



SURAT KETERANGAN

Nomor : /3 /UN2.R.3/SDM.0.2/2018

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

N a m a : Dr. agr. Taufiq Wisnu Priambodo, M.Sc
NUP. : 141 725 005
Jabatan : Direktur Inovasi dan Inkubator Bisnis Universitas Indonesia
Direktorat Inovasi dan Inkubator Bisnis Universitas Indonesia

Dengan ini menerangkan kepada nama-nama yang tersebut di bawah:

1. drg. Putri Lenggogeny, Sp.Perio
2. Dr. drg. Sri Leliyati, SU., Sp.Perio(K)
3. drg. Fatimah M. Tadjoeidin, Sp.Perio

adalah para pencipta atas karya tulis yang berjudul "Kadar Interleukin - 1 β dalam Cairan Sulkus Gingiva Penderita Penyakit Jantung Koroner dan Hubungannya dengan Status Periodontal", yang telah terdaftar dalam Daftar Umum Ciptaan No. **081780**, Tahun **2016** di Direktorat Hak Cipta Dan Desain Industri, Direktorat Jenderal Kekayaan Intelektual, Kementerian Hukum dan HAM RI., (Salinan surat pencatatan ciptaan terlampir yang merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari surat keterangan ini).

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Depok, 8 Januari 2018

Direktor Inovasi dan Inkubator Bisnis UI,

Dr. agr. Taufiq Wisnu Priambodo, M.Sc
NUP. 141 725 005





REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

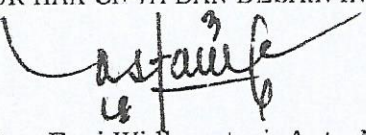
SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Menteri Hukum dan Hak Asasi Manusia Republik Indonesia, berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta yaitu Undang-Undang tentang perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra (tidak melindungi kekayaan intelektual lainnya), dengan ini menerangkan bahwa hal-hal tersebut di bawah ini telah tercatat dalam Daftar Umum Ciptaan:

- I. Nomor dan tanggal permohonan : C00201602727, 25 Juli 2016
- II. Pencipta
Nama : **1. drg. PUTRI LENGGOGENY, Sp.Perio.;**
2. Dr. drg. SRI LELIYATI, Su., Sp.Perio(K).;
3. drg. FATIMAH M. TADJOEDIN, Sp.Perio.
Alamat : Jalan Irigasi Taman 4 D7 No.54 Rt.003 Rw.011
Kel. Bekasi Raya, Kec. Bekasi Timur, Kota Bekasi
Jawa Barat.
Kewarganegaraan : Indonesia
- III. Pemegang Hak Cipta
Nama : **UNIVERSITAS INDONESIA**
Alamat : Gedung Pusat Administrasi, Lantai 2
Kampus UI, Depok, Jawa Barat 16242.
Kewarganegaraan : -
- IV. Jenis Ciptaan : Karya Tulis
- V. Judul Ciptaan : **KADAR INTERLEUKIN - 1 β DALAM CAIRAN
SULKUS GINGIVA PENDERITA PENYAKIT JANTUNG
KORONER DAN HUBUNGANNYA DENGAN STATUS
PERIODONTAL**
- VI. Tanggal dan tempat diumumkan : 04 Mei 2016, di Jakarta
untuk pertama kali di wilayah
Indonesia atau di luar wilayah
Indonesia
- VII. Jangka waktu perlindungan : Berlaku selama 50 (lima puluh) tahun sejak pertama
kali diumumkan.
- VIII. Nomor pencatatan : 081780

Pencatatan Ciptaan atau produk Hak Terkait dalam Daftar Umum Ciptaan bukan merupakan pengesahan atas isi, arti, maksud, atau bentuk dari Ciptaan atau produk Hak Terkait yang dicatat. Menteri tidak bertanggung jawab atas isi, arti, maksud, atau bentuk dari Ciptaan atau produk Hak Terkait yang terdaftar. (Pasal 72 dan Penjelasan Pasal 72 Undang-undang Nomor 28 Tahun 2014 Tentang Hak Cipta)

a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL
a.b.
DIREKTUR HAK CIPTA DAN DESAIN INDUSTRI


Dr. Dra. Erni Widhyastari, Apt., M.Si.
NIP. 196003181991032001

Kadar *Interleukin-1 β* dalam Cairan Sulkus Gingiva Penderita Penyakit Jantung Koroner dan Hubungannya dengan Status Periodontal

Putri Lenggogeny¹, Sri Lelyati C Masulili¹, Fatimah M Tadjoedin¹, Basuni Radi²

1. Departement of Periodontics, Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia, Jl. Salemba Raya No.4, Jakarta Pusat, 10430, Indonesia
2. Head of Medical Services of National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jl. Let.Jend S.Parman Kav.87 Slipi, Jakarta Barat, 11420, Indonesia

Email : plenggogeny@yahoo.com

Abstrak

Latar Belakang: Periodontitis merupakan faktor risiko terjadinya Penyakit Jantung Koroner (PJK). *Interleukin-1 β* (*IL-1 β*) merupakan sitokin pro-inflamasi utama yang dapat ditemukan pada kedua penyakit ini. Tujuan: Menganalisis hubungan kadar *IL-1 β* dalam cairan sulkus gingiva (CSG) penderita PJK dan non PJK dengan status periodontal. Metode: Pemeriksaan klinis 40 subjek PJK dan 40 subjek non PJK, pemeriksaan laboratorium kadar *IL-1 β* dengan *ELISA*. Hasil : Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar *IL-1 β* antara penderita PJK dan non PJK ($p > 0,05$). Terdapat hubungan bermakna antara kadar *IL-1 β* dengan perdarahan gingiva pada penderita PJK. Tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar *IL-1 β* dengan status periodontal pada penderita non PJK ($p > 0,05$). Kesimpulan: Kadar *IL-1 β* penderita PJK lebih rendah jika dibandingkan dengan penderita non PJK. Terdapat hubungan perdarahan gingiva dengan kadar *IL-1 β* pada penderita PJK. Tidak terdapat hubungan antara kadar *IL-1 β* dengan status periodontal pada penderita non PJK.

Levels of *Interleukin-1 β* in Gingival Crevicular Fluid in Patients with Coronary Heart Disease and Its Relationship to Periodontal Status

Abstract

Background: Periodontitis is a risk factor for coronary heart disease. *Interleukin-1 β* as a pro-inflammatory main cytokine, can be found in this both diseases. Objective: To analyze the relationship of *interleukin-1 β* levels in CSG of CHD and non-CHD patients with periodontal status. Methods: Clinical Examination for 40 Subject CHD and 40 controls was checked, laboratory test for measured the levels of Interleukin-1 β with ELISA. Results: There was no significant difference between IL-1 β of CHD and non CHD patients ($p > 0.05$). There was a significant relationship between IL-1 β and bleeding on probing of CHD patient. There was no significant relationship between levels of IL-1 β and periodontal status of non CHD patients ($p > 0.05$) Conclusions: Levels of IL-1 β in CHD patients is lower than non CHD patients. There was a relationship between IL-1 β and bleeding on probing of CHD patient. There was no relationship between levels of IL-1 β and periodontal status of non CHD patients

Keywords : *interleukin-1 β* , coronary artery disease, periodontal status, gingival crevicular fluid

Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit tertinggi kedua setelah penyakit infeksi yang menyebabkan kematian di seluruh dunia. Salah satu penyakit kardiovaskular adalah penyakit jantung koroner (PJK) yang merupakan penyebab utama kematian dini di kalangan pria di negara-negara industri, dan dasar patologisnya adalah aterosklerosis. (Mohitey J, 2012)

Menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia berdasarkan diagnosis sebesar 0,5 % atau diperkirakan sekitar 883.447 orang, sedangkan berdasarkan gejala sebesar 1,5 % atau diperkirakan sekitar 2.650.340 orang.(Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan, 2013)

Aterosklerosis adalah penebalan dan pengerasan dinding arteri yang disebabkan oleh penumpukan lemak dalam jaringan tubuh, sehingga terjadi penyempitan atau penyumbatan pada pembuluh darah tersebut. Beberapa penelitian menyatakan bahwa terdapat hubungan antara penyakit periodontal dengan penyakit jantung koroner. Kesehatan mulut yang buruk merupakan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.(Mohitey J, 2012) Studi epidemiologi yang dilakukan Blaizot dkk. tahun 2012 menunjukkan bahwa risiko terjadinya penyakit kardiovaskular 34 % lebih tinggi pada pasien dengan periodontitis dibandingkan dengan pasien tanpa periodontitis.(Blaizot, Vergnes, & Et, 2009) Penelitian ini sejalan dengan penelitian Dietrich dkk. pada tahun 2013 yang mengemukakan bahwa insidensi penyakit kardiovaskular lebih tinggi terjadi pada pasien dengan status periodontal yang buruk.(Dietrich Thomas; Sharma P, 2013)

Aterosklerosis dan periodontitis dan memiliki faktor etiologi yang kompleks, dan mekanisme patogen yang sama. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui hubungan antara penyakit periodontal dan aterosklerosis. Penyakit periodontal tidak hanya disebabkan oleh bakteri plak saja, respon dari inang terhadap plak bakteri mempunyai efek penting terhadap kerusakan jaringan periodontal yang terjadi. Kondisi oral, kebiasaan buruk, penyakit sistemik, dan faktor genetik juga merupakan faktor risiko dari penyakit periodontal.(Serio, F G, Duncan, 2003) Bakteri dan produknya ini menyebabkan perubahan respon inflamasi dan perubahan sistemik yang menginduksi respon vaskular. Respon tubuh ini yang dapat menjelaskan bagaimana mekanisme hubungan antara infeksi periodontal dengan berbagai kelainan sistemik, khususnya dengan penyakit jantung koroner.(Pery, Varma)

Pada fase inflamasi, sel host dirangsang untuk mengeluarkan berbagai sitokin, diantaranya adalah *IL-1*. *Interleukin-1* merupakan mediator kunci dalam proses respon imun dengan bertindak sebagai penginduksi sintesis prostaglandin, mempengaruhi proliferasi fibroblas dan keratinosit.(Newman MG, Takei HH, 2011) Aktivitas *IL-1* meningkat pada cairan sulkus gingiva (CSG) dari area yang terinflamasi.(Offenbach, 1993) *Interleukin-1* bertindak sebagai aktivator utama pada sitokin awal dan bertanggung jawab untuk menginduksi adesi

molekul pada sel endotelial, memfasilitasi migrasi leukosit dari pembuluh darah ke dalam jaringan. Mathur dkk. mengobservasi peningkatan produksi *interleukin-1 α* (*IL-1 α*) dan *interleukin-1 β* (*IL-1 β*) di dalam CSG pada sisi yang mengalami penyakit periodontal. *Interleukin-1 β* merupakan sitokin pro-inflamasi utama dari peradangan.(Marthur A, 1997)

Penelitian *British Heart Foundation Family Heart Study* tahun 2005 menemukan bahwa DNA dari 4000 subjek, infark miokard awal dan aterosklerosis adalah yang paling sangat terkait dengan kromosom manusia yang mengelilingi lokus *IL-1*, sekitar 99,4% dari genom. Hal ini menunjukkan hubungan yang signifikan antara *IL-1* dengan PJK.(The British Heart Foundation (BHF) Family Heart, n.d.) *Interleukin-1* yang merupakan mediator inflamasi sistem imun memiliki keterkaitan dengan penyakit jantung koroner maupun penyakit periodontal.(Fan et al., 2011)

Periodontitis adalah penyakit peradangan kronis dengan etiologi multifaktorial yang dipicu oleh bakteri tertentu yang mengaktifkan respon *host*.(Linden, Lyons, & Scannapieco, 2013) Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian telah menunjukkan bahwa periodontitis dikaitkan dengan peningkatan kadar sitokin inflamasi, yang memiliki dampak besar pada berbagai aktivitas biologis dalam memicu sistem inflamasi. *Interleukin-1* memainkan peran penting dalam respon inflamasi pada lesi periodontal. *Interleukin-1* meregulasi *prostaglandin E2* dan *matriks metalloproteinase* (MMP), serta menyebabkan hilangnya jaringan ikat dan tulang pada lesi periodontitis.(Alwan Abdulkareem H, 2015)

Aterosklerosis tidak hanya disebabkan oleh akumulasi *lipid* pada vaskular tetapi juga disebabkan adanya perubahan komponen utama inflamasi. *Interleukin-1* berperan penting dalam respon inflamasi aterosklerosis, merangsang sel-sel otot polos pembuluh darah dengan mengubah pertumbuhan faktor-beta dan ekspresi molekul adesi oleh sel endotel, mempromosikan koagulasi dan trombosis, dan menginduksi sintesis protein C-reaktif dan mediator inflamasi lainnya yang terlibat dalam pembentukan plak aterosklerotik.(Majid A, 2008; Sharon, 1998)

Peran *IL-1* dalam hubungan antara periodontitis dan PJK telah dibuktikan dalam penelitian–penelitian di beberapa negara maju, namun pengaruh kadar *IL-1* terhadap populasi penduduk Indonesia belum banyak diteliti. Penyakit jantung koroner sebagai penyebab utama kematian di banyak negara berkembang dan penyakit periodontal sebagai salah satu penyakit gigi dan

mulut yang tertinggi di Indonesia, memperkuat alasan peneliti untuk mengetahui hubungan kedua penyakit ini dengan mediator inflamasi yang salah satunya adalah *IL-1 β* . Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis perbedaan kadar *IL-1 β* dalam CSG penderita PJK dan non PJK. Tujuan lainnya adalah untuk menganalisis hubungan antara kadar *IL-1 β* dalam CSG dengan status periodontal penderita PJK dan non PJK

Tinjauan Teoritis

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyakit jantung yang timbul akibat penyumbatan sebagian atau seluruhnya dari satu atau lebih arteri koroner dan atau cabang-cabangnya. Penyumbatan ini menyebabkan aliran darah pada arteri koroner menjadi tidak adekuat, sehingga dinding otot jantung mengalami iskemia dan dapat sampai infark, akibat oksigenasi otot jantung sangat tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme sel otot jantung.(Libby, 2000) Aterosklerosis merupakan dasar penyebab utama terjadinya PJK. Proses aterosklerosis awalnya ditandai dengan adanya kelainan dini pada lapisan endotel, pembentukan *foam cell* (sel busa) dan *fatty streaks* (kerak lemak), pembentukan *fibrous cap* (lesi jaringan ikat) dan proses ruptur plak aterosklerotik yang tidak stabil.(Perry R Klokkevold, 2012)

Faktor risiko utama penyakit kardiovaskular adalah hipertensi, merokok, diabetes mellitus, *low density lipoprotein cholesterol* (>100 mg/dl), *high density lipoprotein cholesterol* (<40 mg/dl), riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner (pria >45 tahun, wanita >55 tahun), kegemukan atau obesitas, aktivitas fisik yang kurang, dan diet aterogenik. Faktor-faktor risiko ini berperan penting dalam membentuk kecepatan arterogenensis dan meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.(Aljehani Ya, 2014; Jangid , Doraiswamy J N, Varghese S, Malaiappan Sankari, 2015; Paquette, 2007) Periodontitis dapat menjadi faktor predisposisi penyakit kardiovaskular melalui bakteri subgingiva dan respon imun, sehingga meningkatkan kadar *C-reactive protein* dan fibrinogen.(Aljehani Ya, 2014)

Periodontitis kronis merupakan penyakit periodontal dengan gejala klinis berupa peradangan gingiva, poket periodontal, perdarahan saat melakukan probing, berkurangnya resistensi jaringan terhadap probing poket periodontal, kerusakan jaringan ikat, tulang alveolar, ligamen periodontal, dan sementum akar. Hal ini mengakibatkan hilangnya perlekatan epitel dan terbentuknya poket periodontal, resesi gingiva, dan resorpsi tulang alveolar yang *irreversible*,

yang jika tidak segera diatasi menyebabkan kegoyangan gigi, sampai tanggalnya gigi.(Novak MJ, 2012) Periodontitis kronis dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan derajat inflamasi dan kerusakan periodontal yang terjadi. Periodontitis kronis disebut lokal apabila daerah yang mengalami kerusakan tulang alveolar dan kehilangan perlekatan kurang dari 30% dari jumlah gigi keseluruhan, dan disebut menyeluruh apabila daerah yang mengalami kerusakan lebih dari 30%. Berdasarkan kedalaman poket, periodontitis dibedakan menjadi tipe ringan dengan kedalaman poket 1-3 mm, tipe sedang dengan kedalaman poket 4-6 mm, dan tipe berat dengan kedalaman poket lebih dari 6 mm.(Bathla & Manocha, 2011; Novak MJ, 2012)

Penyakit periodontal merupakan hasil dari interaksi antara kolonisasi bakteri pada poket periodontal, respon imun tubuh, dan faktor risiko penderita yang memungkinkan terjadinya proses peradangan.(Prakash P S G, 2010) Patogenesis penyakit periodontal merupakan suatu proses inflamasi yang melibatkan respon imun alami (*innate*) dan imun adaptif. Sistem imun alami adalah suatu mekanisme yang paling awal memberikan perlindungan segera untuk melawan infeksi atau inflamasi. Sistem imun alami beraksi melalui perekrutan sel-sel imun, pengaktifan sistem komplemen, identifikasi dan penyingkiran zat-zat asing, serta pengaktifan sistem imun adaptif. Sel-sel fagosit, seperti polimorfonuklear neutrofil, monosit, dan makrofag yang merupakan sel-sel imun alami, memicu pelepasan mediator-mediator kimia seperti sitokin (*tumor necrosis factor (TNF)* dan *Interleukin (IL)*), yang mengaktifkan berbagai sistem seperti sistem komplemen dan respon fase akut.(Keles G C, 2007; Prakash P S G, 2010; Vahabi S, Sattari M, 2011)

Periodontitis dihubungkan dengan PJK melalui beberapa hipotesa antara lain keterlibatan langsung bakteri periodontal dengan proses ateroma trombotik, keterlibatan langsung mediator peradangan dari periodontitis pada proses ateroma atau trombotik, mekanisme faktor risiko yang mempengaruhi kedua penyakit tersebut, serta adanya interaksi kombinasi mekanisme tersebut diatas.(Demmer RT, 2006) Hipotesa lain mengenai hubungan penyakit periodontitis dan penyakit jantung koroner yaitu melalui jalur langsung dan tidak langsung. Jalur langsung terjadi melalui mikroorganisme yang hidup di rongga mulut dan produk yang dilepaskan dapat menyebar secara sistemik melalui sistem sirkulasi. Pada penyebaran secara sistemik, bakteri rongga mulut mempunyai pengaruh langsung yaitu sebagai mediator terjadinya penyakit vaskuler, misalnya hiperkoagulasi, perkembangan aterosklerotik atau keduanya. Jalur tidak langsung pada aterosklerosis, terdapat peningkatan level inflamasi

sistemik sebagai petunjuk terjadinya penyakit vaskuler.(Demmer RT, 2006; Nakajima T, Honda T, 2010)

Cairan sulkus adalah suatu produk filtrasi fisiologis dari pembuluh darah yang termodifikasi. Cairan ini berasal dari serum yang terdapat dalam sulkus gusi baik dalam keadaan sehat maupun terinflamasi, karena itu cairan sulkus ini dipengaruhi oleh mekanisme inflamatorik pada daerah sulkus gingiva. Fungsi cairan sulkus antara lain adalah untuk *self cleansing* daerah sulkus, meningkatkan perlekatan epitelium dengan gigi, memiliki sifat antimikrobal dan dapat mengaktivasi antibodi dalam mekanisme pertahanan gingival.(Rahnama M , Czupkallo L, 2014)

Mekanisme pembentukan cairan sulkus gingiva diawali adanya komponen seluler dan humoral dari darah yang melewati epitel perlekatan, pada celah gusi. Cairan sulkus gingiva mengalir secara terus menerus melalui epitel dan masuk ke sulkus gusi dengan aliran yang sangat lambat 0,24-1,56 μ l/menit pada gingiva sehat dan akan meningkat pada gingivitis dan periodontitis. Pada keadaan normal CSG yang mengandung leukosit ini akan melewati epitel perlekatan menuju ke permukaan gigi.(Roeslan BO., 2002; Verma & Jhavar, 2014) Beberapa ahli berpendapat bahwa cairan ini berasal dari mikrosirkulasi jaringan gingiva. Pada penyakit periodontal, respon radang merupakan respon terhadap hasil produksi bakteri dalam plak. Proses ini merupakan pengaruh enzim bakteri. Enzim bakteri mengakibatkan timbulnya respon radang seperti bertambahnya permeabilitas vaskular. Bertambahnya permeabilitas vaskular jaringan tersebut seimbang dengan kenaikan jumlah dan aliran cairan sulkus gingiva.(Page & Schroeder, 1976)

Interleukin-1 merupakan mediator utama terhadap respon inflamasi yang dihasilkan oleh makrofag, sel-sel endotel, sel-sel B, fibroblast, sel-sel epitel, *astrocytes* dan osteoblas. *Interleukin-1* dihasilkan sebagai respon terhadap mikroorganisme, bakteri dan cedera jaringan. *Interleukin-1* memiliki kemampuan menginduksi sitokin lain, bersifat *self-regulating* dan *self-suppressing*. Sekitar tahun 1984-1985, *IL-1* ditemukan para ahli memiliki dua protein yang terpisah yaitu *IL-1 α* , *IL-1 β* . Kedua sitokin ini merupakan sitokin pro-inflamasi yang terlibat dalam pertahanan imun melawan infeksi.(Dinarello, 2014)

Aktivitas biologis *IL-1* melibatkan dua agonis, *IL-1 α* dan *IL-1 β* , reseptor spesifik, dan antagonis alami, *IL-1* antagonis reseptor. Gen untuk *IL-1 α* , *IL-1 β* dan *IL-1* antagonis reseptor

yang ditemukan pada kromosom. Beberapa orang memiliki perbedaan dalam gen *IL-1* yang berarti mereka memiliki respon inflamasi lebih aktif. Oleh karena itu, variasi genetik ini menghasilkan mekanisme potensial dimana seseorang individu mungkin memiliki respon yang berbeda terhadap stimulus yang sama. Variasi gen *IL-1* tidak menyebabkan penyakit, tetapi memodifikasi proses terjadinya penyakit.(Alwan Abdulkareem H, 2015; Rogus et al., 2008)

Interleukin-1 β merupakan sitokin utama pro-inflamasi, yang diproduksi oleh monosit, makrofag dan sel dendritik. *Interleukin-1 β* adalah sitokin multifungsional yang merespon infeksi, kondisi stres, cedera jaringan dan patogenitas lainnya melalui dua reseptor *IL-1RI* dan *IL-1RII* dengan aktivitas biologis yang berbeda. Sitokin ini memiliki peran penting sebagai pertahanan *host* dengan memicu produksi sitokin pro-inflamasi lainnya pada sel target. Peningkatan kadar *IL-1 β* dihubungkan dengan gangguan yang terkait inflamasi seperti diabetes tipe-2, penyakit jantung, *rheumatoid arthritis*, penyakit periodontal dan penyakit inflamasi lainnya.(Dinarello, 2014)

Interleukin-1 memiliki keterkaitan dengan aterosklerosis dengan memediasi respon inflamasi pada dinding pembuluh darah selama aterogenesis. *Interleukin-1* meningkatkan aterogenesis dengan meningkatkan proliferasi otot polos, menambah aktivitas prokoagulan sel endotel dan metabolisme lipid. Penelitian Hasdai dkk. mengatakan bahwa kadar *IL-1 β* meningkat pada penderita *Coronary Artery Disease (CAD)*, tetapi tidak secara signifikan menunjukkan aktivitas inflamasi.(Libby P, 2013) *Interleukin-1 β* memiliki peran dalam patofisiologi penyakit periodontal. *Interleukin-1 β* merupakan faktor pengaktivasi osteoklas yang paling poten pada manusia melalui peningkatan resorpsi tulang dan menghambat pembentukan tulang. Charon dkk. mendemonstrasikan bahwa CSG dari sisi yang terinflamasi pada pasien gingivitis mengalami kenaikan aktivitas *IL-1 β* .(Bathla S, 2011)

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) merupakan teknik biokimia yang digunakan untuk mendeteksi dan mengukur kuantitas antibodi, antigen terhadap virus, bakteri dan substansi seperti peptide, protein, hormon dan metabolismenya. Teknik *ELISA* ini meliputi pelapisan *microtiter plate well* dengan antigen, kemudian blok daerah yang tidak berkaitan untuk mencegah timbulnya hasil *false negatif*. Selanjutnya kita tambahkan antibodi yang hendak di ukur pada *well*. Pemberian substrat yang akan bereaksi dengan enzim dan akan menghasilkan produk warna. Pembentukan warna tersebut kemudian diukur secara

spektrofotometri dan dapat digunakan untuk menilai konsentrasi antigen pada sampel dengan cara membandingkannya dengan kurva standar dari antigen yang telah diketahui konsentrasinya.(Confidence, n.d.)

Metode Penelitian

Penelitian merupakan penelitian observasional klinis dan laboratoris, dilakukan selama 4(empat) bulan, yaitu antara bulan November 2015-Februari 2016. Pengambilan data dan sampel pasien PJK dilakukan di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah (RSJP) Harapan Kita, dan untuk mendapatkan data pasien non PJK di klinik Periodonsia Rumah Sakit Gigi dan Mulut Pendidikan (RSGMP) Fakultas Kedokteran Gigi (FKG) Universitas Indonesia (UI). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah penyakit jantung koroner dan non penyakit jantung koroner. Variabel terikatnya dalam penelitian ini adalah kadar *IL-1 β* dalam cairan sulkus gingiva (CSG), status periodontal (akumulasi plak, kedalaman poket kehilangan perlekatan klinis, perdarahan gingiva. Kriteria inklusi adalah pria dan wanita, berusia 40-75 tahun, dan terdiagnosis angina pektoris stabil yang akan dilakukan *Coronary Artery Bypass Graft (CABG)*. Kriteria kelompok kontrol adalah pasien tanpa keluhan secara anamnesis, tes EKG dan *treadmill* normal. Kriteria eksklusi adalah pasien tidak bergigi (*edentulous*), wanita hamil, pasien dengan penyakit sistemik lain, dan perokok berat (>20 batang/hari). Total sampel penelitian direncanakan sebanyak minimal 80 sampel untuk kedua kelompok penelitian (40 PJK dan 40 non PJK).

Penentuan subjek penelitian dilakukan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Peneliti mendapatkan *informed consent* dari subjek penelitian setelah menjelaskan maksud, prosedur, dan hasil yang didapatkan dari penelitian. Peneliti melakukan pengisian data berdasarkan anamnesis pasien. Peneliti memeriksa parameter klinis periodontal seperti akumulasi plak, akumulasi kalkulus, kebersihan mulut, indeks perdarahan gingiva, kedalaman poket, dan kehilangan perlekatan klinis. Kedalaman poket dan kehilangan perlekatan diukur pada 6 permukaan gigi (mesiobukal, mid bukal, distobukal, mesiolingual/palatal, mid lingual/palatal, distolingual/palatal) dengan prob periodontal (Augusta, Rebelo, & Queiroz, 2011; Carranza FA & Takei HH, 2006).

Plak dan kalkulus supragingiva dibersihkan. Subjek dipasangkan *cheek retractor* dan daerah sekitar pengambilan sampel diisolasi dengan *cotton roll*, plak dihilangkan dan permukaan

gigi dikeringkan. Sampel diambil dengan 3 (tiga) buah *paper point*, pada sisi mesial atau distal salah satu gigi posterior dengan poket 4-6 mm. *Paper point* dimasukkan ke dalam sulkus sedalam 1 mm selama 30 detik untuk mengambil CSG. Sampel dengan kontaminasi saliva dan darah dieksklusikan. Cairan sulkus gingiva pada *paper point* dimasukkan ke dalam *tube eppendorf* berisi PBS 250 µl dan disimpan dalam suhu -80° C sampai eksperimen dilakukan.

Sampel CSG yang telah terkumpul dan berada di dalam penyimpanan -80°C disiapkan. *Tube* di-*thowing* pada suhu ruangan sampai CSG mencair kemudian di-*vortex* untuk mendapatkan konsentrasi merata. *Tube* disentrifugasi pada 2000g 4°C selama 5 menit Ekstrak CSG yang didapat dari sentrifugasi kemudian dihitung konsentrasinya dengan sembilan buah standar pada konsentrasi 2000 µg/ml, 1500 µg/ml, 1000 µg/ml, 750 µg/ml, 500 µg/ml, 250 µg/ml, 125 µg/ml, 25 µg/ml, dan menggunakan metode *Bradford*. Kalkulasi sampel yang memiliki konsentrasi protein total tertinggi, kemudian konsentrasi protein disamakan menjadi 250 µg/ml, dengan menambahkan PBS untuk mendapatkan volume stok sampel sebanyak 250 µl.

Pemeriksaan kadar *interleukin-1β* dengan menggunakan *ELISA*, sampel diambil lalu di-*thowing* pada suhu ruangan. *Wash buffer* (50 ml) yang dicairkan ke dalam air 1000 ml silinder bersih. Tempatkan pada gelas steril, dan campurkan secara lembut. *Assay buffer* (5 ml) yang dicairkan ke dalam air 100 ml silinder bersih. Tempatkan pada gelas steril, dan campurkan secara lembut. *Biotin-conjugate* dilakukan dilusi 1 : 100 dengan *Assay buffer* ke dalam *tube* bersih. Streptavidin-HRP dilakukan dilusi 1 : 200 dengan *Assay buffer* ke dalam *tube* bersih. Kontrol yang direkonstitusi dengan penambahan 300 µl air steril. Enzim pewarna : terdiri dari pewarna biru, hijau dan merah. Pewarna biru ditambahkan dilusi 1 : 250 sebelum standar dan sampel dilusi. Pewarna hijau ditambahkan 1 : 100 sebelum dilusi dari konsentrasi *biotin-conjugate*. Pewarna merah dilakukan dilusi 1 : 250, dan dilakukan penambahan sebagai final dari streptavidin-HRP. *Pre-coated ELISA 96 well plate* : *well* yang akan digunakan ditandai.

Proses *ELISA* diawali dengan memasukkan 200 µl larutan pencuci ke tiap-tiap *well*, kemudian dibuang. Ulangi prosedur ini tiga kali. Setelah terakhir balikkan *plate* diatas tisu *towel* untuk mengeringkan *well-plate*. Tambahkan 100 µl dilusi sampel dan juga standar kontrol secara duplikat ke dalam *well* kosong, tutup *plate* dengan *sealer*, kemudian inkubasi selama dua jam. Buang cairan di dalam *well-plate*, kemudian cuci empat kali seperti prosedur pertama.

Tambahkan 100 µl *antibody detection solution* (0,2 µg/ml) per *well*. Tutup kembali dengan *sealer*. Inkubasi selama dua jam. Buang cairan di dalam *well-plate*, kemudian cuci empat kali seperti prosedur pertama. Tambahkan 100 µl *color dev enzyme* ke masing-masing *well*, kemudian ditutup dengan *sealer* dan diinkubasi pada suhu ruangan pada *microplateshaker* selama 30 menit pada suhu 37°. Buang cairan di dalam *well-plate*, kemudian cuci empat kali seperti prosedur pertama. Ditambahkan 100 µl TMB *color reagent* ke dalam masing – masing *well*, kemudian ditutup lalu diinkubasi selama 7-17 menit pada suhu ruangan, dan harus dilindungi dari cahaya. Warna akan berubah menjadi biru gelap karena bereaksi terhadap enzim.

Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan terhadap 80 subjek (40 subjek PJK dan 40 subjek non PJK). Uji deskriptif yang dilakukan pada 80 data kadar *interleukin-1β* pada PJK dan non PJK diperoleh 10 data merupakan outliers, sehingga ke 10 data tersebut tidak diikuti sertakan dalam analisis data selanjutnya. Kesepuluh data tersebut merupakan 5 (lima) kadar tertinggi dan 5 (lima) kadar terendah yang berasal dari 5 (lima) data PJK dan 5 (lima) data non-PJK. Jumlah total data yang dianalisis dengan spss adalah 35 data PJK dan 35 data non PJK sehingga total 70 data.

Tabel 1. Distribusi Nilai Rerata, Standar Deviasi, Minimum, dan Maksimum dari Akumulasi Plak, Kedalaman Poket, Kehilangan Perlekatan Klinis, Perdarahan Gingiva dan Kadar *Interleukin-1β* pada Subjek Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan Non Penyakit Jantung Koroner (Non PJK)

Variabel	PJK (N= 35)		Non PJK (N=35)	
	Rerata (SD)	Min – Max	Rerata (SD)	Min – Max
Akumulasi Plak	1,38 (0,65)	0,3–3	1,44 (0,60)	0,20-2,89
Kedalaman Poket (mm)	4,74 (0,78)	4–6	5,11 (0,83)	4–6
Kehilangan Perlekatan Klinis (mm)	5,91 (1,54)	4- 11	5,54 (1,01)	4-8
Perdarahan Gingiva	0,80 (0,62)	0-2,38	1,09(0,75)	0-3,14
Kadar <i>Interleukin 1β</i> (pg/ml)	2,92(4,51)	0,11-21,34	3,32 (6,50)	0,18-29,67

Tabel 1 menunjukkan distribusi rerata, standar deviasi, nilai minimum dan maksimum, status periodontal (akumulasi plak, perdarahan gingiva, kedalaman poket dan kehilangan perlekatan), serta kadar *interleukin-1β* penderita PJK dan non-PJK. Rerata akumulasi plak, kedalaman poket, perdarahan gingiva dan kadar *interleukin-1β* pasien PJK lebih rendah jika

dibandingkan dengan non-PJK, sedangkan rerata kehilangan perlekatan klinis penderita PJK lebih tinggi jika dibandingkan dengan non PJK

Tabel 2. Uji Komparatif Kadar *Interleukin-1 β* Subjek Penderita Jantung Koroner dan Non Penyakit Jantung Koroner

Kadar <i>Interleukin- 1β</i>	N	Median((pg/ml)) (Min – Max)	Nilai p
PJK	35	1,83 (0,11-21,34)	0,312
Non PJK	35	0,89 (0,18 -29,67)	

Keterangan :Uji Mann-Whitney; *p<0,05 = bermakna

Sebaran data kadar *Interleukin-1 β* pada pasien PJK dan non PJK tidak normal (p<0,05), oleh karena itu perbedaan kadar *Interleukin-1 β* antara pasien PJK dan non PJK dilakukan uji non-parametrik *Mann-Whitney* (tabel 2). Uji komparatif tersebut memberikan nilai p=0,312 sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar *IL-1 β* antara penderita PJK dan non PJK. Rerata kadar *interleukin-1 β* pasien PJK adalah 2,92 (4,51) mg/dl dengan rentang 0,11–21,34 mg/dl dan pada penderita non PJK rerata kadar *interleukin-1 β* 3,32 (6,50) mg/dl dengan rentang 0,18-29,67 mg/dl.

Tabel 3. Analisis Hubungan antara Kadar *Interleukin-1 β* dengan Status Periodontal (Akumulasi Plak, Kedalaman Poket, Kehilangan Perlekatan Klinis dan Perdarahan Gingiva) pada Subjek Penderita Jantung Koroner

PJK (n=35)		Akumulasi Plak	Kedalaman Poket	Kehilangan Perlekatan Klinis	Perdarahan Gingiva
<i>Interleukin-1β</i> (pg/ml)	r	0,171	0,301	0,281	0,344*
	p	0,327	0,79	0,102	0,043

Keterangan: Uji Spearman;*p < 0,05 hipotesis diterima

Pada tabel 3, hasil analisis hubungan antara kadar *IL-1 β* dengan akumulasi plak, kedalaman poket dan kehilangan perlekatan klinis pada subjek PJK memberikan nilai p sebesar 0,327 (akumulasi plak), 0,79 (kedalaman poket) dan 0,102 (kehilangan perlekatan klinis). Ketiganya memiliki nilai p>0,05 sehingga dapat dinyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar *IL-1 β* pada CSG dengan akumulasi plak, kedalaman poket dan kehilangan perlekatan klinis pada penderita PJK. Uji korelasi (analisis hubungan) antara kadar *IL-1 β* dengan perdarahan gingiva penderita PJK memberikan hasil yang bermakna dengan nilai p sebesar 0,043 (p<0,05). Nilai r pada uji korelasi antara kedua variabel tersebut adalah sebesar 0,344 yang artinya kekuatan korelasi lemah. Hasil ini mengindikasikan bahwa terdapat hubungan bermakna antara kadar *IL-1 β* dalam CSG dengan perdarahan gingiva pada penderita PJK.

Tabel 4. Analisis Hubungan antara Kadar *Interleukin-1 β* dengan Status Periodontal (Akumulasi Plak, Kedalaman Poket, Kehilangan Perlekatan Klinis dan Perdarahan Gingiva) pada Subjek Non Penyakit Jantung Koroner

Non PJK (n=35)		Akumulasi Plak	Kedalaman Poket	Kehilangan Perlekatan Klinis	Perdarahan Gingiva
<i>Interleukin-1β</i> (pg/ml)	r	0,016	0,168	0,01	0
	p	0,926	0,336	0,993	0,901

keterangan: Uji Spearman, $p < 0,05 \rightarrow$ hipotesis diterima

Hasil analisis hubungan antara kadar *IL-1 β* dengan akumulasi plak, kedalaman poket, perdarahan gingiva dan kehilangan perlekatan klinis pada subjek non PJK memberikan nilai p sebesar 0,926 (akumulasi plak), 0,336 (kedalaman poket), 0,993 (kehilangan perlekatan klinis) dan 0,901 (perdarahan gingiva). Keempat nilai $p > 0,05$, hal ini mengindikasikan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar *IL-1 β* pada CSG dengan akumulasi plak, kedalaman poket, kehilangan perlekatan klinis dan perdarahan gingival pada penderita non PJK.

Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar *IL-1 β* dalam CSG penderita PJK dan non PJK dengan status periodontal. Subjek penelitian memiliki rentang usia 40 sampai dengan 70 tahun, dengan rerata usia subjek PJK 60,37 (6,93) tahun dan 52,63 (8,60) tahun untuk subjek kontrol atau non-PJK. Hal ini menunjukkan bahwa dominasi usia pada subjek PJK lebih banyak pada usia 53–67 tahun, sedangkan pada subjek non PJK lebih banyak pada usia 44–61 tahun. Subjek penelitian juga didominasi oleh laki laki yaitu 88,6 % untuk PJK dan 65,7 % untuk non PJK. Hal ini sesuai dengan data Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan kita bahwa penderita penyakit jantung koroner didominasi oleh laki-laki.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar *IL-1 β* dalam CSG subjek PJK dengan non PJK. Kadar *IL-1 β* subjek PJK lebih rendah jika dibandingkan dengan subjek non PJK (kontrol). Kadar *IL-1 β* tertinggi untuk subjek PJK adalah 21,34 pg/ml, dan untuk subjek non PJK kadar *IL-1 β* tertinggi adalah 29,67 pg/ml. Hasil rerata (SD) kadar *IL-1 β* pada subjek PJK juga lebih rendah dibandingkan subjek non PJK, yaitu 2,92 (4,51) untuk subjek PJK dan 3,32 (6,50) untuk subjek non PJK (kontrol). Hal

ini berbanding terbalik dengan usia rerata subjek penelitian, yang mana rerata usia pada subjek kontrol atau non PJK lebih muda dibandingkan dengan rerata usia subjek PJK.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Shubair dkk. yang menemukan korelasi negatif antara usia dengan kadar *interleukin-1 β* ($r=-0,324$; $p=0,000$). Kadar *interleukin-1 β* subjek PJK ($M\pm SD=7,05\pm 27,18$ pg/ml) secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol ($M\pm SD=9,86\pm 7,4$ pg/ml). (shubair) Rerata kadar *interleukin-1 β* subjek PJK dengan usia kurang dari 40 tahun ($M\pm SD=48,52\pm 85,59$ pg/ml) secara signifikan lebih tinggi ($p=0,005$) dibandingkan dengan kelompok kontrol ($M\pm SD =11,17\pm 5,65$ pg/ml). Kadar *interleukin-1 β* pada pasien PJK dengan usia diatas 40 tahun secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p<0,05$). Kadar *interleukin-1 β* dimodifikasi beberapa faktor seperti obat-obatan penurun kolesterol, usia dan etnis. Usia merupakan faktor sekunder yang menentukan kadar *IL-1 β* . (Shubair, Lutfi, Bolad, Ali, & Saeed, 2012) Pengobatan statin terbukti menghambat ekspresi *interleukin-1 β* pada kedua mRNA dan tingkat protein. Pada pasien aterosklerosis dengan PJK yang rutin menerima terapi statin terbukti bahwa statin menurunkan tingkat *interleukin-1 β* melalui mekanisme mengubah biokimia lipid

Uji kemaknaan Spearman menunjukkan bahwa pada penelitian ini terlihat tidak adanya perbedaan yang signifikan dalam hubungan antara kadar *IL-1 β* dengan status periodontal yang terdiri dari akumulasi plak, kedalaman poket, kehilangan perlekatan klinis dan perdarahan gingiva pada kelompok kontrol. Berbeda dengan subjek PJK, terdapat perbedaan yang signifikan dalam hal perdarahan gingiva ($p=0,043$; $p<0,05$), tetapi tidak dengan akumulasi plak ($p=0,327$), kedalaman poket ($p=0,79$) dan kehilangan perlekatan klinis ($p=0,102$).

Figueroa dkk. meneliti hubungan antara konsentrasi *IL-1 β* pada CSG dengan kedalaman poket, dan hasilnya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara *IL-1 β* dengan kedalaman poket. (Figueroa C M S, Ribeiro M S M, 1999) Konsentrasi *IL-1 β* lebih ditentukan oleh karakteristik individu (genetik), hanya sedikit yang menunjukkan keadaan inflamasi. Tobon Arroyave dkk. mengemukakan tidak terdapat korelasi antara kedalaman poket dan kehilangan perlekatan dengan *IL-1 β* pada saliva subjek periodontitis. (Tobon-Arroyave SI, Jaramillo-Gonzalez PE, 2008)

Seymour dkk. meneliti hubungan penyakit periodontal dengan penyakit kardiovaskular dan diperoleh hasil bahwa pada kelompok kontrol terdapat penurunan secara signifikan pada indeks plak dan perdarahan gingiva setelah dilakukan perawatan periodontal. Pada kelompok subjek periodontitis dengan penyakit kardiovaskular diperoleh hasil peningkatan kedalaman poket yang disertai peningkatan perdarahan gingiva. (Seymour RA, Preshaw PM, Thomason JM, Ellis JS, 2003) Penelitian ini memiliki kesamaan hasil dengan penelitian yang dilakukan Emingil dkk, yang mana terdapat hubungan signifikan antara subjek penelitian *CHD* dengan kedalaman poket dan perdarahan gingiva. (Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akili A, 2000)

Lester dkk. mengemukakan terdapat hubungan antara kehilangan perlekatan dengan *IL-1 β* . (Lester SR, Bain JL, Johnson RB, 2007) Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Stashenko dkk. yaitu terdapat hubungan yang signifikan antara *IL-1 β* dengan kehilangan perlekatan pada pasien *Adult Periodontitis*. (Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, 1991) Kedua penelitian diatas bertentangan dengan hasil penelitian ini, yaitu tidak terdapat hubungan antara kehilangan perlekatan dan kedalaman poket dengan kadar *IL-1 β* . Ramirez dkk. melakukan penelitian terhadap 49 subjek periodontitis pada kelompok dengan penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan kelompok tanpa penyakit kardiovaskular (kontrol). Indeks plak dan perdarahan gusi pada subjek dengan penyakit periodontal dengan PJK lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. (Ramirez) Hasil ini juga bertentangan dengan hasil penelitian yang mana, rerata indeks plak ($1,73 \pm 0,91$) dan perdarahan gingiva ($0,80 \pm 0,62$) pada subjek PJK lebih rendah dibandingkan subjek non PJK ($1,57 \pm 0,77$; $1,09 \pm 0,75$).

Berdasarkan penelitian sebelumnya dapat disimpulkan bahwa pasien-pasien dengan penyakit kardiovaskular secara umum memiliki status periodontal dan respon terhadap terapi yang lebih buruk dibandingkan dengan kelompok tanpa penyakit kardiovaskular (kontrol). *Interleukin-1 β* yang merupakan sitokin pro-inflamasi merupakan respon imunologi tubuh terhadap kedua penyakit ini, penyakit periodontal dan penyakit kardiovaskular. Kadar *IL-1 β* dipengaruhi oleh banyak faktor sehingga hubungan sitokin ini dengan penyakit-penyakit multifaktorial seperti penyakit periodontal dan penyakit kardiovaskular secara umum maupun penyakit jantung koroner khususnya masih perlu diteliti lebih lanjut.

Kesimpulan

Pada penelitian ini disimpulkan bahwa kadar *interleukin-1 β* dalam CSG penderita PJK lebih rendah dibandingkan dengan non PJK. Tidak terdapat hubungan antara kadar *interleukin-1 β* dalam CSG dengan status periodontal penderita non PJK. Terdapat hubungan antara kadar *interleukin-1 β* dalam CSG dengan perdarahan gingiva pada penderita PJK.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan sampel atau subjek penelitian pada pasien yang telah didiagnosis PJK dan akan dilakukan *CABG* beberapa bulan kemudian, agar hasil penelitian lebih dapat diterima untuk pengembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan. Sosialisasi hasil penelitian ini kepada teman sejawat dokter gigi, dokter umum dan dokter spesialis jantung tentang adanya hubungan imunologi antara rongga mulut dengan penyakit jantung koroner, yang dapat digunakan untuk memprediksi apakah kadar *interleukin-1 β* dalam cairan sulkus gingiva seseorang terkait dengan prevalensi penyakit periodontal dan penyakit jantung koroner. Sosialisasi hasil penelitian kepada masyarakat mengenai penyakit periodontal sebagai risiko terjadinya PJK dan bagi penderita PJK pengetahuan tentang status periodontalnya dapat digunakan untuk meningkatkan kebersihan rongga mulut.

Daftar Referensi

- Aljehani Ya. (2014). Risk Factors of Periodontal Disease □ : Review of the Literature. *Int J Od Dent*, 2014.
- Alwan Abdulkareem H. (2015). Determination of Interleukin-1 β (IL-1 β) and Interleukin-6 (IL6) in Gingival Crevicular Fluid in Patients with Chronic Periodontitis. *IOSR JDMS*, 14(11), 81–90. doi:10.9790/0853-141148190
- Augusta, M., Rebelo, B., & Queiroz, A. C. De. (2011). Gingival Indices □ : State of Art. In *Gingival Diseases - Their Aetiology, Prevention and Treatment* (pp. 41–54). Intechopen.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan. (2013). *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)* (p. 92). Jakarta.
- Bathla S. (2011). Dental Plaque. In *Periodontics revisited* (pp. 65–71). Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Bathla, S., & Manocha, A. (2011). Chronic Periodontitis. In *Periodontics revisited* (First Edit., pp. 186–189). New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Blaizot, A., Vergnes, J. N., & Et, A. (2009). Periodontal Diseases and Cardiovascular Events □ : Meta-analysis of Observational Studies. *Int Dent J*, 59(4), 197–209.
- Carranza FA, & Takei HH. (2006). Clinical Diagnosis. In Newman MG, Takei H, Klokkevold P, & Carranza FA (Eds.), *Carranza's Clinical Periodontology* (10th ed., pp. 540 – 560). St. Louis, Missouri: Saunders.

- Confidence, T. W. (n.d.). ELISA Technical Guide.
- Demmer RT, D. M. (2006). Periodontal Infection and Cardiovascular Disease. *JADA*, 137, 14–20.
- Dietrich Thomas; Sharma P. (2013). The Epidemiology Evidence Behind the Association Between Periodontitis and Incident Atherosclerotic Disease. *J of Clin Periodontol*, 40(s14), 570–84.
- Dinarelo, C. A. (2014). Review article Interleukin-1 in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Diseases. *Blood Journal*, 117(14), 3720–33. doi:10.1182/blood-2010-07-273417.The
- Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akili A, A. G. (2000). Association Between Periodontal Disease and Acute Myocardial Infarction. *J Periodontol* 2000, 71, 1882–6.
- Fan, W. H., Liu, D. L., Xiao, L. M., Xie, C. J., Sun, S. Y., & Zhang, J. C. (2011). Coronary heart disease and chronic periodontitis: is polymorphism of interleukin-6 gene the common risk factor in a Chinese population?, (December 2009), 270-276. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01736.x
- Figueroa C M S, Ribeiro M S M, et al. (1999). Increased Interleukin-1 Beta Concentration in Gingival Crevicular Fluid as a Characteristic of Periodontitis. *J of Periodontology*, 70(12), 1457–63.
- Jangid, Doraiswamy J N, Varghese S, Malaiappan Sankari, K. (2015). Periodontitis as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases- Hype or a Fact? *J of Cardiovascular Disease*, 6(1), 24–27. doi:10.5530/jcdr.2015.1.4
- Keles G C, C. B. O. (2007). The Role of Periodontal Disease on Acute Phase Proteins in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes. *Turk J Med Sci*, 37(1), 39–44.
- Lester SR, Bain JL, Johnson RB, S. F. (2007). Gingival Concentration of Interleukin-23 and -17 at Healthy Sites and at Sites of Clinical Attachment loss. *J Periodontol* 2000, 78, 1545–50.
- Libby P. (2013). Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Eng J Med*, 368, 2004–13. doi:10.1056/NEJMra1216063
- Libby, P. (2000). Coronary Artery Injury and The Biology of Atherosclerosis Inflammation, Thrombosis and Stabilization. *Am J Cardiol*, 86, 3–9.
- Linden, G. J., Lyons, A., & Scannapieco, F. A. (2013). Periodontal Systemic Associations: Review of the Evidence. *J Clin Periodontol*, 84, 8–19.
- Majid A. (2008). *Penyakit jantung koroner*. USU.
- Marthur A, S. Q. (1997). Subgingival Temperature: Relation to Gingival Crevicular Fluid Enzymes, Cytokines, and Subgingival Plaque Microorganism. *J of Clin Periodontol*, 24(12), 900–06.
- Mohitey J, R. R. (2012). Case Control Study To Assess Association Between Periodontal Infection And Coronary Heart Disease. *JKIMSU*, 1(2), 105–10.
- Nakajima T, Honda T, D. H. (2010). Periodontitis-Associated up-Regulation of Systemic Inflammatory Mediator Level May Increase the Risk of Coronary Heart Disease. *J Periodont Res*, 45, 116–22.
- Newman MG, Takei HH, K. P. C. (2011). Periodontal Microbiology. In *In: Carranza's Clinical Periodontology* (11th ed., pp. 232–70). St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Novak MJ, N. K. (2012). Chronic Periodontitis. In *In: Carranza's Clinical Periodontology* Carranza's Clinical Periodontology (10 ed., pp. 160–4). St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Offenbacheh, S. (1993). Changes in crevicular fluid levels and tumour necrosis factor in an experimental gingivitis in humans, (3), 241–247.
- Page, R., & Schroeder, H. (1976). Pathogenesis of Inflammatory Periodontal Disease. *A Summary of Current Work. Lab Invest*, 34:235–249.

- Paquette. (2007). Cardiovascular Disease, Inflammation and Periodontal Infection. *Periodontology 2000*, 44, 113–126.
- Perry R Klokkevoold, B. L. M. (2012). Influence of Systemic Conditions on the peridontium. In M. G. Newman & H. H. Takei (Eds.), *Carranza's Clinical Periodontology* (11th editi., pp. 304–319). California: Elsevier saunders.
- Prakash P S G, V. D. J. (2010). Interleukin-1b Gene Polymorphism and Its Association with Chronic Periodontitis in South Indian Population. *Int J of Gen and Mol Bio*, 2(8), 179–183.
- Rahnama M , Czupkallo L, K. M. (2014). Ginigival Crevicular Fluid Composition and Clinical Importance in Gingivitis and Periodontitis. *Pol J Public Health*, 124(2), 96–98.
- Roeslan BO. (2002). *Respon Imun di dalam Rongga Mulut Kedokteran Gigi* (pp. 112–116).
- Rogus, J., Beck, J. D., Steven, O. V, Huttner, K., Iacoviello, L., Carmela, M., ... Du, G. W. (2008). IL1B Gene Promoter Haplotype Pairs Predict Clinical Levels of Interleukin-1 and C-Reactive Protein. *J of Periodontology*, 387–98.
- Serio, F G, Duncan, T. B. (2003). The Pathogenesis and Treatment of Periodontal Disease. A Peer-Reviewe Publication 2013.
- Seymour RA, Preshaw PM, Thomason JM, Ellis JS, S. J. (2003). Cardiovascular Diseases and Periodontology. *J Clin Periodontol*, 30, 279–92.
- Sharon, J. (1998). Cytokines and Inflammation. In W. and Wikins (Ed.), *In Basic Immunology*. Baltimore.
- Shubair, M. K., Lutfi, M. F., Bolad, A. K., Ali, A. B., & Saeed, E. S. (2012). IL-1 β level in Sudanese Patients with Atherosclerotic Coronary Heart Disease. *Int J Med Biomed Res*, 1(1), 73–8.
- Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, S. S. (1991). Tissue Levels of Bone Resoptive Cytokines in Periodontal Disease. *J Periodontol*, 62, 504–9.
- The British Heart Foundation (BHF) Family Heart. (n.d.). A Genome-Wide Linkage Study of 1,933 Families Affected by Premature Coronary Artery Disease. *Am J Hum Genet*, 2005(77), 1011–1020.
- Tobon-Arroyave SI, Jaramello-Gonzalez PE. (2008). Correlation Between Salivary IL-1beta levels and Periodontal Clinical Status. *Arch Oral Biol*, 53, 346–52.
- Vahabi S, Sattari M, et. (2011). Correlation Between Interleukin-1 β , Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α and Clinical Parameters in Chronic and Aggressive Periodontal Disease. *J of Periodontology and Implant Dent*, 3(2), 51–6.
- Verma, E., & Jhawar, A. (2014). Defense Mechanisms of Gingiva. *J of Orofacial Res*, 4(2), 111–14.

