

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

2.1.1 Definisi Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah suatu penyakit respon inflamasi kronik terhadap deposisi lipoprotein pada dinding arteri yang berkembang secara progresif. Aterosklerosis akan menghasilkan plak aterosklerosis yang terjadi akibat interaksi dari lipoprotein-lipoprotein plasma, komponen-komponen intraseluler (monosit/makrofas, limfosit T, sel-sel endotel dan sel-sel otot) dan matriks ekstraseluler dari dinding arteri (Jianglin, 2002). Keberadaan plak aterosklerosis pada intima arteri ini, yang pada akhirnya akan menyebabkan dinding arteri menjadi kaku dan mengeras (Hansson, 2005). Pada prosenya, akumulasi plak ini akan berjalan secara perlahan lalu akan terus mengalami penebalan dan pada akhirnya akan menyumbat arteri sehingga dapat menyebabkan komplikasi yang bermacam-macam jiwa (Robbins, 2003). Proses terjadinya aterosklerosis dimulai sejak usia dini, dan akan terus berkembang hingga dewasa. Manifestasi klinis dari penyakit ini biasanya baru akan muncul pada usia lanjut. Manifestasinya dapat muncul dalam berbagai bentuk penyakit seperti, penyakit jantung iskemik, penyakit jantung koroner, infark miokardium, stroke, dilatasi aneurismal, gangren, dan penyakit arteri perifer lainnya. Penyakit ini merupakan penyakit multifaktorial yang terjadi akibat dari keadaan hiperlipidemia yang berinteraksi dengan lingkungan, metabolisme tubuh, dan faktor genetik yang saling berkaitan dan mendukung satu dengan yang lain (Shaw, 2004).

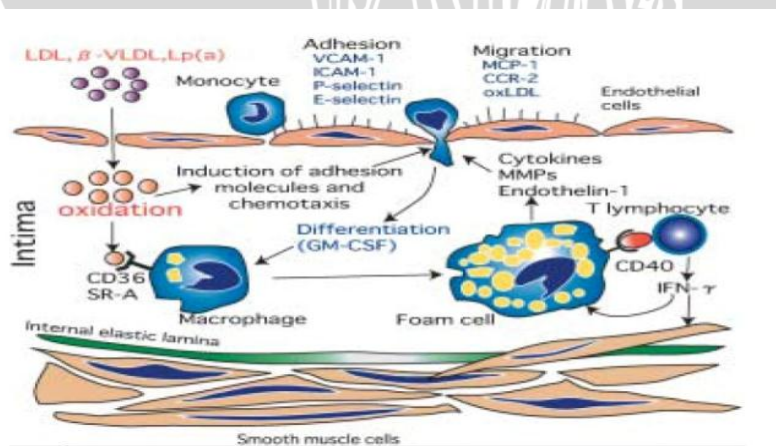
2.1.2 Epidemiologi Aterosklerosis

Penyakit jantung koroner didunia tiap tahunnya selalu mengalami peningkatan jumlah penderita, termasuk juga di Indonesia. Penyakit jantung koroner merupakan penyakit yang disebabkan komplikasi dari aterosklerosis dan saat ini masih menjadi pembunuh nomor satu di dunia. Menurut, data WHO pada tahun 2004, menunjukkan penyakit kardiovaskuler, terutama penyakit jantung koroner, menjadi penyebab 29,34% kematian dari seluruh penyebab kematian (*American Heart Association, 2010*). Dan setahun kemudian pada tahun 2005, angka tersebut mengalami peningkatan yang cukup tinggi, penyakit kardiovaskuler bertanggungjawab atas 864.500 kematian atau 35.3% dari total kematian pada tahun tersebut di seluruh dunia (*Jones et al., 2009*). Aterosklerosis yang terjadi pada arteri koroner adalah penyebab kematian terbanyak di Amerika Serikat dengan presentasi mencapai hingga hampir 20% (*Ladich et al., 2012*). Sedangkan di Indonesia didapatkan data pada tahun 2000, angka penyakit jantung koroner mencapai angka 26,4%. Angka tersebut mengalami peningkatan yang cukup tinggi jika dibandingkan dengan data jumlah penyakit jantung koroner pada tahun 1992, yang hanya mencapai angka sekitar 16,5% (*Annisa, 2010*). Karakteristik penyakit ini adalah fase asimptomatik yang sangat panjang sehingga sering terlambat didiagnosis, hal inilah yang menyebabkan penyakit jantung koroner menjadi penyebab kematian dan kecacatan yang paling membebani anggaran dana kesehatan di negara berkembang (*Tousoulis et al., 2006*). Diperkirakan tahun 2020, penyakit *ischemic heart disease* akibat penyakit jantung koroner akan menjadi penyebab utama kecacatan dan kematian di seluruh dunia (*Pasternak et al., 2004*).

2.1.3 Faktor Resiko Aterosklerosis

Terdapat beberapa hal yang menjadi faktor resiko dari aterosklerosis. Faktor resiko tersebut dapat dibagi menjadi 3 kelompok besar, yakni *conventional risk factor*, *conventional-modern risk factor*, dan *modern risk factor*. *Conventional risk factor* contohnya antara lain umur, jenis kelamin (laki-laki > wanita), *family history* dengan penyakit kardiovaskular prematur, total kolesterol, *level low density lipoprotein* (LDL) yang tinggi, *level high density lipoprotein* (HDL) yang rendah, hipertensi, merokok, obesitas. *Conventional-modern risk factor* contohnya adalah tekanan darah yang tinggi dengan sistolik 140-159 mmHg dan diastolik 90-99 mmHg, sindrom metabolik, diabetes mellitus atau dalam status *impaired glucose tolerance* dan *impaired fasting glucose*. Sedangkan *modern risk factor* adalah kadar apolipoprotein B, trigliserida, lipoprotein, homosistein, dan *high-sensitivity C-reactive protein* (Fruchart *et al.*, 2004). Peningkatan faktor resiko aterosklerosis akan terjadi sebanding dengan pertambahan usia. Faktor genetik juga mempunyai peranan penting dalam proses terjadi aterosklerosis pada diri seseorang (Robbins, 2003).

2.1.4 Patogenesis Aterosklerosis



Gambar 2.1 Proses Skematik Patogenesis Aterosklerosis

Proses perkembangan aterosklerosis dimulai sejak awal kehidupan manusia. Plak awal aterosklerosis berupa lesi bintik lemak yang hanya dapat dilihat secara mikroskopis. Lesi ini disebut lesi tipe I. Pada bayi dan anak-anak usia kurang dari 3 tahun lesi ini sudah dapat ditemukan. Lesi tersebut akan terus berkembang dan akhirnya menjadi garis lemak kuning yang sering disebut *fatty streak*. Lesi dengan kriteria seperti ini disebut lesi tipe II. Ketika seseorang mencapai usia 5 sampai 15 tahun banyak didapatkan lesi tipe II seperti ini. Sedangkan lesi tipe III terbentuk dari kolesterol, makrofag, dan sel foam yang membentuk inti lipid, yang terlapis dengan sel-sel otot polos, matriks ekstraselular yang menebal, disebut *fibrous cap*. Lesi ini bisa ditemukan pada usia 23-29 tahun. Lesi tipe IV, V, VII merupakan lesi yang sudah berkembang secara progresif yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi dan manifestasi klinis berupa penyumbatan pembuluh darah arteri maupun infark dari berbagai jaringan (McGill *et al.*, 2000).

Lesi-lesi tersebut secara jelas berkembang dimulai dari endotel pembuluh darah. Endotel pembuluh darah terletak antara darah dan dinding pembuluh darah. Endotel pembuluh darah merupakan organ endokrin multifungsi yang memiliki peran penting dalam menentukan fungsi dari pembuluh darah dan sangat berkaitan erat kejadian aterosklerosis. Endotel ini memiliki fungsi penting dalam regulasi yang mencakup pengaturan tonus pembuluh darah, pemeliharaan komposisi matriks subendothelial, proliferasi sel otot polos, pengaturan koagulasi, fibrinolisis, serta pengaturan permeabilitas lipoprotein dan protein plasma, adhesi dan migrasi sel darah (Singh *et al.*, 2002).

Endotel pembuluh darah sangat responsif terhadap keadaan metabolik yang berlangsung pada tubuh. Jadi apabila terdapat rangsangan abnormal yang

terus menerus, maka dapat menyebabkan disfungsi endotel (Lawrence, 2006). Perubahan fisiologis endotel merupakan perkembangan awal dari aterosklerosis yang berkembang dari progresifitas plak. Tanda terjadi disfungsi endotel dapat berupa penurunan bioavailabilitas vasodilator, terutama *nitric oxide* (NO), yang diikuti dengan peningkatan dari *endothelium-derived contracting factor*. Ketidakseimbangan inilah yang akhirnya menyebabkan gangguan endotel (disfungsi endotel) (Bonetti *et al*, 2003). Disfungsi endotel dapat disebabkan beberapa hal antara lain, sitokin, produk bakteri, stres hemodinamik, produk lipid, dan injuri lainnya (Robbins, 2003). Disfungsi endotel memiliki peranan yang penting dalam perkembangan penyakit kardiovaskuler. Endotel yang rusak bisa disebabkan banyak hal dan rusaknya endotel akan menyebabkan proses aterosklerosis terjadi (Lampka *et al.*, 2010). Salah satu penyebab yang ikut dalam proses disfungsi endotel yang menyebabkan terjadinya progresifitas aterosklerosis adalah stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan suatu keadaan yang tidak seimbang antara produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan kemampuan biologis tubuh untuk mendetoksifikasi molekul reaktif tersebut maupun memperbaiki kerusakan yang diakibatkan oleh banyaknya jumlah ROS yang dihasilkan (Göran, 2009).

Proses terjadinya aterosklerosis ditandai dengan terbentuknya oksidasi lipoprotein jenis LDL (*Low Density Lipoprotein*). Oksidasi LDL terbentuk dengan diperantarai oleh enzim-enzim seperti *NADPH oxidase*, *myeloperoxidase*, *cytochrome P450*, *mitochondrial electron transportchain*, *peroxynitrite*, *xanthine oxidase*, *caeruloplasmin*, *lipoxigenase*, ROS yang dihasilkan oleh makrofag, sel otot polos, dan sel endotel di dalam lesi aterosklerosis (Anitra *et al.*, 2000). LDL akan mengalami proses peroksidasi lipid karena enzim-enzim tersebut.

Peroksidasi lipid ini akan berubah menjadi *lipid hydroperoxide*. Lipid hydroperoxide ini akan melalui proses degradasi menjadi fragmen-fragmen seperti *malondialdehyde* (MDA). MDA pada tahap selanjutnya akan berinteraksi dengan derivat lisin dari degradasi Apolipoprotein B (ApoB), yang merupakan komponen protein utama dari LDL. Interaksi inilah yang membentuk *epitope* pada ApoB yang dapat dikenali oleh *scavenger receptors* (SR) makrofag dan sel-sel imun lainnya (Tsimikas *et al.*, 2005).

Ada beberapa cara untuk proses uptake OxLDL antara lain, melalui *scavenger receptor* (SR), makropinocytosis, kompleks OxLDL-Ig dan reseptor Fc (FcR), serta aggregated LDL dan LDLR. Uptake OxLDL oleh makrofag melalui SR (CD-36) paling banyak terjadi. OxLDL diproses menuju lisosom dalam bentuk *cholesteryl ester* (CE), dan kemudian CE dihidrolisis menjadi *free cholesterol* (FC). FC akan dibawa oleh ABCA 1 dari sel Apolipoprotein A1 (Apo A1) yakni aseptor dari *High Density Lipoprotein* (HDL). Ketika jumlah acceptor sedikit dan jumlah FC meningkat, kelebihan FC akan diubah lagi menjadi CE oleh *Acyl Coenzyme Aracylcholesterol Trasferase* (ACAT), dan menjadi lipid droplet di dalam makrofag yang nantinya berkembang (Su, 2009; Kearney, 2000).

Aterosklerosis akan menginduksi respon imun yang disebabkan oleh disfungsi endotel akibat dari produk lipid, sitokin inflamasi, stres hemodinamik, dan injuri lainnya. Disfungsi endotel akan berakibat pada meningkatnya dari ekspresi *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1), *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), *Interleukin-8* (IL-8) yang terdapat pada permukaan endotel pembuluh darah. Hal ini akan menyebabkan migrasi dari sel-sel monosit dan leukosit ke dalam intima. Kemudian monosit ini akan mengalami diferensiasi menjadi makrofag dan akan

terus berkembang menjadi sel foam. Sel Limfosit T sendiri akan berperan sebagai pengenalan protein antigen, yang kemudian akan mempresentasikannya. (Ludewig *et al.*, 2004). Sedangkan sel limfosit B merupakan inhibitor proses pembentukan plak aterosklerosis. Peran dari natural antibodi yang dihasilkan oleh sel B antara lain, untuk mengikat fosfolipid yang teroksidasi pada OxLDL atau sel apoptosis dan menetralkan *proinflammatory properties* dan menghambat uptake OxLDL oleh makrofag sehingga menghambat pembentukan sel foam serta membentuk imun kompleks yang akan mengalami eliminasi melalui FcR atau aktivasi komplemen (Ludewig *et al.*, 2004; Oskjoki, 2006; Bhatia *et al.*, 2007).

2.1.5 Gejala Klinis Aterosklerosis

Gejala klinis aterosklerosis tidak akan muncul pada stadium awal. Aterosklerosis dikenal dengan "*silent killer*" karena banyak penderita, baru menyadarinya ketika komplikasinya muncul. Tanda-tanda dan gejalanya berkembang secara perlahan dan muncul apabila arteri sudah tidak dapat menyuplai oksigen dan nutrisi bagi tubuh. Gejala klinisnya bervariasi, berbeda tiap orangnya. Gejala yang muncul juga berbanding lurus dengan penambahan usia. Aterosklerosis merupakan penyakit sistemik namun dapat menyerah secara parah pada suatu organ tergantung pada penderita masing-masing (Mayo Clinic, 2005). Gejala pada aterosklerosis tergantung pada tingkat keparahannya. Gejala klinis muncul biasanya setelah muncul komplikasinya dan muncul sesuai pada arteri yang mengalaminya. Apabila arteri yang terkena di jantung, gejalanya bisa meliputi nyeri dada dan kesulitan bernafas atau nafas cepat. Apabila arteri pada otak meliputi rasa berat pada otot-otot wajah, gangguan bicara, dan mati rasa

mendadak pada lengan dan kaki. Apabila arteri yang mengalami gangguan arteri ekstremitas, gejalanya meliputi nyeri pada kaki dan lengan (Klasco, 2011).

2.1.6 Metode Diagnosis Aterosklerosis

Anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang dilakukan dalam melakukan diagnosis aterosklerosis. Anamnesis dilakukan untuk mengetahui keadaan pasien terutama faktor resiko yang dimiliki pasien. Pemeriksaan fisik dapat dilakukan dengan mendengarkan, suara bising jantung yang dapat ditemukan pada penderita aterosklerosis. Suara yang ditemukan dengan auskultasi dapat mengindikasikan sedikitnya aliran darah disebabkan adanya pembentukan plak aterosklerosis. (NHLBI, 2011).

Untuk pemeriksaan penunjang diagnosis aterosklerosis yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan darah lengkap, elektrokardiogram (EKG), dan radiologi. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan untuk mengetahui kandungan lemak, kolesterol, gula, dan protein yang abnormal yang biasa terjadi pada penderita aterosklerosis. Pemeriksaan EKG dilakukan untuk melihat detak dan irama jantung, serta untuk melihat kekuatan dan periode sinyal elektrik yang terdapat pada jantung. Sedangkan pemeriksaan radiologis yang dapat dilakukan untuk melihat kondisi pembuluh darah adalah foto thorax, ekokardiografi, *Computed Tomography Scan* (CT-scan), dan angiografi (NHLBI, 2011).

2.1.7 Terapi Aterosklerosis

Penatalaksanaan aterosklerosis, dimulai dengan perubahan gaya hidup untuk menurunkan faktor resiko yang bisa dihilangkan atau dikurangi. Perubahan gaya hidup bisa dimulai dengan mengurangi berat badan apabila *over weight*, olahraga aerobik yang rutin, diet sehat dan makan makanan yang bergizi seperti

diet tinggi buah dan sayur setiap hari serta diet rendah lemak dan kolesterol yang baik untuk tubuh (Klasco, 2011).

Penatalaksanaan aterosklerosis selanjutnya disesuaikan dengan kebutuhannya, yaitu bisa dengan obat-obatan dan operasi bedah. Obat-obatan yang bisa diberikan adalah obat-obatan dengan efek antiplatelet, seperti aspirin dan clopidogrel. Obat ini efektif menghadapi aterosklerosis karena mencegah pembentukan bekuan darah. Sedangkan bedah dapat dilakukan untuk mencegah komplikasi aterosklerosis yang lebih berat. Contoh terapi bedah yang bisa dilakukan meliputi pembenahan aneurisma aorta abdominalis, angioplasti dan *stent placement*, pembedahan arteri karotis, pembedahan *coronary artery bypass*, dan pembedahan jantung invasif minimalis (Klasco, 2011).

2.1.8 Hubungan aterosklerosis dan Obesitas

Obesitas merupakan keadaan tubuh dengan timbunan triasilgliserol (TG) yang berlebihan pada jaringan lemak akibat dari asupan energi yang berlebihan. Akumulasi lemak pada perut khususnya lemak visceral (*Abdominal Visceral Fat*) memiliki hubungan yang erat dengan faktor risiko sindrom metabolik (Pou *et al.*, 2009). Obesitas merupakan salah satu faktor penting terjadinya peningkatannya penyakit jantung koroner (PJK). Peningkatan berat badan dengan indeks masa tubuh lebih dari 30 kg/m² akan meningkatkan resiko terjadinya PJK 4 kali lipat (Han *at el.*, 1995 ; Rossner, 2002). Dahulu hanya dipahami bahwa obesitas dipercayai sebagai faktor risiko dari PJK. Namun dengan perkembangan ilmu pengetahuan ternyata distribusi lemak pada obesitas juga memiliki pengaruh penting pada PJK. Obesitas sentral/visceral/*upper body obesity* sangat berhubungan dengan aterosklerosis dan sindrom metabolik dibandingkan dengan obesitas ginoid/*lower body obesity* (Despress *et al.*, 2001).

2.2 Bakteri *Porphyromonas gingivalis*

2.2.1 Taksonomi dan Morfologi Bakteri *Porphyromonas gingivalis*

Berikut ini merupakan klasifikasi dari bakteri *Porphyromonas gingivalis*

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

P. gingivalis termasuk kedalam bakteri basil gram negatif non motil yang merupakan agen etiologi utama dalam inisiasi dan perkembangan penyakit periodontal kronis. *P. gingivalis* merupakan anggota dari kelompok bakterioides berpigmen hitam yang menggambarkan 37-63% dari pasien *localized juvenile periodontitis*, dan organisme predominan pada *generalized juvenile periodontitis*. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *P. gingivalis* terdeteksi pada plak aterosklerosis yang menunjukkan hubungan antara penyakit periodontitis dengan aterosklerosis (Yamaguchi *et al.*, 2010; Dumitrescu, 2010).

2.2.2 Faktor Virulensi Bakteri *Porphyromonas gingivalis*

P. gingivalis mempunyai beberapa faktor virulensi yang berpengaruh terhadap patogenesis dari penyakit periodontal, seperti *gingipain*, fimbriae, proteases, hemagglutins, dan lipopolisakarida (LPS). Adhesi dan kolonisasi dari bakteri pada sel host dimediasi oleh fimbriae. *P. gingivalis* memiliki 2 jenis fimbriae pada permukaan selnya. Fimbriae pertama merupakan fimbriae major dan panjang atau *FimA*, sedangkan fimbriae yang kedua adalah fimbriae minor,

lebih pendek atau *Mfa1* fimbriae. *FimA* dapat berikatan dengan sel epitel, sel endotel, dan monosit darah perifer, yang menyebabkan pengeluaran sitokin seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 dan tumor necrosis factor- α (TNF- α) (Dumitrescu, 2010; Nassar *et al.*, 2001). *Gingipain* merupakan proteinase yang terekspresikan pada dinding sel *P. gingivalis*. *Gingipain* bersifat larut lemak dan dapat berasosiasi dengan sel, yang diproduksi dari 3 gen yaitu *rgpA*, *rgpB*, dan *kgp* (Lys-gingipain, *gingipainK*) memotong rantai polipeptida secara khusus setelah residu dari lisin. Produk dari gen *rgpA* dan *rgpB* adalah proteinase spesifik dari residu arginin (Dumitrescu, 2010). *Gingipain* pada *P. gingivalis* dapat dikenali oleh IgM alami dan berbagi molekul identitas dengan epitop pada MDA-LDL. Temuan ini menunjukkan peran antibodi alami dalam patogenesis dari 2 penyakit inflamasi yang terkait yaitu adalah aterosklerosis dan periodontis (Turunen *et al.*, 2012). Penelitian oleh Zhou *et al.*, (2001) menunjukkan bahwa induksi antibodi terhadap MDA-LDL mampu mengurangi terjadinya pembentukan lesi aterosklerosis dan menurunkan kadar kolesterol serum. Antibodi IgG terhadap MDA-LDL juga mampu berikatan secara spesifik dengan MDA-LDL dan meningkatkan eliminasi MDA-LDL tersebut (Amir *et al.*, 2012).

2.3 Prinsip Vaksinasi

Vaksin memiliki pengertian sebagai keseluruhan atau sebagian dari mikroorganisme yang digunakan untuk mencegah timbulnya penyakit infeksi. Vaksin dapat dibuat dengan beberapa bahan misalnya dengan menggunakan mikroorganisme yang inaktif, kapsul polisakarida terkonjugasi oleh protein karier, mikroorganisme yang dilemahkan, atau toxoid. Vaksin bekerja dengan menginduksi imunitas melalui jalur stimulasi dari pembentukan antibodi, imunitas seluler, maupun kombinasi dari stimulasi keduanya. Sebagian besar vaksin

menginduksi perlindungan dimediasi secara primer oleh limfosit B, yang dapat menghasilkan antibodi. Antibodi yang dihasilkan akan bekerja menginaktivasi toksin, menetralkan virus dan mencegah penempelan ke reseptor seluler, memfasilitasi fagositosis dan pembunuhan bakteri, berinteraksi oleh komplemen untuk melisiskan bakteri, dan mencegah adhesi bakteri ke permukaan mukosa (Kliegman *et al.*, 2007).

Respon limfosit B sebagian besar membutuhkan bantuan dari limfosit T, CD-4 sel helper. Limfosit T akan berperan dalam menginduksi antibodi, dimulai dari IgM secara primer sampai IgG yang akan persisten dalam waktu lama, dan akan menginduksi memori. Vaksin limfosit T dependen dapat menginduksi respon imun secara baik. Secara kontras, antigen polisakarida dapat menginduksi limfosit B tanpa bantuan dari limfosit T. Vaksin limfosit T independent tersebut hanya menghasilkan respon imun yang lemah terutama pada anak-anak < 12 tahun, imunitas jangka pendek, dan tidak adanya dari respon *booster* pada paparan ulangan antigen. Untuk mengatasi masalah tersebut, biasanya polisakarida harus dikonjugasi, atau digabungkan secara kovalen kepada protein karier, sehingga dapat mengubah vaksin tersebut menjadi vaksin limfosit T dependen. Vaksin yang terkonjugasi dengan karier protein dapat menginduksi antibodi lebih banyak, sehingga sel memori dapat memberikan respon *booster* pada paparan ulangan antigen, dan dapat memberikan imunitas jangka panjang. Sedangkan adjuvan digunakan dalam berbagai vaksin untuk menambah respon imun (Kliegman *et al.*, 2007).