

PENYAKIT PERIODONTAL DAN KOMPLIKASI KEHAMILAN

Banun Kusumawardani

Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Jawa Timur

ABSTRACT

Periodontal disease affects oral health in the most people. Some researches have found and review the relationship between periodontal disease and systemic disease, such as cardiovascular disease, diabetes, stroke, and pregnancy complication. However, there is detailed explanation about the mechanism that analysis how the relationship between periodontal disease and pregnancy complication. The objective of this study was to review biological mechanism that correlated periodontal disease and pregnancy complication. Periodontal disease was able to cause alteration abnormal systemic immune which underlies pregnancy complication. Periodontal pathogen bacteria were directly colonized in placenta, and they caused local inflammation respond that caused pre-maturity and other pregnancy complications.

Keywords: *periodontal pathogen bacteria, immune respond, pregnancy, periodontal disease*

Korespondensi: Banun Kusumawardani, Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember. Alamat: Jl. Kalimantan 37 Jember 68121, Indonesia. Email: kusumawardani_banun@yahoo.co.id

Penyakit periodontal merupakan salah satu kelainan infeksius kronis yang biasa terjadi pada manusia, dengan prevalensi antara 10% dan 60% populasi dewasa.^{1,2} Banyak penelitian telah menganalisis hubungan penyakit periodontal dan peningkatan risiko penyakit sistemik, seperti *atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, diabetes mellitus, dan adverse pregnancy outcomes* (komplikasi kehamilan).³⁻⁶ Komplikasi kehamilan yang telah dihubungkan dengan penyakit periodontal, meliputi kelahiran prematur, berat lahir rendah, keguguran, dan preeklampsia. Preeklampsia dan kelahiran prematur adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal dan prenatal.⁷ Etiologi spesifik dan patogenesis komplikasi kehamilan ini masih belum jelas. Penyakit periodontal sebagai faktor risiko independen untuk komplikasi kehamilan akan menjadi masalah penting bagi kesehatan masyarakat, dan hal ini sebenarnya masih dapat dicegah dan diobati. Peningkatan kesehatan periodontal sebelum atau selama kehamilan bisa mencegah atau menurunkan kejadian komplikasi kehamilan dan selanjutnya akan menurunkan morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal.

Penyakit periodontal, infeksi bakteri persisten yang menyebabkan paparan substansi bakteri dan mediator inflamasi inang secara kronis dan sistemik sehingga mampu menginisiasi dan mempromosi penyakit sistemik.^{8,9} Mekanisme yang mendasari proses destruksi ini melibatkan kerusakan jaringan secara langsung akibat dari produk bakteri, dan secara tidak langsung melalui induksi bakteri terhadap respon imun dan inflamasi inang. Meskipun masih terjadi kontroversi tentang peran penyakit periodontal sebagai kontributor independen terhadap komplikasi kehamilan, namun fakta ini semakin mendorong penelitian-penelitian untuk

membuktikan dan menganalisis peran penyakit periodontal terhadap komplikasi kehamilan. Oleh karena itu kajian ini bertujuan untuk mengkaji berbagai pustaka, dan menganalisis mekanisme biologis yang menghubungkan penyakit periodontal dan komplikasi kehamilan.

Mekanisme biologis yang menghubungkan penyakit periodontal dan komplikasi kehamilan

Hubungan antara penyakit periodontal dan status kesehatan telah meningkatkan berbagai kajian di bidang medis. Penelitian observasional menunjukkan hubungan penyakit periodontal dengan berbagai kelainan sistemik. Beberapa mekanisme telah menetapkan adanya efek langsung bakteri periodontal, dan efek tidak langsung respon imun alami dan spesifik terhadap bakteri periodontal yang menyebabkan kerusakan pembuluh darah.¹⁰ Demikian pula, infeksi periodontal bisa mempengaruhi kontrol glikemik. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1-beta, dan interleukin-6 bisa dilepaskan dari vaskularisasi dan jaringan periodontal yang terinflamasi, dimana mediator proinflamasi ini diketahui sebagai antagonis insulin. Berdasarkan data penelitian tentang hubungan penyakit periodontal dan kesehatan umum tersebut, maka tidak mengherankan jika para peneliti mulai meneliti hubungan penyakit periodontal dan komplikasi kehamilan, terutama yang disebabkan oleh proses inflamasi (Gambar 1). Infeksi dan inflamasi telah dihubungkan dengan kelahiran prematur spontan dan berat lahir rendah, dan juga telah diteliti hubungan antara infeksi awal plasenta pada kehamilan, disfungsi plasenta, dan komplikasi kehamilan yang dihubungkan dengan disfungsi plasenta.^{11,13} Fakta membuktikan adanya peran penting inflamasi dan aktivasi endotel pada patofisiologi preeklampsia.¹⁴

Konsekuensinya adalah penyakit periodontal juga dapat menginduksi komplikasi kehamilan yang dimediasi infeksi sistemik dan proses inflamasi, dan hasil uji klinis menunjukkan bahwa perawatan infeksi periodontal berhasil menurunkan kejadian komplikasi kehamilan.

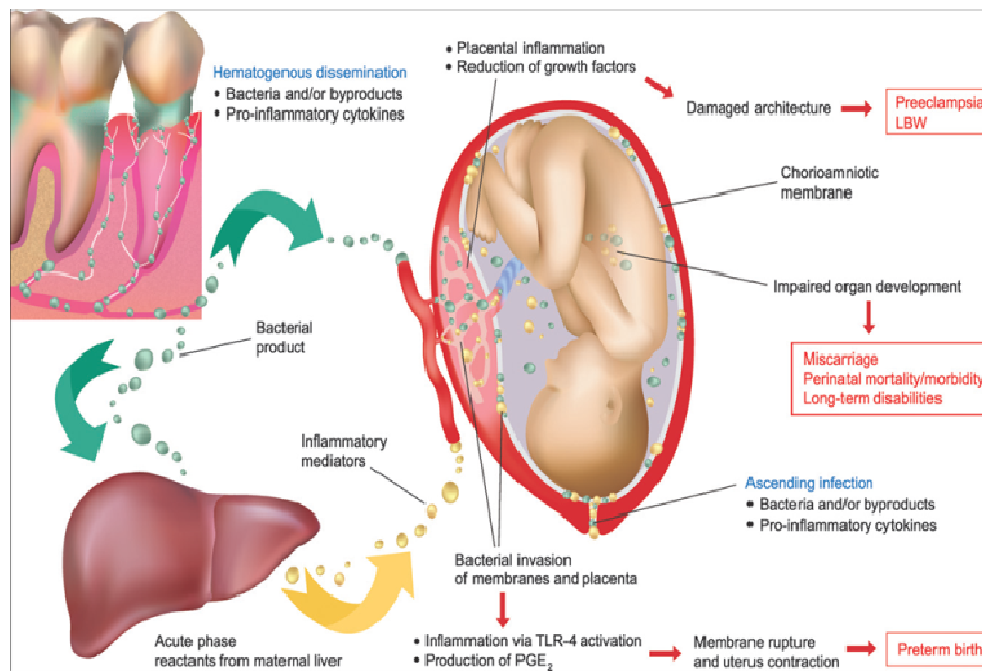
Dua mekanisme potensial menjelaskan hubungan kesehatan rongga mulut dan komplikasi kehamilan.¹⁵ Pertama, penyakit periodontal menyebabkan perubahan abnormal imunologis sistemik, yang mendasari komplikasi kehamilan. Peningkatan inflamasi sistemik menyebabkan peningkatan level *C-reactive protein* (CRP), yang meningkatkan risiko preeklampsia. Translokasi bakteri oral ke dalam plasenta telah dibuktikan pada model hewan coba dengan infeksi akut dan kronis.¹⁶⁻¹⁸

Mekanisme biologis yang menjelaskan hubungan periodontitis maternal dan bayi berat lahir rendah prematur melibatkan translokasi mediator inflamasi seperti IL-1 β , TNF α dan prostaglandin E₂, atau bakteri periodontal dan produknya dari jaringan periodontal ke unit fetoplasenta melalui sirkulasi sistemik, sehingga memicu kelahiran prematur.¹⁹ Peningkatan level IL-1 β , IL-6, TNF- α , β -glukuronidase, PGE₂, aspartate aminotransferase (AST) dan metalloproteinase-8 (MMP-8), serta penurunan level osteoprotegerin (OPG) telah dideteksi tidak hanya pada jaringan gingiva, gingival crevicular fluid (GCF) dan saliva, tetapi juga pada serum/plasma pasien yang menderita penyakit periodontal.²⁰⁻²⁵

Sitokin, seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α , adalah penginduksi potensial sintesis

prostaglandin dan persalinan, dan level sitokin ini telah ditemukan meningkat dalam cairan amniotik pasien dengan infeksi cairan amniotik pada kasus persalinan prematur.^[26] Level intraamniotik PGE₂ dan TNF- α meningkat selama kehamilan hingga ambang batas kritis untuk menginduksi kelahiran, dilatasi servik dan persalinan.^[27] Lipopolisakarida (LPS), salah satu komponen mikroba, dapat mengaktifasi makrofag dan sel-sel lainnya untuk mensintesis dan mensekresi berbagai molekul, termasuk IL-1 β , TNF- α , IL-6, PGE₂ dan matrix metalloproteinase.²⁸ LPS dan mediator inflamasi dapat bertindak sebagai ancaman yang potensial pada unit fetoplasenta dan janin.²⁹

Hipotesis kedua menyatakan bahwa bakteri rongga mulut secara langsung berkoloni dalam plasenta, menyebabkan respon inflamasi lokal yang mengakibatkan prematuritas dan komplikasi kehamilan lainnya. Rasio spesies bakteri Gram-negatif anaerob terhadap spesies aerob dalam plak gigi meningkat selama trimester kedua kehamilan,³¹ hal ini mendorong peningkatan produksi sitokin. Jika bakteri ini mampu lolos ke dalam sirkulasi sistemik dan melintasi *placental barrier*, bakteri tersebut dapat memperbanyak level fisiologis PGE₂ dan TNF- α dalam cairan amniotik dan menginduksi kelahiran prematur. Penelitian pada hewan coba menunjukkan paparan kronis maternal patogen periodontal *Porphyromonas gingivalis* mengakibatkan diseminasi sistemik, pasase transplasenta, dan paparan janin.^{16,18,32}



Gambar 1. Mekanisme biologis yang menghubungkan penyakit periodontal dan komplikasi kehamilan. Sumber: Madianos et al, 2013.³⁰

Penyakit periodontal dan komplikasi kehamilan: hasil dari penelitian klinis

Selama kehamilan, terjadi inklinasi sistematis penyakit periodontal akibat perubahan fisiologis hormonal, terutama peningkatan bakteri Gram-negatif anaerob seperti *F. nucleatum*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *C. rectus*, *Eikenella corrodens* dan *Selenomonas sputigena*.³³ Beberapa penelitian mengevaluasi macam dan jumlah patogen periodontal spesifik dalam jaringan periodontal yang dihubungkan dengan komplikasi kehamilan.^{34,35}

Berdasarkan aspek mekanistik, banyak pertanyaan kritis yang belum terjawab yaitu bagaimana patogen periodontal spesifik atau produknya dapat mencapai unit fetoplaseenta. Hal yang tidak bisa dipungkiri bahwa bakteri periodontal Gram-negatif dan/atau faktor virulensinya (endotoksin) bisa memasuki sirkulasi sistemik dan mengakibatkan bakteremia tingkat rendah.³⁶ Selama kehamilan, perubahan hormonal karena peningkatan level estrogen dan progesteron meningkatkan permeabilitas vaskular dalam jaringan gingiva dan sebagai konsekuensinya bakteri dan/atau produknya dapat mudah berdifusi melalui jaringan dibandingkan kondisi normal.³⁰

Data imunologis mengindikasikan bahwa patogen periodontal/produknya bisa mencapai unit fetoplaseenta. Sekali ibu terpapar bakteri patogen, respon imun alami inang akan berusaha mengatasi infeksi. Jika hal ini tidak berhasil, selanjutnya respon imun adaptif akan menginisiasi produksi antibodi spesifik bakteri. Pertama, antibodi spesifik IgM dibentuk, dan melalui peralihan isotope, IgM dikonversi menjadi IgG. Bila periodontitis adalah infeksi kronis, antibodi IgG maternal dapat mencapai janin melalui plasenta. Pada uterus, janin tidak imunokompeten dan hanya dapat meningkatkan respon antibodi IgM jika ada paparan.³⁰

Pada konteks ini, serum maternal spesifik IgG terhadap organisme oral dihubungkan dengan penurunan kelahiran prematur dan peningkatan berat lahir janin. Ibu yang melahirkan bayi tepat waktu lahir akan memiliki level antibodi IgG serum yang lebih tinggi terhadap kompleks organisme oranye dan merah dibandingkan ibu yang melahirkan prematur. Namun, level IgM tali pusar seropositif untuk satu atau banyak kompleks organisme merah atau oranye lebih tinggi pada kelahiran prematur. Selanjutnya, ketidakcukupan *anti-red IgG* maternal yang dihubungkan dengan kelahiran prematur mirip dengan adanya *anti-orange IgM* janin. Menariknya, kejadian kelahiran prematur tertinggi terjadi pada ibu tanpa atau rendah *anti-red IgG*, dan tinggi *anti-orange IgM*. Ketidakcukupan respon protektif IgG maternal terhadap organisme oral maternal dapat meningkatkan paparan janin yang bisa berkontribusi terhadap respon imun janin, sehingga menyebabkan kelahiran prematur.³⁷

Penelitian lainnya menemukan seperti ibu hamil positif IgM tali pusar terhadap satu dari lima organisme oral yang diujikan, dan hal ini dihubungkan peningkatan risiko kelahiran prematur dan perdarahan vagina. Bagaimanapun hingga saat ini belum dideterminasikan apakah perdarahan vagina memfasilitasi translokasi bakteri oral ke unit fetoplaseenta atau hal ini diinduksi oleh paparan janin akibat patogen oral.³¹ Akhirnya, diungkapkan bahwa ibu yang melahirkan prematur memiliki level IgG serum terhadap *P. gingivalis* dibandingkan ibu yang melahirkan tepat waktu.^{38,39} Namun, terdapat penelitian yang berlawanan dengan penelitian di atas, Jarjoura et al. (2005) menemukan level antibodi serum terhadap patogen oral yang mirip antara ibu dengan atau tanpa kelahiran prematur atau berat lahir rendah.³⁵

Penelitian lainnya membuktikan bahwa patogen periodontal bisa bertranslokasi ke unit fetoplaseenta dengan menggunakan teknik laboratoris PCR dan imunokimiawi. Leon et al. (2007) menemukan dari sembilan bakteri yang diuji hanya *P. gingivalis* yang terbukti menginvasi kavitas amniotik dengan mendeteksinya dalam cairan amniotik pada wanita yang terdiagnosa melahirkan prematur.⁴⁰ *P. gingivalis* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* juga ditemukan pada plasenta wanita dengan kelahiran prematur atau preeklampsia.⁴¹⁻⁴³ Selanjutnya pada kasus kelahiran prematur, spesies oral *Bergeyella* diidentifikasi dalam cairan amniotik.⁴⁴ *F. nucleatum* juga salah satu isolat yang biasa ditemukan dalam cairan amniotik pasien dengan bayi berat lahir rendah prematur dan membran yang utuh, dan juga dideteksi dalam jaringan khorion ibu berisiko tinggi.^{45,46} Penelitian terbaru menemukan *P. gingivalis*, *F. Nucleatum* dan *Capnocytophaga* dalam aspirat gastrik neonatal yang dilahirkan oleh ibu dengan kehamilan terkomplikasi. Hal ini mengindikasikan kemungkinan terjadinya translokasi bakteri pada organ janin.⁴⁷

Selain patogen periodontal, efek buruk pada kehamilan dapat dimediasi oleh pelepasan komponen utama dinding sel bakteri, seperti LPS atau faktor virulensi lainnya. Sel inang lokal bisa berinteraksi dengan produk bakteri dan menghasilkan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1, dan IL-6) dan mediator (PGE2). Selama kehamilan, respon imun alami proinflamasi diregulasi secara ketat dalam uterus untuk mencegah rejeksi alograf janin secara imunologis. Peningkatan mediator proinflamasi lokal ini bisa mengacaukan keseimbangan ini dan menimbulkan inflamasi yang berkontribusi terhadap ruptur membran prematur dan kontraksi uterus yang menyebabkan keguguran atau kelahiran prematur.⁴⁸

Pada pasien penyakit periodontal, terdapat peningkatan produksi sitokin dan mediator proinflamasi dari jaringan

periodontal, sekali dilepaskan, sitokin dan mediator proinflamasi tersebut bisa berdifusi dalam GCF atau memasuki sirkulasi darah dan mencapai antarmuka fetoplasenta. IL-1, IL-6 dan TNF- α dapat menstimulasi produksi prostaglandin dalam khorion. Produksi PGE2 pada jaringan gingiva maternal yang selanjutnya dilepaskan dalam sirkulasi dapat mengakibatkan eksaserbasi pematangan serviks dan kontraksi uterin yang mendasari peningkatan risiko kelahiran prematur.⁴⁹⁻⁵⁰

Sitokin proinflamasi yang dilepaskan dalam sirkulasi maternal bersamaan dengan bakteremia sementara dari jaringan periodontal bisa juga menginduksi inflamasi sistemik tingkat rendah melalui stimulasi produksi *acute phase reactant*, seperti *C-reactive protein* (CRP) dan fibrinogen, oleh hepar. Peningkatan level CRP plasma dapat memperkuat respon inflamasi pada antarmuka fetoplasenta melalui aktivasi komplemen, kerusakan jaringan dan induksi sitokin proinflamasi. Jadi, CRP tidak hanya dihubungkan dengan penyakit periodontal tetapi juga komplikasi kehamilan, seperti kelahiran prematur, restriksi pertumbuhan janin intra-uterin, preeklampsia dan gestational diabetes mellitus.⁵¹⁻⁵⁵

KEIMPULAN

Penyakit periodontal dapat menyebabkan perubahan abnormal imunologis sistemik, yang mendasari komplikasi kehamilan. Bakteri patogen periodontal secara langsung berkoloni pada plasenta, menyebabkan respon inflamasi lokal yang mengakibatkan prematuritas dan komplikasi kehamilan lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: An overview. *Periodontol* 2000;29:7-10.
- Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001;6:164-74.
- Chopra R, Patil SR, Mathur S. Comparison of cardiovascular disease risk in two main forms of periodontitis. *Dent Res J (Isfahan)* 2012;9:74-9.
- Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol* 2000;25:21-36.
- Champagne CM, Madianos PN, Lief S, Murtha AP, Beck JD, Offenbacher S. Periodontal medicine: Emerging concepts in pregnancy outcomes. *J IntAcadPeriodontol* 2000;2:9-13.
- Paquette DW. The periodontal infection-systemic disease link: A review of the truth or myth. *J Int Acad Periodontol* 2002;4:101-9.
- Shennan AH. Recent developments in obstetrics. *BMJ* 2003;327:604-18.
- Williams CE, Davenport ES, Sterne JA, Sivapathasundaram V, Fearn JM, Curtis MA. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. *Periodontology* 2000;23:142-150.
- Gibbs RS. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 2001;6:153-163.
- Gibson FC, 3rd, Yumoto H, Takahashi Y, Chou HH, Genco CA. Innate immune signaling and Porphyromonas gingivalis-accelerated atherosclerosis. *J Dent Res* 2006;85:106-121.
- Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum Reprod* 2008;23:709-715.
- Arechavaleta-Velasco F, Gomez L, Ma Y, et al. Adverse reproductive outcomes in urban women with adeno-associated virus-2 infections in early pregnancy. *Hum Reprod* 2008;23:29-36.
- Srinivas SK, Ma Y, Sammel MD, et al. Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:797-802.
- Dong M, He J, Wang Z, Xie X, Wang H. Placental imbalance of Th1- and Th2-type cytokines in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:788-793.
- Han YW. Oral health and adverse pregnancy outcomes - what's next? *J Dent Res* 2011;90:289-293.
- Lin D, Smith MA, Elter J, Champagne C, Downey CL, Beck J, Offenbacher S. Porphyromonas gingivalis infection in pregnant mice is associated with placental dissemination, an increase in the placental Th1/Th2 cytokine ratio, and fetal growth restriction. *Infect Immun* 2003; 71:5163-5168.
- Han YW, Redline RW, Li M, Yin L, Hill GB, McCormick TS. Fusobacterium nucleatum induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of

- oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun* 2004; 72:2272-2279.
18. Kusumawardani B, Soesatyo MHNE, Dasuki D, Asmara W. *Porphyromonas gingivalis* bacteremia induces intrauterine growth restriction in pregnant rats. *Proceeding RDM&E-V* 2011;107-116.
 19. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *New England J Med* 1988;319:972-978.
 20. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, Moss K, Barrow DA, Heffi A, Beck JD. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol* 2006;77:2011-2024.
 21. Furugen R, Hayashida H, Yamaguchi N, Yoshihara A, Ogawa H, Miyazaki H, Saito T. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *J Periodontal Research* 2008;43:556-562.
 22. Trindade SC, Gomes-Filho IS, Meyer RJ, Vale VC, Pugliese L, Freire SM. 2008. Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* extract and its chromatographic fraction in chronic and aggressive periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology* 10:50-58.
 23. Wright HJ, Matthews JB, Chapple IL, Ling-Mountford N, Cooper PR. Periodontitis associates with a type 1 IFN signature in peripheral blood neutrophils. *J Immunol* 2008;181:5775-5784.
 24. Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Bastos MF, Faveri M. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *J Periodontol* 2010;81:1056-1063.
 25. Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011;38 Suppl 11:85-105.
 26. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2006;11:317-326.
 27. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103-1113.
 28. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology* 2000 1997;14:12-32.
 29. Kusumawardani B, Soesatyo MHNE, Dasuki D, Asmara W. Maternal endotoxin-induced fetal growth restriction in rats: Fetal responses in Toll-like receptor. *Dent J* 2012; 43(3):144-9.
 30. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol* 2013;84(4 Suppl.):S170-S180
 31. Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodontal Research* 1980;15:111-122.
 32. Boggess KA, Moss K, Madianos P, Murtha AP, Beck J, Offenbacher S. Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *AJOG* 2005;193:1121-1126.
 33. Carta G, Persia G, Falciglia K, Iovenitti P. Periodontal disease and poor obstetrical outcome. *Clin Experimental Obstetrics and Gynecology* 2004;31:47-49.
 34. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jamarillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol* 2006;77:182-188.
 35. Skuldbøl T, Johansen KH, Dahlén G, Stoltze K, Holmstrup P. Is pre-term labour associated with periodontitis in a Danish maternity ward? *J Clin Periodontol* 2006;33:177-183.
 36. Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papapanou PN. Markers of periodontal infection and preterm birth. *AJOG* 2005;192:513-519.
 37. Madianos PN, Lief S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL Jr, Beck JD, Offenbacher S. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Annals Periodontol* 2001;6:175-182.
 38. Lin D, Moss K, Beck JD, Heffi A, Offenbacher S. Persistently high levels of periodontal pathogens associated with preterm pregnancy outcome. *J Periodontol* 2007;78:833-841