

Is there association between the chronic periodontitis and the low bone mineral density?

*Yuliana Mahdiyah Da'at Arina

*Bagian Periodonsia FKG Universitas Jember, Jl. Kalimantan 37 Jember. Telp/ Fax:
(0331)333536/(0331)331991.

Correspondence: yuliana_mahdiyah@yahoo.com

Abstract

The relationship between periodontal disease and osteoporosis is still explored. Most published studies support that chronic periodontitis may predispose to osteoporosis which characterized by low bone density, however the mechanism by which chronic periodontitis may contribute to the low bone mineral density is still unknown. In this paper, the potential mechanism that explain the association between chronic periodontitis and the low bone mineral density will be discussed. Because of the low bone mineral density is the implication of unbalanced bone remodeling, it proposed that the periodontal pathogen not only had modulated the host response that could accelerate bone resorption, but also decreased bone formation. The focus on this review is to analyse the action of periodontal bacteria on bone formation disturbance that causing the low bone mineral density based on the clinical, animal and laboratory experimental studies. Better understanding of this correlation may provide useful and beneficial warnings for osteoporosis risk and may prove essential design for intervention strategies to prevent the development and/or progression of disease.

Keywords : chronic periodontitis, periodontal pathogen, osteoporosis, bone mineral density, bone formation

Pendahuluan

Periodontitis kronis merupakan penyakit infeksi multifaktorial pada jaringan penyangga gigi yang disebabkan oleh satu atau sekelompok mikroorganisme spesifik sehingga terjadi kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar yang progresif¹. Sampai saat ini, periodontitis kronis merupakan penyakit yang diderita jutaan manusia di seluruh dunia. Data epidemiologi tahun 2009 dan 2010 menunjukkan prevalensi periodontitis di Amerika Serikat mencapai 47% pada dewasa di atas usia 30 tahun dengan 38% nya merupakan periodontitis sedang dan parah². Di Asia dan Afrika, prevalensi dan intensitas penyakit periodontal lebih tinggi daripada di Eropa, Amerika dan Australia³.

Periodontitis kronis telah banyak dihubungkan dengan beberapa penyakit sistemik, seperti penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, penyakit paru-paru, berat badan lahir rendah atau prematur dan osteoporosis⁴⁻⁹. Osteoporosis didefinisikan sebagai kondisi pada

tulang yang ditandai dengan penurunan kepadatan tulang dan perubahan mikroarsitektur jaringan tulang yang berakibat pada peningkatan fragilitas dan fraktur tulang¹⁰. Salah satu kriteria diagnostik untuk osteoporosis adalah adanya penurunan kepadatan tulang yang juga sebagai indikator tidak langsung dari risiko patah tulang¹¹. Konsekuensi klinis dan ekonomis dari osteoporosis sangat besar, oleh karena itu dibutuhkan perhatian besar untuk menentukan faktor risiko osteoporosis.

Periodontitis kronis disebutkan sebagai faktor risiko osteoporosis yang ditandai dengan penurunan kepadatan tulang^{6,12}. Penelitian Lafzi et al.¹³ mendapatkan bahwa penurunan kepadatan tulang lebih sering ditemukan pada penderita periodontitis kronis daripada pada penderita gingivitis. Kepadatan tulang pada penderita periodontitis kronis lebih rendah secara signifikan dibandingkan pada individu sehat¹⁴. Akan tetapi, sampai saat ini penjelasan mengenai bagaimana mekanisme periodontitis kronis berhubungan dengan penurunan kepadatan tulang masih belum jelas.

Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa periodontitis kronis berhubungan dengan penurunan kepadatan tulang oleh karena adanya peningkatan resorpsi tulang. Periodontitis kronis merupakan penyakit inflamasi kronis dan dilaporkan terjadi kehilangan tulang baik secara lokal maupun secara sistemik. Menurut Redlich & Smolen¹⁵ inflamasi kronis dapat mengganggu metabolisme tulang dan meningkatkan kehilangan tulang. Pada periodontitis kronis, bakteri periodontal dan atau produknya mampu meningkatkan sitokin lokal yang selanjutnya dapat memodulasi respon host sehingga dapat mempercepat resorpsi tulang secara sistemik⁶. Bakteri periodontal, produknya atau sitokin mampu menyebar secara hematogen atau transtracheal sehingga mencapai organ lain dan menyebabkan inflamasi secara sistemik^{5,9}. Bakteri periodontal dapat meningkatkan rasio RANKL/OPG, produksi sitokin IL-1, IL-6 dan TNF α yang berperan dalam osteoclastogenesis dan aktifitas osteoklas sehingga mempercepat proses resorpsi tulang¹⁶.

Penurunan kepadatan tulang merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara resorpsi tulang dan pembentukan tulang¹⁰, oleh karena itu kami berpendapat bahwa pada periodontitis kronis bakteri periodontal mungkin tidak hanya meningkatkan resorpsi tulang tetapi juga menghambat atau mengurangi pembentukan tulang. Namun demikian, tidak banyak penelitian yang melaporkan peran periodontitis kronis dalam penurunan

pembentukan tulang. Dalam makalah ini, akan dibahas mengenai mekanisme potensial yang menjelaskan hubungan antara periodontitis kronis dengan penurunan kepadatan tulang dengan fokus pada peran bakteri periodontal pada periodontitis kronis dalam hambatan proses pembentukan tulang. Diharapkan dengan pemahaman yang lebih dalam tentang hubungan antara periodontitis kronis dengan penurunan kepadatan tulang ini dapat berguna sebagai “warning” terhadap risiko osteoporosis serta bermanfaat dalam penentuan strategi intervensi untuk mencegah perkembangan atau untuk penanganan penyakit.

Pembahasan

1. Etiologi dan Patogenesis Periodontitis Kronis

Periodontitis kronis merupakan penyakit inflamasi kronis yang mengenai jaringan periodontal. Periodontitis kronis disebabkan oleh bakteri periodontal dalam plak subgingiva, seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* dan *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, yang menghasilkan faktor-faktor toksin dan antigen yang dapat merangsang reaksi inflamasi dan mengaktifkan respon imun host¹.

Salah satu bakteri utama yang berperan dalam patogenesis dan perkembangan periodontitis kronis adalah *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*). Bakteri *P. gingivalis* telah menginfeksi sekitar 40–100% pasien periodontitis kronis. Bakteri *P. gingivalis* ini ditemukan di dalam 85,75% plak subgingiva pasien periodontitis kronis¹⁸. *P. gingivalis* mempunyai beberapa faktor virulensi meliputi kapsul, lipopolisakararida (LPS), fimbriae, outer membran protein dan proteinase gingipains yang memfasilitasi adesi dan invasi bakteri ke dalam sel host dan menyebar ke jaringan yang lebih dalam dan juga dapat merusak matriks ekstraseluler, memodulasi respon inflamasi dan respon imun host, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan periodontal yang lebih dalam^{18,19}. Bakteri *P. gingivalis* mampu memanipulasi fungsi netrofil melalui sekresi enzim Serb yang mencegah sekresi IL-8 sehingga terjadi *chemokine paralysis* yang mengganggu rekrutmen netrofil, juga melalui gingipainsnya mampu menghambat mekanisme killing dan fagositosis²⁰. Bakteri *P. gingivalis* juga mampu menginvasi sel-sel jaringan periodontal, yaitu sel epitel gingiva, sel fibroblast gingiva dan sel osteoblas²¹. Bakteri *P. gingivalis*

mampu mengeksploitasi makrofag dan sel-sel dendritik melalui fimbriae yang menyebabkan internalisasi bakteri ke dalam sel²⁰.

Secara singkat, patogenesis periodontitis kronis dimulai ketika bakteri-bakteri periodontal yang terdapat dalam plak subgingiva menghasilkan enzim-enzim yang dapat merusak matriks ekstraseluler dan membran sel host untuk menghasilkan nutrisi bagi pertumbuhannya dan untuk invasi ke jaringan yang lebih dalam. Hal ini akan menyebabkan terjadinya proses inflamasi kronik dan respon imun yang merangsang sel host untuk menghasilkan beberapa sitokin proinflamasi, prostaglandin, matriks metalloproteinase dan enzim-enzim proteolitik host sehingga kerusakan jaringan semakin bertambah. Hasil dari proses ini adalah rusaknya perlekatan jaringan periodontal dan migrasi epitel sulkular ke apikal sehingga terbentuk poket periodontal. Selain itu, lipopolisakarida dan toksin bakteri lainnya mampu merangsang sel-sel imun dan osteoblas untuk mengeluarkan sitokin IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , prostaglandin E2, komponen MMPs dan RANKL yang mengatur pembentukan dan aktivitas osteoklas sehingga menyebabkan resorpsi tulang alveolar. Hal ini ditandai dengan berkurangnya tinggi dan kepadatan tulang alveolar^{1,19,22,23}.

Periodontitis kronis bisa menjadi faktor risiko potensial untuk beberapa penyakit sistemik karena bertindak sebagai fokal infeksi yang dapat menyebar ke organ lain melalui tiga jalur yaitu jalur penyebaran bakteri, jalur penyebaran produk bakteri (eksotoksin dan atau endotoksin) dan penyebaran produk inflamasi (sitokin), baik secara hematogen atau transtracheal sehingga mencapai organ lain dan menyebabkan inflamasi secara sistemik^{6,9,24}. Periodontal kronis dapat meningkatkan kerentanan seseorang terhadap penyakit sistemik oleh karena mempunyai faktor risiko yang sama, adanya biofilm subgingiva yang berperan sebagai gudang bakteri gram negatif dan melalui jaringan periodontal yang berperan sebagai gudang mediator inflamasi^{6,24}.

2. Osteoporosis dan Penurunan Kepadatan Tulang

Osteoporosis merupakan sebagai penyakit pada tulang yang ditandai dengan penurunan kekuatan tulang dan perubahan mikroarsitektur jaringan tulang yang berakibat pada peningkatan fragilitas dan fraktur tulang. Osteoporosis dibedakan menjadi osteoporosis tipe 1 yang mengenai tulang trabekular sebagai dampak langsung dari berkurangnya hormon estrogen dan osteoporosis tipe 2 yang mengenai tulang kortikal dan

trabekular oleh karena gangguan remodeling, diet vitamin D yang kurang adekuat atau gangguan hoormon parathyroid^{10,11}.

Osteoporosis dan peningkatan kecepatan fraktur dilaporkan terjadi pada beberapa kondisi inflamasi kronis, misalnya pada rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, chronic abstructive pulmonary disease dan periodontitis^{15,25}. Inflamasi kronis dapat mengganggu metabolisme tulang dan meningkatkan kehilangan tulang. Jika terjadi inflamasi kronis, akan terjadi efek sistemik pada tulang yaitu meningkatnya risiko fraktur tulang¹⁵. Penyakit inflamasi dilaporkan dapat berpengaruh terhadap remodeling tulang dan menentukan perluasan serta tipe dari penyakit tulang²⁵.

Salah satu kriteria diagnostik untuk osteoporosis adalah dengan mengukur kepadatan mineral tulang (*Bone Mineral Density/ BMD*) atau kepadatan tulang¹¹. Kepadatan tulang didefinisikan sebagai rasio massa tulang dengan volume yang menunjukkan kekompakan tulang. Kepadatan tulang adalah istilah medis yang biasanya mengacu pada jumlah materi mineral persentimeter persegi tulang. Kepadatan tulang meningkat pesat sampai remaja, lebih lambat sampai usia 35 dan kemudian mendatar dan menurun sesuai dengan bertambahnya usia¹⁰.

Penurunan kepadatan tulang menunjukkan adanya gangguan pada remodeling tulang. Pada remodeling tulang dimulai dengan proses resorpsi tulang yang terjadi karena adanya peningkatan pembentukan dan aktifitas sel osteoklas oleh adanya rangsang dari jalur RANK/RANKL/OPG, produksi sitokin IL-1, IL-6 dan TNF α ^{15,25}. Sel osteoklas yang aktif akan mendemineralisasi tulang dan mengekspose matriks organik tulang. Setelah proses resorpsi selesai, maka akan dilanjutnya dengan proses pembentukan tulang. Sel osteoklas akan menghilang dan digantikan oleh aktifitas sel osteoblas yang akan mensistesis matriks tulang sebanyak yang diresorpsi. Osteocalcin dan alkaline phosphatase merupakan salah satu indikator pembentukan tulang oleh sel osteoblas. Pembentukan dan aktifitas sel osteoblas diatur oleh TGF β , BMPs, IGF dan PDGF. Beberapa faktor transkripsi juga berperan dalam proses pembentukan sel osteoblas, misalnya Runx2 dan Osterix^{10,15,25}. Jika ada ketidakseimbangan antara resorpsi tulang dan pembentukan tulang maka akan menghasilkan penurunan kepadatan tulang¹⁰. Resorpsi tulang yang lebih besar,

pembentukan tulang yang lebih rendah atau keduanya akan menghasilkan penurunan kepadatan tulang.

3. Periodontitis dan Penurunan Kepadatan Tulang

Hubungan antara periodontitis kronis dengan osteoporosis telah banyak dilaporkan, sebagian besar penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang positif, sedangkan penelitian yang lain tidak^{27,28}. Penelitian untuk dapat menjelaskan mekanisme yang menghubungkan kedua penyakit tersebut masih terus dilakukan, baik penelitian klinis, pada hewan coba maupun laboratoris. Salah satu alasan yang dapat menghubungkan periodontitis kronis dengan osteoporosis adalah dimungkinkan karena adanya persamaan faktor risiko yaitu prevalensi penyakit meningkat seiring bertambahnya usia, merokok, defisiensi estrogen dan gangguan proses penyembuhan¹². Periodontitis kronis dan osteoporosis disebutkan sebagai hubungan dua arah, tidak hanya osteoporosis berpengaruh terhadap perkembangan dan keparahan periodontitis, tapi periodontitis kronis meningkatkan risiko terhadap osteoporosis yang ditandai dengan penurunan kepadatan tulang^{6,29,30}.

Periodontitis kronis disebutkan sebagai faktor risiko osteoporosis^{6,12}. Banyak penelitian yang melaporkan adanya hubungan antara periodontitis kronis dengan penurunan kepadatan tulang^{13,14,17}, namun bagaimana mekanismenya masih belum diketahui secara pasti. Penurunan kepadatan tulang merupakan hasil ketidakseimbangan antara proses resorpsi tulang dan pembentukan tulang. Peningkatan resorpsi tulang atau penurunan pembentukan tulang atau keduanya akan menghasilkan penurunan kepadatan tulang. Sebagian besar penelitian melaporkan penurunan kepadatan tulang oleh karena adanya peningkatan resorpsi tulang^{13,14,17,21}, hanya sedikit yang membahas penurunan pembentukan tulangnya. Penelitian Zhang *et al.*²¹ mendapatkan bahwa infeksi *P. gingivalis* selain menyebabkan berkurangnya ketinggian tulang alveolar dan resorpsi tulang di daerah furkasi juga menurunkan kepadatan tulang. Demikian juga penelitian Anbinder *et al.*,¹⁷ pada model tikus periodontitis yang diinduksi *P. gingivalis* dan ligature, terjadi penurunan tinggi tulang dan penurunan kepadatan tulang sehingga disimpulkan periodontitis menjadi salah satu faktor risiko kehilangan tulang secara sistemik. Pada periodontitis kronis,

dilaporkan ada kehilangan tulang baik secara lokal maupun secara sistemik. Inflamasi kronis dapat mengganggu metabolisme tulang secara sistemik dan meningkatkan kehilangan tulang¹⁵. Pada periodontitis kronis didapatkan plak subgingiva dan jaringan yang terinflamasi yang merupakan gudang bakteri Gram negatif dan gudang mediator inflamasi. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa bakteri periodontal *P. gingivalis* mampu menginvasi ke dalam sel epitel gingiva, sel fibroblast dan sel osteoblast²¹ atau ke dalam makrofag dan sel dendritik²⁰. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa bakteri *P. gingivalis* dan *A. actinomycetemcomitans* dapat merangsang sel fibroblas untuk menghasilkan IL-1 β , IL-6 dan RANKL³¹. Bakteri *P. gingivalis* telah dilaporkan meningkatkan RANKL dan menurunkan OPG. Induksi *P. gingivalis* pada hewan coba menyebabkan peningkatan TNF α , jumlah sel osteoklas²¹. Bakteri periodontal, produknya atau sitokin inilah yang mampu menyebar secara hematogen dan menyebabkan inflamasi secara sistemik^{5,9}. Pada periodontitis kronis dan osteoporosis terdapat peningkatan IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , prostaglandin E2, komponen MMPs dan RANKL yang mengatur pembentukan dan aktivitas osteoklas sehingga menyebabkan peningkatan resorpsi tulang^{1,22,23,25,26}.

Sebagai penyakit inflamasi, pada periodontitis kronis juga dapat menurunkan pembentukan tulang¹⁵. Bakteri, produk ataupun sitokin yang menyebar secara hematogen diduga juga dapat menurunkan pembentukan tulang sehingga menyebabkan penurunan kepadatan tulang, namun tidak banyak yang melaporkan bagaimana mekanismenya. Penurunan pembentukan tulang bisa disebabkan karena penurunan jumlah sel osteoblas ataupun aktifitasnya. Penurunan jumlah osteoblas ini bisa disebabkan karena peningkatan apoptosis dan atau hambatan osteoblastogenesis oleh bakteri. Pada periodontitis kronis, bakteri, produk plak dan mediator inflamasi juga dapat bertindak secara langsung pada osteoblas atau progenitornya yang dapat menghambat aksi dan menurunkan jumlahnya³². *P. gingivalis* telah dibuktikan dapat menginvasi ke dalam sel osteoblas melalui integrin $\alpha 5\beta 1$ yang akan menginduksi kondensasi dari actin, mengaktifasi jalur JNK dan menyebabkan apoptosis dari sel osteoblas²³. Penelitian Zhang *et al.*^{10,33} telah membuktikan bahwa bakteri *P. gingivalis* mampu menginvasi sel osteoblas dan menurunkan jumlah sel osteoblas baik pada kultur osteoblast maupun pada hewan coba.

Pembentukan dan aktifitas sel osteoblas diatur oleh TGF β , BMPs, IGF dan PDGF dan faktor transkripsi Runx2 dan Osterix^{10,15,25}. Penelitian secara *in vitro* oleh Aydin *et al.*³⁴ mendapatkan bahwa infeksi bakteri *P. intermedia* dan *P. gingivalis* menurunkan TGF β oleh sel osteoblas. TGF β diketahui berperan dalam mengontrol remodeling dan pemeliharaan tulang. TGF- β 1 yang dilepaskan selama proses resorpsi tulang akan diikuti dengan proses pembentukan tulang melalui induksi migrasi sel punca mesensimal ke sisi yang mengalami resorpsi tulang³⁵. Penelitian Tang *et al.*³⁶ mendapatkan TGF β 1 berperan dalam penarikan sel punca mesensimal ke daerah yang mengalami remodeling. TGF β 1 juga meningkatkan proliferasi dan differensiasi dan osteoprogenitor dengan mekanisme yang masih belum diketahui secara pasti. Akan tetapi, penelitian oleh Zhang *et al.*³³ mendapatkan bahwa invasi *P. gingivalis* tidak mempengaruhi proliferasi sel osteoblast. Invasi bakteri *P. gingivalis* dilaporkan dapat menghambat faktor transkripsi Runx2 dan osterix sehingga menghambat yang berperan dalam differensiasi sel osteoblas. Penelitian pada kultur sel osteoblas mendapatkan bahwa lipid bakteri *P. gingivalis* dapat menghambat maturasi sel osteoblas dan menurunkan fungsi sel osteoblas³⁷. LPS *P. gingivalis* juga dilaporkan menghambat differensiasi sel progenitor osteoblast. Diduga penurunan TGF β oleh bakteri periodontal akan menyebabkan penurunan differensiasi pada proses osteoblastogenesis sehingga penurunan jumlah sel osteoblas.

TGF β 1 juga disebutkan dapat merangsang sintesis matriks protein dan reseptornya, misalnya fibronectin, reseptor fibronectin, kolagen, osteonectin, osteopontin dan integrin. TGF β 1 dapat menghambat kerusakan matriks dengan meningkatkan produksi protease inhibitor dan menurunkan produksi protease³⁸. Terapi dengan antibodi anti-TGF β meningkatkan rasio mineral dan kolagen serta meningkatkan pembentukan matriks termineralisasi dan volume tulang³⁹. Hal ini menunjukkan peran penting TGF β dalam proses pembentukan tulang. Akan tetapi, bakteri *P. gingivalis* juga dilaporkan menghambat proses mineralisasi oleh sel osteoblas³⁶. Penelitian Wang *et al.*^{33,37,38} telah mendapatkan bahwa infeksi bakteri *P. gingivalis* dapat menurunkan kolagen tipe I, alkaline fosfatase dan osteocalcin yang berakibat pada penurunan matriks tulang. Demikian juga dengan LPS *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, dan *F. nucleatum* yang dilaporkan menurunkan aktifitas alkaline fosfatase⁴⁰. Dengan demikian, secara teori,

bakteri periodontal berperan dalam penurunan pembentukan tulang melalui mekanisme apoptosis, hambatan osteoblastogenesis dan mineralisasi yang diperankan oleh TGF β . Namun, untuk membuktikan penurunan proses pembentukan sel osteoblast dan proses mineralisasi tulang ini benar-benar melalui hambatan TGF β oleh bakteri periodontal masih perlu dilakukan penelitian secara intensif. Penelitian secara *in vivo* untuk 1) menganalisis peran bakteri periodontal, produk ataupun sitokin terhadap jalur signaling dan faktor transkripsi pada proses osteoblastogenesis dan mineralisasi tulang, 2) mengeksplorasi bagaimana bakteri periodontal, produk ataupun sitokin dapat mempengaruhi lingkungan mikro (*microenvironment*) yang berdampak pada penarikan sel punca dan sel progenitor, proliferasi serta differensiasinya, tampaknya bisa dijadikan salah satu mekanisme potensial yang dapat menjelaskan hubungan antara periodontitis kronis dengan penurunan kepadatan tulang.

Kesimpulan

Periodontitis kronis merupakan penyakit inflamasi kronis dimana bakteri patogen, produknya ataupun sitokin yang dihasilkannya dapat meluas secara sistemik sehingga dimungkinkan dapat menyebabkan kerusakan tulang baik lokal maupun sistemik. Secara teori, disamping dapat meningkatkan resorpsi tulang, bakteri periodontal, produk maupun sitokinya ini dapat menurunkan pembentukan tulang melalui mekanisme apoptosis dan hambatan TGF β yang berakibat pada penurunan osteoblastogenesis sehingga terjadi penurunan kepadatan tulang. Namun demikian, perlu dilakukan penelitian biomolekuler secara *in vivo* yang lebih komprehensif untuk dapat membuktikan mekanisme ini. Diharapkan dengan pemahaman yang lebih dalam tentang mekanisme yang menghubungkan periodontitis kronis dengan penurunan kepadatan tulang, maka dapat dijadikan dasar sebagai “warning” bagi osteoporosis dan berguna dalam penentuan strategi intervensi guna mencegah perkembangan dan penanganan penyakit.

Pustaka

1. Dommisch H and Kerschull M. Chronic Periodontitis. in Newman, Takei, Klokkevold, Carranza (ed.) *Carranza's clinical periodontology*. 12th ed., Elsevier Saunders. 2015 : 309-319e2

2. Eke PI, B.A. Dye, L. Wei, G.O. Thornton-Evans, R.J. Genco. Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res* 2012; 91(10):914-920
3. Dye B A. Global Periodontal Disease Epidemiology. *Periodontology* 2000. 2012; 58: 10 - 25
4. Lohana M. M, Suragimath G, Abbayya K, Varma S, Zope S, Kale V. A Study to Assess and Correlate Osteoporosis and Periodontitis in Selected Population of Maharashtra. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015; 9(6): ZC46-ZC50
5. Detert J., Pischon N. Burmester GR, Buttgerit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis research & therapy* 2010; 12: 218
6. Anil S., Varma SV., Preethanath RS, Anand PS, Aldosari AAF. The emerging concepts on the impact of periodontitis on systemic disease dalam *Periodontal disease – A Clinician’s guide*. Manakil J (ed.). Rijeka : Intech . 2012
7. Yooprasert P & Siribamrungwung M. Interrelationship between periodontitis and cardiovascular disease. *J Experiment dent sci* 2013; 2(2) : 110-117
8. Costa FO, Oliveira AMS, Cota LOM. Interrelation Between Periodontal Disease and Preterm Birth. InTech.2013. <http://dx.doi.org/10.5772/54977>
9. Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Inoue Y, Iwai T. Association between periodontitis and the development of systemic disease. *Oral Biology and Dentistry*. 2014. <http://www.hoajonline.com/journals/pdf/2053-5775-2.pdf>.
10. Marcus R and Bouxsein M.L. The Nature of Osteoporosis. in Marcus et al ed *Fundamentals of Osteoporosis*. Amsterdam Elsevier 2010 : 25- 34
11. Lane NE. Epidemiology, etiology and diagnosis of Osteoporosis. 2016. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 194 : S3-11
12. Kim J and Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*. 2006; 94(1): 10–21.
13. Lafzi A., Amid R., Kadkhodazadeh M., Ahrari F. Is there any association between systemic bone mineral density and clinical manifestations of periodontal disease?. *J Periodontol Implant Dent* 2012. 4(2):49-55
14. [Tonguç M.O., Büyükkaplan U., Fentoğlu O., et al.](#) Comparison of bone mineral density in the jaws of patients with and without chronic periodontitis. *Dentomaxillofacial Radiology* 2012. 41: 509–514
15. Redlich K and Smolen J.S. Inflammatory bone loss : pathogenesis and therapeutic intervention. *Nature* 2012; 11:234-250
16. Hienz S.A., Paliwal S, Ivanovski S.. Mechanism of Bone Resorption in Periodontitis. *Journal of Immunology Research*. 2015. Article ID 615486
17. Anbindern A.L., Morae R.M., Lima G.M.G, Oliveira F.E., Campos D.R.C, Rossoni R.D., Oliveira, Junqueira J.C., YunMa, Elefteriou F. Periodontal disease exacerbates systemic ovariectomy-induced bone loss in mice. *Bone* 2016; 83 : 241–247
18. How KY, Song KP and Chan KG. Porphyromonas gingivalis: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. *Front. Microbiol*. 2016; 7:53
19. Mysak J., Podzimek S., Sommerova P., Lyuya-Mi Y., Bartova J., Janatova T., Prochazkova J., Duskova J. *Porphyromonas gingivalis*: Major Periodontopathic Pathogen overview. *Journal of Immunology Research*. 2014. ArticleID 476068

20. Zenobia C and Hajjshengallis G. Porphyromonas gingivalis virulence factors involved in subversion of leukocytes and microbial dysbiosis. *Virulence* 2015; 6(3): 236--243
21. Zhang W, Ju J, Rigney T, Tribble G. Porphyromonas gingivalis infection increases osteoclastic bone resorption and osteoblastic bone formation in a periodontitis mouse model. *BMC Oral Health* 2014, 14:89.
22. Carranza F.A., Camargo P.M., Takei H. Bone loss and patterns of bone destruction. in Newman, Takei, Klokkevold, Carranza (ed.) *Carranza's clinical periodontology*. 12th ed., Elsevier Saunders. 2015 : 290-299e2
23. Benedetto AD., Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal Disease: Linking the Primary Inflammation to Bone Loss. *Clinical and Developmental Immunology*. Volume 2013. Article ID 503754
24. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. 2000. Systemic Disease caused by oral infection. *Clin.Microbiol.Rev* 13 (4) : 547-558
25. Hardy R and M S Cooper M.S. Bone loss in inflammatory disorders. *Journal of Endocrinology*. 2009; 201: 309–320
26. Bonucci E and Ballanti P. Osteoporosis—Bone Remodeling and Animal Models. *Toxicologic Pathology*. 2014; 42: 957-969
27. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol* 2001; 6:197-208.
28. Guiglia R, Di-Fede O, Lo-Russo L, Sprini D, Rini GB, Campisi G. 2013. Osteoporosis, jawbones and periodontal disease. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 18(1): e93-9
29. Amar S and Han X. The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit*. 2003; 9(12): RA291-299
30. Genco R.J. and Borgnakke W.S. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2013; 62: 59–94
31. Kajiya M, Giro G, Taubman MA, Han X, Payer MPA, Kawai T. 2010. Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease. *Journal of Oral Microbiology* 2010; 2 : 5532
32. Lehner UH. Inflammation-induced Bone Remodeling in Periodontal Disease and the Influence of Post-menopausal Osteoporosis. 2006. *J Dent Res* 85(7):596-607
33. Zhang W, Swearingen EB, Ju J, Rigney T, Tribble GD. *Porphyromonas gingivalis* invades osteoblasts and inhibits bone formation. *Microbes Infect* 2010; 2 (11):838–845
34. Aydin K., Ekinci K.Y., Korachi M. Expression Profiles of TGF- β and TLR Pathways in *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* Challenged Osteoblasts. *Jundishapur J Microbiol*. 2015; 8(4): e17920
35. Crane J.L and Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- β signaling in bone remodeling. *J Clin Invest*. 2014;124(2):466–472.
36. Tang Y., Wu X, Lei W, Pang L, Wan C, Shi Z, et al. TGF- β 1-induced Migration of Bone Mesenchymal Stem Cells Couples Bone Resorption and Formation. *Nad Med* 2009; 15 (7): 757-765
37. Wang YH, Jiang J, Zhu Q, AlAnezi AZ, Clark RB, Jiang X, et al, 2010. Porphyromonas gingivalis Lipids Inhibit Osteoblastic Differentiation and Function *Infection and Immunit*. 2010;78 (9) : 3726-3735

38. Chen G, Deng C, Li YP. 2012. TGF- β and BMP Signaling in Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (2) : 272-288
39. Biswas S, Nyman JS, Alvarez J, Chakrabarti A, Ayres A, et al. Anti-Transforming Growth Factor β Antibody Treatment Rescues Bone Loss and Prevents Breast Cancer Metastasis to Bone. *PLoS ONE* 2011; 6(11): e27090. doi:10.1371/journal.pone.0027090
40. Kadono H, Kido J, Kataoka M, Yamauchi N, Nagata T. Inhibition of Osteoblastic Cell Differentiation by Lipopolysaccharide Extract from *Porphyromonas gingivalis*. *Infection and Immunity*. 1999; 67(6) : 2841–2846