

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hipertensi

2.1.1 Definisi Hipertensi

Menurut *The Seventh Report of the Joint National Committee on detection, education, and treatment of high blood pressure (JNC VII)*, hipertensi merupakan kondisi dimana tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 140 mmHg dan tekanan diastolik lebih dari atau sama dengan 90 mmHg.

2.1.2. Diagnosa dan Klasifikasi Derajat Hipertensi

Diagnosa hipertensi tidak ditegakkan hanya dengan sekali pengukuran tekanan darah. Diagnosa dan klasifikasi derajat didasarkan pada rata-rata dua kali atau lebih pengukuran tekanan darah dengan metode yang sesuai pada setiap dua kali atau lebih kunjungan ke dokter. JNC VII mengklasifikasikan tekanan darah menjadi empat kategori yaitu normal, prehipertensi, hipertensi derajat 1, dan hipertensi derat 2.

Tabel 2.1.Klasifikasi Derajat Hipertensi Menurut JNC VII

BLOOD PRESSURE CLASSIFICATION	SBP MMHG	DBP MMHG
NORMAL	<120	and <80
PREHYPERTENSION	120-139	or 80-89
STAGE 1 HYPERTENSION	140-159	or 90-99
STAGE 2 HYPERTENSION	≥160	or ≥100

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

Derajat prehipertensi bukan merupakan kategori penyakit namun sebagai petanda tingginya resiko untuk menderita hipertensi di masa mendatang sehingga diperlukan tindakan preventif non farmakologis untuk mencegahnya. Namun, pada seseorang dengan kategori prehipertensi yang memiliki diabetes atau penyakit ginjal perlu dipertimbangkan untuk mendapatkan kandidat terapi farmakologis yang sesuai apabila modifikasi gaya hidup seperti diet rendah garam, menurunkan berat badan, dan olahraga gagal mencapai target tekanan darah pada 130/80 mmHg atau kurang.

2.1.3. Fisiologi dan Patofisiologi Hipertensi

Fungsi utama tekanan darah adalah menjaga aliran darah yang adekuat dari sistem vaskular menuju jaringan. Regulasi tekanan darah adalah fungsi fisiologis yang kompleks yang tergantung pada mekanisme kerja yang terintegrasi dari sistem kardiovaskular, renal, neural, endokrin, dan sistem kontrol jaringan lokal. Sistem-sistem yang bekerja secara terintegrasi untuk meregulasi tekanan darah tersebut akan mempengaruhi fungsi jantung dan resistensi vaskular dikarenakan rumus perhitungan tekanan darah didapatkan melalui formula: *mean arterial pressure (MAP) = cardiac output x total peripheral resistance*. Konsep regulasi tekanan darah dari sistem di atas dengan tambahan faktor-faktor yang mempengaruhi kapasitas vaskular dan pertukaran cairan transkapiler merupakan mekanisme regulasi tekanan darah jangka pendek dan apabila terjadi abnormalitas pada sistem-sistem regulasi di atas maka akan muncul gangguan tekanan darah dalam jangka waktu yang panjang (Hall *et al.*, 2011)

Hipertensi esensial merupakan 95% dari semua kasus hipertensi dan biasanya didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah yang penyebab jelas seperti penyakit renovaskular, hiperaldosteronism, pheochromocytoma, dan

mutasi genetik tidak dapat ditentukan (Hall *et al*, 2011). Walaupun hipertensi primer (esensial) adalah kelainan yang sifatnya heterogen, namun beberapa faktor resiko utama telah berhasil diidentifikasi. Sebagai contohnya kelebihan berat badan dan obesitas memiliki faktor resiko sebesar 65-75% terjadinya hipertensi primer. Faktor-faktor yang lain seperti gaya hidup yang *sedentary*, konsumsi alkohol dan sodium klorida berlebihan, dan rendahnya konsumsi kalium juga dipercaya dapat meningkatkan tekanan darah pada banyak pasien yang telah didiagnosa sebagai hipertensi primer (Carretero dan Oparil, 2000).

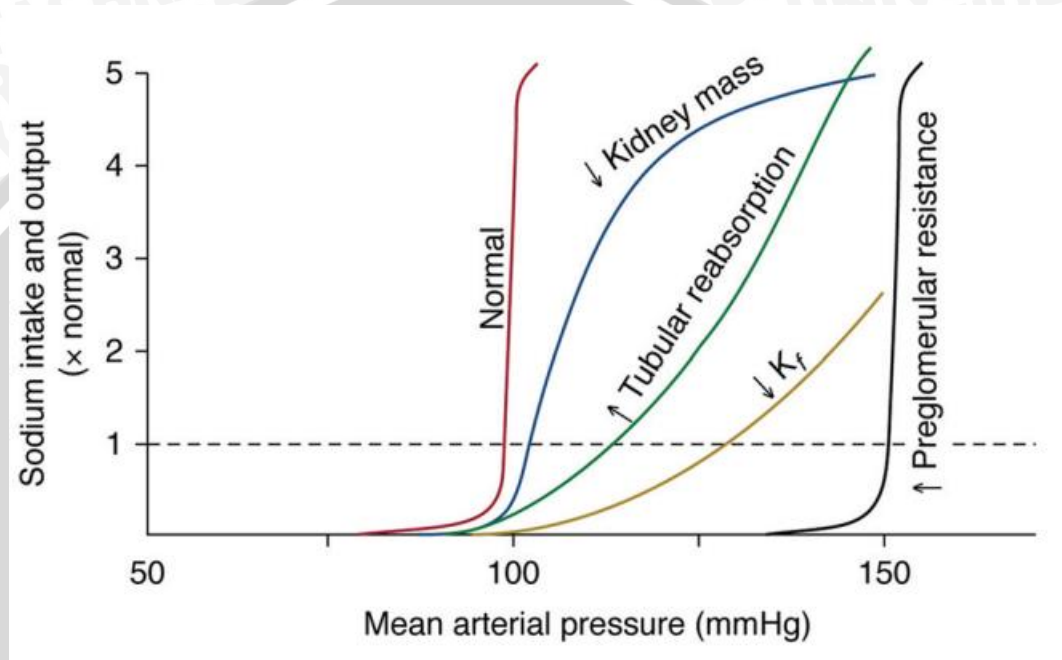
Perubahan-perubahan patofisiologi terjadinya hipertensi esensial berkaitan dengan perubahan pada organ-organ regulasi tekanan darah (Hall *et al*, 2011). Terdapat dugaan adanya interaksi antara faktor genetik dan lingkungan yang mempengaruhi fenotip-fenotip intermediet seperti aktivitas sistem saraf simpatis, sistem renin angiotensi aldosteron (RAA), faktor endotel, stres oksidatif, dan hormon-hormon natriuresis yang semua ini akan mempengaruhi resistensi vaskular, *cardiac output*, ekskresi garam dan air dari ginjal, dan tekanan darah. Walaupun kerusakan ginjal sangat berhubungan dengan terjadinya hipertensi, namun pada stadium awal hipertensi esensial tidak didapatkan disfungsi pada *glomerular filtration rate* (GFR), *renal blood flow*, kreatinin serum, dan ekskresi sodium sehingga disfungsi pada fungsi ginjal diperkirakan tidak terlalu berkontribusi pada terjadinya hipertensi esensial. Di sisi lain peningkatan *total peripheral resistance* (TPR) adalah abnormalitas yang jelas ditemukan pada kebanyakan pasien hipertensi, namun peningkatan TPR ini telah dibuktikan sebagai respon autoregulasi pada peningkatan tekanan darah itu sendiri sehingga peningkatan TPR juga tidak bisa disebut sebagai penyebab hipertensi dalam

jangka panjang pada kondisi tidak adanya gangguan tekanan natriuresis. (Hall *et al.*, 2011).

Walaupun abnormalitas spesifik dari fungsi ginjal sulit untuk diidentifikasi pada kebanyakan pasien hipertensi primer, satu aspek dari fungsi ginjal yang abnormal pada semua tipe hipertensi klinis maupun experimental adalah tekanan natriuresis ginjal (Guyton, 1980). Adanya perubahan kecil pada reabsorpsi ginjal dan GFR yang diperkirakan 100 kali lipat lebih banyak daripada ekskresi urin akan menimbulkan dampak yang sangat besar untuk ekskresi urin. Apabila terdapat penurunan jangka panjang terhadap GFR maka pasti akan dikompensasi dengan penurunan reabsorpsi tubulus sehingga ekskresi ginjal akan dikembalikan normal serta keseimbangan sodium dan cairan akan dipertahankan normal. Begitu juga dengan adanya peningkatan jangka panjang terhadap reabsorpsi tubulus, maka pasti akan dikompensasi dengan peningkatan GFR untuk mengembalikan reabsorpsi ginjal menuju normal. Jika mekanisme kompensasi tersebut tidak terjadi maka retensi cairan akan terjadi terus menerus dan akan menyebabkan kegagalan sirkulasi (Hall *et al.*, 2011)

Jika mekanisme kompensasi intrinsik ginjal dan neurohormonal mampu mengembalikan ekskresi ginjal menjadi normal pada saat terjadinya *insult* ginjal maka hipertensi bisa saja tidak terjadi. Bagaimanapun, fakta bahwa hipertensi sangat sering terjadi mengindikasikan bahwa mekanisme kompensasi intrinsik ginjal dan neurohormonal tidak cukup untuk mencegah perubahan pada ekskresi ginjal ketika didapatkan abnormalitas pada GFR atau reabsorpsi ginjal. Dengan contoh tersebut, peningkatan tekanan darah membantu untuk mempertahankan keseimbangan glomerulotubular dan laju normal ekskresi air dan sodium sehingga sama dengan jumlah *intakenya* walaupun terjadinya abnormalitas fungsi ginjal.

Jenis-jenis abnormalitas ginjal yang umum menyebabkan hipertensi kronik adalah (1) Peningkatan resistensi preglomerular (2) penurunan koefisien filtrasi kapiler glomerular (3) penurunan jumlah nefron fungsional dan (4) peningkatan reabsorpsi tubular. (Hall *et al*, 2011)



Gambar 2.1 Abnormalitas Ginjal yang Menyebabkan Hipertensi Kronis (Hall *et al.*, 2011)

Walaupun gangguan tekanan natriuresis ginjal merupakan peran pusat pada terjadinya semua bentuk hipertensi, tidak semua gangguan tekanan natriuresis berasal dari ginjal. Aktivasi yang tidak sesuai dari sistem hormon antinatriuretik (angiotensin II dan aldosteron) yang secara normal meregulasi ekskresi sodium atau defisiensi pengaruh natriuretik (atrial natriuretik peptide (ANP) dan nitric oxide (NO)) pada ginjal yang mengganggu tekanan natriuresis dan menyebabkan hipertensi kronis. Aktivasi yang berlebihan dari sistem saraf simpatis juga memiliki peran penting dalam meningkatkan tekanan darah pada

pasien hipertensi. Sistem saraf simpatis adalah *controller* utama tekanan darah jangka pendek maupun jangka panjang.

Serabut vasokonstriktor saraf simpatis terdistribusi hampir di seluruh area pembuluh darah, jantung, dan ginjal. Aktivasi saraf simpatis dapat meningkatkan tekanan darah dalam beberapa detik dengan menyebabkan vasokonstriksi, peningkatan kapabilitas kontraksi otot jantung, dan peningkatan frekuensi denyut jantung. Sebaliknya hambatan yang tiba-tiba terhadap sistem saraf simpatis dapat menurunkan tekanan darah menjadi serendah setengah dari normal kurang dari satu menit (Hall *et al.*, 2011). Sistem saraf simpatis juga berperan penting pada regulasi jangka panjang tekanan darah dan patogenesis hipertensi dengan mekanisme aktivasi saraf simpatis ginjal. Terdapat innervasi yang ekstensif pada pembuluh darah ginjal, apparatus juxtaglomerular, dan tubulus ginjal dan aktivasi berlebihan dari saraf-saraf tersebut akan menyebabkan retensi sodium, peningkatan sekresi renin, dan gangguan tekanan natriuresis ginjal (DiBona, 2003). Kelebihan berat badan dianggap sebagai penyebab utama hipertensi primer pada manusia dan salah satu mekanisme kunci yang menghubungkan antara obesitas dengan peningkatan tekanan darah adalah aktivasi sistem saraf pusat (Da silva *et al.*, 2009). Seseorang dengan obesitas memiliki peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis pada berbagai jaringan termasuk ginjal dan otot rangka yang diukur melalui microneurography, spillover katekolamin jaringan, dan metode yang lain (Esler *et al.*, 2006).

Sistem renin angiotensin aldosteron (RAA) dianggap sebagai sistem hormon paling kuat untuk meregulasi tekanan darah yang berdasar pada efektivitas berbagai bloker sistem RAA dalam mengurangi tekanan darah sama dengan subyek normotensive. Walaupun sistem RAA memiliki banyak komponen,

efek paling penting dalam meregulasi tekanan darah diperankan oleh angiotensin II yang berpartisipasi dalam regulasi jangka pendek maupun jangka panjang. Angiotensin II adalah vasokonstriktor yang kuat dan membantu mempertahankan tekanan darah pada kondisi depleksi volume darah akut, depleksi sodium, atau depresi sirkulasi (gagal jantung). Bagaimanapun efek jangka panjang angiotensin II pada tekanan darah berhubungan dengan homeostasis volume melalui efek langsung dan tidak langsung pada ginjal. Peningkatan kadar angiotensin II yang diluar normal akan mengurangi kapabilitas ekskresi ginjal dan mengganggu tekanan natriuresis sehingga mengurangi kemampuan *slope* dan *necessusating* tekanan darah yang meningkat untuk mempertahankan keseimbangan sodium. Mekanisme yang memediasi efek anti natriuresis dari angiotensin II adalah termasuk efek langsung dan tidak langsung terhadap peningkatan reabsorpsi tubular sebesar efek hemodinamik ginjal (Hall, 1986).

Endotelium nampaknya memiliki peran penting dalam meregulasi fungsi pembuluh darah dan regulasi tekanan darah melalui produksi berbagai faktor relaksasi dan kontraksi. Berbagai bentuk hipertensi experimental maupun pada manusia juga berhubungan dengan disfungsi endotel dan abnormalitas antara keseimbangan faktor relaksasi dan kontraksi. Salah satu faktor relaksasi adalah endothelin 1 (ET-1). ET-1 adalah vasokonstriktor sistemik dan renal yang paling kuat yang diproduksi di dalam tubuh dan memiliki aksi natriuretik di ginjal. Tempat berikatan ET-1 telah diidentifikasi di berbagai bagian tubuh dengan jumlah yang terbanyak terdapat pada ginjal dan paru-paru (Schiffrin, 2005). ET-1 dapat memunculkan efek hipertensi kronis dengan mengaktifkan endothelin tipe A. Namun, ET-1 juga memiliki efek antihipertensi melalui aktivasi reseptor endothelin tipe B di ginjal. Oleh karena itu, kemampuan ET-1 dalam meregulasi tekanan darah

sangat tergantung pada tempat ET-1 diproduksi dan reseptor ET-1 yang diaktivasi.

(Hall *et al.*, 2011)

2.1.4. Peran *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam Menyebabkan Hipertensi

Pengontrolan tekanan darah diperankan oleh sistem neuronal dan hormonal yang kemudian memodulasi volume darah, *cardiac output* serta tahanan pembuluh darah perifer. Patogenesis yang mendasari munculnya hipertensi bersifat multifaktorial beberapa di antaranya adalah aktivasi saraf simpatis, intake natrium (garam) tinggi waktu panjang, peningkatan sekresi renin oleh ginjal, dan stress oksidatif yang menyebabkan disfungsi endotel sehingga mempercepat progresifitas penyakit kardiovaskular. Stres oksidatif, (istilah yang digunakan untuk menunjukkan peningkatan radikal bebas) bukan merupakan satu-satunya penyebab hipertensi, namun bukti-bukti yang telah ada menunjukkan bahwa stres oksidatif memperkuat peningkatan tekanan darah terhadap faktor prohipertensi lainnya. Dalam sistem kardiovaskular, ROS memiliki peran fisiologis untuk mengontrol fungsi endotel, tonus pembuluh darah, dan fungsi jantung. Selain itu, ROS juga berperan pada patofisiologi inflamasi, hipertrofi, proliferasi, apoptosis, migrasi, fibrosis, dan angiogenesis yang semuanya itu sangat berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan *cardiovascular remodelling* pada hipertensi.

Hubungan antara stres oksidatif dan peningkatan tekanan darah telah dibuktikan pada banyak percobaan tikus model hipertensi. Pembentukan ROS ternyata merupakan awal dari perkembangan progresifitas hipertensi pada tikus (Kitiyakara dan Wilcox, 1998), (Houston, 2005). Marker dari stres oksidatif seperti *thiobarbituric acid reactive substances*, *F_{2α}-isoprostanes*, konsentrasi O₂⁻ jaringan, konsentrasi H₂O₂ jaringan, dan aktivasi NADPH oksidase serta xantin oksidase

meningkat ketika kadar NO dan enzim-enzim antioksidan menurun pada tikus model hipertensi (Redon *et al.*, 2003; Touyz dan Schiffrin, 2004; Welch, 2006).

Stres oksidatif berkontribusi dalam menimbulkan atau mempertahankan hipertensi melalui beberapa mekanisme seperti menghambat aktivitas NO vasodilator, membentuk produk peroksidase lipid vasokonstriktor, deplesi tetrahidrobiopterin (BH4) yang merupakan kofaktor penting NO sintase, dan perubahan struktur dan fungsi pembuluh darah dengan cara merusak sel endotel yang mempengaruhi kelenturan pembuluh darah serta menebalkan sel otot polos pembuluh darah yang menyebabkan penebalan tunika media dan penyempitan lumen pembuluh darah (Paravicini dan Touyz, 2008). Semua efek tersebut dapat menjelaskan bagaimana stres oksidatif menyebabkan hipertensi. Para peneliti mencoba meneliti terapi hipertensi karena ROS dengan berbagai mekanisme seperti menghambat efek ROS dengan menstimulasi antioksidan atau menghambat progresifitas ROS dalam menimbulkan disfungsi endotel. (Hall *et al.*, 2011)

2.1.5. Tata Laksana Hipertensi

Tujuan utama dari tata laksana hipertensi adalah untuk menurunkan resiko morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular dan ginjal. Mayoritas pasien dengan hipertensi khususnya yang berusia lebih dari 50 tahun akan mencapai target penurunan tekanan diastol secara sekaligus apabila target penurunan tekanan darah sistol telah tercapai. Target penurunan tekanan darah sistol/diastol <140/90 mmHg terbukti menurunkan komplikasi kejadian penyakit kardiovaskular (Hasson *et al.*, 1998). Sedangkan pada hipertensi dengan diabetes atau penyakit ginjal, maka target penurunan tekanan darah sistol/diastol adalah <130/80. Terapi hipertensi berhubungan dengan penurunan berbagai resiko penyakit yaitu (1)

Insidensi stroke dengan rata-rata penurunan 35-40 %, (2) Infark miokard dengan rata-rata penurunan 20-25 %, (3) Gagal jantung dengan rata-rata penurunan >50% (Neal *et al.*, 2000). Tata laksana hipertensi dapat berupa non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis sering dianggap sebagai lini pertama terapi hipertensi karena mudah dilakukan, minimal efek samping, dan efektif dalam menurunkan tekanan darah. Apabila terapi non farmakologis tidak dapat menurunkan tekanan darah sampai target terapi, maka perlu dipertimbangkan untuk menggunakan terapi farmakologis baik terapi tunggal maupun kombinasi.

2.1.5.1. Terapi Non Farmakologi Hipertensi

Menurut JNC VIII, Menjalani pola hidup yang sehat serta mengatur menu dan pola makan telah terbukti dapat menurunkan tekanan darah dan menurunkan resiko penyakit kardiovaskular. Beberapa modifikasi gaya hidup yang telah terbukti menurunkan tekanan darah yaitu penurunan berat badan yang dapat menurunkan tekanan darah 5-20 mmHg/10 kg, adopsi *DASH eating plan* dapat menurunkan tekanan darah 8-14 mmHg, pengurangan diet sodium (tidak lebih dari 6 g NaCl sehari) dapat menurunkan tekanan darah 2-8 mmHg, aktivitas fisik (olahraga aerobik minimal 30menit perhari dan minimal empat kali dalam 1 minggu) dapat menurunkan tekanan darah 4-9 mmHg, dan pembatasan minum alkohol (membatasi tidal lebih dari dua gelas dalam sehari untuk laki-laki dan satu gelas untuk wanita) dapat menurunkan tekanan darah 2-4 mmHg.

Menurut *guidline* perhimpunan dokter spesialis kardiovaskular Indonesia (PERKI) tahun 2015, pada pasien yang menderita hipertensi derajat 1 tanpa faktor resiko kardiovaskular lain, maka strategi pola hidup sehat merupakan lini pertama tatalaksana hipertensi yang harus dijalani setidaknya selama 4-6 bulan. Bila setelah jangka waktu tersebut tidak didapatkan penurunan tekanan darah yang

ditargetkan atau didapatkan faktor resiko kardiovaskular lain, maka sangat dianjurkan untuk dimulai terapi farmakologis. Beberapa pola hidup sehat terperinci yang dianjurkan oleh banyak *guidelines* adalah:

- Penurunan berat badan. Mengganti makanan tidak sehat dengan memperbanyak asupan sayuran dan buah-buahan dapat memberikan manfaat yang lebih selain penurunan tekanan darah, seperti menghindari diabetes dan dislipidemia.
- Mengurangi asupan garam. Di Indonesia, makanan tinggi garam dan lemak merupakan makanan tradisional pada kebanyakan daerah. Tidak jarang pula pasien tidak menyadari kandungan garam pada makanan cepat saji, makanan kaleng, daging olahan dan sebagainya. Tidak jarang, diet rendah garam ini juga bermanfaat untuk mengurangi dosis obat antihipertensi pada pasien hipertensi derajat ≥ 2 . Dianjurkan untuk asupan garam tidak melebihi 2 gr/ hari
- Olahraga. Olahraga yang dilakukan secara teratur sebanyak 30 – 60 menit/ hari, minimal 3 hari/ minggu, dapat menolong penurunan tekanan darah. Terhadap pasien yang tidak memiliki waktu untuk berolahraga secara khusus, sebaiknya harus tetap dianjurkan untuk berjalan kaki, mengendarai sepeda atau menaiki tangga dalam aktifitas rutin mereka di tempat kerjanya.
- Mengurangi konsumsi alkohol. Walaupun konsumsi alkohol belum menjadi pola hidup yang umum di negara kita, namun konsumsi alkohol semakin hari semakin meningkat seiring dengan perkembangan pergaulan dan gaya hidup, terutama di kota besar. Konsumsi alkohol lebih dari 2 gelas per hari pada pria atau 1 gelas per hari pada wanita, dapat meningkatkan

tekanan darah. Dengan demikian membatasi atau menghentikan konsumsi alkohol sangat membantu dalam penurunan tekanan darah.

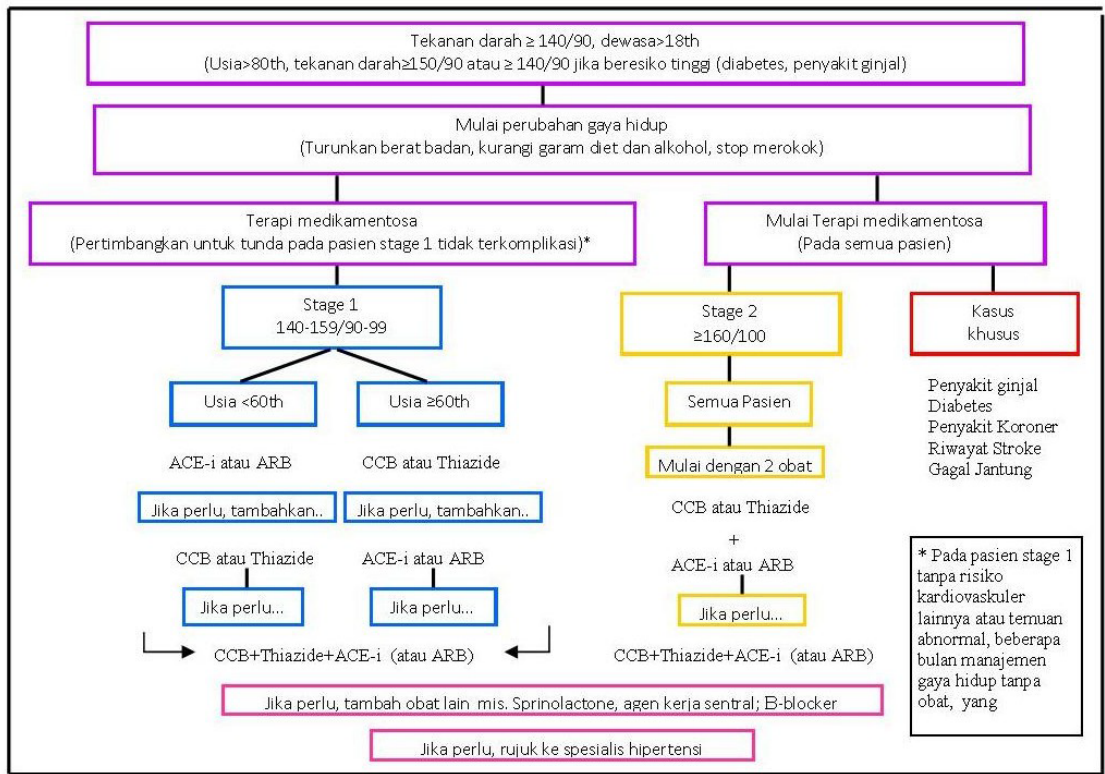
- Berhenti merokok. Walaupun hal ini sampai saat ini belum terbukti berefek langsung dapat menurunkan tekanan darah, tetapi merokok merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, dan pasien sebaiknya dianjurkan untuk berhenti merokok.

2.1.5.2. Terapi Farmakologi Hipertensi

Secara umum, terapi farmakologi pada hipertensi dimulai bila pada pasien hipertensi derajat 1 yang tidak mengalami penurunan tekanan darah setelah > 6 bulan menjalani pola hidup sehat dan pada pasien dengan hipertensi derajat ≥ 2 . Beberapa prinsip dasar terapi farmakologi yang perlu diperhatikan untuk menjaga kepatuhan dan meminimalisasi efek samping, yaitu:

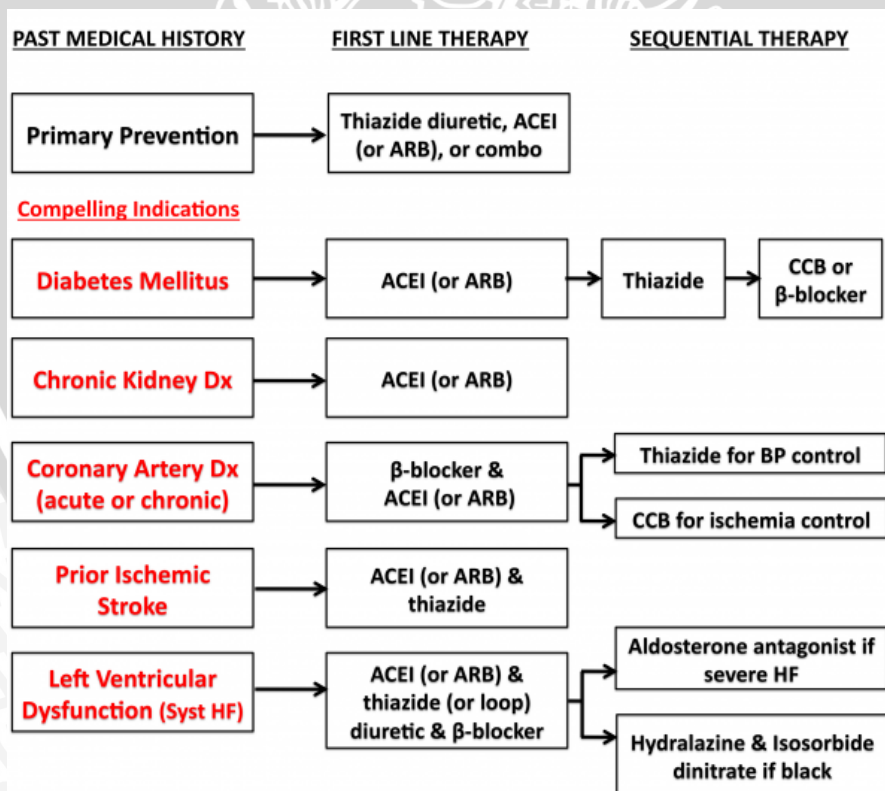
- Bila memungkinkan, berikan obat dosis tunggal
- Berikan obat generik (non-paten) bila sesuai dan dapat mengurangi biaya
- Berikan obat pada pasien usia lanjut (diatas usia 80 tahun) seperti pada usia 55 – 80 tahun, dengan memperhatikan faktor komorbid dengan mengkombinasikan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) dengan *angiotensin II receptor blockers* (ARBs)
- Berikan edukasi yang menyeluruh kepada pasien mengenai terapi farmakologi
- Lakukan pemantauan efek samping obat secara teratur.

Algoritme tatalaksana hipertensi yang direkomendasikan berbagai *guidelines* memiliki persamaan prinsip, dan dibawah ini adalah algoritme tatalaksana hipertensi secara umum, yang disadur dari *A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension 2013*.



Gambar 2.2. Algoritma Terapi Hipertensi Menurut *A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension 2013*

Terdapat beberapa obat yang menjadi kandidat terapi farmakologis hipertensi. Masing-masing obat memiliki mekanisme kerja sendiri-sendiri dan diindikasikan pada kondisi individu masing-masing. Lebih dari dua pertiga individu dengan hipertensi tidak dapat dikontrol dengan satu jenis obat dan akan membutuhkan dua atau lebih obat hipertensi dari jenis mekanisme yang berbeda. Sejak *the VA Cooperative Trial* yang dipublikasikan pada tahun 1967 diuretik tipe thiazid menjadi basis dari obat antihipertensi. Masing-masing obat hipertensi memiliki indikasi dan kontraindikasi terhadap beberapa kelompok pasien dengan latar belakang penyakit tertentu. Hal ini berkaitan dengan mekanisme kerja dan efek samping terhadap *underlying disease* yang terdapat pada kelompok pasien tertentu. Berikut adalah algoritma pemberian terapi farmakologis hipertensi berdasarkan kelompok tertentu.



Gambar 2.3. Algoritma Pemberian Terapi Farmakologis Hipertensi Berdasarkan Kelompok Penyakit Tertentu

2.2. Bakteri *Porphyromonas gingivalis*

2.2.1. Klasifikasi *scientific Porphyromonas gingivalis*

Kingdom	: Bacteria
Phylum	: Bacteroidetes
Class	: Bacteroidia
Orde	: Bacteroidales
Family	: Porphyromonadaceae
Genus	: <i>Porphyromonas</i>
Species	: <i>Porphyromonas gingivalis</i>

Sumber: (Naito *et al*, 2008)

2.2.2. Karakteristik dan Faktor Virulensi *Porphyromonas gingivalis*

Porphyromonas gingivalis merupakan bakteri gram negatif, non motil, berkoloni hitam pada *blood agar plate* (BAP) dan bersifat obligat anaerob yang paling sering teridentifikasi pada periodontitis kronis (Yilmaz, 2008). *P. gingivalis* terbukti memiliki faktor virulensi dengan kapasitas untuk mengganggu mekanisme pertahanan rongga mulut dan merusak komponen struktural dari jaringan periodontal (Yilmaz, 2008). Faktor-faktor virulensi *P. gingivalis* yang berpengaruh terhadap patogenesis dari penyakit periodontal antara lain gingipain, fimbriae, protease, hemagglutinin, dan lipopolisakarida (LPS). Gingipain merupakan faktor kunci dalam menimbulkan gejala-gejala kerusakan jaringan dengan cara degradasi matriks metalloprotein, kolagen, dan fibronectin. (Furuta *et al.*, 2009). Terdapat 2 jenis gingipain yang disekresikan oleh *P.gingivalis* yaitu arg-gingipain (Rgp) dan lys-gingipain (Kgp). Rgp berperan dalam proses adhesi dan invasi bakteri dengan cara mengaktivasi protein prekursor dari fimbrae (Furuta *et al*, 2009). Sedangkan Kgp dapat mengikat matrix protein fibrinogen dan fibronectin yang berperan dalam proses kolonisasi pada *host* (Mcalister *et al.*, 2008).

Porphyromonas gingivalis memiliki banyak cara dalam menghindari respon imun *host*. Mekanisme evasi sistem imun ini diperankan oleh kombinasi kerja dari protease gingipain, kapsul polisakarida, induksi proliferasi sel *host*, dan pemecahan kemokin yang berperan dalam *recruitment* neutrofil (Zjinge *et al.*, 2010). *Porphyromonas gingivalis* merupakan bakteri kunci dalam munculnya periodonitis kronis pada dewasa. Walaupun dalam jumlah kecil di dalam rongga mulut, bakteri ini menyebabkan “*microbial shift*” yang menyebabkan pertumbuhan tidak terkontrol dari bakteri komensal. Bakteri ini juga menyebabkan gangguan pada homeostasis jaringan *host* dan respon imun adaptif sehingga kedua hal inilah yang memicu terjadinya periodonitis (Darveaeu *et al.*, 2012).

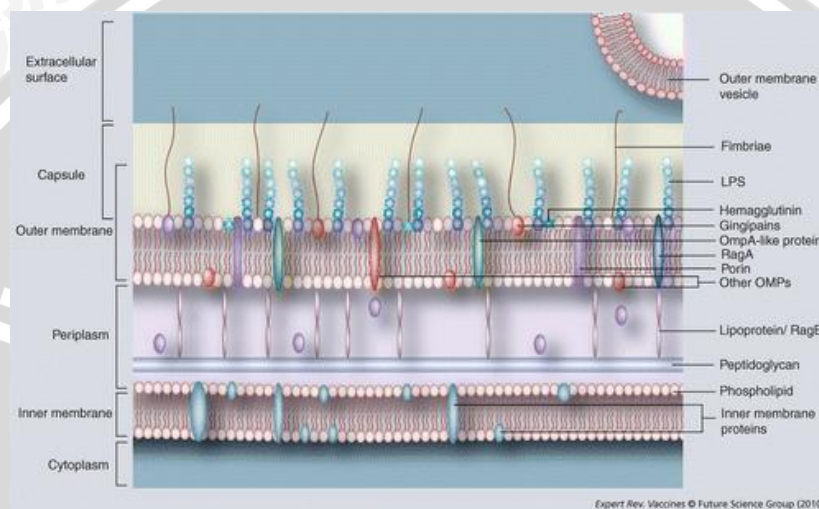


**Gambar 2.4. Koloni *Porphyromonas gingivalis* pada *Blood Agar Plate* (BAP)
(Pandit *et al.*, 2015)**

2.2.3. *Outer Membrane Protein* (OMP) *Porphyromonas gingivalis*

Envelope sel dari bakteri gram negatif terdiri dari 2 membran yang berbeda yaitu membran bagian dalam (sitoplasmik) dan membran bagian luar (*outer membrane*). Membran bagian dalam berupa fosfolipid bilayer sedangkan membran bagian luar berupa fosfolipid bilayer asimetris pada lipatan dalam dan

lipopolisakarida pada bagian luar. Sekitar 50% massa *outer membrane* berupa protein, namun membran tersebut hanya didominasi oleh jenis protein mayor yang sedikit. Struktur permukaan dari bakteri ini berfungsi dalam memfasilitasi pertumbuhan, perolehan nutrisi dan pembentukan biofilm bakteri serta evasi dari sistem imun *host*.



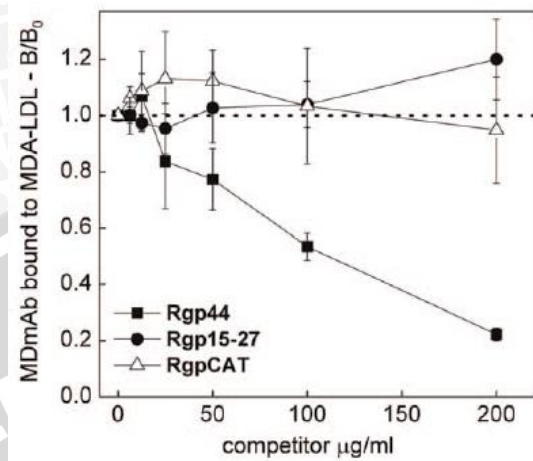
Gambar 2.5. Ilustrasi Komponen Permukaan *Porphyromonas gingivalis* (Holts et al., 1999)

OMP *Porphyromonas gingivalis* mensekresikan banyak tipe protease yaitu endopeptidase (Rgp A, Rgp B, dan Kgp), aminopeptidase (DPPIV, DPP-7, dan PTP-A), dan karboksipeptidase (CPG70) (Banbula et al., 1999, 2000, 2001; Curtis et al., 1999; Chen et al., 2002). Rgp dan Kgp merupakan protease yang sangat penting untuk pertumbuhan *P.gingivalis* (Oda et al., 2007,2009) yang mengindikasikan bahwa gingipain merupakan faktor virulensi/proliferasi untuk bakteri ini. Epitop gingipain (Rgp) *Porphyromonas gingivalis* diketahui dapat memicu reaksi *Natural IgM*-MDA-LDL. (Turunen, et al., 2012). Hal ini menunjukkan adanya reaksi silang antara Rgp yang merupakan faktor virulensi utama *P.gingivalis*, dengan MDA-LDL yang berkontribusi besar dalam patogenesis atherosklerosis.

2.2.4. Peran Arginin Gingipain Spesific Protein (Rgp) pada Hipertensi

Peridontitis dapat menyebabkan respon inflamasi yang telah diusulkan sebagai faktor penting yang dapat menyebabkan efek merugikan pada regulasi tekanan darah (Leong, 2014). Hal ini sinergis dengan studi epidemiologi yang dilakukan oleh Liang *et al* pada tahun 2011 yang secara signifikan menunjukkan hubungan periodontitis dengan hipertensi. Komponen Arginin dalam Rgp memiliki hubungan dengan Nitric Oxide (NO). Arginin adalah asam amino semi esensial yang diketahui dapat mensintesis urea, poliamin, prolin dan NO. NO merupakan molekul yang berfungsi pada regulasi vaskular, host immunity dan neurotransmisi. Arginin memiliki efek paradoks yang dapat menghasilkan *endothelial nitric oxide synthase* (enos), penghasil NO vaskular yang protektif dan inos, penghasil NO radikal (Getz *et al.*, 2006). Penurunan NO vaskular dan peningkatan NO radikal mendasari terjadinya hipertensi. Infeksi bakteri diketahui menyebabkan upregulasi *argininosuccinate synthetase* (AS) untuk mendaur ulang sitrulin menjadi arginin. Hal ini menyebabkan berkurangnya NO vaskular dengan meningkatnya ekspresi inos. Efek tersebut berlanjut pada vasokonstriksi pembuluh darah, rangsangan sitokin inflamasi yang menyebabkan progresivitas hipertensi (Mori, 2007).

. Turunen *et al* pada tahun 2012 meneliti tentang molekul spesifik pada *P. gingivalis* yang menunjukkan reaksi silang dengan mAb. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa Rgp merupakan hasil yang paling prevalen di setiap analisis *mass spectrophometry*. Pada gambar 1 menunjukkan bahwa antibodi IgM tikus terhadap MDA-LDL pada domain Rgp menunjukkan ikatan yang spesifik pada Rgp44. Hal ini menunjukkan bahwa Rgp memiliki mimikri molekular dengan MDA-LDL sehingga antibodi yang berikatan dengan Rgp juga mampu mengikat MDA-LDL.



Gambar 2.6. Identifikasi Epitop *P.gingivalis* untuk Anti-MDA-LDL-IgM (Turunen *et al.*, 2012)

MDA-LDL diduga berkontribusi dalam menyebabkan gangguan fungsi endothel dengan mekanisme yang masih belum diketahui dengan jelas, namun MDA-LDL terbukti bukan hanya sebagai *marker* dari stress oksidatif namun MDA-LDL dapat secara langsung mengganggu fungsi endotel dengan menurunkan ekspresi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) yang berfungsi untuk menghasilkan vasodilator *Nitric Oxide* (NO). Namun aktivitas eNOS dalam memproduksi NO tergantung pada kadar optimal tetrahydrobiopeterin (BH₄), apabila aktivasi eNOS diikuti dengan penurunan kadar BH₄ maka eNOS akan cenderung menghasilkan superoksida daripada NO pada endotel vaskular sehingga menurunkan bioavailabilitas dari NO.

2.3. Vaksinasi

Vaksinasi adalah prosedur untuk meningkatkan derajat imunitas protektif terhadap patogen tertentu/toksin dengan preparat nonvirulen/nontoksik melalui induksi respon imun melalui stimulasi antibodi, imunitas seluler, maupun

keduanya. Respon imun yang diinduksi oleh kebanyakan vaksin disebabkan oleh mediasi primer limfosit B yang dapat menghasilkan antibodi untuk mengineksprei toksin, menetralkan virus dan mencegah penempelan ke reseptor seluler, memfasilitasi fagositosis dan pembunuhan bakteri, berinteraksi dengan komplemen untuk melisis bakteri, dan mencegah adhesi bakteri ke permukaan mukosa. Adjuvan seperti CFA-IFA atau alum digunakan untuk menambah respon imun (Kliegman *et al.*, 2007; Baratawidjaja, 2010).

2.3.1. Sel Efektor Imun Utama sebagai Respon terhadap Vaksinasi

Bahan dasar vaksin secara langsung akan mempengaruhi tipe efektor imun yang akan memediasi *efficacy* proteksi. Kapsul polisakarida akan memunculkan respon sel B yang secara klasik disebut sebagai respon T *independent* (Lee *et al.*, 2001). Konjugasi polisakarida bakteri dengan protein pembawa seperti vaksin glikokonjugat akan menyajikan antigen peptida asing untuk dipresentasikan terhadap sistem imun dan kemudian akan mendatangkan sel Th (CD4) antigen spesifik. Respon antibodi ini disebut sebagai respon antibodi T- dependent (Lockhart, 2003). Ciri penting dari adanya respon T-dependent yang dimunculkan oleh toxoid, protein, dan vaksin virus *live attenuated* atau *killed* adalah adanya induksi antibodi dengan afinitas tinggi dan imun memori. Sebagai tambahan, vaksin *live attenuated* juga biasanya membentuk sel T CD8 sitotoksik (Siegrist, 2015)

Antibodi spesifik antigen merupakan proteksi utama imunitas yang diinduksi vaksin melawan banyak penyakit. Proteksi pasif dapat dihasilkan dari transfer fisiologis antibodi maternal atau administrasi pasif immunoglobulin (Ig) atau serum hiperimun yang diinduksi vaksin (measles, hepatitis, varicella). Beberapa antibodi dapat menetralkan toksin di perifer pada tempat masuk patogen.

Antibodi tersebut dapat mengurangi ikatan atau penempelan pada sel atau reseptor yang rentan sehingga mencegah terjadinya replikasi virus atau kolonisasi bakteri jika terdapat titer yang tinggi di mukosa. Netralisasi patogen pada permukaan mukosa utamanya dicapai transudasi antibodi Ig G yang diinduksi oleh vaksin. Namun, hal penting lainnya adalah konsentrasi antibodi Ig G harus memiliki afinitas dan jumlah yang cukup untuk mencapai titer antibodi protektif di saliva atau sekret mukosa. Lazimnya respon IgG tersebut tidak dimunculkan oleh vaksin polisakarida bakteri namun dimunculkan oleh vaksin glikokonjugat sehingga akan mencegah kolonisasi nasofaringeal yang bisa berlanjut pada terjadinya penyakit invasif (Siegrist, 2015)

2.4. Garam Deoxycorticosteron Acetate (DOCA)

Deoxycorticosteron acetate (DOCA) merupakan derivat dari mineralocorticoid/aldosteron yang jika dikombinasikan dengan garam sodium klorida dalam bentuk diet akan menginduksi hipertensi dengan *remodelling* kardiovaskular yang khas pada hipertensi tipe *volume overload*.

2.4.1. Efek Garam DOCA pada Tikus

Remodelling kardiovaskular bisa berupa hipertrofi, fibrosis, gangguan konduksi, dan disfungsi endotel (Iyer *et al*, 2010). Hipertrofi jantung sangat jelas pada hewan coba yang diinduksi garam-DOCA dan terlihat pada ventrikel kiri dan kanan jantung. Studi menggunakan echocardiografi menunjukkan penebalan dinding ventrikel kiri posterior tanpa adanya perubahan pada diameter *chamber* ventrikel kiri yang menunjukkan adanya hipertrofi yang bersifat konsentrik (Loch *et al.*, 2006). Fibrosis jantung dan pembentukan jaringan *scar* terbentuk pada ventrikel kiri dan kanan dengan peningkatan ekspresi mRNA (Brilla dan Weber, 1992). Hipertrofi vaskular terjadi sangat parah pada tikus model hipertensi yang

diinduksi DOCA dengan penebalan yang sangat menonjol pada lapisan tunika media (Deng dan Schiffrin., 1992). Disfungsi otot polos dan endotel pembuluh darah juga terlihat sebagai penurunan respon terhadap sodium nitroprusside dan asetil kolin pada pembuluh darah secara *in vitro* (Pu *et al.*, 2002)

2.4.2. Mekanisme *Remodelling* Kardiovaskular pada Tikus Model Hipertensi dengan Induksi Garam DOCA

Tikus model hipertensi yang diinduksi DOCA menunjukkan aktivitas sistem renin angiotensin yang rendah sehingga model ini disebut sebagai model hipertensi angiotensin—*independent* dengan menurunnya konsentrasi renin sirkulasi (Tomaschitz *et al.*, 2010). Peningkatan aldosteron menyebabkan peningkatan reabsorpsi ion sodium dan air dari sel epitel tubulus distal sehingga mempengaruhi tekanan darah. Aldosteron akan berikatan dengan reseptor mineralocorticoid yang merupakan reseptor nuclear yang merupakan golongan faktor transkripsi ligand *dependent* sehingga juga meregulasi transkripsi gen. Reseptor mineralocorticoid ini diekspresikan pada berbagai tempat ditubuh seperti sel otot polos pembuluh darah, fibroblas jantung, dan otak sehingga memodifikasi pandangan klasik bahwa aldosteron secara eksklusif hanya bekerja pada epitel transport. (Iyer *et al.*, 2010)

Peningkatan konsentrasi aldosteron dapat mengaktifkan stress oksidatif dengan cara “*up regulasi*” NADPH oxidase. Aldosteron menginduksi pembentukan superoksida melalui jalur aktivasi NADPH oxidase dan Rac1 pada sel endotel sehingga menyebabkan efek jejas vaskular aldosteron *induced*. NADP oxydase memperbesar pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) pada myocardium sehingga menginduksi NO synthase uncoupling yang menurunkan bioavailabilitas vasodilator NO. Aktivasi NADPH oxidase mengeluarkan ROS berkontribusi dalam

disfungsi endotel, apoptosis, dan inflamasi. Superoksida yang dihasilkan NADPH oxidase pada ganglia simpatis juga berkontribusi dalam peningkatan vasokonstriksi neurogenik (Cao *et al.*, 2007)

