

**PORPHYROMONAS GINGIVALIS DAN PATOGENESIS DISFUNGSI KOGNITIF:
ANALISIS PERAN SITOKIN NEUROINFLAMASI**
(Tinjauan Pustaka)

**PORPHYROMONAS GINGIVALIS AND PATHOGENESIS OF COGNITIVE DYSFUNCTION:
ROLE OF NEUROINFLAMMATION CYTOKINE**
(Literature Review)

Citra Feriana Putri¹, Endang Winiati Bachtiar²

¹Mahasiswa Program Magister Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia dan Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Syiah Kuala

² Staf Pengajar Bidang Ilmu Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia
Corresponding Author: endangwiniati08@yahoo.com

Abstrak

Porphyromonas gingivalis merupakan bakteri utama penyebab penyakit periodontal. Bakteri ini memiliki faktor virulensi seperti lipopolisakarida dan gingipain. Faktor virulensi ini dapat membuatnya lolos dari sistem imun periodontal lalu masuk ke dalam sirkulasi darah atau bakteremia. Bakteremia yang terjadi kemudian menyebabkan bakteri berpindah ke sistem saraf pusat sehingga mengaktifasi mikroglia dan respon neuroinflamasi. Neuroinflamasi merupakan proses inflamasi kompleks yang terjadi di sistem saraf pusat sebagai mekanisme pertahanan dalam melawan patogen, toksin, atau faktor yang menyebabkan neurodegenerasi. Proses neuroinflamasi ini diregulasi oleh aktivitas sel neuron, glia, dan sel endotel di dalam sistem neurovaskular. Produksi mediator inflamasi yang berlebihan oleh sel-sel tersebut dapat menyebabkan kematian sel neuron dan berhubungan dengan terjadinya disfungsi kognitif, seperti penyakit Alzheimer. Dalam tinjauan pustaka ini akan dipaparkan tentang imunopatogenesis *Porphyromonas gingivalis* pada disfungsi kognitif melalui aktivasi neuroinflamasi di otak.

Kata Kunci: Neuroinflamasi, *Porphyromonas gingivalis*, Inflamasi Sistemik, Sel glia

Abstract

Porphyromonas gingivalis is the main bacterium that causes periodontal disease. This bacterium has virulence factors such as lipopolysaccharide and gingipain. This virulence factor can make *P.gingivalis* escape the periodontal immune system and enter the blood circulation or bacteremia. Bacteremia leads bacteria to enter the central nervous system then activates microglia and neuroinflammation responses. Neuroinflammation is a complex inflammatory process that occurs in the central nervous system as a defense mechanism against pathogens, toxins, or factors that cause neurodegeneration. This neuroinflammation process is regulated by the activity of neuron cells, glia, and endothelial cells in the neurovascular system. The production of excessive inflammatory mediators by these cells can cause neuronal cell death and is associated with cognitive dysfunction, such as Alzheimer's disease. This literature review will explain about the immunopathogenesis of *Porphyromonas gingivalis* in cognitive dysfunction through activation of neuroinflammation in the brain.

Keyword: Neuroinflammation, *Porphyromonas gingivalis*, Systemic Inflammation, glia cell

PENDAHULUAN

Disfungsi kognitif merupakan gejala hilangnya fungsi intelektual seperti berpikir dan mengingat. Gejala ini sering ditemukan pada penderita Alzheimer. Penelitian telah menemukan bahwa penyakit Alzheimer, selain dapat dipicu oleh adanya faktor genetik dan lingkungan, terdapat keterlibatan antigen bakteri yang berada dalam sirkulasi darah. Antigen bakteri dari darah memiliki kemampuan untuk masuk ke sistem saraf dan menyebabkan kerusakan neuron sehingga fungsi neuron akan terganggu dalam patogenesis disfungsi kognitif.^{1,2}

Patogen yang berperan pada periodontitis yaitu *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) memiliki faktor virulensi yang membuatnya dapat lolos dari sistem imun dan masuk ke dalam sirkulasi darah. Bakteri ini atau produknya merupakan bakteri rongga mulut yang sering dilaporkan dapat dideteksi dalam peredaran darah, maka tinjauan pustaka ini akan membahas *P.gingivalis* atau produknya dalam patogenesis disfungsi kognitif.^{1,2}

Bakteri *P. gingivalis* dan faktor virulensinya, seperti *fimbriae*, gingipain, dan *Lipopolysaccharide* (LPS) adalah yang paling berperan dalam menginduksi periodontitis. Mikroorganisme ini beserta produknya dapat masuk ke dalam sirkulasi darah dan menyebabkan bakteremia serta penyebaran produk bakteri secara sistemik. *P. gingivalis* memiliki kemampuan menginvasi jaringan otak dengan menembus *Blood Brain Barrier*. Mekanisme ini kemudian mengaktifasi sel mikroglia di dalam sistem saraf pusat yang dapat menyebabkan neurodegenerasi pada kejadian disfungsi kognitif, sebagai awal dari patogenesis penyakit Alzheimer.^{3,4}

Mekanisme peningkatan molekul inflamasi di otak akibat molekul proinflamasi perifer terdiri dari dua jalur, yaitu sirkulasi sistemik dan jalur neuron. Ketika mencapai otak, molekul proinflamasi dapat secara langsung meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi, atau secara tidak langsung mengkativasi sel glia yang kemudian mensekresi sitokin proinflamasi.^{3,4}

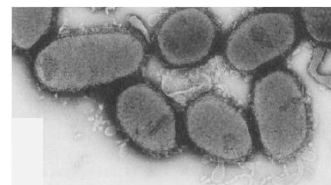
Kamer et al menyatakan bahwa sejumlah molekul inflamasi di otak dapat diinduksi oleh bakteri pemicu periodontitis, yang ditandai dengan meningkatnya level inflamasi dan terjadinya perkembangan

penyakit Alzheimer.⁵ Penelitian lainnya juga menunjukkan adanya hubungan antara mediator imun seperti TNF- α dan antibodi terhadap patogen periodontal dengan penyakit Alzheimer.⁶ Penelitian oleh Sophie juga menunjukkan bahwa LPS dari patogen periodontal seperti *P.gingivalis* dapat mencapai otak pada pasien Alzheimer.⁷ Beberapa penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara infeksi bakteri periodontal seperti *P. gingivalis* dengan kejadian penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer.

Mekanisme neuroinflamasi juga berperan penting pada terjadinya gangguan kognitif dan memori yang dimediasi oleh aktivasi jalur persinyalan TLR4.⁸ Tidak hanya LPS *P. gingivalis* yang dapat masuk ke otak dan menyebabkan neuroinflamasi, tetapi endotoksinya seperti gingipain juga dapat memicu gangguan kognitif. Hasil penelitian yang dikemukakan oleh Amburst dkk menunjukkan bahwa Gingipain R2 (RgpB) dapat mengaktifasi meprin β yang merupakan enzim alternatif dari β -secretase pada amyloid precursor protein (APP) dan memicu terjadinya penumpukan plak amyloid penyakit Alzheimer.⁹ Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas mengenai keterkaitan antara infeksi bakteri *P. gingivalis* di rongga mulut dengan induksi neuroinflamasi di otak yang dapat menyebabkan penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer.

Bakteri *Porphyromonas gingivalis* dan Faktor Virulensinya

Porphyromonas gingivalis merupakan bakteri yang tersering dikaitkan dgn patogenesis periodontitis. Hampir 40-100% kasus periodontitis dipicu oleh antigen bakteri oportunistik ini. Studi pada plak subgingiva pasien periodontitis kronis ditemukan adanya bakteri ini sebanyak 85,75%. Ciri utama dari *P. gingivalis* diantaranya adalah bakteri Gram negatif, berbentuk batang, *non-motile*, bersifat anaerob, dan *assacharolytic* (Gambar 1).¹



Gambar 1 Pencitraan *Porphyromonas gingivalis* scanning dengan menggunakan *electron microscope*¹⁰

Penciri lainnya, pada medium agar yang dieramkan selama 6-10 hari pada biakan agar darah, koloni *P. gingivalis* tampak mengandung pigmen hitam yang disebabkan oleh akumulasi heme dari hemoglobin pada *blood agar plate*.^{11, 12}

Sebagai bakteri oportunistik pemicu periodontitis, *P. gingivalis* mengekspresikan berbagai faktor virulensi, seperti fimbriae, kapsul, *lipopolysaccharide* (LPS), protein membran, dan vesikel membran. Faktor virulensi ini diperlukan untuk menghindari respon imun inang. Selain itu, faktor virulensi lainnya, seperti gingipain dan *lipopolysaccharide* (LPS), digunakan untuk menginvasi jaringan periodonsium.^{13, 14}

Sebagai bagian dari biofilm pada poket periodontal, *P. gingivalis* memiliki *fimbriae A* (FimA) yang membuatnya dapat melekat pada kelompok *early colonizer* plak subgingiva seperti spesies *Streptococcus* dan *Actinomyces*. FimA pada *P. gingivalis* juga berfungsi untuk melekat pada area epitel gingiva melalui interaksi dengan reseptor integrin sel epitel. FimA juga dapat berikatan dengan fibrinogen, fibronektin, *salivary proline-rich* protein dan laktoferin.^{13, 14}

Lipopolysaccharide (LPS) dari bakteri *P. gingivalis* berkontribusi pada patogenesis penyakit periodontal, seperti dalam proses resorpsi tulang alveolar, dengan cara mengaktifkan osteoklas. Resorpsi tulang juga melibatkan peran sitokin, seperti IL-1 β , TNF- α , dan PGE2, yang disekresikan oleh sel inang, dan diinduksi oleh *P. gingivalis*. Selain itu, lipid A pada LPS *P. gingivalis* memiliki struktur yang unik, yaitu, bentuk tetra-acyl nonphosphorylated dari lipid A *P. gingivalis* tersebut merupakan ligand dari *Toll-Like Receptor 4* (TLR 4). Interaksi antara LPS *P. gingivalis* dan TLR-4 inilah yang menginisiasi mekanisme sekresi sitokin tersebut di atas, dan secara klinis termanifestasikan sebagai respon inflamasi dalam proses biologis penyakit jaringan periodontal..^{13, 15}

Porphyromonas gingivalis merupakan organisme asakarolitik, maka sumber nutrisinya adalah protein. Dengan demikian bakteri ini mengsekresikan sejumlah protease. Protease yang paling utama adalah gingipain, yang terdiri dari RgpA dan RgpB (arginine) dan Kgp (Lysine). Spesifikasi enzim ini sangat luas di antaranya dapat menghancurkan struktur protein inang, seperti kolagen,

fibronektin, dan laminin. Selain itu, enzim ini juga menonaktifkan protein efektor imunitas seperti sitokin, antibodi, komponen komplemen, peptida antimikroba, dan reseptor pada permukaan sel leukosit.^{13, 16, 17}

Gingipain juga dapat mengaktifasi kallikrein cascade dan menyebabkan dilepaskannya kinins dan menginduksi permeabilitas vaskular sehingga memungkinkan penyebaran *P. Gingivalis* ke sirkulasi darah. Gingipain juga mengaktifkan *matrix metallo proteinase* (MMP)-2, 8, dan -9 yang berfungsi untuk mendegradasikan membran basal periodontal dan mendestruksi jaringan periodontal. Sebagai faktor virulensi, enzim ini juga mendegradasi inhibitor jaringan untuk MMP.^{12, 13, 15-17}

Neuroinflamasi, Mikroglia, dan Sitokin Proinflamasi

Neuroinflamasi didefinisikan sebagai respon inflamasi yang terjadi di dalam otak dan korda spinalis. Inflamasi ini dimediasi oleh produksi sitokin, *chemokines*, *Reactive Oxidative Species* (ROS), dan *secondary massanger*. Mediator inflamasi ini diekspresikan oleh mikroglia, astrosit, sel imun perifer, serta sel endotel dari pembuluh darah di otak. Sel mikroglia merupakan sel yang pertama berespon terhadap perubahan pada jaringan otak. Sel ini akan berakumulasi pada area injuri dan menjaga homeostasis jaringan otak. Sel mikroglia juga berespon ketika sel neuron mengalami injuri atau masuknya benda asing ke otak. Dengan mengekspresikan mediator inflamasi, sel mikroglia bertanggung jawab pada respon imun *innate* dan *acquired* pada jaringan otak.¹⁸

Mikroglia berperan pada proses *innate immune system*, *primary immune surveillance* dan aktivitasnya mirip makrofag di dalam sistem saraf pusat, termasuk produksi sitokin dan chemokines. Sel ini berada pada *white and grey matter* otak dan korda spinalis. Secara umum, mikroglia berjumlah 10% dari populasi sistem saraf pusat. Mikroglia tumbuh pada tahap awal embriogenesis dari sel prekursor myeloid di dalam *embryonic yolk sac*, dan bermigrasi ke area sistem saraf pusat sekitar usia embrio 8,5 hari.¹⁸

Aktivasi mikroglia dapat menyebabkan neurotoksik atau neuroprotektif. Mikroglia yang teraktivasi dapat memproduksi mediator

inflamasi dan faktor neurotropik seperti *insulin-like growth factor-1*, *glial cell-derived neurotrophic factor*, dan *brain-derived neurotrophic factors*. Selain itu, respon inflamasi yang kuat dapat membuat terdorongnya sel T dan makrofag melewati BBB, kemudian berinteraksi juga dengan mikroglia. diantaranya adalah ekspresi TLR 4, MHC II, CD4 dan CD8.^{19,20}

Efek Positif dan Negatif Neuroinflamasi pada Gangguan Kognitif

Neuroinflamasi yang terjadi pada otak dapat memiliki dampak yang menguntungkan maupun dampak yang merugikan bagi host. Komunikasi neuro-imun, propagasi sinyal, dan *behaviour output* adalah mekanisme yang dimediasi sitokin dan beberapa sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , dan IL-6. Perlu digarisbawahi bahwa paparan sitokin yang memiliki efek positif adalah singkat dan sementara, ditandai dengan aktivasi sementara dari mikroglia dan astrosit. Respon ini memiliki regulasi yang baik dan cepat diperbaiki, menandakan bahwa sistem saraf pusat didesain untuk menghadapi level neuroinflamasi ini sebagai respon yang menguntungkan. Interaksi imun-neuron yang terjadi tidak menyebabkan rusaknya BBB, masuknya sel imun perifer, atau terjadinya neuropatologi. Selain itu, *sickness behaviour* menandakan adanya proses penyembuhan setelah infeksi. Hal ini menunjukkan bahwa komunikasi antara imun dan neuron menghasilkan respon inflamasi akut yang adaptif dan menguntungkan.^{18, 19, 21}

Selain itu, terdapat pengaturan yang baik pada pelepasan IL-1 dan IL-4 pada pembelajaran dan memori. Ketika terjadi trauma pada sistem saraf pusat, IL-4 membawa repolarisasi pada makrofag (M2) yang telah terbukti sangat efektif dalam mendukung penyembuhan dan pertumbuhan kembali akson. *Immune preconditioning* atau *euphlorescence*, membuat suatu metode untuk melatih sistem imun *innate* untuk menghasilkan fenotip neuroprotektif lebih banyak.^{21, 22}

Intensitas dan durasi inflamasi berhubungan dengan sinyal imun yang dilepaskan, apakah bersifat suportif atau destruktif bagi sistem saraf pusat. Respon maladaptif dari inflamasi, kronis, dan inflamasi tak terkontrol ditandai dengan

peningkatan produksi sitokin (IL-1 dan TNF), ROS dan mediator inflamasi lainnya (*inducible nitric oxide synthase*). Marker ini akan diproduksi berlebihan ketika terjadi trauma sistem saraf pusat yang diikuti dengan masuknya makrofag perifer dan neutrofil ke area injuri. Inflamasi transient setelah stress berulang juga dapat menyebabkan rekrutmen monosit dan makrofag dan menyebabkan kecemasan dan depresi. Selain itu, *low level inflammation* dan respon inflamasi kronis karena ekspresi IL-1 dan IL-6 karena penuaan, fase akut trauma sistem saraf pusat, menyebabkan *neuronal plasticity* dan gangguan kognitif. Inflamasi kronis dalam jumlah besar akan sangat merusak sistem nervus dan ditandai dengan adanya penyakit neurodegeneratif.^{18, 21-23}

Patogenesis *Porphyromonas gingivalis* Menginvasi Jaringan Otak dan Menginduksi Penyakit Alzheimer

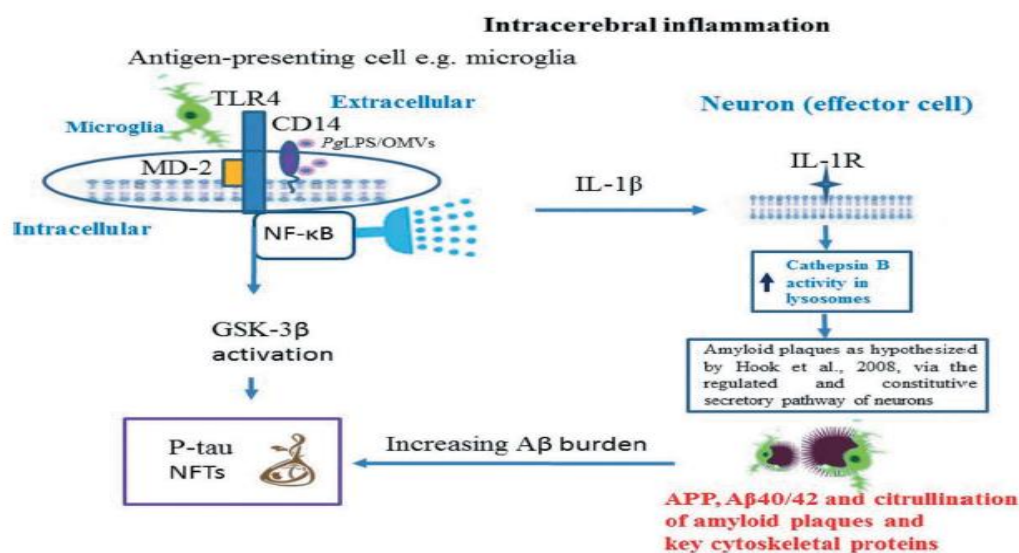
Sebagai mikroorganisme oportunistik, *P. Gingivalis* memiliki karakter patogen yang dapat dipengaruhi oleh keadaan disbiosis biofilm rongga mulut. Dengan demikian, apabila bakteri ini dapat menghindari sistem imun jaringan periodontal, maka akan mengakibatkan bakterimia, yaitu masuknya bakteri ke peredaran darah. Selanjutnya, bersama dengan sirkulasi darah, *P. gingivalis* akan terbawa ke organ lainnya seperti jantung dan otak. Jika invasi bakteri mencapai otak, maka bakteri dapat menyerang sel neuron dan terjadi kerusakan depresif sehingga dapat memicu terjadinya penyakit Alzheimer.^{12, 25}

Faktor virulensi LPS pada bakteri ini menyebabkan destruksi periodontal secara tidak langsung akibat teraktivasinya sitokin IL-1 β , TNF α , dan PGE2. Gingipain yang dilepaskan mengakibatkan terjadinya interaksi antara *P. gingivalis* dengan sel dendritik sehingga bakteri dapat memanipulasi sel imun melalui supresi dan inhibisi IL-2 dan ketidakseimbangan ekspresi Th17/Treg, menyebabkan menurunnya kinerja sel T. Gingipain juga memicu teraktivasinya MMP yang berperan dalam destruksi tulang alveolar dan jaringan lunak periodontal.^{13, 26} Selain itu, MMP juga mampu mendestruksi lapisan endotel pada pembuluh darah sehingga memungkinkan bakteri ini dan faktor virulensinya masuk ke peredaran darah. Bakterimia yang terjadi memungkinkan

bakteri mencapai otak dan mampu menembus BBB. Setelah melewati membran BBB, bakteri dan faktor virulensinya mengaktifkan sel mikroglia yang bertanggung jawab terhadap serangan antigen di otak. Sitokin yang dilepaskan karena interaksi tersebut menyebabkan ditangkapnya IL-1 β oleh reseptor IL-1R. Mekanisme ini akan mengaktifkan Cathepsin B di lisosom sebagai pemicu terdegradasinya APP dari dalam sel neuron. Terdegradasinya APP akan membentuk plak Amyloid Beta. Amyloid beta yang persisten dapat menyebabkan hiperfosforilasi Protein Tau pada mikrotubulus neuron sehingga protein Tau terdegradasi dan membentuk NFT. Adanya penumpukan plak amyloid beta dan NFT di otak menjadi penanda neuropatologi pada penyakit Alzheimer.^{2, 12, 17}

Keberadaan *P.gingivalis* atau faktor virulensinya di otak akan ditangkap sebagai

antigen oleh sel mikroglia, yaitu *Antigen Presenting Cell* (APC) di otak. TLR4 dan CD14 pada mikroglia akan berikatan dengan antigen kemudian melepaskan mediator inflamasi IL-1 β . Mediator inflamasi ini kemudian berikatan dengan IL-1R pada sel neuron dan meningkatkan aktivitas cathepsin B pada lisosom. Hal ini diduga menjadi pencetus terbentuknya plak amyloid beta di otak. Peningkatan plak amyloid beta yang terus menerus terjadi diduga mempengaruhi hiperfosforilasi pada protein Tau pada intraselular neuron sehingga membentuk *Neurofibrillary tangle* (NFT). Teraktivasinya sel NF- κ B karena respon inflamasi dari antigen oleh sel mikroglia juga melepaskan enzim *glycogen synthase-3 β* (GSK-3 β) yang berperan dalam terbentuknya NFT (Gambar 2).^{16, 17, 26}



Gambar 2. Ilustrasi Hipotesis tentang jalur langsung bagaimana aktivitas *Porphyromonas gingivalis* di otak dapat memicu terjadinya fenotip Alzheimer.¹⁷

Mekanisme Pertahanan Host terhadap Penyakit Alzheimer

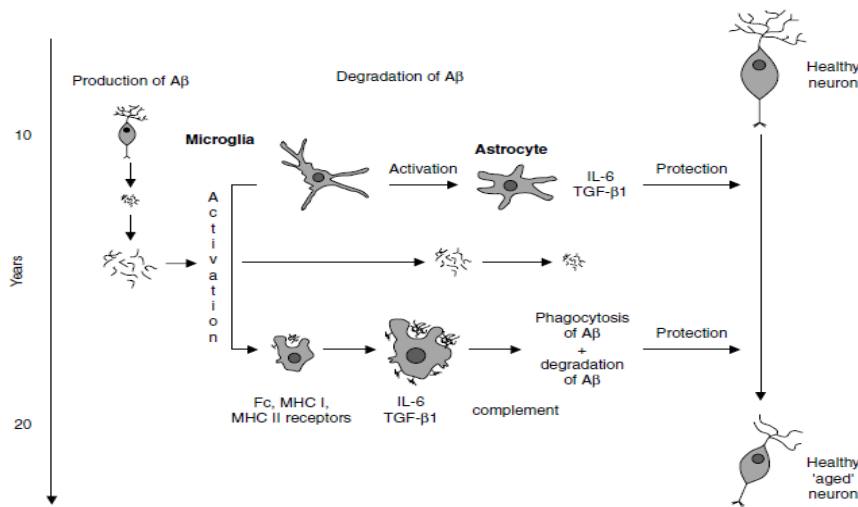
Gangguan metabolisme otak yang menyebabkan penyakit Alzheimer diperkirakan dimulai pada 10-20 tahun sebelum gejala klinis muncul, seperti hilangnya kemampuan kognitif. Pada tahap ini peran dari *innate immunity* sangatlah penting. Plak amyloid beta yang muncul pada penyakit Alzheimer akan mengaktifasi sel glia di sekitar deposit plak, yang kemudian akan beragregasi membentuk *senile plaque*. Mikroglia merupakan sel pertama di otak yang

bereaksi terhadap plak ini dengan melakukan fagositosis dan mendegradasi plak amyloid beta. Aktivasi mikroglia menyebabkan terekspresinya *major histocompatibility* (MHC) kelas I dan II, komponen komplemen, prostaglandin, dan sitokin. Mikroglia yang teraktivasi akan berubah morfologinya dan mulai melakukan fagositosis dan degradasi plak amyloid beta. Sitokin yang diproduksi oleh mikroglia akan mengaktifasi astrosit di sekelilingnya sehingga membantu neuron untuk tetap bertahan. Beberapa tahun kemudian jika tahap ini tetap berjalan konstan

antara produksi dan degradasi amyloid beta maka tidak akan mengganggu fungsi neuron (Gambar 3).²⁴

Komplemen komplemen C1q membantu untuk meningkatkan opsonisasi plak amyloid beta, dan interleukin (IL)-6 serta *transforming growth factor* (TGF) β 1 membantu untuk mengaktivasi sel-sel di sekitarnya. Selanjutnya, TGF β 1 melindungi sel neuron dari amyloid beta dan neurotoksin dengan cara meningkatkan ekspresi faktor antiapoptosis, seperti Bcl-2 dan Bcl-XL. Ekspresi IL-6 juga

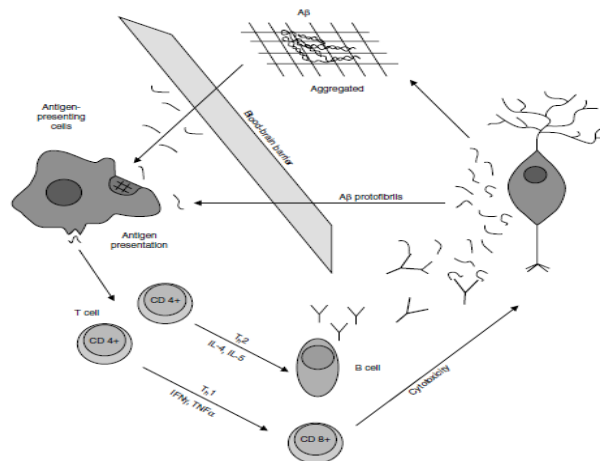
memiliki efek protektif, meskipun ekspresinya yang berlebihan dapat berkontribusi dalam patologi penyakit di sistem saraf pusat. *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) juga salah satu sitokin yang diekspresikan pada tahap awal dengan konsentrasi yang rendah. *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) dapat menstimulasi faktor pertahanan neuron seperti calbindin, manganese-superoxide dismutase dan Bcl-2, dan juga dalam kondisi tertentu dapat melindungi dari toksisitas plak amyloid beta.²⁴



Gambar 3. Mekanisme *Innate Immune System* Pada Penyakit Alzheimer.²⁴

Mekanisme pertahanan host terhadap antigen juga terjadi melalui sistem imun adaptif. Dalam proses ini, plak amyloid beta yang pada tahap *innate immunity* dikenali oleh *antigen presenting cell* (APC) akan dibawa ke limfosit T-helper CD4 yang kemudian akan memproduksi sitokin seperti IL-4 dan IL-5 serta mengaktivasi sel B untuk memproduksi antibodi yang dapat berikatan

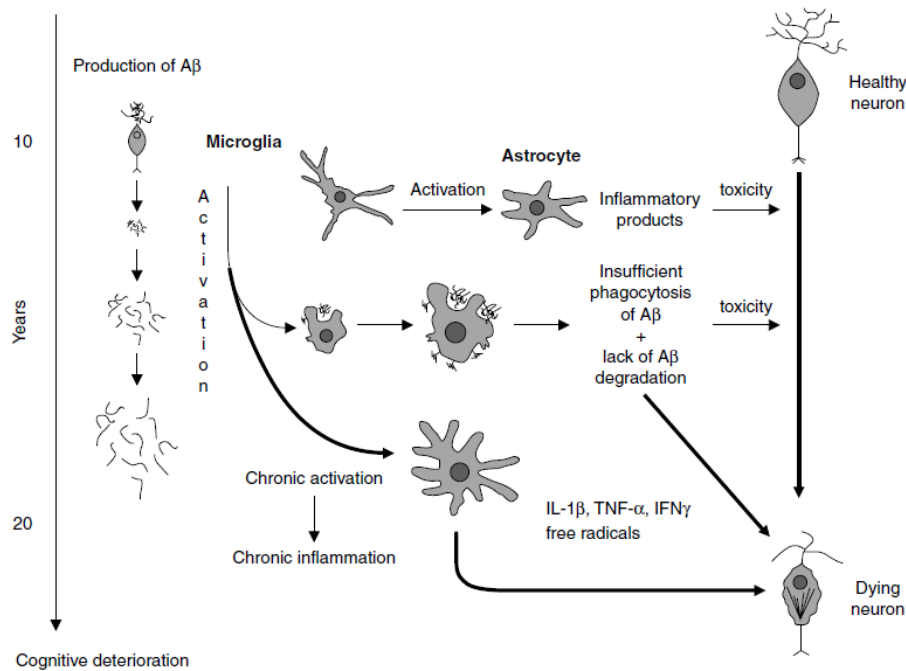
dengan plak amyloid beta atau antigen lainnya seperti bakteri dan membantu mengeliminasi dari sistem saraf pusat. Selama proses ini, sel Th1, CD4+ dan CD8+ limfosit sitotoksik juga akan teraktivasi. Kedua sel ini akan memproduksi sitokin, seperti interferon (IFN) gamma dan TNF α yang kemudian akan mengeliminasi plak amyloid beta atau antigen lainnya di otak (Gambar 4).²⁴



Gambar 4. Mekanisme Sistem Imun Adaptif Pada Penyakit Alzheimer⁽²⁴⁾

Pada keadaan normal, produk *innate immunity* yang berlebihan dapat dicegah dengan sinyal elektrik dari neuron aktif yang melepaskan neurotransmitter seperti glutamate sehingga menekan respon inflamasi yang sangat kuat dari mikroglia dan astrosit. Akan tetapi, pada penyakit Alzheimer, neuron terus menerus terekspos dengan plak amyloid beta sehingga neuron kehilangan kapasitasnya dalam menekan respon inflamasi berlebihan.

Oleh karena itu, inflamasi kronis dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan kematian sel neuron, karena aktivasi kronis mikroglia dan astrosit dapat membunuh neuron yang berada di sekitarnya, melalui pelepasan produk inflamasi yang sangat toksik seperti *reactive oxygen*, *nitric oxide*, sitokin inflamasi, serta enzim proteolitik (Gambar 5).²⁴



Gambar 5. Mekanisme Inflamasi Kronis pada plak amyloid beta atau antigen lainnya seperti bakteri diduga dapat memicu gangguan kognitif.²⁴

KESIMPULAN DAN SARAN

Infeksi kronis perifer dari mikroba seperti oleh *P. gingivalis* diduga dapat menyebabkan penyakit neurodegeneratif melalui aktivasi neuroinflamasi di sistem saraf pusat. Inflamasi yang kronis dengan mediator inflamasi yang dilepaskan dalam waktu yang lama dan jumlah yang banyak dapat menyebabkan neuroinflamasi yang bersifat destruktif. Hingga saat ini mekanisme patogenesis pasti yang dapat menjelaskan peran bakteri rongga mulut seperti *P. gingivalis* dalam menginduksi penyakit neurodegeneratif masih belum jelas diketahui. Pembuktian lebih lanjut di tingkat seluler dan eksperimen hewan coba masih perlu dilakukan untuk menjelaskan, apakah patogen tunggal dapat menginduksi penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ding Y, Ren J, Yu H, Yu W, Zhou Y. Porphyromonas gingivalis, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing*. 2018;15:6.
2. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008;4(4):242-50.
3. Wang RP, Ho YS, Leung WK, Goto T, Chang RC. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. *Brain Behav Immun*. 2019;81:63-73.
4. Singhrao SK, Chukkapalli S, Poole S, Velsko I, Crean SJ, Kesavalu L. Chronic

- Porphyromonas gingivalis infection accelerates the occurrence of age-related granules in ApoE(-)/(-) mice brains. *J Oral Microbiol.* 2017;9(1):1270602.
5. Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol.* 2019;332:16-30.
 6. Rakic S, Hung YMA, Smith M, So D, Tayler HM, Varney W, et al. Systemic infection modifies the neuroinflammatory response in late stage Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):88.
 7. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(4):665-77.
 8. Herrera-Rivero M, Santarelli F, Brosseron F, Kummer MP, Heneka MT. Dysregulation of TLR5 and TAM Ligands in the Alzheimer's Brain as Contributors to Disease Progression. *Mol Neurobiol.* 2019;56(9):6539-50.
 9. Armbrust F, Colmorgen C, Pietrzik CU, Becker-Pauly C. The Alzheimer's Associated Bacterial Protease RgpB from *P.gingivalis* activates the Alternative Beta Secretase meprin Beta thereby increasing Amyloid Beta Generation. *BioRxiv.* 2019:11.
 10. Marsh PD, Martin MV. *Oral Microbiology.* Churchill Livingstone: Elsevier; 2009. 232 p.
 11. How KY, Song KP, Chan KG. *Porphyromonas gingivalis*: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. *Front Microbiol.* 2016;7:53.
 12. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:137357.
 13. Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF. *Oral Microbiology and Immunology.* Washington, DC: ASM Press; 2014. 531 p.
 14. Mubarakah SN, Sumarno, Muliarta IKG. 49,4 kDa Outer Membrane Protein of *Porphyromonas gingivalis* is A Hemagglutinin and Adhesin Protein to Neutrophil. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2009;25(2):11.
 15. Tribble JD, Kerr JE, Wang BY. Genetic diversity in the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*: molecular mechanism and biological consequences. *Future Microbiol.* 2013;8(5):14.
 16. Pritchard AB, Crean S, Olsen I, Singhrao SK. Periodontitis, Microbiomes and their Role in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:336.
 17. Singhrao SK, Olsen I. Assessing the role of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol.* 2019;11(1):1563405.
 18. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuro-inflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 2:136-53.
 19. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *Mol Med Rep.* 2016;13(4):3391-6.
 20. Zhang J, Yu C, Zhang X, Chen H, Dong J, Lu W, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):37.
 21. Tohidpour A, Morgun AV, Boitsova EB, Malinovskaya NA, Martynova GP, Khilazheva ED, et al. Neuroinflammation and Infection: Molecular Mechanisms Associated with Dysfunction of Neurovascular Unit. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:276.
 22. Subhramanyam CS, Wang C, Hu Q, Dheen ST. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;94:112-20.
 23. Pudla M, Srisaowakarn C, Utaincharoen P. NLRP12 negatively modulates inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and tumor necrosis factor-alpha production in *Porphyromonas gingivalis* LPS-treated mouse macrophage cell line

- (RAW264.7). *Inflamm Res*. 2019;68(10):841-4.
24. Blasko I, Grubeck-Loebenstien B. Role of the immune system in the pathogenesis, prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2003;20(2):101-13.
 25. Harding A, Robinson S, Crean S, Singhrao SK. Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Dis*. 2017;58(2):337-48.
 26. Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol*. 2016;8:33029.
 27. Hasan A, Palmer RM. A clinical guide to periodontology: pathology of periodontal disease. *Br Dent J*. 2014;216(8):457-61.
 28. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, et al. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:327.
 29. Fitzsimmons TR, Ge S, Bartold PM. Compromised inflammatory cytokine response to *P. gingivalis* LPS by fibroblasts from inflamed human gingiva. *Clin Oral Investig*. 2018;22(2):919-27.
 30. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204941.
 31. Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, et al. Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):11759.