

RONGGA MULUT SEBAGAI RESERVOIR POTENSIAL UNTUK INFEKSI *Pseudomonas aeruginosa*

Puspita Hajardhini*, Heni Susilowati**, Heribertus Dedy Kusuma Yulianto***

*Prodi Magister Ilmu Kedokteran Gigi- Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada

**Departemen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada

***Departemen Biomedika, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada

Correspondence : Puspita Hajardhini, Prodi Magister Ilmu Kedokteran Gigi- Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada

Email : fitridiahoktadewi@gmail.com

Keywords:

biofilm, Pseudomonas aeruginosa, reservoir

ABSTRACT

Introduction : *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) is Gram-negative bacteria which is normally inhabiting in environment, however it tends to be an opportunistic pathogen within oral cavity. It utilizes the oral cavity as potential reservoir to infect either lungs or oral cavity itself. Both planktonic and biofilm forms can mediate its infection in oral cavity so that making its difficulties to eradicate since its broad resistance to antibiotics.

Method : We review the pathogenesis of oral infection and host defense mechanism to *P. aeruginosa* as well.

Discussion: Several prevention strategies, both chemical and nonchemical, are elaborated to avoid oral bacterial contamination.

Conclusion : Prevention strategies in dental aspect to *P. aeruginosa* is highly needed as its occurrence are susceptible to cross-infection.

PENDAHULUAN

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) merupakan bakteri Gram-negatif yang mudah ditemukan di lingkungan namun bersifat patogen oportunistik yang secara umum menginfeksi pasien immunokompromis atau pasien rawat inap rumah sakit. Target koloni bakteri *P. aeruginosa* menyerang saluran pernapasan atas, terutama paru-paru sehingga menyebabkan pneumonia yang berpotensi mengakibatkan kematian.¹ Bakteri harus melewati berbagai daerah anatomis rongga mulut untuk dapat berkoloni di paru-paru.^{2,3} Koloni bakteri pada rongga mulut dipermudah dengan buruknya kondisi kebersihan rongga mulut yang memicu terbentuknya biofilm atau melalui infeksi periodontal.⁴ Bakteri ini sering ditemukan pada biofilm rongga mulut yang terbentuk di permukaan gigi supragingival, subgingival, mukosa oral, dan dorsum lidah.^{2,3,5}

Infeksi *P. aeruginosa* di rongga mulut jarang ditemukan, namun pada beberapa kasus dilaporkan terkait dengan kontaminasi bakteri ini melalui biofilm yang terbentuk di *dental unit waterlines* (DUWLs) dan prosedur dental.⁶⁻⁸ Rongga mulut memberikan proteksi melalui komposisi mikroorganisme yang seimbang, oleh karena itu adanya kondisi immunokompromis pada hospes yang dipicu oleh berbagai faktor sangat berpotensi mempermudah kolonisasi dan menimbulkan infeksi terhadap kesehatan rongga mulut dan sistemik.^{6,9} Keterlibatan *P.aeruginosa* dalam infeksi menunjukkan pergeseran komposisi bakteri lainnya pada rongga mulut.⁹ Terlebih lagi bakteri ini memiliki tingkat resistensi tinggi terhadap berbagai antibiotik sehingga menyulitkan eradikasi.¹⁰ Ditemukannya koloni bakteri ini di rongga mulut dengan target infeksi di paru-paru memunculkan kemungkinan

peranan rongga mulut sebagai reservoir yang potensial untuk infeksi *P. aeruginosa*.³

Review ini membahas berbagai kemungkinan mekanisme masuknya *P. aeruginosa* melalui rongga mulut sebagai reservoir, potensi untuk menimbulkan infeksi baik di rongga mulut dan relevansinya dengan gangguan terhadap kesehatan sistemik, serta mekanisme perlawanan respon imun terhadap bakteri ini. Pemahaman terkait infeksi bakteri ini sangat penting dan diperlukan dalam bidang kedokteran gigi untuk mendorong tindakan pencegahan penyakit baik lokal maupun sistemik dan potensi timbulnya infeksi silang.

TINJAUAN PUSTAKA

Rongga Mulut sebagai Reservoir Koloni *P. aeruginosa*

Berbagai permukaan anatomis di rongga mulut, diantaranya gigi, mukosa oral, dan dorsum lidah merupakan lingkungan inisial bakteri *P. aeruginosa* untuk berkoloni dalam plak sebelum akhirnya dapat menginfeksi paru-paru secara kronis.³ *Pseudomonas aeruginosa* telah lama diketahui sebagai bakteri yang berkoloni secara persisten dengan prevalensi tertinggi pada rongga mulut pasien *intensive care unit* (ICU) yang menggunakan ventilator. Kondisi ini meningkatkan risiko infeksi akut pada pasien imunokompromis dengan kelainan struktur paru-paru diantaranya fibrosis kistik, gangguan paru obstruktif kronis, bronkiektasis atau pneumonia melalui gangguan pertahanan epitelium dibandingkan pada pasien sehat.¹¹⁻¹³

Transmisi *P. aeruginosa* melalui aspirasi dari saliva yang mengandung bakteri atau terfasilitasi oleh protesa gigi, DUWLs, dan alat-alat medis seperti bronkoskopi, pipa endotrakeal, dan ventilator mekanis.^{3,8,14,15} Bakteri *P. aeruginosa* dapat berkoloni pada plak protesa gigi pasien lanjut usia walaupun

dengan kebersihan rongga mulut yang baik. Hal ini menunjukkan kemungkinan sifat resistensi bakteri terhadap pembersihan mekanis dan atau kimiawi protesa.¹⁴

Pseudomonas aeruginosa mempunyai kemampuan untuk berkoloni dan membentuk biofilm pada permukaan dalam DUWLs.⁸ Selama menjalani perawatan dental, pasien mempunyai resiko terpapar bakteri yang dibawa melalui air yang melewati DUWLs. Melalui jalur ini maka potensi kontaminasi dapat terjadi melalui skaler ultrasonik, *high speed turbine dental handpiece* maupun dari sumber pasokan air yang telah terkontaminasi bakteri ini. Fenomena hidrodinamik air yang melewati DUWLs pada saat penggunaan aktif dental unit mencapai kecepatan 60-100ml/menit secara intermiten sepanjang hari, namun apabila dental unit tidak digunakan maka air akan mengalami stagnasi (*water stagnation*). Stagnasi air yang terkontaminasi bakteri memudahkan terbentuknya biofilm.^{8,16} *American National Standard Institute/American Dental Association* telah mengeluarkan rekomendasi yang digunakan sebagai standar pencegahan retraksi cairan rongga mulut kedalam dental unit, dan saat ini telah berkembang alat anti-retraksi yang telah terpasang di dental unit. Namun, efektivitasnya masih menjadi pertanyaan seiring masih banyak ditemukan kontaminasi bakteri *P. aeruginosa* dalam DUWLs yang berpotensi tinggi terhadap infeksi silang.¹⁷ Disinfeksi menggunakan hidrogen peroksida/ion silver 0,02% dengan kombinasi *reverse osmosis* pada air ter-deionisasi secara kontinu saat dental unit digunakan, dapat menghilangkan koloni *P.aeruginosa* secara total. Metode ini lebih efektif dibandingkan dengan penggunaan hidrogen peroksida/asam perasetik 0,26% pada air ter-deionisasi 10 menit yang diikuti

final flushing air 5 menit sebelum dental unit digunakan.¹⁸

Pseudomonas aeruginosa dan *Acinetobacter spp.* ditemukan lebih banyak berkoloni pada biofilm subgingiva dan saliva pasien periodontitis kronis dan/atau agresif dibandingkan pasien tanpa periodontitis.^{4,9} Bakteri ini diketahui dapat berinteraksi dengan bakteri periodontopatik *red complex* dan memiliki aktivitas sinergis dengan bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, sehingga dapat meningkatkan risiko individu menderita penyakit periodontal.⁴

Peningkatan bakteri *P. aeruginosa* dalam biofilm poket periodontal seringkali dikaitkan dengan kondisi *dysbiosis* (ketidakseimbangan) mikrobiota subgingival.⁹ Kondisi homeostasis rongga mulut memberikan proteksi terhadap resiko berkembangnya bakteri *P.aeruginosa*. Proteksi tersebut diperankan oleh mikroorganisme normal (*indigenous flora*) yang memproteksi lingkungannya agar bakteri *P. aeruginosa* tidak berkoloni membentuk biofilm dan tetap dalam kondisi planktonik di dalam saliva. Di satu sisi kondisi pH rendah pada kandungan sukrosa yang tinggi menguntungkan bagi mikroorganisme normal *Streptococcus spp.* dan *Lactobacillus spp.* untuk mensekresi asam laktat sebagai produk akhir hasil fermentasi karbohidrat, namun di sisi lain dapat bersifat antibakteri untuk mereduksi jumlah bakteri *P.aeruginosa*.¹⁹ Apabila terjadi perubahan kondisi homeostasis, misalnya pada penggunaan antibiotik berspektrum luas dalam jangka panjang, akan memengaruhi jumlah streptokokus oral sehingga menyebabkan *dysbiosis*. Perubahan komposisi bakteri pada kondisi periodontitis yang diikuti dengan gangguan imunologis akan mengakibatkan proporsi jumlah bakteri *P.*

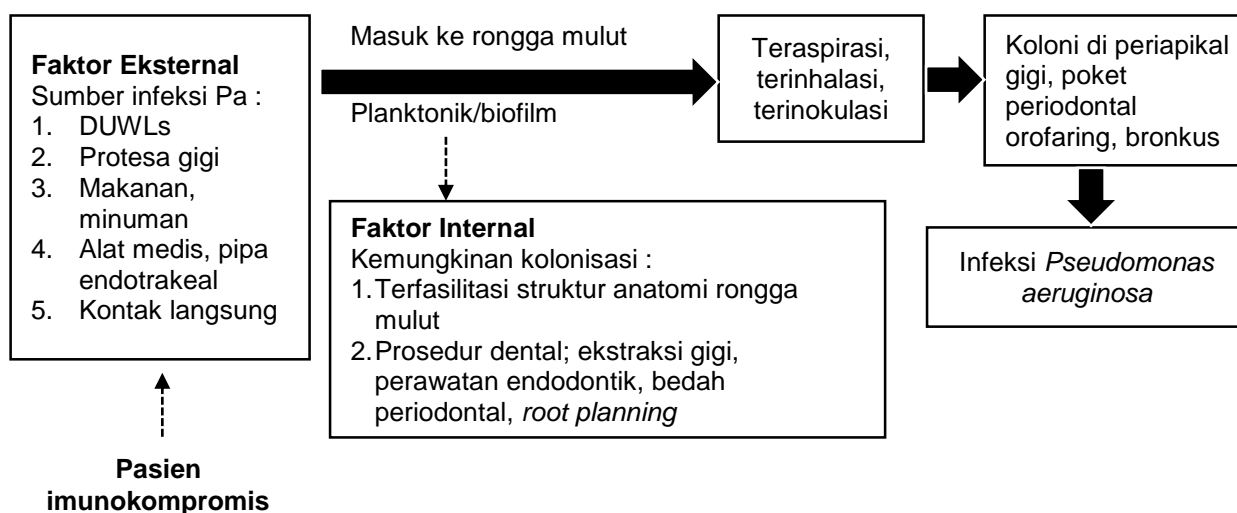
aeruginosa lebih tinggi dibandingkan pada kondisi jaringan periodontal sehat dan/atau imunokompeten.⁹

Infeksi *P. aeruginosa* di Rongga Mulut

Infeksi *P. aeruginosa* di rongga mulut pada pasien yang mendapatkan prosedur dental dan disertai dengan status kebersihan oral yang buruk dilaporkan dapat menimbulkan aneurisma mikotik arteri karotis.^{20,21} Hasil penelusuran terhadap beberapa kemungkinan penyebab infeksi, mengindikasikan bahwa infeksi berasal dari air yang terkontaminasi bakteri *P. aeruginosa* dan dari reservoir bakteri biofilm pada DUWLs yang digunakan dalam prosedur dental untuk melakukan irigasi, mengurangi panas akibat instrumentasi, dan berkumur.²² Adanya akses melalui rongga mulut menyebabkan kemungkinan bakteri dapat tertelan, terinhalasi atau terinokulasi pada daerah perlukaan oral saat perawatan dental diantaranya tindakan ekstraksi gigi, perawatan endodontik, bedah periodontal, dan *root planning*. Perawatan dental tersebut sangat berpotensi bagi bakteri untuk berkoloni di rongga mulut dan menginfeksi organ dan sistem organ lainnya secara kronis melalui sistem pembuluh darah dan limfatik.^{6,7,23} Prosedur ekstraksi gigi yang dilakukan di dental unit dengan suplai air yang terkontaminasi *P. aeruginosa* dilaporkan menyebabkan aneurisma mikotik arteri karotis.²⁰ Selain itu, anatomi sinus paranasal pada regio oromaksilofasial memberikan akses terhadap penyebaran infeksi, seperti yang terjadi pada kasus abses otak yang juga secara bersamaan ditemukan infeksi gigi molar atas kanan.²¹ Walaupun bakteri ini diketahui sangat patogen pada pasien imunokompromis namun infeksi sekunder pada pasien imunokompeten juga

dapat terjadi seperti yang dilaporkan oleh D'Ovidio dkk²², yang melaporkan kasus sinusitis maksilaris purulent akut setelah pemasangan implan dental dengan augmentasi sinus maksilaris akibat kontaminasi *P. aeruginosa* pada DUWLs pada saat melakukan prosedur kerja. Kemampuan

resistensi *P. aeruginosa* terhadap antibiotik terlihat pada koloni yang masih ditemukan di periapikal sebanyak 6,8% pada gigi pasca perawatan endodontik kasus periodontitis apikalis.²⁴ Secara ringkas kemungkinan patogenesis infeksi *P. aeruginosa* di rongga mulut disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme Infeksi *P. aeruginosa* di Rongga Mulut (proposed mechanism). Pa, *Pseudomonas aeruginosa*.^{2,5-8,10-16,20,22-25}

Respon Imun Hospes pada Infeksi *P. aeruginosa* di Rongga Mulut

Pseudomonas aeruginosa merupakan salah satu bakteri aerob basil Gram-negatif yang bersifat motil, laktosa negatif, berflagel polar tunggal dan memiliki pili tipe IV yang berturut-turut berfungsi untuk motilitas *swimming*, *swarming* dan *twitching* dalam melakukan perlekatan pada sel epitel.²⁶⁻²⁸ Bakteri ini sangat sensitif pada daerah yang kering dan dapat hidup hanya selama pada kondisi lembap dan berair.²⁶ *Pseudomonas aeruginosa* menggunakan berbagai faktor virulensinya untuk memfasilitasi adhesi, invasi, dan penyebaran pada sel epitel.²⁹ Bakteri ini memiliki lipopolisakarida (LPS); sistem sekresi tipe III (T3SS) dengan empat protein efektor, ExoS, ExoT, ExoU, dan ExoY; sistem sekresi

tipe II (T2SS) diantaranya eksotoksin A, lipase, fosfolipase, alkaline phosphatase; protease; alginate; dan kemampuan membentuk biofilm.^{27,29} Isolat *P. aeruginosa* dari lingkungan alamiah mengekspresikan gen yang mengkode *exoS*, sedangkan strain dengan gen yang mengkode *exoU* lebih banyak ditemukan pada lingkungan buatan.³⁰ Bakteri ini dalam biofilm mampu meningkatkan produksi TNF- α dan IL-6 dibandingkan dengan bentuk planktoniknya pada sel monosit *human*.³¹ Pigmen pyocyanin *P. aeruginosa* juga mampu menginduksi apoptosis pada sel limfosit B melalui aktivasi caspase-3 yang ditunjukkan adanya fragmentasi nuklear.³²

Respon imun hospes sebagai pertahanan pertama kali terhadap biofilm *P. aeruginosa* dihasilkan melalui sistem imun non spesifik.

Respon imun ini meliputi *oxidative burst*, akumulasi, penetrasi, fagositosis dan eliminasi bakteri biofilm. Agregasi *P. aeruginosa* dalam biofilm dengan kepadatan tertentu akan dikelilingi oleh neutrofil yang telah teraktivasi. Aktivasi neutrofil dapat melalui kontak langsung bakteri via kompleks imun-LPS dan alginate, serta tersensitisasi oleh endotoksin dan komponen terlarut respon imun diantaranya TNF- α , *platelet-activating factor*, leukotriene B₄, dan interleukin-8 (IL-8). Neutrofil yang terakumulasi pada biofilm akan membutuhkan oksigen untuk proses fagositosis sehingga mengakibatkan penurunan oksigen secara cepat dan oksigen tereduksi secara molekuler menjadi superoksida (*oxidative burst*).³³

Sel akan mengenali bentuk molekul dan sinyal bakteri (*pathogen-associated molecular patterns*) diantaranya komponen matriks biofilm, produk bakteri, dan bentuk planktoniknya melalui *pattern recognition receptors* (PRRs). *Toll like receptors* (TLRs) dan *Nod-like receptors* (NLRs) sebagai PRR permukaan dan endosomal sel, dapat ditemukan pada neutrofil dan sel epitel.^{33,34} TLR4 dan TLR5 berturut-turut dapat mengenali LPS dan flagellin yang selanjutnya akan menginduksi molekul transduksi sinyal intraseluler baik melalui jalur sinyal NF- κ B, Sp-1, p38 dan JNK yang akan mendorong transkripsi gen untuk memproduksi sitokin inflamatori IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , dan faktor hospes lainnya.^{13,35-37} Produksi IL-6 tersebut dibutuhkan untuk mengoptimalkan infiltrasi neutrofil menuju ke area inflamasi melalui *upregulation* ICAM-1, *priming*, dan regulasi neutrofil.³⁸ Setelah neutrofil memfagositosis bakteri planktonik akan mengalami apoptosis

yang selanjutnya akan difagositosis oleh makrofag. Biofilm *P. aeruginosa* dalam dapat meningkatkan akumulasi molekul LPS dan DNA-nya pada matriks eksopolisakarida sehingga akan meningkatkan produksi TNF- α , IL-6, IL12p40, PGE₂, dan NO oleh makrofag dan neutrofil yang menyebabkan peningkatan infiltrasi sel-sel fagosit. Timbulnya reaksi hiperinflamatori ini mengakibatkan kerusakan jaringan lebih parah dan menyulitkan eradikasi bakteri.³⁹

DISKUSI

Infeksi rongga mulut yang disebabkan *P. aeruginosa* adalah infeksi yang sangat jarang ditemukan. Bakteri ini pun bersifat patogen oportunistik yang baru dapat menimbulkan infeksi pada individu imunokompromis.⁶ Walaupun demikian kejadian pneumonia dan infeksi nosokomial yang disebabkan *P. aeruginosa* sangat tinggi dan dapat mengakibatkan kematian.^{1,40} Prevalensi pneumonia sebesar 46,9% dilaporkan pada studi *European Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC), sedangkan *P. aeruginosa* ditemukan 28,7% pada pasien di ICU.⁴⁰ Penelitian terkait data infeksi nosokomial di Indonesia telah dilakukan namun belum ada identifikasi kultur mikroba, walaupun *P. aeruginosa* telah terdeteksi sebagai salah satu bakteri yang ditemukan pada usap lantai rumah sakit dalam hasil kajian faktor risiko infeksi nosokomial di Indonesia.⁴¹ Berbagai jalur masuk bakteri ke rongga mulut baik melalui faktor eksternal maupun internal mendorong perlunya suatu pendekatan pencegahan dan perawatan rongga mulut sebagai tata laksana dalam infeksi bakteri ini.

Pembersihan secara mekanis dan kimiawi diperlukan untuk mencegah kolonisasi *P. aeruginosa* di rongga mulut.⁴² Perawatan kebersihan rongga mulut paripurna sangat diperlukan pada pasien yang berisiko tinggi seperti pasca perawatan kanker oral, dalam perawatan ICU dengan ventilator mekanis/pipa endotrakeal di rumah sakit, pasien edentulous terutama pengguna protesa gigi, dan pasien imunokompromis lainnya.^{14,42,43} Penggunaan sikat gigi manual atau elektrik dan *foam swabs* pada pasien dengan penggunaan ventilator mekanis dapat menurunkan indeks plak dental dan inflamasi gingiva.⁴² Plak gigi sebagai reservoir yang potensial mampu memfasilitasi *P. aeruginosa* untuk berkoloni, berproliferasi dan semakin resisten untuk dieradikasi terutama pada kebersihan rongga mulut yang buruk dan adanya infeksi periodontal.⁴ Namun demikian, tindakan menyikat gigi pada pasien ini juga menimbulkan komplikasi berupa terinokulasinya bakteri *P. aeruginosa* di rongga mulut, yang terdeteksi pada 17% subjek penelitian.⁴⁴ Klorheksidin glukonat (CHX) sebagai agen antiseptik merupakan standar perawatan rongga mulut dalam pencegahan pneumonia bagi pasien rawat inap rumah sakit, walaupun demikian untuk mendapatkan efek yang optimal diperlukan ketepatan dalam aplikasinya.⁴⁵ Aplikasi CHX 0,12% secara topikal pada pasien trauma dengan perawatan intensif hanya menurunkan *S.aureus* saja namun tidak menurunkan jumlah bakteri *P. aeruginosa*.⁴⁶ Di satu sisi efek substantivitas (keberlanjutan efektivitas antibakteri) CHX dilaporkan mampu menurunkan jumlah bakteri dalam plak dibandingkan saliva karena agen kimiawi ini mampu berpenetrasi melalui struktur *void* dan *channel* dalam biofilm.⁴⁷ Oleh karena

itu aplikasi CHX dengan konsentrasi yang dianjurkan (CHX 0,2%) sebaiknya dilakukan setelah penyikatan gigi agar dapat mengganggu kestabilan plak pada gigi dan/atau mukosa oral sehingga CHX mampu beradhesi lebih lama pada struktur rongga mulut sebagai pencegahan terhadap pneumonia pasca ekstubasi ventilator dan alat medis lainnya.^{42,45,47}

Untuk mencegah kontaminasi *P. aeruginosa* dari DUWLs diperlukan protokol disinfeksi baik terhadap mikroorganisme yang masuk, di dalam, dan keluar DUWLs tanpa menyebabkan kerusakan alat-alat dental.⁷ Pencegahan dapat menggunakan bahan kimiawi, non-kimiawi, modifikasi alat, dan sistem DUWLS.^{17,18,48} Namun, prinsip kehati-hatian pada prosedur dental merupakan hal utama dalam melaksanakan tindakan aseptis agar tercapai keberhasilan perawatan dental. Tindakan sederhana berupa *flushing* handpiece selama 5 menit sebelum memulai perawatan pasien dan 20-30 menit diantara tindakan pasien akan menurunkan jumlah bakteri dalam DUWLs. Penggunaan masker, sarung tangan, pelindung mata, dan rubber dam pada prosedur dental oleh dokter gigi dapat mencegah masuk dan keluarnya bakteri dari dental unit sehingga dapat mencegah infeksi silang.⁷

Melalui review ini diharapkan tenaga kesehatan dapat mengetahui bahaya infeksi yang disebabkan oleh *P. aeruginosa* di rongga mulut sehingga dapat meningkatkan kewaspadaan dalam melakukan prosedur dental, memberikan edukasi perawatan gigi dan mulut bagi pengasuh untuk pasien imunokompromis, serta melakukan monitoring berkala terhadap kontaminasi bakteri pada

sistem air dental unit beserta alat yang digunakan.

KESIMPULAN

Infeksi *P. aeruginosa* di rongga mulut bukan merupakan kasus yang umum terjadi, namun kejadian-kejadian terkait cukup banyak dilaporkan. Rongga mulut berperan sebagai reservoir kolonisasi *P. aeruginosa* dapat menimbulkan infeksi baik di rongga mulut maupun sistem organ sistemik, terutama disertai dengan kondisi imunokompromis. Tindakan pencegahan secara komprehensif perlu dilakukan, mengingat sifat bakteri yang sangat resisten terhadap berbagai antibiotik sehingga menyulitkan eradikasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Okada M, Zambon J, Aquilina A, et al. *Colonization of Dental Plaques: A Reservoir of Respiratory Pathogens for Hospital-Acquired Pneumonia in Institutionalized Elders*. *Chest*. 2004;126(5):1575–82.
2. Heo S, Haase EM, Lesse AJ, Gill SR, Scannapieco FA. *Genetic Relationships between Respiratory Pathogens Isolated from Dental Plaque and Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients in the Intensive Care Unit Undergoing Mechanical Ventilation*. *Clin Infect Dis*. 2008;47(12):1562–70.
3. Caldas RR, Le Gall F, Revert K, Rault G, Virmaux M, Gouriou S, et al. *Pseudomonas aeruginosa and periodontal pathogens in the oral cavity and lungs of cystic fibrosis patients: A case-control study*. *J Clin Microbiol*. 2015;53(6):1898–907.
4. Souto R, Silva-Boghossian CM, Colombo APV. *Prevalence of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp. in subgingival biofilm and saliva of subjects with chronic periodontal infection*. *Brazilian J Microbiol*. 2014;45(2):495–501.
5. Yip KH-K, Smales RJ. *Implications of oral biofilms in medically at risk persons* ☆. *J Biomed Res*. 2012;26(1):1–7.
6. Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert LF. *The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections*. *Microbes Infect*. 2000;2(8):897–906.
7. Barbot V, Robert A, Rodier MH, Imbert C. *Update on infectious risks associated with dental unit waterlines*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65(2):196–204.
8. Abdouchakour F, Dupont C, Grau D, Aujoulat F, Mournetas P, Marchandin H, et al. *Pseudomonas aeruginosa and Achromobacter sp. Clonal Selection Leads to Successive Waves of Contamination of Water in Dental Care*. *Appl Env Microbiol*. 2015;81(21):7509–24.
9. Colombo APV, Magalhaes CB, Hartenbach FARR, Souto RM do, Silva-Boghossian CM da. *Periodontal-disease-associated biofilm: A reservoir for pathogens of medical importance*. *Microb Pathog*. 2016;94:27–34.
10. Gaetti-jardim EC, Marqueti AC, Faverani LP, Júnior EG. *Antimicrobial resistance of aerobes and facultative anaerobes isolated from the oral cavity*. *J Appl Oral Sci*. 2010;18(6):551–9.
11. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. *Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients*. *Crit Care Med*. 1992;20(6):740–5.
12. Tada A, Hanada N. *Opportunistic respiratory pathogens in the oral cavity of the elderly*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;60:1–17.
13. Lin CK, Kazmierczak BI. *Inflammation: a double-edged sword in the response to Pseudomonas aeruginosa infection*. *J Innate Immun*. 2017;9(3):250–61.
14. Donnell LEO, Smith K, Williams C, Nile CJ, Lappin DF, Bradshaw D, et al. *Dentures are a Reservoir for Respiratory Pathogens*. *J Prosthodont*. 2016;25:99–104.
15. Marino PJ, Wise MP, Smith A, Marchesi JR, Riggio MP, Lewis MAO, et al. *Community analysis of dental plaque and endotracheal tube biofilms from mechanically ventilated patients*. *J Crit Care*. 2017;39:149–55.
16. Porteous N. *Dental unit waterline contamination--a review*. *Tex Dent J*. 2010;127(7):677–85.
17. Berlutti F, Testarelli L, Vaia F, De Luca M, Dolci G. *Efficacy of anti-retraction devices in preventing bacterial contamination of dental unit water lines*. *J Dent*. 2003;31(2):105–10.

18. Dallolio L, Scuderi A, Rini MS, Valente S, Farruggia P, Sabbatini MAB, et al. *Effect of Different Disinfection Protocols on Microbial and Biofilm Contamination of Dental Unit Waterlines in Community Dental Practices*. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:2064–76.
19. He X, Hu W, He J, Guo L, Lux R, Shi W. *Community-based interference against integration of Pseudomonas aeruginosa into human salivary microbial biofilm*. *Mol Oral Microbiol*. 2012;26(6):337–52.
20. Knouse MC, Madeira RG, Celani VJ. *Pseudomonas aeruginosa causing a right carotid artery mycotic aneurysm after a dental extraction procedure*. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(10):1125–30.
21. Pereira RS, Bonardi JP, Ferreira ACD, Latini GL. *An unusual case of dental infection by Pseudomonas aeruginosa causing a brain abscess: case report*. *Aust Dent J*. 2017;62(4):523–7.
22. D'Ovidio C, Carnevale A, Pantaleone G, Piattelli A, Di Bonaventura G. *First report of an acute purulent maxillary sinusitis caused by Pseudomonas aeruginosa secondary to dental implant placement in an immunocompetent patient*. *Br Dent J*. 2011;211(5):205–7.
23. Vesna A. *Focal Infections in Oral Cavity*. *J Dent Oral Heal*. 2018;4(2):1–2.
24. Fujii R, Saito Y, Tokura Y, K-i N, Okuda K, *Characterization IK. Characterization of bacterial flora in persistent apical periodontitis lesions*. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24:502–5.
25. Mena KD, Gerba CP. *Risk Assessment of Pseudomonas aeruginosa in Water*. Vol. 201, *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. 2009. 1-38 hal.
26. Dahlen G. *Bacterial infections of the oral mucosa*. *Periodontol* 2000. 2009;49(1):13–38.
27. Alhazmi A. *Pseudomonas aeruginosa – Pathogenesis and Pathogenic Mechanisms*. *Int J Biol*. 2015;7(2):44–67.
28. Ruffin M, Brochiero E. *Repair Process Impairment by Pseudomonas aeruginosa in Epithelial Tissues: Major Features and Potential Therapeutic Avenues*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9(May):1–18.
29. Gellatly SL, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa: new insights into pathogenesis and host defenses*. *Pathog Dis*. 2013;67:159–73.
30. Rutherford V, Yom K, Ozer EA, Pura O, Hughes A, Murphy R, et al. *Environmental Reservoirs for exoS+ and exoU+ strains of Pseudomonas aeruginosa*. *Env Microbiol Rep*. 2019;10(4):485–92.
31. Ciornei CD, Novikov A, Beloin C, Fitting C, Caroff M, Ghigo J. *Biofilm-forming Pseudomonas aeruginosa bacteria undergo lipopolysaccharide structural modifications and induce enhanced inflammatory cytokine response in human monocytes*. *Innate Immun*. 2010;1–15.
32. Susilowati H, Hutomo S, Siagian JW, Siwi DP. *Caspase-3-dependent Cell Death in B lymphocyte Caused by Pseudomonas aeruginosa Pyocyanin*. *J Dent Indonesia*. 2015;22(2):51–5.
33. Jensen PO, Givskov M, Bjarnsholt T, Moser C. *The immune system vs Pseudomonas aeruginosa biofilms*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;59:292–305.
34. Lavoie E, Wangdi T, Kazmierczak B. *Innate immune response to Pseudomonas aeruginosa infection*. *Microbes Infect*. 2011;13(14–15):1133–45.
35. Zhang J, Wu X-Y, Yu F-SX. *Inflammatory responses of corneal epithelial cells to Pseudomonas aeruginosa infection*. *Curr Eye Res*. 2005;30(7):527–34.
36. Borgatti M, Bezzerri V, Mancini I, Nicolis E, Cristina M, Lampronti I, et al. *Induction of IL-6 gene expression in a CF bronchial epithelial cell line by Pseudomonas aeruginosa is dependent on transcription factors belonging to the Sp1 superfamily*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357:977–83.
37. Pier GB. *Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide: A major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity*. *J Med Microbiol*. 2007;297:277–95.
38. Cole N, Bao S, Willcox M, Husband AJ. *Expression of interleukin-6 in the cornea in response to infection with different strains of Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun*. 1999;67(5):2497–502.
39. Cizek-Lenda M, Strus M, Walczewska G, Majka A, Machul-Żwirbła A, Mikołajczyk D, et al. *Pseudomonas aeruginosa biofilm is a potent inducer of phagocyte hyperinflammation*. *Inflamm Res*. 2019;68(5):397–413.
40. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas Chanoin MH, et al. *The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study*. *JAMA J Am Med Assoc*. 1995;274(8):639–44.

41. Balai Besar Teknik Kesehatan Lingkungan dan Pengendalian Penyakit Yogyakarta. *Rencana Aksi Kegiatan BBTCLP Yogyakarta tahun 2015-2019* [Internet]. Yogyakarta; 2018. 5 hal. Tersedia pada: <https://www.btkljogja.or.id/uploads/2018-09/rak-bbtklpp-yk-2015-2019.pdf>
42. Marino PJ, Hannigan A, Haywood S, Cole JM, Palmer N, Emanuel C, et al. *Comparison of foam swabs and toothbrushes as oral hygiene interventions in mechanically ventilated patients: a randomised split mouth study*. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3:1–10.
43. Pan J, Zhao J, Jiang N. *Oral cavity infection: An adverse effect after the treatment of oral cancer in aged individuals*. *J Appl Oral Sci*. 2014;22(4):261–7.
44. Jones DJ, Munro CL, Grap MJ, Kitten T, Edmond M. *Oral care and bacterimia risk in mechanically ventilated adults*. *Hear Lung*. 2011;39(6):1–15.
45. Klompas M, Speck K, Howell MD, Greene LR, Berenholtz SM. *Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: Systematic review and meta-analysis*. *JAMA Intern Med*. 2014;174(5):751–61.
46. Scannapieco FA, Yu J, Raghavendran K, Vacanti A, Owens SI, Wood K, et al. *A randomized trial of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients*. *Crit Care*. 2009;13(4):1–12.
47. García-Caballero L, Quintas V, Prada-López I, Seoane J, Donos N, Tomás I. *Chlorhexidine substantivity on salivary flora and plaque-like biofilm: An In situ model*. *PLoS One*. 2013;8(12):1–10.
48. Lizzadro J, Mazzotta M, Girolamini L, Dormi A, Pellati T, Cristino S. *Comparison between Two Types of Dental Unit Waterlines: How Evaluation of Microbiological Contamination Can Support Risk Containment*. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(328):1–14.