berkembang sampai ke atap pulpa yang

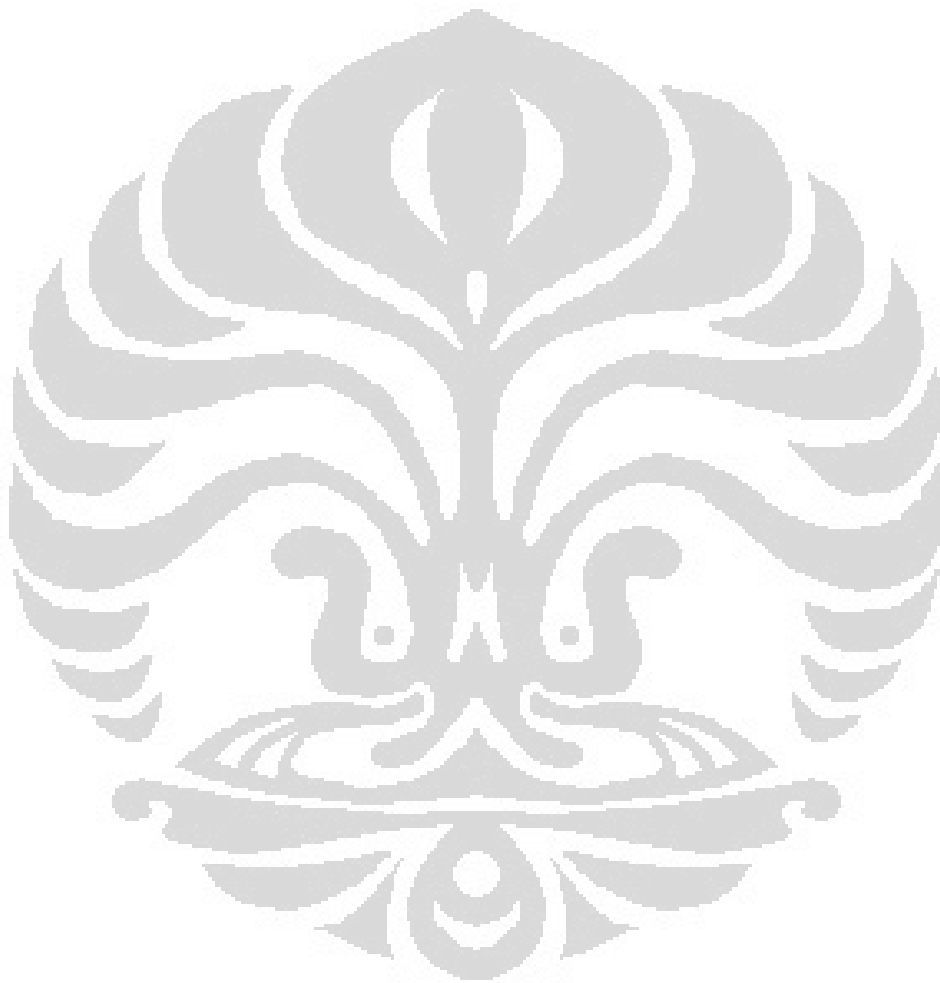
akan mengiritasi pulpa. Keparahan karies dan beratnya iritan mengakibatkan intensitas dan keparahan kerusakan jaringan dengan ditunjukkan melalui derajat inflamasi pada pulpa dengan manifestasi berupa pulpitis. Pada awalnya pulpitis masih bersifat reversibel, namun bila dibiarkan akan berkembang menjadi pulpitis yang irreversible. Bila tetap ada iritan pada jaringan pulpa atau iritan lebih berat, terjadi inflamasi moderat sampai parah menjadi pulpitis irreversible bahkan pulpa nekrosis.

Karies gigi merupakan jalur utama masuknya mikroba ke dalam sistem saluran akar. Pada saat karies mengenai dentin dan mendekati pulpa, dentin reparatif tidak mampu mencegah masuknya mikroba ke dalam ruang pulpa. Bila iritan tidak bisa dibuang, secara gradual neutrofil akan diganti makrofag, limfosit, dan sel plasma pada jaringan kolagen. Sitokin proinflamatori yang berasal dari makrofag (*IL-1*, *IL-6*, dan *TNF- α*) dan dari limfosit Th (*IL-17*) merupakan stimulator potensial untuk limfosit. Sitokin dari sel T juga merangsang peningkatan produksi faktor pertumbuhan jaringan konektif (*TGF- β*) dengan efek stimulasi dan proliferasi fibroblas mikrovaskulatur. Interleukin-1 akan merangsang pelepasan *OAF*, *FAF* (*fibroblast-activating-factors*), dan prostaglandin (*PG*) yang berperan pada patogenesis lesi periapikal.

Inflamasi kronik juga berhubungan dengan peningkatan marker inflamatori sistemik, termasuk *CRP*, *tumor necrosis factor- α* (*TNF- α*), *IL-1*, *IL-6*, dan *IL-17*. Inflamasi sistemik berhubungan dengan aktivasi selular meliputi molekul perlekatan selular, *receptor tool-like*, matriks metaloproteinase, dan aktivasi faktor- κ B nuklear. Saling mempengaruhi antara endotel, monosit, dan platelet, hasilnya mungkin proaterogenik yang berkontribusi secara tidak langsung pada aterosclerosis atau menyebabkan pecahnya plak aterosklerotik pada subjek periodontitis.

Selama saluran akar gigi terinfeksi, banyak terdapat spesies kuman, namun perhatian utama tertuju pada *P. endodontalis* yang dapat melepaskan lipopolisakarida (*LPS*) atau dikenal sebagai endotoksin yang ada di dinding selnya. *LPS* akan menimbulkan respon inflamatori yang sangat abnormal yang ditunjukkan melalui pelepasan mediator inflamatori seperti interleukin-1 β (*IL-1 β*), prostaglandin *E₂* (*PGE₂*), *Tumor necrosis factor α* (*TNF- α*), *IL-17*, dan *C-reaktive protein* (*CRP*) dengan kadar tinggi. Pada berbagai kondisi, respon monosit terhadap *LPS* akan terpengaruh sehingga meningkatkan sekresi sitokin proinflamatori yang dapat menghancurkan jaringan sehingga terjadi PJK.

Kombinasi PN dan PA yang mengandung *P. endodontalis* penghasil LPS (endotoksin) dengan DM dan diet aterogenik akan mengakibatkan terjadinya PJK.

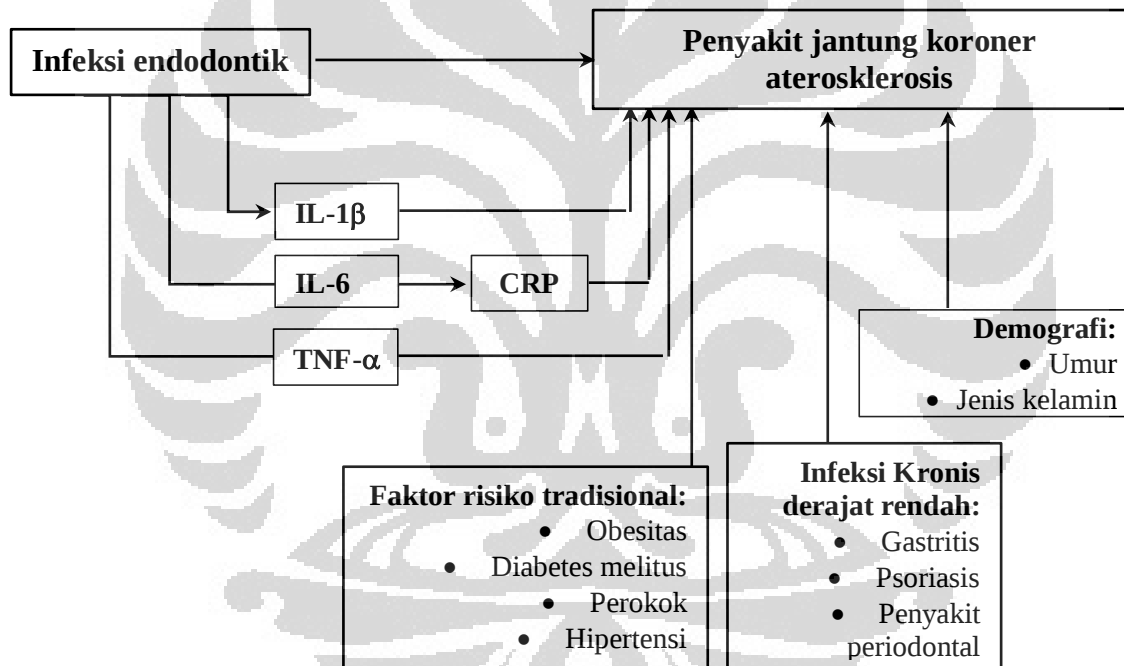


BAB 3

KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep

Pada kerangka konsep (Gambar 3.1) menunjukkan skema akan hubungan antara periodontitis apikalis dan penyakit jantung koroner aterosklerosis melalui pelepasan sitokin inflamatori dalam darah dan pengaruh faktor tradisional serta efek infeksi kronis derajat rendah terhadap penyakit jantung koroner aterosklerosis.



Gambar 3.1. Kerangka Konsep

3.2 Hipotesis

3.2.1 Hipotesis Mayor

Infeksi endodontik (IE) merupakan faktor prediktor penyakit jantung koroner aterosklerosis bersama dengan sitokin inflamatori, faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lain.

3.2.2 Hipotesis Minor

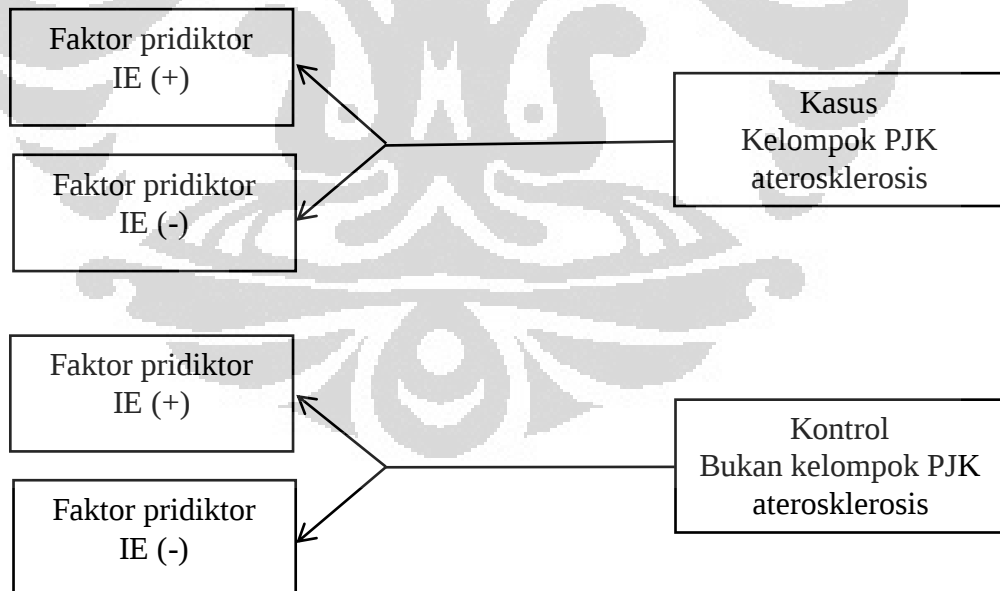
1. Ada hubungan antara infeksi endodontik dengan penyakit jantung koroner aterosklerosis.
2. Ada perbedaan kadar interleukin 1β (*IL-1 β*), interleukin 6 (*IL-6*), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, dan *Tumor necrotizing factor- α (TNF- α)*, sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik.
3. Ada perbedaan kadar *IL-1 β* interleukin 6 (*IL-6*), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, dan *Tumor necrotizing factor- α (TNF- α)*, sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol.
4. Ada perbedaan kadar *IL-1 β* interleukin 6 (*IL-6*), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, dan *Tumor necrotizing factor- α (TNF- α)*, sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik.
5. Ada hubungan antara faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya dengan kejadian penyakit jantung koroner arterosklerosis.
6. Infeksi endodontik dapat memprediksi kejadian penyakit jantung koroner arterosklerosis bersama-sama dengan sitokin inflamatori, faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya.

BAB 4

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan rancangan kasus-kelola (*case-control*) dengan mengamati adanya infeksi endodontik (IE) pada penderita Penyakit Jantung Koroner (PJK) aterosklerosis. Subjek, usia $\pm 40-60$ tahun, dilihat keadaan gigi-giginya, terutama jaringan periapikal, dan jaringan periodontal, dicatat faktor-faktor tradisional penyebab PJK serta diukur kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *C-reactive Protein (CRP)*, *Tumor necrotizing factor- α (TNF- α)*, di dalam darah. Dicatat juga adanya infeksi kronis derajat rendah lainnya seperti gastritis, psoriasis, dan periodontitis. Hasil pengamatan dibandingkan dengan kontrol yaitu individu dengan usia dan jenis kelamin yang sama, tanpa penyakit jantung koroner aterosklerosis, dan dianalisis untuk melihat hubungan antara infeksi endodontik (IE) dan penyakit jantung koroner (PJK) serta faktor-faktor lain yang ikut berperan (Gambar 4.1).



Gambar 4.1. Skema dasar studi kasus -kontrol. Penelitian ini dimulai dengan mengidentifikasi subjek dengan efek (kelompok PJK aterosklerosis), dan mencari subjek dengan yang tidak mengalami efek (kelompok bukan PJK aterosklerosis) sebagai kontrol. Faktor risiko infeksi endodontik (IE) atau tanpa IE ditelusuri secara retrospektif pada kedua kelompok, kemudian dibandingkan.

		Sakit		
		PJK + (Kasus)	PJK – (Kontrol)	
Terpapa	PA + Faktor risiko (+)	a	b	a + b
	PA – Faktor risiko (-)	c	d	c + d
		a + c	b + d	

$$Odds\ ratio = \frac{\text{Insidensi paparan pada kelompok kasus}}{\text{Insidensi paparan pada kelompok kontrol}} = \frac{a \times d}{c \times b}$$

Gambar 4.2 Gambar tabel 2x2 menunjukkan hasil pengamatan pada studi kasus-kontrol (tanpa *matching*) dan rumus perhitungan resiko relatif yang dinyatakan dalam rasio *odds* (OR).

4.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita (RSJPDHK), Jalan Let. Jend. S. Parman Kav.87 Slipi Jakarta 11420. Rumah sakit ini merupakan rumah sakit khusus yang menjadi pusat rujukan nasional untuk penanganan penyakit jantung dan pembuluh darah (kardiovaskular). Subjek penelitian adalah pasien yang didiagnosis mengidap Penyakit Jantung Koroner sebagai kasus. Sebagai kontrol pembandingnya adalah subjek yang bukan penderita Jantung Koroner dengan tidak adanya obstruksi

4.3 Waktu Penelitian

Penelitian ini dimulai sejak dikeluarkannya surat persetujuan etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Kementerian Kesehatan Nomor: LB.02.01/VII/ KEP. 052 2017 pada tanggal 13 November 2017. Kemudian diperpanjang dengan surat No: LB 01.02 /VII / KEP 03 201709 052/VII/2018 (Lampiran 1).

4.4 Populasi dan Sampel

4.4.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah pasien yang datang berobat ke Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita (RSJPDHK).

4.4.2 Subjek

Semua subjek penelitian yang sesuai dengan kriteria kasus dan kontrol, sudah diinformasikan penjelasan tentang protokol penelitian, dan memberikan persetujuan dalam lembar persetujuan (Lampiran 2). Subjek (kasus) pasien Rumah Sakit Jantung Harapan Kita Jakarta yang didiagnosis mengidap penyakit jantung koroner yang akan menjalani bedah 'CABG', dan yang datang ke poli gigi RSJPDHK. Sebagai kontrol adalah pasien yang tidak mempunyai riwayat arterosklerosis. Baik kasus maupun kontrol bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani persetujuan setelah diberi penjelasan (*informed consent*) (Lampiran 3).

4.4.3 Sampel

Sampel dibagi dua berdasarkan uji yang akan dilakukan. Sampel uji klinis adalah subjek penderita jantung koroner aterosklerosis dan tanpa PJK, infeksi endodontik. Sampel uji laboratorium adalah serum darah subjek penelitian baik kasus maupun kontrol.

4.4.4 Besar Sampel

Estimasi besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel dengan rancangan kasus-kelola sebagai berikut (Lampiran 10.a).

Besar sampel untuk hipotesis mayor

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Keterangan:

- α = Batas kemaknaan = 0,05
- $1-\beta$ = Kekuatan uji
- P_1 = proporsi PA = 0,6
- P_2 = proporsi PJK = 0,3
- n = Jumlah sampel
- = 38

Besar sampel untuk hipotesis minor

Uji perbedaan ditentukan dengan rumus:

$$n = \frac{2sd^2 (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(x_1 - x_2)^2}$$

Berdasarkan data rata-rata dan simpang baku pada Tabel 4.1 (Lampiran 10.b). memakai rumus uji perbedaan didapat besar sampel akan masing-masing sitokin sebagai berikut:

Tabel 4.1 Perhitungan besar sampel dari setiap sitokin

Variabel	Besar Sampel	Pembulatan Besar Sampel
IL-1β	1,7414937966577	2
IL-6	1,3830744344782	2
CRP	1,1344441724094	2
TNF-α	1,1977712172506	2

4.5 Alat Ukur yang digunakan

4.5.1 Kuesioner

Kuesioner selain identitas juga untuk mengetahui data faktor risiko tradisional lain seperti ada tidaknya akan Diabetes Melitus, Obesitas, Hipertensi, Penyakit periodontal, Gastritis, Psoriasis, juga kebiasaan merokok.

4.5.2 Pemeriksaan klinik

Pemeriksaan klinis standar intra oral yang menggambarkan kondisi rongga mulutnya, khususnya pada jaringan keras giginya akan gigi karies. Hal ini diperkuat dengan pemeriksaan radiografi panoramik gigi (LAMPIRAN 3).

4.5.2.1 Alat dan bahan pemeriksaan klinis:

Alat diagnostik standart pinset, kaca mulut, sonde, *chloretyl*, *cotton pellet*

4.4.1 Pemeriksaan Laboratorium Darah

Pemeriksaan imunologis untuk memeriksa kadar sitokin inflamatori IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan *C-reactif protein* di dalam darah sirkulasi. Sampel disimpan di dalam tabung ependorf yang langsung ditentukan kadar sitokin inflamatorinya. Alat dan bahan uji laboratorium:

- Kapas steril
- Alkohol
- Jarum spuit
- Tabung ependorf
- Elisa Kit IL-1 β
- Elisa Kit TNF- α
- Alat centrifuge
- Mesin Rosche Cobas 6000
- Perangkat Komputer

4.6 Variabel Penelitian

- Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis
- Infeksi endodontik
- Variabel luar yang dikendalikan melalui statistik
- Infeksi kronis derajat rendah: Gastritis, Psoriasis, Periodontitis
- Faktor risiko tradisional: Obesitas, Diabetes Melitus, Hipertensi
- Kadar sitokin inflamatori: IL-1 β , IL-6, *C-reactive protein*, TNF- α

4.7 Daftar Operasional Variabel

Tabel 4.2 Definisi Operasional Variabel

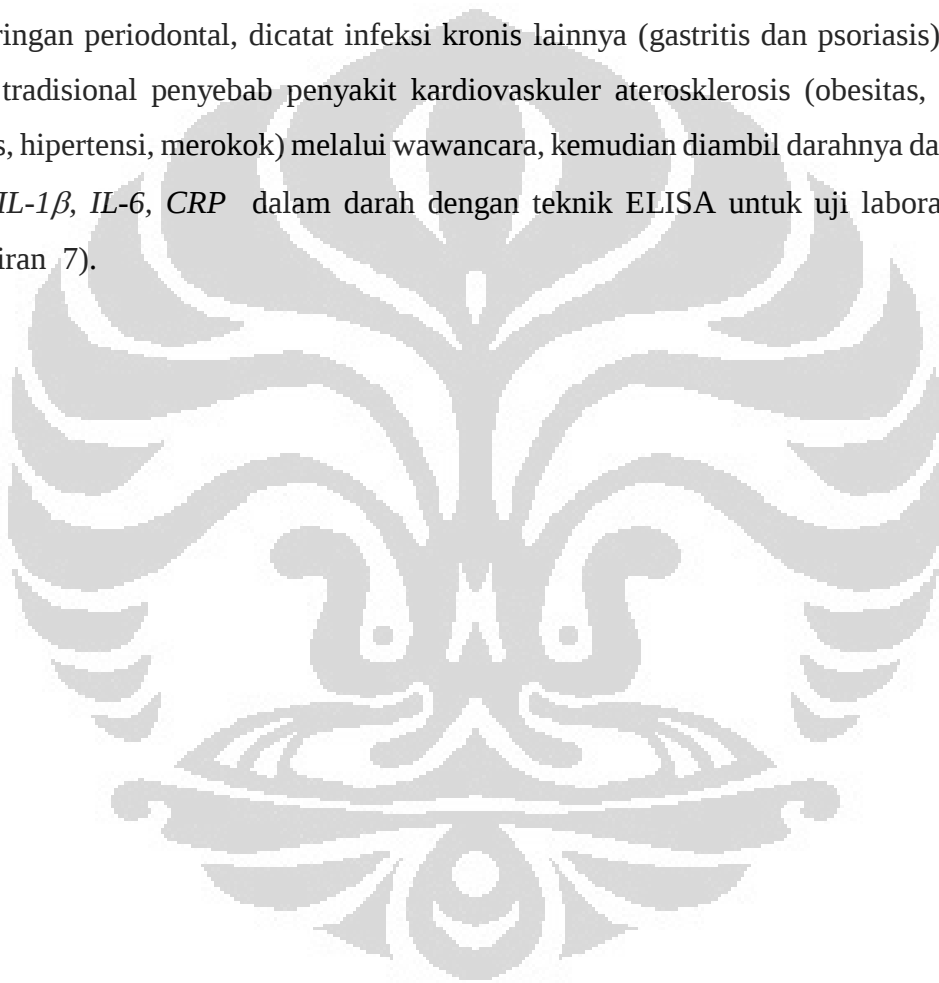
Variabel	Definisi batasan operasional	Cara ukur/identifikasi	Hasil ukur	Skala
Infeksi (IE)				
IE dilihat secara pemeriksaan intra oral tampak gigi yang mengalami karies dan telah mencapai pulpa. Diagnosa ini diperkuat dengan pemeriksaan radiografi panoramik untuk melihat gambaran <i>rarefaction</i> pada ujung apikal giginya.	Diagnosis ditegakkan dengan sondasi, palpasi, perkusi, dan konfirmasi pada gambaran radiografi	Ditentukan berdasarkan adanya tidaknya gigi yang mengalami IE di dalam rongga mulut tiap subjek penelitian Ada IE = 1 Tidak ada IE =2	nominal	
Penyakit Jantung Koroner aterosklerosis (kasus)				
Penderita penyakit jantung (PJK) yang akan dilakukan bedah by-pass karena sumbatan.	Diagnosis oleh dokter spesialis jantung pembuluh darah, tercatat dalam rekam medisnya, dan ada sumbatan berdasarkan angiogram CT scan jantung	Nilai berdasarkan ada atau tidaknya peny. Jantung koroner karena penyumbatan Ada PJK = 1 (kasus) Tidak ada PJK (kontrol) = 2	nominal	
Tanpa Penyakit Jantung Koroner (kontrol)				
Pasien yang datang ke rumah sakit karena keluhan nyeri dada, namun dalam rekam medisnya tercatat, tidak terdeteksi adanya sumbatan.	Diagnosis oleh dokter spesialis jantung tidak ada sumbatan berdasarkan angiogram CT scan jantung	Nilai berdasarkan ada atau tidaknya peny. Jantung koroner yang bukan karena penyumbatan. Ada PJK = 1 (kasus) Tidak ada PJK (kontrol) = 2	nominal	

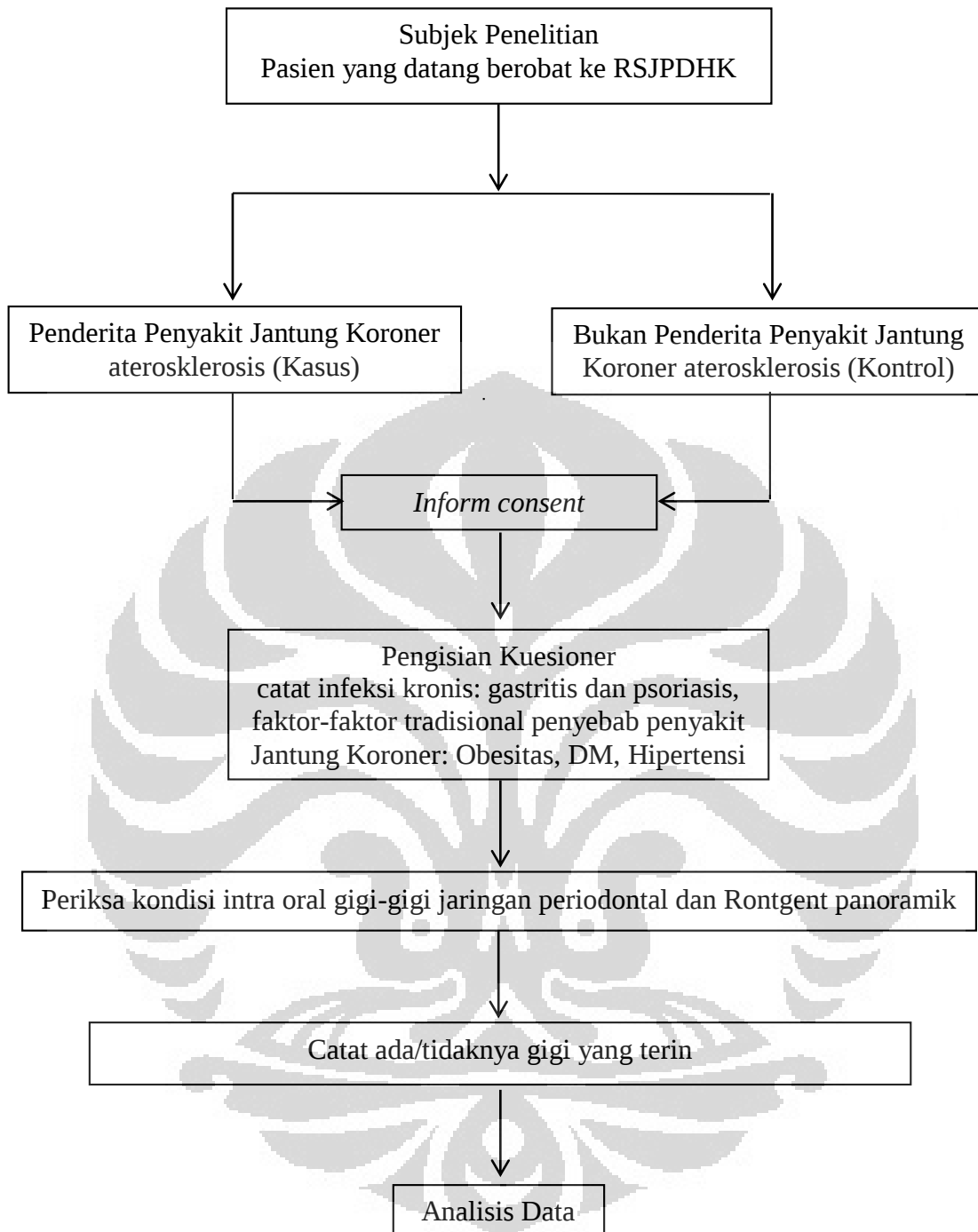
Variabel	Batasan operasional	Cara ukur/identifikasi	Hasil ukur	Skala
Obesitas	Kelebihan berat badan.	Rasio BB : TB Diukur dengan Indeks masa tubuh (IMT) berupa rasio berat badan (kg) dibagi dengan tinggi badan (m). Dinyatakan obesitas jika IMT $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	Ada tidaknya obesitas Ada obesitas = 1 Tidak ada obesitas = 2	Nominal
Diabetes melitus	Peningkatan kadar gula dalam darah	Wawancara dan dari status rekam medik	Ada tidaknya DM Ada DM = 1 Tidak ada DM = 2	Nominal
Hipertensi	Tekanan darah tinggi yaitu peningkatan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg	Memakai alat tensi meter dan stetoskop	Sistolik diatas 140 mmHg; dan diastolik diatas 90 mmHg Ada hipertensi = 1 Tidak ada hipertensi = 2	Nominal
Periodontitis	Infeksi kronis derajat rendah pada jaringan periodontal yang dilihat melalui salah satu parameter klinis dalam menegakkan diagnosis periodontitis yaitu kehilangan perlekatan yang dibagi atas kehilangan perlekatan ringan (bila terjadi kehilangan perlekatan 1 sampai 2 mm), sedang (bila terjadi kehilangan perlekatan 3 sampai 4 mm) dan parah (bila terjadi kehilangan perlekatan $\geq 5 \text{ mm}$), selain dari kehilangan tulang. ^{99,100}	Mengukur dengan menggunakan dental probe, kaca mulut, dan konfirmasi interpretasi dokter spesialis radiologi hasil pemeriksaan dental panoramik	Ada tidaknya periodontitis Ada periodontitis = 1 Tidak ada periodontitis = 2	Nominal

Variabel	Batasan operasional	Cara ukur/identifikasi	Hasil ukur	Skala
Gastritis	Infeksi kronis derajat rendah pada gaster	Kuisisioner diisi oleh subjek	Ada tidaknya gastritis Ada gastritis = 1 Tidak ada gastritis = 2	Nominal
Psoriasis	Infeksi kronis derajat rendah pada kulit	Kuisisioner diisi oleh subjek	Ada tidaknya psoriasis Ada psoriasis = 1 Tidak ada psoriasis = 2	Nominal
Perokok	Kebiasaan merokok	Wawancara	Merokok atau tidak merokok Merokok = 1 Tidak merokok = 2	nominal
Kadar sitokin: Sitokin <i>IL-1β</i>, <i>IL-6</i>, <i>C-reactive protein</i>, <i>TNF-α</i> Sitokin yang diukur dalam penelitian ini yang merupakan biomarker yang umum dalam perdarahan, yaitu <i>IL-1β</i> , <i>IL-6</i> , <i>C-reactive protein</i> , <i>TNF-α</i> adalah (sitokin pro-inflamatori) Semua sitokin pro-inflamatori tersebut diambil melalui pengambilan darah vena, dyang kemudian diperiksa di laboratorium. Masing-masing <i>IL-1β</i> dan <i>TNF-α</i> melalui secara		Penilaian Sitokin <i>IL-1β</i> , dan <i>TNF-α</i> dilakukan dengan teknik ELISA. <i>Sitokin IL-6</i> dan <i>hsCRP</i> dilakukan dengan mesin Rosche diagnostik	pg/mL pembagiannya berdasarkan pada nilai median dari masing-masing sitokin. Sitokin <i>IL-1β</i> , $\geq 131,75$ pg/mL = 1 $< 131,75$ pg/mL = 2 Sitokin <i>IL-6</i> , $\geq 3,05$ pg/mL = 1 $< 3,05$ pg/mL = 2 Sitokin <i>hsCRP</i> $\geq 2,15$ pg/mL = 1 $< 2,15$ pg/mL = 2 Sitokin <i>TNF-α</i> $\geq 38,285$ pg/mL = 1 $< 38,285$ pg/mL = 2	rasio

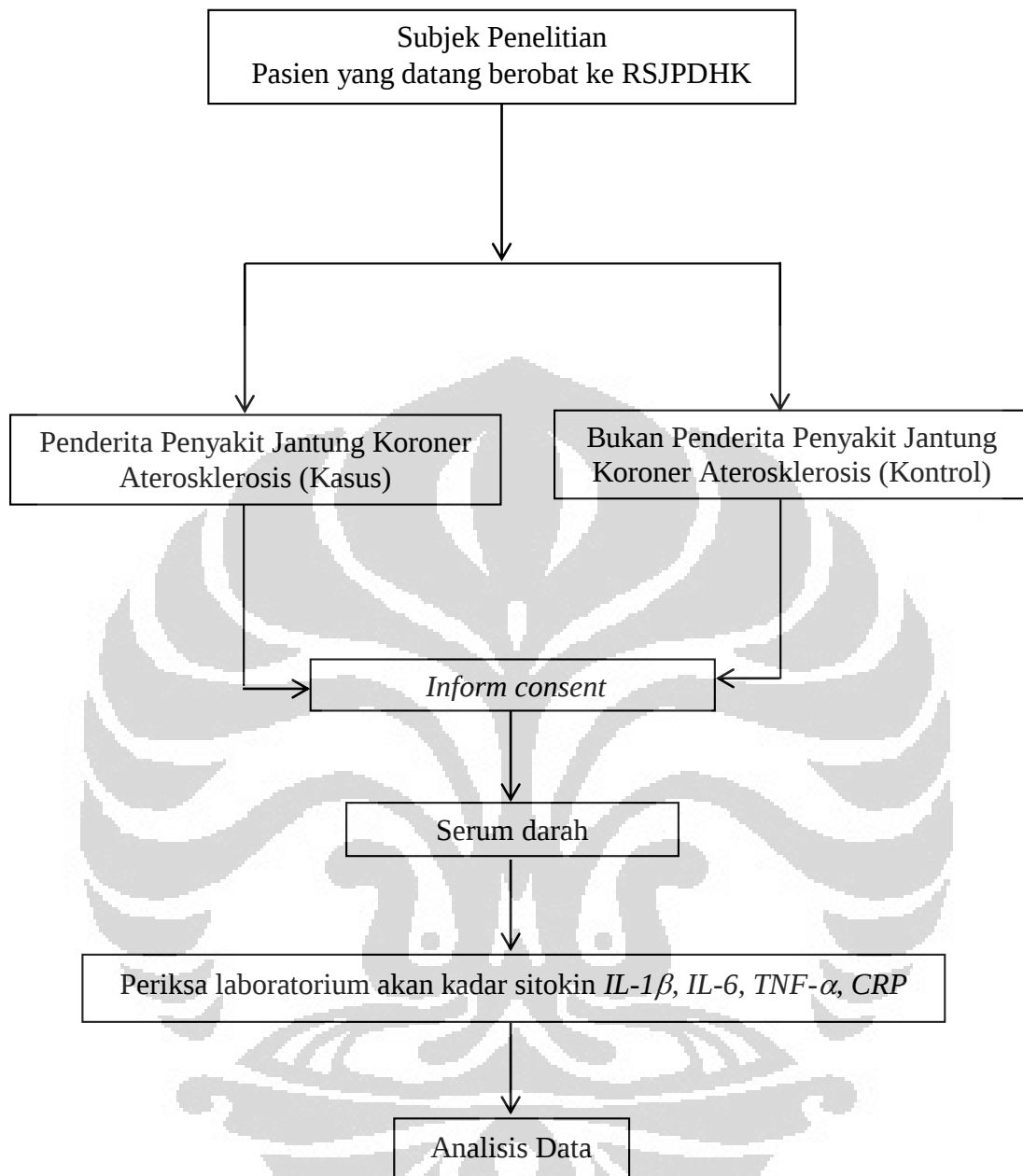
4.8 Alir Penelitian

Alir kerja penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 4.1 dan 4.2. Kasus pada penelitian ini adalah subjek yang didiagnosis menderita penyakit jantung koroner oleh dokter ahli jantung yang akan dilakukan bedah jantung *by-pass* berdasarkan *angiogram CT scan*. Sebagai kontrol adalah subjek yang datang ke rumah sakit dengan nyeri dada namun dalam pemeriksaan dengan *CT scan*, *angiogramnya* tidak menunjukkan adanya sumbatan. Baik subjek untuk kasus maupun untuk kontrol, diperiksa keadaan gigi-gigi dan jaringan periodontal, dicatat infeksi kronis lainnya (gastritis dan psoriasis), faktor-faktor tradisional penyebab penyakit kardiovaskuler aterosklerosis (obesitas, diabetes melitus, hipertensi, merokok) melalui wawancara, kemudian diambil darahnya dan diukur kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *CRP* dalam darah dengan teknik ELISA untuk uji laboratorisnya (Lampiran 7).





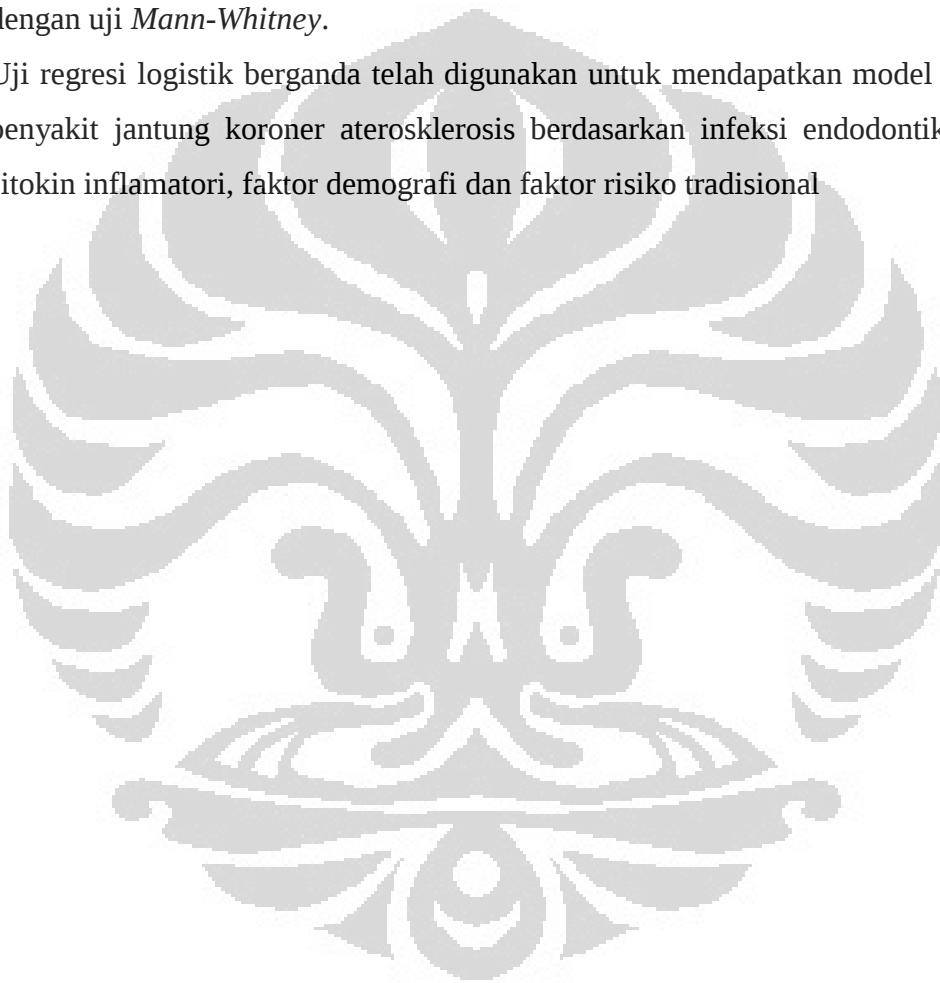
Gambar 4.3 Alur kerja penelitian uji klinis



Gambar 4.4 Alir kerja penelitian uji laboratoris

4.9 Analisis Data

1. Analisis hubungan antara infeksi endodontik, faktor demografi dan faktor risiko tradisional dengan penyakit jantung koroner aterosklerosis telah digunakan uji *Chi-Square*.
2. Perbedaan antara kadar berbagai sitokin inflamatori di dalam sirkulasi antara penderita IE dan PJK dengan kontrol pada data terdistribusi normal telah digunakan uji t independen, dan pada data terdistribusi tidak normal telah digunakan uji dengan uji *Mann-Whitney*.
3. Uji regresi logistik berganda telah digunakan untuk mendapatkan model prediksi penyakit jantung koroner aterosklerosis berdasarkan infeksi endodontik, faktor sitokin inflamatori, faktor demografi dan faktor risiko tradisional



BAB 5

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini diawali dengan pengajuan etik terlebih dahulu. Surat persetujuan etik disetujui dari Kementerian Kesehatan melalui Direktorat Jendral Pelayanan Kesehatan RSJPDHK dengan nomor LB.02.01/ VII/ .21.2 /KEP. 052 / 2017. 13 November 2017 (Lampiran 1).

Penelitian epidemiologi klinik ini diawali dengan seleksi awal yang dilakukan adalah pemilihan subjek sebagai kasus yang mempunyai Penyakit Jantung Koroner (PJK) aterosklerosis dan subjek sebagai kontrol yang bukan PJK aterosklerosis. Semua penderita yang datang berobat ke RSJPDHK yang akan dilakukan operasi jantung, harus melalui pemeriksaan intra oral terlebih dahulu. Apakah kondisi rongga mulutnya sudah bebas dari infeksi yang dapat memberikan risiko pada saat, dan setelah operasi nantinya. Mulai dari skrining awal baik sebagai kasus dan sebagai kontrol dilihat dari rekam medis. Pada rekam medis sebagai kasus tertulis keterangan adanya obstruksi pada jantungnya berikut dengan hasil angiografi *ct-scan* jantung. Sedangkan pada subjek sebagai kontrol juga tertulis dalam rekam medisnya tidak adanya obstruksi atau *normal coronary arteries*. Pencatatan semua informasi akan faktor risiko lain dan semua pertanyaan penelitian. Pemeriksaan intra oral dan semua gigi geliginya, juga dicatat baik dalam rekam medis subjek. Penentuan Infeksi Endodontik (IE) selain dari pemeriksaan oral, juga dilakukan pemeriksaan tambahan melalui rongent panoramik. Setelah itu subjek diambil darahnya untuk dilakukan pemeriksaan darah laboratorium sebagai penelitian secara uji laboratoriumnya. Pemeriksaan ini untuk mengambil data akan kadar sitokin pro inflamatorinya yaitu *IL-1 β* , *IL-6*, *C-reactive protein* dan *TNF- α* . Persetujuan sebagai peserta penelitian atau yang disebut informed concent dilakukan diawal.

5.1. Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk mengetahui gambaran dan distribusi dari kedua variabel, yaitu variabel independen dan variabel dependen. Bentuknya tergantung dari jenis datanya. Untuk data numerik digunakan nilai mean (rata-rata), median, standar deviasi, minimum dan maksimum. Sedangkan untuk data kategorik digunakan nilai frekuensi dan proporsi pada masing-masing kelompok. Berikut disajikan gambaran sitokin inflamatori pada kelompok PJK aterosklerosis dan kontrol.

Tabel 5.1 Gambaran Sitokin Inflamatori pada Kelompok PJK Aterosklerosis dan Kelompok Kontrol

Sitokin Inflamatori	PJK Aterosklerosis		Kontrol	
	IE+ (sel a)	IE- (sel c)	IE+ (sel b)	IE- (sel d)
<i>IL-1β</i>				
Mean $\pm$ SD	198,33 $\pm$ 113,02	182,28 $\pm$ 103,20	109,68 $\pm$ 62,54	172,27 $\pm$ 104,67
Median	164,30	125,05	125,40	140,60
Min – Maks	103,40 – 597,00	109,40 – 421,50	6,40 – 175,40	6,86 – 473,75
<i>IL-6</i>				
Mean $\pm$ SD	4,17 $\pm$ 5,45	4,16 $\pm$ 3,20	5,25 $\pm$ 5,62	5,06 $\pm$ 4,08
Median	2,50	3,30	3,05	3,35
Min – Maks	1,50 – 30,40	1,50 – 15,00	1,50 – 28,40	1,50- 15,80
<i>hs-CRP</i>				
Mean $\pm$ SD	5,83 $\pm$ 12,36	2,98 $\pm$ 3,35	2,73 $\pm$ 2,86	2,74 $\pm$ 3,21
Median	1,70	2,00	1,80	1,85
Min – Maks	0,30 – 63,20	0,00 – 11,70	0,30 – 9,90	0,12 – 16,40
<i>TNF-α</i>				
Mean $\pm$ SD	49,32 $\pm$ 22,67	41,22 $\pm$ 19,08	39,47 $\pm$ 18,07	34,28 $\pm$ 16,64
Median	45,12	41,03	33,73	30,94
Min – Maks	14,04 – 91,69	14,55 – 79,54	15,60 – 66,70	14,04 – 64,09

PJK aterosklerosis. = kasus; Kontrol = bukan PJK atero sklerosis

* IE+ : ada infeksi endodontik

** IE- : tidak ada infeksi endodontik

Berdasarkan Tabel 5.1, dapat dilihat bahwa nilai rerata dari kadar sitokin inflamatori yaitu IL-1 β , hs-CRP dan TNF- α cenderung lebih tinggi pada kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik (IE+ & PJK+) dibandingkan kelompok lainnya. Kecuali rerata kadar IL-6. Namun jika dilihat dari nilai median, hanya kadar IL-1 β dan TNF- α yang cenderung lebih tinggi pada kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik (IE+ & PJK+) dibandingkan kelompok lainnya.

Berikut disajikan distribusi responden pada Tabel 5.2 berdasarkan faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya pada kelompok PJK aterosklerosis dan kontrol.

Tabel 5.2 Distribusi Responden berdasarkan Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya pada Kelompok PJK Aterosklerosis dan Kontrol

Faktor Risiko	PJK Aterosklerosis		Kontrol		Total	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Infeksi Endodontik						
Ada	39	66,1	13	33,3	52	53,1
Tidak ada	20	33,9	26	66,7	46	46,9
Total	59	100	39	100	98	100
Umur						
≥54,5 Tahun	49	71,0	18	33,3	67	54,5
<54,5 Tahun	20	29,0	36	66,7	56	45,5
Total	69	100	54	100	123	100
Jenis Kelamin						
Laki-laki	45	65,2	27	50,0	72	58,5
Perempuan	24	34,8	27	50,0	51	41,5
Total	69	100	54	100	123	100
Diabetes Mellitus						
Ada	29	42,6	4	7,5	33	27,3
Tidak ada	39	57,4	49	92,5	88	72,7
Total	68	100	53	100	121	100

Faktor Risiko	PJK Aterosklerosis		Kontrol		Total	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Hipertensi						
Ada	29	42,6	8	15,1	37	30,6
Tidak ada	39	57,4	45	84,9	84	69,4
Total	68	100	53	100	121	100
Obesitas						
Ada	2	2,9	0	0,0	2	1,7
Tidak ada	66	97,1	53	100	119	98,3
Total	68	100	53	100	121	100
Merokok						
Ada	24	35,3	12	22,6	36	29,8
Tidak ada	44	64,7	41	77,4	85	70,2
Total	68	100	53	100	121	100
Periodontitis						
Ada	3	4,3	1	1,9	4	3,3
Tidak ada	66	95,7	53	98,1	119	96,7
Total	69	100	54	100	123	100
Gastritis						
Ada	3	4,3	4	7,4	7	5,7
Tidak ada	66	95,7	50	92,6	116	94,3
Total	69	100	54	100	123	100
Psoriasis						
Ada	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tidak ada	69	100	54	100	123	100
Total	69	100	54	100	123	100

* data missing 1 PJK, 25 IE

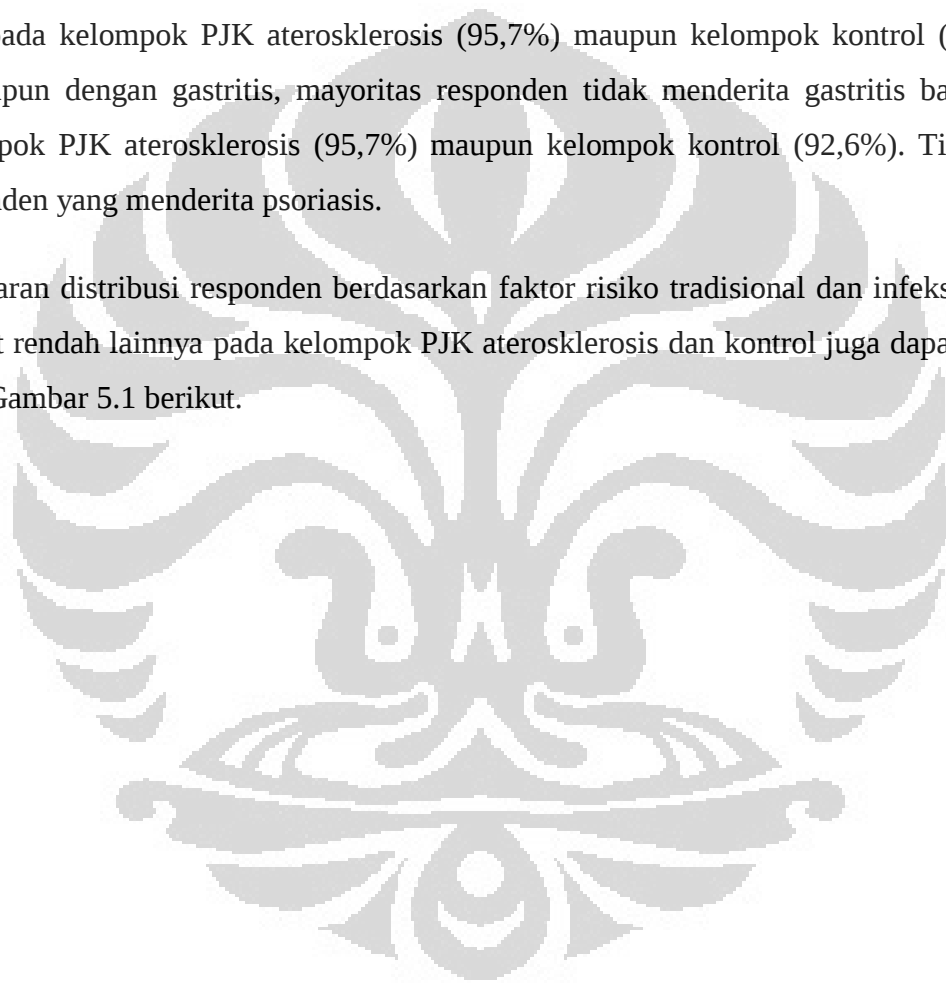
** *f* : frekuensi

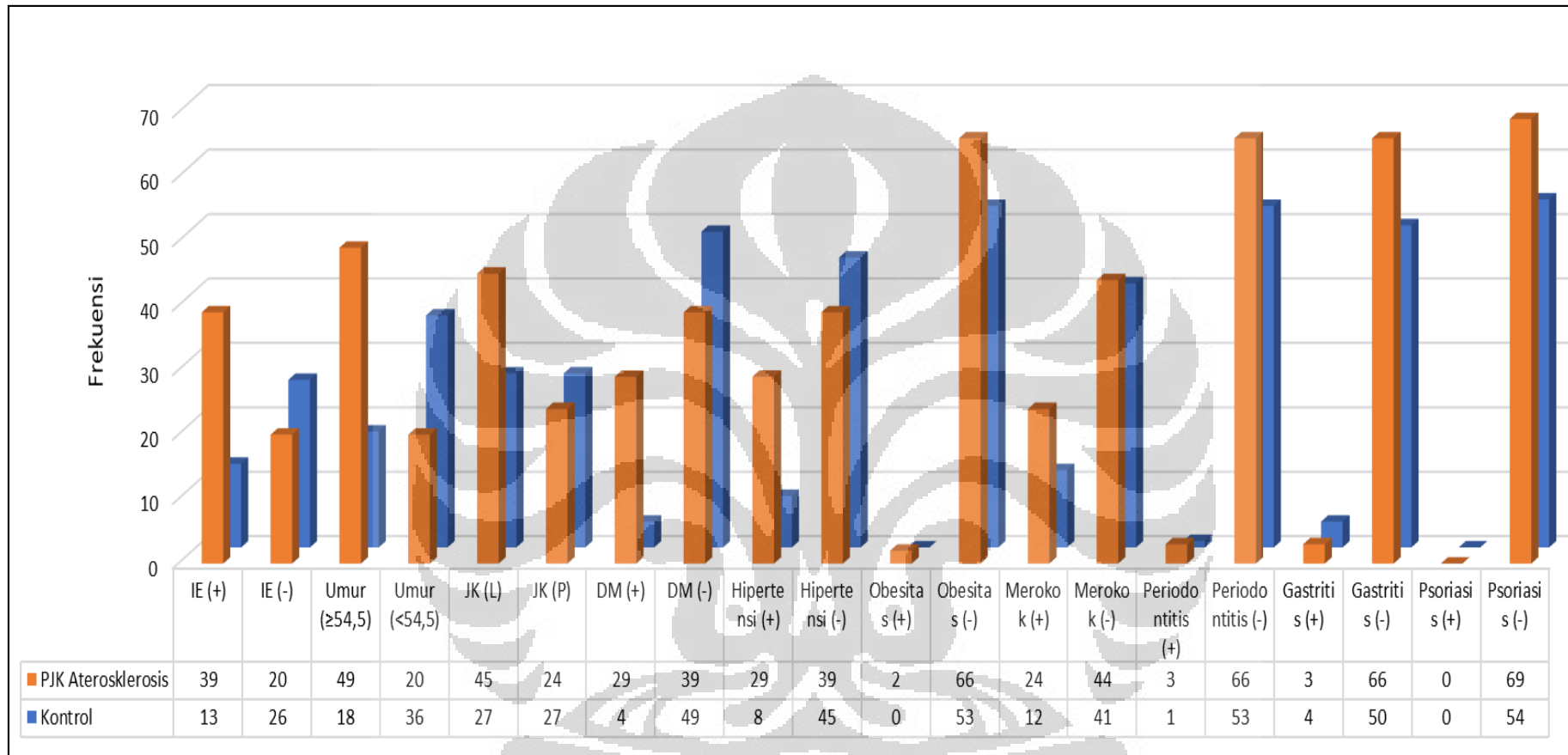
Berdasarkan Tabel 5.2 dapat diketahui bahwa proporsi responden yang mengalami infeksi endodontik pada kelompok PJK aterosklerosis (66,1%) lebih besar daripada kelompok kontrol (33,3%). Proporsi responden yang berumur diatas 54,5 tahun pada kelompok PJK aterosklerosis (71,0%) lebih besar daripada kelompok kontrol (33,3%). Sebagian besar responden berjenis kelamin laki-laki baik pada kelompok PJK aterosklerosis (65,2%) maupun kelompok kontrol (50,05%).

Proporsi responden dengan diabetes mellitus pada kelompok PJK aterosklerosis (42,6%) lebih besar daripada kelompok kontrol (7,5%). Proporsi responden dengan hipertensi pada kelompok PJK aterosklerosis (42,6%) lebih besar daripada kelompok kontrol (15,1%). Mayoritas responden tidak menderita obesitas baik pada kelompok PJK aterosklerosis (97,1%) maupun kelompok kontrol (100%).

Proporsi responden yang merokok pada kelompok PJK aterosklerosis (35,3%) lebih besar daripada kelompok kontrol (22,6%). Mayoritas responden tidak menderita periodontitis baik pada kelompok PJK aterosklerosis (95,7%) maupun kelompok kontrol (98,1%). Begitupun dengan gastritis, mayoritas responden tidak menderita gastritis baik pada kelompok PJK aterosklerosis (95,7%) maupun kelompok kontrol (92,6%). Tidak ada responden yang menderita psoriasis.

Gambaran distribusi responden berdasarkan faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya pada kelompok PJK aterosklerosis dan kontrol juga dapat dilihat pada Gambar 5.1 berikut.





Gambar 5.1 Distribusi Responden berdasarkan Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya pada Kelompok PJK Aterosklerosis dan Kontrol

5.2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan antar variabel penelitian (independen dan dependen), yaitu hubungan antara infeksi endodontik, sitokin inflamatori, faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya dengan kejadian PJK aterosklerosis. Sebelumnya dilakukan uji beda terlebih dahulu dari kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *hs-CRP*, dan *TNF- α* sebagai sitokin inflamatori antar masing-masing kelompok. Dalam penelitian ini uji normalitas telah dilakukan pada masing-masing variabel sitokin inflamatori. Uji normalitas yang digunakan adalah uji Kolmogorov-Smirnov. Hasil uji dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 5.3 Hasil Uji Normalitas Variabel Sitokin Inflamatori

Variabel Sitokin Inflamatori	<i>p-value</i>
<i>IL-1β</i>	<0,001
<i>IL-6</i>	<0,001
<i>hs-CRP</i>	<0,001
<i>TNF-α</i>	0,200*

* variabel terdistribusi normal ($p > 0,05$) berdasarkan hasil uji Kolmogorov-Smirnov

Berdasarkan Tabel 5.3 dapat dilihat bahwa hanya variabel *TNF- α* yang terdistribusi normal dengan nilai $p > 0,05$. Artinya, variabel tersebut telah memenuhi asumsi normalitas dan dapat digunakan untuk uji parametrik yaitu *independent t-test*. Sedangkan, untuk variabel *IL-1 β* , *IL-6*, dan *hs-CRP* yang tidak terdistribusi normal digunakan uji non-parametrik yaitu uji *Mann-Whitney*.

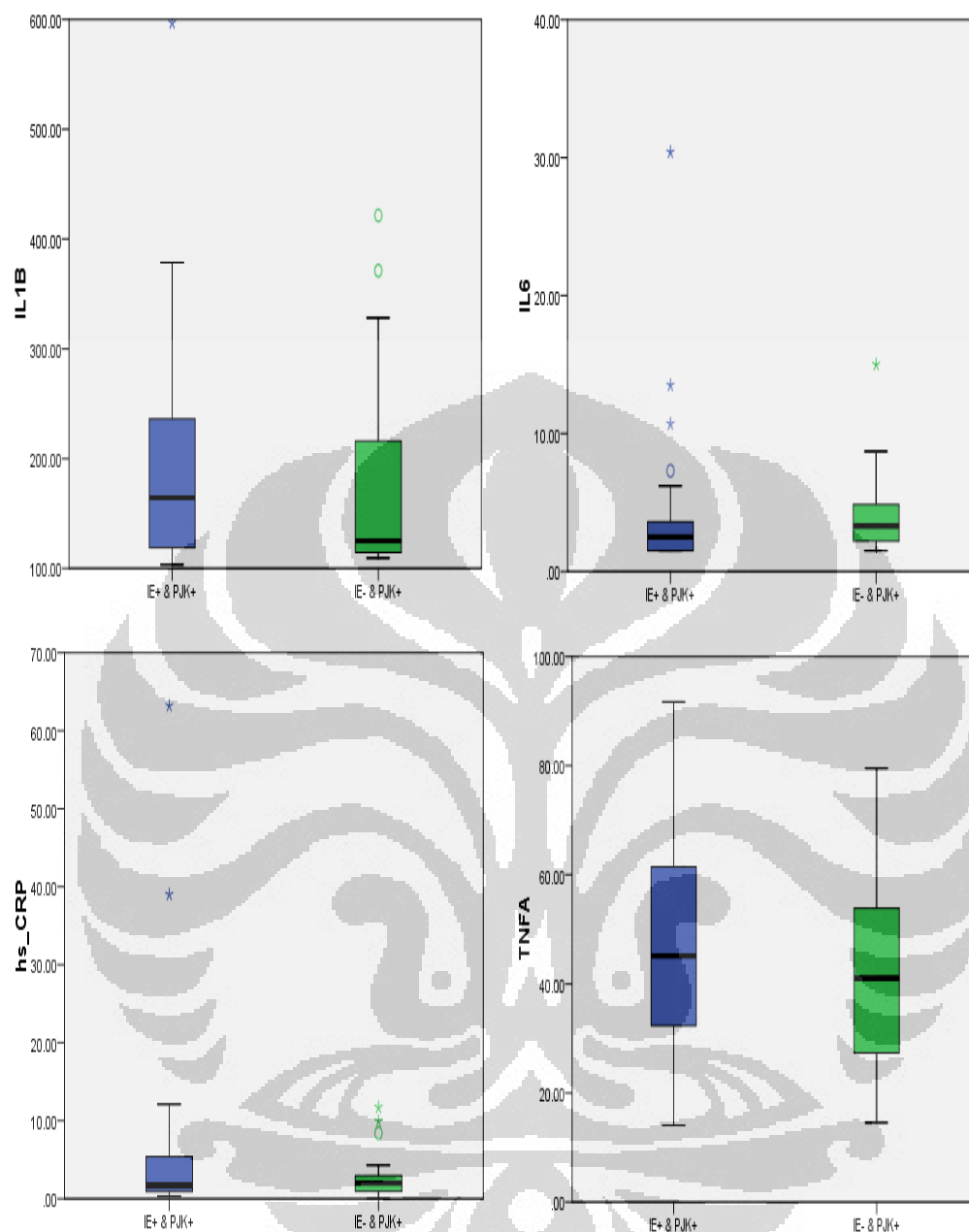
Berikut disajikan hasil uji beda kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *hs-CRP*, dan *TNF- α* sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik pada Tabel 5.4 berikut.

Tabel 5.4 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Tanpa IE (sel c)

Sitokin Inflamatori	IE+ & PJK+ (sel a)	IE- & PJK+ (sel c)	<i>p-value</i>
<i>IL-1β</i>			
Median	164,30	125,05	0,509
(Min – Maks)	(103,40 – 597,00)	(109,40 – 421,50)	
<i>IL-6</i>			
Median	2,50	3,30	0,169
(Min – Maks)	(1,50 – 30,40)	(1,50 – 15,00)	
<i>hs-CRP</i>			
Median	1,70	2,00	0,669
(Min – Maks)	(0,30 – 63,20)	(0,00 – 11,70)	
<i>TNF-α</i>			
Mean $\pm$ SD	49,32 $\pm$ 22,67	41,22 $\pm$ 19,08	0,240

* ada hubungan signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan hasil uji Mann-Whitney (pada variabel *IL-1 β* , *IL-6*, *hs CRP*) dan Independent t-test (pada variabel *TNF- α*)

Tabel 5.4 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dari kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *TNF- α* , dan *hs-CRP* sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik ($p > 0,05$). Gambaran perbedaan kadar sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan IE (sel a) dan tanpa IE (sel c) juga dapat dilihat pada Gambar 5.2 berikut.



Gambar 5.2 Gambaran Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Tanpa IE (sel c)

Berdasarkan Gambar 5.2, dapat diketahui bahwa nilai median dari kadar $IL-1\beta$ pada kelompok PJK aterosklerosis dengan IE (sel a) lebih tinggi daripada kelompok PJK aterosklerosis tanpa IE (sel c). Sedangkan, nilai median dari kadar $IL-6$ dan $hs\ CRP$ pada kelompok PJK aterosklerosis dengan IE (sel a) lebih rendah daripada kelompok

PJK aterosklerosis tanpa IE (sel c). Kemudian, nilai mean dari kadar $TNF-\alpha$ pada kelompok PJK aterosklerosis dengan IE (sel a) lebih tinggi daripada kelompok PJK aterosklerosis tanpa IE (sel c).

Selanjutnya dilakukan uji beda kadar $IL-1\beta$, $IL-6$, $hs-CRP$, dan $TNF-\alpha$ sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol. Hasil uji dapat dilihat pada Tabel 5.5 berikut.

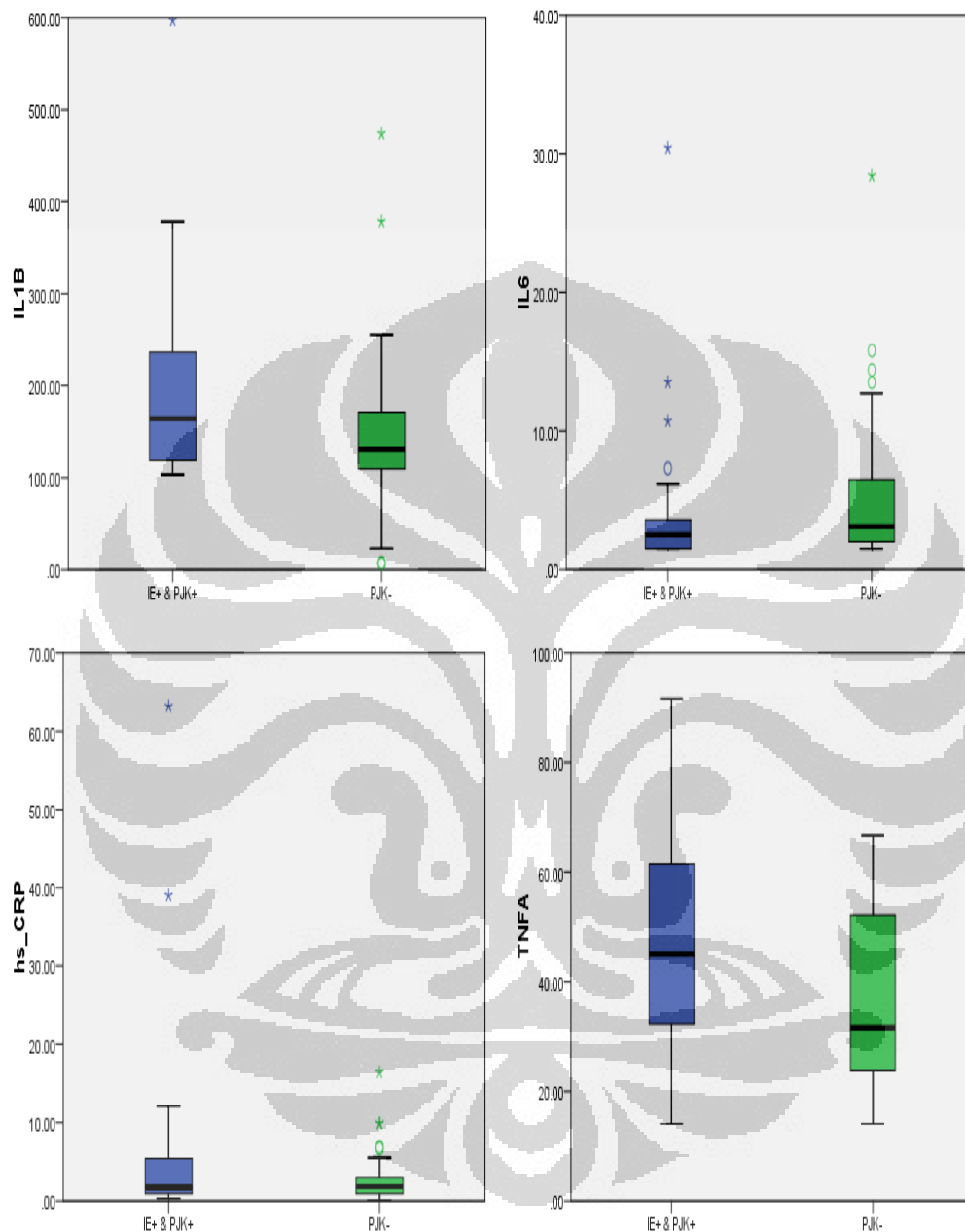
Tabel 5.5 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kontrol (sel b+d)

Sitokin Inflamatori	IE+ & PJK+ (sel a)	PJK- (sel b+d)	p-value
<i>IL-1β</i>			
Median	164,30	131,30	0,127
(Min – Maks)	(103,40 – 597,00)	(6,40 – 473,75)	
<i>IL-6</i>			
Median	2,50	3,10	0,055
(Min – Maks)	(1,50 – 30,40)	(1,50 – 28,40)	
<i>hs-CRP</i>			
Median	1,70	1,80	0,531
(Min – Maks)	(0,30 – 63,20)	(0,12 – 16,40)	
<i>TNF-α</i>			
Mean $\pm$ SD	49,32 $\pm$ 22,67	36,81 $\pm$ 17,58	0,025*

* ada hubungan signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan hasil uji Mann-Whitney (pada variabel $IL-1\beta$, $IL-6$, $hs-CRP$) dan Independent t-test (pada variabel $TNF-\alpha$)

Tabel 5.5 menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna dari kadar $TNF-\alpha$ sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Namun, tidak ada perbedaan bermakna dari kadar $IL-1\beta$, $IL-6$, dan $hs-CRP$ sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol ($p > 0,05$). Gambaran perbedaan kadar

sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan IE (sel a) dan kontrol (sel b+d) juga dapat dilihat pada Gambar 5.3 berikut.



Gambar 5.3 Gambaran Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kontrol (sel b+d)

Berdasarkan Gambar 5.3, dapat diketahui bahwa nilai median dari kadar *IL-1β* pada kelompok PJK aterosklerosis dengan IE (sel a) lebih tinggi daripada kelompok kontrol

(sel b+d). Sedangkan, nilai median dari kadar *IL-6* dan *hs CRP* pada kelompok PJK aterosklerosis dengan IE (sel a) lebih rendah daripada kelompok kontrol (sel b+d). Kemudian, nilai mean dari kadar *TNF- α* pada kelompok PJK aterosklerosis dengan IE (sel a) lebih tinggi daripada kelompok kontrol (sel b+d).

Selanjutnya dilakukan uji beda kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *hs-CRP*, dan *TNF- α* sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik. Hasil uji dapat dilihat pada Tabel 5.6 berikut.

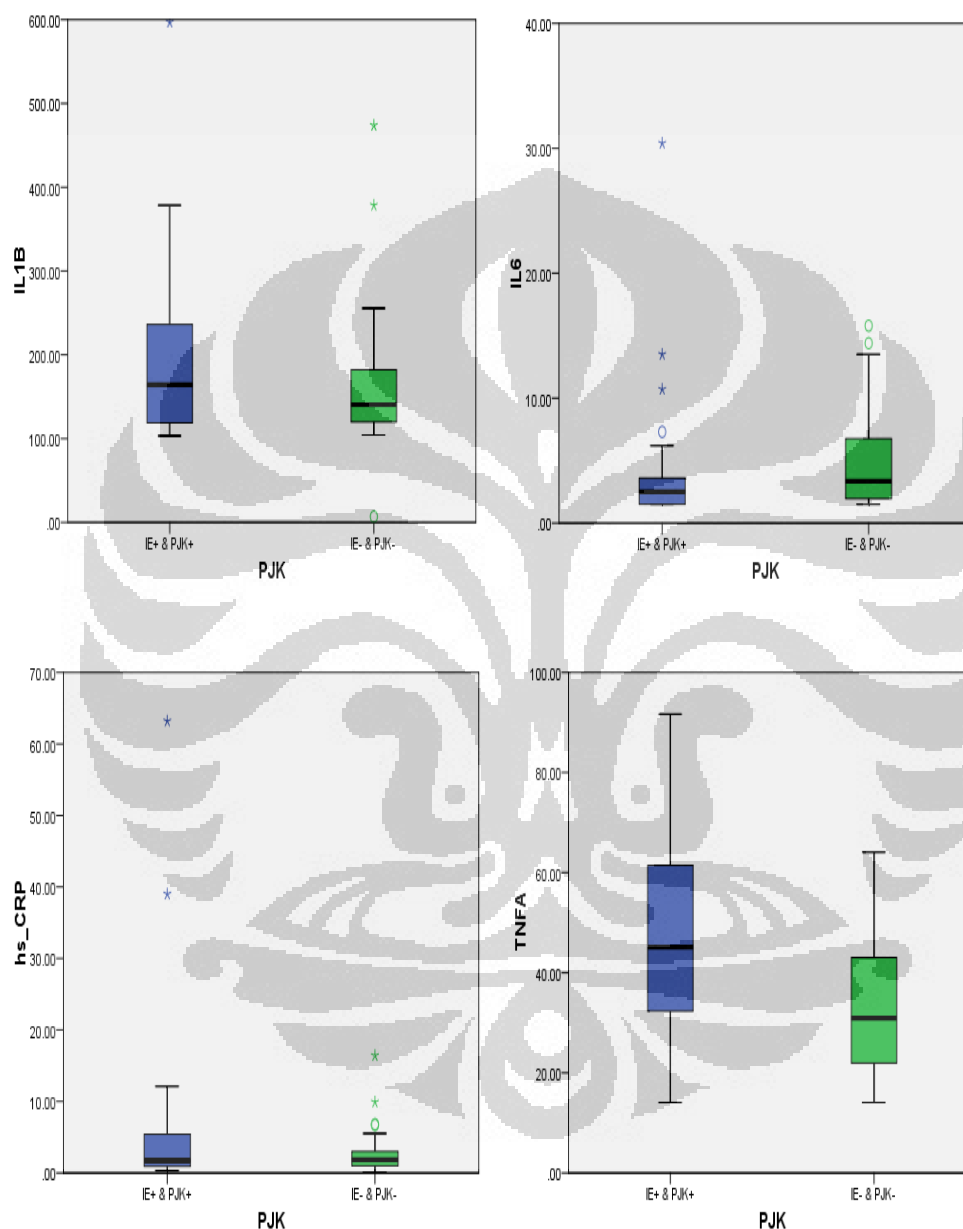
Tabel 5.6 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kontrol Tanpa IE (sel d)

Sitokin Inflamatori	IE+ & PJK+ (sel a)	IE- & PJK- (sel d)	p-value
<i>IL-1β</i>			
Median	164,30	140,60	0,498
(Min – Maks)	(103,40 – 597,00)	(6,86 – 473,75)	
<i>IL-6</i>			
Median	2,50	3,35	0,062
(Min – Maks)	(1,50 – 30,40)	(1,50 – 15,80)	
<i>hs-CRP</i>			
Median	1,70	1,85	0,602
(Min – Maks)	(0,30 – 63,20)	(0,12 – 16,40)	
<i>TNF-α</i>			
Mean $\pm$ SD	49,32 $\pm$ 22,67	34,28 $\pm$ 16,64	0,019*

* ada hubungan signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan hasil uji Mann-Whitney (pada variabel *IL-1 β* , *IL-6*, *hs CRP*) dan Independent t-test (pada variabel *TNF- α*)

Tabel 5.6 menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna dari kadar *TNF- α* sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik ($p < 0,05$). Namun, tidak ada perbedaan bermakna dari kadar *IL-1 β* , *IL-6*, dan *hs-CRP* sebagai sitokin inflamatori antara

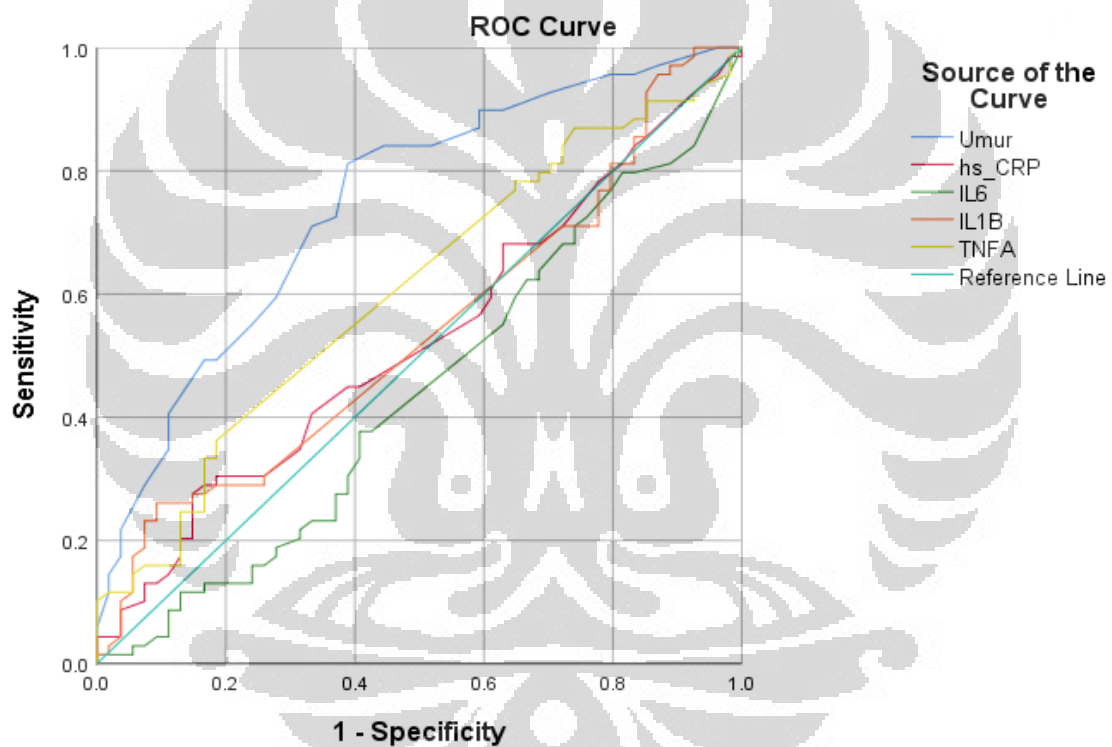
kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik ($p>0,05$). Gambaran perbedaan kadar sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan IE (sel a) dan kontrol tanpa IE (sel d) juga dapat dilihat pada Gambar 5.4 berikut.



Gambar 5.4 Gambaran Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kontrol Tanpa IE (sel d)

Berdasarkan Gambar 5.4, dapat diketahui bahwa nilai median dari kadar $IL-1\beta$ pada kelompok PJK aterosklerosis dengan IE (sel a) lebih tinggi daripada kelompok kontrol tanpa IE (sel d). Sedangkan, nilai median dari kadar $IL-6$ dan $hs\ CRP$ pada kelompok PJK aterosklerosis dengan IE (sel a) lebih rendah daripada kelompok kontrol tanpa IE (sel d). Kemudian, nilai mean dari kadar $TNF-\alpha$ pada kelompok PJK aterosklerosis dengan IE (sel a) lebih tinggi daripada kelompok kontrol tanpa IE (sel d).

Selanjutnya variabel sitokin inflamatori yang berskala rasio dikategorikan berdasarkan nilai *cut-of point* dari kurva ROC yang dapat dilihat pada Gambar 5.5 berikut.



Gambar 5.5 Kurva ROC dari Sitokin Inflamatori

Berdasarkan kurva ROC pada Gambar 5.5, didapatkan nilai *cut-of point* dari masing-masing variabel yaitu umur (54,5 tahun), $hs\ CRP$ (2,15), $IL-6$ (3,05), $IL-1\beta$ (131,75), dan $TNF-\alpha$ (38,285).

Selanjutnya uji *Chi-Square* digunakan untuk mengetahui hubungan antara infeksi endodontik, sitokin inflamatori, faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya dengan kejadian PJK aterosklerosis. Hasil uji statistik dapat dilihat pada Tabel 5.7 dan Gambar 5.6 berikut.

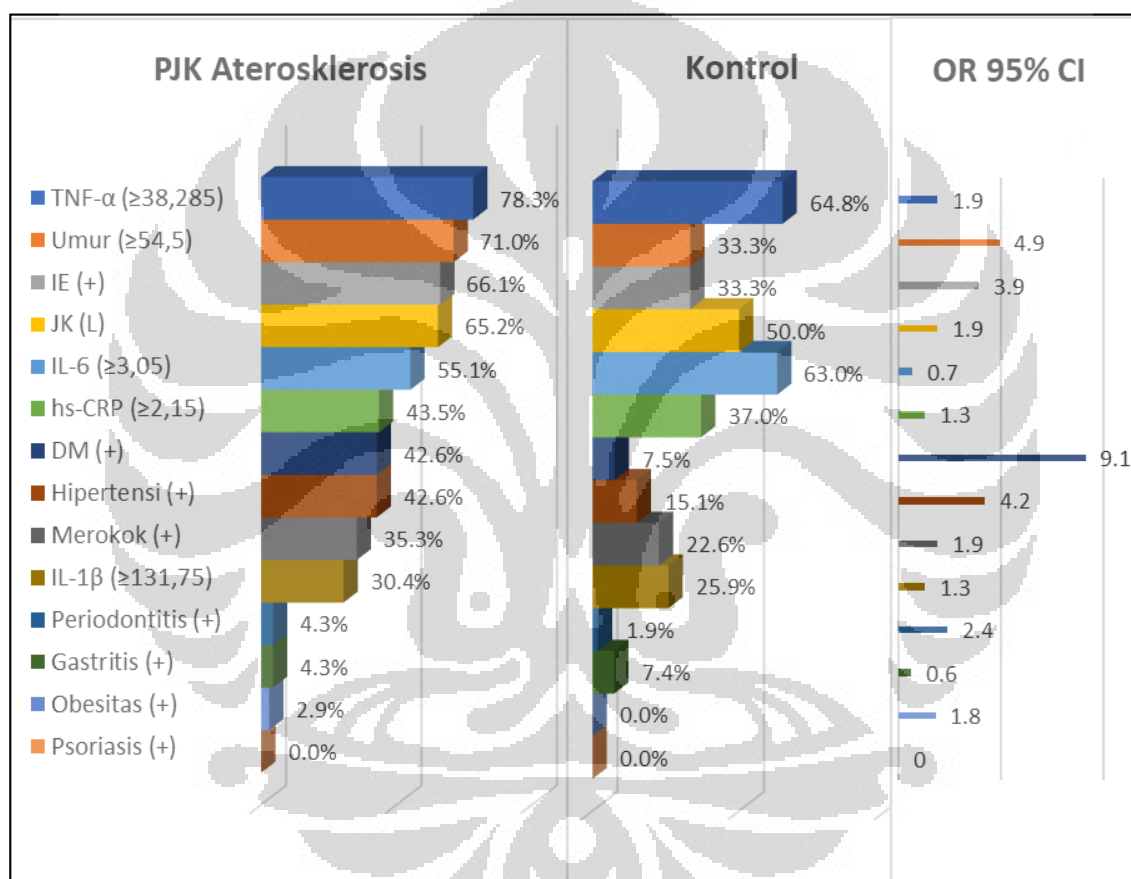
Tabel 5.7 Hubungan antara Infeksi Endodontik, Sitokin Inflamatori, Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya dengan Kejadian PJK Aterosklerosis

Faktor Risiko	PJK Aterosklerosis		Kontrol		Total		p-value	OR 95% CI (Lower-Upper)
	f	%	f	%	f	%		
Infeksi Endodontik								
Ada	39	66,1	13	33,3	52	53,1	0,003*	3,9 (1,7-9,2)
Tidak ada	20	33,9	26	66,7	46	46,9		
Total	59	100	39	100	98	100		
IL-1β								
≥131,75	21	30,4	14	25,9	35	28,5	0,727	1,3 (0,6-2,8)
<131,75	48	69,6	40	74,1	88	71,5		
Total	69	100	54	100	123	100		
IL-6								
≥3,05	38	55,1	34	63,0	72	58,5	0,486	0,7 (0,3-1,5)
<3,05	31	44,9	20	37,0	51	41,5		
Total	69	100	54	100	123	100		
hs-CRP								
≥2,15	30	43,5	20	37,0	50	40,7	0,591	1,3 (0,6-2,7)
<2,15	39	56,5	34	63,0	73	59,3		
Total	69	100	54	100	123	100		
TNF-α								
≥38,285	54	78,3	35	64,8	89	72,4	0,147	1,9 (0,9-4,4)
<38,285	15	21,7	19	35,2	34	27,6		
Total	69	100	54	100	123	100		
Umur								
≥54,5 Tahun	49	71,0	18	33,3	67	54,5	<0,001*	4,9 (2,3-10,6)
<54,5 Tahun	20	29,0	36	66,7	56	45,5		
Total	69	100	54	100	123	100		

Faktor Risiko	PJK Aterosklerosis		Kontrol		Total		p-value	OR 95% CI (Lower-Upper)
	f	%	f	%	f	%		
Jenis Kelamin								
Laki-laki	45	65,2	27	50,0	72	58,5	0,130	1,9 (0,9-3,9)
Perempuan	24	34,8	27	50,0	51	41,5		
Total	69	100	54	100	123	100		
Diabetes Mellitus								
Ada	29	42,6	4	7,5	33	27,3	<0,001*	9,1 (3,0-28,1)
Tidak ada	39	57,4	49	92,5	88	72,7		
Total	68	100	53	100	121	100		
Hipertensi								
Ada	29	42,6	8	15,1	37	30,6	0,002*	4,2 (1,7-10,2)
Tidak ada	39	57,4	45	84,9	84	69,4		
Total	68	100	53	100	121	100		
Obesitas								
Ada	2	2,9	0	0,0	2	1,7	0,504	1,8 (1,5-2,1)
Tidak ada	66	97,1	53	100	119	98,3		
Total	68	100	53	100	121	100		
Merokok								
Ada	24	35,3	12	22,6	36	29,8	0,190	1,9 (0,8-4,2)
Tidak ada	44	64,7	41	77,4	85	70,2		
Total	68	100	53	100	121	100		
Periodontitis								
Ada	3	4,3	1	1,9	4	3,3	0,630	2,4 (0,2-23,8)
Tidak ada	66	95,7	53	98,1	119	96,7		
Total	69	100	54	100	123	100		
Gastritis								
Ada	3	4,3	4	7,4	7	5,7	0,698	0,6 (0,1-2,7)
Tidak ada	66	95,7	50	92,6	116	94,3		
Total	69	100	54	100	123	100		

Faktor Risiko	PJK Aterosklerosis		Kontrol		Total		<i>p-value</i>	OR 95% CI (Lower-Upper)
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%		
Psoriasis								
Ada	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-
Tidak ada	69	100	54	100	123	100		
Total	69	100	54	100	123	100		

*ada hubungan signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan hasil uji Chi-Square



Gambar 5.6 Hubungan antara Infeksi Endodontik, Sitokin Inflamatori, Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya dengan Kejadian PJK Aterosklerosis

Berdasarkan Tabel 5.7 dan Gambar 5.6, dapat diketahui bahwa sebagian besar responden (66,1%) pada kelompok PJK aterosklerosis mengalami infeksi endodontik dan ini lebih besar daripada proporsi pada kelompok kontrol (33,3%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa ada hubungan antara infeksi endodontik dengan PJK aterosklerosis ($p < 0,05$). Penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,9 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik. Namun, tidak ada hubungan antara *IL-1 β* , *IL-6*, *hs-CRP*, dan *TNF- α* sebagai sitokin inflamatori dengan PJK aterosklerosis ($p > 0,05$).

Mayoritas penderita PJK aterosklerosis berumur diatas 54,5 tahun (71,0%) dan berjenis kelamin laki-laki (65,2%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa ada hubungan antara umur dengan PJK aterosklerosis ($p < 0,05$). Penderita yang berumur diatas 54,5 tahun 4,9 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang berumur dibawah 54,5 tahun. Namun, tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan PJK aterosklerosis ($p > 0,05$).

Proporsi responden dengan diabetes mellitus pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar (42,6%) daripada kelompok kontrol (7,5%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa ada hubungan antara diabetes mellitus dengan PJK aterosklerosis ($p < 0,05$). Penderita diabetes mellitus 9,1 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak diabetes mellitus.

Proporsi responden dengan hipertensi pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar (42,6%) daripada kelompok kontrol (15,1%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa ada hubungan antara hipertensi dengan PJK aterosklerosis ($p < 0,05$). Penderita hipertensi 4,2 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak hipertensi.

Mayoritas penderita tidak menderita obesitas baik pada kelompok PJK aterosklerosis (97,1%) maupun kelompok kontrol (100%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara obesitas dengan PJK aterosklerosis ($p > 0,05$). Proporsi penderita yang merokok pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar (35,3%) daripada kelompok kontrol (22,6%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara merokok dengan PJK aterosklerosis ($p > 0,05$).

Mayoritas penderita tidak menderita periodontitis baik pada kelompok PJK aterosklerosis (95,7%) maupun kelompok kontrol (98,1%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara periodontitis dengan PJK aterosklerosis ($p>0,05$). Mayoritas penderita tidak menderita gastritis baik pada kelompok PJK aterosklerosis (95,7%) maupun kelompok kontrol (92,6%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara gastritis dengan PJK aterosklerosis ($p>0,05$). Tidak ada penderita yang menderita psoriasis baik pada kelompok PJK aterosklerosis maupun kelompok kontrol.

5.3. Analisis Multivariat

5.3.1 Model Prediksi kejadian PJK Aterosklerosis

Uji regresi logistik berganda digunakan untuk mengetahui variabel prediktor yang dapat memprediksi variabel dependen serta seberapa kuat potensi untuk memprediksi. Variabel yang masuk dalam pemodelan adalah variabel yang memiliki nilai signifikansi $<0,25$, dapat dilihat pada Tabel 5.8 berikut.

Tabel 5.8 Variabel Independen yang masuk dalam Pemodelan Multivariat

Variabel Independen	<i>p-value</i>
Infeksi Endodontik	0,003
Umur	$<0,001$
Jenis Kelamin	0,130
Diabetes Mellitus	$<0,001$
Hipertensi	0,002
Merokok	0,190
<i>TNF-α</i>	0,147

Langkah pertama yaitu dilakukan uji regresi logistik berganda terhadap seluruh variabel independen dengan satu variabel dependen. Hasil uji dapat dilihat pada Tabel 5.9 berikut.

Tabel 5.9 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Pertama

Variabel Prediktor	Koefisien Regresi	SE	Wald	<i>p-value</i>	OR 95% CI (Lower-Upper)
Konstanta	-16,227	3,441	22,234	0,000*	-
Infeksi Endodontik	1,117	0,579	3,727	0,054	3,05 (0,98 – 9,49)
Umur	2,040	0,655	9,690	0,002*	7,69 (2,13 – 27,80)
Jenis kelamin	-0,428	0,800	0,285	0,593	0,65 (0,14 – 3,13)
Diabetes Mellitus	2,349	0,852	7,598	0,006*	10,47 (1,97 – 55,64)
Hipertensi	1,861	0,780	5,690	0,017*	6,43 (1,39 – 29,65)
Merokok	1,659	0,839	3,904	0,048*	5,25 (1,01 – 27,22)
<i>TNF-α</i>	0,983	0,783	1,574	0,210	2,67 (0,56 – 12,41)

* ada hubungan signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan hasil uji Regresi Logistik Berganda

Uji regresi logistik berganda dilanjutkan dengan mengeluarkan variabel prediktor yang tidak bermakna dan memiliki nilai kemaknaan terbesar secara bertahap. Setelah pemodelan tahap pertama pada Tabel 5.9, tampak variabel jenis kelamin tidak bermakna dengan $p=0,593$. Oleh karena itu, variabel jenis kelamin dikeluarkan pada tahap berikutnya. Hasil uji dapat dilihat pada Tabel 5.10 berikut.

Tabel 5.10 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Kedua

Variabel Prediktor	Koefisien Regresi	SE	Wald	p-value	OR 95% CI (Lower-Upper)
Konstanta	-16,034	3,390	22,368	0,000*	-
Infeksi Endodontik	1,132	0,577	3,845	0,050	3,10 (1,00 – 9,62)
Umur	1,997	0,647	9,524	0,002*	7,37 (2,07 – 26,20)
Diabetes Mellitus	2,284	0,831	7,548	0,006*	9,82 (1,92 – 50,08)
Hipertensi	1,862	0,773	5,810	0,016*	6,44 (1,42 – 29,26)
Merokok	1,460	0,744	3,856	0,050	4,31 (1,00 – 18,50)
TNF- α	0,764	0,665	1,319	0,251	2,15 (0,58 – 7,91)

* ada hubungan signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan hasil uji Regresi Logistik Berganda

Setelah pemodelan tahap kedua pada Tabel 5.10, tampak variabel merokok tidak bermakna dengan $p = 0,050$. Oleh karena itu, variabel merokok dikeluarkan pada tahap berikutnya. Hasil uji dapat dilihat pada Tabel 5.11 berikut.

Tabel 5.11 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Ketiga

Variabel Prediktor	Koefisien Regresi	SE	Wald	p-value	OR 95% CI (Lower-Upper)
Konstanta	-13,685	2,925	21,897	0,000*	-
Infeksi Endodontik	1,180	0,559	4,464	0,035*	3,25 (1,09 – 9,73)
Umur	1,559	0,559	7,784	0,005*	4,75 (1,59 – 14,22)
Diabetes Mellitus	2,293	0,798	8,261	0,004*	9,91 (2,07 – 47,31)
Hipertensi	1,939	0,747	6,736	0,009*	6,95 (1,61 – 30,08)
TNF- α	1,222	0,626	3,807	0,051*	3,39 (0,99 – 11,58)

* ada hubungan signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan hasil uji Regresi Logistik Berganda

Setelah pemodelan tahap ketiga pada Tabel 5.11, didapatkan model prediksi dari kejadian PJK aterosklerosis sebagai berikut.

Model Prediksi 1 dengan Variabel Sitokin Inflamatori

$$\text{PJK Aterosklerosis} = -13,685 + 1,180 \cdot \text{Infeksi Endodontik} + 1,559 \cdot \text{Umur} + 2,293 \cdot \text{Diabetes Mellitus} + 1,939 \cdot \text{Hipertensi} + 1,222 \cdot \text{TNF}\alpha$$

Variabel Infeksi Endodontik (IE) dapat memprediksi kejadian PJK aterosklerosis bersama-sama dengan variabel diabetes mellitus, hipertensi dan sitokin inflamatori (*TNF- α*). Jika seseorang memiliki infeksi endodontik, diabetes mellitus, hipertensi, dan kadar *TNF- α* diatas 38,285 maka :

$$\begin{aligned} Y &= -13,685 + 1,180 + 1,559 + 2,293 + 1,939 + 1,222 \\ &= -5,492 \end{aligned}$$

Probabilitas orang tersebut terkena PJK Aterosklerosis yaitu,

$$\begin{aligned} \text{Probabilitas} &= 1 / 1 + e^{-Y} \\ &= 1 / 1 + e^{-(-5,492)} \\ &= 0,0041 (0,41\%) \end{aligned}$$

Infeksi endodontik mempengaruhi kejadian PJK aterosklerosis dengan OR=3,25. Artinya, penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,25 kali lebih berisiko mengalami PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik pada kondisi yang sama setelah dikontrol dengan variabel diabetes mellitus, hipertensi dan *TNF- α* .

Berikut disajikan hasil uji koefisien determinasi dari Model Prediksi 1 pada Tabel 5.12.

Tabel 5.12 Uji Koefisien Determinasi Model Prediksi 1

<i>-2 Log Likelihood</i>	<i>Cox & Snell R. Square</i>	<i>Nagelkerke R. Square</i>
82,796	0,385	0,521

Tabel 5.12 diatas menunjukkan bahwa nilai koefisien determinasi dari model prediksi 1 yaitu 0,521. Artinya, model prediksi 1 dapat menerangkan variasi variabel dependen sebesar 52,1%.

Pada tahap selanjutnya, Variabel TNFa dikeluarkan untuk mendapatkan model prediksi yang lebih aplikatif yaitu tanpa melakukan pemeriksaan kadar TNFa dilaboratorium. Hasil pemodelan dapat dilihat pada Tabel 5.13 berikut.

Tabel 5.13 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Keempat

Variabel Prediktor	Koefisien Regresi	SE	Wald	p-value	OR 95% CI (Lower-Upper)
Konstanta	-11,489	2,478	21,491	0,000*	-
Infeksi Endodontik	1,295	0,547	5,598	0,018*	3,65 (1,25 – 10,67)
Umur	1,690	0,548	9,513	0,002*	5,42 (1,85 – 15,87)
Diabetes Mellitus	2,083	0,749	7,742	0,005*	8,03 (1,85 – 34,81)
Hipertensi	1,632	0,689	5,611	0,018*	5,12 (1,33 – 19,74)

* ada hubungan signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan hasil uji Regresi Logistik Berganda

Berdasarkan pemodelan regresi logistik berganda pada Tabel 5.13, didapatkan model prediksi dari kejadian PJK aterosklerosis tanpa variabel sitokin inflamatori sebagai berikut.

Model Prediksi 2 Tanpa Variabel Sitokin Inflamatori

$$\text{PJK Aterosklerosis} = -11,489 + 1,295 \cdot \text{Infeksi Endodontik} + 1,690 \cdot \text{Umur} + 2,083 \cdot \text{Diabetes Mellitus} + 1,632 \cdot \text{Hipertensi}$$

Variabel Infeksi Endodontik (IE) dapat memprediksi kejadian PJK aterosklerosis bersama-sama dengan variabel umur, diabetes mellitus dan hipertensi. Jika seseorang memiliki infeksi endodontik, berumur $\geq 54,5$ tahun, diabetes mellitus dan hipertensi maka:

$$\begin{aligned} Y &= -11,489 + 1,295 + 1,690 + 2,083 + 1,632 \\ &= -4,789 \end{aligned}$$

Probabilitas orang tersebut terkena PJK Aterosklerosis yaitu,

$$\begin{aligned}\text{Probabilitas} &= 1 / 1 + e^{-y} \\ &= 1 / 1 + e^{-(-4,789)} \\ &= 0,0083 (0,83\%)\end{aligned}$$

Infeksi endodontik mempengaruhi kejadian PJK aterosklerosis dengan OR=3,65. Artinya, penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,65 kali lebih berisiko mengalami PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik pada kondisi yang sama setelah dikontrol dengan variabel umur, diabetes mellitus dan hipertensi.

Berikut disajikan hasil uji koefisien determinasi dari Model Prediksi 2 pada Tabel 5.14.

Tabel 5.14 Uji Koefisien Determinasi Model Prediksi 2

<i>-2 Log Likelihood</i>	<i>Cox & Snell R. Square</i>	<i>Nagelkerke R. Square</i>
86,906	0,358	0,485

Tabel 5.14 diatas menunjukkan bahwa nilai koefisien determinasi dari model prediksi 2 yaitu 0,485. Artinya, model prediksi 2 dapat menerangkan variasi variabel dependen sebesar 48,5%.

BAB 6

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan dua tahapan, yang diawali dengan pemeriksaan klinis untuk mencatat semua data intra oral pasien PJK. Selain itu mencatat semua data pertanyaan yang ada dalam lebaran kuesioner akan adanya penyakit tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya. Pada tahapan berikutnya pasien yang disebut sebagai kasus maupun kontrol, dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk data pengukuran sitokin proinflamatorinya.

Desain penelitian ini adalah penelitian epidemiologis analitik observasional yang menelaah hubungan antara efek tertentu dengan faktor prediksi tertentu. Dalam hal ini infeksi endodontik sebagai faktor prediktornya, sedangkan PJK aterosklerosis sebagai akibatnya, sehingga dapat menilai seberapa besar peran infeksi endodontik dalam kejadian PJK aterosklerosis.

Metode penelitian ini, penilaian akan kekuatan hubungan adalah lebih baik atau lebih kuat bila dibandingkan dengan studi potong lintang. Walaupun masih dibawah desain eksperimental dan studi kohort, khususnya mempunyai kelemahan *recall* bias. Namun desain ini merupakan pilihan yang dapat memberikan hasil yang baik untuk kasus yang jarang sebagai identifikasi faktor prediktor.⁴⁷

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi dan membuktikan peran dan potensi dari infeksi endodontik (IE) dapat dikatakan sebagai prediktor penyakit jantung koroner aterosklerosis. Seperti yang kita ketahui antara dentin dan kamar pulpa yang berisi jaringan saraf gigi merupakan satu kesatuan yang tidak terpisahkan, demikian pula dengan jantung dan pembuluh darah.

Kesehatan mulut sangat penting dan erat kaitannya dengan penyakit sistemik, khususnya pada pasien dengan penyakit katup jantung selain dari PJK aterosklerosis. Hal ini yang dapat berisiko terjadinya endocarditis infeksi. Asumsi ini timbul setelah hasil suatu studi epidemiologi menunjukkan bahwa salah satu faktor yang secara biologik potensial sebagai penyebab aterosklerosis adalah infeksi di dalam rongga mulut.^{48,10,49}

6.1 Hubungan Infeksi Endodontik dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi responden yang mengalami infeksi endodontik pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar daripada kelompok kontrol. Keputusan hipotesis yaitu H_0 ditolak, dengan nilai $p < 0,05$. Hasil penelitian ini menjawab pertanyaan penelitian nomer 1 bahwa ada hubungan signifikan antara infeksi endodontik dengan PJK aterosklerosis ($p = 0,003$). Penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,9 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik (Tabel 5.7).

Hal ini sesuai dengan banyaknya penelitian baik secara potong silang maupun kasus kontrol. Pengumpulan data sejak 1919, dari 86 studi yang diidentifikasi, dengan 58 artikel yang relevan, menunjukkan yang sama yaitu ada hubungan antara IE dan PJK aterosklerosis. Walaupun hubungan sebab akibat tidak dapat ditentukan karena parameter prediksi kasus dan kontrol dalam populasi yang diambil sulit, dengan faktor-faktor pengganggu lainnya tidak dikesampingkan.^{50,51} Gomesh dkk., mengatakan bahwa infeksi pada gigi merupakan prediktor independent terhadap PJK dalam penelitian di *Baltimore Longitudinal Study of Aging*.³²

Hal ini juga sesuai dengan penelitian Chauhan *et al.*, yang menunjukkan bahwa gangguan FMD (*flow-mediated dilatation*) dan c-IMT (*carotid intima-media thickness*) yang lebih besar pada subjek dengan *Apical Periodontitis* menunjukkan potensi hubungan antara infeksi endodontik dan PJK. Responden dengan *Apical Periodontitis* ditemukan 5,3 kali lebih berisiko untuk terkena PJK. Sejumlah penelitian telah mengevaluasi hubungan antara *Apical Periodontitis* dan PJK dengan mengevaluasi status kesehatan mulut pasien dengan PJK. Ditemukan bahwa lesi asal endodontik lebih tinggi pada pasien dengan PJK.

Berdasarkan Penelitian Costa *et al.* yang terdiri dari 103 pasien (52 pria, 51 wanita; usia rata-rata=61,9 tahun); 31,1% melek huruf, dan 55,3% menikah. Juga ditemukan bahwa pasien dengan periodontitis apikal kronis memiliki risiko 2,79 kali lebih tinggi terkena PJK aterosklerosis. Dimana respon inflamasi lokal terhadap infeksi bakteri mengarah pada pelepasan sitotoksin ke dalam sirkulasi sistemik dengan efek vaskular yang merusak. Hubungan antara infeksi endodontik dan PJK dapat dijelaskan secara biologis,

mengingat dominasi mikroorganisme anaerob gram negatif yang berhubungan dengan infeksi endodontik yang juga ditemukan pada lesi periodontal dan plak aterosklerotik.

6.2 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis dengan IE dan Tanpa IE

Penelitian ini dilakukan dengan melihat peran peradangan pada vaskular penyakit jantung koroner (PJK). Seperti pada ulsan akan peradangan dan anti peradangan pada PJK, yang merupakan patologi inflamasi dengan melibatkan ineterleukin (IL) seperti IL-1 β , IL-6, CRP sebagai produksi protein fase akut, dan TNF- α .⁵²

Pada penelitian dalam bidang diagnostik dengan melibatkan sitokin merupakan penelitian yang sangat ideal dimasa mendatang. Pencarian *cutt-off* sitokin untuk membantu dalam diagnosis kondisi tertentu masih belum banyak dilakukan. Selama ini banyak studi sebatas mencari korelasi antara sitokin dan keadaan penyakit tanpa mengevaluasi *cut-off* klinis spesifik. Hal ini disebabkan sitokin terlibat dalam berbagai keadaan penyakit dan tergantung pada berbagai jalur.²²

Cara umum mengevaluasi keakuratan diagnosis biomarker individu adalah dengan menggunakan *Receiver Operating Characteristics Analysis* (ROC analysis). Jenis analisis ini melalui nilai sensitivitas dan spesifisitas, yg ditetapkan dengan mengidentifikasi titik pada kurva ROC dengan sensitifitas dan spesifisitas tertinggi, untuk kemampuan diskriminatif diagnostik maksimum.⁵³ Masih terbatasnya akan jumlah penelitian yang menyelidiki keefektifan *cutoff* sitokin tertentu sebagai alat diagnostik, serta keterbatasan juga pada penelitian ini, maka penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk mempersempit rentang diagnostik.

Hasil uji normalitas akan sitokin IL-1 β , IL-6, hsCRP, dan TNF- α , ditemukan hanya pada sitokin TNF- α yang terdistribusi normal dengan nilai $p=0,200$ ($p>0,05$). Selain itu pada sitokin IL-1 β , IL-6, hsCRP menunjukkan sebaran data tidak normal $p < 0,05$. (Tabel 5.3)

Keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p>0,05$. Tidak ada perbedaan kadar sitokin IL-1 β ($p=0,509$), IL-6 ($p=0,169$), hsCRP ($p=0,669$) dan TNF- α ($p=0,240$) antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endontik dan tanpa infeksi endodontik.

Hasil penelitian ini menjawab pertanyaan penelitian nomer 2 bahwa tidak ada perbedaan bermakna kadar IL-1 β , IL-6, hsCRP dan TNF- α sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik.

Kemungkinan hal ini disebabkan pengukuran dilakukan pada kelompok pasien yang mempunyai PJK aterosklerosis yang akan dilakukan operasi CABG. Kondisi ini menunjukan proses aterosklerosis sudah terjadi.

Sesuai dengan pernyataan Monastero RN dan Pentyala mengatakan bahwa keterlibatan sitokin dalam pola sebab akibat pada penyakit tertentu sebagai biomarker dengan penanda inflamasi masih harus diteliti lebih lanjut. Ini merupakan pekerjaan di masa depan untuk secara potensial meningkatkan diagnosis dengan penanda inflamasi. Pertimbangan akan penyakit yang berkorelasi dengan profil sitokin abnormal, *cut off* spesifik dimana sitokin secara klinis dianggap berguna untuk mendiagnosis penyakit tersebut melalui permodelan.²²

6.3 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis dengan IE dan Kelompok Kontrol

Berdasarkan hasil penelitian ditemukan keputusan hipotesis yaitu H_0 ditolak, dengan nilai $p < 0,05$. Ada perbedaan bermakna pada kadar TNF- α antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol ($p = 0,025$). Namun, tidak ada perbedaan bermakna pada kadar IL-1 β ($p = 0,127$), IL-6 ($p = 0,055$), dan hs-CRP ($p = 0,531$) antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol (keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p > 0,05$).

Hasil penelitian ini menjawab pertanyaan penelitian nomer 3 bahwa ada perbedaan bermakna pada kadar TNF- α sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol. Namun, tidak ada perbedaan bermakna pada kadar IL-1 β , IL-6, dan hsCRP sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol.

Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Yoshizumi & Popa dalam Alexandroff yang menyatakan bahwa TNF- α diyakini sebagai mediator yang penting pada kerusakan endotel. TNF- α ditemukan dalam plak atherosklerotik, telah terbukti meningkatkan resistensi insulin dan mengganggu secara negatif metabolisme lipid dan nitrit oksida.

Namun, hal ini tidak sejalan dengan penelitian Abou-Raya yang menyatakan bahwa kadar sitokin inflammasi seperti hs-CRP telah dikaitkan dengan risiko PJK pada populasi umum. Studi epidemiologis dan klinis telah menunjukkan hubungan yang kuat dan konsisten antara biomarker dan risiko kejadian PJK di masa depan. Studi epidemiologis telah menerangkan bahwa tingkat kadar CRP merupakan faktor risiko untuk PJK. CRP, merupakan partisipan aktif dan langsung dalam atherogenesis, baik dalam inisiasi awal lesi atherosklerotik dan dalam konversi plak yang tidak stabil. Efek biologis CRP pada perkembangan atherosclerosis tampaknya mencakup jaringan interaksi yang kompleks.

Studi sebelumnya yang dilakukan oleh Antoni & Zwaka dalam Abou-Raya juga telah menunjukkan bahwa CRP memiliki sifat proatherogenik yaitu mengaktifkan sistem komplemen, menginduksi produksi endotel dari *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1), *secretion of endothelin-1* (ET-1) dan *interleukin-6* (IL-6), mengregulasi molekul adhesi (ICAM-1, VCAM-1, selectins), memediasi pengambilan makrofag LDL dan merangsang produksi monosit. hs-CRP memiliki peran yang semakin penting dalam deteksi peradangan vaskular dan risiko PJK.

Studi epidemiologis lainnya yang dilakukan oleh Ridker dalam Abou-Raya juga menunjukkan bahwa peningkatan kadar CRP, memprediksi kejadian koroner pada individu yang sehat dan pada pasien dengan angina yang stabil dan atau tidak stabil. Nilai prediktif yang kuat dari CRP ini dapat dijelaskan dengan penyimpanan jangka panjang yang stabil, masa hidupnya yang lama, kurangnya variasi diurnal, dan kurangnya usia dan ketergantungan jenis kelamin.

6.4 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis dengan IE dan Kelompok Kontrol Tanpa IE

Berdasarkan hasil penelitian ditemukan keputusan hipotesis yaitu H_0 ditolak, dengan nilai $p < 0,05$. Ada perbedaan bermakna pada kadar $TNF-\alpha$ antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol ($p = 0,019$). Namun, tidak ada perbedaan bermakna pada kadar $IL-1\beta$ ($p = 0,498$), $IL-6$ ($p = 0,062$), dan $hs-CRP$ ($p = 0,602$) antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik (keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p > 0,05$).

Hasil penelitian ini menjawab pertanyaan penelitian nomer 4 bahwa ada perbedaan bermakna pada kadar $TNF-\alpha$ sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik. Namun, tidak ada perbedaan bermakna pada kadar $IL-1\beta$, $IL-6$, dan $hsCRP$ sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek penyakit jantung koroner aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik.

6.5 Hubungan antara Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya dengan Penyakit Jantung Koroner Arteriosklerosis

Penyakit jantung koroner dipengaruhi oleh banyak hal, oleh karena itu dalam hal pencegahannya haruslah multifaktorial juga. Pencegahan dapat dilakukan kepada masyarakat luas baik kepada yang sehat, maupun yang mempunyai faktor risiko. Sehingga dapat dilakukan pencegahan agar tidak menjadi lebih buruk secara klinisnya. Untuk menjawab pertanyaan penelitian nomer 5, berikut dibahas hubungan antara masing-masing faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya dengan kejadian penyakit jantung koroner aterosklerosis.

6.4.1 Hubungan Umur dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas penderita PJK aterosklerosis berumur diatas 54,5 tahun. Keputusan hipotesis yaitu H_0 ditolak, dengan nilai $p < 0,05$. Umur berhubungan signifikan dengan PJK aterosklerosis ($p < 0,001$). Penderita yang berumur diatas 54,5 tahun 4,9 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang berumur dibawah 54,5 tahun (Tabel 5.7).

Seperti pada penelitian longitudinal yang dilakukan oleh Gomes dkk. mengatakan usia diatas 60 tahun yang mempunyai infeksi endodontik merupakan prediktor yang independent.³² Namun Caplan dkk terdapat pembuktian yang berbeda pada penelitiannya. Hubungan signifikan justru terutama pada usia yang lebih muda.¹⁸ Pasqualini dkk., pria berusia dibawah 50 tahun merupakan faktor risiko yang signifikan akan kematian mendadak akibat PJK.^{19,30} Hal yang sama dikatakan oleh Egred M., dkk kejadian PJK pada paruh bayapun menunjukkan kesehatan rongga mulut yang lebih buruk.⁵⁴

Oleh karena itu, lebih penting untuk merawat dan mengendalikan faktor risiko lain apa pun yang dimiliki, karena kejadian PJK aterosklerosis dapat menimpa disegala usia.

Penelitian yang menghubungkan usia dan PJK aterosklerosis di Indonesiapun, hasilnya sejalan. Seperti pada penelitian yang telah dilakukan oleh Marleni dan Alhabib di RSI Siti Khadijah Palembang bahwa penderita PJK lebih banyak terjadi pada kelompok umur >45 tahun.⁵⁵ Sebagian besar subyek penelitian berumur 46-65 tahun saat dilakukan penelitian (84,2%), dibandingkan berusia 26-45 tahun (15,8%) (Monica dkk., 2019).⁵⁶

6.4.2 Hubungan Jenis Kelamin dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas penderita PJK aterosklerosis berjenis kelamin laki-laki. Hal ini sejalan dengan penelitian Muthmainnah yang menyatakan bahwa jenis kelamin laki-laki menunjukkan prosentase tertinggi yaitu sebesar 53,4 % (63 orang), sedangkan yang berjenis kelamin perempuan hanya 44,6% (55 orang). Penelitian yang dilakukan di di RSUD Ulin Banjarmasin juga menunjukkan bahwa frekuensi laki-laki lebih besar dibanding dengan perempuan. Jenis kelamin yang banyak terkena PJK adalah jenis kelamin laki-laki 90 (75,0%) dan pada perempuan 30 (25,0%) (Monica dkk.,

2019). Pasien penyakit jantung koroner mayoritas adalah laki-laki dibandingkan wanita dan hal ini dapat dikarenakan mayoritas laki-laki adalah perokok.

Namun, dalam penelitian ini ditemukan tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan PJK aterosklerosis (keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p > 0,05$). Hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Shoufiah yang berjudul “Hubungan faktor resiko dan karakteristik penderita dengan kejadian penyakit jantung koroner. Setelah dilakukan uji Statistik menggunakan *Chi-Square* didapatkan nilai $p\text{-value} = 0,002$, ada hubungan antara jenis kelamin dengan penyakit jantung koroner di Ruang ICCU RSUD Dr. Kanudjoso Djatiwibowo. PJK sebelum umur 60 tahun didapatkan pada 1 dari 5 laki-laki dan 1 dari 17 perempuan, ini berarti bahwa laki-laki mempunyai risiko PJK 2-3 kali lebih besar daripada perempuan.

Akan tetapi, perempuan tetap berisiko terhadap PJK, karena menurut penelitian Saputri dan Herawati menerangkan bahwa adanya hubungan antara jenis kelamin dengan kasus PJK di usia dewasa menengah sampai akhir dimana perempuan lebih berpeluang terhadap PJK dibanding laki-laki. Perempuan akan berisiko tinggi terhadap PJK apabila telah mengalami menopause, hal tersebut dikarenakan perempuan mempunyai hormon estrogen yang berfungsi sebagai pelindung imunitas sebelum masa menopause. Namun, perlu diwaspadai juga oleh perempuan agar menjaga gaya hidup terutama menerapkan pola hidup sehat sebelum ataupun sesudah masa menopause.

Pada beberapa tahun PJK aterosklerosis lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan. Namun pada kenyataannya, dari semua kematian yang disebabkan oleh PJK aterosklerosis ini lebih tinggi pada perempuan (43%) dibandingkan dengan laki-laki (37%).

6.4.3 Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi responden dengan diabetes mellitus pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar daripada kelompok kontrol. Keputusan hipotesis yaitu H_0 ditolak, dengan nilai $p < 0,05$. Diabetes mellitus berhubungan signifikan dengan PJK aterosklerosis ($p < 0,001$). Penderita diabetes mellitus 9,1 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak diabetes mellitus.

Hasil ini sejalan dengan penelitian Ghani yang menunjukkan bahwa diabetes meningkatkan risiko penyakit jantung koroner sebesar 7,75 (95% CI :7,31-8,22) kali dan setelah dikontrol dengan faktor-faktor lain, berisiko 8,43 kali (95% CI=7,14-9,95) dibandingkan dengan orang yang tidak menderita diabetes. Hasil penelitian *North Catalonia Diabetes Study* di Spanyol juga menunjukkan bahwa prevalensi penyakit kardiovaskular pada pasien DM tipe 2 adalah sebesar 22% yang meliputi 4,6% iskemik perifer dan 18,9% PJK (Jurado dalam Utami & Azam, 2019).

Hasil ini juga sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana sebanyak 123 orang (96,9%) penderita PJK mengalami diabetes mellitus, dan menyatakan bahwa responden yang mempunyai DM lebih berisiko tinggi 10,25 kali terkena PJK dibanding dengan yang tidak menderita DM. Diabetes mellitus meningkatkan risiko terhadap penyakit kardiovaskular, apalagi ketika kadar glukosa terkendali, diabetes mellitus dapat meningkatkan risiko penyakit jantung dan stroke, tetapi risikonya jauh lebih besar apabila gula darah tidak terkontrol dengan baik. Sebesar 68% orang berusia lanjut atau lebih dari 65 tahun dengan diabetes mellitus meninggal dunia karena beberapa bentuk penyakit jantung.

Pada hasil penelitian Shoufiah menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara diabetes mellitus dengan kejadian PJK di RSUD Dr. Kanudjoso Djatiwibowo Balikpapan. Nilai OR (*Odds Ratio*) sebesar 10,472 artinya responden yang menderita diabetes mellitus mempunyai resiko menderita penyakit jantung koroner 10,472 kali dibandingkan dengan responden yang tidak menderita diabetes mellitus.

Diabetes memiliki hubungan dengan kejadian PJK, dimana berkaitan dengan pengelompokan faktor risiko seperti dislipidemia, hipertensi, obesitas, dan hiperglikemia dihadapan resistensi insulin. Selain itu, diabetes dikaitkan dengan inflamasi dan pro-trombotik, memperburuk perkembangan atherothrombosis. Resistensi insulin dan hiperglikemia berkontribusi pada terjadinya disfungsi sel endotel dan peningkatan stres oksidatif, yang berpuncak pada percepatan aterosklerosis. Diabetes melitus dan resistensi insulin dikaitkan dengan ekspresi berlebih sitokin oleh jaringan adiposa termasuk tumor necrosis factor- α , interleukin (IL) -1, IL-6, leptin, resistin MCP-1, PAI-1, fibrinogen dan angiotensin. Pembentukan dan fungsi bekuan darah juga secara langsung dipengaruhi oleh resistensi insulin dan hiperglikemia, dengan meningkatnya kadar faktor koagulasi dan protein anti-fibrinolitik dan jaringan fibrin yang lebih tahan terhadap lisis, ditambah

dengan peningkatan aktivasi trombosit. Banyak penelitian telah menemukan bahwa penderita diabetes telah meningkatkan ekspresi reseptor glikoprotein IIB / IIIA dan vWF, yang bertanggung jawab untuk aktivasi platelet. Pasien dengan DM juga mengalami peningkatan inhibitor aktivator plasminogen tipe 1 yang dapat menurunkan fibrinolisis, meningkatkan pembentukan trombus dan mempercepat pembentukan plak. Pasien diabetes melitus (DM) cenderung menunjukkan percepatan proses aterosklerotik dan akibatnya risiko penyakit kardiovaskular lebih tinggi seperti penyakit jantung koroner (Debbyousha dkk, 2019).

Berdasarkan hasil penelitian ini serta didukung beberapa teori dan penelitian sebelumnya, peneliti berpendapat bahwa diabetes mellitus meningkatkan risiko terhadap kejadian PJK. Penerapan gaya hidup lebih sehat dan mengontrol kadar gula darah perlu dilakukan seseorang dengan diabetes mellitus agar risiko terhadap PJK menurun.

6.4.4 Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi responden dengan hipertensi pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar daripada kelompok kontrol. Keputusan hipotesis yaitu H_0 ditolak, dengan nilai $p < 0,05$. Hipertensi berhubungan signifikan dengan PJK aterosklerosis ($p = 0,002$). Penderita hipertensi 4,2 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak menderita hipertensi.

Hipertensi berkorelasi dan merupakan faktor risiko penyakit jantung dan stroke. Walaupun secara umum komplikasi ini disebabkan oleh tekanan darah diastolikanya, namun ada bukti yang mengatakan juga tekanan darah sistolik juga ikut berperan. Pada hipertensi dapat merusak endotelium dengan meningkatkan tekanan hemodinamik pada endotelium dan permeabilitas dinding arteri.⁸

Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Saputri dan Herawati bahwa sebesar 87,5% responden usia dewasa menengah sampai akhir yang mengalami PJK mempunyai riwayat hipertensi dan hasil uji analisis menunjukkan bahwa ada hubungan antara hipertensi terhadap kejadian PJK. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Marleni dan Alhabib juga mendapatkan hasil bahwa penderita PJK sebesar 90,4% atau 122 responden yang mengalami hipertensi. Hasil ini juga didukung oleh penelitian

Shoufiah yang didapatkan nilai $pvalue = 0,002$, ada hubungan antara jenis kelamin dengan penyakit jantung koroner di Ruang ICCU RSUD Dr. Kanudjoso Djatiwibowo.

Hipertensi akan menaikkan beban kerja jantung, sehingga otot jantung menebal dan menjadi lebih kaku. Pengerasan otot jantung merupakan kondisi yang tidak normal, karena jantung tidak dapat bekerja dengan baik, serta risiko terhadap stroke meningkat, gagal ginjal, serangan jantung, dan gagal jantung kongestif. Ketika tekanan darah tinggi dan disertai faktor risiko lain seperti obesitas atau kegemukan, merokok, kadar kolesterol darah tinggi atau diabetes, risiko serangan jantung atau stroke semakin meningkat. Sehingga apabila seseorang menderita hipertensi perlu untuk mengontrol tekanan darah agar menurunkan risiko terhadap PJK serta menerapkan pola hidup lebih sehat. Penelitian Mentari pada 46 pasien rawat inap di RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu menemukan prevalensi PJK yang tinggi (100%), dan terdapat hubungan hipertensi dengan PJK ($p=0,005$), dan nilai rasio prevalensi (PR) sebesar 2,11 dengan interval kepercayaan (CI) 95%.

Berdasarkan hasil penelitian ini serta didukung beberapa teori dan penelitian sebelumnya, peneliti berpendapat bahwa hipertensi meningkatkan risiko terhadap kejadian PJK. Karena hipertensi sangat rentan dengan kebiasaan makan-makanan yang tinggi lemak dan juga merokok sehingga dapat membentuk plak pada pembuluh darah. Penerapan gaya hidup lebih sehat perlu dilakukan seseorang dengan hipertensi agar risiko terhadap PJK menurun.

6.4.5 Hubungan Obesitas dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas responden tidak menderita obesitas baik pada kelompok PJK aterosklerosis (97,1%) maupun kelompok kontrol (100%). Keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p > 0,05$. Tidak ada hubungan antara obesitas dengan PJK aterosklerosis ($p=0,504$).

Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Kanudjoso Djatiwibowo Balikpapan. Diperoleh hasil nilai p -value sebesar 0,440. Hal ini artinya tidak terdapat hubungan signifikan antara obesitas dengan kejadian PJK.

Namun, hasil penelitian Yuliani dkk. menjelaskan bahwa adanya hubungan antara obesitas dengan kasus PJK pada penderita DM tipe 2. Orang dewasa yang mengalami obesitas dengan faktor risiko lain penyakit kardiovaskular seperti tekanan darah tinggi, kolesterol tinggi, atau gula darah tinggi sebaiknya membuat perubahan gaya hidup untuk menurunkan berat badan. Resiko PJK akan semakin meningkat bila IMT mulai melebihi 25 m^2 . Obesitas sangat erat kaitannya dengan pola makan yang tidak seimbang, dimana seseorang lebih banyak mengonsumsi energi dibandingkan dengan pengeluaran energi tanpa memperhatikan serat.

Hasil penelitian Iskandar dkk., subjek yang PJK mempunyai Indeks Massa Tubuh $\geq 25 \text{ m}^2$ (status gizi lebih) lebih tinggi (26,7%) dibandingkan dengan subjek bukan PJK (11,7%). Hasil analisis data juga didapat ada hubungan Indeks Massa Tubuh terhadap PJK di RSUD Meuraxa Banda Aceh. Subjek yang mempunyai Indeks Massa Tubuh $\geq 25 \text{ m}^2$ mempunyai Risiko 2,7 kali lebih tinggi terkena PJK dibandingkan dengan subjek dengan Indeks Massa Tubuh $< 25 \text{ m}^2$ (OR ; 2,7, CI; 1,04-7,3).

6.4.6 Hubungan Merokok dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi penderita yang merokok pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar daripada kelompok kontrol. Namun, hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara merokok dengan PJK aterosklerosis (keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p > 0,05$).

Hasil ini sejalan dengan penelitian Iskandar dkk., untuk kebiasaan merokok pada subjek yang menderita PJK lebih tinggi (45,0%) dibandingkan yang tidak menderita PJK (31,7%). Hasil uji statistik menggunakan *Chi-Square test* didapat nilai $p > 0,05$ (p ; 0,13), berarti dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara kebiasaan merokok dengan PJK di RSUD Meuraxa Banda Aceh. Pada uji OR merokok mempunyai risiko 1,82 kali lebih tinggi terkena PJK dibandingkan dengan subjek yang tidak merokok (OR; 1,8, CI; 0,84-3,7).

Namun, hasil ini tidak sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya dimana merokok merupakan faktor yang sangat dominan terhadap kasus PJK dengan $p\text{-value} = 0,02$ (Patriyani dan Purwanto, 2016). Hasil tersebut juga didukung dengan penelitian selanjutnya dimana perokok mempunyai risiko PJK 1,82 kali lebih tinggi

dibanding dengan yang bukan perokok (Iskandar, Hadil, dan Alfridsyah, 2017). Merokok merupakan faktor risiko independen yang kuat untuk kematian jantung mendadak pada pasien dengan penyakit jantung koroner (AHA, 2018). Paparan asap rokok berat mempunyai hubungan terhadap kejadian PJK pada perempuan usia produktif. Seseorang yang merokok akan mengeluarkan zat nikotin dan tar lebih banyak bahkan dua kali lipat dibandingkan dengan yang dihirup perokok aktif itu sendiri, dan apabila zat tersebut dihirup orang lain maka akan meningkatkan risiko 20 hingga 30% terhadap PJK. Paparan asap orang lain meningkatkan risiko penyakit jantung bahkan bukan perokok aktif. Sehingga perokok pasif juga sangat berisiko terhadap PJK.

Merokok dapat merangsang proses aterosklerosis karena efek langsung terhadap dinding arteri, karbon monoksida menyebabkan hipoksia arteri, nikotin menyebabkan mobilisasi katekolamin yang dapat menimbulkan reaksi trombosit, glikoprotein tembakau dapat menimbulkan reaksi hipersensitifitas dinding arteri. Merokok telah dimasukkan sebagai salah satu faktor resiko utama PJK disamping hipertensi dan hiperkolesterolami. Hal ini juga sesuai dengan penelitian Framingham yang mendapatkan kematian mendadak akibat PJK pada laki-laki perokok 10 kali lebih besar dari pada bukan perokok dan pada perempuan perokok 4.5 kali lebih dari pada bukan perokok. Merokok dengan kejadian PJK di RSUD Dr. Kanudjoso Djatiwibowo Balikpapan juga berhubungan signifikan. OR (*Odds Ratio*) sebesar 5,133 artinya responden yang memiliki riwayat kebiasaan merokok mempunyai resiko menderita penyakit jantung koroner 5,133 kali dibandingkan dengan responden yang tidak memiliki riwayat kebiasaan merokok. Karbon monoksida (CO) pada rokok dapat menimbulkan desaturasi hemoglobin yang menurunkan langsung persediaan oksigen untuk jaringan termasuk miokard serta mempercepat aterosklerosis (Yanti dalam Shoufiah, 2016).

6.4.7 Hubungan Periodontitis dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas responden tidak menderita periodontitis baik pada kelompok PJK aterosklerosis (95,7%) maupun kelompok kontrol (98,1%). Keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p > 0,05$. Tidak ada hubungan antara periodontitis dengan PJK aterosklerosis ($p = 0,630$).

Hal ini tidak sejalan dengan hasil dari *Federation of Periodontology* (EFP) dan *the American Academy of Periodontology* yang menerangkan adanya bukti epidemiologis yang konsisten dan kuat bahwa periodontitis memberikan peningkatan risiko PJK aterosklerotik di masa depan. Juga disimpulkan bahwa dampak periodontitis pada PJK dapat dijelaskan secara biologis, yang dapat secara langsung atau tidak langsung memicu peradangan sistemik yang berdampak pada pengembangan atherothrombogenesis.

Selain itu, juga ada bukti kuat dari studi epidemiologis untuk hubungan positif antara periodontitis dan PJK. Berdasarkan hasil *systematic review* yang mengidentifikasi total 6 studi kasus-kontrol dan studi kohort, ditemukan peningkatan risiko dari periodontitis terhadap PJK. Penyakit jantung koroner pada pasien dengan periodontitis yang didiagnosis secara klinis atau periodontitis yang lebih parah dibandingkan dengan pasien tanpa periodontitis atau periodontitis yang kurang parah. Ditemukan hubungan antara periodontitis dan kejadian PJK. (Santz *et al.*, 2019)

6.4.8 Hubungan Gastritis dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas responden tidak menderita gastritis baik pada kelompok PJK aterosklerosis (95,7%) maupun kelompok kontrol (92,6%). Keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p > 0,05$. Tidak ada hubungan antara gastritis dengan PJK aterosklerosis ($p = 0,698$).

PJK aterosklerosis adalah penyakit multifaktorial dan inflamasi memainkan peran penting dalam atherogenesis. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) menjadi satu organisme yang dapat memicu respons inflamasi sehingga menyebabkan individu menderita PJK aterosklerosis. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Witherell dalam Senmaru *et al.* yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara infeksi *H. pylori* dan PJK aterosklerosis.

Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi hubungan antara infeksi *H. pylori* dan PJK aterosklerosis. Karena dalam penelitian Senmaru *et al.*, ditemukan bahwa (*Atrophic Gastritis*) AG yang ditentukan oleh kadar Pepsinogen (PG) serum secara signifikan terkait dengan PJK aterosklerosis. Hubungan yang signifikan ini tetap tidak berubah bahkan setelah dikontrol dengan usia, jenis kelamin, obesitas, hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, hyperuricemia, kebiasaan merokok dan minum alkohol.

Gastritis atrofi merupakan tahap akhir dari peradangan kronis mukosa lambung, dan infeksi *Helicobacter pylori* pada lambung merupakan penyebab AG yang paling umum. Infeksi *H. pylori* dapat menyebabkan hilangnya arsitektur mukosa lambung yang normal, dengan penghancuran kelenjar lambung, dan penggantian oleh fibrosis dan epitel usus. Proses AG dan metaplasia usus ini terlibat dalam induksi respon inflamasi yang ditandai dengan masuknya neutrofil, sel mononuklear, dan sel T-helper 1, biasanya ditujukan untuk membersihkan infeksi intraseluler. Namun, *H. pylori* bukan merupakan patogen intraseluler, dan dengan demikian respon T-helper 1 menghasilkan kerusakan sel epitel daripada perlawanan terhadap *H. pylori*. Infeksi yang disebabkan *H. pylori* dengan demikian menyebabkan respon proinflamasi ditambah dengan kerusakan sel.

Studi epidemiologis lainnya telah menunjukkan hubungan positif antara infeksi *H. pylori* dan PJK aterosklerosis. Percepatan aterosklerosis akibat kerusakan endotel vaskular menyerupai kerusakan epitel lambung melalui induksi respon inflamasi. Di sisi lain, beberapa studi menunjukkan bahwa infeksi *H. pylori* terkait dengan profil lipid aterogenik termasuk peningkatan trigliserida serum dan konsentrasi kolesterol total, dan penurunan konsentrasi kolesterol HDL.

6.4.9 Hubungan Psoriasis dengan Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada responden yang menderita psoriasis baik pada kelompok PJK aterosklerosis maupun kelompok kontrol.

Hal ini tidak sejalan dengan studi *cross-sectional* yang dilakukan oleh Kimball *et al.*, yang menilai hubungan psoriasis dengan PJK melalui analisis data klaim perawatan kesehatan AS. Ditemukan bahwa prevalensi PJK lebih tinggi pada pasien psoriasis daripada kontrol.

Berdasarkan *systematic review* yang dilakukan oleh Prey *et al.*, terdiri dari 18 studi epidemiologis *cross-sectional* dan *case-control* juga menerangkan bahwa risiko PJK pada pasien psoriasis lebih tinggi daripada yang tidak psoriasis (OR=1,3-5,92). Pasien dengan *psoriatic arthritis* lebih banyak menderita aterosklerosis subklinis, penebalan arteri, penebalan karotid arteri dan disfungsi endotel yang substansial jika dibandingkan dengan kontrol yang sehat.

Penelitian Alexandroff *et al.* juga menerangkan bahwa risiko komplikasi kardiovaskular pada psoriasis secara signifikan meningkat, dalam beberapa kasus dengan tingkat yang serupa dan yang terlihat dengan diabetes mellitus. Pendekatan yang lebih agresif untuk mendeteksi dan mengurangi risiko kardiovaskular sekarang perlu diperhatikan pada penderita psoriasis. Penelitian prospektif diperlukan untuk menentukan strategi yang tepat untuk meminimalkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien dengan psoriasis dan untuk menentukan apakah penggunaan terapi psoriasis, termasuk imunosupresif, secara khusus mengurangi risiko ini terutama pada pasien dengan penyakit parah.

6.6 Model Prediksi Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis berdasarkan Variabel Prediktor yang berhubungan

Berdasarkan hasil analisis multivariat dengan regresi logistik berganda didapatkan dua model prediksi untuk kejadian PJK aterosklerosis yaitu model prediksi 1 (dengan variabel sitokin inflamatori) dan model prediksi 2 (tanpa variabel sitokin inflamatori).

Pada model prediksi 1, ditemukan infeksi endodontik mempengaruhi kejadian PJK aterosklerosis dengan $OR=3,25$. Artinya, penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,25 kali lebih berisiko mengalami PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik pada kondisi yang sama setelah dikontrol dengan variabel diabetes mellitus, hipertensi dan *TNF- α* .

Sedangkan pada model prediksi 2, variabel *TNF α* dikeluarkan untuk mendapatkan model prediksi yang lebih aplikatif yaitu tanpa melakukan pemeriksaan kadar *TNF α* dilaboratorium. Berdasarkan model prediksi 2, ditemukan infeksi endodontik mempengaruhi kejadian PJK aterosklerosis dengan $OR=3,65$. Artinya, penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,65 kali lebih berisiko mengalami PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik pada kondisi yang sama setelah dikontrol dengan variabel umur, diabetes mellitus dan hipertensi.

Untuk menjawab pertanyaan penelitian nomer 6, didapatkan dua model prediksi dari kejadian PJK aterosklerosis berdasarkan variabel prediktor yang berhubungan dengan dua persamaan regresi logistik sebagai berikut.

Model Prediksi 1 dengan Variabel Sitokin Inflamatori

$$\text{PJK Aterosklerosis} = -13,685 + 1,180 \cdot \text{Infeksi Endodontik} + 1,559 \cdot \text{Umur} + 2,293 \cdot \text{Diabetes Mellitus} + 1,939 \cdot \text{Hipertensi} + 1,222 \cdot \text{TNF}\alpha$$

Model Prediksi 2 tanpa Variabel Sitokin Inflamatori

$$\text{PJK Aterosklerosis} = -11,489 + 1,295 \cdot \text{Infeksi Endodontik} + 1,690 \cdot \text{Umur} + 2,083 \cdot \text{Diabetes Mellitus} + 1,632 \cdot \text{Hipertensi}$$

Model prediksi yang ditemukan dapat membantu para tenaga kesehatan untuk melakukan pencegahan, meminimalkan efek dari penyakit sistemik yang ditimbulkan, serta dapat meringankan biaya pengobatan lebih tinggi dalam perawatannya.⁵⁹

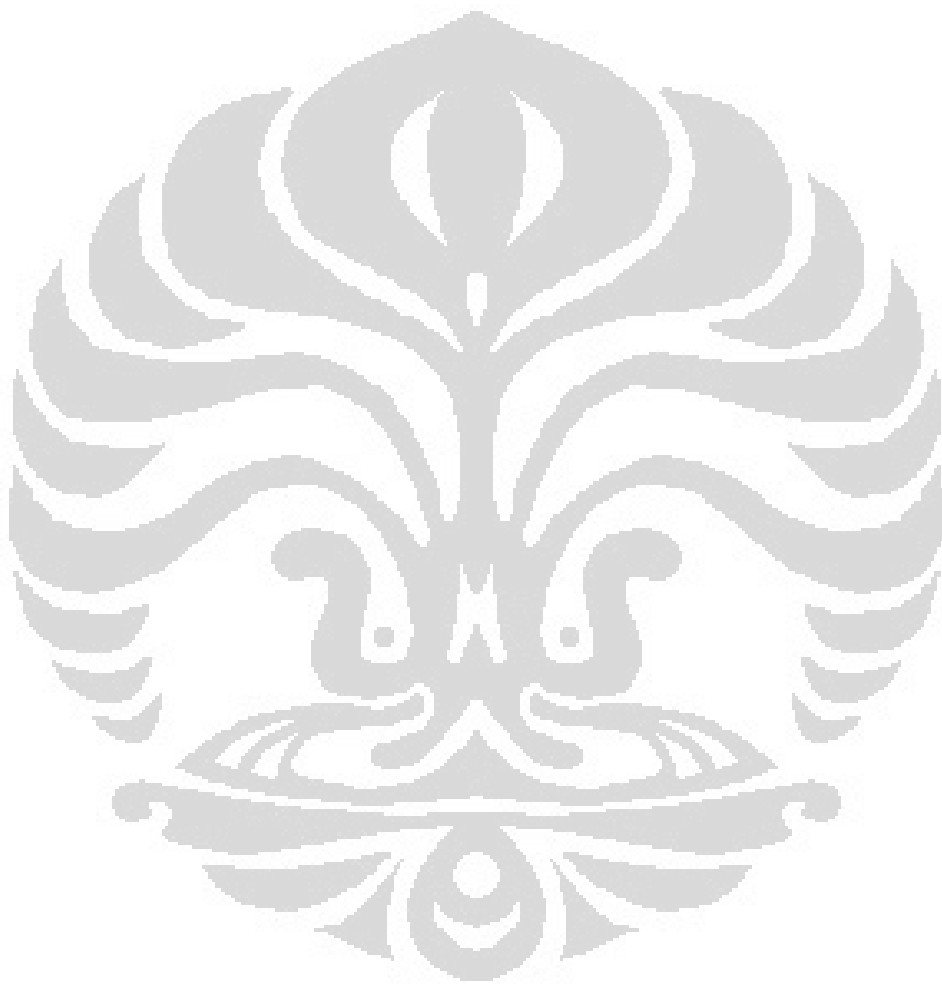
Infeksi endodontik, Diabetes melitus, dan Hipertensi, ketiga faktor ini saling mempengaruhi dan memperkuat faktor risiko dan diperkuat dengan nilai kadar sitokin inflamatorinya yaitu TNF- α . Oleh karena itu, diharapkan dapat dilakukan pencegahan dan agar masih dapat bersifat reversibel dalam pencegahan lebih lanjut.

Sebagian besar faktor risiko termasuk kolesterol tinggi kadar *low desity lipoprotein* (LDL) dan HDL yang rendah dalam darah, hipertensi, merokok, diabetes melitus, obesitas, gaya hidup tidak aktif, usia dapat dikendalikan dan PJK aterosklerosis dapat dicegah.⁶⁰

Langkah pengobatan akan PJK serta tindakan preventifnya dapat diminimalisir. Mencegah pertumbuhan dan penyebaran mikroorganisme patogen yang ada di dalam rongga mulut dapat dilakukan dengan tindakan yang tepat.

Hasil ini semua sesuai dengan berbagai penelitian sistematik review dan meta-analisis akan beberapa faktor peningkatan risiko terjadinya PJK aterosklerosis.⁴⁴

Pencegahan dapat dilakukan apabila diketahui faktor risikonya, bisa memprediksi dari penilaian akan faktor-faktor yang berhubungan.



BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan hal-hal sebagai berikut.

1. Infeksi endodontik berhubungan dengan PJK aterosklerosis. Penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,9 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik.
2. Tidak ada perbedaan kadar IL-1 β , IL-6, *hs CRP*, dan *TNF- α* antara kelompok PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik.
3. Ada perbedaan kadar *TNF- α* antara kelompok PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol. Namun, tidak ada perbedaan kadar IL-1 β , IL-6, dan *hs CRP* antara kelompok PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol.
4. Ada perbedaan kadar *TNF- α* antara kelompok PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik. Namun, tidak ada perbedaan kadar IL-1 β , IL-6, dan *hs CRP* antara kelompok PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik.
5. Umur, diabetes mellitus dan hipertensi sebagai faktor risiko tradisional berhubungan dengan PJK aterosklerosis. Penderita yang berumur diatas 54,5 tahun 4,9 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang berumur dibawah 54,5 tahun. Penderita diabetes mellitus 9,1 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak diabetes mellitus. Penderita hipertensi 4,2 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak hipertensi.
6. Infeksi endodontik dapat memprediksi kejadian PJK aterosklerosis berdasarkan dua model prediksi. Model prediksi 1 yang memerlukan pemeriksaan laboratorium, ditemukan infeksi endodontik dapat memprediksi kejadian PJK

aterosklerosis bersama-sama dengan variabel diabetes mellitus, hipertensi dan sitokin inflamatori ($TNF-\alpha$). Sedangkan model prediksi 2 yang lebih aplikatif (tanpa pemeriksaan laboratorium), ditemukan infeksi endodontik dapat memprediksi kejadian PJK aterosklerosis bersama-sama dengan variabel umur, diabetes mellitus dan hipertensi.

7.1 Saran

Ada keterbatasan waktu dalam penelitian ini terutama dari jumlah pasien kontrol untuk pengumpulan data akan kontrol.

1. Berdasarkan literatur yang ditemukan dalam penelitian ini, perlu dilakukan pendekatan khusus untuk mengurangi risiko kejadian penyakit jantung koroner aterosklerotik pada pasien dengan infeksi endodontik, walaupun *Odd Ratio*-nya dari hasil penelitian ini tidak besar.
2. Setiap ada kejadian infeksi endodontik harus sesegera mungkin dilakukan perawatan.
3. Penyebab langsung hubungan antara infeksi endodontik dan penyakit kardiovaskular aterosklerotik belum mapan dan pasti, karena belum ada studi intervensi infeksi endodontik prospektif untuk mengevaluasi dampak pada penyakit kardiovaskular aterosklerotik primer, namun hubungan penyebab secara biologis masuk akal berdasarkan pada eviden bahwa dengan kontrol yang tidak cukup, infeksi endodontik moderat atau berat meningkatkan inflamatori sistemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gulati M, Anand V, Jain N, et al. Essentials of Periodontal Medicine in Preventive Medicine. *Int J Prev Med*. 2013;4(9):988-4.
2. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25.
3. Organization world health. The top 10 causes of death. 2018;(May):6-11. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
4. Firdaus I. Press Release, World Heart Day PERKI 2019. *Indones Hear Assoc*. 2019.
5. Beck JD, Eke P, Lin D, et al. Associations between IgG Antibody to Oral Organisms and Carotid Intima-Medial Thickness in Community-Dwelling Adults. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):342-8.
6. Pirkko J Pussinen 1, Susanna Paju , Päivi Mäntylä TS. Serum Microbial- And Host-Derived Markers of Periodontal Diseases: A Review. *PJ Pussinen al Curr Med Chem*. 2007;14(22):2402-12.
7. Rachel Hajar MD. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Hear Views*. 2017;18(3):109-14.
8. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *Int J Prev Med*. 2014;5(8):8927-46.
9. Vaishnavi LLN and C. Endodontic Microbiology. *J Conserv Dent*. 2010;13(4):233-9.
10. Thomas J Cahill BDP. Infective Endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-93.
11. Olsen I, Dahle G. Salient Virulence Factors in Anaerobic Bacteria, with Emphasis on Their Importance in Endodontic Infections. *Endod Top*. 2004:15-26.
12. Dahlen G. Culture-Base Analysis of Endodontic Infections. In: *Endodontic Microbiology 2nd Ed*. 2nd ed. ; 2017:51-94.
13. David Herrera, Belen Retamal-Valdes, Bettina Alonso MF. Acute Periodontal Lesions (Periodontal Abscesses and Necrotizing Periodontal Diseases) and Endo-Periodontal Lesions. *J Periodontol*. 2018;89(S1).

14. Kobayashi T, Hayashi A, Yoshikawa R, Okuda K HK. The Microbial Flora from Root Canals and Periodontal Pockets of Non-Vital Teeth Associated with Advanced Periodontitis. *Int Endod J*. 1990;23(2):100-6.
15. Arlen AK, Amin MF, Ariwibowo T, Roeslan BO. *Identification of Porphyromonas Endodontalis in the Blood of Post-Tooth Extraction Sockets with Apical Periodontitis.*; 2018.
16. Dorn BR, Harris LJ, Wujick CT, Vertucci FJ, Progulske-Fox A. Invasion of Vascular Cells In Vitro by Porphyromonas endodontalis. *Int Endod J*. 2002;35(4):366-71.
17. Rocas IN, José F. Siqueira J. Frequency and Levels of Candidate Endodontic Pathogens in Acute Apical Abscesses as Compared to Asymptomatic Apical Periodontitis. *PLoS One*. 2018;1.
18. Cotti E, Dessì C, Piras A, Mercuro G. Can a Chronic Dental Infection Be Considered a Cause of Cardiovascular Disease ? A Review of the Literature. *Int J Cardiol*. 2019;148(1):4-10.
19. Bergandi L, Giuggia B, Alovise M, et al. Endothelial Dysfunction Marker Variation in Young Adults with Chronic Apical Periodontitis before and after Endodontic Treatment. *J Endod*. 2019;45(5):500-6.
20. Roeslan BO. Sitokin. In: *Imunologi Oral Kelainan Di Dalam Rongga Mulut, Ed 2*. Jakarta; 2017:66-80.
21. Zhang J-M, An J. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesth Clin*. 2007;45(2):27–37.
22. Rebecca N. Monastero and Srinivas Pentiyala. Review Article Cytokines as Biomarkers and Their Respective Clinical Cutoff Levels. *Int J Inflam*. 2017; 1-17.
23. MF Amin, R Meidyawati, MS Djamil, BS Latief, Inflammatory Cytokine Levels in Blood Sockets Post-Extraction of Teeth with Apical Periodontitis. *J Dent Med Res*. 2019;12(1):129-32.
24. Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of Oral Infections in the Pathomechanism of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7).
25. AF F;, GT H. Inflammation and immunological responses. In: *Rotestein I, Ingle JI, Editors. Ingle's Endodontics 7.* ; 2019:124–5. (Nama penulis dipanjangkan)
26. Messing M, Souza LC de, Cavalla F, et al. Investigating Potential Correlations

- between Endodontic Pathology and Cardiovascular Diseases Using Epidemiological and Genetic Approaches. *J Endod.* 2019;45(2).
27. Samuel RO, Gomes-Filho JE, Azuma MM, et al. Endodontic Infections Increase Leukocyte and Lymphocyte Levels in the Blood. *Clin Oral Investig.* 2018;22(3):1395-401.
 28. Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Association between Apical Periodontitis and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review of the Literature. *Int Endod J.* 2017;50(9):847-59.
 29. Caplan, D. J., Chasen, J. B., Krall, E. A., Cai, J., Kang, S., Garcia, R. I., Beck JD. Lesions of Endodontic Origin and Risk of Coronary Heart Disease. *J Dent Res.* 2006;85(11):996-1000.
 30. D. P, L. B, L. P, et al. Association among Oral Health, Apical Periodontitis, CD14 Polymorphisms, and Coronary Heart Disease in Middle-Aged Adults. *J Endod.* 2012;38(12):1570-7. (Nama penulis dipanjangkan)
 31. Costa THR, Neto JADF, De Oliveira AEF, Maia MDFLE, De Almeida AL. Association between Chronic Apical Periodontitis and Coronary Artery Disease. *J Endod.* 2014;40(2).
 32. M S Gomes, F N Hugo, J B Hilgert, M Sant'Ana Filho, D M P Padilha, E M Simonsick, L Ferrucci MAR. Apical Periodontitis and Incident Cardiovascular Events in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Int Endod J.* 2016;49(4):334-42.
 33. An GK, Morse DE, Kunin M, Goldberger RS, Psoter WJ. Association of Radiographically Diagnosed Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Hospital Records-based Study. *J Endod.* 2016;42(6).
 34. O R, P S, B. R. Kalkulus sebagai Faktor Predisposisi Terjadinya Aterosklerosis. *MI Kedokt Gigi.* 2007;22:51-54. (Nama penulis dipanjangkan)
 35. T. L. Immunology of Oral Diseases, ed. 3. In: *Immunology of Oral Diseases*, Ed. Ke-3. Blackwell Sci., Oxford; 1992:68-101. (Nama penulis dipanjangkan)
 36. C.F S. Dental Caries, dalam Oral Microbiology and Infectious Disease, In: *Oral Microbiology and Infectious Disease (Schuster G.S., Ed.)*, Ed. Ke-3. Decker, Philadelphia; 1990; 479-515. (Nama penulis dipanjangkan)
 37. EAM K, S. J-B. *Essentials of Dental Caries.*; 1997. (Nama penulis dipanjangkan)

38. Bowden GHW, Edwardsson S. Oral Ecology of Dental Caries. In: *Text-Book of Clinical Cariology Essentials of Dental Caries*, Oxford Univ. Press (Thylstrup A, Fejerskov O. Eds.), Ed. Ke-2, Munksgaard, Copenhagen. 1996:45-69.
39. J. M. The Nature and Progression of Dental Caries, In *Preservation and Restoration of Tooth Structure* (Mount GJ, Hume WR, eds.), Mosby, London. 1998:9-17. (Nama penulis dipanjangkan)
40. Frencken JoE HC. Atraumatic Restorative Treatment for Dental Caries, STI Book, Nijmegen. *Atraumatic Restor Treat Dent Caries*, STI Book, Nijmegen.
41. Farber PA SS. Endodontic Microbiology. I. Etiology. *J Endodon*. 1988;14:363-71.
42. Frencken JoE HC. *Atraumatic Restorative Treatment for Dental Caries*, STI Book, Nijmegen. 1999:4-5.
43. KJ. M. Dental Infections as a Risk Factor for Acute Myocardial Infarction. *Eur Hear J*. 1993;14((suppl K)):51-3. (Nama penulis dipanjangkan)
44. Farber PA SSE. Endodontic Microbiology. I. Etiology. *J Endodon*. 1988;14:363-371. **(Daftar Pustaka 41 sama dengan 44)**
45. Stashenko P, Wang CY, Riley E, Wu Y, Ostroff G NR. Reduction of Infection-Stimulated Periapical Bone Resorption by the Biological Response Modifier PGG Glucan. *J Den Res*. 1995;74:323.
46. Svetcov SD, DeAngelo JE, McNamara T NA. Serum Immunoglobulin Levels and Bacterial Flora in Subjects with Acute Oro-Facial Swellings. *J Endodon*. 1983;9:233-5.
47. Kinder Haake S. Periodontal Microbiology. In: Carranza FA Jr, Newman MG eds. *Clinical Periodontology*. Ed 8. Saunders, Philadelphia. 1996:84-103.
48. Hahn CL OB. The Effects of Immunoglobulin on the Connective Permeability of Human Dentin In Vitro. *Arch Oral Biol*. 1997;2:835.
49. Morse DR. Immunologic Respon of Pulpal-Periapical. *Oral Surg*. 1977;43:436-51.
50. Aminoshariae A, Kulild JC, Fouad AF. The Impact of Endodontic Infections on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease(s): A Systematic Review with Meta-analysis Using GRADE. *J Endod*. 2018;44(9).
51. Alim BA, Guneser MB, Dincer AN. Cardiologists' and Cardiovascular Surgeons' Attitudes toward Managing Endodontic Infections and Oral Health in Patients with

- Cardiovascular Diseases. *Postgrad Med*. 2020.
52. Renvert S, Pettersson T, Ohlsson O PG. Bacterial Profile and Burden of Periodontal Infection in Subjects with a Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *J Periodontol*. 2006;77:1110-19.
 53. Nonnenmacher C, Stelzel M, Susin C, Sattler AM, Schaefer JR, Maisch B, Mutters R F-JL. Periodontal Microbiota in Patients with Coronary Artery Disease Measured by Real-Time Polymerase Chain Reaction: A Case-Control Study. *J Periodontol*. 2007;78:1724-30.
 54. Dkk. YM. Correlation between Clinical Symptoms and Microorganism Isolated from Root Canals of Teeth with Periapical Pathosis. *J Endod*. 1987;13:24. (Nama penulis dipanjangkan)
 55. Siqueira J, Rôças IN. Microbiology of Endodontic Infections. In: Cohen's Pathway of the Pulp. ; 2016:616-7.
 56. American Association of Endodontists. Endodontics Diagnosis. Am Assoc Endodontists. 2013:2-5.
 57. Love RM. Microbiology of Caries and Dentinal Tubule Infection. In: Fouad AF, ed. *Endodontic Microbiology*. 1st ed. Baltimore, MD, USA: Wiley-Blackwell; 2009:22-39.
 58. Orrett E, Ogle D. Odontogenic Infections. *Dent Clin N Am*. 2017;61:235-51.
 59. Torabinejad M KJ. The Role of Immunological Reaction in Apical Cyst Formation and the Fate of the Epithelial Cells after Root Canal Therapy: A Theory. *Int J Oral Surg*. 1983;12:14.
 60. Nair PNR. Pathobiology of the Periapex. In: Pathways of the Pulp, Cohen S, Burns RC, eds. Mosby, St. Louis, 2002:457-500.
 61. Naidorf IJ. Endodontic Flare-Ups: Bacteriological and Immunological Mechanism. *J Endodon* 1985;11:462-4.
 62. Nevins AJ, Levine S, Faitlowics-Gayer Y, Svetcov S. Sensitization via IgE-Mediated Mechanism in Patients with Chronic Periapical Lesions. *J Endodon* 1985;11:228-30.
 63. Kettering JD, Torabinejad M. Concentrations of Immune Complexes, IgG, IgM, IgE, and C3 in Patient with Acute Apical Abscesses. *J Endodon* 1984;10:417-21.
 64. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of Systemic Diseases and

- Conditions that Affect the Periodontal Attachment Apparatus: Case Definitions and Diagnostic Considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45:s171-89.
65. Garg N, Garg A. Pathologies of Pulp and Periapex. In: Textbook of Endodontics. ; 2014:22-31.
 66. Berman LH, Rotstein I. Diagnosis. In: *Cohen's Pathways of the Pulp 11ed*. 11th ed. Elsevier; 2016:2-32.
 67. American Association of Endodontists: Glossary of Endodontic Terms 9ed, Chicago. 2019.
 68. Khorasania MMY, Hassanshahib G, Brodzikowskad A, Khorramdelazad H. Role(s) of Cytokines in Pulpitis: Latest Evidence and Therapeutic Approaches. *Cytokine* 126 154896. 2020;126.
 69. Cao H, Qi Z, Jiang H, Zhao J, Liu Z, Tang Z. Detection of Porphyromonas endodontalis, Porphyromonas gingivalis and Prevotella intermedia in Primary Endodontic Infections in A Chinese Population. *Int Endod J*. 2012;45(8):773-781.
 70. Asako K. Porphyromonas endodontalis Faktor Patogen dalam Jurnal Kedokteran Universitas Kedokteran Iwate. 2002;27(3):187-96.
 71. Rie J.Van Winkelhoff, T.J.Martijn Van Steenberg, Nancy Kippuw AJDG. Further Characterization of Bacteroides endodontalis, an Asaccharolytic Black-Pigmented Bacteroides Species from the Oral S Cavity. *J Clin Microbiol*. 1985;22(1):75-7.
 72. M.-L. Va'Isa'Nen, M. Kiviranta, P. Summanen, S. M. Finegold AHRJ-S. Porphyromonas endodontalis-Like Organisms from Extraoral Sources. *Clin Infect Dis*. 1997;25(Suppl 2):S191-3.
 73. Braz-Silva PH, Bergamini ML, Mardegan AP, De Rosa CS, Hasseus B, Jonasson P. Inflammatory Profile of Chronic Apical Periodontitis: A Literature Review. *Acta Odontol Scand*. 2019;77(3).
 74. FC M, DGD de R, LL F, GG N. Participation of endotoxin in root canal infections: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Dent*. 2017;11(((3))):398-406. (Nama penulis dipanjangkan)
 75. Jos'e F. Siqueira, Jr and INR. Molecular Analysis of Endodontic Infections. In: *Endodontic Microbiology*. 1st ed. ; 2009:68-107.

76. Kopp W, Schwarting R. Differentiation of T lymphocyte Subpopulations, Macrophag, and HLA-DR-Restricted Cells of Apical Granulation Tissue. *J Endodon* 1989;15: 72-5.
77. Peter B. Lockhart, Ann F. Bolger, Faha C, Panos N. Papapanou; Olusegun Osinbowale, et.all. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:250-4.
78. Preshaw PM. Periodontal Disease Pathogenesis. In: Newman MG, editor. Newman and Carranza's Clinical Periodontology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 96–100.
79. Fouad AF, Huang GT. Inflammation and Immunological Responses. In: Rotestein I, Ingle JI, editors. Ingle's Endodontics 7. Raleigh: PMPH USA; 2019. p. 124–5.
80. Sunu I. Biologi Vascular Aterosklerosis. In: *Buku Ajar Kardiovaskular. Jilid 2.* ; 2017:37-44.
81. EK C. *Penuntun Praktis Penyakit Kardiovaskular*. (Penerjemah: Hartanto H WD, ed.). Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1987.
82. Frank A. Scannapieco, Bush RB, Susanna Paju. Associations Between Periodontal Disease and Risk for Atherosclerosis, Cardiovascular Disease, and Stroke. A Systematic Review. *Ann Periodontol*. 2003;8:38-53.
83. P, Monsarrat A, Blaizot P, Kemoun P, Ravaud C, Nabet M, Sixou M VJ-N. Clinical Research Activity in Periodontal Medicine: A Systematic Mapping of Trial Registers. *J Clin Periodontol*. 2016;43:390-400.
84. Blake GJ RP. Inflammatory Bio-Markers and Cardiovascular Risk Prediction. *J Intern Med*. 2002;252:283-94.
85. Page RC KK. The Pathogenesis of Human Periodontitis: An Introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9-11.
86. Szewczyka A, Jarmuszkiewicz W, Koziel A, et al. *Mitochondrial Mechanisms of Endothelial Dysfunction*.; 2015.
87. Kornman KS, Duff GW. Candidate Genes as Potential Links between Periodontal and Cardiovascular Diseases. *Ann Periodontol*. 2001;6:48-57.
88. Mattila KJ. Dental Infections as a Risk Factor for Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 1993; 14 (suppl K): 51–3.

89. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Sacco RL, Papapanou PN. Periodontal Microbiota and Carotid Intima-Media Thickness: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation*. 2005;111:576-82.
90. Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: A risk Factor for Coronary Heart Disease? *Ann Periodontol* 1998; (3): 127-41.
91. Herzberg MC, Meyer MW. Dental Plaque, Platelets, dan Cardiovascular Diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3: 151-60.
92. Page RC. The Pathobiology of Periodontal Diseases may Affect Systemic Diseases: Inversion of Paradigm. *Ann Periodontol* 1998 (3): 108-20.
93. Ross R. Atherosclerosis--an Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (2):115-26.
94. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, et al. Association between Dental Health and Acute Myocardial Infarction. *BMJ*. 1989; 298: 779 –81.
95. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(9): 1135-43.
96. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, et al. Chronic Infections and the Risk of Carotid Atherosclerosis: Prospective Results from A Large Population Study. *Circulation* 2001; 103(8): 1064-70.
97. Amin MF, Meidyawati R, Djamil MS, Latief BS. Inflammatory Cytokine Serum Levels in Sockets Following Extraction of Teeth with Apical Periodontitis. *J Int Dent Med Res*. 2019;12(1):129-132
98. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the Mechanism of IL-1 β Secretion. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 22 (4) 189-195 Elsevier, 2001: 1359-6101.(Halaman buku ada 2)
99. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus Report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri- Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(20):S162–70.
100. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and Grading of Periodontitis: Framework and Proposal of a New Classification and Case Definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45(20):S149–61.

101. Suradi R, Siahaan CM, Boejang RF, Sudiyanto, Setyaningsih I, Soedibjo S. Studi kasus-kontrol. In: *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Ed.5.* CV. Sagung Seto; 2014:130-45.
102. Cotti E, Mercuro G. Apical Periodontitis and Cardiovascular Diseases: Previous Findings and Ongoing Research. *Int Endod J.* 2015;48(10).
103. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999–1008.
104. Chauhan N, Mittal S, Tewari S, Sen J, Laller K. Association of Apical Periodontitis With Cardiovascular Disease via Noninvasive Assessment of Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis. *J Endod.* 2019;45(6):681-90.
105. Garg P, Chaman C. Apical periodontitis - Is it Accountable for Cardiovascular Diseases? *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(8).
106. Costa THR, Neto JA de F, Oliveira AEF de, Maia M de FL e, Almeida AL de. Association between Chronic Apical Periodontitis and Coronary Artery Disease. *J Endod.* 2014;40(2):164-7.
107. DM M, RL da S, JL V, T F, ME L, CA. G. Role of Vascular Inflammation in Coronary Artery Disease: Potential of Anti-Inflammatory Drugs in the Prevention of Atherothrombosis. Inflammation and Anti-Inflammatory Drugs in Coronary Artery Disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015;15(1):1-11. (Nama Penulis dipanjangkan)
108. J, Fan., S, Upadhye, A. W. Understanding Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves. *CJEM* 2006 Jan;8(1)19-20.
109. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RD, Lang CC, Struthers AD AD. More Than Skin Deep: Atherosclerosis as A Systemic Manifestation of Psoriasis. *J Dermatology.* 2009;161((1)):1-7.
110. Abou-Raya A A-RSI. Inflammation: A Pivotal Link between Autoimmune Diseases and Atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2006;5((5)):331-7.
111. Pasqualini D, Bergandi L, Palumbo L, et al. Association among Oral Health , Apical Periodontitis, CD14 Polymorphisms, and Coronary Heart Disease in Middle-aged Adults. *J Endod.* 2019;38(12):1570-7.
112. Marleni L, Alhabib A. Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner di RSI SITI

- Khadijah Palembang. *J Kesehat*. 2017;8:478.
113. Monica RF, Adiputro DL, Marisa D. Hubungan Hipertensi Dengan Penyakit Jantung Koroner Pada Pasien Gagal Jantung Di RSUD ULIN Banjarmasin. *Homeostasis*. 2019;2(1):121-4.
 114. Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, Chapple I, Dietrich T, Gotsman I, Graziani F HD. Periodontitis and Cardiovascular Diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020;47(3):268-88.
 115. Senmaru T, Fukui M, Tanaka M, Kuroda M, Yamazaki M, Oda Y, Naito Y, Hasegawa G, Toda H, Yoshikawa T NN. Atrophic Gastritis is Associated with Coronary Artery Disease. *J Clin Biochem Nutr*. 2011.
 116. Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, Reich K, Langley RG, You Y, Hsu MC, Yeilding N, Rader DJ MN. Underdiagnosis and Undertreatment of Cardiovascular Risk Factors in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. *J Am Acad Dermatology*. 2012;67((1)):76-85.
 117. Khalighinejad N, Aminoshariae MR, Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. *J Endod*. 2016;42(10).
 118. C W, H N. Atherosclerosis: Current Pathogenesis and Therapeutic Options. *Nat Med*. 2011;17(11):1410-22. (Nama Penulis dipanjangkan)

LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan etik



KEMENTERIAN KESEHATAN
DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN
RUMAH SAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH HARAPAN KITA
 Jalan Let. Jend. S. Parman Kav. 87 Slipi Jakarta 11420
 Telpun 021.5684085 – 093, 5681111, Faksimile 5684230
 Surat Elektronik : info@pjnhk.go.id
<http://www.pjnhk.go.id>



PERSETUJUAN ETIK (ETHICAL APPROVAL)

Nomor : LB.02.01/ VII / 212 / KEP. 052 / 2017

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Komite IRB/Etik Penelitian RSJPDHK, setelah dilaksanakan pembahasan dan penilaian berdasarkan *Nuremberg Code* dan Deklarasi Hensinki, dengan ini memutuskan protokol penelitian yang berjudul :

"Potensi Periodontitis Apikalis Sebagai Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis (Kajian Epidemiologi Klinik)"

Yang mengikutsertakan manusia sebagai subyek penelitian, dengan Ketua pelaksana / Peneliti Utama

drg Meiny Faudah Amin SpKG (K)

dapat **disetujui** pelaksanaannya. Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian seperti tertera dalam protokol dengan masa berlaku maksimum selama 1 (satu) tahun.

Laporan kemajuan (setelah 50% penelitian terlaksana) dan laporan Adverse/*Serious Adverse Event* (bila ada) pada saat pelaksanaan, serta laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan kepada IRB/KEP RSJPDHK. Jika ada perubahan protokol dan/atau perpanjangan penelitian, Peneliti Utama harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Jakarta, 13 November 2017

Ketua
Institutional Review Board / Komite Etik Penelitian
RS. Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita



Dr. dr Anwar Santoso SpJP (K), FIHA
 NIP. 19520720 1984031001

**Institutional Review Board (IRB)/ Komite Etik Penelitian
RS. Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita
JL. Letjen S. Parman Kav 87, Slipi, Jakarta Barat 11420
Telp. 021-5684085-093 Pes 2830
Website: www.irbkomtik-rsjpdhk.org
Email: irbkomtik.rsjpdhk@gmail.com**

Jakarta, 11 Desember 2018

No : LB 01.02 / VII / KEP 03 201709 052 / VII / 2018

APPROVAL FOR MEDICATIONS OF RESEARCH PROTOCOL

Title : *Potensi Periodontitis Apikalis Sebagai Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular Aterosklerosis (Kajian pada Angina Pektoris Stabil).*

Ref : Ethical Clearance IRB/KEP RSJPDHK No: LB 02.01/VII / KEP 0352 / 2017,

Drq Meiny Faudah Amin SpKG (K)

Program Doktor Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia
Jakarta,

This refers to your letter dated on December 10, 2018; Subject : Request of Ethical Clearance Renewal for the above subject protocol.

The Committee of Institutional Review Board/ Health Research Ethics, National Cardiac Center "Harapan Kita" Hospital, after conducting review on the modification protocol, has decided to approve on :

1. The extension of the study through November 2019. Please submit the progress report of this project for annual review. The next scheduled review of this protocol will be conducted no later than December 2019.

Should there be any other modification and/or extension of the study, the principal investigator is required to resubmit the protocol for approval. Also, please submit the final summary report to Committee of Institutional Review Board/ Health Research Ethics, National Cardiac Center "Harapan Kita" Hospital.

Sincerely yours,

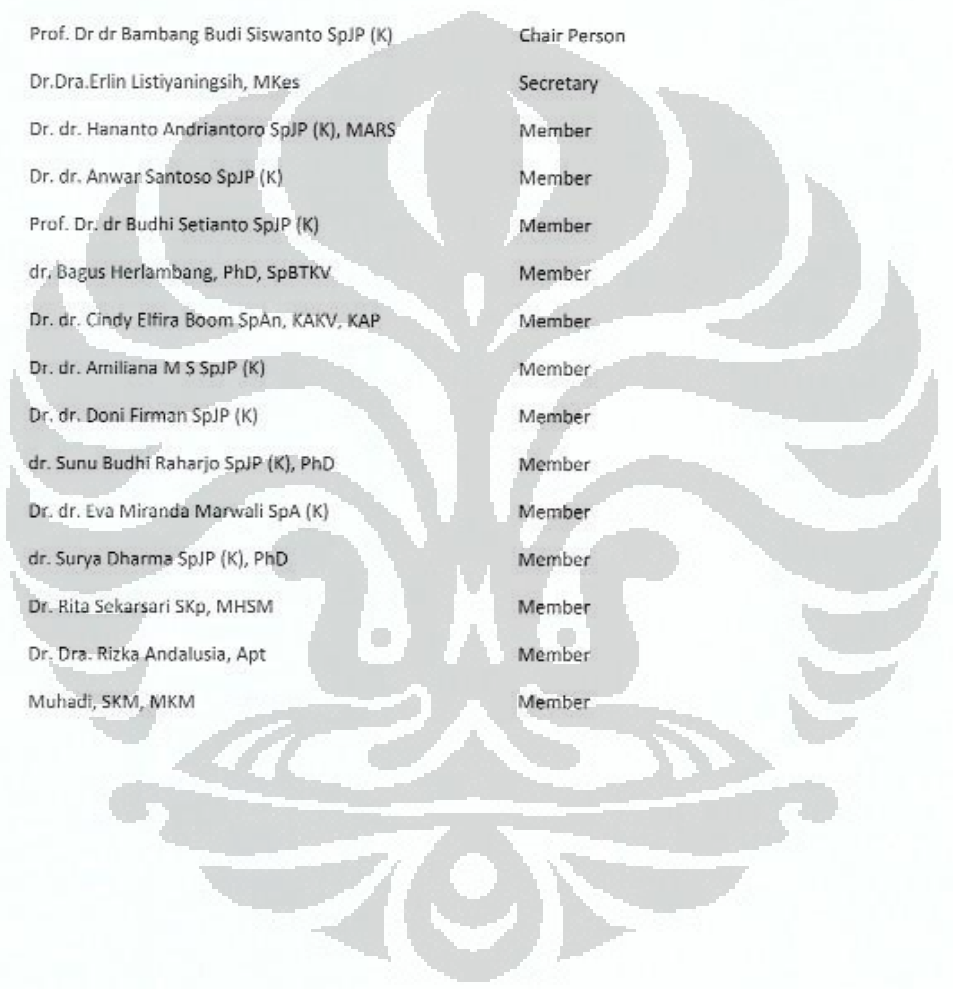
The Committee of Institutional Review Board/ Health Research Ethics
National Cardiac Center "Harapan Kita" Hospital
Chair




Prof. Dr. dr. Bambang Budi Siswanto SpJP (K)
NIP. 195608021982031004

Institutional Review Board (IRB)/ Komite Etik Penelitian
RS. Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita
JL. Letjen S. Parman Kav 87, Slipi, Jakarta Barat 11420
Telp. 021-5684085-093 Pos 2830
Website: www.irbkomtik-rsjpdhk.org
Email: irbkomtik.rsjpdhk@gmail.com

The Member s of the Ethic Committee



Prof. Dr dr Bambang Budi Siswanto SpJP (K)	Chair Person
Dr.Dra.Erlin Listiyaningsih, MKes	Secretary
Dr. dr. Hananto Andriantoro SpJP (K), MARS	Member
Dr. dr. Anwar Santoso SpJP (K)	Member
Prof. Dr. dr Budhi Setianto SpJP (K)	Member
dr. Bagus Herlambang, PhD, SpBTKV	Member
Dr. dr. Cindy Elfira Boom SpAn, KAKV, KAP	Member
Dr. dr. Amiliana M S SpJP (K)	Member
Dr. dr. Doni Firman SpJP (K)	Member
dr. Sunu Budhi Raharjo SpJP (K), PhD	Member
Dr. dr. Eva Miranda Marwali SpA (K)	Member
dr. Surya Dharma SpJP (K), PhD	Member
Dr. Rita Sekarsari SKp, MHSM	Member
Dr. Dra. Rizka Andalusia, Apt	Member
Muhadi, SKM, MKM	Member

Lampiran 2. Lembar persetujuan

--	--	--

PERSETUJUAN KEIKUTSERTAAN DALAM PENELITIAN (INFORMED CONSENT)

Semua penjelasan tersebut telah disampaikan kepada saya dan semua pertanyaan saya telah dijawab oleh peneliti/ dokter. Saya mengerti bahwa bila memerlukan penjelasan, saya dapat menanyakan kepada dokter gigi yang memeriksa.

Dengan menandatangani formulir ini, saya setuju untuk ikut serta dalam penelitian ini.

Tandatangan pasien/subyek:

Tanggal:

(Nama jelas :.....)

Tanda Tangan saksi :

(Nama jelas :.....)

LEMBAR PERSETUJUAN (INFORMED CONSENT)

Saya telah membaca dan mengerti informasi yang tercantum pada lembar informasi dan telah diberi kesempatan untuk mendiskusikan dan menanyakan hal tersebut. Saya mengerti bahwa saya dapat menolak untuk ikut dalam penelitian. Saya sadar bahwa saya dapat mengundurkan diri dari penelitian ini kapan saja saya mau.

Jika saya tidak mengikuti penelitian ini saya akan tetap menerima perawatan medis seperti pasien yang lain.

Saya, **SETUJU** untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.

Tanggal :

Tanda tangan :

Tanda tangan Saksi :

Nama Saksi :

Prediktor: Faktor-faktor risiko lain

Peny. periodontal/ Periodontitis:	1. Ada	2. Tidak	☐	sejak	☐
Gastritis :	1. Ada	2. Tidak	☐	sejak	☐
Psoriasis :	1. Ada	2. Tidak	☐	sejak	☐

Prediktor: Faktor-faktor Risiko Tradisional

Diabetes Melitus	1. Ada	2. Tidak	☐	sejak	☐
Kalau ada, terkontrol atau tidak (coret yang tidak perlu)					

Obesitas: (tinggi badan : berat badan)	1. Ada	2. Tidak	☐	sejak	☐
---	--------	----------	--------------------------	-------	--------------------------

Hipertensi:	1. Ada	2. Tidak	☐	sejak	☐
-------------	--------	----------	--------------------------	-------	--------------------------

Fungsi ginjal:	1. Ada	2. Tidak	☐	sejak	☐
----------------	--------	----------	--------------------------	-------	--------------------------

Kebiasaan merokok:	1. Ada	2. Tidak	sejak		
Berhenti merokok					
- Berapa tahun berhenti merokok			☐	☐	
- Berapa tahun merokok sebelum berhenti			☐	☐	
- Berapa batang sehari pada saat masih merokok			☐	☐	
- Tipe tembakau yang diisap waktu itu					
☐ Kretek			☐		Sigaret (rokok halus)

Tanda tangan Pengamat

()

Lampiran 4. Pengambilan data klinis kasus control dan intra oral subjek



Gambar 8. Pemeriksaan data subjek pada status/rekam medik seleksi pasien kasus dan kontrol



Gambar 9.a Pemeriksaan intra oral pasien dan 9.b, konfirmasi radiografi akan ada tidaknya Infeksi Endodontik,

Lampiran 5. Lembaran permintaan pemeriksaan uji laboratorium

PERMINTAAN PEMERIKSAAN LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RUMAH SAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH HARAPAN KITA

Judul penelitian:
"Potensi Periodontitis Apikalis Sebagai Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner Aterosklerosis"
 (Kajian Epidemiologi Klinik)

Nomor Ijin Penelitian: LB.02.05/XX.8.1/1531/2017
 Nomor Persetujuan Etik: LB.02.01/VII/212/KEP.052/2017

Nama Pasien:	Ruang:	Nama Peneliti: drg. Meiny Faudah Amin, SpKG(K)
No Urut:		Telp. Dokter: 0818881566 / 085882221566
Tanggal Lahir: / / (dd/mm/yy)	L/P	
Alamat:	Telp/Hp:	Ttd DPJP:

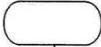
Pemeriksaan yang akan dilakukan:	
di Lab Patologi Klinik	di Lit. Bang
IL 6	IL 1 β
hsCRP	TNF α
Fungsi ginjal: - Ureum - Kreatinin	IL 17

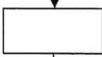
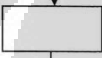
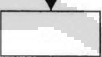
Penelitian drg. Meiny Faudah Amin, SpKG(K)

RSJPDHK2018

Lampiran 6. SOP Pengambilan darah pada RSJPDH

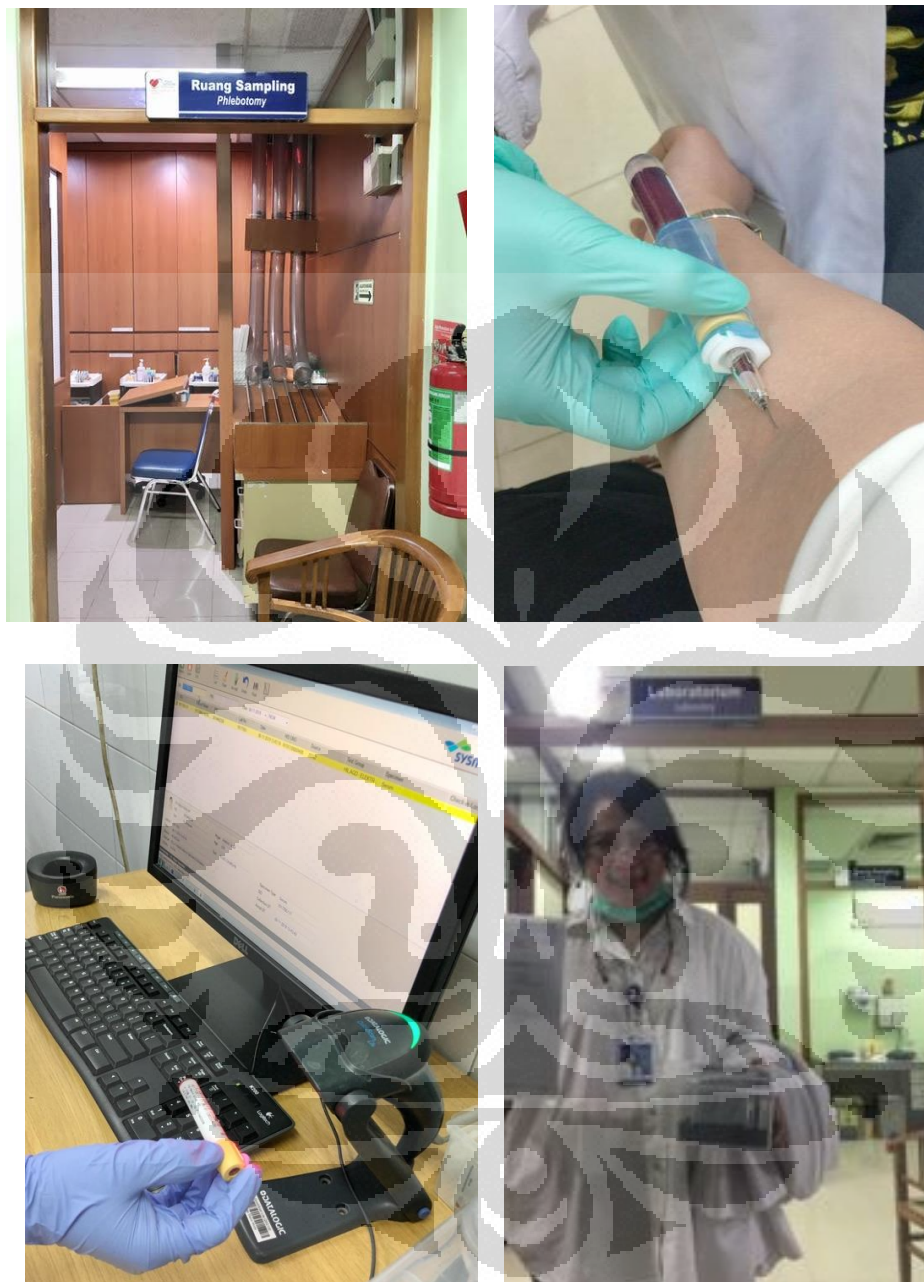
 PUSAT JANTUNG Nasional National Cardiovascular Center Harapan Kita Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita Direktorat Penunjang Instalasi Patologi Klinik dan Bank Darah	Nomor SOP Tanggal Pembuatan Revisi Ke Tanggal Revisi Tanggal Efektif Disahkan Oleh	OT.02.02/C/2.3.2/040/2018 15 Desember 2015 III 14 Mei 2018  Direktur Utama Iwan Dakota NIP.196601011996031001	
	Judul SOP	Prosedur Flebotomi	
	DASAR HUKUM 1. Surat Keputusan Direktur Utama Badan Layanan Umum RSJPD Harapan Kita No. UK.01.08/1/0125/2015 tentang Kebijakan Umum Pelayanan Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita	KUALIFIKASI PELAKSANA 1. Mampu melaksanakan flebotomi pada pasien 2. Mendapatkan bahan pemeriksaan yang baik untuk menjamin hasil pemeriksaan yang berkualitas.	
	KETERKAITAN 1. SOP Pengambilan Spesimen Darah Vena 2. SOP Pengambilan Spesimen Darah Arteri 3. SOP Pengambilan Kultur Darah 4. SOP Cuci Tangan	PERALATAN / PERLENGKAPAN 1. Handrub 2. Kapas Alkohol 3. Torniquet 4. Sarung tangan sekali pakai 5. Holder 6. Multiple needle 7. Tabung vacutainer 8. Kapas kering 9. Plester 10. Label	
	PERINGATAN 1. Sebagai pedoman untuk pengambilan darah di instalasi PKBD	PENCATATAN DAN PENDATAAN Pelaksanaan flebotomi sesuai dengan prosedur yang telah ditentukan.	

No	Kegiatan	Pelaksana		Mutu Baku			Keterangan (SOP Terkait)
		Petugas laboratorium	Pasien	Kelengkapan	Waktu	Output	
1	Petugas laboratorium memberi salam kepada pasien dan memperkenalkan diri sebagai petugas pengambil darah dengan sikap profesional dan percaya diri.			Formulir pemeriksaan sudah di entri	1 menit	Formulir pemeriksaan sudah di entri	
2.	Petugas laboratorium melakukan cuci tangan dengan <i>handsrub</i> dan mengambil sarung tangan dari dalam box dan mengenakan di hadapan pasien.			<i>Handsrub</i> , sarung tangan	1 menit	<i>Hand hygiene</i>	SOP Cuci Tangan
3	Petugas laboratorium menerima formulir pemeriksaan dan mengecek identitas pasien kemudian menanyakan nama lengkap dan tanggal lahir pasien menggunakan pertanyaan terbuka.			Formulir pemeriksaan sudah di entri	1 menit	Formulir pemeriksaan sudah di entri	
4	Pasien menyebutkan nama lengkap dan tanggal lahir			Formulir pemeriksaan sudah di entri	1 menit	Pasien menyebutkan identitas diri	
5	Petugas laboratorium menerangkan prosedur yang akan dikerjakan dengan motivasi akan sedikit sakit tetapi biasanya prosesnya tidak terlalu lama.			Komunikasi efektif	1 menit	Komunikasi efektif	
6	Petugas laboratorium menyiapkan peralatan yang akan digunakan dan tabung yang digunakan disusun sesuai dengan urutan pengambilan pada sebuah rak.			Formulir pemeriksaan sudah di entri	1 menit	Peralatan flebotomi lengkap	
7	Petugas laboratorium mengatur posisi lengan pasien agar nyaman dan stabil, sebaiknya lengan diatur agar miring ke bawah membentuk sudut kira-kira 45°. jika diperlukan dapat menggunakan bantalan, alasi bantalan dengan menggunakan tisu penyerap			Peralatan flebotomi	1 menit	Posisi lengan pasien nyaman dan stabil	SOP Pengambilan Spesimen Darah Vena
8	Petugas laboratorium memilih lokasi vena dan letakkan bagian tubuh lokasi flebotomi pada posisi lebih rendah dari jantung dan miring ke bawah			Peralatan flebotomi	1 menit	Lokasi vena jelas	SOP Pengambilan Spesimen Darah Vena, Pengambilan Kultur Darah
							

No	Kegiatan	Pelaksana		Mutu Baku			Keterangan (SOP Terkait)
		Petugas laboratorium	Pasien	Kelengkapan	Waktu	Output	
							
9	Petugas laboratorium memasang torniket kira kira 7.5 cm diatas lokasi penusukan dan pemasangan torniket tidak boleh lebih dari 1 menit. Bila dibutuhkan waktu yang lebih lama maka torniket harus dilonggarkan hingga warna kulit kembali seperti sedia kala dan kemudian torniket boleh dipasang lagi.			Peralatan flebotomi	1 menit	Torniket terpasang	
10	Petugas meminta pasien untuk mengepal. Pilih vena yang paling penuh. Carilah di kedua lengan.			Peralatan flebotomi	1 menit	Pasien mengepal tangan	
11	Bila vena yang baik sukar didapatkan, hal-hal di bawah ini dapat dikerjakan : a. Pencarian vena di lengan yang lain b. Minta pasien untuk mengepal kembali c. Pijat lengan bawah pergelangan ke arah sikut secara perlahan d. Ketuk vena dengan telunjuk e. Kompres hangat daerah vena yang dipilih f. Rendahkan lengan yang dipilih			Peralatan flebotomi	1 menit	Pasien mengikuti petunjuk dari petugas laboratorium	SOP Pengambilan Spesimen Darah Vena, Pengambilan Kultur Darah
13	Petugas laboratorium melakukan desinfeksi dengan kapas alkohol dengan gerakan memutar dari dalam keluar, kemudian dibiarkan kering selama 15-30 detik dan tidak boleh disentuh ulang			Peralatan flebotomi	1 menit	Lokasi vena telah steril	
14	Petugas laboratorium memasang <i>multiple needle</i> ke dalam holder sambil menunjukkan bahwa jarum yang digunakan adalah baru dan penutup jarum tidak dibuka sebelum melakukan penusukan. Apabila terdapat kesulitan dalam pencarian vena maka dapat digunakan <i>needle with indicator/Flashback</i> .			Peralatan flebotomi	1 menit	Proses flebotomi	
							

No	Kegiatan	Pelaksana		Mutu Baku			Keterangan (SOP Terkait)
		Petugas laboratorium	Pasien	Kelengkapan	Waktu	Output	
							
15	Petugas laboratorium melakukan penusukan di tempat yang telah di desinfeksi. Apabila dalam penusukan mengalami 2 kali kegagalan maka prosedur pengambilan darah harus dilakukan oleh orang yang berbeda.			Peralatan flebotomi	1 menit	Proses flebotomi	
16	Petugas laboratorium melakukan pengambilan darah dengan tabung <i>vacutainer</i> sesuai dengan urutan pengambilan			Peralatan flebotomi	1 menit	Spesimen darah	
17	Petugas laboratorium membuka ikatan torniket sebelum menarik jarum, setelah pengambilan darah selesai kemudian menarik jarum dari tempat penusukan secara perlahan.			Peralatan flebotomi	1 menit	Spesimen darah	
18	Petugas laboratorium menutup bekas tusukan dengan kapas kering dan merekatkan kapas dengan plester, kemudian Petugas laboratorium meminta pasien menekan kapas diatas bekas tusukan selama 10 menit			Spesimen darah	1 menit	Spesimen darah	
19	Petugas laboratorium melakukan pelabelan terhadap tabung yang telah berisi spesimen darah disamping penderita (perlihatkan ke pasien bahwa kita telah memberi label yang benar pada sampel yang telah kita ambil) dengan label berisi : a. Nama lengkap pasien b. Tanggal lahir pasien c. Nomor rekam medis/nomor registrasi pasien			Spesimen darah	1 menit	Spesimen darah	SOP Pengambilan Spesimen Darah Vena, Pengambilan Spesimen Darah Arteri Pengambilan Kultur Darah
22	Petugas laboratorium membuang limbah sesuai kategori limbah pada tempatnya			Peralatan laboratorium yang telah terpakai	1 menit	Limbah dibuang sesuai tempatnya	
23	Petugas laboratorium mengucapkan terima kasih pada pasien			Spesimen darah	1 menit	Spesimen darah	
24	Petugas laboratorium mencuci tangan dengan <i>handsrub</i> dan segera mengirim spesimen ke laboratorium			Handrub	1 menit	Hand hygiene	SOP Cuci Tangan

Lampiran 7. Alir subjek untuk uji laboratorium



Gambar 10.a Pengambilan darah intra vena.
b. Memeriksa kadar sitokin di laboratorium.

Lampiran 8. Bahan dan alat uji laboratorium

ms_05109442190V8.0

Elecsys IL-6**cobas®**

REF	Σ	SYSTEM
05109442 190	100	MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

0004628918190c501V12.0

CRPHS

Cardiac C-Reactive Protein (Latex) High Sensitive

Order information

cobas®

REF	CONTENT	Analyzer(s) on which cobas c pack(s) can be used
04628918 190	Cardiac C-Reactive Protein (Latex) High Sensitive (300 tests) System-ID 07 6866 9	Roche/Hitachi cobas c 311, cobas c 501/502
11355279 216	Calibrator f.a.s. Proteins (5 x 1 mL) Code 656	
11355279 160	Calibrator f.a.s. Proteins (5 x 1 mL, for USA) Code 656	
20766321 322	CRP T Control N (5 x 0.5 mL) Code 235	
10557897 122	Precinorm Protein (3 x 1 mL) Code 302	
10557897 160	Precinorm Protein (3 x 1 mL, for USA) Code 302	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL) Code 391	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL) Code 391	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, for USA) Code 391	
04489357 190	Diluent NaCl 9 % (50 mL) System-ID 07 6869 3	

Human IL-1 Beta PicoKine™ ELISA Kit

Catalog Number: MBS175901

Size: 96wells/kit, with removable strips.

Sandwich High Sensitivity ELISA kit for Quantitative Detection of Human IL-1 beta.
96wells/kit, with removable strips.

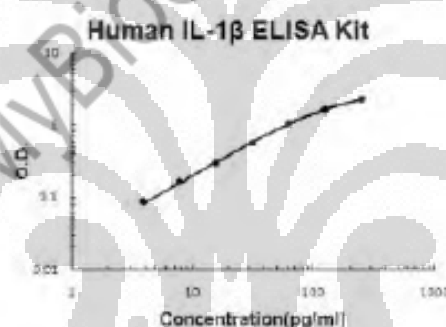
Typical Data Obtained from Human IL-1 Beta

(TMB reaction incubate at 37°C for 15-20min)

Concentration(pg/ml)	0	3.9	7.8	15.6	31.2	62.5	125	250
O.D.	0.003	0.086	0.161	0.292	0.557	1.029	1.617	2.222

Typical Human IL-1 Beta PicoKine™ ELISA Kit Standard Curve

This standard curve was generated for demonstration purpose only. A standard curve must be run with each assay.



Range	3.9pg/ml-250pg/ml
Sensitivity	<0.15pg/ml
Specificity	Natural and recombinant Human IL-1 Beta
Cross-reactivity	There is no detectable cross-reactivity with other relevant proteins.

Human TNF Alpha PicoKine™ ELISA Kit

Catalog Number: MBS175820

Size: 96wells/kit, with removable strips.

Sandwich High Sensitivity ELISA kit for Quantitative Detection of Human TNF alpha. 96wells/kit, with removable strips.

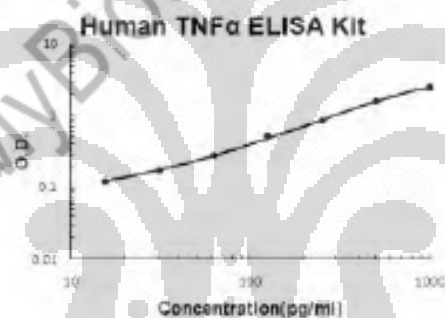
Typical Data Obtained from Human TNF Alpha

(TMB reaction incubate at 37°C for 20-25min)

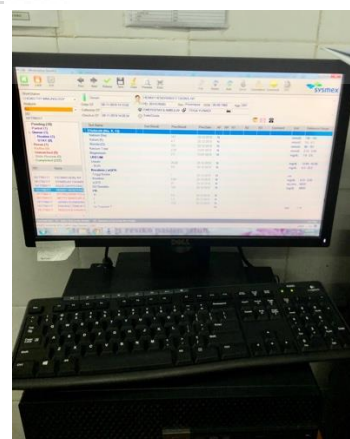
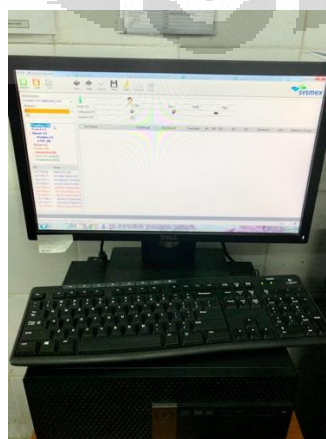
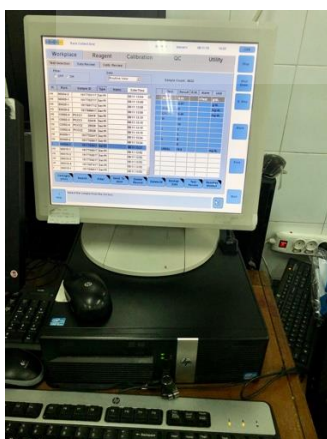
Concentration(pg/ml)	0	15.6	31.2	62.5	125	250	500	1000
O.D.	0.065	0.118	0.167	0.272	0.510	0.839	1.582	2.412

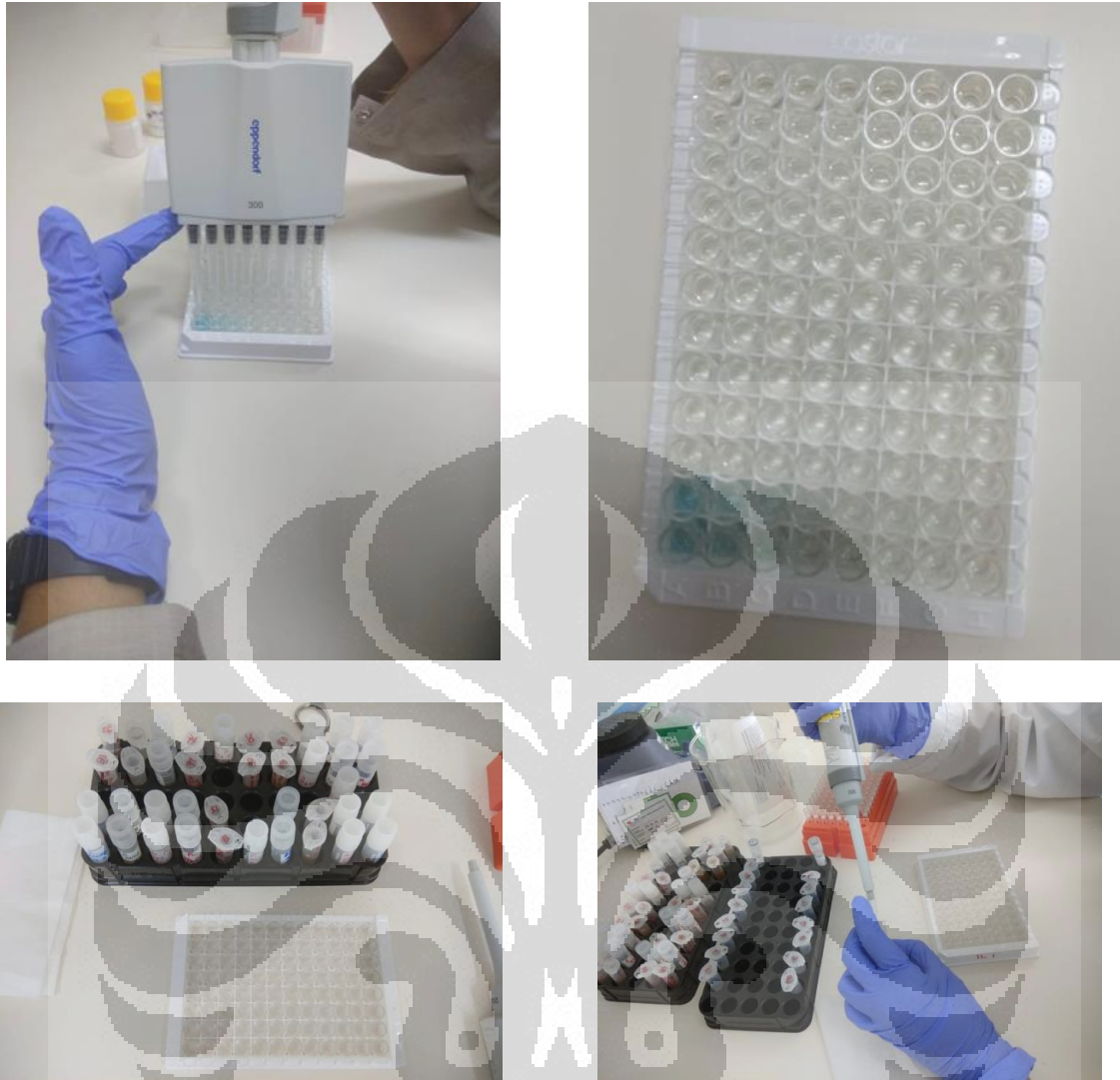
Typical Human TNF Alpha PicoKine™ ELISA Kit Standard Curve

This standard curve was generated for demonstration purpose only. A standard curve must be run with each assay.

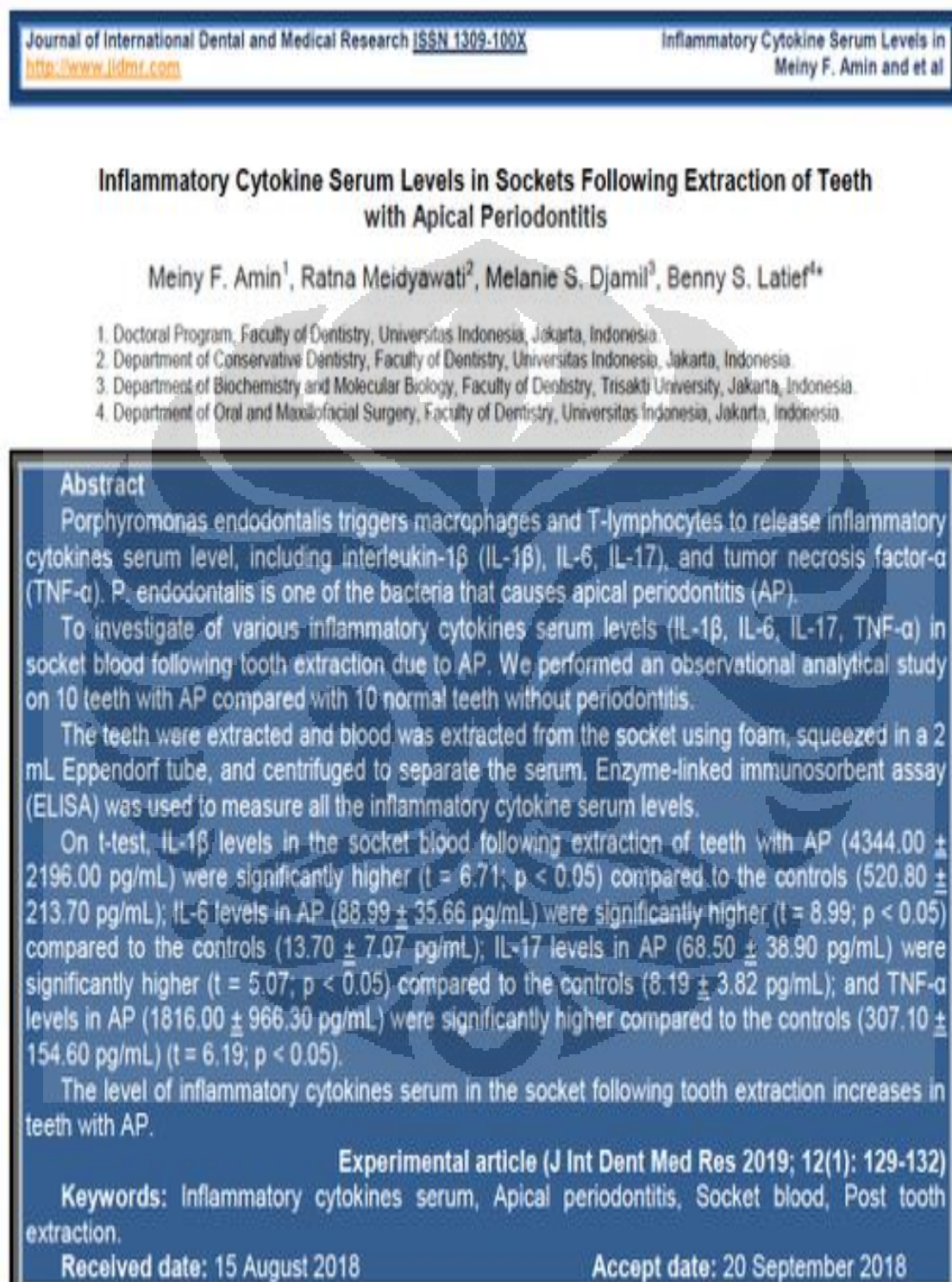


Range	15.6pg/ml-1000pg/ml(cellculturesupernates)7.8pg/ml-500pg/ml(serumplasma)
Sensitivity	<1pg/ml
Specificity	Natural and recombinant Human TNF Alpha
Cross-reactivity	There is no detectable cross-reactivity with other relevant proteins.





Lampiran 9. Publikasi pada Jurnal Terindex Scopus (*Published in JIDMR*)



Gambar 11. Publikasi dalam jurnal JIDMR 2019;12 (1):129-132

Lampiran 10. a. Hitung jumlah sampel Hi[otesis mayor.

Perform Estimation

3.2. Hypothesis tests for an odds ratio

Please select the desired unknown:

☐ Level of significance (%)
☐ Power of the test (%)
☐ Test value of the odds ratio
☐ Anticipated probability of exposure given disease
☐ Anticipated probability of exposure given no disease
☐ Anticipated odds ratio
☒ Sample size

Please enter the remaining values:

α 5
 $1 - \beta$ 80
 OR_o 1.00
 P_1^* .6
 P_2^* .3
 OR_a 3.5
 n 38

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P_2^*(1-P_2^*)} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1^*(1-P_1^*) + P_2^*(1-P_2^*)} \right\}^2}{(P_1^* - P_2^*)^2}$$

Print Help Close

Berdasarkan perhitungan besar sampel diatas, jumlah sampel = 38

Lampiran 10.b. Perhitungan besar sampel untuk hipotesis minor

Berdasarkan riset terdahulu oleh Meiny F Amin, Ratna Meidyawati, Melanie S. Djamil dan Benny S. Latief yang terdapat dalam “*Inflammatory Cytokine Serum Levels in Sockets Following Extraction of Teeth with Apical Periodontitis*” dalam *Journal of International Dental and Medical Research* Volume 12 Nomor 1 tahun 2019 (LAMPIRAN 9) adalah sebagai berikut.

Tabel 4.1 Nilai rata-rata dan simpang baku dari penelitian terdahulu

Variabel	Rata-rata $\pm$ Simpang baku	Rata-rata $\pm$ Simpang baku
IL-1 β	4344,00 $\pm$ 2196,00	520,80 $\pm$ 243,70
IL-6	88,99 $\pm$ 35,66	13,70 $\pm$ 7,07
CRP	1,981 $\pm$ 0,840	0,168 $\pm$ 0,093
TNF- α	1816,00 $\pm$ 966,30	307,10 $\pm$ 154,60

Sitokin IL-1 β

$$\text{Simpang baku} = (\text{sd1} + \text{sd2}) : 2 = (2196,00 + 243,70) : 2 = 1.218,85$$

$$n = \frac{2 \times (1.218,85)^2 (1,645 + 1,282)^2 2.971.190,645 \times 8,567329}{(4344,00 - 520,80)^2 14.616.858,14}$$

$$= 25.455.167,777437 : 14.616.858,14$$

$$= 1,7414937966577 \text{ dibulatkan menjadi } 2$$

Sitokin IL-6

$$\text{Simpang baku} = (\text{sd1} + \text{sd2}) : 2 = (35,66 + 7,07) : 2 = 21,365$$

$$n = \frac{2 \times (21,365)^2 (1,645 + 1,282)^2 912.92645 \times 8,567329}{(88,99 - 13,79)^2 5.655,04}$$

$$= 7.821,341249952 : 5.655,04$$

$$= 1,3830744344782 \text{ dibulatkan menjadi } 2$$

Sitokin TNF- α

$$\text{Simpang baku} = (\text{sd1} + \text{sd2}) : 2 = (966,30 + 154,60) : 2 = 560,45$$

$$n = \frac{2 \times (560,45)^2 (1,645 + 1,282)^2 314.104,2025 \times 8,567329}{(1816,00 - 307,10)^2 2.246.701,21}$$

$$= 2.691.034,0431001 : 2.246.701,21$$

$$= 1,1977712172506 \text{ dibulatkan menjadi } 2$$

Sitokin CRP

$$\text{Simpang baku} = (\text{sd1} + \text{sd2}) : 2 = (0,840 + 0,093) : 2 = 0,4665$$

$$n = \frac{2 \times (0,4665)^2 (1,645 + 1,282)^2 0,4352445 \times 8,567329}{(1,981 - 0,168)^2 3,286969}$$

$$= 3,7288828269405 : 3,286969$$

$$= 1,1344441724094 \text{ dibulatkan menjadi } 2$$

Lampiran 11. Tabel 5.1 Gambaran SI pada kelompok PJK aterosklerosis dan kelompok kontrol

Analisis Univariat

Kelompok sel a.

		Statistics			
		hs CRP	IL6	IL1B	TNFA
N	Valid	33	33	26	26
	Missing	6	6	13	13
Mean		5.8333	4.1727	198.3250	49.3227
Median		1.7000	2.5000	164.3000	45.1200
Std. Deviation		12.36327	5.44537	113.02198	22.66876
Minimum		.30	1.50	103.40	14.04
Maximum		63.20	30.40	597.00	91.69

Kelompok sel b

		Statistics			
		hs CRP	IL6	IL1B	TNFA
N	Valid	26	26	12	12
	Missing	3	3	17	17
Mean		2.7269	5.2500	109.6792	39.4708
Median		1.8000	3.0500	125.4000	33.7300
Std. Deviation		2.85833	5.62318	62.54063	18.06899
Minimum		.30	1.50	6.40	15.60
Maximum		9.90	28.40	175.40	66.70

Kelompok sel c.

		Statistics			
		hs CRP	IL6	IL1B	TNFA
N	Valid	19	19	16	16
	Missing	1	1	4	4
Mean		2.9789	4.1632	182.2750	41.2175
Median		2.0000	3.3000	125.0500	41.0300
Std. Deviation		3.34906	3.19569	103.20432	19.08400
Minimum		.00	1.50	109.40	14.55
Maximum		11.70	15.00	421.50	79.54

Kelompok sel d

		Statistics			
		hs CRP	IL6	IL1B	TNFA
N	Valid	34	32	19	19
	Missing	8	10	23	23
Mean		2.7418	5.0563	172.2742	34.2789
Median		1.8500	3.3500	140.6000	30.9400
Std. Deviation		3.21293	4.07636	104.66651	16.64101
Minimum		.12	1.50	6.86	14.04
Maximum		16.40	15.80	473.75	64.09

Lampiran 12. Tabel 5.2 Distribusi Responden berdasarkan Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya pada Kelompok PJK Aterosklerosis dan Kontrol

Infeksi_Endodontik * PJK

Crosstab					
		PJK			
		Ada PJK	Kontrol	Total	
Infeksi_Endodontik	Ada Infeksi Endodontik	Count	39	13	52
		Expected Count	31.3	20.7	52.0
		% within Infeksi_Endodontik	75.0%	25.0%	100.0%
		% within PJK	66.1%	33.3%	53.1%
		% of Total	39.8%	13.3%	53.1%
	Tidak Ada Infeksi Endodontik	Count	20	26	46
		Expected Count	27.7	18.3	46.0
		% within Infeksi_Endodontik	43.5%	56.5%	100.0%
		% within PJK	33.9%	66.7%	46.9%
		% of Total	20.4%	26.5%	46.9%
Total			Count	59	39
			Expected Count	59.0	39.0
			% within Infeksi_Endodontik	60.2%	39.8%
			% within PJK	100.0%	100.0%
			% of Total	60.2%	39.8%

Umur * PJK

Crosstab					
		PJK			
		Ada PJK	Kontrol	Total	
Umur	>54.5 Tahun	Count	49	18	67
		Expected Count	37.6	29.4	67.0
		% within Umur	73.1%	26.9%	100.0%
		% within PJK	71.0%	33.3%	54.5%
		% of Total	39.8%	14.6%	54.5%
	<54.5 Tahun	Count	20	36	56
		Expected Count	31.4	24.6	56.0
		% within Umur	35.7%	64.3%	100.0%
		% within PJK	29.0%	66.7%	45.5%
		% of Total	16.3%	29.3%	45.5%
Total			Count	69	54
			Expected Count	69.0	54.0
			% within Umur	56.1%	43.9%
			% within PJK	100.0%	100.0%
			% of Total	56.1%	43.9%

Jenis_Kelamin * PJK

Crosstab					
Jenis_Kelamin			PJK		Total
			Ada PJK	Kontrol	
Jenis_Kelamin	Laki-Laki	Count	45	27	72
		Expected Count	40.4	31.6	72.0
		% within Jenis_Kelamin	62.5%	37.5%	100.0%
		% within PJK	65.2%	50.0%	58.5%
		% of Total	36.6%	22.0%	58.5%
	Perempuan	Count	24	27	51
		Expected Count	28.6	22.4	51.0
		% within Jenis_Kelamin	47.1%	52.9%	100.0%
		% within PJK	34.8%	50.0%	41.5%
		% of Total	19.5%	22.0%	41.5%
Total		Count	69	54	123
		Expected Count	69.0	54.0	123.0
		% within Jenis_Kelamin	56.1%	43.9%	100.0%
		% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	56.1%	43.9%	100.0%

DM * PJK

Crosstab					
DM			PJK		Total
			Ada PJK	Kontrol	
DM	Ada DM	Count	29	4	33
		Expected Count	18.5	14.5	33.0
		% within DM	87.9%	12.1%	100.0%
		% within PJK	42.6%	7.5%	27.3%
		% of Total	24.0%	3.3%	27.3%
	Tidak Ada DM	Count	39	49	88
		Expected Count	49.5	38.5	88.0
		% within DM	44.3%	55.7%	100.0%
		% within PJK	57.4%	92.5%	72.7%
		% of Total	32.2%	40.5%	72.7%
Total		Count	68	53	121
		Expected Count	68.0	53.0	121.0
		% within DM	56.2%	43.8%	100.0%
		% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	56.2%	43.8%	100.0%

Obesitas * PJK

Crosstab						
			PJK			
			Ada PJK	Kontrol	Total	
Obesitas	Ada Obesitas	Count	2	0	2	
		Expected Count	1.1	.9	2.0	
		% within Obesitas	100.0%	0.0%	100.0%	
		% within PJK	2.9%	0.0%	1.7%	
		% of Total	1.7%	0.0%	1.7%	
	Tidak Ada Obesitas	Count	66	53	119	
		Expected Count	66.9	52.1	119.0	
		% within Obesitas	55.5%	44.5%	100.0%	
		% within PJK	97.1%	100.0%	98.3%	
		% of Total	54.5%	43.8%	98.3%	
Total			Count	68	53	121
			Expected Count	68.0	53.0	121.0
			% within Obesitas	56.2%	43.8%	100.0%
			% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%
			% of Total	56.2%	43.8%	100.0%

Hipertensi * PJK

Crosstab					
		PJK			
		Ada PJK	Kontrol	Total	
Hipertensi	Ada Hipertensi	Count	29	8	37
		Expected Count	20.8	16.2	37.0
		% within Hipertensi	78.4%	21.6%	100.0%
		% within PJK	42.6%	15.1%	30.6%
		% of Total	24.0%	6.6%	30.6%
	Tidak Ada Hipertensi	Count	39	45	84
		Expected Count	47.2	36.8	84.0
		% within Hipertensi	46.4%	53.6%	100.0%
		% within PJK	57.4%	84.9%	69.4%
		% of Total	32.2%	37.2%	69.4%
Total	Count	68	53	121	
	Expected Count	68.0	53.0	121.0	
	% within Hipertensi	56.2%	43.8%	100.0%	
	% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	56.2%	43.8%	100.0%	

Merokok * PJK

Crosstab					
		PJK			
			Ada PJK	Kontrol	Total
Merokok	Merokok	Count	24	12	36
		Expected Count	20.2	15.8	36.0
		% within Merokok	66.7%	33.3%	100.0%
		% within PJK	35.3%	22.6%	29.8%
		% of Total	19.8%	9.9%	29.8%
	Tidak Merokok	Count	44	41	85
		Expected Count	47.8	37.2	85.0
		% within Merokok	51.8%	48.2%	100.0%
		% within PJK	64.7%	77.4%	70.2%
		% of Total	36.4%	33.9%	70.2%
Total	Count	68	53	121	
	Expected Count	68.0	53.0	121.0	
	% within Merokok	56.2%	43.8%	100.0%	
	% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	56.2%	43.8%	100.0%	

Periodontitis * PJK

Crosstab					
		PJK			
		Ada PJK	Kontrol	Total	
Periodontitis	Ada Periodontitis	Count	3	1	4
		Expected Count	2.2	1.8	4.0
		% within Periodontitis	75.0%	25.0%	100.0%
		% within PJK	4.3%	1.9%	3.3%
		% of Total	2.4%	0.8%	3.3%
	Tidak Ada Periodontitis	Count	66	53	119
		Expected Count	66.8	52.2	119.0
		% within Periodontitis	55.5%	44.5%	100.0%
		% within PJK	95.7%	98.1%	96.7%
		% of Total	53.7%	43.1%	96.7%
Total	Count	69	54	123	
	Expected Count	69.0	54.0	123.0	
	% within Periodontitis	56.1%	43.9%	100.0%	
	% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	56.1%	43.9%	100.0%	

Gastritis * PJK

Crosstab					
		PJK			
		Ada PJK	Kontrol	Total	
Gastritis	Ada Gastritis	Count	3	4	7
		Expected Count	3.9	3.1	7.0
		% within Gastritis	42.9%	57.1%	100.0%
		% within PJK	4.3%	7.4%	5.7%
		% of Total	2.4%	3.3%	5.7%
	Tidak Ada Gastritis	Count	66	50	116
		Expected Count	65.1	50.9	116.0
		% within Gastritis	56.9%	43.1%	100.0%
		% within PJK	95.7%	92.6%	94.3%
		% of Total	53.7%	40.7%	94.3%
Total		Count	69	54	123
		Expected Count	69.0	54.0	123.0
		% within Gastritis	56.1%	43.9%	100.0%
		% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	56.1%	43.9%	100.0%

Psoriasis * PJK

Crosstab					
		PJK			
		Ada PJK	Kontrol	Total	
Psoriasis	Tidak Ada Psoriasis	Count	69	54	123
		Expected Count	69.0	54.0	123.0
		% within Psoriasis	56.1%	43.9%	100.0%
		% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	56.1%	43.9%	100.0%
Total		Count	69	54	123
		Expected Count	69.0	54.0	123.0
		% within Psoriasis	56.1%	43.9%	100.0%
		% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	56.1%	43.9%	100.0%

Lampiran 13 Tabel 5.3 Hasil Uji Normalitas Variabel Sitokin Inflamatori

Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test					
		hs CRP	IL6	IL1B	TNFA
N		108	108	71	71
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	4.1206	4.8019	174.2466	42.3834
	Std. Deviation	7.78778	4.81409	105.73095	20.40282
Most Extreme Differences	Absolute	.298	.246	.195	.088
	Positive	.282	.210	.174	.088
	Negative	-.298	-.246	-.195	-.082
Test Statistic		.298	.246	.195	.088
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000 ^c	.000 ^c	.000 ^c	.200 ^{c,d}
a. Test distribution is Normal.					
b. Calculated from data.					
c. Lilliefors Significance Correction.					
d. This is a lower bound of the true significance.					

Lampiran 14 Tabel 5.4 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Tanpa IE (sel c)

Analisis Bivariat

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Infeksi Endodontik	N	Mean Rank	Sum of Ranks
hs_CRP	Ada Infeksi Endodontik	33	27.18	897.00
	Tidak Ada Infeksi Endodontik	19	25.32	481.00
	Total	52		
IL6	Ada Infeksi Endodontik	33	24.32	802.50
	Tidak Ada Infeksi Endodontik	19	30.29	575.50
	Total	52		
IL1B	Ada Infeksi Endodontik	26	22.48	584.50
	Tidak Ada Infeksi Endodontik	16	19.91	318.50
	Total	42		

Test Statistics ^a			
	hs_CRP	IL6	IL1B
Mann-Whitney U	291.000	241.500	182.500
Wilcoxon W	481.000	802.500	318.500
Z	-.428	-1.375	-.661
Asymp. Sig. (2-tailed)	.669	.169	.509

a. Grouping Variable: Infeksi_Endodontik

Independent t-test

Group Statistics					
	Infeksi Endodontik	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TNFA	Ada Infeksi Endodontik	26	49.3227	22.66876	4.44571
	Tidak Ada Infeksi Endodontik	16	41.2175	19.08400	4.77100

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
TNFA	Equal variances assumed	1.066	.308	1.192	40	.240	8.10519	6.79814	-5.63435 21.84474
	Equal variances not assumed			1.243	36.050	.222	8.10519	6.52126	-5.11989 21.33027

Lampiran 15 Tabel 5.5 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kontrol (sel b+d)

Analisis Bivariat

Mann-Whitney Test

Ranks				
	PJK	N	Mean Rank	Sum of Ranks
hs_CRP	Ada PJK	33	41.91	1383.00
	Kontrol	46	38.63	1777.00
	Total	79		
IL6	Ada PJK	33	33.76	1114.00
	Kontrol	45	43.71	1967.00
	Total	78		
IL1B	Ada PJK	26	31.48	818.50
	Kontrol	29	24.88	721.50
	Total	55		

Test Statistics ^a			
	hs_CRP	IL6	IL1B
Mann-Whitney U	696.000	553.000	286.500
Wilcoxon W	1777.000	1114.000	721.500
Z	-.627	-1.922	-1.526
Asymp. Sig. (2-tailed)	.531	.055	.127

a. Grouping Variable: PJK

Independent t-test

Group Statistics					
	PJK	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TNFA	Ada PJK	26	49.3227	22.66876	4.44571
	Kontrol	29	36.8052	17.57973	3.26447

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
TNFA	Equal variances assumed	1.995	.164	2.301	53	.025	12.51752	5.43974	1.60678	23.42826
	Equal variances not assumed			2.270	47.022	.028	12.51752	5.51553	1.42183	23.61321

Lampiran 16 Tabel 5.6 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kontrol Tanpa IE (sel d)

Analisis Bivariat

Mann-Whitney Test

Ranks				
	PJK	N	Mean Rank	Sum of Ranks
hs_CRP	Ada PJK	33	35.26	1163.50
	Kontrol	34	32.78	1114.50
	Total	67		
IL6	Ada PJK	33	28.70	947.00
	Kontrol	32	37.44	1198.00
	Total	65		
IL1B	Ada PJK	26	24.13	627.50
	Kontrol	19	21.45	407.50
	Total	45		

Test Statistics ^a			
	hs_CRP	IL6	IL1B
Mann-Whitney U	519.500	386.000	217.500
Wilcoxon W	1114.500	947.000	407.500
Z	-.521	-1.869	-.678
Asymp. Sig. (2-tailed)	.602	.062	.498

a. Grouping Variable: PJK

Independent t-test

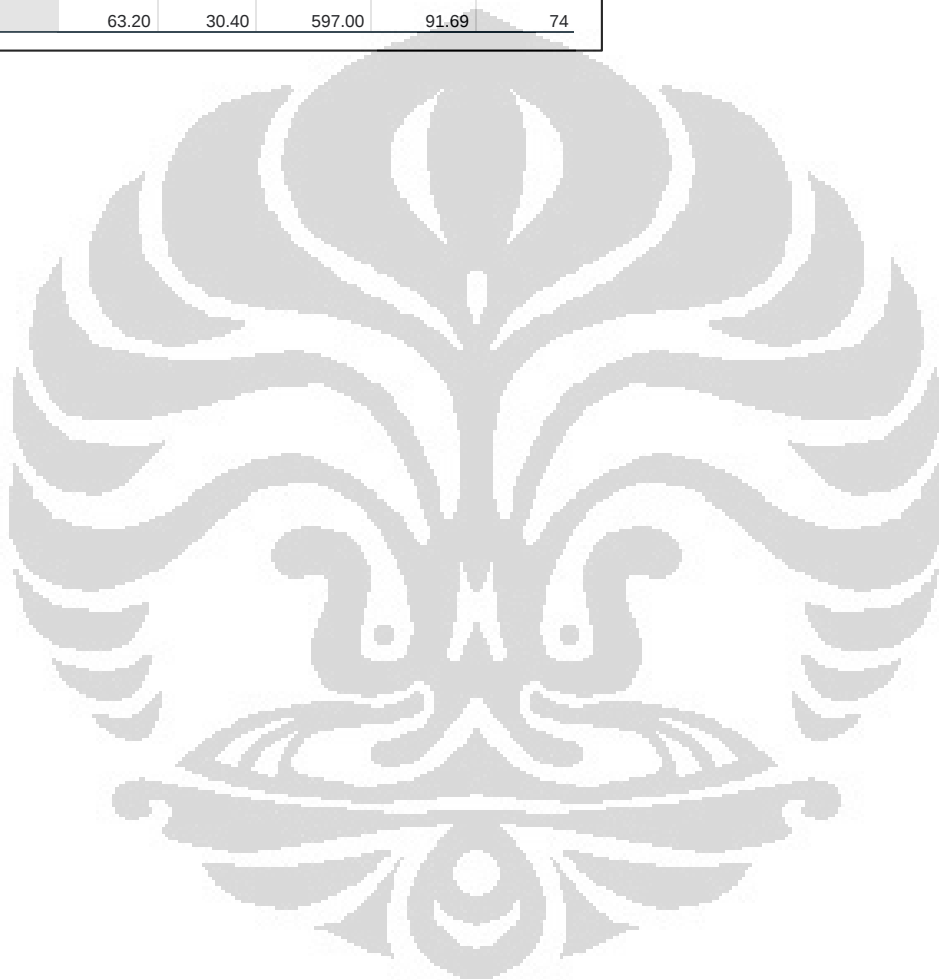
Group Statistics					
	PJK	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TNFA	Ada PJK	26	49.3227	22.66876	4.44571
	Kontrol	19	34.2789	16.64101	3.81771

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
TNFA	Equal variances assumed	2.965	.092	2.448	43	.019	15.04374	6.14613	2.64890 27.43859
	Equal variances not assumed			2.567	42.994	.014	15.04374	5.85997	3.22594 26.86155

Analisis Univariat

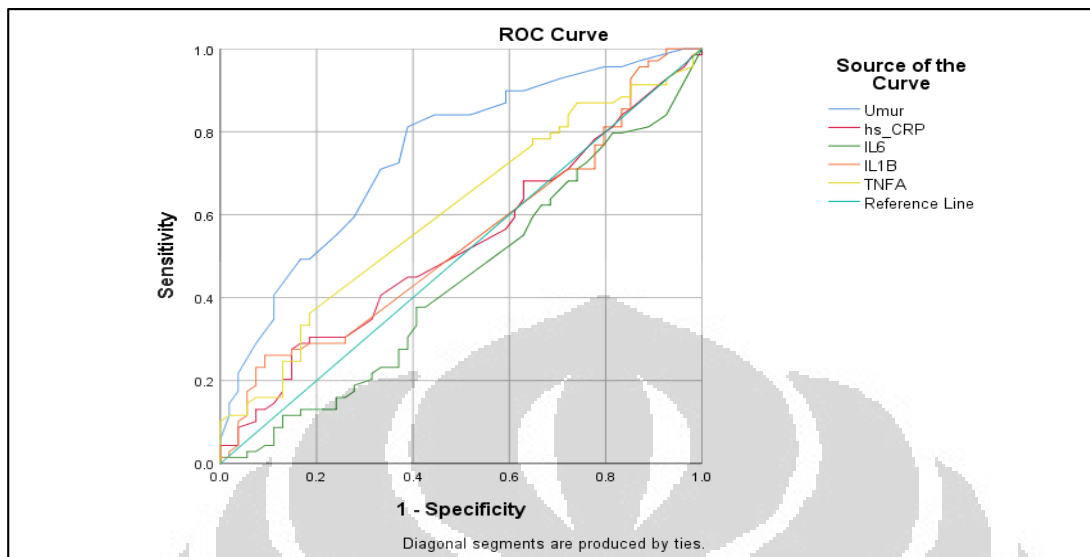
Untuk imputasi sel yang kosong digunakan nilai median

		Statistics				
		hs_CRP	IL6	IL1B	TNFA	Umur
N	Valid	108	108	71	71	122
	Missing	16	16	53	53	2
Mean		4.1206	4.8019	174.2466	42.3834	55.18
Std. Error of Mean		.74938	.46324	12.54796	2.42137	.729
Median		1.8000	3.1000	132.2000	38.6400	55.00
Std. Deviation		7.78778	4.81409	105.73095	20.40282	8.057
Minimum		.00	1.50	6.40	14.04	40
Maximum		63.20	30.40	597.00	91.69	74



Lampiran 17. Gambar 5.6 Kurva ROC dari Sitokin Inflamatori

ROC CURVE



Coordinates of the Curve			
Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
Umur	39.00	1.000	1.000
	41.00	1.000	.981
	42.50	1.000	.963
	43.50	.971	.870
	44.50	.957	.833
	45.50	.957	.796
	46.50	.928	.704
	47.50	.899	.630
	48.50	.899	.593
	49.50	.870	.593
	50.50	.841	.519
	51.50	.841	.444
	52.50	.812	.389
	53.50	.725	.370
	54.50	.710	.333
	55.50	.594	.278
	56.50	.551	.241
	57.50	.493	.185
	58.50	.493	.167
	59.50	.435	.130
	60.50	.406	.111
	61.50	.348	.111
	62.50	.319	.093
	63.50	.290	.074
	64.50	.217	.037
	65.50	.174	.037
	66.50	.145	.019
	67.50	.130	.019
	68.50	.116	.019
	69.50	.058	.000
	70.50	.029	.000
	72.50	.014	.000
	75.00	.000	.000

IL1B	5.4000	1.000	1.000
	6.6300	1.000	.981
	7.3550	1.000	.963
	15.5750	1.000	.944
	63.3500	1.000	.926
	103.8500	.986	.926
	105.5500	.971	.907
	107.2500	.971	.889
	108.1000	.957	.889
	108.9500	.957	.870
	111.1000	.928	.852
	113.6500	.884	.852
	114.9000	.855	.852
	115.7000	.855	.833
	116.1500	.841	.833
	117.4500	.826	.833
	119.1000	.812	.833
	119.9500	.812	.815
	120.8000	.812	.796
	121.6500	.783	.796
	122.5000	.768	.796
	123.3500	.768	.778
	125.0500	.754	.778
	126.7000	.739	.778
	127.5500	.725	.778
	129.2500	.710	.778
	130.9000	.710	.741
	131.7500	.710	.722
	132.6000	.304	.259
	135.5500	.290	.259
	139.3500	.290	.241
	146.1000	.290	.222
	152.0000	.290	.204
	154.9500	.290	.185
	162.1500	.275	.167
	168.9500	.275	.148
	171.1500	.261	.148
	173.3000	.261	.130
	175.8000	.261	.111
	177.9500	.261	.093
	183.6500	.246	.093
	187.9500	.232	.093
	191.0000	.232	.074
	194.9500	.217	.074
	198.8000	.203	.074

IL6	.5000	1.000	1.000
	1.5500	.841	.926
	1.6500	.812	.889
	1.7500	.797	.833
	1.8500	.797	.815
	1.9500	.768	.796
	2.0500	.725	.759
	2.1500	.710	.741
	2.2500	.696	.741
	2.3500	.681	.741
	2.4500	.681	.722
	2.5500	.638	.685
	2.6500	.623	.685
	2.7500	.623	.667
	2.9000	.594	.648
	3.0500	.551	.630
	3.1500	.377	.426
	3.2500	.377	.407
	3.4000	.348	.407
	3.5500	.333	.407
	3.7000	.304	.389
	3.9000	.290	.389
	4.1000	.275	.389
	4.2500	.275	.370
	4.3500	.261	.370
	4.4500	.246	.370
	4.5500	.232	.370
	4.7500	.232	.352
	4.9500	.232	.333
	5.1000	.217	.315
	5.4500	.203	.315
	5.8000	.188	.278
	5.9500	.174	.278
	6.0500	.159	.259
	6.1500	.159	.241
	6.3000	.145	.241
	6.4500	.130	.241
	6.5500	.130	.222
	6.7500	.130	.204
	6.9500	.130	.185

TNFA	13.0400	1.000	1.000
	14.1600	.986	.981
	14.4150	.971	.981
	14.6850	.957	.981
	14.9400	.942	.944
	15.1950	.928	.926
	15.4650	.913	.926
	15.7200	.913	.907
	18.6800	.913	.889
	22.6200	.913	.870
	24.0900	.913	.852
	25.1800	.899	.852
	26.9900	.884	.852
	28.4400	.884	.833
	29.1600	.870	.815
	29.8600	.870	.796
	30.5500	.870	.778
	30.9200	.870	.759
	31.2950	.870	.741
	31.9800	.841	.722
	32.6700	.826	.722
	33.0400	.812	.722
	33.3950	.812	.704
	34.0950	.797	.704
	35.1500	.797	.685
	36.2000	.783	.685
	37.2450	.783	.667
	38.2850	.783	.648
	38.6350	.768	.648
	38.9750	.362	.185
	40.6900	.348	.185
	42.0750	.333	.185
	42.4100	.333	.167
	42.7450	.319	.167
	43.0800	.304	.167
	44.0700	.290	.167
	45.7800	.261	.167
	48.1800	.246	.167
	50.8600	.246	.148
	52.2000	.246	.130
	52.5400	.232	.130
	54.1850	.217	.130
	55.8400	.203	.130
	56.8450	.188	.130
	57.8350	.174	.130

hs_CRP	-1.0000	1.000	1.000
	.0600	.986	1.000
	.2100	.986	.981
	.3500	.957	.963
	.4500	.928	.926
	.6000	.855	.852
	.7500	.841	.833
	.8500	.812	.815
	.9500	.783	.778
	1.0500	.710	.722
	1.1500	.681	.685
	1.2500	.681	.630
	1.3500	.638	.630
	1.4500	.609	.611
	1.6000	.594	.611
	1.7500	.565	.593
	1.8500	.449	.407
	1.9500	.449	.389
	2.1500	.435	.370
	2.3500	.406	.333
	2.4500	.348	.315
	2.6000	.333	.296
	2.8000	.319	.278
	2.9500	.304	.259
	3.0500	.304	.222
	3.1500	.304	.185
	3.3000	.290	.185
	3.4500	.290	.167
	3.8500	.275	.148
	4.2500	.261	.148
	4.6500	.246	.148
	5.1000	.232	.148
	5.3000	.217	.148
	5.4500	.203	.148
	5.6500	.203	.130
	5.9000	.188	.130
	6.3500	.174	.130
	6.7500	.145	.111
	6.8500	.130	.093
	7.6000	.130	.074
	8.3500	.116	.074
	9.1500	.101	.074
	10.8000	.087	.037
	11.9000	.072	.037
	12.2500	.058	.037

Lampiran 18. Tabel 5.7 Hubungan antara Infeksi Endodontik, Sitokin Inflamatori, Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya dengan Kejadian PJK Aterosklerosis

Analisis Bivariat

Crosstabs

Case Processing Summary						
	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Umur * PJK	123	99.2%	1	0.8%	124	100.0%
Jenis_Kelamin * PJK	123	99.2%	1	0.8%	124	100.0%
Infeksi_Endodontik * PJK	98	79.0%	26	21.0%	124	100.0%
DM * PJK	121	97.6%	3	2.4%	124	100.0%
Obesitas * PJK	121	97.6%	3	2.4%	124	100.0%
Hipertensi * PJK	121	97.6%	3	2.4%	124	100.0%
Merokok * PJK	121	97.6%	3	2.4%	124	100.0%
Periodontitis * PJK	123	99.2%	1	0.8%	124	100.0%
Gastritis * PJK	123	99.2%	1	0.8%	124	100.0%
Psoriasis * PJK	123	99.2%	1	0.8%	124	100.0%
hs_CRP * PJK	123	99.2%	1	0.8%	124	100.0%
IL6 * PJK	123	99.2%	1	0.8%	124	100.0%
IL1B * PJK	123	99.2%	1	0.8%	124	100.0%
TNFA * PJK	123	99.2%	1	0.8%	124	100.0%

Umur * PJK

Crosstab					
			PJK		
			Ada PJK	Kontrol	Total
Umur	>54.5 Tahun	Count	49	18	67
		Expected Count	37.6	29.4	67.0
		% within Umur	73.1%	26.9%	100.0%
		% within PJK	71.0%	33.3%	54.5%
		% of Total	39.8%	14.6%	54.5%
	<54.5 Tahun	Count	20	36	56
		Expected Count	31.4	24.6	56.0
		% within Umur	35.7%	64.3%	100.0%
		% within PJK	29.0%	66.7%	45.5%
		% of Total	16.3%	29.3%	45.5%
Total	Count	69	54	123	
	Expected Count	69.0	54.0	123.0	
	% within Umur	56.1%	43.9%	100.0%	
	% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	56.1%	43.9%	100.0%	

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	17.343 ^a	1	.000		
Continuity Correction ^b	15.857	1	.000		
Likelihood Ratio	17.707	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	17.202	1	.000		
N of Valid Cases	123				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24.59.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Umur (>54.5 Tahun / <54.5 Tahun)	4.900	2.272	10.567
For cohort PJK = Ada PJK	2.048	1.400	2.995
For cohort PJK = Kontrol	.418	.269	.649
N of Valid Cases	123		

Jenis_Kelamin * PJK

		Crosstab		
			PJK	
			Ada PJK	Kontrol
		Total		
Jenis_Kelamin	Laki-Laki	Count	45	27
		Expected Count	40.4	31.6
		% within Jenis_Kelamin	62.5%	37.5%
		% within PJK	65.2%	50.0%
		% of Total	36.6%	22.0%
	Perempuan	Count	24	27
		Expected Count	28.6	22.4
		% within Jenis_Kelamin	47.1%	52.9%
		% within PJK	34.8%	50.0%
		% of Total	19.5%	22.0%
Total	Count		69	54
	Expected Count		69.0	54.0
	% within Jenis_Kelamin		56.1%	43.9%
	% within PJK		100.0%	100.0%
	% of Total		56.1%	43.9%

Chi-Square Tests				
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2.890 ^a	1	.089	
Continuity Correction ^b	2.297	1	.130	
Likelihood Ratio	2.891	1	.089	
Fisher's Exact Test				.100
Linear-by-Linear Association	2.867	1	.090	
N of Valid Cases	123			

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 22.39.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Jenis_Kelamin (Laki-Laki / Perempuan)	1.875	.905	3.883
For cohort PJK = Ada PJK	1.328	.944	1.869
For cohort PJK = Kontrol	.708	.477	1.051
N of Valid Cases	123		

Infeksi_Endodontik * PJK

Crosstab				
			PJK	
			Ada PJK	Kontrol
Infeksi_Endodontik	Ada Infeksi Endodontik	Count	39	13
		Expected Count	31.3	20.7
		% within Infeksi_Endodontik	75.0%	25.0%
		% within PJK	66.1%	33.3%
		% of Total	39.8%	13.3%
	Tidak Ada Infeksi Endodontik	Count	20	26
		Expected Count	27.7	18.3
		% within Infeksi_Endodontik	43.5%	56.5%
		% within PJK	33.9%	66.7%
		% of Total	20.4%	26.5%
Total		Count	59	39
		Expected Count	59.0	39.0
		% within Infeksi_Endodontik	60.2%	39.8%
		% within PJK	100.0%	100.0%
		% of Total	60.2%	39.8%

Chi-Square Tests				
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	10.123 ^a	1	.001	
Continuity Correction ^b	8.850	1	.003	
Likelihood Ratio	10.279	1	.001	
Fisher's Exact Test				.002
Linear-by-Linear Association	10.019	1	.002	
N of Valid Cases	98			

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18.31.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Infeksi_Endodontik (Ada Infeksi Endodontik / Tidak Ada Infeksi Endodontik)	3.900	1.656	9.185
For cohort PJK = Ada PJK	1.725	1.198	2.485
For cohort PJK = Kontrol	.442	.259	.755
N of Valid Cases	98		

DM * PJK

Crosstab					
			PJK		
			Ada PJK	Kontrol	Total
DM	Ada DM	Count	29	4	33
		Expected Count	18.5	14.5	33.0
		% within DM	87.9%	12.1%	100.0%
		% within PJK	42.6%	7.5%	27.3%
		% of Total	24.0%	3.3%	27.3%
	Tidak Ada DM	Count	39	49	88
		Expected Count	49.5	38.5	88.0
		% within DM	44.3%	55.7%	100.0%
		% within PJK	57.4%	92.5%	72.7%
		% of Total	32.2%	40.5%	72.7%
Total		Count	68	53	121
		Expected Count	68.0	53.0	121.0
		% within DM	56.2%	43.8%	100.0%
		% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	56.2%	43.8%	100.0%

Chi-Square Tests				
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	18.501 ^a	1	.000	
Continuity Correction ^b	16.773	1	.000	
Likelihood Ratio	20.646	1	.000	
Fisher's Exact Test				.000
Linear-by-Linear Association	18.348	1	.000	
N of Valid Cases	121			

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.45.
b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for DM (Ada DM / Tidak Ada DM)	9.109	2.952	28.109
For cohort PJK = Ada PJK	1.983	1.519	2.588
For cohort PJK = Kontrol	.218	.085	.556
N of Valid Cases	121		

Obesitas * PJK

Crosstab					
		PJK			
		Ada PJK	Kontrol	Total	
Obesitas	Ada Obesitas	Count	2	0	2
		Expected Count	1.1	.9	2.0
		% within Obesitas	100.0%	0.0%	100.0%
		% within PJK	2.9%	0.0%	1.7%
		% of Total	1.7%	0.0%	1.7%
	Tidak Ada Obesitas	Count	66	53	119
		Expected Count	66.9	52.1	119.0
		% within Obesitas	55.5%	44.5%	100.0%
		% within PJK	97.1%	100.0%	98.3%
		% of Total	54.5%	43.8%	98.3%
Total		Count	68	53	121
		Expected Count	68.0	53.0	121.0
		% within Obesitas	56.2%	43.8%	100.0%
		% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	56.2%	43.8%	100.0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	1.585 ^a	1	.208		
Continuity Correction ^b	.292	1	.589		
Likelihood Ratio	2.331	1	.127		
Fisher's Exact Test				.504	.314
Linear-by-Linear Association	1.572	1	.210		
N of Valid Cases	121				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .88.
b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
		95% Confidence Interval	
	Value	Lower	Upper
For cohort PJK = Ada PJK	1.803	1.535	2.118
N of Valid Cases	121		

Hipertensi * PJK

Crosstab					
			PJK		
			Ada PJK	Kontrol	Total
Hipertensi	Ada Hipertensi	Count	29	8	37
		Expected Count	20.8	16.2	37.0
		% within Hipertensi	78.4%	21.6%	100.0%
		% within PJK	42.6%	15.1%	30.6%
		% of Total	24.0%	6.6%	30.6%
	Tidak Ada Hipertensi	Count	39	45	84
		Expected Count	47.2	36.8	84.0
		% within Hipertensi	46.4%	53.6%	100.0%
		% within PJK	57.4%	84.9%	69.4%
		% of Total	32.2%	37.2%	69.4%
Total	Count	68	53	121	
	Expected Count	68.0	53.0	121.0	
	% within Hipertensi	56.2%	43.8%	100.0%	
	% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	56.2%	43.8%	100.0%	

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	10.652 ^a	1	.001		
Continuity Correction ^b	9.393	1	.002		
Likelihood Ratio	11.224	1	.001		
Fisher's Exact Test				.001	.001
Linear-by-Linear Association	10.564	1	.001		
N of Valid Cases	121				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16.21.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Hipertensi (Ada Hipertensi / Tidak Ada Hipertensi)	4.183	1.713	10.211
For cohort PJK = Ada PJK	1.688	1.269	2.246
For cohort PJK = Kontrol	.404	.212	.769
N of Valid Cases	121		

Merokok * PJK

		Crosstab		
			PJK	
			Ada PJK	Kontrol
Merokok	Merokok	Count	24	12
		Expected Count	20.2	15.8
		% within Merokok	66.7%	33.3%
		% within PJK	35.3%	22.6%
		% of Total	19.8%	9.9%
	Tidak Merokok	Count	44	41
		Expected Count	47.8	37.2
		% within Merokok	51.8%	48.2%
		% within PJK	64.7%	77.4%
		% of Total	36.4%	33.9%
Total			Count	68
			Expected Count	68.0
			% within Merokok	56.2%
			% within PJK	100.0%
			% of Total	56.2%

Chi-Square Tests				
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2.281 ^a	1	.131	
Continuity Correction ^b	1.716	1	.190	
Likelihood Ratio	2.319	1	.128	
Fisher's Exact Test				.162
Linear-by-Linear Association	2.263	1	.133	
N of Valid Cases	121			

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15.77.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Merokok (Merokok / Tidak Merokok)	1.864	.826	4.202
For cohort PJK = Ada PJK	1.288	.946	1.754
For cohort PJK = Kontrol	.691	.414	1.153
N of Valid Cases	121		

Periodontitis * PJK

Crosstab					
		PJK			
		Ada PJK	Kontrol	Total	
Periodontitis	Ada Periodontitis	Count	3	1	4
		Expected Count	2.2	1.8	4.0
		% within Periodontitis	75.0%	25.0%	100.0%
		% within PJK	4.3%	1.9%	3.3%
		% of Total	2.4%	0.8%	3.3%
	Tidak Ada Periodontitis	Count	66	53	119
		Expected Count	66.8	52.2	119.0
		% within Periodontitis	55.5%	44.5%	100.0%
		% within PJK	95.7%	98.1%	96.7%
		% of Total	53.7%	43.1%	96.7%
Total			Count	69	54
			Expected Count	69.0	54.0
			% within Periodontitis	56.1%	43.9%
			% within PJK	100.0%	100.0%
			% of Total	56.1%	43.9%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.600 ^a	1	.439		
Continuity Correction ^b	.069	1	.793		
Likelihood Ratio	.636	1	.425		
Fisher's Exact Test				.630	.407
Linear-by-Linear Association	.595	1	.441		
N of Valid Cases	123				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.76.
b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Periodontitis (Ada Periodontitis / Tidak Ada Periodontitis)	2.409	.244	23.834
For cohort PJK = Ada PJK	1.352	.751	2.435
For cohort PJK = Kontrol	.561	.102	3.101
N of Valid Cases	123		

Gastritis * PJK

		Crosstab		
		PJK		Total
		Ada PJK	Kontrol	
Gastritis	Ada Gastritis	Count	3	4
		Expected Count	3.9	7.0
		% within Gastritis	42.9%	57.1%
		% within PJK	4.3%	7.4%
		% of Total	2.4%	5.7%
	Tidak Ada Gastritis	Count	66	50
		Expected Count	65.1	116.0
		% within Gastritis	56.9%	43.1%
		% within PJK	95.7%	92.6%
		% of Total	53.7%	94.3%
Total		Count	69	54
		Expected Count	69.0	54.0
		% within Gastritis	56.1%	43.9%
		% within PJK	100.0%	100.0%
		% of Total	56.1%	43.9%

Chi-Square Tests				
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)
Pearson Chi-Square	.528 ^a	1	.467	
Continuity Correction ^b	.112	1	.738	
Likelihood Ratio	.523	1	.469	
Fisher's Exact Test				.698
Linear-by-Linear Association	.524	1	.469	
N of Valid Cases	123			

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.07.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Gastritis (Ada Gastritis / Tidak Ada Gastritis)	.568	.122	2.654
For cohort PJK = Ada PJK	.753	.316	1.798
For cohort PJK = Kontrol	1.326	.675	2.603
N of Valid Cases	123		

Psoriasis * PJK

Crosstab					
		PJK			
		Ada PJK	Kontrol	Total	
Psoriasis	Tidak Ada Psoriasis	Count	69	54	123
		Expected Count	69.0	54.0	123.0
		% within Psoriasis	56.1%	43.9%	100.0%
		% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	56.1%	43.9%	100.0%
Total		Count	69	54	123
		Expected Count	69.0	54.0	123.0
		% within Psoriasis	56.1%	43.9%	100.0%
		% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	56.1%	43.9%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	.a
N of Valid Cases	123
a. No statistics are computed because Psoriasis is a constant.	

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for Psoriasis (Tidak Ada Psoriasis / .)	.a
a. No statistics are computed because Psoriasis is a constant.	

IL1B * PJK

		Crosstab		
		PJK		Total
		Ada PJK	Kontrol	
IL1B	>131.75	Count	21	35
		Expected Count	19.6	35.0
		% within IL1B	60.0%	100.0%
		% within PJK	30.4%	28.5%
		% of Total	17.1%	28.5%
	<131.75	Count	48	88
		Expected Count	49.4	88.0
		% within IL1B	54.5%	100.0%
		% within PJK	69.6%	71.5%
		% of Total	39.0%	71.5%
Total		Count	69	123
		Expected Count	69.0	123.0
		% within IL1B	56.1%	100.0%
		% within PJK	100.0%	100.0%
		% of Total	56.1%	100.0%

Chi-Square Tests				
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.303 ^a	1	.582	
Continuity Correction ^b	.122	1	.727	
Likelihood Ratio	.304	1	.581	
Fisher's Exact Test				.688
Linear-by-Linear Association	.300	1	.584	
N of Valid Cases	123			
a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15.37.				
b. Computed only for a 2x2 table				

Risk Estimate		
	Value	95% Confidence Interval
		Lower Upper
Odds Ratio for IL1B (>131.75 / <131.75)	1.250	.564 2.770
For cohort PJK = Ada PJK	1.100	.790 1.532
For cohort PJK = Kontrol	.880	.552 1.402
N of Valid Cases	123	

IL6 * PJK

Crosstab					
		PJK		Total	
		Ada PJK	Kontrol		
IL6	>3.05	Count	38	34	72
		Expected Count	40.4	31.6	72.0
		% within IL6	52.8%	47.2%	100.0%
		% within PJK	55.1%	63.0%	58.5%
		% of Total	30.9%	27.6%	58.5%
	<3.05	Count	31	20	51
		Expected Count	28.6	22.4	51.0
		% within IL6	60.8%	39.2%	100.0%
		% within PJK	44.9%	37.0%	41.5%
		% of Total	25.2%	16.3%	41.5%
Total	Count	69	54	123	
	Expected Count	69.0	54.0	123.0	
	% within IL6	56.1%	43.9%	100.0%	
	% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	56.1%	43.9%	100.0%	

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.777 ^a	1	.378		
Continuity Correction ^b	.486	1	.486		
Likelihood Ratio	.780	1	.377		
Fisher's Exact Test				.461	.243
Linear-by-Linear Association	.771	1	.380		
N of Valid Cases	123				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 22.39.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for IL6 (>3.05 / <3.05)	.721	.348	1.493
For cohort PJK = Ada PJK	.868	.637	1.184
For cohort PJK = Kontrol	1.204	.791	1.833
N of Valid Cases	123		

hs_CRP * PJK

Crosstab					
		PJK			
		Ada PJK	Kontrol	Total	
hs_CRP	>2.15	Count	30	20	50
		Expected Count	28.0	22.0	50.0
		% within hs_CRP	60.0%	40.0%	100.0%
		% within PJK	43.5%	37.0%	40.7%
		% of Total	24.4%	16.3%	40.7%
	<2.15	Count	39	34	73
		Expected Count	41.0	32.0	73.0
		% within hs_CRP	53.4%	46.6%	100.0%
		% within PJK	56.5%	63.0%	59.3%
		% of Total	31.7%	27.6%	59.3%
Total	Count	69	54	123	
	Expected Count	69.0	54.0	123.0	
	% within hs_CRP	56.1%	43.9%	100.0%	
	% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	56.1%	43.9%	100.0%	

Chi-Square Tests					
			Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
	Value	df			
Pearson Chi-Square	.521 ^a	1	.470		
Continuity Correction ^b	.288	1	.591		
Likelihood Ratio	.522	1	.470		
Fisher's Exact Test				.579	.296
Linear-by-Linear Association	.517	1	.472		
N of Valid Cases	123				
a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21.95.					
b. Computed only for a 2x2 table					

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hs_CRP (>2.15 / <2.15)	1.308	.631	2.711
For cohort PJK = Ada PJK	1.123	.822	1.534
For cohort PJK = Kontrol	.859	.565	1.306
N of Valid Cases	123		

TNFA * PJK

Crosstab					
			PJK		
			Ada PJK	Kontrol	Total
TNFA	>38.285	Count	54	35	89
		Expected Count	49.9	39.1	89.0
		% within TNFA	60.7%	39.3%	100.0%
		% within PJK	78.3%	64.8%	72.4%
		% of Total	43.9%	28.5%	72.4%
	<38.285	Count	15	19	34
		Expected Count	19.1	14.9	34.0
		% within TNFA	44.1%	55.9%	100.0%
		% within PJK	21.7%	35.2%	27.6%
		% of Total	12.2%	15.4%	27.6%
Total	Count	69	54	123	
	Expected Count	69.0	54.0	123.0	
	% within TNFA	56.1%	43.9%	100.0%	
	% within PJK	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	56.1%	43.9%	100.0%	

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2.738 ^a	1	.098		
Continuity Correction ^b	2.107	1	.147		
Likelihood Ratio	2.725	1	.099		
Fisher's Exact Test				.109	.074
Linear-by-Linear Association	2.716	1	.099		
N of Valid Cases	123				
a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.93.					
b. Computed only for a 2x2 table					

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for TNFA (>38.285 / <38.285)	1.954	.879	4.347
For cohort PJK = Ada PJK	1.375	.909	2.080
For cohort PJK = Kontrol	.704	.474	1.044
N of Valid Cases	123		

Uji Regresi Logistik Berganda

Variabel yang dimasukkan:

1. Umur
2. Jenis Kelamin
3. Infeksi Endodontik
4. DM
5. Hipertensi
6. Merokok
7. TNFa

Lampiran 19. Tabel 5.9 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Pertama

		VARIABLES IN THE EQUATION							95% C.I.FOR EXP(B)	
		B	S.E.	WALD	DF	SIG.	EXP(B)	LOWER	UPPER	
STEP 1 ^A	UMUR	2.040	.655	9.690	1	.002	7.693	2.129	27.800	
	JENIS_KELAMIN	-.428	.800	.285	1	.593	.652	.136	3.131	
	INFEKSI_ENDODONTIK	1.117	.579	3.727	1	.054	3.055	.983	9.494	
	DM	2.349	.852	7.598	1	.006	10.473	1.971	55.636	
	HIPERTENSI	1.861	.780	5.690	1	.017	6.428	1.393	29.653	
	MEROKOK	1.659	.839	3.904	1	.048	5.252	1.013	27.220	
	TNFA	.983	.783	1.574	1	.210	2.672	.575	12.407	
	CONSTANT	-16.227	3.441	22.234	1	.000	.000			
A. VARIABLE(S) ENTERED ON STEP 1: UMUR, JENIS_KELAMIN, INFEKSI_ENDODONTIK, DM, HIPERTENSI, MEROKOK, TNFA.										

Tahap selanjutnya, Variabel **Jenis Kelamin** dikeluarkan karena $p > 0,05$

Lampiran 20. Tabel 5.10 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Kedua

VARIABLES IN THE EQUATION									
		B	S.E.	WALD	DF	SIG.	EXP(B)	95% C.I. FOR EXP(B)	
								LOWER	UPPER
STEP 1 ^A	UMUR	1.997	.647	9.524	1	.002	7.370	2.073	26.204
	INFEKSI_ENDODONTIK	1.132	.577	3.845	1	.050	3.102	1.000	9.620
	DM	2.284	.831	7.548	1	.006	9.817	1.924	50.078
	HIPERTENSI	1.862	.773	5.810	1	.016	6.437	1.416	29.260
	MEROKOK	1.460	.744	3.856	1	.050	4.307	1.003	18.501
	TNFA	.764	.665	1.319	1	.251	2.147	.583	7.912
	CONSTANT	-16.034	3.390	22.368	1	.000	.000		
A. VARIABLE(S) ENTERED ON STEP 1: UMUR, INFEKSI_ENDODONTIK, DM, HIPERTENSI, MEROKOK, TNFA.									

Tahap selanjutnya, Variabel **Merokok** dikeluarkan karena $p > 0,05$

Lampiran 21. Tabel 5.11 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Ketiga

VARIABLES IN THE EQUATION									
		B	S.E.	WALD	DF	SIG.	EXP(B)	95% C.I. FOR EXP(B)	
								LOWER	UPPER
STEP 1 ^A	UMUR	1.559	.559	7.784	1	.005	4.754	1.590	14.216
	INFEKSI_ENDODONTIK	1.180	.559	4.464	1	.035	3.255	1.089	9.730
	DM	2.293	.798	8.261	1	.004	9.906	2.074	47.314
	HIPERTENSI	1.939	.747	6.736	1	.009	6.953	1.608	30.076
	TNFA	1.222	.626	3.807	1	.051	3.393	.995	11.576
	CONSTANT	-13.685	2.925	21.897	1	.000	.000		

A. VARIABLE(S) ENTERED ON STEP 1: UMUR, INFEKSI_ENDODONTIK, DM, HIPERTENSI, TNFA.

Model Prediksi 1 (Dengan Variabel Sitokin)

$$\text{PJK Aterosklerosis} = -13,685 + 2,293 \cdot \text{Diabetes Mellitus} + 1,939 \cdot \text{Hipertensi} + 1,559 \cdot \text{Umur} + 1,222 \cdot \text{TNFa} + 1,180 \cdot \text{Infeksi Endodontik}$$

Lampiran 22. Tabel 5.12 Uji Koefisien Determinasi Model Prediksi 1

Model Summary			
Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	82.796 ^a	.385	.521
a. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than .001.			

Tahap selanjutnya, Variabel TNFa dikeluarkan untuk model yang lebih aplikatif, tanpa melakukan pemeriksaan laboratorium untuk kadar TNF- θ

Lampiran 23. Tabel 5.13 Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Keempat

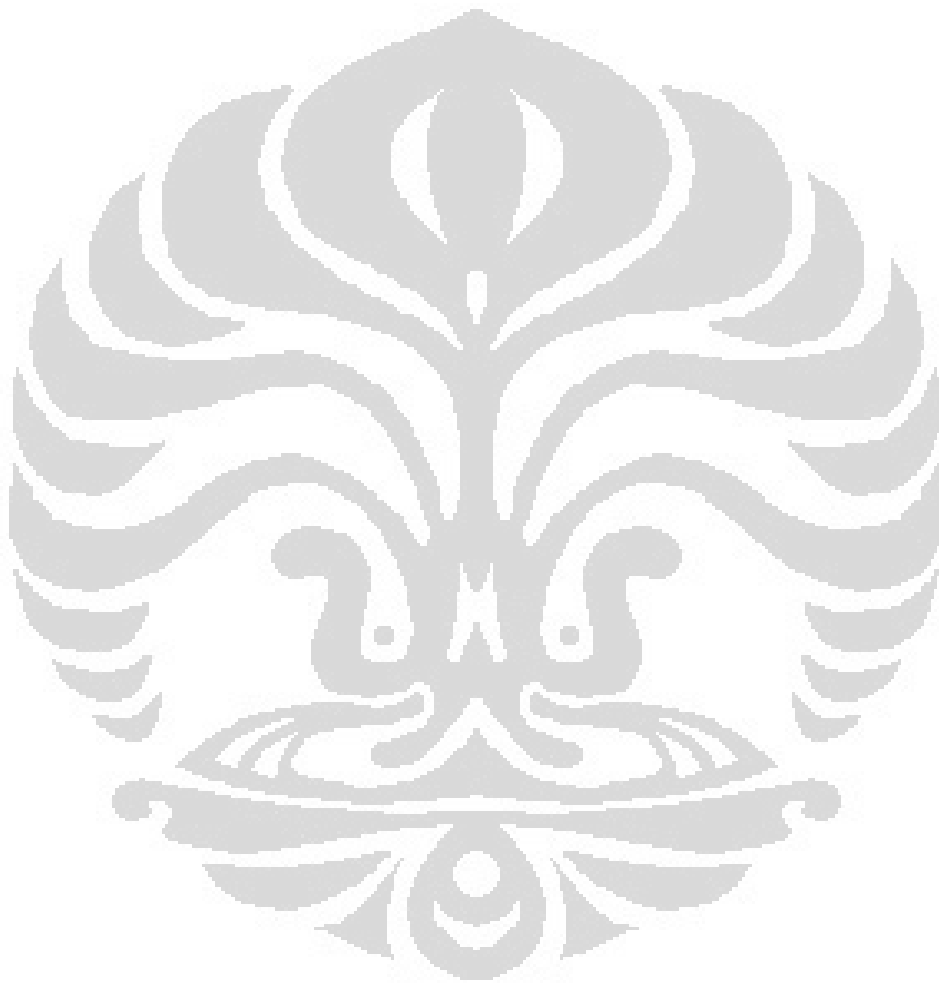
Variables in the Equation									
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Umur	1.690	.548	9.513	1	.002	5.421	1.852	15.869
	Infeksi_Endodontik	1.295	.547	5.598	1	.018	3.650	1.249	10.667
	DM	2.083	.749	7.742	1	.005	8.027	1.851	34.813
	Hipertensi	1.632	.689	5.611	1	.018	5.115	1.325	19.738
	Constant	-11.489	2.478	21.491	1	.000	.000		
a. Variable(s) entered on step 1: Umur, Infeksi_Endodontik, DM, Hipertensi.									

Model Prediksi 2 (Tanpa Variabel Sitokin)

$$\text{PJK Aterosklerosis} = -11,489 + 2,083 \cdot \text{Diabetes Mellitus} + 1,690 \cdot \text{Umur} + 1,632 \cdot \text{Hipertensi} + 1,295 \cdot \text{Infeksi Endodontik}$$

Lampiran 24 Tabel 5.14 Uji Koefisien Determinasi Model Prediksi 2

Model Summary			
Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	86.906 ^a	.358	.485
a. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than .001.			



RINGKASAN

Latar Belakang

Penyakit Jantung Koroner merupakan salah satu penyebab utama kematian hampir di seluruh dunia.^{2,3} Data mengatakan bahwa kurang lebih satu dari empat orang meninggal di Indonesia karena PJK. Data itu meningkat dari tahun ke tahun, dengan perkiraan pada tahun 2020 menjadi pembunuh pertama tersering dari seluruh kematian, yaitu 36%.⁴

Istilah *Coronary Heart Disease* (CHD), bila diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia, adalah PJK. Namun, lazimnya dalam beberapa tulisan digunakan istilah *Coronary Artery Disease* (CAD). Istilah PJK aterosklerosis digunakan untuk mengategorikan semua kondisi abnormal yang digolongkan sebagai disfungsi jantung dan pembuluh darah. Termasuk dalam hal ini istilah aterosklerotik. Salah satu kelainan yang tidak termasuk dalam kondisi ini adalah deformasi katub jantung kongenital karena bukan penyakit arteri yang berupa peningkatan area degenerasi dan pembentukan plak akibat deposit kolesterol pada permukaan dalam arteri sehingga menyumbat aliran darah.

Secara umum prediktor PJK secara berurutan adalah usia, status diabetes, perokok, tekanan darah sistolik, kolesterol total tinggi: *high-density lipoprotein* (HDL) kolesterol, dan *body mass index* (BMI).⁵ Riset epidemiologi menunjukkan bahwa hubungan paling erat dengan aterosklerosis adalah keberadaan lipid dalam darah, tekanan darah, dan diabetes klinik.⁶ Faktor risiko lain adalah gaya hidup, obesitas, aktivitas fisik, pengaruh psikososial, dan diet. Individu yang memiliki lebih dari satu faktor risiko akan semakin besar peluangnya untuk mengidap penyakit jantung vaskular aterosklerosis. Pertambahan usia, kecanduan alkohol, kelompok ras atau etnik, pendidikan dan status sosioekonomi, serta jenis kelamin laki-laki, merupakan faktor lain yang berhubungan dengan PJK aterosklerosis.⁷ Kontributor utama pada banyak kasus PJK aterosklerosis dan serebrovaskular (strok) adalah aterosklerosis yang dampaknya berupa penyempitan arteri karena deposit kolesterol dan kalsium pada subendotel dinding pembuluh darah. Lepas plak aterosklerotik menghasilkan trombi yang dapat mengikuti aliran darah dan mengakibatkan infark miokardial dan strok.⁸

Porphyromonas endodontalis bakteri Gram-negatif terdeteksi di dalam darah dari soket gigi pascaekstraksi gigi dengan periodontitis apikalis. Identifikasi *P.endodontalis* itu

telah dibuktikan melalui analisis densitas pita DNA pada *polymerase chain reaction* (PCR).¹⁵ Bakteri Gram-negatif juga dapat menyebar secara sistemik melalui pembuluh darah, yang dapat dikonfirmasi melalui mikroskop elektron transmisi. Dalam penelitian ini terlihat bahwa *P. endodontalis* bersifat invasif dan mampu menyerang kultur primer sel otot endotel dan otot polos pada kardiovaskular.¹⁶ *Porphyromonas endodontalis* bersifat patogen, dan ditemukan pada 63% sampel mikrobial dari saluran akar gigi yang terinfeksi.¹⁷

Pada saat pertama kali masuk ke dalam tubuh, bakteri akan menimbulkan infeksi akut dan akan difagositosis oleh polimorfonuklear lekosit (PMN). Pada saat infeksi menjadi kronis, makrofaglah yang berperan sebagai fagosit. Selain memfagosit bakteri, makrofag juga akan mensekresikan sitokin proinflamatori. Sitokin, termasuk interleukin, interferon, faktor nekrosis tumor, dan kemokin, merupakan mediator yang memiliki berbagai efek pro dan anti inflamasi dalam tubuh melalui sejumlah jalur biokimia dan interaksi. Telah banyak yang menyatakan bahwa sitokin proinflamatori tertentu, di antaranya interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *C-Reactive Protein* (CRP), dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) terlibat dalam proses patologis infeksi kronis.^{20,21,22} Pada gigi yang terinfeksi, ditemukan peningkatan kadar sitokin proinflamatorinya, yaitu IL-1 β , IL-6, IL-17 dan TNF- α .²³

Beberapa dekade penelitian membuktikan bahwa ada hubungan sebab akibat antara biomarker inflamasi dan PJK aterosklerosis. Teori kejadian aterosklerosis yang digunakan hingga saat ini, salah satunya, adalah inflamasi.²⁴ Sitokin memegang peran penting sebagai mediator berbagai respon inflamasi dan merupakan patogenesis pada penyakit infeksi. Sitokin merupakan suatu molekul protein yang dikeluarkan oleh sel sebagai mekanisme pertahanan tubuh ketika diaktifkan oleh antigen (benda asing). Molekul protein ini membawa sinyal dari satu sel ke sel lainnya, mengubah perilaku sel dalam berbagai cara dan mengatur respon kekebalan tubuh. Sebuah sitokin tunggal dapat memengaruhi berbagai jenis sel, dan dapat melakukan lebih dari satu fungsi, sementara beberapa sitokin yang berbeda dapat melakukan fungsi yang sama. Sitokin tidak bekerja secara individual, tetapi bekerja sebagai suatu bagian dari jaringan perantara kompleks yang mempunyai fungsi berbeda.²⁵

Hubungan infeksi endodontik dan PJK pembuluh darah atau juga disebut penyakit kardiovaskular merupakan kondisi yang dipicu oleh proses inflamasi dan berbagai patogen serta interaksi molekuler.²⁶ Infeksi endodontik yang disebabkan oleh bakteri secara odontogenik sangat lazim terjadi. Infeksi itu memengaruhi sistem kekebalan tubuh, meningkatkan kadar berbagai mediator dalam darah, dan menimbulkan peradangan.²⁷ Menurut Caplan dkk., ada hubungan signifikan antara infeksi endodontik dan penyakit kardiovaskular, terutama pada pria muda dengan nilai OR 1,4. Itu menunjukkan bahwa ada hubungan infeksi endodontik dengan kejadian PJK arterosklerosis, terutama pada kelompok usia muda.²⁸ Studi kasus kontrol sebanyak 58 kasus dan 108 kontrol oleh Caplan dkk. menyatakan bahwa ada hubungan signifikan antara infeksi endodontik dan penyakit kardiovaskular terutama pada pria yang lebih muda dengan OR 1,4.²⁹

Pasqualini dkk. menemukan hubungan positif antara gigi yang hilang (OR 1,37); jumlah lesi endodontik (OR 4,37); periodontitis kronis (OR 5,87) dan PJK. Kesimpulan studi ini menyatakan penyakit mulut kronis dapat meningkatkan risiko PJK.³⁰

Gomes dkk. melakukan penelitian secara kohort retrospektif, dengan menggunakan data peserta *Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Mereka menemukan bahwa gigi yang mengalami periodontitis apikalis dan gigi yang mengalami perawatan saluran akar, pada pasien berumur di atas 60 tahun merupakan prediktor independen untuk kejadian kardiovaskular.³²

An GK, dkk. menyatakan bahwa subjek dengan periodontitis apikalis mempunyai risiko menderita PJK 5,3 kali dibandingkan yang tanpa periodontitis apikalis. Permodelan regresi logistik menunjukkan hubungan positif dengan hiperkolesterolemia, ras, gigi yang hilang, karies, dan perawatan saluran akar (PSA).³³

Rumusan Masalah

Infeksi endodontik merupakan penyakit infeksi kronis derajat rendah, salah satunya akibat bakteri Gram-negatif *Porphyromonas endodontalis* yang dapat menginfeksi endotel vaskular. Pada inflamasi kronik terjadi peningkatan marker inflamatori sistemik, seperti *tumor necrosis factor-alfa* (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6),

dan hsCRP yang akan berpengaruh pada endotelium, monosit, dan platelet, yang memengaruhi proaterogenik dan berkontribusi secara tidak langsung pada proses aterogenesis atau pecahnya plak ateromatosa. Beberapa penelitian yang telah dilakukan dan *review* sistematis pada infeksi endodontik, menyatakan bahwa ada hubungan infeksi endodontik dengan PJK aterosklerosis. Namun, masih diperlukan penelitian longitudinal agar lebih prospektif dalam menentukan spesifisitas yang lebih besar untuk mengurangi efek penyakit sistemik.

Pada penderita PJK aterosklerosis (yang dalam penelitian ini disebut kasus), ataupun penyakit jantung yang tidak disebabkan oleh aterosklerosis (kontrol), sudah dilakukan tata laksana medis dan upaya preventif sekunder terhadap faktor-faktor risiko PJK. Namun, masih terdapat suatu *residual risk* yang masih cukup bermakna. Angka kesakitan dan kematian pada kasus ini masih sekitar 11% meskipun sudah dilakukan berbagai upaya perawatannya, tetapi masih tetap ada *residual risk*.

Oleh karena itu, masih diperlukan banyak pembuktian dan perlu dibangun suatu konstruksi hipotesis mengenai faktor infeksi endodontik serta respon inflamasinya yang mungkin ikut berperan pada mekanisme kejadian PJK seperti pada penyakit periodontal.

Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan latar belakang, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut.

Pertanyaan Umum:

Apakah infeksi endodontik (IE) merupakan faktor prediktor dari kejadian PJK aterosklerosis bersama dengan sitokin inflamatori, faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya?

Pertanyaan Khusus:

1. Apakah ada hubungan antara infeksi endodontik dan PJK aterosklerosis?
2. Apakah ada perbedaan kadar interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein* (hsCRP), dan *Tumor necrotizing factor- α* (TNF- α), sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek PJK

aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik?

3. Apakah ada perbedaan kadar interleukin 1β (IL- 1β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein* (hsCRP), dan *Tumor necrotizing factor- α* (TNF- α), sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok subjek kontrol?
4. Apakah ada perbedaan kadar interleukin 1β (IL- 1β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein* (hsCRP), dan *Tumor necrotizing factor- α* (TNF- α), sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok subjek kontrol tanpa infeksi endodontik?
5. Berapa besar kekuatan hubungan faktor risiko tradisional dan infeksi derajat rendah lainnya dalam kejadian PJK aterosklerosis?
6. Bagaimanakah model prediksi dari kejadian PJK berdasarkan variabel prediktor yang berhubungan?

Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Diketahui infeksi endodontik merupakan prediktor dari kejadian PJK arterosklerosis bersama dengan sitokin inflamatori, faktor risiko tradisional, dan infeksi kronis derajat rendah lainnya.

Tujuan Khusus

1. Diketahui hubungan infeksi endodontik dengan PJK aterosklerosis.
2. Diketahui perbedaan kadar interleukin 1β (IL- 1β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein* (hsCRP), dan *Tumor necrotizing factor- α* (TNF- α), sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik.

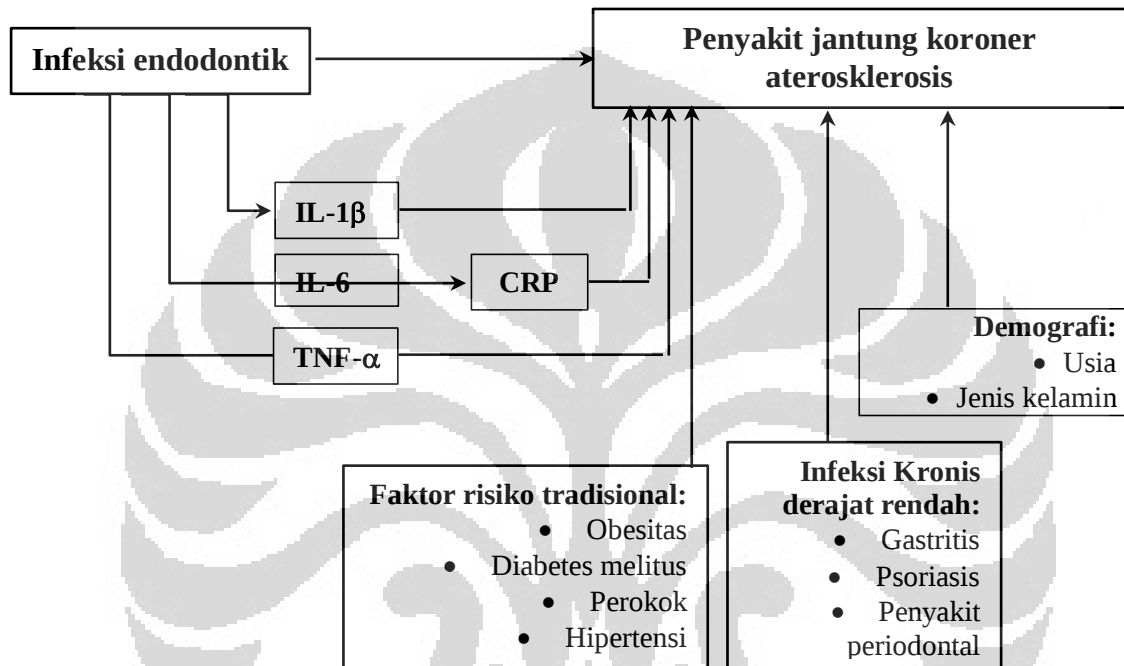
3. Diketahui perbedaan kadar interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, dan *Tumor necrotizing factor- α (TNF- α)*,
4. sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok subjek kontrol.
5. Diketahui perbedaan kadar interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, dan *Tumor necrotizing factor- α (TNF- α)*, sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok subjek kontrol tanpa infeksi endodontik.
6. Diketahui kekuatan hubungan faktor risiko tradisional dan infeksi derajat rendah lainnya dalam kejadian PJK aterosklerosis.
7. Diketahui model prediksi dari kejadian PJK berdasarkan variabel prediktor yang berhubungan.

Hubungan antara IE dan PJK hingga kini masih menjadi kontroversi. Hasil riset yang satu menyatakan tidak ada hubungan, sedangkan yang lain menyebutkan sebaliknya.

Penelitian yang sudah dilakukan pada umumnya menggunakan rancangan potong-silang. Berdasarkan tingkat *evidence based*, riset dengan rancangan potong-silang adalah yang paling lemah untuk menentukan nilai sebab akibat. Riset dengan rancangan kasus kontrol, lebih tinggi nilai sebab akibatnya, disusul riset dengan rancangan kohort, dan rancangan eksperimental. Berhubungan dengan kejadian itu, akan dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara periodotitis apikalis dan penyakit kardiovaskular aterosklerosis dan faktor-faktor lain yang mungkin menjadi faktor risiko PJK aterosklerosis dengan rancangan *case-control*. Diharapkan hasilnya akan lebih meningkatkan nilai sebab akibat antara infeksi endodontik dan PJK aterosklerosis

KERANGKA KONSEP

Kerangka konsep (Gambar 2) menunjukkan skema hubungan antara periodontitis apikalis dan PJK aterosklerosis melalui pelepasan sitokin inflamatori dalam darah dan pengaruh faktor tradisional serta efek infeksi kronis derajat rendah pada PJK aterosklerosis.



Gambar 2. Kerangka Konsep

Hipotesis

Hipotesis Mayor

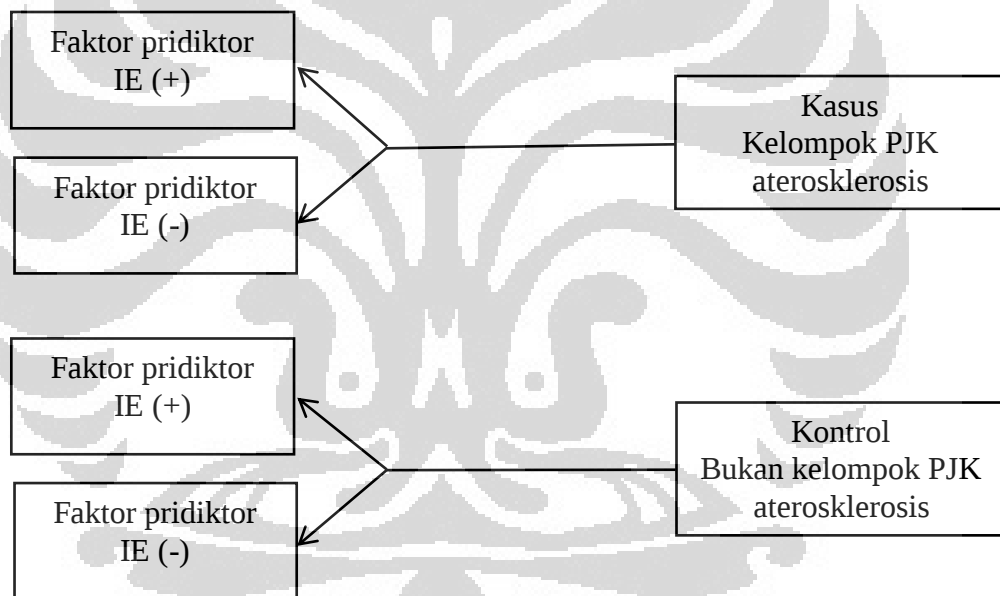
Infeksi endodontik (IE) merupakan faktor prediktor PJK aterosklerosis bersama dengan sitokin inflamatori, faktor risiko tradisional, dan infeksi kronis derajat rendah lainnya.

Hipotesis Minor

1. Ada hubungan antara infeksi endodontik dan PJK aterosklerosis.
2. Ada perbedaan kadar interleukin 1β (*IL-1 β*), interleukin 6 (*IL-6*), *high sensitive C-reactive protein* (*hsCRP*), dan *Tumor necrotizing factor- α* (*TNF- α*), sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik.
3. Ada perbedaan kadar *IL-1 β* interleukin 6 (*IL-6*), *high sensitive C-reactive protein* (*hsCRP*), dan *Tumor necrotizing factor- α* (*TNF- α*), sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol.
4. Ada perbedaan kadar *IL-1 β* interleukin 6 (*IL-6*), *high sensitive C-reactive protein* (*hsCRP*), dan *Tumor necrotizing factor- α* (*TNF- α*), sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik.
5. Ada hubungan antara faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya di satu pihak dan kejadian PJK arterosklerosis di pihak lain.
6. Infeksi endodontik dapat memprediksi kejadian PJK arterosklerosis bersama dengan sitokin inflamatori, faktor risiko tradisional, dan infeksi kronis derajat rendah lainnya.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan rancangan kasus-kelola (*case-control*), dengan mengamati infeksi endodontik (IE) pada penderita PJK aterosklerosis. Subjek, usia $\pm$ 40–60 tahun, dilihat keadaan gigi-geliginya, terutama jaringan periapikal, dan jaringan periodontal, dicatat faktor-faktor tradisional penyebab PJK serta diukur kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *C-reactive Protein (CRP)*, *Tumor necrotizing factor- α (TNF- α)*, di dalam darah. Dicatat juga infeksi kronis derajat rendah lainnya, seperti gastritis, psoriasis, dan periodontitis. Hasil pengamatan dibandingkan dengan kontrol, yaitu individu dengan usia dan jenis kelamin yang sama, tanpa PJK aterosklerosis, dan dianalisis untuk melihat hubungan antara infeksi endodontik (IE) dan PJK serta faktor-faktor lain yang ikut berperan (Gambar 3 dan 4).



Gambar 3. Skema dasar studi kasus-kontrol. Penelitian ini dimulai dengan mengidentifikasi subjek dengan efek (kelompok PJK aterosklerosis), dan mencari subjek yang tidak mengalami efek (kelompok bukan PJK aterosklerosis) sebagai kontrol. Faktor risiko infeksi endodontik (IE) atau tanpa IE ditelusuri secara retrospektif pada kedua kelompok, kemudian dibandingkan.

		Sakit		
		PJK + (Kasus)	PJK – (Kontrol)	
Terpapa	PA + Faktor risiko (+)	a	b	a + b
	PA – Faktor risiko (-)	c	d	c + d
		a + c	b + d	

$$Odds\ ratio = \frac{\text{Insidensi paparan pada kelompok kasus}}{\text{Insidensi paparan pada kelompok kontrol}} = \frac{a \times d}{c \times b}$$

Gambar 4. Gambar tabel 2x2 menunjukkan hasil pengamatan pada studi kasus-kontrol (tanpa *matching*) dan rumus perhitungan risiko relatif yang dinyatakan dalam rasio *odds* (OR).

Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSJPDHK, Jalan Let. Jend. S. Parman Kav.87 Slipi Jakarta 11420. Rumah sakit khusus ini menjadi pusat rujukan nasional untuk penanganan penyakit jantung dan pembuluh darah (kardiovaskular). Subjek penelitian adalah pasien yang didiagnosis mengidap PJK sebagai kasus. Sebagai kontrol pembandingnya adalah subjek yang bukan penderita PJK dengan ketiadaan obstruksi.

Waktu Penelitian

Penelitian ini dimulai sejak penerbitan surat persetujuan etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian RSJPDHK, Kementerian Kesehatan Nomor: LB.02.01/VII/ KEP. 052 2017 pada tanggal 13 November 2017. Kemudian diperpanjang dengan surat No: LB 01.02 /VII / KEP 03 201709 052/VII/2018 (Lampiran 1).

Populasi dan Sampel

Populasi

Populasi penelitian ini adalah pasien yang datang berobat ke RSJPDHK.

Subjek

Semua subjek penelitian yang sesuai dengan kriteria kasus dan kontrol, sudah diinformasikan penjelasan tentang protokol penelitian, dan memberikan

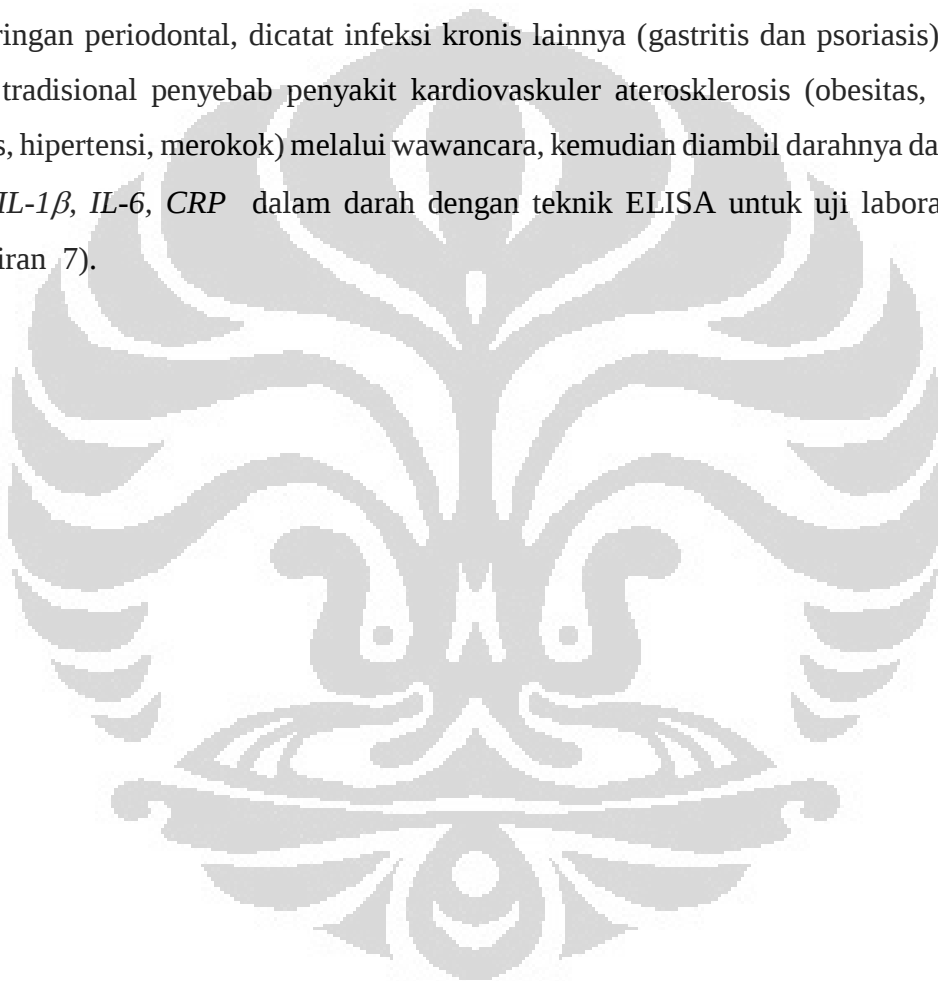
persetujuan dalam lembar persetujuan (Lampiran 2). Subjek (kasus) pasien RSJPDHK yang didiagnosis mengidap PJK yang akan menjalani bedah “*CABG*”, dan yang datang ke poli gigi RSJPDHK. Sebagai kontrol adalah pasien yang tidak mempunyai riwayat arterosklerosis. Baik kasus maupun kontrol bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani persetujuan setelah diberi penjelasan (*informed consent*) (Lampiran 3).

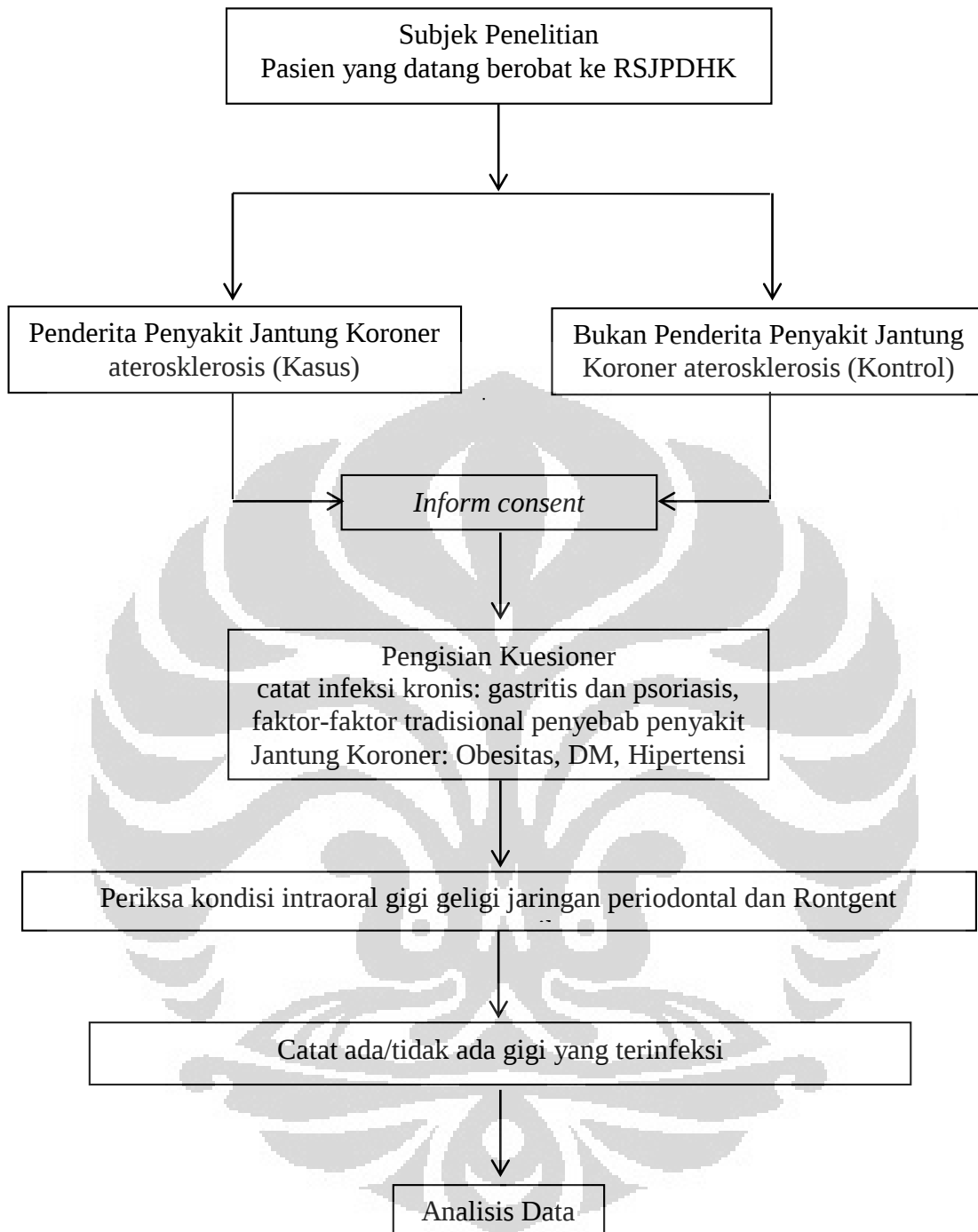
Sampel

Sampel dibagi dua berdasarkan uji yang akan dilakukan. Sampel uji klinis adalah subjek penderita PJK aterosklerosis dan tanpa PJK, infeksi endodontik. Sampel uji laboratorium adalah serum darah subjek penelitian baik kasus maupun kontrol.

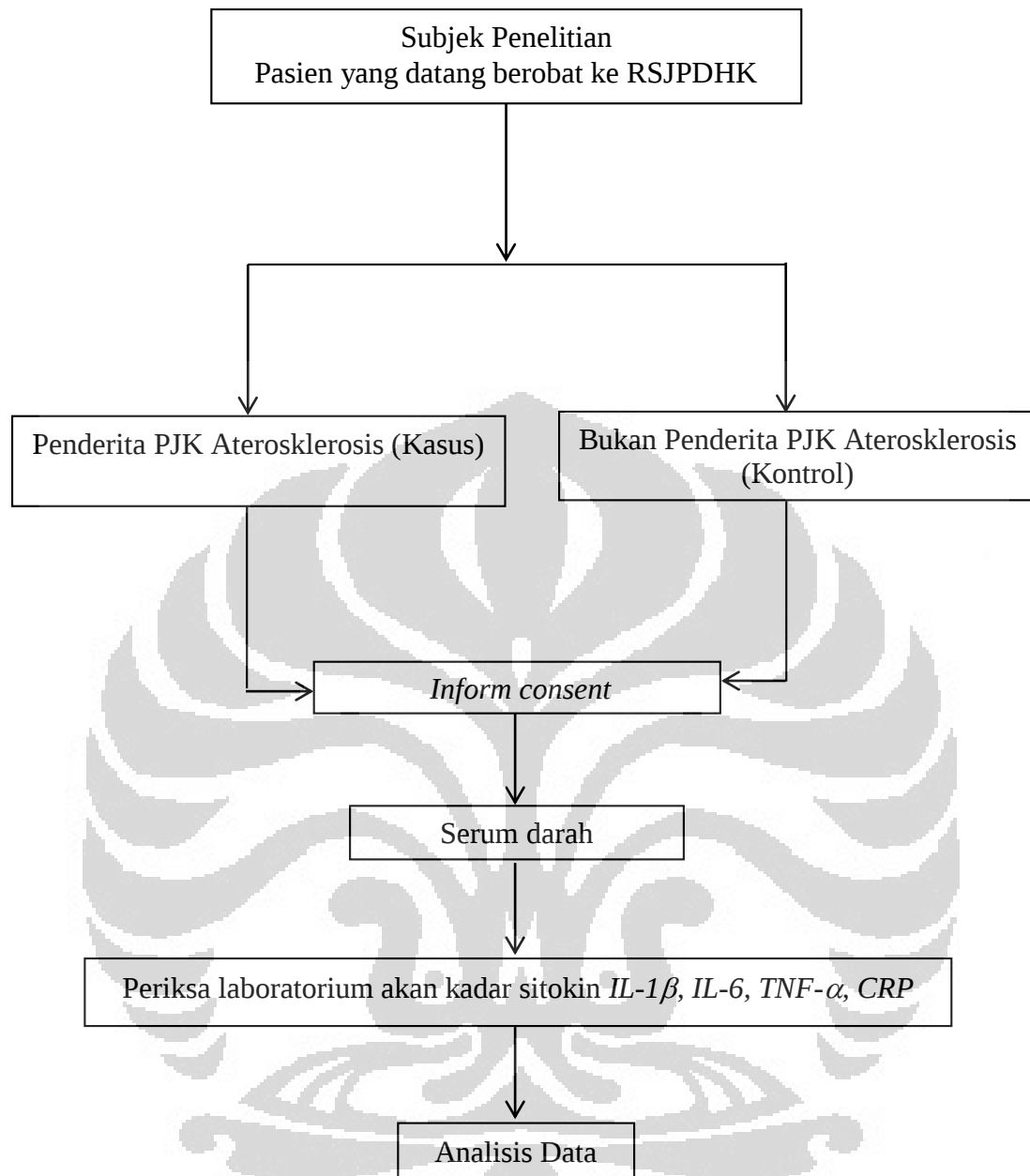
Alur Penelitian

Alur kerja penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 5 dan 6 Kasus pada penelitian ini adalah subjek yang didiagnosis menderita PJK oleh dokter ahli jantung dan akan dilakukan bedah jantung *by-pass* berdasarkan *angiogram CT scan*. Sebagai anggota kelompok kontrol adalah subjek yang datang ke rumah sakit dengan nyeri dada, tetapi dalam pemeriksaan dengan *CT scan*, angiogramnya tidak menunjukkan adanya sumbatan. Baik subjek untuk kasus maupun untuk kontrol diperiksa keadaan gigi-geligi dan jaringan periodontal, dicatat infeksi kronis lainnya (gastritis dan psoriasis), faktor-faktor tradisional penyebab penyakit kardiovaskuler aterosklerosis (obesitas, diabetes melitus, hipertensi, merokok) melalui wawancara, kemudian diambil darahnya dan diukur kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *CRP* dalam darah dengan teknik ELISA untuk uji laboratorisnya (Lampiran 7).

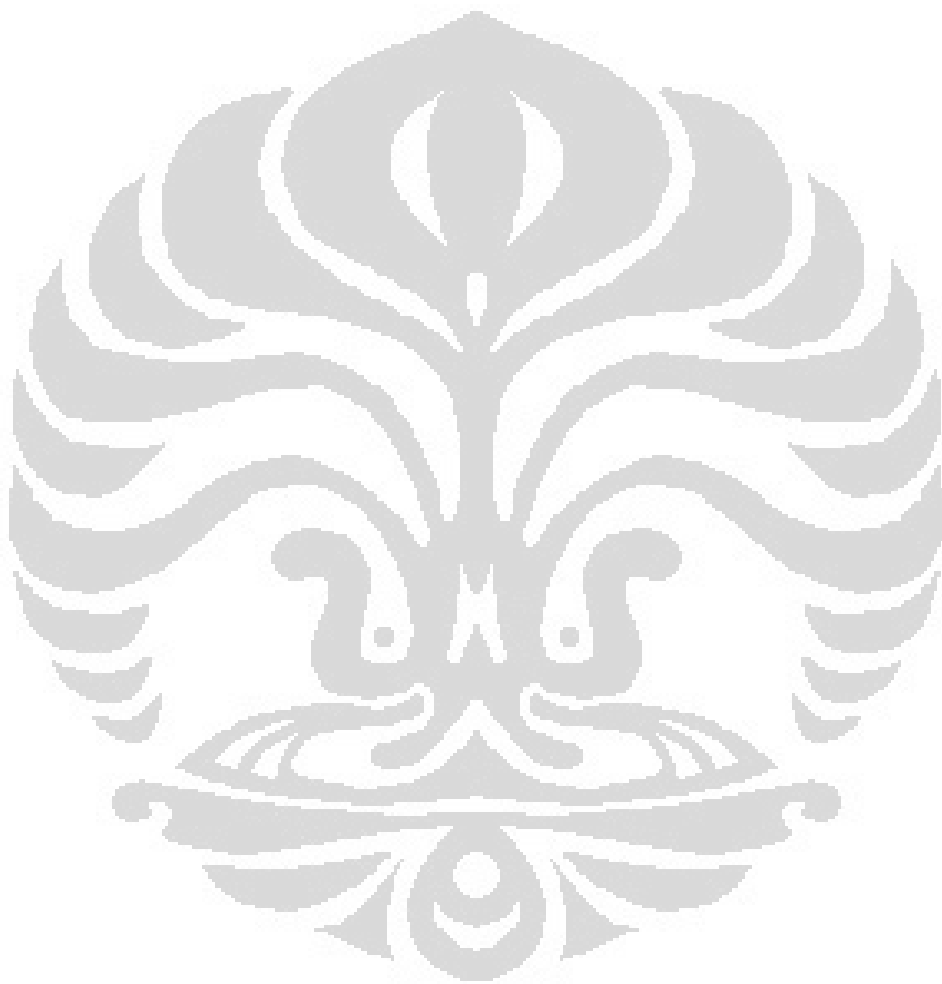




Gambar 5. Alur kerja penelitian uji klinis.



Gambar 6. Alur kerja penelitian uji laboratri



RINGKASAN HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian epidemiologi klinik ini diawali dengan seleksi awal yang dilakukan adalah pemilihan subjek sebagai kasus yang mempunyai PJK aterosklerosis dan subjek sebagai kontrol yang bukan penderita PJK aterosklerosis. Semua penderita yang datang berobat ke RSJPDHK, yang akan dioperasi jantung, harus melalui pemeriksaan intraoral terlebih dahulu. Apakah kondisi rongga mulutnya sudah bebas dari infeksi yang dapat memberikan risiko, pada saat dan setelah operasi. Dari rekam medis pada seleksi awal, ditentukan anggota kasus dan anggota kontrol. Pada rekam medis sebagai kasus, tertulis keterangan tentang obstruksi pada jantungnya berikut dengan hasil angiografi *ct-scan* jantung. Sementara itu, pada rekam medis sebagai kontrol juga tertulis bahwa tidak ada obstruksi atau *normal coronary arteries*.

Dicatat semua informasi akan faktor risiko lain dan semua pertanyaan penelitian. Pemeriksaan intraoral dan semua gigi-geliginya, juga dicatat dalam rekam medis subjek. Penentuan Infeksi Endodontik (IE), selain dari pemeriksaan oral, juga dilakukan pemeriksaan tambahan melalui rongent panoramik. Setelah itu, subjek diambil darahnya untuk dilakukan pemeriksaan darah laboratorium sebagai penelitian melalui uji laboratoriumnya. Pemeriksaan ini untuk mengambil data kadar sitokin pro inflamatorinya, yaitu IL-1 β , IL-6, C-reactive protein dan TNF- α .

Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk mengetahui gambaran dan distribusi dari kedua variabel, yaitu variabel independen dan variabel dependen. Bentuknya bergantung pada jenis datanya. Untuk data numerik, digunakan nilai *mean* (rata-rata), median, standar deviasi, minimum dan maksimum. Sementara itu, untuk data kategorik, digunakan nilai frekuensi dan proporsi pada tiap-tiap kelompok. Berikut ini disajikan gambaran sitokin inflamatori pada kelompok PJK aterosklerosis dan kontrol.

Tabel 1. Gambaran Sitokin Inflamatori pada Kelompok PJK Aterosklerosis dan Kontrol

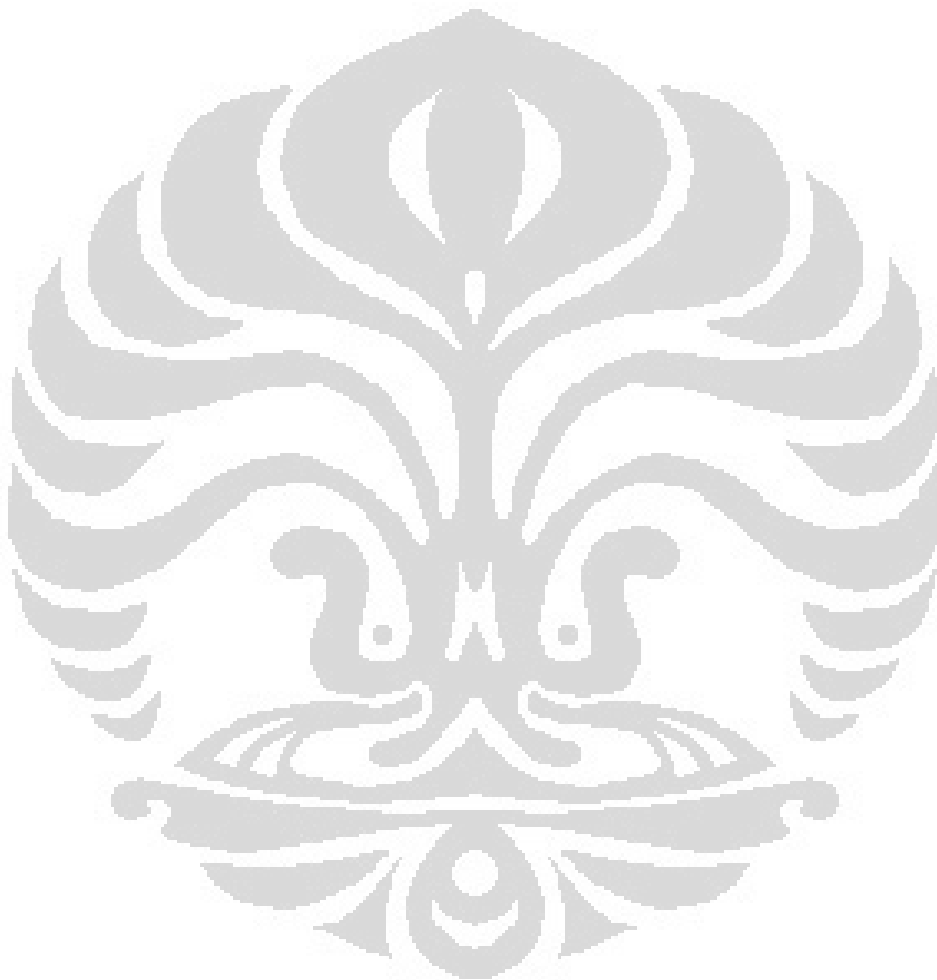
Sitokin Inflamatori	PJK Aterosklerosis		Kontrol	
	IE (+)	IE (-)	IE (+)	IE (-)
<i>IL-1β</i>				
Mean $\pm$ SD	198,33 $\pm$ 113,02	182,28 $\pm$ 103,20	109,68 $\pm$ 62,54	172,27 $\pm$ 104,67
Median	164,30	125,05	125,40	140,60
Min – Maks	103,40 – 597,00	109,40 – 421,50	6,40 – 175,40	6,86 – 473,75
<i>IL-6</i>				
Mean $\pm$ SD	4,17 $\pm$ 5,45	4,16 $\pm$ 3,20	5,25 $\pm$ 5,62	5,06 $\pm$ 4,08
Median	2,50	3,30	3,05	3,35
Min – Maks	1,50 – 30,40	1,50 – 15,00	1,50 – 28,40	1,50 – 15,80
<i>hs-CRP</i>				
Mean $\pm$ SD	5,83 $\pm$ 12,36	2,98 $\pm$ 3,35	2,73 $\pm$ 2,86	2,74 $\pm$ 3,21
Median	1,70	2,00	1,80	1,85
Min – Maks	0,30 – 63,20	0,00 – 11,70	0,30 – 9,90	0,12 – 16,40
<i>TNF-α</i>				
Mean $\pm$ SD	49,32 $\pm$ 22,67	41,22 $\pm$ 19,08	39,47 $\pm$ 18,07	34,28 $\pm$ 16,64
Median	45,12	41,03	33,73	30,94
Min – Maks	14,04 – 91,69	14,55 – 79,54	15,60 – 66,70	14,04 – 64,09

PJK aterosklerosis = Kasus; Kontrol = bukan PJK aterosklerosis

IE (+) : mempunyai/terdapat infeksi endodontik

IE (-) : tidak terdapat infeksi endodontik

Berdasarkan Tabel 1 ini dapat dilihat bahwa nilai rerata dari kadar sitokin inflamatori, yaitu IL-1 β , hs-CRP dan TNF- α , cenderung lebih tinggi pada kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik (IE+ & PJK+) dibandingkan kelompok lainnya, kecuali rerata kadar IL-6. Namun, jika dilihat dari nilai median, hanya kadar IL-1 β dan TNF- α yang cenderung lebih tinggi pada kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik (IE+ & PJK+) dibandingkan kelompok lainnya.



Di bawah ini disajikan distribusi responden berdasarkan faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya pada kelompok PJK aterosklerosis dan kontrol.

Tabel 2 Distribusi Responden berdasarkan Faktor Risiko Tradisional dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya pada Kelompok PJK Aterosklerosis dan Kontrol

Faktor Risiko	PJK Aterosklerosis		Kontrol		Total	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Infeksi Endodontik						
Ada	39	66,1	13	33,3	52	53,1
Tidak ada	20	33,9	26	66,7	46	46,9
Total	59	100	39	100	98	100
Umur						
≥54,5 Tahun	49	71,0	18	33,3	67	54,5
<54,5 Tahun	20	29,0	36	66,7	56	45,5
Total	69	100	54	100	123	100
Jenis Kelamin						
Laki-laki	45	65,2	27	50,0	72	58,5
Perempuan	24	34,8	27	50,0	51	41,5
Total	69	100	54	100	123	100
Diabetes Melitus						
Ada	29	42,6	4	7,5	33	27,3
Tidak ada	39	57,4	49	92,5	88	72,7
Total	68	100	53	100	121	100
Hipertensi						
Ada	29	42,6	8	15,1	37	30,6
Tidak ada	39	57,4	45	84,9	84	69,4
Total	68	100	53	100	121	100
Obesitas						
Ada	2	2,9	0	0,0	2	1,7
Tidak ada	66	97,1	53	100	119	98,3
Total	68	100	53	100	121	100
Merokok						
Ada	24	35,3	12	22,6	36	29,8
Tidak ada	44	64,7	41	77,4	85	70,2
Total	68	100	53	100	121	100
Periodontitis						
Ada	3	4,3	1	1,9	4	3,3
Tidak ada	66	95,7	53	98,1	119	96,7
Total	69	100	54	100	123	100

Faktor Risiko	PJK Aterosklerosis		Kontrol		Total	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Gastritis						
Ada	3	4,3	4	7,4	7	5,7
Tidak ada	66	95,7	50	92,6	116	94,3
Total	69	100	54	100	123	100
Psoriasis						
Ada	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tidak ada	69	100	54	100	123	100
Total	69	100	54	100	123	100

* data missing 1 PJK, 25 IE

** *f* : frekuensi

Berdasarkan Tabel 2, dapat diketahui bahwa proporsi responden yang mengalami infeksi endodontik pada kelompok PJK aterosklerosis (66,1%) lebih besar daripada kelompok kontrol (33,3%). Proporsi responden yang berumur di atas 54,5 tahun pada kelompok PJK aterosklerosis (71,0%) lebih besar daripada kelompok kontrol (33,3%). Sebagian besar responden berjenis kelamin laki-laki baik pada kelompok PJK aterosklerosis (65,2%) maupun kelompok kontrol (50,05%).

Proporsi responden dengan diabetes melitus pada kelompok PJK aterosklerosis (42,6%) lebih besar daripada kelompok kontrol (7,5%). Proporsi responden dengan hipertensi pada kelompok PJK aterosklerosis (42,6%) lebih besar daripada kelompok kontrol (15,1%). Mayoritas responden tidak menderita obesitas baik pada kelompok PJK aterosklerosis (97,1%) maupun kelompok kontrol (100%).

Proporsi responden yang merokok pada kelompok PJK aterosklerosis (35,3%) lebih besar daripada kelompok kontrol (22,6%). Mayoritas responden tidak menderita periodontitis baik pada kelompok PJK aterosklerosis (95,7%) maupun kelompok kontrol (98,1%). Begitu pun gastritis, mayoritas responden tidak menderita gastritis baik pada kelompok PJK aterosklerosis (95,7%) maupun kelompok kontrol (92,6%). Tidak ada responden yang menderita psoriasis.

Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan antarvariabel penelitian (independen dan dependen), yaitu hubungan antara infeksi endodontik, sitokin inflamatori, faktor risiko tradisional, dan infeksi kronis derajat rendah lainnya di satu pihak dan kejadian PJK aterosklerosis di pihak lain. Sebelumnya, dilakukan uji beda terlebih dahulu dari kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *hs-CRP*, dan *TNF- α* sebagai sitokin inflamatori antarkelompok. Dalam penelitian ini, uji normalitas telah dilakukan pada tiap-tiap variabel sitokin inflamatori. Uji normalitas yang digunakan adalah uji Kolmogorov-Smirnov.

Tabel 3. Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kelompok tanpa IE (sel c)

Sitokin Inflamatori	IE+ & PJK+ (sel a)	IE- & PJK+ (sel c)	<i>p-value</i>
<i>IL-1β</i>			
Median	164,30	125,05	0,509
(Min – Maks)	(103,40 – 597,00)	(109,40 – 421,50)	
<i>IL-6</i>			
Median	2,50	3,30	0,169
(Min – Maks)	(1,50 – 30,40)	(1,50 – 15,00)	
<i>hs-CRP</i>			
Median	1,70	2,00	0,669
(Min – Maks)	(0,30 – 63,20)	(0,00 – 11,70)	
<i>TNF-α</i>			
Mean $\pm$ SD	49,32 $\pm$ 22,67	41,22 $\pm$ 19,08	0,240

* ada hubungan signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 3 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dari kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *TNF- α* , dan *hs-CRP* sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik ($p > 0,05$).

Selanjutnya, dilakukan uji beda kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *hs-CRP*, dan *TNF- α* sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol. Hasilnya tertera dalam Tabel 4 di bawah ini.

Tabel 4 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kelompok Kontrol (sel b+d)

Sitokin Inflamatori	IE+ & PJK+ (sel a)	PJK- (sel b+d)	<i>p-value</i>
<i>IL-1β</i>			
Median	164,30	131,30	0,127
(Min – Maks)	(103,40 – 597,00)	(6,40 – 473,75)	
<i>IL-6</i>			
Median	2,50	3,10	0,055
(Min – Maks)	(1,50 – 30,40)	(1,50 – 28,40)	
<i>hs-CRP</i>			
Median	1,70	1,80	0,531
(Min – Maks)	(0,30 – 63,20)	(0,12 – 16,40)	
<i>TNF-α</i>			
Mean $\pm$ SD	49,32 $\pm$ 22,67	36,81 $\pm$ 17,58	0,025*

* ada hubungan signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 4 menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna dari kadar *TNF- α* sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Namun, tidak ada perbedaan bermakna dari kadar *IL-1 β* , *IL-6*, dan *hs-CRP* sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol ($p > 0,05$).

Selanjutnya, dilakukan uji beda kadar *IL-1 β* , *IL-6*, *hs-CRP*, dan *TNF- α* sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik. Dalam Tabel 5.6 dapat dibaca hasilnya.

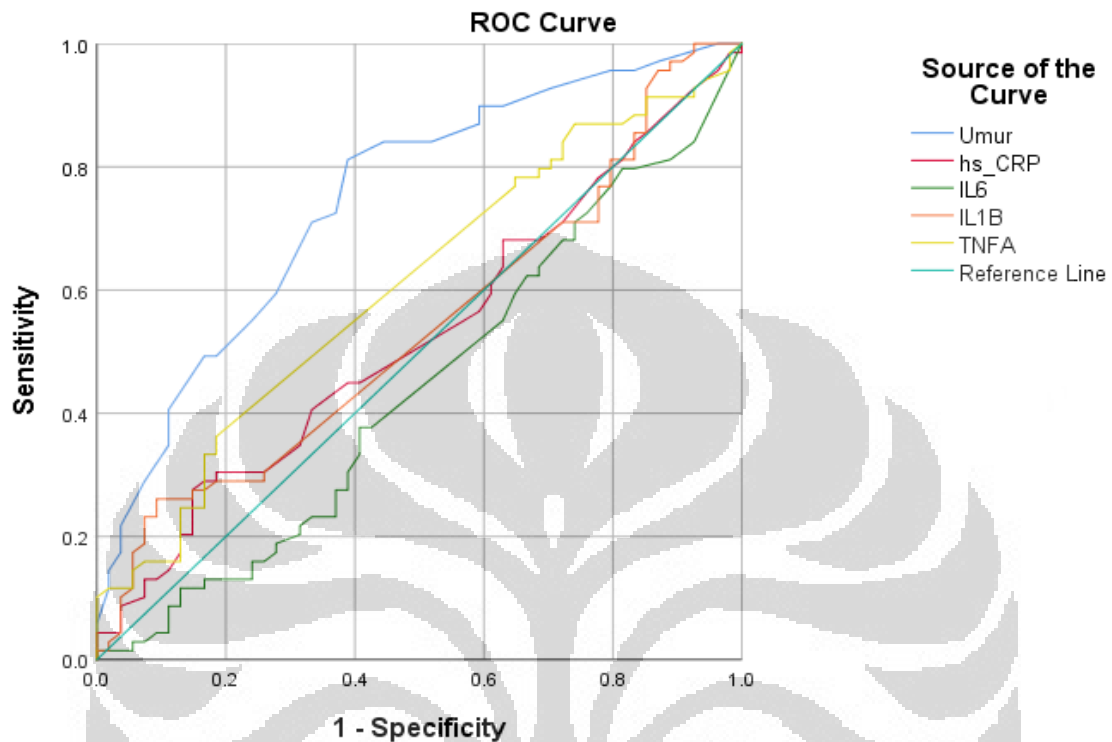
Tabel 5 Perbedaan Kadar Sitokin Inflamatori antara Kelompok PJK Aterosklerosis dengan IE (sel a) dan Kelompok Kontrol tanpa IE (sel d)

Sitokin Inflamatori	IE+ & PJK+ (sel a)	IE- & PJK- (sel d)	<i>p-value</i>
<i>IL-1β</i>			
Median	164,30	140,60	0,498
(Min – Maks)	(103,40 – 597,00)	(6,86 – 473,75)	
<i>IL-6</i>			
Median	2,50	3,35	0,062
(Min – Maks)	(1,50 – 30,40)	(1,50 – 15,80)	
<i>hs-CRP</i>			
Median	1,70	1,85	0,602
(Min – Maks)	(0,30 – 63,20)	(0,12 – 16,40)	
<i>TNF-α</i>			
Mean $\pm$ SD	49,32 $\pm$ 22,67	34,28 $\pm$ 16,64	0,019*

* ada hubungan signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 5 menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna dari kadar *TNF- α* sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik ($p < 0,05$). Namun, tidak ada perbedaan bermakna dari kadar *IL-1 β* , *IL-6*, dan *hs-CRP* sebagai sitokin inflamatori antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi

Selanjutnya, variabel sitokin inflamatori yang berskala rasio dikategorikan berdasarkan nilai *cut-of point* dari kurva ROC. Nilai itu dapat dilihat pada grafik berikut.



Gambar 7. Kurva ROC dari Sitokin Inflamatori

Uji *Chi-Square* digunakan untuk mengetahui hubungan antara infeksi endodontik, sitokin inflamatori, faktor risiko tradisional, dan infeksi kronis derajat rendah lainnya di satu pihak dan kejadian PJK aterosklerosis. Hasil uji statistik dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 6. Hubungan antara Infeksi Endodontik, Sitokin Inflamatori, Faktor Risiko Tradisional, dan Infeksi Kronis Derajat Rendah lainnya dan Kejadian PJK Aterosklerosis

Faktor Risiko	PJK Aterosklerosis		Kontrol		Total		p-value	OR 95% CI (Lower-Upper)
	f	%	f	%	f	%		
Infeksi Endodontik								
Ada	39	66,1	13	33,3	52	53,1	0,003*	3,9 (1,7-9,2)
Tidak ada	20	33,9	26	66,7	46	46,9		
Total	59	100	39	100	98	100		
IL-1β								
≥131,75	21	30,4	14	25,9	35	28,5	0,727	1,3 (0,6-2,8)
<131,75	48	69,6	40	74,1	88	71,5		
Total	69	100	54	100	123	100		
IL-6								
≥3,05	38	55,1	34	63,0	72	58,5	0,486	0,7 (0,3-1,5)
<3,05	31	44,9	20	37,0	51	41,5		
Total	69	100	54	100	123	100		
hs-CRP								
≥2,15	30	43,5	20	37,0	50	40,7	0,591	1,3 (0,6-2,7)
<2,15	39	56,5	34	63,0	73	59,3		
Total	69	100	54	100	123	100		
TNF-α								
≥38,285	54	78,3	35	64,8	89	72,4	0,147	1,9 (0,9-4,4)
<38,285	15	21,7	19	35,2	34	27,6		
Total	69	100	54	100	123	100		
Umur								
≥54,5 Tahun	49	71,0	18	33,3	67	54,5	<0,001*	4,9 (2,3-10,6)
<54,5 Tahun	20	29,0	36	66,7	56	45,5		
Total	69	100	54	100	123	100		
Jenis Kelamin								
Laki-laki	45	65,2	27	50,0	72	58,5	0,130	1,9 (0,9-3,9)
Perempuan	24	34,8	27	50,0	51	41,5		
Total	69	100	54	100	123	100		
Diabetes Melitus								
Ada	29	42,6	4	7,5	33	27,3	<0,001*	9,1 (3,0-28,1)
Tidak ada	39	57,4	49	92,5	88	72,7		

Faktor Risiko	PJK Aterosklerosis		Kontrol		Total		<i>p-value</i>	OR 95% CI (Lower-Upper)
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%		
Total	68	100	53	100	121	100		
Hipertensi								
Ada	29	42,6	8	15,1	37	30,6	0,002*	4,2 (1,7-10,2)
Tidak ada	39	57,4	45	84,9	84	69,4		
Total	68	100	53	100	121	100		
Obesitas								
Ada	2	2,9	0	0,0	2	1,7	0,504	1,8 (1,5-2,1)
Tidak ada	66	97,1	53	100	119	98,3		
Total	68	100	53	100	121	100		
Merokok								
Ada	24	35,3	12	22,6	36	29,8	0,190	1,9 (0,8-4,2)
Tidak ada	44	64,7	41	77,4	85	70,2		
Total	68	100	53	100	121	100		
Periodontitis								
Ada	3	4,3	1	1,9	4	3,3	0,630	2,4 (0,2-23,8)
Tidak ada	66	95,7	53	98,1	119	96,7		
Total	69	100	54	100	123	100		
Gastritis								
Ada	3	4,3	4	7,4	7	5,7	0,698	0,6 (0,1-2,7)
Tidak ada	66	95,7	50	92,6	116	94,3		
Total	69	100	54	100	123	100		
Psoriasis								
Ada	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-
Tidak ada	69	100	54	100	123	100		
Total	69	100	54	100	123	100		

*ada hubungan signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan Tabel 6, dapat diketahui bahwa sebagian besar responden (66,1%) pada kelompok PJK aterosklerosis mengalami infeksi endodontik dan proporsinya lebih besar daripada proporsi pada kelompok kontrol (33,3%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa ada hubungan antara infeksi endodontik dan PJK aterosklerosis ($p < 0,05$). Penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,9 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik. Namun, tidak ada hubungan

antara *IL-1 β* , *IL-6*, *hs-CRP*, dan *TNF- α* sebagai sitokin inflamatori dan PJK aterosklerosis ($p>0,05$).

Mayoritas penderita PJK aterosklerosis berumur di atas 54,5 tahun (71,0%) dan berjenis kelamin laki-laki (65,2%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa ada hubungan antara umur dan PJK aterosklerosis ($p<0,05$). Penderita yang berumur di atas 54,5 tahun 4,9 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang berumur di bawah 54,5 tahun. Namun, tidak ada hubungan antara jenis kelamin dan PJK aterosklerosis ($p>0,05$).

Proporsi responden dengan diabetes melitus pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar (42,6%) daripada kelompok kontrol (7,5%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa ada hubungan antara diabetes melitus dan PJK aterosklerosis ($p<0,05$). Penderita diabetes melitus 9,1 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak diabetes melitus.

Proporsi responden dengan hipertensi pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar (42,6%) daripada kelompok kontrol (15,1%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa ada hubungan antara hipertensi dan PJK aterosklerosis ($p<0,05$). Penderita hipertensi 4,2 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak hipertensi.

Mayoritas penderita tidak menderita obesitas baik pada kelompok PJK aterosklerosis (97,1%) maupun kelompok kontrol (100%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara obesitas dan PJK aterosklerosis ($p>0,05$). Proporsi penderita yang merokok pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar (35,3%) daripada kelompok kontrol (22,6%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara merokok dan PJK aterosklerosis ($p>0,05$).

Mayoritas penderita tidak menderita periodontitis baik pada kelompok PJK aterosklerosis (95,7%) maupun kelompok kontrol (98,1%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara periodontitis dan PJK aterosklerosis ($p>0,05$). Mayoritas penderita tidak menderita gastritis baik pada kelompok PJK aterosklerosis (95,7%) maupun kelompok kontrol (92,6%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan

antara gastritis dan PJK aterosklerosis ($p>0,05$). Tidak ada penderita yang menderita psoriasis baik pada kelompok PJK aterosklerosis maupun kelompok kontrol.

Hasil penelitian ini menjawab pertanyaan penelitian nomor 1 bahwa ada hubungan signifikan antara infeksi endodontik dan PJK aterosklerosis ($p=0,003$). Penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,9 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik (Tabel 7).

Keadaan tersebut sesuai dengan banyaknya penelitian baik secara potong-silang maupun kasus kontrol. Pengumpulan data sejak 1919, dari 86 studi yang diidentifikasi, dengan 58 artikel yang relevan, menunjukkan kejadian yang sama, yaitu ada hubungan antara IE dan PJK aterosklerosis. Walaupun hubungan sebab akibat tidak dapat ditentukan karena parameter prediksi kasus dan kontrol dalam populasi yang diambil sulit, dengan faktor-faktor pengganggu lainnya tidak dikesampingkan.^{50,51} Gomesh dkk., menyatakan bahwa infeksi pada gigi merupakan prediktor independen untuk PJK dalam penelitian di *Baltimore Longitudinal Study of Aging*.³²

Penelitian ini dilakukan dengan melihat peran peradangan pada vaskular PJK. Seperti pada ulasan mengenai peradangan dan antiperadangan pada PJK, yang merupakan patologi inflamasi dengan melibatkan ineterleukin (IL) seperti IL-1 β , IL-6, CRP sebagai produksi protein fase akut, dan TNF- α .⁵²

Penelitian dalam bidang diagnostik dengan melibatkan sitokin sangat ideal pada masa mendatang. Pencarian *cutt-off* sitokin untuk membantu dalam diagnosis kondisi tertentu belum banyak dilakukan. Selama ini banyak studi yang hanya mencari korelasi antara sitokin dan keadaan penyakit tanpa mengevaluasi *cut-off* klinis spesifik. Itu disebabkan oleh sitokin yang terlibat dalam berbagai keadaan penyakit dan bergantung pada berbagai jalur.²²

Cara yang lazim mengevaluasi keakuratan diagnosis biomarker individu adalah dengan menggunakan *receiver operating characteristics analysis* (ROC analysis). Jenis analisis ini melalui nilai sensitivitas dan spesifisitas, yang ditetapkan dengan mengidentifikasi titik pada kurva ROC dengan sensitivitas dan spesivisitas tertinggi, untuk kemampuan diskriminatif diagnostik maksimum.⁵³ Masih terbatas jumlah penelitian yang menyelidiki keefektifan *cutoff* sitokin tertentu sebagai alat diagnostik; penelitian ini juga terbatas, maka penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk mempersempit rentang diagnostik.

Hasil uji normalitas akan sitokin IL-1 β , IL-6, hsCRP, dan TNF- α , ditemukan hanya pada sitokin TNF- α yang terdistribusi normal dengan nilai $p=0,200$ ($p>0,05$). Selain itu, pada sitokin IL-1 β , IL-6, hsCRP terlihat sebaran data tidak normal $p <0,05$. (Tabel 5.3)

Antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endontik dan tanpa infeksi endodontik tidak ada perbedaan kadar sitokin IL-1 β ($p=0,509$), IL-6 ($p=0,169$), hsCRP ($p=0,669$) dan TNF- α ($p=0,240$).

Hasil penelitian ini menjawab pertanyaan penelitian nomor 2 bahwa tidak ada perbedaan bermakna kadar IL-1 β , IL-6, hsCRP dan TNF- α sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik.

Ada perbedaan bermakna pada kadar TNF- α antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol ($p=0,019$). Namun, tidak ada perbedaan bermakna pada kadar IL-1 β ($p=0,498$), IL-6 ($p=0,062$), dan hs-CRP ($p=0,602$) antara kelompok PJK aterosklerosis dengan infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik (keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p>0,05$).

Hasil penelitian ini menjawab pertanyaan penelitian nomor 4 bahwa ada perbedaan bermakna pada kadar TNF- α sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik. Namun, tidak ada perbedaan bermakna pada kadar IL-1 β , IL-6, dan hsCRP sebagai sitokin inflamatori di dalam darah antara kelompok subjek PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik.

Untuk menjawab pertanyaan penelitian nomor 5, berikut ini dibahas hubungan antara tiap-tiap faktor risiko tradisional dan infeksi kronis derajat rendah lainnya dan kejadian PJK aterosklerosis.

Hubungan Umur dengan PJK Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas penderita PJK aterosklerosis berumur di atas 54,5 tahun. Keputusan hipotesis yaitu H_0 ditolak, dengan nilai $p<0,05$. Umur berhubungan signifikan dengan PJK aterosklerosis ($p<0,001$). Penderita yang berumur di

atas 54,5 tahun 4,9 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang berumur di bawah 54,5 tahun (Tabel 7).

Seperti pada penelitian longitudinal yang dilakukan oleh Gomes dkk., ditemukan bahwa usia di atas 60 tahun yang mempunyai infeksi endodontik merupakan prediktor yang independen.³² Namun, Caplan dkk. terdapat pembuktian yang berbeda pada penelitannya. Hubungan signifikan justru terutama pada usia yang lebih muda.¹⁸ Pasqualini dkk., pria berusia di bawah 50 tahun merupakan faktor risiko yang signifikan akan kematian mendadak akibat PJK.^{19,30} Hal yang sama dikatakan oleh Egred M., dkk kejadian PJK pada paruh baya pun menunjukkan kesehatan rongga mulut yang lebih buruk.⁵⁴ Oleh karena itu, lebih penting untuk merawat dan mengendalikan faktor risiko lain apa pun yang dimiliki karena kejadian PJK aterosklerosis dapat menimpa segala usia.

Penelitian yang menghubungkan usia dan PJK aterosklerosis di Indonesia pun memberikan hasil yang serupa. Seperti pada penelitian yang telah dilakukan oleh Marleni dan Alhabib di RSI Siti Khadijah Palembang, penderita PJK lebih banyak terjadi pada kelompok umur >45 tahun.⁵⁵ Sebagian besar subjek penelitian berumur 46–65 tahun, pada saat dilakukan penelitian (84,2%), dibandingkan berusia 26–45 tahun (15,8%) (Monica dkk., 2019).⁵⁶

Hubungan Jenis Kelamin dengan PJK Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas penderita PJK aterosklerosis berjenis kelamin laki-laki. Temuan itu sejalan dengan penelitian Muthmainnah yang menyatakan bahwa jenis kelamin laki-laki menunjukkan persentase tertinggi, yaitu 53,4 % (63 orang), sedangkan yang berjenis kelamin perempuan hanya 44,6% (55 orang) dan, dalam penelitian ini, ditemukan bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin dan PJK aterosklerosis

Hubungan Diabetes Melitus dengan PJK Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi responden dengan diabetes melitus pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar daripada kelompok kontrol. Keputusan hipotesis yaitu H_0 ditolak, dengan nilai $p < 0,05$. Diabetes melitus berhubungan signifikan dengan PJK aterosklerosis ($p < 0,001$). Penderita diabetes melitus 9,1 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak menderita diabetes melitus.

Hubungan Hipertensi dengan PJK Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi responden dengan hipertensi pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar daripada kelompok kontrol. Hipertensi berhubungan signifikan dengan PJK aterosklerosis ($p = 0,002$). Penderita hipertensi 4,2 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak menderita hipertensi.

Hipertensi berkorelasi dan merupakan faktor risiko penyakit jantung dan stroke. Walaupun secara umum komplikasi ini disebabkan oleh tekanan darah diastoliknya, ada bukti yang menyatakan bahwa tekanan darah sistolik juga ikut berperan. Hipertensi dapat merusak endotelium dengan meningkatkan tekanan hemodinamik pada endotelium dan permeabilitas dinding arteri.⁸

Hubungan Obesitas dengan PJK Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas responden tidak menderita obesitas baik pada kelompok PJK aterosklerosis (97,1%) maupun kelompok kontrol (100%). Keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p > 0,05$. Tidak ada hubungan antara obesitas dan PJK aterosklerosis ($p = 0,504$).

Hubungan Merokok dengan PJK Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi penderita yang merokok pada kelompok PJK aterosklerosis lebih besar daripada kelompok kontrol. Namun, hasil uji

statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara merokok dan PJK aterosklerosis (keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p > 0,05$).

Hubungan Periodontitis dengan PJK Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas responden tidak menderita periodontitis baik pada kelompok PJK aterosklerosis (95,7%) maupun kelompok kontrol (98,1%). Keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p > 0,05$. Tidak ada hubungan antara periodontitis dan PJK aterosklerosis ($p = 0,630$).

Hubungan Gastritis dengan PJK Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas responden tidak menderita gastritis baik pada kelompok PJK aterosklerosis (95,7%) maupun kelompok kontrol (92,6%). Keputusan hipotesis yaitu H_0 gagal ditolak, dengan nilai $p > 0,05$. Tidak ada hubungan antara gastritis dan PJK aterosklerosis ($p = 0,698$).

PJK aterosklerosis adalah penyakit multifaktorial dan inflamasi memainkan peran penting dalam atherogenesis. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) menjadi satu organisme yang dapat memicu respon inflamasi sehingga menyebabkan individu menderita PJK aterosklerosis. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Witherell dalam Senmaru *et al.* yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara infeksi *H. pylori* dan PJK aterosklerosis.

Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi hubungan antara infeksi *H. pylori* dan PJK aterosklerosis. Dalam penelitian Senmaru *et al.*, ditemukan bahwa *Atrophic Gastritis* (AG) yang ditentukan oleh kadar Pepsinogen (PG) serum secara signifikan terkait dengan PJK aterosklerosis. Hubungan yang signifikan ini tetap tidak berubah, bahkan setelah dikontrol dengan usia, jenis kelamin, obesitas, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, hyperuricemia, kebiasaan merokok dan minum alkohol.

Gastritis atrofi merupakan tahap akhir dari peradangan kronis mukosa lambung, dan infeksi *H. pylori* pada lambung merupakan penyebab AG yang paling umum. Infeksi *H. pylori* dapat menyebabkan hilangnya arsitektur mukosa lambung yang normal, dengan penghancuran kelenjar lambung, dan penggantian oleh fibrosis dan epitel usus. Proses AG dan metaplasia usus ini terlibat dalam induksi respon inflamasi yang ditandai dengan masuknya neutrofil, sel mononuklear, dan sel T-helper 1, biasanya ditujukan untuk membersihkan infeksi intraseluler. Namun, *H. pylori* bukan patogen intraseluler, maka respon T-helper 1 menghasilkan kerusakan sel epitel daripada perlawanan terhadap *H. pylori*. Infeksi yang disebabkan *H. pylori* dengan demikian menyebabkan respon proinflamasi ditambah dengan kerusakan sel.

Hubungan Psoriasis dengan PJK Aterosklerosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada responden yang menderita psoriasis baik pada kelompok PJK aterosklerosis maupun kelompok kontrol.

Model Prediksi PJK Aterosklerosis berdasarkan Variabel Prediktor yang berhubungan

Berdasarkan hasil analisis multivariat dengan regresi logistik berganda, didapatkan dua model prediksi untuk kejadian PJK aterosklerosis, yaitu model prediksi 1 (dengan variabel sitokin inflamatori) dan model prediksi 2 (tanpa variabel sitokin inflamatori).

Pada model prediksi 1, ditemukan infeksi endodontik memengaruhi kejadian PJK aterosklerosis dengan $OR=3,25$. Artinya, penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,25 kali lebih berisiko mengalami PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik pada kondisi yang sama setelah dikontrol dengan variabel diabetes melitus, hipertensi, dan *TNF- α* .

Sementara itu, pada model prediksi 2, variabel *TNF- α* dikeluarkan untuk mendapatkan model prediksi yang lebih aplikatif, yaitu tanpa pemeriksaan kadar TNF α di laboratorium. Berdasarkan model prediksi 2, ditemukan infeksi endodontik memengaruhi kejadian PJK aterosklerosis ($OR=3,65$). Artinya, penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,65 kali lebih berisiko mengalami PJK aterosklerosis dibandingkan yang

tidak mempunyai infeksi endodontik pada kondisi yang sama setelah dikontrol dengan variabel umur, diabetes melitus dan hipertensi.

Untuk menjawab pertanyaan penelitian nomor 6, digunakan dua model prediksi dari kejadian PJK aterosklerosis berdasarkan variabel prediktor yang berhubungan dengan dua persamaan regresi logistik sebagai berikut.

Model Prediksi 1 dengan Variabel Sitokin Inflamatori

$$\text{PJK Aterosklerosis} = -13,685 + 1,180 * \text{Infeksi Endodontik} + 1,559 * \text{Umur} + 2,293 * \text{Diabetes Melitus} + 1,939 * \text{Hipertensi} + 1,222 * \text{TNFa}$$

Model Prediksi 2 tanpa Variabel Sitokin Inflamatori

$$\text{PJK Aterosklerosis} = -11,489 + 1,295 * \text{Infeksi Endodontik} + 1,690 * \text{Umur} + 2,083 * \text{Diabetes Melitus} + 1,632 * \text{Hipertensi}$$

Model prediksi yang ditemukan dapat membantu para tenaga kesehatan untuk melakukan pencegahan, meminimalkan efek dari penyakit sistemik yang ditimbulkan, serta dapat meringankan biaya pengobatan dalam perawatannya.⁵⁹

Infeksi endodontik, diabetes melitus, dan hipertensi, ketiga faktor ini saling memengaruhi dan memperkuat faktor risiko, dan diperkuat dengan nilai kadar sitokin inflamatorinya yaitu TNF- α . Oleh karena itu, diharapkan agar dapat dilakukan pencegahan dan agar masih dapat bersifat reversibel dalam pencegahan lebih lanjut.

Sebagian besar faktor risiko, termasuk kolesterol tinggi kadar *low desity lipoprotein* (LDL) dan HDL yang rendah dalam darah, hipertensi, merokok, diabetes melitus, obesitas, gaya hidup tidak aktif, usia dapat dikendalikan dan PJK aterosklerosis dapat dicegah.⁶⁰

Langkah pengobatan PJK serta tindakan preventifnya dapat diminimalisir. Mencegah pertumbuhan dan penyebaran mikroorganisme patogen yang ada di dalam rongga mulut dapat dilakukan dengan tindakan yang tepat. Hasil ini semua sesuai dengan berbagai penelitian *systematic review* dan metaanalisis beberapa faktor peningkatan risiko PJK

aterosklerosis.⁴⁴ Pencegahan dapat dilakukan apabila diketahui faktor risikonya, artinya dapat diprediksi dari penilaian faktor-faktor yang berhubungan.

Analisis Multivariat

Model Prediksi kejadian PJK Aterosklerosis

Uji regresi logistik berganda digunakan untuk mengetahui variabel prediktor yang dapat memprediksi variabel dependen serta berapa kuat potensi untuk memprediksi. Variabel yang masuk dalam pemodelan memiliki nilai signifikansi $<0,25$.

Tabel 7. Variabel Independen yang Masuk dalam Pemodelan Multivariat

Variabel Independen	<i>p-value</i>
Infeksi Endodontik	0,003
Umur	$<0,001$
Jenis Kelamin	0,130
Diabetes Melitus	$<0,001$
Hipertensi	0,002
Merokok	0,190
<i>TNF-α</i>	0,147

Langkah pertama yaitu melakukan uji regresi logistik berganda terhadap segala variabel independen dengan satu variabel dependen. Hasil uji dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 8. Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Pertama

* ada hubungan signifikan ($p < 0,05$)

Variabel Prediktor	Koefisien Regresi	SE	Wald	<i>p-value</i>	OR 95% CI (Lower-Upper)
Konstanta	-16,227	3,441	22,234	0,000*	-
Infeksi Endodontik	1,117	0,579	3,727	0,054	3,05 (0,98 – 9,49)
Umur	2,040	0,655	9,690	0,002*	7,69 (2,13 – 27,80)
Jenis kelamin	-0,428	0,800	0,285	0,593	0,65 (0,14 – 3,13)
Diabetes Melitus	2,349	0,852	7,598	0,006*	10,47 (1,97 – 55,64)
Hipertensi	1,861	0,780	5,690	0,017*	6,43 (1,39 – 29,65)
Merokok	1,659	0,839	3,904	0,048*	5,25 (1,01 – 27,22)
<i>TNF-α</i>	0,983	0,783	1,574	0,210	2,67 (0,56 – 12,41)

Uji regresi logistik berganda dilanjutkan dengan mengeluarkan secara bertahap variabel prediktor yang tidak bermakna dan memiliki nilai kemaknaan terbesar. Setelah pemodelan tahap pertama pada Tabel 5.9, tampak variabel jenis kelamin tidak bermakna dengan $p=0,593$. Oleh karena itu, variabel jenis kelamin dikeluarkan pada tahap berikutnya.

Tabel 9. Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Kedua

Variabel Prediktor	Koefisien Regresi	SE	Wald	<i>p-value</i>	OR 95% CI (Lower-Upper)
Konstanta	-16,034	3,390	22,368	0,000*	-
Infeksi Endodontik	1,132	0,577	3,845	0,050	3,10 (1,00 – 9,62)
Umur	1,997	0,647	9,524	0,002*	7,37 (2,07 – 26,20)
Diabetes Melitus	2,284	0,831	7,548	0,006*	9,82 (1,92 – 50,08)
Hipertensi	1,862	0,773	5,810	0,016*	6,44 (1,42 – 29,26)
Merokok	1,460	0,744	3,856	0,050	4,31 (1,00 – 18,50)
<i>TNF-α</i>	0,764	0,665	1,319	0,251	2,15 (0,58 – 7,91)

* ada hubungan signifikan ($p<0,05$)

Setelah pemodelan tahap kedua pada Tabel 10, tampak variabel merokok tidak bermakna dengan $p=0,050$. Oleh karena itu, variabel merokok dikeluarkan pada tahap berikutnya.

Tabel 10. Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Ketiga

Variabel Prediktor	Koefisien Regresi	SE	Wald	<i>p-value</i>	OR 95% CI (Lower-Upper)
Konstanta	-13,685	2,925	21,897	0,000*	-
Infeksi Endodontik	1,180	0,559	4,464	0,035*	3,25 (1,09 – 9,73)
Umur	1,559	0,559	7,784	0,005*	4,75 (1,59 – 14,22)
Diabetes Melitus	2,293	0,798	8,261	0,004*	9,91 (2,07 – 47,31)
Hipertensi	1,939	0,747	6,736	0,009*	6,95 (1,61 – 30,08)
<i>TNF-α</i>	1,222	0,626	3,807	0,051*	3,39 (0,99 – 11,58)

* ada hubungan signifikan ($p<0,05$)

Setelah pemodelan tahap ketiga pada Tabel 5.11, didapatkan model prediksi dari kejadian PJK aterosklerosis sebagai berikut.

Model Prediksi 1 dengan Variabel Sitokin Inflamatori

$$\text{PJK Aterosklerosis} = -13,685 + 1,180 \cdot \text{Infeksi Endodontik} + 1,559 \cdot \text{Umur} + 2,293 \cdot \text{Diabetes Melitus} + 1,939 \cdot \text{Hipertensi} + 1,222 \cdot \text{TNFa}$$

Variabel Infeksi Endodontik (IE) dapat memprediksi kejadian PJK aterosklerosis bersama dengan variabel diabetes melitus, hipertensi, dan sitokin inflamatori (*TNF- α*). Jika seseorang memiliki infeksi endodontik, diabetes melitus, hipertensi, dan kadar *TNF- α* di atas 38,285, maka

$$Y = -13,685 + 1,180 + 1,559 + 2,293 + 1,939 + 1,222 \\ = -5,492$$

Probabilitas orang itu terkena PJK Aterosklerosis yaitu sebagai berikut.

$$\text{Probabilitas} = \frac{1}{1 + e^{-y}} \\ = \frac{1}{1 + e^{-(-5,492)}} \\ = 0,0041 \text{ (0,41\%)}$$

Infeksi endodontik memengaruhi kejadian PJK aterosklerosis dengan OR=3,25. Artinya, penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,25 kali lebih berisiko mengalami PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik pada kondisi yang sama setelah dikontrol dengan variabel diabetes melitus, hipertensi dan *TNF- α* .

Tabel 11. Uji Koefisien Determinasi Model Prediksi 1

<i>-2 Log Likelihood</i>	<i>Cox & Snell R. Square</i>	<i>Nagelkerke R. Square</i>
82,796	0,385	0,521

Tabel 12 menunjukkan bahwa nilai koefisien determinasi dari model prediksi 1 yaitu 0,521. Artinya, model prediksi 1 dapat menerangkan variasi variabel dependen sebesar 52,1%.

Pada tahap selanjutnya, Variabel TNFa dikeluarkan untuk mendapatkan model prediksi yang lebih aplikatif, yaitu tanpa pemeriksaan kadar TNFa di laboratorium. Hasil pemodelan dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 12. Hasil Uji Regresi Logistik Berganda Tahap Keempat

Variabel Prediktor	Koefisien Regresi	SE	Wald	p-value	OR 95% CI (Lower-Upper)
Konstanta	-11,489	2,478	21,491	0,000*	-
Infeksi Endodontik	1,295	0,547	5,598	0,018*	3,65 (1,25 – 10,67)
Umur	1,690	0,548	9,513	0,002*	5,42 (1,85 – 15,87)
Diabetes Melitus	2,083	0,749	7,742	0,005*	8,03 (1,85 – 34,81)
Hipertensi	1,632	0,689	5,611	0,018*	5,12 (1,33 – 19,74)

* ada hubungan signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan pemodelan regresi logistik berganda pada Tabel 13, didapatkan model prediksi dari kejadian PJK aterosklerosis tanpa variabel sitokin inflamatori sebagai berikut.

Model Prediksi 2 tanpa Variabel Sitokin Inflamatori

$$\text{PJK Aterosklerosis} = -11,489 + 1,295 * \text{Infeksi Endodontik} + 1,690 * \text{Umur} + 2,083 * \text{Diabetes Melitus} + 1,632 * \text{Hipertensi}$$

Variabel Infeksi Endodontik (IE) dapat memprediksi kejadian PJK aterosklerosis bersama dengan variabel umur, diabetes melitus dan hipertensi. Jika seseorang memiliki infeksi endodontik, berumur $\geq 54,5$ tahun, diabetes melitus dan hipertensi, maka

$$Y = -11,489 + 1,295 + 1,690 + 2,083 + 1,632$$

$$= -4,789$$

Probabilitas orang itu terkena PJK Aterosklerosis yaitu sebagai berikut.

$$\text{Probabilitas} = 1 / 1 + e^{-Y}$$

$$= 1 / 1 + e^{-(-4,789)}$$

$$= 0,0083 \text{ (0,83\%)}$$

Infeksi endodontik memengaruhi kejadian PJK aterosklerosis dengan $OR=3,65$. Artinya, penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,65 kali lebih berisiko mengalami PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik pada kondisi yang sama setelah dikontrol dengan variabel umur, diabetes melitus, dan hipertensi.

Tabel 13. Uji Koefisien Determinasi Model Prediksi 2

<i>-2 Log Likelihood</i>	<i>Cox & Snell R. Square</i>	<i>Nagelkerke R. Square</i>
86,906	0,358	0,485

Tabel 14 menunjukkan bahwa nilai koefisien determinasi dari model prediksi 2 yaitu 0,485. Artinya, model prediksi 2 dapat menerangkan variasi variabel dependen sebesar 48,5%.

Kesimpulan

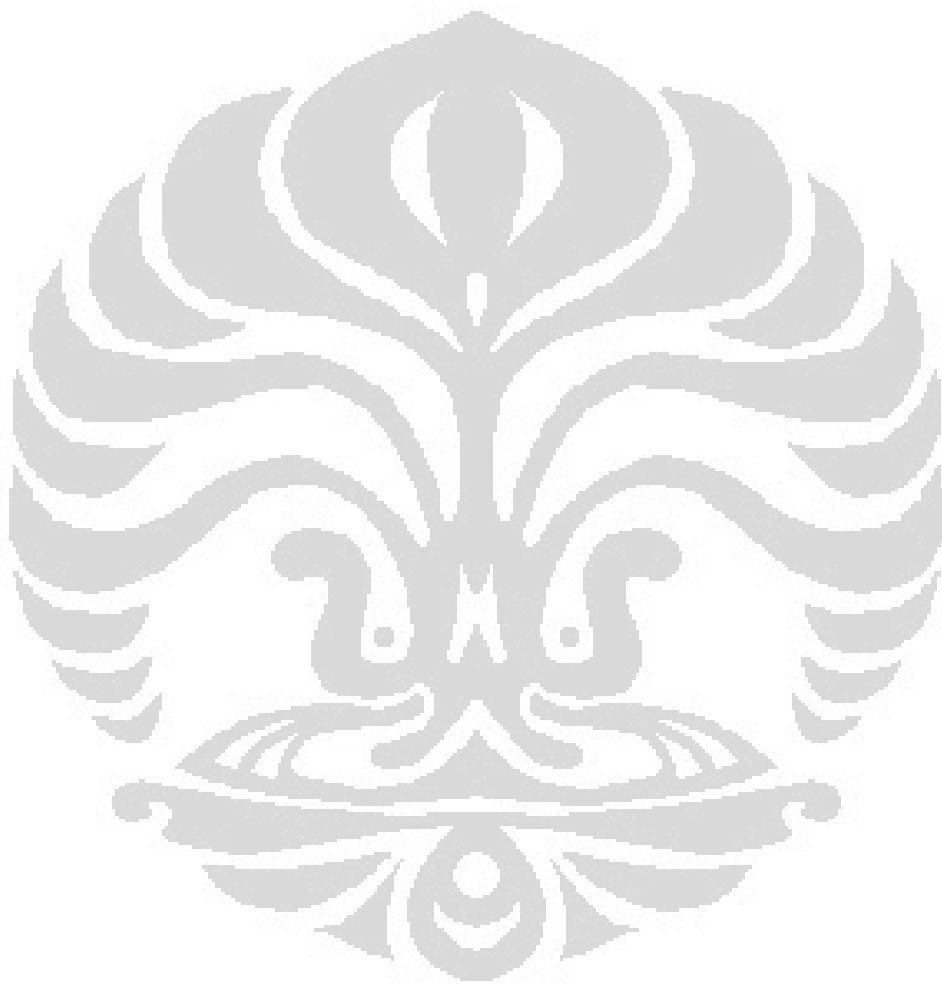
1. Infeksi endodontik berhubungan dengan PJK aterosklerosis. Penderita yang mempunyai infeksi endodontik 3,9 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak mempunyai infeksi endodontik.
2. Tidak ada perbedaan kadar $IL-1\beta$, $IL-6$, $hs\ CRP$, dan $TNF-\alpha$ antara kelompok PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan tanpa infeksi endodontik.
3. Ada perbedaan kadar $TNF-\alpha$ antara kelompok PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol. Namun, tidak ada perbedaan kadar $IL-1\beta$, $IL-6$, dan $hs\ CRP$ antara kelompok PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol.
4. Ada perbedaan kadar $TNF-\alpha$ antara kelompok PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik. Namun, tidak ada perbedaan kadar $IL-1\beta$, $IL-6$, dan $hs\ CRP$ antara kelompok PJK aterosklerosis yang mempunyai infeksi endodontik dan kelompok kontrol tanpa infeksi endodontik.
5. Umur, diabetes mellitus dan hipertensi sebagai faktor risiko tradisional berhubungan dengan PJK aterosklerosis. Penderita yang berumur diatas 54,5 tahun 4,9 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang berumur dibawah 54,5

tahun. Penderita diabetes mellitus 9,1 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak diabetes mellitus. Penderita hipertensi 4,2 kali lebih berisiko untuk terkena PJK aterosklerosis dibandingkan yang tidak hipertensi.

6. Infeksi endodontik dapat memprediksi kejadian PJK aterosklerosis berdasarkan dua model prediksi. Model prediksi 1 yang memerlukan pemeriksaan laboratorium, ditemukan infeksi endodontik dapat memprediksi kejadian PJK aterosklerosis bersama-sama dengan variabel diabetes mellitus, hipertensi dan sitokin inflamatori ($TNF-\alpha$). Sedangkan model prediksi 2 yang lebih aplikatif (tanpa pemeriksaan laboratorium), ditemukan infeksi endodontik dapat memprediksi kejadian PJK aterosklerosis bersama-sama dengan variabel umur, diabetes mellitus dan hipertensi.

Saran

1. Berdasarkan literatur yang dirujuk dalam penelitian ini, perlu dilakukan pendekatan khusus untuk mengurangi risiko kejadian PJK aterosklerosis pada pasien dengan infeksi endodontik walaupun *Odds Ratio*-nya dari hasil penelitian ini tidak besar.
2. Setiap kali ada kejadian infeksi endodontik, harus sesegera mungkin dilakukan perawatan.
3. Penyebab langsung hubungan antara periodontitis dan penyakit kardiovaskular aterosklerotik belum mapan dan pasti karena belum ada studi intervensi periodontitis prospektif untuk mengevaluasi dampak pada penyakit kardiovaskular aterosklerotik primer. Namun, hubungan penyebab biologis masuk akal berdasarkan pada eviden bahwa dengan kontrol yang tidak cukup, periodontitis apikalis moderat atau berat meningkatkan inflamatori sistemik.



SUMMARY

Background

Coronary Heart Disease (CHD), is one of the leading causes of death in almost all over the world.^{2,3} The data shows that approximately one in four people die in Indonesia due to CHD. The data have increased from year to year, with the estimation in 2020 being the first and most frequent cause of all deaths, which are 36%.⁴

The term of *Coronary Heart Disease* (CHD), is known as PJK in Indonesian. However, in some writings the term *Coronary Artery Disease* (CAD) is commonly used. The term CHD is used to categorize all abnormal conditions that are classified as heart and blood vessel dysfunction. The term of atherosclerosis is included in this case. One of the abnormalities that are not included in this condition is deformation of congenital heart valve as it is not an arterial disease in the form of an increase in degeneration area and plaque formation due to cholesterol deposits on the surface in the arteries so that it obstructs blood flow.

In general, the predictive factor of CHD in sequence are age, diabetes status, smokers, systolic blood pressure, high total cholesterol: *high-density lipoprotein* (HDL) cholesterol, and *body mass index* (BMI).⁵ Epidemiological research shows that the most close relationship with atherosclerosis is the presence of lipids in the blood, blood pressure, and clinical diabetes.⁶ Other risk factors are lifestyle, obesity, physical activity, psychosocial influence, and diet. Individuals who have more than one risk factor will be more likely to develop atherosclerosis vascular heart disease. Age, alcoholism, racial or ethnic groups, education and socioeconomic status, as well as male sex, are other factors associated with atherosclerosis CHD.⁷ The main contributor to many cases of atherosclerosis CHD and cerebrovascular (stroke) is atherosclerosis, which results in narrowing of the arteries due to cholesterol and calcium deposits in the subendothelial of blood vessel wall. Removable atherosclerosis plaque produces thrombi which can follow the blood flow and cause myocardial infarction and stroke.⁸

Porphyromonas endodontalis of gram-negative bacteria are detected in the blood from the tooth socket after dental extraction with apical periodontitis. The identification of *P.endodontalis* has been proven through DNA band density analysis in *polymerase chain*

reaction (PCR).¹⁵ Gram-negative bacteria can also spread systemically through blood vessels, which can be confirmed through a transmission electron microscope. In this research, it is showed that *P. endodontalis* is invasive and is able to attack primary cultures of endothelial cells and smooth muscle in the cardiovascular system.¹⁶ *Porphyromonas endodontalis* is pathogenic, and is found in 63% of microbial samples from root canals of the infected tooth.¹⁷

When it first enters the body, the bacteria will cause acute infections and will undergo phagocytosis by polymorphonuclear leukocyte (PMN). When the infection becomes chronic, it is macrophages that act as phagocytes. In addition to phagocytosis in bacteria, macrophages will also secrete proinflammatory cytokines. Cytokine, including interleukin, interferon, tumor necrosis factor, and chemokine, are mediators that have a variety of pro and anti-inflammatory effects in the body through a number of biochemical pathway and interaction. Many have suggested that certain proinflammatory cytokine, including interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *C-Reactive Protein* (CRP), and *tumor necrosis factor- α* (*TNF- α*) are involved in the pathological process of chronic infection.^{20,21,22} In infected tooth, increased level of proinflammatory cytokines, which are IL-1 β , IL-6, IL-17 and *TNF- α* are found.²³

Decades of research prove that there is a causal relationship between inflammatory biomarker and atherosclerosis CHD. One theory of atherosclerosis incidence that is used until today is inflammation.²⁴ Cytokines play a major role as mediators of various inflammatory responses and are a pathogenesis in infectious diseases. Cytokines are protein molecules released by cells as a defense mechanism when activated by antigens (foreign body). These protein molecules carry signals from one cell to another, change cell behavior in various ways and regulate the body's immune response. A single cytokine can affect various types of cells, and can perform more than one function, while several different cytokines can perform the same function. Cytokines do not work individually, but work as part of a complex intermediary network that has different functions.²⁵

The relationship between endodontic infection and coronary artery disease, also called as cardiovascular disease, is a condition that is triggered by inflammatory processes and various pathogens and molecular interactions.²⁶ Endodontic infection caused by bacteria in odontogenic way are very common. The infection affects the immune system, increases

the levels of various mediators in blood, and causes inflammation.²⁷ According to Caplan et al., there is a significant relationship between endodontic infection and cardiovascular disease, especially in young men with OR value of 1.4. It shows that there is a relationship of endodontic infection with the incidence of atherosclerosis CHD, especially in the young age group.²⁸ Case control studies consist of 58 cases and 108 controls by Caplan et al. show that there is a significant relationship between endodontic infection and cardiovascular disease especially in younger people with OR 1.4.²⁹

Pasqualini et al. find a positive relationship between missing teeth (OR 1.37); number of endodontic lesions (OR 4.37); chronic periodontitis (OR 5.87) and CHD. The conclusion of this study states that chronic mouth disease can increase the risk of CHD.³⁰

Gomes et al. conduct a retrospective cohort research by using data from *Baltimore Longitudinal Study of Aging participants*. They find that teeth with apical periodontitis and teeth with root canal treatment, in patients over 60 years old are independent predictors of cardiovascular incidence.³²

An GK, et al. state that subjects with apical periodontitis have a risk of suffering from CHD 5.3 times compared to those without apical periodontitis. Logistic regression modeling shows a positive relationship with hypercholesterolemia, race, missing teeth, caries, and root canal treatment (RCT).³³

Problem Formulation

Endodontic infection is a chronic low-grade infectious disease, one of which is due to the *Porphyromonas endodontalis* of gram-negative bacteria which can infect vascular endothelium. In chronic inflammation there is an increase in systemic inflammatory markers, such as *tumor necrosis factor-alfa* (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and hsCRP that will affect the endothelium, monocytes, and platelets, which affects proatherogenic and contributes indirectly to the process of atherogenesis or atherosclerotic plaque rupture. Several research that have been conducted and systematic review of endodontic infections, show that there is a relationship between endodontic infection and atherosclerosis CHD. However, longitudinal research is still needed to be more prospective in determining greater specificity to reduce the effects of systemic disease.

In patients with atherosclerosis CHD (which in this research is called a case), or heart disease that is not caused by atherosclerosis (control), medical management and secondary prevention efforts have been made against CHD risk factors. However, there is still a *residual risk* that is still quite significant. The morbidity and mortality rate in this case is still around 11% despite various treatment efforts, but there is still *residual risk*.

Therefore, more evidence are still needed and hypotheses regarding endodontic infections and their inflammatory responses that may be involved in the mechanism of CHD events such as periodontal disease need to be constructed.

Research Problems

Based on the background, the research problems can be formulated as follows.

General Question:

Is endodontic infection (Ei) a predictive factor of atherosclerosis CHD along with inflammatory cytokines, traditional risk factors and other low-grade chronic infections?

Specific Questions:

1. Is there a relationship between endodontic infection and atherosclerosis CHD?
2. Is there any difference in the level of interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, and *tumor necrosis factor- α (TNF- α)*, as inflammatory cytokines in the blood between the subjects of atherosclerosis CHD with endodontic infection and without endodontic infection?
3. Is there any difference in the level of interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, and *tumor necrosis factor- α (TNF- α)*, as inflammatory cytokines in the blood between the subjects of atherosclerosis CHD with endodontic infection and control subject group?
4. Is there any difference in the level of interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, and *tumor necrosis factor- α (TNF- α)*, as inflammatory cytokines in the blood between the subjects of

atherosclerosis CHD with endodontic infection and control group without endodontic infection?

5. How strong is the relationship between traditional risk factors and other low-grade infections in the incidence of atherosclerosis CHD?
6. What is the predictive model of CHD incidence based on related predictor variable?

Research Objectives

General Objective

Endodontic infections are known as predictors of the incidence of atherosclerosis CHD along with inflammatory cytokines, traditional risk factors, and other low-grade chronic infections.

Specific Objective

1. Relationship between endodontic infection and atherosclerosis CHD is known.
2. Differences in the level of interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, and *tumor necrosis factor- α (TNF- α)*, as inflammatory cytokines in the blood between the subjects of atherosclerosis with endodontic infection and without endodontic infection are known.
3. Differences in the level of interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, and *tumor necrosis factor- α (TNF- α)*, as inflammatory cytokines in the blood between the subjects of atherosclerosis CHD with endodontic infection and control subject group are known
4. Differences in the level of interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, and *tumor necrosis factor- α (TNF- α)*, as inflammatory cytokines in the blood between the subjects of atherosclerosis CHD with endodontic infection and control group without endodontic infection are known.
5. The strength of the relationship between traditional risk factors and other low-grade infections in the incidence of atherosclerosis CHD is known.
6. The predictive model of CHD incidence based on related predictor variable is known.

The relationship between IE and CHD is still controversial. The results of one research show that there is no relationship, while the other said otherwise.

Research that has been conducted generally uses a cross-sectional design. According to *evidence based* level, cross-sectional research design is the weakest to determine the value of cause and effect. Research with case control design generates higher value of cause and effect, followed by research with cohort design, and experimental design. In connection with this event, the research will be conducted to determine the relationship between apical periodontitis and atherosclerosis cardiovascular disease and other factors that may be risk factors for atherosclerosis CHD with *case-control* design. It is expected that the results will further increase the cause and effect value between endodontic infection and atherosclerosis CHD.

Theoretical Framework

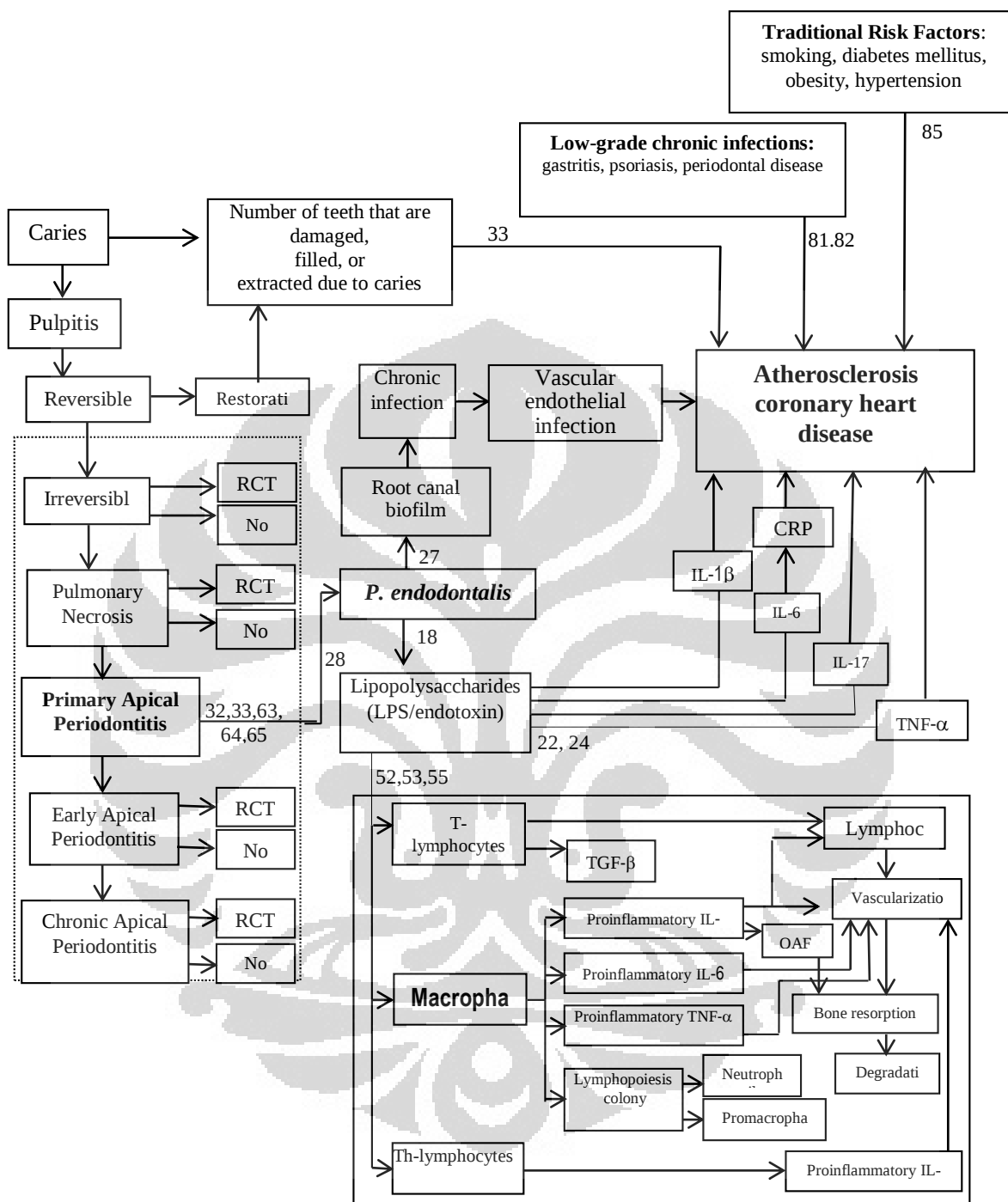


Figure 1. Schematic framework of research theory to find the relationship between apical periodontitis and atherosclerosis CHD. The possible mechanisms is through lipopolysaccharide *P. endodontalis* which stimulates an increase in inflammatory cytokines or through direct infection in the vascular endothelium. The left box shows the process of spreading infection from the root canal until apical periodontitis occurs. The mechanism of various inflammatory cytokines can be seen in the low right box.

CONCEPTUAL FRAMEWORK

The conceptual framework (Figure 2) shows the scheme of the relationship between apical periodontitis and atherosclerosis CHD through the release of inflammatory cytokines in the blood and the influence of traditional factors as well as the effects of low-grade chronic infections in atherosclerosis CHD.

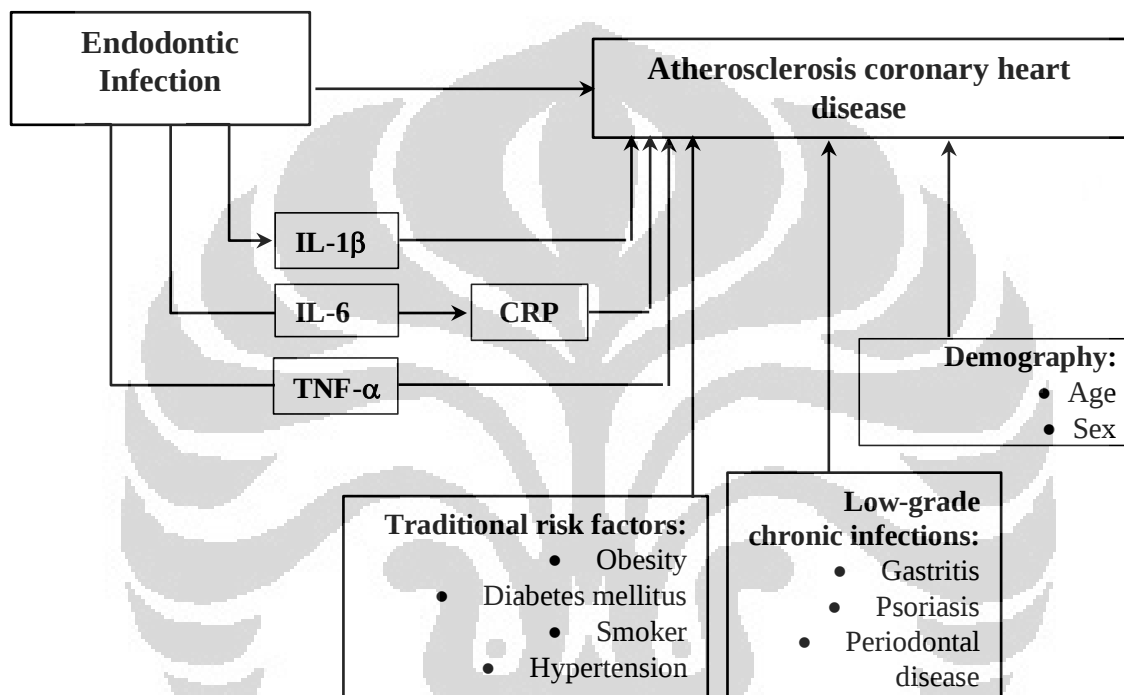


Figure 2. Conceptual Framework

Hypothesis

Major Hypothesis

Endodontic infection (IE) is a predictive factor of CHD atherosclerosis along with inflammatory cytokines, traditional risk factors, and other low-grade chronic infections.

Minor Hypothesis

1. There is a relationship between endodontic infection and atherosclerosis CHD.
2. There are differences in the level of interleukin 1β (*IL-1 β*), interleukin 6 (*IL-6*), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, and *tumor necrosis factor- α (TNF- α)*, as inflammatory cytokines in the blood between the subjects of atherosclerosis CHD with endodontic infection and without endodontic infection
3. There are differences in the level of *IL-1 β* interleukin 6 (*IL-6*), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, and *tumor necrosis factor- α (TNF- α)*, as inflammatory cytokines in the blood between the subjects of atherosclerosis CHD with endodontic infection and control group.
4. There are differences in the level of *IL-1 β* interleukin 6 (*IL-6*), *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, and *tumor necrosis factor- α (TNF- α)*, as inflammatory cytokines in the blood between the subjects of atherosclerosis CHD with endodontic infection and control group without endodontic infection.
5. There is a relationship between traditional risk factors and other low-grade chronic infections on one hand and the incidence of CHD at the other hand.
6. Endodontic infection can predict the incidence of atherosclerosis CHD along with inflammatory cytokines, traditional risk factors, and other low-grade chronic infections.

RESEARCH METHOD

This study was an analytic observational with *case-control* design, by observing endodontic infection (EI) in patients with atherosclerosis CHD. On the subjects age $\pm$ 40–60 years old, observation was conducted to see condition of the teeth, especially periapical tissue, and periodontal tissue, the traditional factors causing CHD were recorded and the level of *IL-1 β* , *IL-6*, *C-reactive Protein (CRP)*, *tumor necrosis factor- α* (*TNF- α*), in the blood was measured. Other low-grade chronic infections, such as gastritis, psoriasis, and periodontitis were also recorded. The observation results were compared to controls, i.e. individuals of the same age and sex, without atherosclerosis CHD, and those were analyzed to see the relationship between endodontic infection (EI) and CHD as well as other factors playing a role (Figure 3 and 4).

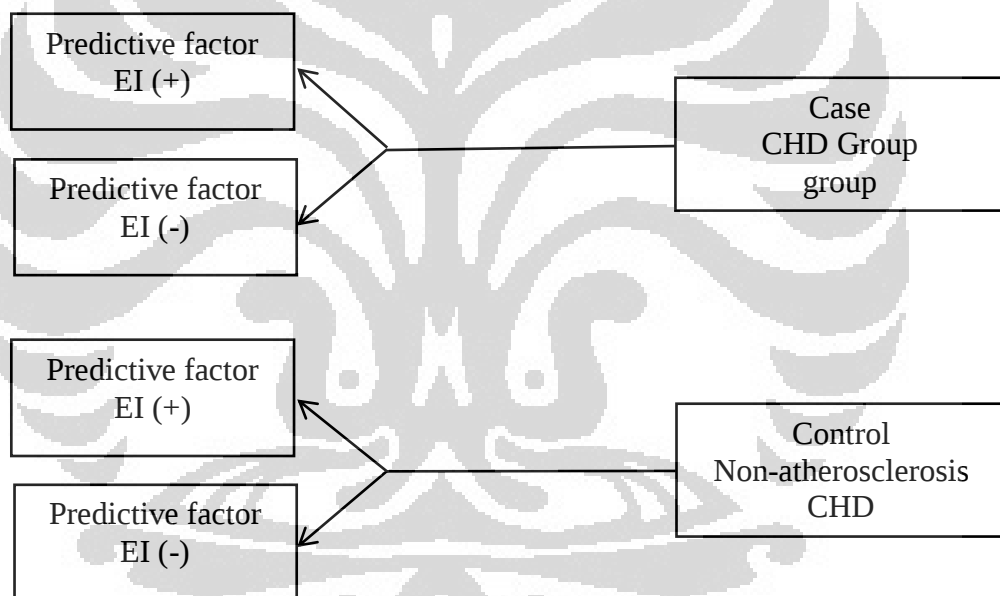


Figure 3. Basic scheme of case-control study. The research began by identifying subjects with effects (atherosclerosis CHD group), and looking for subjects without effects (non-atherosclerosis CHD group) as control. Risk factors for endodontic infection (EI) or without EI were explored retrospectively in the two groups, then compared.

III			
Exposed		CHD + (Case)	CHD – (Control)
	PA + Risk factor (+)	a	b
	PA – Risk factor (-)	c	d
		a + c	b + d

$$Odds\ ratio = \frac{\text{Incidence of exposure in case group}}{\text{Incidence of exposure in control group}} = \frac{a \times d}{c \times b}$$

Figure 4. Figure 2x2 shows the results of observation in a case-control study (without *matching*) and relative risk calculation formula expressed in odds ratio (OR).

Research Site

This research was conducted at RSJPDHK, located at Jalan Let. Jend. S. Parman Kav.87 Slipi Jakarta 11420. This particular hospital is a national referral center for the management of cardiovascular diseases. The research subjects were patients diagnosed with CHD as a case. The comparison controls were subjects who were not CHD patients in the absence of obstruction.

Research Time

This research began since the issuance of an ethics approval letter issued by the Research Ethics Committee of RSJPDHK, Ministry of Health Number: LB.02.01/VII/KEP. 052 2017 on November 13, 2017. Then it was extended with letter No: LB 01.02/VII/ KEP 03 201709 052/VII/2018 (Appendix 1).

Population and Sample

Population

The research population was patients who came for treatment at RSJPDHK.

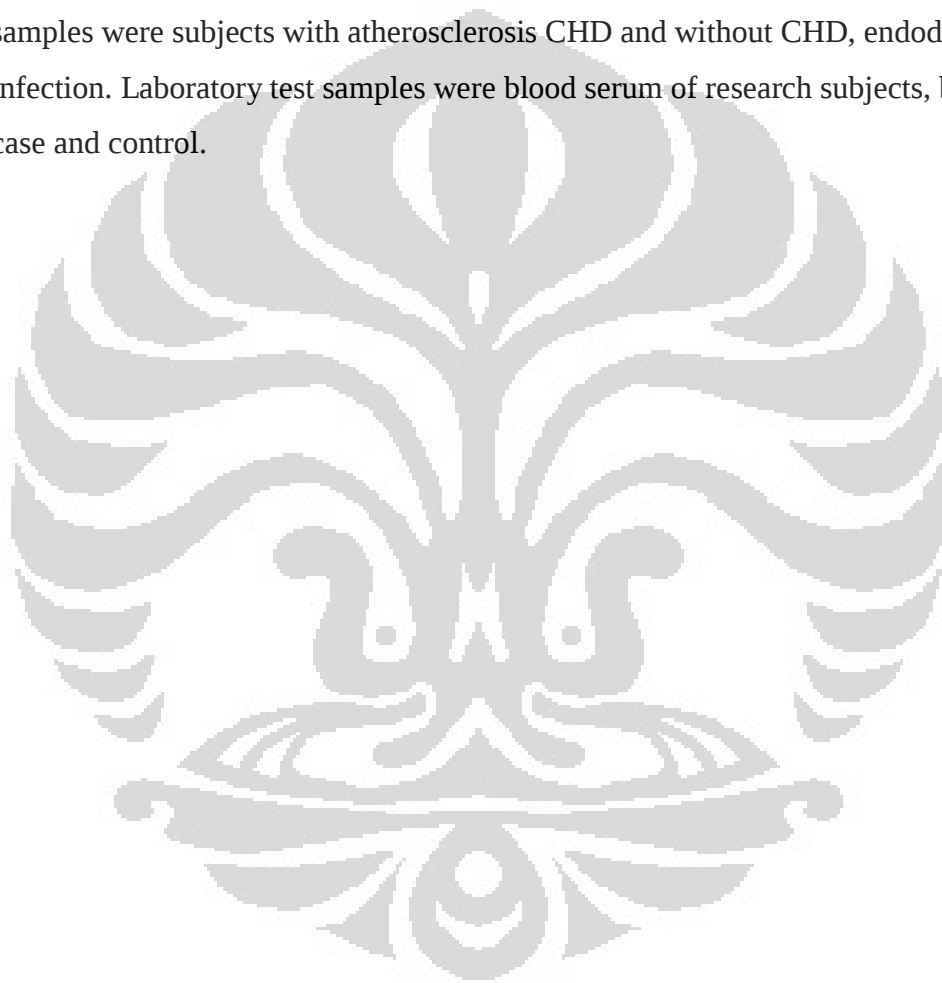
Subject

All research subjects who fit the case and control criteria were informed about the research protocol, and provided consent in the consent form (Appendix 2).

RSJPDHK patients as the subjects (case) diagnosed with CHD who would undergo “CABG”, and those who came to RSJPDHK dental clinic. The control was patients without history of atherosclerosis. Both case and control groups were willing to take part in the research by signing consent after being given an *informed consent* (Appendix 3).

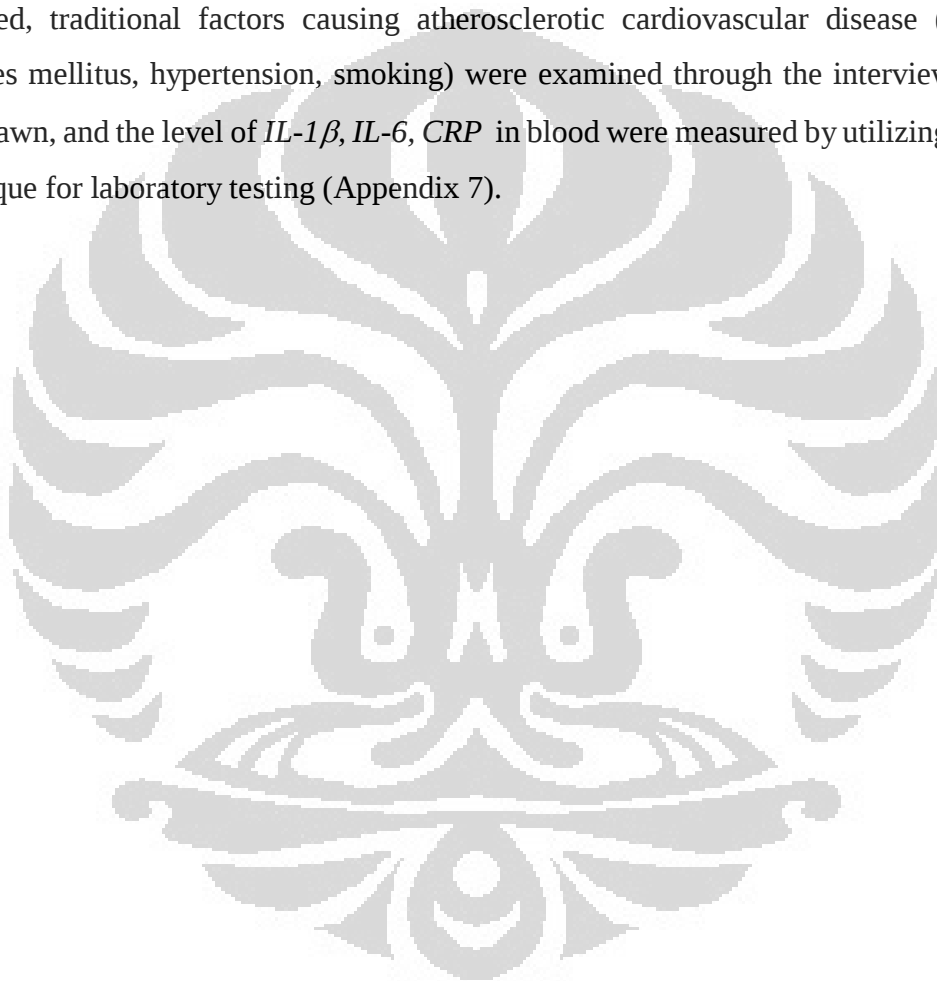
Sample

The samples were divided into two based on the test to be performed. Clinical trial samples were subjects with atherosclerosis CHD and without CHD, endodontic infection. Laboratory test samples were blood serum of research subjects, both case and control.



4.6 Research Procedure

The research procedure can be seen in Figure 5 and 6. The case of this study was a subject diagnosed with Coronary Heart Disease (CHD) by Cardiologist and required a *by-pass* cardiac surgery based on an *angiogram CT scan*. The control group members were subjects who came to the hospital with chest pain, but the angiograms of *CT scan* check-ups did not show any congestion. The teeth and periodontal tissues of both case and control subjects were examined, other chronic infections (gastritis and psoriasis) were recorded, traditional factors causing atherosclerotic cardiovascular disease (obesity, diabetes mellitus, hypertension, smoking) were examined through the interview, blood was drawn, and the level of *IL-1 β* , *IL-6*, *CRP* in blood were measured by utilizing ELISA technique for laboratory testing (Appendix 7).



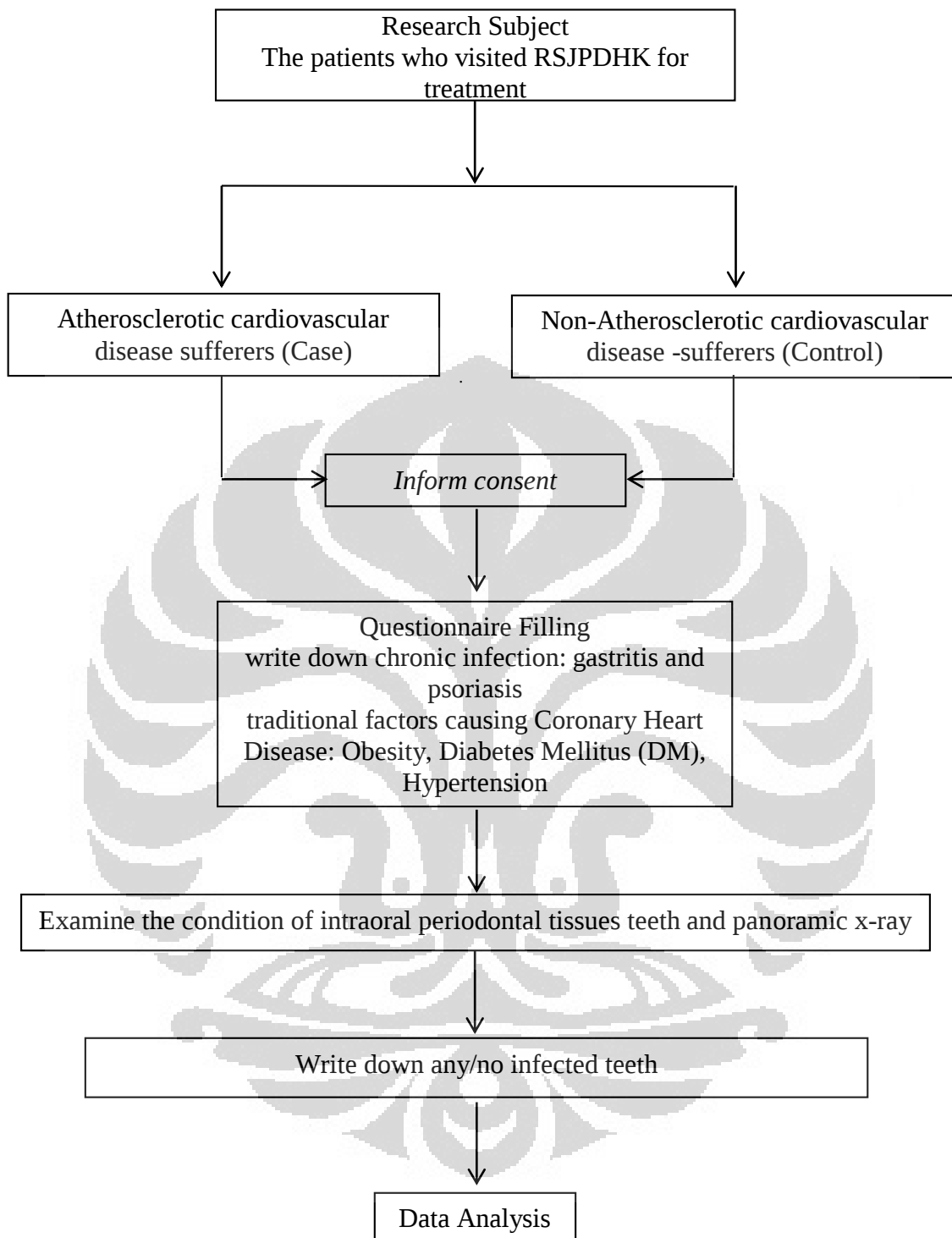


Figure 5. Clinical trial research workflow

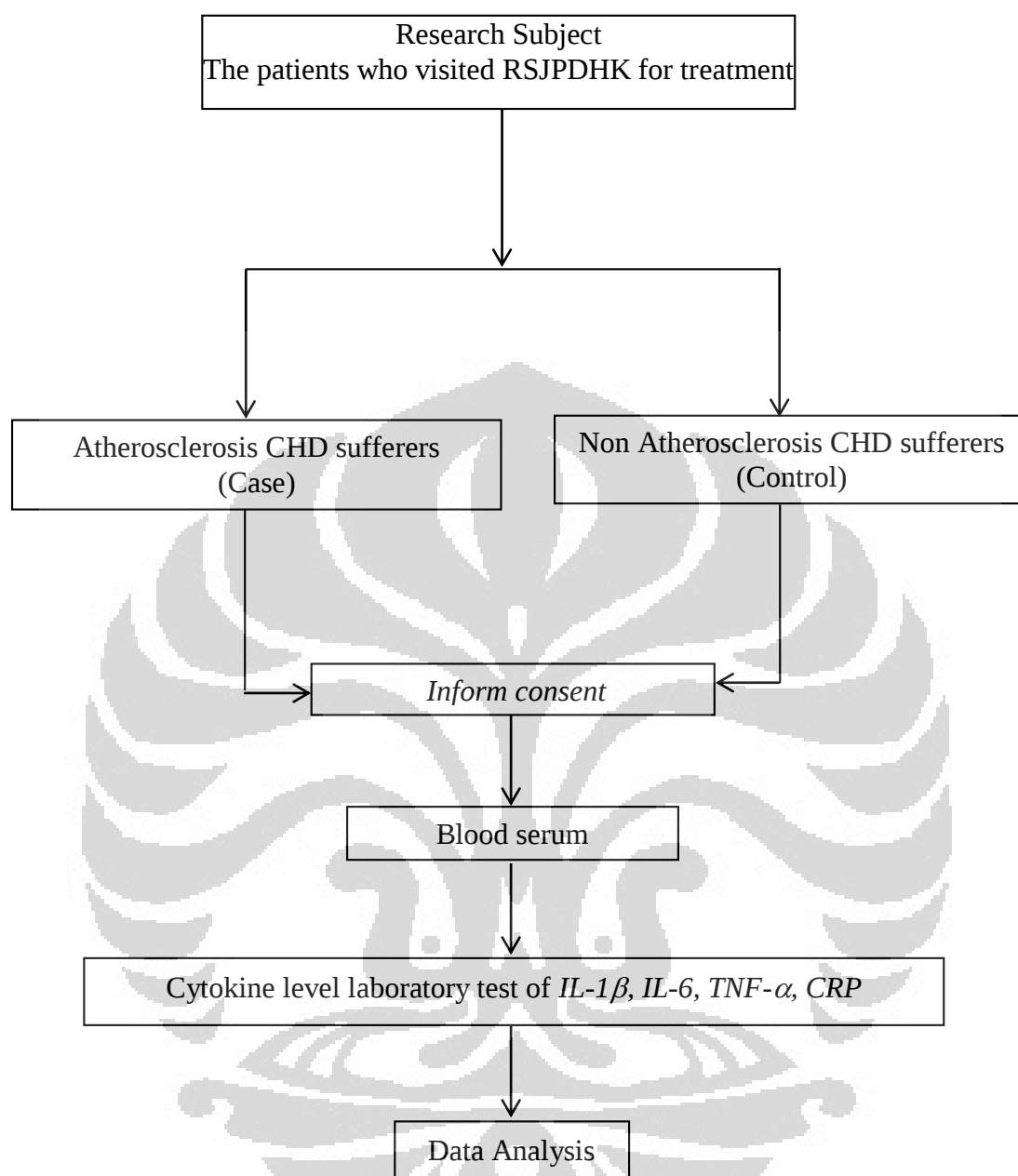
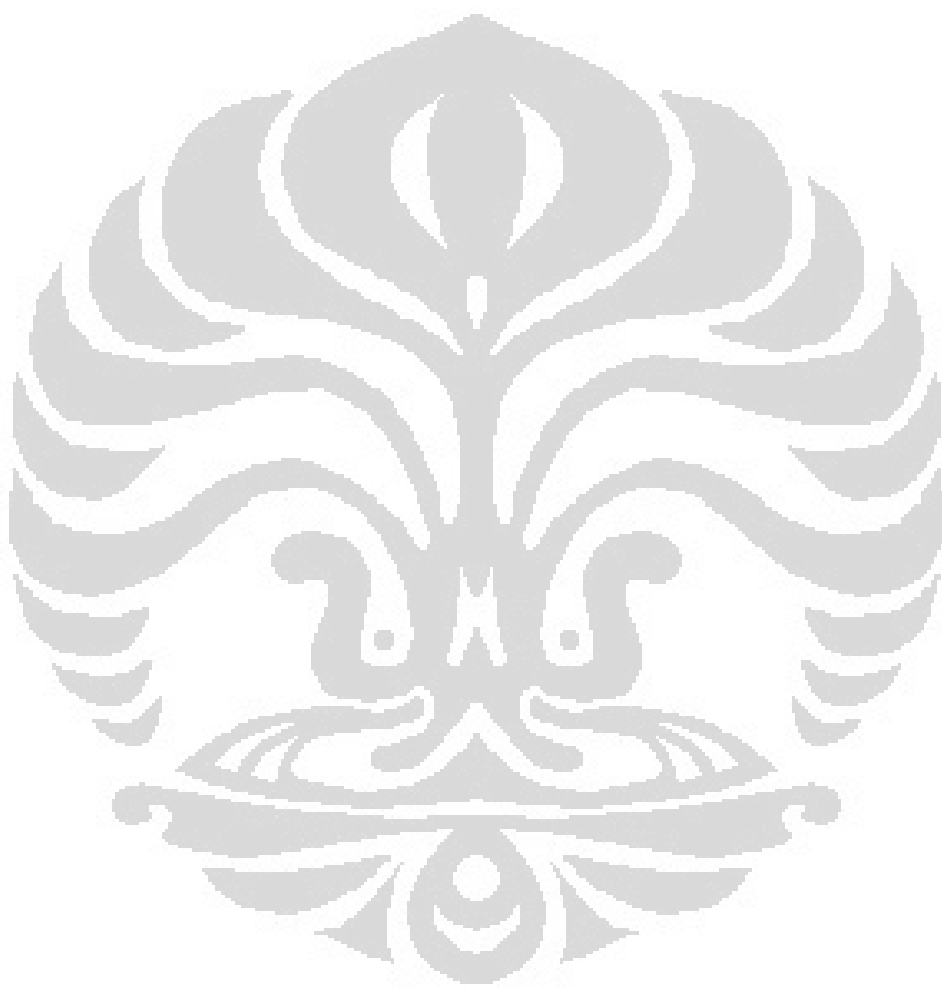


Figure 6. Laboratory test research workflow



SUMMARY OF RESEARCH RESULTS AND DISCUSSION

This clinical epidemiology clinic research began with the initial selection, the selection of subjects as cases with atherosclerosis CHD and subjects as control with no atherosclerosis CHD. All sufferers who came to RSJPDHK for treatment and heart surgery had to go through intraoral examination beforehand. The examination ensured that the oral cavity was free from infections that might risk the surgery and post-surgery. The members of the case and control were determined through the medical record of the initial selection. The information on cardiac obstruction, along with Coronary *CT-scan* angiography, was written in the medical record as case. Meanwhile, the information of no obstruction or *normal coronary arteries* were written in the medical record as control. All information regarding other risk factors and all research questions were also written. Intraoral examination and all the teeth were also written in the subjects' medical records. Endodontic Infections (EI) determination, besides oral examination, the additional examinations were also performed through panoramic x-ray. Later, the blood of the subjects was drawn for the laboratory test as research through a laboratory test. This examination was to have the data of proinflammatory cytokine levels, i.e., IL-1 β , IL-6, C-reactive protein and TNF- α .

Univariate Analysis

Univariate analysis was utilized to identify the description and distribution of both independent and dependent variables. The form depends on the type of the data. For numerical data, the values used were *mean*, median, standard deviation, minimum and maximum. Meanwhile, the values in categorical data were the frequency and proportion of each group. Below is the overview of the inflammatory cytokines in atherosclerosis CHD and control groups.

Table 1. The overview of inflammatory cytokines in atherosclerosis CHD and control groups

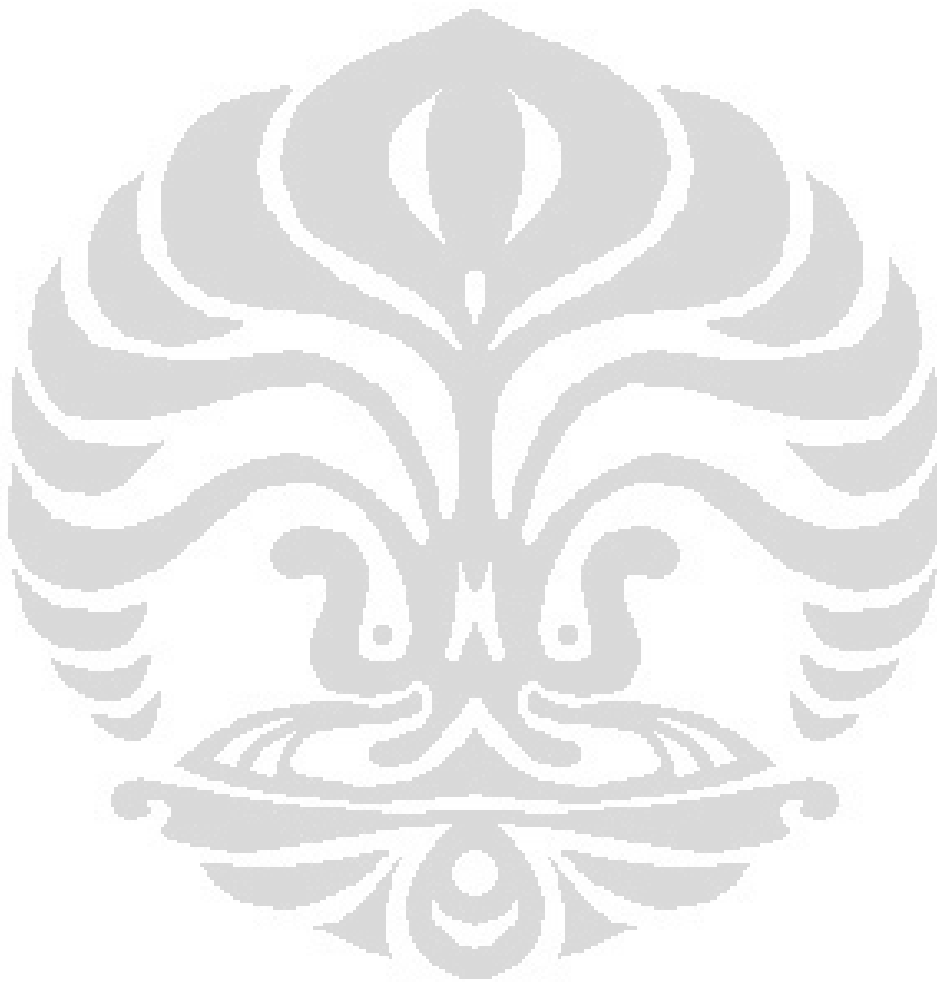
Inflammatory Cytokines	Atherosclerosis CHD		Control	
	EI (+)	EI (-)	EI (+)	EI (-)
<i>IL-1β</i>				
Mean $\pm$ SD	198.33 $\pm$ 113.02	182.28 $\pm$ 103.20	109.68 $\pm$ 62.54	172.27 $\pm$ 104.67
Median	164.30	125.05	125.40	140.60
Minimum - Maximum	103.40 – 597.00	109.40 – 421.50	6.40 – 175.40	6.86 – 473.75
<i>IL-6</i>				
Mean $\pm$ SD	4.17 $\pm$ 5.45	4.16 $\pm$ 3.20	5.25 $\pm$ 5.62	5.06 $\pm$ 4.08
Median	2.50	3.30	3.05	3.35
Minimum - Maximum	1.50 – 30.40	1.50 – 15.00	1.50 – 28.40	1.50- 15.80
<i>hs-CRP</i>				
Mean $\pm$ SD	5.83 $\pm$ 12.36	2.98 $\pm$ 3.35	2.73 $\pm$ 2.86	2.74 $\pm$ 3.21
Median	1.70	2.00	1.80	1.85
Minimum - Maximum	0.30 - 63.20	0.00 – 11.70	0.30 – 9.90	0.12 – 16.40
<i>TNF-α</i>				
Mean $\pm$ SD	49.32 $\pm$ 22.67	41.22 $\pm$ 19.08	39.47 $\pm$ 18.07	34.28 $\pm$ 16.64
Median	45.12	41.03	33.73	30.94
Minimum - Maximum	14.04 – 91.69	14.55 – 79.54	15.60 – 66.70	14.04 – 64.09

Atherosclerosis CHD= Case: Control = Non atherosclerosis CHD.

EI (+) : with endodontic infections

EI (-) : no endodontic infections

According to Table 1, as seen in the following that the mean value of inflammatory cytokines level i.e., IL-1 β , hs-CRP and TNF- α , tends to be higher in atherosclerosis CHD group with endodontic infections (EI+ & CHD+) than other groups, except the mean value of IL-6 level. However, when viewed from the median, only IL-1 β and TNF- α tend to be higher in atherosclerosis CHD group with endodontic infections (EI+ & CHD+) compared to other groups.



Below is the distribution of respondents based on traditional risk factor and other low-grade chronic infections in atherosclerosis CHD and control groups.

Table 2. The Distribution of Respondents based on Traditional Risk Factors and other Low-Grade Chronic Infections in Atherosclerosis CHD and Control Groups

Risk Factors	Atherosclerosis CHD		Control		Total	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Endodontic infection						
Available	39	66.1	13	33.3	52	53.1
Not available	20	33.9	26	66.7	46	46.9
Total	59	100	39	100	98	100
Age						
≥54.5 years old	49	71.0	18	33.3	67	54.5
<54.5 years old	20	29.0	36	66.7	56	45.5
Total	69	100	54	100	123	100
Sex						
Male	45	65.2	27	50.0	72	58.5
Female	24	34.8	27	50.0	51	41.5
Total	69	100	54	100	123	100
Diabetes Mellitus						
Available	29	42.6	4	7.5	33	27.3
Not available	39	57.4	49	92.5	88	72.7
Total	68	100	53	100	121	100
Hypertension						
Available	29	42.6	8	15.1	37	30.6
Not available	39	57.4	45	84.9	84	69.4
Total	68	100	53	100	121	100
Obesity						
Available	2	2.9	0	0.0	2	1.7
Not available	66	97.1	53	100	119	98.3
Total	68	100	53	100	121	100
Smoking						
Available	24	35.3	12	22.6	36	29.8
Not available	44	64.7	41	77.4	85	70.2
Total	68	100	53	100	121	100
Periodontitis						
Available	3	4.3	1	1.9	4	3.3
Not available	66	95.7	53	98.1	119	96.7
Total	69	100	54	100	123	100

Risk Factors	Atherosclerosis CHD		Control		Total	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Gastritis						
Available	3	4.3	4	7.4	7	5.7
Not available	66	95.7	50	92.6	116	94.3
Total	69	100	54	100	123	100
Psoriasis						
Available	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Not available	69	100	54	100	123	100
Total	69	100	54	100	123	100

* data missing 1 CHD, 25 EI

** *f* : frequency

Table 2 shows that the proportion of respondents with endodontic infections in atherosclerosis CHD group (66.1%) is more significant than the control group (33.3%). The proportion of respondents above 54.5 years old in atherosclerosis CHD group (71.0%) is higher than the control group (33.3%). Most respondents are male in both atherosclerosis CHD group (65,2%) and control group (50.05%).

The proportion of respondents with diabetes mellitus in atherosclerosis CHD group (42.6%) is more significant than control group (7.5%). The proportion of respondents with hypertension in atherosclerosis CHD group (42.6%) is higher than control group (15.1%). The majority of respondents do not suffer from obesity in both atherosclerosis CHD (97,1%) and control groups (100%).

The proportion of respondents who smoke in atherosclerosis CHD group (35.3%) is more significant than control group (22.6%). The majority of respondents do not suffer from periodontitis in both atherosclerosis CHD (95.7%) and control groups (98.1%). The same goes for gastritis; the majority of respondents do not suffer from it in both atherosclerosis CHD (95.7%) and control groups (92.6%). No respondents have psoriasis.

Bivariate Analysis

Bivariate Analysis is utilized to identify the relation between research variables (independent and dependent), i.e., the relation among endodontic infections, inflammatory cytokines, traditional risk factors, and other low-grade chronic infections on one hand and atherosclerosis CHD incidence on the other hand. Previously, the different levels of *IL-1 β* , *IL-6*, *hs-CRP*, and *TNF- α* test were performed as an intergroup inflammatory cytokine. Within this test, the normality test was carried out on each inflammatory cytokine variable. The normality test applied is the Kolmogorov-Smirnov test.

Table 3. The Difference of Inflammatory Cytokine Levels between atherosclerosis CHD group with EI (cell a) and no EI (cell c)

Inflammatory Cytokines	EI+ & CHD+ (cell a)	EI- & CHD- (cell c)	<i>p-value</i>
<i>IL-1β</i>			
Median	164.30	125.05	0.509
(Minimum - Maximum)	(103.40 – 597.00)	(109.40 – 421.50)	
<i>IL-6</i>			
Median	2.50	3.30	0.169
(Minimum - Maximum)	(1.50 – 30.40)	(1.50 – 15.00)	
<i>hs-CRP</i>			
Median	1.70	2.00	0.669
(Minimum - Maximum)	(0.30 – 63.20)	(0.00 – 11.70)	
<i>TNF-α</i>			
Mean $\pm$ SD	49.32 $\pm$ 22.67	41.22 $\pm$ 19.08	0.240

* there is a significant correlation ($p < 0.05$)

Table 3 shows insignificant difference from *IL-1 β* , *IL-6*, *TNF- α* , and *hs-CRP* levels as the inflammatory cytokines between atherosclerosis CHD group with endodontic infections and no endodontic infections ($p > 0.05$).

Furthermore, different levels of *IL-1 β* , *IL-6*, *hs-CRP*, and *TNF- α* tests were performed as inflammatory cytokines between the atherosclerotic CHD group with endodontic infections and the control group. The results are as seen in Table 4 below.

Table 4. The Different Level of Inflammatory Cytokines between atherosclerosis CHD with EI (cell a) and Control Group (cell b+d)

Inflammatory Cytokines	EI+ & CHD+ (cell a)	CHD- (cell b+d)	<i>p</i> -value
<i>IL-1β</i>			
Median	164.30	131.30	0.127
(Minimum - Maximum)	(103.40 – 597.00)	(6.40 – 473.75)	
<i>IL-6</i>			
Median	2.50	3.10	0.055
(Minimum - Maximum)	(1.50 – 30.40)	(1.50 – 28.40)	
<i>hs-CRP</i>			
Median	1.70	1.80	0.531
(Minimum - Maximum)	(0.30 – 63.20)	(0.12 – 16.40)	
<i>TNF-α</i>			
Mean $\pm$ SD	49.32 $\pm$ 22.67	36.81 $\pm$ 17.58	0.025*

* there is a significant correlation ($p < 0.05$)

Table 4 shows significant difference in *TNF- α* level as inflammatory cytokines between atherosclerosis CHD group with endodontic infections and control group ($p < 0.05$). However, there is insignificant difference in *IL-1 β* , *IL-6*, and *hs-CRP* levels as inflammatory cytokines between atherosclerosis CHD group with endodontic infections and the control group ($p > 0.05$).

Furthermore, different levels of *IL-1 β* , *IL-6*, *hs-CRP*, and *TNF- α* levels were performed as inflammatory cytokines between the atherosclerotic CHD group with endodontic infection and the control group without endodontic infection. The results could be seen in Table 5.

Table 5. Differences in Inflammatory Cytokine Levels between the Atherosclerosis CHD Group with EI (cell a) and the Control Group without EI (cell d)

Inflammatory Cytokines	EI+ & CHD+ (cell a)	EI- & CHD- (cell d)	<i>p-value</i>
<i>IL-1β</i>			
Median	164.30	140.60	0.498
(Minimum - Maximum)	(103.40 – 597.00)	(6.86 – 473.75)	
<i>IL-6</i>			
Median	2.50	3.35	0.062
(Minimum - Maximum)	(1.50 – 30.40)	(1.50 – 15.80)	
<i>hs-CRP</i>			
Median	1.70	1.85	0.602
(Minimum - Maximum)	(0.30 – 63.20)	(0.12 – 16.40)	
<i>TNF-α</i>			
Mean $\pm$ SD	49.32 $\pm$ 22.67	34.28 $\pm$ 16.64	0.019*

* there is a significant correlation ($p < 0.05$)

Table 5 shows significant difference of *TNF- α* level as inflammatory cytokines between atherosclerosis CHD group with endodontic infections and control group with no endodontic infections ($p < 0.05$). However, there is insignificant level of *IL-1 β* , *IL-6*, and *hs-CRP* as inflammatory cytokines between atherosclerosis CHD group with endodontic infections and control group with no infection

Next, the inflammatory cytokines variables with scaled ratio were categorized based on *cut-of point* value of ROC curve. The value could be seen in the following graphic.

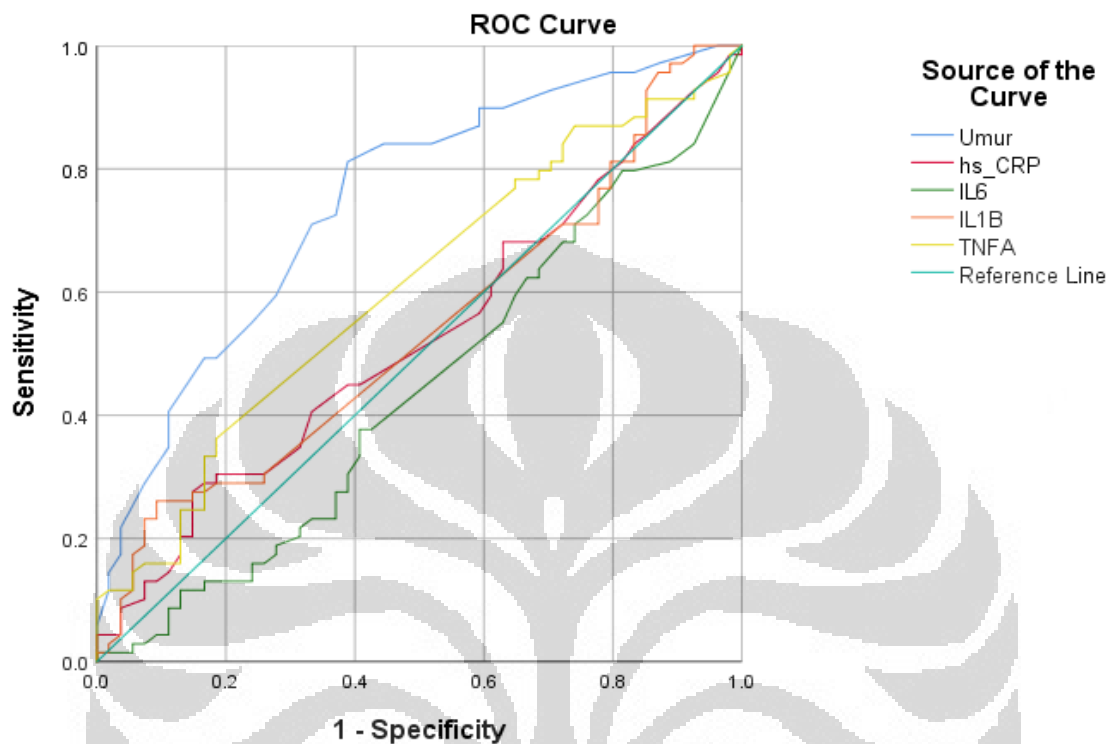


Figure 7. ROC curve of Inflammatory Cytokines

Chi-Square test is utilized to identify the relation among endodontic infections, inflammatory infections, traditional risk factors, and other low-grade chronic infections on one hand and atherosclerosis CHD incidence. The statistical test results are displayed in the following table.

Table 6. The relation between Endodontic Infections, Inflammatory Cytokines, Traditional Risk Factors, and other Low Grade Chronic Infections as well as atherosclerosis CHD Incidence

Risk Factors	Atherosclerosis CHD		Control		Total		p-value	OR 95% CI (Lower-Upper)
	f	%	f	%	f	%		
Endodontic infection								
Available	39	66.1	13	33.3	52	53.1	0.003*	3.9 (1.7-9.2)
Not available	20	33.9	26	66.7	46	46.9		
Total	59	100	39	100	98	100		
IL-1β								
≥ 131.75	21	30.4	14	25.9	35	28.5	0.727	1.3 (0.6-2.8)
< 131.75	48	69.6	40	74.1	88	71.5		
Total	69	100	54	100	123	100		
IL-6								
≥ 3.05	38	55.1	34	63.0	72	58.5	0.486	0.7 (0.3-1.5)
< 3.05	31	44.9	20	37.0	51	41.5		
Total	69	100	54	100	123	100		
hs-CRP								
≥ 2.15	30	43.5	20	37.0	50	40.7	0.591	1.3 (0.6-2.7)
< 2.15	39	56.5	34	63.0	73	59.3		
Total	69	100	54	100	123	100		
TNF-α								
≥ 38.285	54	78.3	35	64.8	89	72.4	0.147	1.9 (0.9-4.4)
< 38.285	15	21.7	19	35.2	34	27.6		
Total	69	100	54	100	123	100		
Age								
≥ 54.5 years old	49	71.0	18	33.3	67	54.5	$< 0.001^*$	4.9 (2.3-10.6)
< 54.5 years old	20	29.0	36	66.7	56	45.5		
Total	69	100	54	100	123	100		
Sex								
Male	45	65.2	27	50.0	72	58.5	0.130	1.9 (0.9-3.9)
Female	24	34.8	27	50.0	51	41.5		
Total	69	100	54	100	123	100		
Diabetes Mellitus								
Available	29	42.6	4	7.5	33	27.3	$< 0.001^*$	9.1 (3.0-28.1)
Not available	39	57.4	49	92.5	88	72.7		
Total	68	100	53	100	121	100		

Risk Factors	Atherosclerosis CHD		Control		Total		p-value	OR 95% CI (Lower-Upper)
	f	%	f	%	f	%		
Hypertension								
Available	29	42.6	8	15.1	37	30.6	0.002*	4.2 (1.7-10.2)
Not available	39	57.4	45	84.9	84	69.4		
Total	68	100	53	100	121	100		
Obesity								
Available	2	2.9	0	0.0	2	1.7	0.504	1.8 (1.5-2.1)
Not available	66	97.1	53	100	119	98.3		
Total	68	100	53	100	121	100		
Smoking								
Available	24	35.3	12	22.6	36	29.8	0.190	1.9 (0.8-4.2)
Not available	44	64.7	41	77.4	85	70.2		
Total	68	100	53	100	121	100		
Periodontitis								
Available	3	4.3	1	1.9	4	3.3	0.630	2.4 (0.2-23.8)
Not available	66	95.7	53	98.1	119	96.7		
Total	69	100	54	100	123	100		
Gastritis								
Available	3	4.3	4	7.4	7	5.7	0.698	0.6 (0.1-2.7)
Not available	66	95.7	50	92.6	116	94.3		
Total	69	100	54	100	123	100		
Psoriasis								
Available	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
Not available	69	100	54	100	123	100		
Total	69	100	54	100	123	100		

* there is a significant correlation ($p < 0.05$)

Table 6 shows that most respondents (66.1%) of atherosclerosis CHD group suffer from endodontic infections, and the proportion is more significant than the control group (33.3%). The statistical test results show a relation between endodontic infections and atherosclerosis CHD ($p < 0.05$). Patients with endodontic infections are 3.9 times more at risk of atherosclerotic CHD than those who do not. However, there is no relation between *IL-1 β* , *IL-6*, *hs-CRP*, and *TNF- α* as inflammatory cytokines and atherosclerosis CHD ($p > 0.05$).

Most patients who suffer from atherosclerosis CHD are above 54.5 years old (71.0%) and are male (65.2%). The statistical test results show a relation between age and atherosclerosis CHD ($p < 0,05$). Patients over the age of 54.5 years old are 4.9 times more at risk for developing atherosclerotic CHD than those under 54.5 years old. However, there is no relation between gender/sex and atherosclerosis CHD ($p > 0,05$).

The proportion of patients with diabetes mellitus in atherosclerosis CHD group is more significant (42.6%) than control group (7.5%). The statistical test results show a relation among diabetes mellitus and atherosclerosis CHD ($p < 0,05$). Patients with diabetes mellitus are 9.1 times more at risk of atherosclerotic CHD than those who do not.

The proportion of respondents with hypertension in atherosclerosis CHD group is more significant than (42,6%) control group (15.1%). The statistical test results show a relation between hypertension and atherosclerosis CHD ($p < 0.05$). Patients with hypertension are 4.2 times more at risk for developing atherosclerotic CHD than those without hypertension.

The majority of respondents do not suffer from obesity in both atherosclerosis CHD (97.1%) and control groups (100%). The statistical test results show no relation between obesity and atherosclerosis CHD ($p > 0,05$). The proportion of patients who smoke in atherosclerosis CHD is more significant (35.2%) than group control (22.6%). The statistical test results show no relation between smoking and atherosclerosis CHD ($p > 0,05$).

The majority of patients do not suffer from periodontitis in both atherosclerosis CHD (95.7%) and control groups (98.1%). The statistical test results show no relation between periodontitis and atherosclerosis CHD ($p > 0,05$). The majority of patients do not suffer from gastritis in both atherosclerosis CHD (95.7%) and control groups (92.6%). The statistical test results show no relation between gastritis and atherosclerosis CHD ($p > 0,05$). No patients suffer from psoriasis in both atherosclerosis CHD and control groups.

The results of this study answer the research question number one that there is a significant relation between endodontic infections and atherosclerosis CHD ($p = 0,003$).

Patients with endodontic infections are 3.9 times more at risk of atherosclerotic CHD than those who do not (Table 6).

The situation is in accordance with the number of studies both cross-sectional and case control. The data collected since 1919 from 86 identified studies and 58 relevant articles show the same event - there is a relation between EI and atherosclerosis CHD. Although causal relationship could not be determined due to the difficult prediction parameters of case and control in the taken population, other defining factors are not eliminated.^{50,51} Gomesh et al., state that dental infections were independent predictors for CHD in *Baltimore Longitudinal Study of Aging*.³²

This research is conducted by identifying the inflammation of vascular CHD. Just as in the review of inflammation and anti-inflammatory of CHD, which is the inflammation pathology involving interleukins (IL) such as IL-1 β , IL-6, CRP as acute phase protein production, and TNF- α .⁵²

Research of the diagnostic field that involves cytokines is ideal in the future. The search for cytokine *cut-offs* to help diagnose certain conditions has not been conducted much. Several studies all this time only search for the correlation between cytokines and the state of the diseases without specifically evaluate the clinical *cut-off*. It is due to cytokines that involve in various states of disease and depend on many ways.²²

The common way to evaluate the accuracy of individual biomarker diagnose is by utilizing *receiver operating characteristics analysis* (ROC analysis). This type of analysis is through sensitivity and specificity determined by identifying points on the ROC curve with the highest sensitivity and specificity for maximum diagnostic discriminatory ability.⁵³ Only limited research investigates the effectiveness of certain cytokine *cut-offs* as a diagnostic tool; this research is also limited; further research must be conducted to narrow the diagnostic range.

The normality test results of IL-1 β , IL-6, hsCRP, and TNF- α cytokines, are found only in TNF- α cytokines normally distributed with the value $p=0,200$ ($p>0,05$). Besides, IL-1 β , IL-6, hsCRP cytokines showed abnormal data distribution $p < 0,05$. (Table 5.3)

There is no difference in the levels of IL-1 β ($p=0,509$), IL-6 ($p=0,169$), hsCRP ($p=0,669$), and TNF- α ($p=0,240$) cytokines between the group of atherosclerosis CHD with endodontic infections and the group that does not.

The results of this study answer the research question number two - there is insignificant difference in IL-1 β , IL-6, hsCRP, and TNF- α levels as inflammatory cytokines within blood between the subject group of atherosclerosis CHD with and without endodontic infections.

There is a significant differences in TNF- α levels between atherosclerosis CHD group with endodontic infections and control group ($p=0,019$). However, there is insignificant difference in IL-1 β ($p=0,498$), IL-6 ($p=0,062$), and hs-CRP ($p=0,602$) levels between atherosclerosis CHD group with endodontic infections and control group with no endodontic infections (hypothesis decision i.e., H_0 fails to reject, with the value $p>0,05$).

The results of this research answer the research question number four that there is a significant difference in TNF- α level as inflammatory cytokines in blood between the subject group of atherosclerosis CHD with endodontic infections and control group with no endodontic infections. However, there is insignificant difference in IL-1 β , IL-6, and hsCRP levels as inflammatory infections in blood between the subject group of atherosclerosis CHD with endodontic infections and control group with no endodontic infections.

To answer the research question number five, the following is the discussion of the relation among each traditional risk factor and other low-grade chronic infections and atherosclerosis CHD incidence.

The Relationship between Age and CHD atherosclerosis

The research results indicate that the majority of atherosclerotic CHD sufferers are aged over 54.5 years old. So the hypothesis H_0 is rejected, with value of $p<0.05$. Age has significant relationship with atherosclerotic CHD ($p < 0.001$). Patients over 54.5 years old are 4.9 times more at risk of developing atherosclerotic CHD than those under 54.5 years old (Table 7).

As in the longitudinal research conducted by Gomes et al., it was found that age over 60 years who had endodtic infection was an independent predictor.³² However, Caplan et al. have a different evidence in his research. Significant relationship is precisely at a

younger age, especially.¹⁸ According to Pasqualini et al., Men under 50 years old are significant risk factors for sudden death due to CHD.¹⁹³⁰ This is in line with Egred M., et al. that CHD in middle age also showed poorer oral health.⁵⁴ Therefore, it is important to treat and control any other risk factors because atherosclerotic CHD can affect all ages.

Research linking age and atherosclerosis CHD in Indonesia also provides similar results. As in the research conducted by Marleni and Alhabib at Siti Khadijah Hospital in Palembang, common CHD patients are in the age group > 45 years old.⁵⁵ Most of the research subjects were 46–65 years old at the time of the research (84.2%), compared to 26–45 years old (15.8%) (Monica et al., 2019).⁵⁶

The Relationship between Sex and Atherosclerotic CHD

The research results indicate that the majority of patients with atherosclerotic CHD are male. This finding is in line with Muthmainnah's research stating that male showed the highest percentage of 53.4% (63 people), while female were only 44.6% (55 people) and, in this research, it was found that there was no correlation between sex and atherosclerotic CHD.

The Relationship between Diabetes Mellitus and Atherosclerotic CHD

The research results indicate that the proportion of respondents with diabetes mellitus in the atherosclerotic CHD group was higher than the control group. So the hypothesis H_0 is rejected, with value of $p < 0.05$. Diabetes mellitus has significant correlation to atherosclerotic CHD ($p < 0.001$). Patients with diabetes mellitus are 9.1 times more at risk for developing atherosclerotic CHD than those who do not.

The Relationship between Hypertension and Atherosclerotic CHD

The research results indicate that the proportion of respondents with hypertension in the atherosclerotic CHD group was higher than the control group. Hypertension has significant relationship to atherosclerotic CHD ($p = 0.002$). Patients with hypertension are 4.2 times more at risk for developing atherosclerotic CHD than those who do not.

Hypertension is correlated and is a risk factor for heart disease and stroke. Although these complications are commonly caused by diastolic blood pressure, there is evidence to suggest that systolic blood pressure also plays a role. Hypertension can damage the endothelium by increasing hemodynamic pressure in the endothelium and permeability of the arterial wall.⁸

The Relationship between Obesity and Atherosclerotic CHD

The research results indicate that the majority of respondents did not suffer from obesity either in the atherosclerotic CHD group (97.1%) or the control group (100%). So the hypothesis H_0 is failed to reject, with value of $p > 0.05$. Obesity has no correlation to atherosclerotic CHD ($p = 0.504$).

The Relationship between Smoking and Atherosclerotic CHD

The research results indicate that the proportion of patients who smoke in the atherosclerotic CHD group was higher than the control group. However, the results of statistical tests show that there is no relationship between smoking and atherosclerotic CHD (so the hypothesis H_0 is failed to reject, with value of $p > 0.05$).

The Relationship between Periodontitis and Atherosclerotic CHD

The research results indicate that the majority of respondents did not suffer from periodontitis both in the atherosclerotic CHD group (95.7%) and the control group (98.1%). So the hypothesis H_0 is failed to reject, with value of $p > 0.05$. Periodontitis has no relationship with atherosclerotic CHD ($p = 0.630$).

The Relationship between Gastritis and Atherosclerotic CHD

The research results indicate that the majority of respondents did not suffer from gastritis in both the atherosclerotic CHD group (95.7%) and the control group (92.6%). So the hypothesis H_0 is failed to reject, with value of $p > 0.05$. Gastritis has no relationship with atherosclerotic CHD ($p = 0.698$).

Atherosclerosis CHD is a multifactorial and inflammatory disease playing an important role in atherogenesis. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is an organism that can trigger inflammatory response causing individuals to suffer from atherosclerotic CHD. The research results are in line with the research of Witherell in Senmaru et al. which shows that there is insignificant relationship between *H. pylori* infection and atherosclerotic CHD.

However, further research is needed to confirm the correlation of *H. pylori* infection and atherosclerotic CHD. In the research of Senmaru et al., it was found that Atrophic Gastritis (AG) determined by serum Pepsinogen (PG) levels was significantly related with atherosclerotic CHD. This significant relationship remained unchanged, even after being controlled for age, sex, obesity, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperuricemia, smoking, and drinking alcohol.

Atrophic gastritis is the final stage of chronic inflammation of the gastric mucosa, and *H. pylori* infection of stomach is the most common cause of AG. *H. pylori* infection can cause loss of normal gastric mucosal architecture, with destruction of gastric glands, and replacement by fibrosis and intestinal epithelium. The process of AG and intestinal metaplasia is involved in the induction of an inflammatory response characterized by the entry of neutrophils, mononuclear cells, and T-helper 1 cells, usually intended to clear intracellular infections. However, *H. pylori* is not an intracellular pathogen, so the T-helper 1 response results in epithelial cell damage rather than resistance to *H. pylori*. Infection by *H. pylori* causes a proinflammatory response coupled with cell damage.

The Relationship between Psoriasis and Atherosclerotic CHD

The research results indicate that there were no respondents suffering from psoriasis in both the atherosclerotic CHD group or the control group.

Atherosclerotic CHD Prediction Model based on related Predictor Variables

Based on the results of multivariate analysis with multiple logistic regression, two predictive models for atherosclerotic CHD were obtained, namely prediction model 1

(with inflammatory cytokine variables) and prediction model 2 (without inflammatory cytokine variables).

In prediction model 1, it was found that endodontic infection affected the incidence of atherosclerotic CHD with OR = 3.25. It means that patients who have endodontic infections are 3.25 times more at risk of developing atherosclerotic CHD than those who do not have endodontic infections in the same condition after being controlled with diabetes mellitus, hypertension, and TNF- α variables.

Meanwhile, in prediction model 2, the TNF- α variable was issued to obtain more applicative prediction model, that was, without examination of TNF α levels in the laboratory. Based on prediction model 2, it was found that endodontic infection affected the atherosclerotic CHD (OR = 3.65). This means that patients who have endodontic infections are 3.65 times more at risk of developing atherosclerotic CHD than those who do not have endodontic infections in the same condition after being controlled for age, diabetes mellitus, and hypertension.

To answer research question number 6, it was used two predictive models of the incidence of atherosclerotic CHD based on predictor variables relating to the following two logistic regression equations.

Prediction Model 1 with Inflammatory Cytokine Variable

$$\text{Atherosclerotic CHD} = -13,685 + 1,180 * \text{Endodontic Infection} + 1,559 * \text{Age} + 2,293 * \text{Diabetes Mellitus} + 1,939 * \text{Hypertension} + 1,222 * \text{TNF}\alpha$$

Prediction Model 2 without Inflammatory Cytokine Variables

$$\text{Atherosclerotic CHD} = -11.489 + 1.295 * \text{Endodontic Infection} + 1.690 * \text{Age} + 2.083 * \text{Diabetes Mellitus} + 1.632 * \text{Hypertension}$$

Prediction models found can help health workers to take precautions, minimize the effects of systemic diseases caused, and can reduce the cost of treatment.⁵⁹

Endodontic infections, diabetes mellitus, and hypertension, these three factors mutually affect and reinforce risk factors, and are strengthened by the value of inflammatory cytokine levels, namely TNF. Therefore, it is expected that prevention can be performed and so that it can still be reversible in further prevention. α .

Most risk factors, including high cholesterol low density lipoprotein (LDL) and low HDL in the blood, hypertension, smoking, diabetes mellitus, obesity, inactive lifestyle, age can be controlled and atherosclerotic CHD can be prevented.⁶⁰

CHD treatment steps and preventive measures can be minimized. Preventing the growth and spread of pathogenic microorganisms in the oral cavity can be performed with the right action. These results are all consistent with various systematic review studies and meta-analysis of several factors increasing the risk of atherosclerotic CHD.⁴⁴ Prevention can be performed if risk factor is determined, meaning that it can be predicted from the assessment of related factors.

Multivariate Analysis

Prediction Model of atherosclerotic CHD

Multiple logistic regression test is used to determine the predictor variables that can predict the dependent variable as well as the potential to predict. The variables included in the modeling have a significance value <0.05 .

Table 7. Independent Variables Included in Multivariate Modeling

Independent Variable	<i>p-value</i>
Endodontic infection	0.003
Age	<0.001
Sex	0.130
Diabetes Mellitus	<0.001
Hypertension	0.002
Smoking	0.190
<i>TNF-α</i>	0.147

The first step is to perform a multiple logistic regression test of all independent variables with one dependent variable. The test results can be seen in the following table.

Table 8. Results of the First Stage Multiple Logistic Regression Test

Predictor Variables	Regression Coefficient	SE	Wald	<i>p-value</i>	OR 95% CI (Lower-Upper)
Constant	-16.227	3.441	22.234	0.000*	-
Endodontic infection	1.117	0.579	3.727	0.054	3.05 (0.98 – 9.49)
Age	2.040	0.655	9.690	0.002*	7.69 (2.13 – 27.80)
Sex	-0.428	0.800	0.285	0.593	0.65 (0.14 – 3.13)
Diabetes Mellitus	2.349	0.852	7.598	0.006*	10.47 (1.97 – 55.64)
Hypertension	1.861	0.780	5.690	0.017*	6.43 (1.39 – 29.65)
Smoking	1.659	0.839	3.904	0.048*	5.25 (1.01 – 27.22)
<i>TNF-α</i>	0.983	0.783	1.574	0.210	2.67 (0.56 – 12.41)

* there is a significant correlation ($p < 0.05$)

The multiple logistic regression test was continued by gradually releasing predictor variables that were not significant and had the greatest significant value. After modeling the first stage in Table 5.9, it seems that the sex variable is not significant with $p = 0.593$. Therefore, sex variable was excluded at a later stage.

Table 9. Results of the Second Stage Multiple Logistic Regression Test

Predictor Variables	Regression Coefficient	SE	Wald	p-value	OR 95% CI (Lower-Upper)
Constant	-16.034	3.390	22.368	0.000*	-
Endodontic infection	1.132	0.577	3.845	0.050	3.10 (1.00 – 9.62)
Age	1.997	0.647	9.524	0.002*	7.37 (2.07 – 26.20)
Diabetes Mellitus	2.284	0.831	7.548	0.006*	9.82 (1.92 – 50.08)
Hypertension	1.862	0.773	5.810	0.016*	6.44 (1.42 – 29.26)
Smoking	1.460	0.744	3.856	0.050	4.31 (1.00 – 18.50)
TNF- α	0.764	0.665	1.319	0.251	2.15 (0.58 – 7.91)

* there is a significant correlation ($p < 0.05$)

After modeling the second stage in Table 10, it seems that the smoking variable is not significant with $p = 0.050$. Therefore, the smoking variable was excluded at a later stage.

Table 10. Results of the Third Stage Multiple Logistic Regression Test

Predictor Variables	Regression Coefficient	SE	Wald	p-value	OR 95% CI (Lower-Upper)
Constant	-13.685	2.925	21.897	0.000*	-
Endodontic infection	1.180	0.559	4.464	0.035*	3.25 (1.09 – 9.73)
Age	1.559	0.559	7.784	0.005*	4.75 (1.59 – 14.22)
Diabetes Mellitus	2.293	0.798	8.261	0.004*	9.91 (2.07 – 47.31)
Hypertension	1.939	0.747	6.736	0.009*	6.95 (1.61 – 30.08)
TNF- α	1.222	0.626	3.807	0.051*	3.39 (0.99 – 11.58)

* there is a significant correlation ($p < 0.05$)

After modeling the third stage in Table 5.11, it was obtained the following prediction models of atherosclerotic CHD as follows.

Prediction Model 1 with Inflammatory Cytokine Variable

$$\text{Atherosclerotic CHD} = -13,685 + 1,180 * \text{Endodontic Infection} + 1,559 * \text{Age} + 2,293 * \text{Diabetes Mellitus} + 1,939 * \text{Hypertension} + 1,222 * \text{TNFa}$$

Endodontic Infection Variable (IE) can predict atherosclerotic CHD along with variables of diabetes mellitus, hypertension, and inflammatory cytokines (*TNF-a*). If someone has endodontic infections, diabetes mellitus, hypertension, and TNF-a levels above 38,285, then

$$\begin{aligned} Y &= -13.685 + 1.180 + 1.559 + 2.293 + 1.939 + 1.222 \\ &= -5.492 \end{aligned}$$

The probability that the person has atherosclerotic CHD is as follows.

$$\begin{aligned} \text{Probability} &= 1 / 1 + e^{-y} \\ &= 1 / 1 + e^{-(-5.492)} \\ &= 0.0041 (0.41\%) \end{aligned}$$

Endodontic infection affects atherosclerotic CHD with OR = 3.25. This means that patients who have endodontic infections are 3.25 times more at risk of developing atherosclerotic CHD than those who do not have endodontic infections in the same condition after being controlled with diabetes mellitus, hypertension and TNF-a variables.

Table 11. Determination Coefficient Test of Prediction Model 1

<i>-2 Log Likelihood</i>	<i>Cox & Snell R. Square</i>	<i>Nagelkerke R. Square</i>
82.796	0.385	0.521

Table 12 shows that the coefficient of determination from prediction model 1 is 0.521. This means that the prediction model 1 can explain the variation of dependent variable by 52.1%.

In the next stage, the TNFa variable was excluded to get a more applicable predictive model, that is, without checking TNFa levels in the laboratory. The modeling results can be seen in the following table.

Table 12. Results of the Fourth Stage Logistic Regression Test

Predictor Variables	Regression Coefficient	SE	Wald	p-value	OR 95% CI (Lower-Upper)
Constant	-11.489	2.478	21.491	0.000*	-
Endodontic infection	1.295	0.547	5.598	0.018*	3.65 (1.25 – 10.67)
Age	1.690	0.548	9.513	0.002*	5.42 (1.85 – 15.87)
Diabetes Mellitus	2.083	0.749	7.742	0.005*	8.03 (1.85 – 34.81)
Hypertension	1.632	0.689	5.611	0.018*	5.12 (1.33 – 19.74)

* there is a significant correlation ($p < 0.05$)

Based on the multiple logistic regression modeling in Table 12, it is obtained a prediction model of atherosclerotic CHD without inflammatory cytokine variables as follows.

Prediction Model 2 without Inflammatory Cytokine Variable

$$\text{Atherosclerotic CHD} = -11.489 + 1.295 * \text{Endodontic Infection} + 1.690 * \text{Age} + 2.083 * \text{Diabetes Mellitus} + 1.632 * \text{Hypertension}$$

Endodontic Infection Variable (IE) can predict atherosclerotic CHD along with age, diabetes mellitus, and hypertension. If someone has an endodontic infection, aged ≥ 54.5 years old, diabetes mellitus, and hypertension, then

$$Y = -11.489 + 1.295 + 1.690 + 2.083 + 1.632$$

$$= -4.789$$

The probability that the person has atherosclerotic CHD is as follows.

$$\text{Probability} = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

$$= \frac{1}{1 + e^{-(-4.789)}}$$

$$= 0.0083 \text{ (0.83\%)}$$

Endodontic infection affects atherosclerotic CHD with OR = 3.65. This means that patients with endodontic infections are 3.65 times more at risk of developing atherosclerotic CHD than those who do not have endodontic infections in the same condition after being controlled for age, diabetes mellitus, and hypertension.

Table 13. Determination Coefficient Test of Prediction Model 2

<i>-2 Log Likelihood</i>	<i>Cox & Snell R. Square</i>	<i>Nagelkerke R. Square</i>
86.906	0.358	0.485

Table 14 shows that the coefficient of determination from prediction model 2 is 0.485. This means that the prediction model 2 can explain the variation of dependent variable by 48.5%.

Conclusions

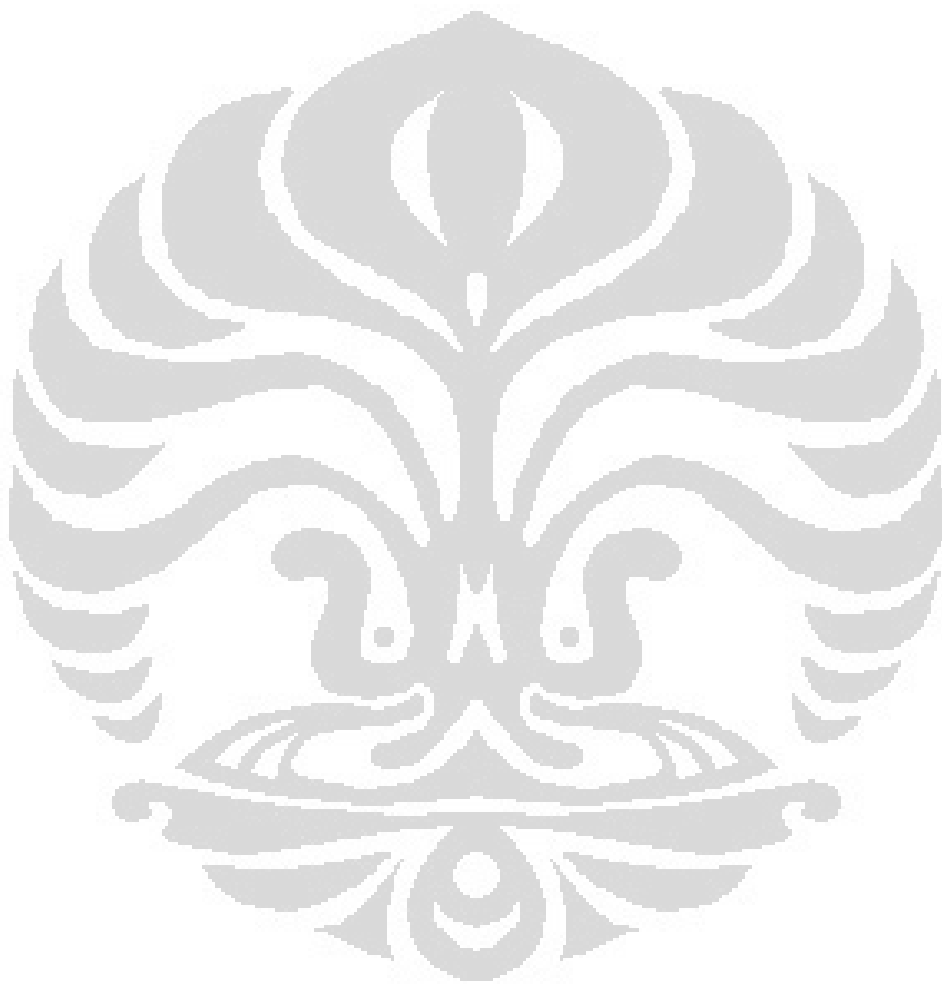
Based on this research, the following conclusions can be drawn.

1. There is a relationship between Endodontic infection and atherosclerosis CHD. Patients with endodontic infection are 3.9 times have more risk for developing atherosclerosis CHD than those without endodontic infection.
2. There are no differences in the level of IL-1 β , IL-6, hsCRP, and TNF-a between the atherosclerosis CHD group with endodontic infection and the one without endodontic infection.
3. There are differences in TNF-a level between atherosclerosis CHD group who have endodontic infections and the control group. However, there were no differences in levels of IL-1 β , IL-6, and hsCRP between the atherosclerotic CHD group with endodontic infection and control group.
4. There are differences in TNF-a level between atherosclerosis CHD group with endodontic infection and control group without endodontic infection. However, there are no differences in level of IL-1 β , IL-6, and hsCRP between atherosclerosis CHD group with endodontic infection and control group without endodontic infection.
5. There is a relationship between age, diabetes mellitus as well as hypertension as traditional risk factors and atherosclerosis CHD. Patients aged over 54.5 years old are 4.9 times more at risk for developing atherosclerosis CHD than those under 54.5 years old. Patients with diabetes mellitus are 9.1 times more at risk for developing atherosclerosis CHD than those without diabetes mellitus. Patients with hypertension are 4.2 times more at risk for developing atherosclerosis CHD than those without hypertension.

6. Endodontic infection can predict the incidence of atherosclerosis CHD based on two predictive models. Of the predictive model 1 that requires laboratory examination, it is found that endodontic infection can predict the incidence of atherosclerosis CHD together with variable of diabetes mellitus, hypertension and inflammatory cytokine (TNF- α). While on predictive model 2 which is more applicable (without laboratory examination), it is found that endodontic infection can predict the incidence of atherosclerosis CHD together with variable of age, diabetes mellitus and hypertension.

Suggestions

1. Based on the literature referenced in this research, a specific approach needs to be taken to reduce the risk of atherosclerotic CHD in patients with endodontic infections even though the Odd Ratio from this research results is not significant.
2. Whenever endodontic infection occurs, treatment must be performed as soon as possible.
3. The direct cause of correlation between periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease has not been established and definitive because there are no prospective periodontitis intervention studies to evaluate the impact on primary atherosclerotic cardiovascular disease. However, the biological causal correlation makes sense based on the evidence that inadequate control, moderate or severe apical periodontitis increases systemic inflammation.



DAFTAR RIWAT HIDUP

Nama : Meiny Faudah Amin, drg., SpKG(K)
 NIP : 3025/USAkti
 NIDN : 0301056603
 Tempat dan Tanggal Lahir : Jakarta, 01 Mei 1966
 Jenis Kelamin : Perempuan
 Status Perkawinan : Menikah
 Agama : Islam
 Golongan / Pangkat : IIIB
 Jabatan Akademik : Lektor
 Perguruan Tinggi : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti
 Alamat Kantor : Jl. Kyai Tapa 260. Jakarta 11440
 Telp./Faks. : (021)5672731 / (021)5655787
 Alamat Rumah : Jl. Adhyaksa VII no 2, Kompleks Kejaksaan Lebak Bulus, JAKARTA SELATAN 12440
 Telp. : (021)75155555 & (021)75913374
 HP : 085882221566
 Alamat e-mail : meinikonservasi@gmail.com

RIWAYAT PENDIDIKAN PERGURUAN TINGGI

TAHUN LULUS	PROGRAM PENDIDIKAN (DIPLOMA, SARJANA,	PERGURUAN TINGGI	JURUSAN/ PROGRAM
1993	Dokter Gigi	USAkti	Kedokteran Gigi
2008	Spesialis Konservasi Gigi	UGM	Konservasi Gigi
2015-sekarang	Program Doktor (sedang dalam pendidikan)	UI	Kedokteran Gigi
2017	Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi Konsultan	Kolegium Konservasi Gigi Indonesia	Kedokteran Gigi
2018	Sertifikat Pendidik No. Registrasi: 18103101603843 No. Induk Dosen Nasional: 0301056603	Kementrian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi	Dosen Profesional pada bidang ilmu Konservasi Gigi

PELATIHAN PROFESIONAL

TAHUN	JENIS PELATIHAN (DALAM / LUAR NEGERI)	PENYELENGGARA	JANGKA WAKTU
2010	Pendidikan dan Pelatihan Pra Jabatan Dosen Universitas	Universitas Trisakti	32 jam
2010	Penataran Metodologi Pengabdian kepada Masyarakat	Universitas Trisakti	32 jam
2011	Basic Life Support Training	Medic one / Australasian Registry of Emergency Medical Technicians	1 hari
2015	Pelatihan Penyusunan Pra-Usulan Penelitian untuk Program Doktor Ilmu Kedokteran Gigi	FKG UI	1 bulan
2015	<i>Good Clinical Practice and Meta Analysis</i>	FKG UI	2 hari
2019	<i>Certificate of attendance Applied Good Clinical Practice (GCP) Course & Workshop</i>	IASMED	2 hari
2019	<i>Certificate of competance Applied Good Clinical Practice (GCP) Course & Workshop</i>	IASMED	2 hari

KARYA ILMIAH DAN PENELITIAN

NO	JUDUL, MAJALAH, SEMINAR, PEMBICARA
1.	Infeksi jaringan pulpa sebagai faktor risiko aterosklerosis, Majalah Kedokteran Gigi, Vol. 14 No 2 Desember 2006, ISSN 1978-0206, Hal 183-188
2.	Pulpa nekrosis dan Hipertensi, Kongres Ikorgi VIII dan Temu Kasus Konservasi Gigi Terkini, Yogyakarta, 4-6 Juli 2008, Pembicara
3.	Memutihkan Gigi akibat Diskolorasi Eksternal, Jakarta Islamic Scientific Forum 2012 "Advanced Use in Dentistry", Jakarta 17-18 November 2012, Pembicara
4.	Perawatan Gigi Fraktur akibat Trauma, Fokus 2013. Pembicara
5.	Perlunya Dinding Artifisial dan Penggunaan <i>Rubber Dam</i> , Jurnal Ilmiah Kedokteran Gigi Terpadu, <i>Scientific Journal in Integrated Dentistry</i> , July 2015, Volume 01. No. 02, Hal 56-60, Pembicara; ISSN : 977 2407841 159
6.	<i>Management of Noncarious Lesions in Elderly Patients</i> , FORIL XI 2015, Pembicara
7.	Aplikasi Rubber Dam pada Perawatan Konservasi, Dental Seminar 2015, FOKUS 2016, Pembicara
8.	Deteksi <i>Porphyromonas endodontalis</i> dan kadar sitokin inflamatori di dalam darah soket pasca-ekstraksi gigi dengan periodontitis apikalis, Semiloka Penelitian, FKG USAKTI, 2016 (Belum dipublikasikan)
9.	Mechanism of many natural materials as material of extracoronal whitening; A Brief Review; KPPIKG 2016, The 17 th Scientific Meeting and Refresher Course in Dentistry, 24-27 February 2016, Halaman 255 (Co-Author)

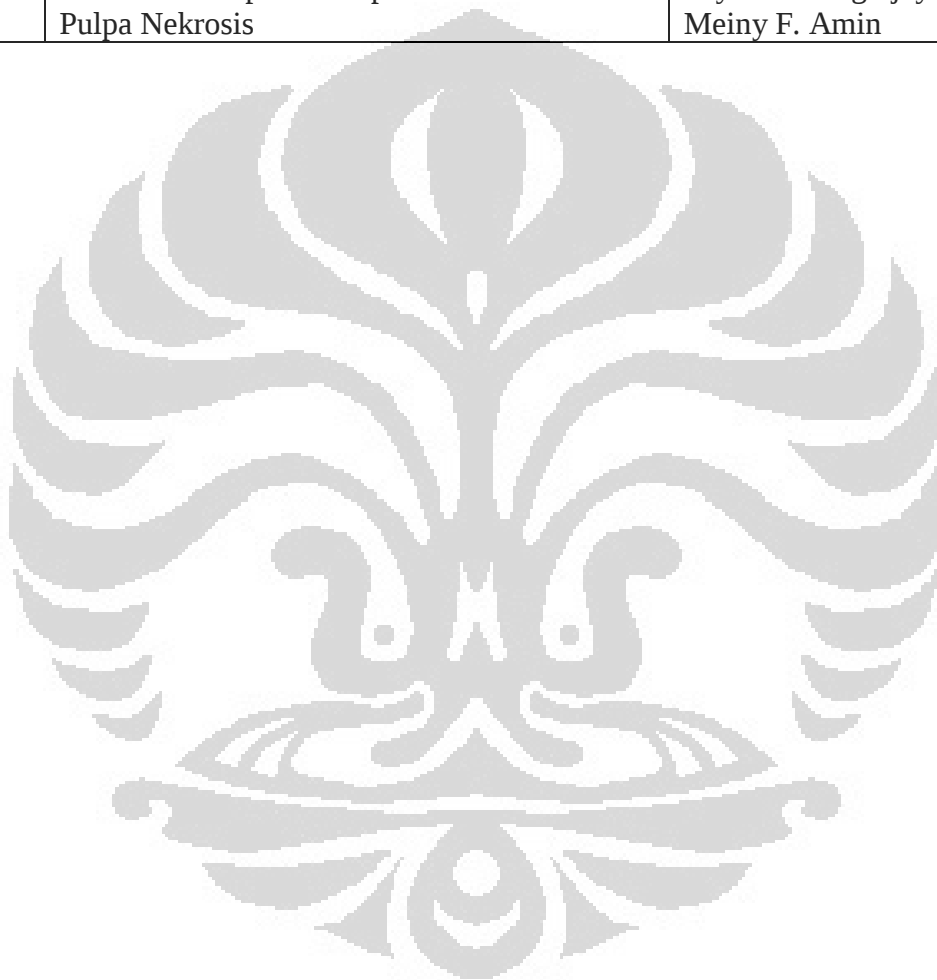
10.	Perbedaan kebersihan sepertiga apikal dinding saluran akar menggunakan teknik irigasi manual, ultrasonik dan endovac, Jurnal Kedokteran Gigi Vol 1, No. 3 Oktober 2010, Hal 170-177, (Co-Author)
11.	Perawatan multipel diastema dengan vinir komposit direk, Majalah Ilmu Kedokteran Gigi, Edisi Khusus, Maret 2011 ; (Co-Author)
12.	Perbandingan kebocoran apikal pemakaian siler berbahan dasar kalsium hidroksida dan resin menggunakan alat preparasi protaper manual dan rotari, Jurnal Kedokteran Gigi Vol 2, No. 4 Oktober 2011, Hal 247-251, (Co-Author)
13.	Perbaikan estetik gigi pasca trauma dengan teknik bleaching intrakorona disertai tumpatan resin komposit (Teknik <i>Mock-Up</i>). Program and Abstracts, Foril X, 6-8 Oktober 2011, Jakarta (Co-Author)
14.	Endodontik satu kali kunjungan dan endodontik kunjungan berulang dua gigi insisivus lateral mandibula pada pasien yang sama, Fokus 2013, Jakarta 10-12 Oktober 2013, (Co-Author), Hal 117-123
15.	Endodontic treatment using reciprocating file (Case Report), Prosiding Temu Ilmiah Nasional IKORGI III (TINI III), Surabaya 27-29 Nopember 2014, Hal 18-23 (Co-Author)
16.	Root canal treatment of right mandibular first premolar with anomali <i>Type IV Weine</i> , Temu Ilmiah Nasional IKORGI III (TINI III), Surabaya 27-29 Nopember 2014, Hal 38-41 (Co-Author)
17.	Teknik perawatan ulang tanpa pembedahan pada kasus kelebihan bahan pengisi saluran akar (Laporan Kasus), 9-11 April 2015, Jakarta; Prociding FORIL XI 2015, halaman 16-20 (Co-Author)
18.	Perawatan endodontik pada gigi insisivus dua kiri atas diikuti dengan bleaching intrakorona dan restorasi komposit (Laporan Kasus), 9-11 April 2015, Jakarta , Prociding FORIL XI 2015, hal. 222-227 (Co-Author)
19.	Restorasi minimal invasive gigi posterior dengan restorasi indirect (Laporan Kasus), 9-11 April 2015, Jakarta , Prociding FORIL XI 2015, hal. 253-259 (Co-Author)
20.	Perawatan Multipel Diastema dengan Vinir Komposit Direk, Majalah Ilmu Kedokteran Gigi, Edisi Khusus, Maret 2011 (Co-Author)

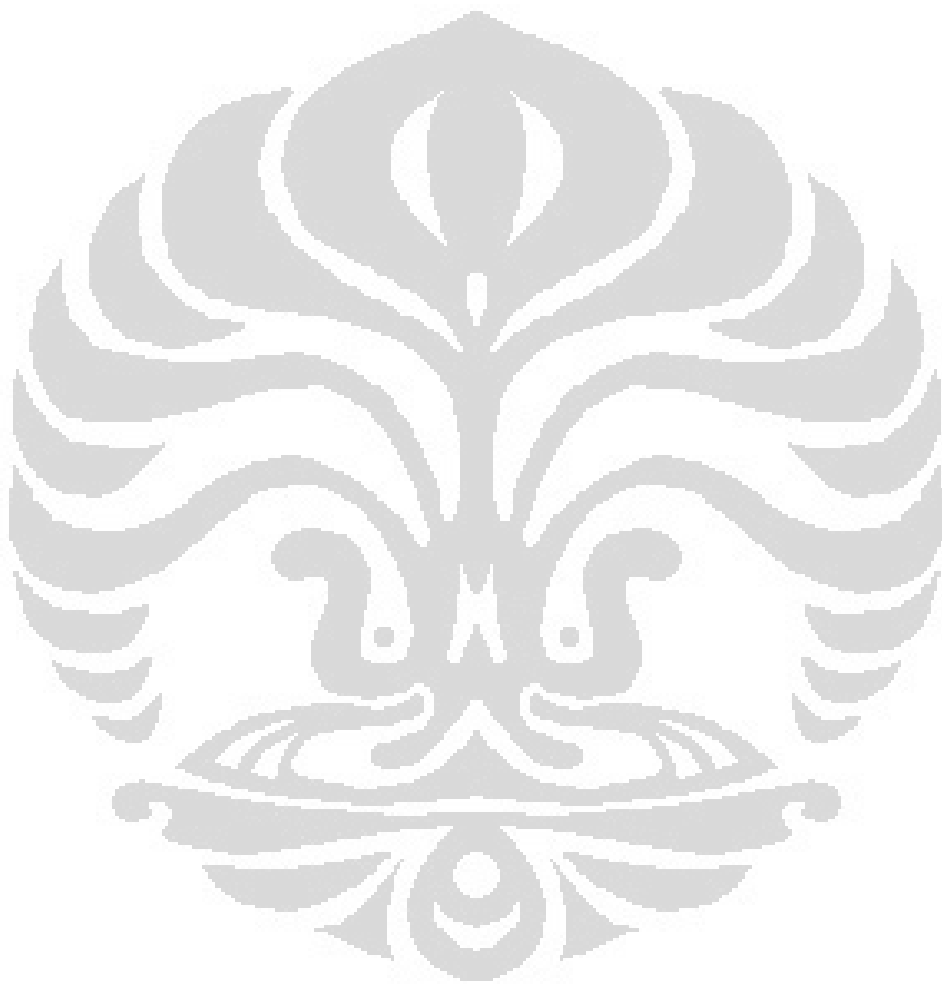
PENGALAMAN PENELITIAN

TAHUN	JUDUL PENELITIAN	KETUA / ANGGOTA TIM	SUMBER DANA
2012	Perbedaan Efek Larutan Irigasi <i>Edta</i> 15%, 17%, Dan 19% Terhadap Kelarutan Kalsium Dentin Saluran Akar	Lystia, Herry S. Halim, Meiny F. Amin	Pribadi
2013	Pengaruh Tiga Jenis Bahan Adhesif dengan Waktu Aplikasi Berbeda Terhadap Kekuatan Geser Semen Ionomer Kaca Pada Resin Komposit Kajian Pada Penggunaan Teknik Restorasi <i>Sandwich</i> Dentin	Ena Suryani, Juanita A. Gunawan, Meiny F. Amin	Pribadi

2014	Perbedaan Daya Tahan Keausan Resin Komposit Dengan <i>Filler</i> Berbeda Akibat Pengaruh Jenis Bulu Sikat Gigi Kajian Pada Restorasi Dengan Teknik Indirek	Marceline, Juanita, A.G, Meiny F.A	Pribadi
2015	Perbedaan Kerapatan Apikal Dan Biokompatibilitas Siler Saluran Akar Berbahan Dasar Resin Epoksi Dan <i>Mineral Trioxide Aggregate</i>	Esther Esti Pangesti, Juanita A. Gunawan, Meiny F.A.	Pribadi
2015	Perbedaan Daya Hambat Perasan Umbi <i>Allium Sativum</i> , <i>Chlorhexidine</i> 2%, Dan <i>Mixture Tetracycline, Acid And Detergent</i> Terhadap Pertumbuhan <i>Enterococcus Faecalis</i> Penelitian In Vitro	Hendriyanto Wijaya, Sri Subekti Winanto, Meiny Faudah Amin Djamal	Pribadi
2016	Efek Pengulasan Gigi dengan Larutan Madu Apis mellifera Terhadap Perubahan Warna Gigi	Zilzikridini Wijayanti, Meiny F. Amin, Taufiq Ariwibowo	Pribadi
2016	Pengaruh Kandungan Ekstrak Kulit Jeruk (<i>Citrus sinensis</i>) dalam Pasta Gigi Pemutih, Kajian Terhadap Perubahan Warna Gigi yang Mengalami Pewarnaan Ekstrinsik Teh secara In Vitro	Marcellina, Meiny Faudah Amin, Dina Ratnasari	Pribadi
2016	Perbedaan Efek Genotoksik Antara Infusum Daun Mimba, Infusum Daun Sirih Merah Dan Khlorkheksidin Glukonat	Hernari E Agustinarni, Yanti L Siswadi, Meiny F. Amin	Pribadi
2016	Efek Penyikatan Pasta Gigi Pemutih dan Bukan Pemutih Terhadap Kekasaran Permukaan Resin Komposit <i>Nanohybrid Bulk Fill</i> Dan Konvensional	Priscilia Chietra, Tien Suwartini, Meiny F. Amin	Pribadi
2017	Identifikasi <i>Porphyromonas Endodontalis</i> dalam Darah Soket Pasca Pencabutan Gigi dengan Periodontitis Apikalis	Antonius Kevin Arlen, Meiny F. Amin, Taufiq Ariwibowo	Pribadi/Sem iloka
2017	Perbedaan Kadar <i>C-Reactive Protein</i> di dalam Darah Soket Pasca Pencabutan Gigi dengan Diagnosis Periodontitis Apikalis dan Gigi Sehat	May Hasnah Cahyaningtyas, Meiny F. Amin, Taufiq Ariwibowo	Pribadi/Sem iloka
2017	Perbedaan Kadar <i>Interleukin-6</i> di dalam Darah Soket Pasca Pencabutan Gigi dengan Diagnosis Periodontitis Apikalis dan Gigi Sehat	Sultan Patuahon Pangabea, Meiny F. Amin, Taufiq Ariwibowo	Pribadi/Sem iloka
2017	Perbedaan Kadar <i>Interleukin-1b, IL-17, TNFa</i> , di dalam Darah Soket Pasca Pencabutan Gigi dengan Diagnosis Periodontitis Apikalis dan Gigi Sehat	Meiny F. Amin, Taufiq Ariwibowo	Pribadi/Sem iloka

2018	Identifikasi <i>Porphyromonas endodontalis</i> dalam Darah Vena pada Subjek dengan Periodontitis Apikalis	Anisa Fajria, Meiny F. Amin, Taufiq Ariwibowo	Pribadi
2018	Perbedaan Kadar <i>C-Reactive Protein</i> di dalam Darah Intravena dengan Diagnosis Periodontitis Apikalis dan Gigi Sehat	Elva Alfianna, Meiny F. Amin, Taufiq Ariwibowo	Pribadi
2019	Perbedaan Tekanan Darah pada Pasien Sebelum dan Sesudah Perawatan Endodontik	Meiny F. Amin, Stacy Halim	Pribadi
2019	Perbandingan Bakteri <i>Porphyromonas endodontalis</i> pada Pulpitis Ireversibel dan Pulpa Nekrosis	Taufiq Ariwibowo, Bryan Wangidjaya, Meiny F. Amin	Pribadi





Inflammatory Cytokine Serum Levels in Sockets Following Extraction of Teeth with Apical PeriodontitisMeiny F. Amin¹, Ratna Meidyawati², Melanie S. Djamil³, Benny S. Latief^{4*}

1. Doctoral Program, Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.

2. Department of Conservative Dentistry, Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.

3. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Dentistry, Trisakti University, Jakarta, Indonesia.

4. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.

Abstract

Porphyromonas endodontalis triggers macrophages and T-lymphocytes to release inflammatory cytokines serum level, including interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-17), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). *P. endodontalis* is one of the bacteria that causes apical periodontitis (AP).

To investigate of various inflammatory cytokines serum levels (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α) in socket blood following tooth extraction due to AP. We performed an observational analytical study on 10 teeth with AP compared with 10 normal teeth without periodontitis.

The teeth were extracted and blood was extracted from the socket using foam, squeezed in a 2 mL Eppendorf tube, and centrifuged to separate the serum. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure all the inflammatory cytokine serum levels.

On t-test, IL-1 β levels in the socket blood following extraction of teeth with AP (4344.00 ± 2196.00 pg/mL) were significantly higher ($t = 6.71$; $p < 0.05$) compared to the controls (520.80 ± 213.70 pg/mL); IL-6 levels in AP (88.99 ± 35.66 pg/mL) were significantly higher ($t = 8.99$; $p < 0.05$) compared to the controls (13.70 ± 7.07 pg/mL); IL-17 levels in AP (68.50 ± 38.90 pg/mL) were significantly higher ($t = 5.07$; $p < 0.05$) compared to the controls (8.19 ± 3.82 pg/mL); and TNF- α levels in AP (1816.00 ± 966.30 pg/mL) were significantly higher compared to the controls (307.10 ± 154.60 pg/mL) ($t = 6.19$; $p < 0.05$).

The level of inflammatory cytokines serum in the socket following tooth extraction increases in teeth with AP.

Experimental article (J Int Dent Med Res 2019; 12(1): 129-132)

Keywords: Inflammatory cytokines serum, Apical periodontitis, Socket blood, Post tooth extraction.

Received date: 15 August 2018

Accept date: 20 September 2018

Introduction

For centuries, a relationship has been suspected between oral infection and systemic disease. Oral health effects on the human body were proposed by the Assyrians in 7th century BC. In the 18th century, Benjamin Rush, a doctor from the U.S. suggested that arthritis can be healed in some people following removal of infected teeth. After several decades, various scientific cases have shown a link between oral infections (viruses, bacteria, yeast) and systemic diseases (atherosclerosis, cardiovascular disease, cerebrovascular

disease, premature and low birth weight, pulmonary disease) and between systemic diseases (arthritis, diabetes, HIV infection, and osteoporosis) and oral, dental, and orofacial diseases.¹

Epidemiological studies show that one of the factors that has biologic potential as a cause of atherosclerosis is a low degree of infection in the oral cavity.² The present study reported a relationship between poor oral health and cardiovascular disease;³ other risk factors are lifestyle, smoking habits, obesity, physical activity, psychosocial influence, and diet. Many authors have responded to this opinion, and many studies support the alleged link between poor oral health and atherosclerosis although some epidemiological studies show no association.

Many risk factors for systemic diseases have been identified. Recent evidence shows that chronic inflammation is the etiology of systemic diseases, especially cardiovascular

***Corresponding author:**

Benny S. Latief

Department of Oral Biology and Maxillofacial Surgery,
Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia,
Jakarta, Indonesia.

E-mail: bennylatief@gmail.com

disease.⁴ Low-grade chronic infections, such as periodontal disease and apical periodontitis (AP), are often found in the oral cavity. Periodontal disease can be considered a risk factor for cardiovascular disease; while AP is also regarded as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease.² Chronic low-grade oral cavity infections are associated with an increase in several chronic inflammatory markers. Chronic inflammation is also associated with increased systemic inflammatory markers, including tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-8 (IL-8).⁵

AP in the root canal and periapical tissue is also a chronic low-degree infection and is also considered a polymicrobial infection. Bacteria commonly found in teeth with pulp necrosis are *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, and *Porphyromonas endodontalis*.⁶ *P. endodontalis* is a dark-pigmented, gram-negative bacterium that is present in the infected pulp and is pathogenic to the pulp. *P. endodontalis* was found in 50% of microbial root canal samples of teeth with necrosis and primary endodontic infection.⁶

The role of *P. endodontalis* in the pathogenesis of endodontic disease is quite extensive because the outer membrane contains lipopolysaccharide (LPS), which plays a major role in the inflammatory process by inducing an immunoinflammatory reaction, resulting in an increase in levels of inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α .⁷⁻⁹ *P. endodontalis* LPS has a higher potential compared to the LPS of other gram-negative bacteria found in periodontal tissues and a very high percentage is found in endodontic infections.^{6,7} *P. endodontalis* LPS triggers macrophages and T-lymphocytes to secrete inflammatory cytokines serum. In this study, we examined the levels of various inflammatory cytokines serum (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α) in the socket blood following tooth extraction for AP. This study determined of inflammatory cytokine serum level can be detected in socket following extraction of teeth with apical periodontitis.

Research methods

We performed an observational analytical study in 10 posterior teeth with AP and 10 controls with normal teeth without AP indicated for extraction orthodontic treatments or impacted teeth. The ethical clearance of this study declared by ethical medic community Trisakti University.

Following the method of Roeslan et al., the teeth were extracted, blood was taken from the socket using foam¹⁰ and then squeezed into a 2 mL Eppendorf tube. The procedure was repeated until the required sample size (2 mL) was obtained and, then, was centrifuged to separate the serum and put in -20°C freezer.

Enzyme-linked Immunoabsorbent assay (ELISA Abnova) was used to measure all the levels of inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α) in the serum. The component of the Elisa Kit for determination of cytokines were presented in table 1. A total of 100 μ L of IL-6 standard and 50 μ L of sample were distributed to plate. Next, the diluted 50 μ L of IL-6 enzyme conjugate reagent was distributed to each plate and incubated at 18°–25°C for 2 hours. The microtiter plate was emptied and rinsed with wash buffer, which was diluted by adding 400 μ L to each well and, then, the plate was emptied again. The area was flushed 4 times. The plate was dried using a tissue, then, 100 μ L of streptavidin-HRP which had been diluted on each plate was added and, then, was incubated at room temperature for 1 hour.

The microtiter plate was emptied and rinsed with a wash buffer that was diluted by adding 400 μ L to each well and, then, the plate was emptied again. Flushing was done 4 times. A total of 100 μ L of TMB substrate solution was added to each plate, incubated at room temperature for 10 minutes, and 100 μ L of stop solution, which was given to stop the enzymatic reaction, was added. Color changes were read using a spectrophotometer compared to the standard curve of each inflammatory cytokine.

Data were calculated by using a statistical program and presented as means and standard deviation. The normality distribution of all data group was analyzed by using Saphiro-wilk test. All data passed the normality test were tested for significant differences by using Student t-test. Significant was accepted at $p < 0.05$.

Cytokine	Antibody	Lot Number
Interleukin 1- β	Anti-human IL-1 β	1141253706
Interleukin-6	Anti-human IL-6	RN-55305
Tumor necrosis factor- α	Anti-human TNF- α	131556030
Interleukin-17	Anti-human IL-17	RN-55310

Table 1. Component of the Elisa Kit for determination of cytokine

Results

Table 2 shows statistical testing of all the variables between inflammatory cytokines in AP cases and controls using *t*-test. Significant differences ($t = 6.71$; $p < 0.05$) were seen on *t*-test between levels of IL-1 β in the blood socket after tooth extraction in patients with AP and controls. The level of IL-1 β in AP (4344.00 ± 2196.00 pg/mL) was higher than in the controls (520.80 ± 213.70 pg/mL). Moreover, there were

significant differences ($t = 8.99$; $p < 0.05$) between IL-6 AP levels and the controls. IL-6 levels in AP (88.99 ± 35.66 pg/mL) were higher than in the controls (13.70 ± 7.07 pg/mL). Likewise, the levels of IL-17 in AP (68.50 ± 38.90 pg/mL) were significantly different ($t = 5.07$; $p < 0.05$) from the controls (8.19 ± 3.82 pg/mL). Table 2 also shows that the TNF- α levels in AP (1816.00 ± 966.30 pg/mL) were significantly higher than in the control (307.10 ± 154.60 pg/mL) ($t = 6.19$; $p < 0.05$).

Variable	Group	Mean $\pm$ Standard Deviation (pg/mL)	t	p
IL-1 β	Apical periodontitis	4344.00 $\pm$ 2196.00	6.71	0.000
	Control	520.80 $\pm$ 213.70		
IL-6	Apical periodontitis	88.99 $\pm$ 35.66	8.99	0.000
	Control	13.70 $\pm$ 7.07		
TNF- α	Apical periodontitis	1816.00 $\pm$ 966.30	5.07	0.000
	Control	307.10 $\pm$ 154.60		
IL-17	Apical periodontitis	68.50 $\pm$ 38.90	6.19	0.000
	Control	8.19 $\pm$ 3.82		

Table 2. Results of *t*-test between levels of inflammatory cytokines serum in the socket following extraction of teeth with apical periodontitis and controls

Discussion

AP is a pathological state of dental periapical tissue characterized by alveolar bone destruction in the apical area of the tooth. AP starts from caries that are not properly treated; therefore, the pulp is irritated and inflamed due to bacterial infection. If the protective effect of the immune response is not enough, pulpitis will develop into chronic periapical lesions so that it is only able to localize and prevent further damage.¹¹ Further invasion of microorganisms or their products into the periapical tissues of the root canal will result in AP.

Untreated pulp inflammation can cause the pulp to become necrotic, after which bacteria in the pulp enter the periapical tissue through the apical foramen.¹² In infectious conditions, the body's bacteria will provide an immune response to fight the infection. When AP occurs, LPS gram-negative bacteria, such as *P. endodontalis*, trigger the secretion of various inflammatory cytokines by macrophages, Th2 lymphocytes, and stromal cells. Allegedly, inflammatory cytokines serum (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α) in the blood socket will increase after tooth extraction.

The present study showed that blood in the socket after tooth extraction will quickly clot; therefore, using a syringe to draw blood is difficult. To overcome this problem, taking blood

samples from the tooth extraction socket is done using a $2 \times 1 \times 1$ cm³ sterile sponge that has been soaked in EDTA and, then, dried.¹⁰ A sponge was chosen to absorb the blood because it has good absorption, with one piece of sponge absorbing up to 0.5 mL of blood. Using foam as a blood storage medium follows the research conducted in 1977 by Roeslan et al.¹¹ In that study, foam containing EDTA was used as the sampling media.

The technique of measuring the levels of inflammatory cytokines serum is performed by sandwich ELISA. The advantage of sandwich ELISA is antibodies are used specifically to bind to certain antigens; therefore, this method is easier to perform, and it is more sensitive and accurate compared to other ELISA tests.¹³

Inflammatory cytokine levels in the socket blood after tooth extraction in the present study demonstrated higher levels in AP than in the controls. This can happen because *P. endodontalis* in the periapical blood in the case of AP will release LPS, which stimulates macrophages, and Th lymphocytes secrete some chronic inflammatory markers such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-17.^{4,9} These results are consistent with those by Elsalhy et al. (2013)¹⁴, who measured levels of various inflammatory cytokines in pulp blood in cases of irreversible pulpitis. If irritants cannot be removed,

neutrophils will gradually be replaced by macrophages, lymphocytes, and plasma cells in the collagen connective tissue. Proinflammatory cytokines derived from macrophages (IL-1, IL-6, and TNF- α) are potential stimulators for lymphocytes.¹⁶

The high levels of inflammatory cytokines are directly in proportion with the level of pulp inflammation.¹⁵ Barkhodar (1999)¹² found that levels of inflammatory cytokines, especially IL-6 in periapical tissue and inflamed pulp tissue in AP, were higher when compared to IL-6 levels in pulp tissue diagnosed with pulpitis and tissue taken during third molar extraction. The results of his research also indicate that IL-6 is produced and released locally in pulp and periapical tissues as are inflammatory cytokines. The confounding factors in this study low degree chronic infection such as gastritis, other periodontitis were excluded.

Conclusions

In the case of teeth with AP, the serum level of inflammatory cytokines in the socket blood increases after tooth extraction. The increase of cytokine serum level found locally in the tooth socket following extraction of teeth with apical periodontitis might imply to the increase of cytokine level systematically.

Acknowledgments

This research is supported by the Faculty of Dentistry, University of Trisakti.

The publication of this manuscript is supported by Universitas Indonesia.

Declaration of Interest

The authors report no conflict of interest.

References

1. Cohen DW, Slavkin HC. Periodontal Disease and Systemic Diseases, in Periodontal Medicine. Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealy BI (eds.). B.C. Decker, St. Louis 2000: 1-10.
2. Cotti E, Dessi C, Piras A, Mercuro G. Can A Chronic Dental Infection Be Considered A Cause of Cardiovascular Disease? A Review of The Literature. *Int J Cardiol*. 2011;148(1):4-10.
3. Carramolino-Cuellar E, Tomás I, Jiménez-Soriano Y. Relationship Between The Oral Cavity and Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(3):289-94.
4. Aarabi Ghazal, Heydecke G, Seedorf U. Roles of Oral Infections in Pathomechanism of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1978.
5. Elsalhy M, Azizieh F, Raghupathy R. Cytokines as Diagnostic Markers of Pulpal Inflammation. *Int Endod J*. 2013;46(6):573-580.
6. Cao H, Qi Z, Jiang H, Zhao J, Liu Z, Tang Z. Detection of *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in Primary Endodontic Infections in A Chinese Population. *Int Endod J*. 2012;45(8):773-81.
7. Mirucki CS, Abedi M, Jiang J, et al. Biologic Activity of *Porphyromonas Endodontalis* Complex Lipids. *J Endod*. 2014;40(9):1342-8.
8. Azuma MM, Samuel RO, Gomes-Filho JE, Dezan-Junior E, Cintra LT. The Role of IL-6 on Apical Periodontitis: A Systematic Review. *Int Endod J*. 2014;47(7):615-21.
9. van der Wall SV, Lappin DF, Crielaard W. Does Apical Periodontitis Have Systemic Consequences? The Need for Well-Planned and Carefully Conducted Clinical Studies. *Br Dent J*. 2015;218(9):513-6.
10. Roeslan BO, Lestari D, Sadono MH. Serum IgG Levels in the Sockets of Teeth with Periapical Granulomas. *J Dent Res*. 1997;76:1209-21.
11. Graunaitė I, Lodiene G, Maciulskienė V. Pathogenesis of Apical Periodontitis: A Literature Review. *J Oral Maxillofac. Res* 2012;2(4):e1.
12. Barkhodar RA, Hayashi C, Hussain MZ. Detection of Interleukin-6 in Human Dental Pulp and Periapical Lesions. *Endod Dent Traumatol*. 1999;15(1):26-7.
13. Gan SD, Patel KR. Enzyme Immunoassay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):e12.
14. Elsalhy M, Azizieh F, Raghupathy R. Cytokines as Diagnostic Markers of Pulpal Inflammation. *Int Endod J*. 2013;46(6):573-80.
15. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, A Major Cytokine in the Central Nervous System. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254-66.