

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan adanya pengaruh dari periodontitis yang bermanifestasi pada kelainan sistemik, dalam hal ini penelitian ini akan membuktikan bahwa periodontitis dapat meningkatkan kadar kolesterol total dalam darah tikus sehingga akan meningkatkan prevalensi terjadinya kelainan kardiovaskular seperti arteroseklerosis. Pada penelitian periodontitis dibuat dengan menggunakan Lipopolisakarida (LPS) dari bakteri *p.gingivalis*. Pada penelitian ini digunakan 32 tikus wistar jantan dengan berat masing – masing 200 gram sebagai sample, tikus ini kemudian dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu kelompok negatif yang tidak dilakukan perlakuan apapun, kelompok perlakuan 1 yaitu tikus yang akan diinduksi oleh LPS dari bakteri *p.gingivalis* selama 28 hari, kelompok perlakuan ke 2 merupakan tikus yang diinduksi LPS selama 60 hari. Induksi dari LPS ini dilakukan 3 kali dalam seminggu secara intra sulkus pada bagian labial dari gigi insisivus rahang bawah tikus.

Hasil analisa data dengan menggunakan Oneway-Anova dan diteruskan dengan uji analisa post hoc multiple comparison menunjukkan terdapat peningkatan kadar kolesterol total tikus wistar yang signifikan pada kelompok perlakuan 1 maupun kelompok perlakuan 2, hal ini selaras dengan pendapat beberapa ahli bahwa infeksi kronis dari LPS dapat memicu terjadinya periodontitis yang akan berpengaruh pada kadar kolesterol total pada tikus wistar. Periodontitis menyebabkan terjadi kerusakan jaringan dan penurunan tinggi tulang alveolar. Kerusakan jaringan dan tulang alveolar ini merupakan respon dari *host* terhadap bakteri yang menyerang jaringan. Proses

perusakan jaringan ini diawali oleh bakteri yang menghasilkan suatu produk bakteri dan enzim seperti hyalurodinase, kolagenase dan protease. Produk dari bakteri ini dapat merusak kolagen dan membran sel yang berfungsi untuk memproduksi nutrisi bagi pertumbuhan bakteri. Enzim yang diproduksi oleh *P.gingivalis* merupakan faktor virulensi dan dipercaya berperan penting dalam degradasi komponen jaringan sehingga menyebabkan serangan ke jaringan host. *P.gingivalis* memiliki beberapa faktor virulensi seperti membrane sitoplasmik, peptidoglikan, protein membran luar, LPS, dan kapsul pada permukaan sel. Induksi LPS dari bakteri akan menyebabkan respon *host* pada jaringan gingiva yang mengganggu dan menyebabkan respon inflamasi pada jaringan (Lewis, 2010). Beberapa faktor *host* melepaskan sel inflamasi yang dapat menginduksi resorpsi tulang secara *in vitro* dan memainkan peran penting pada penyakit periodontal. Bakteri dan produk – produknya seperti LPS atau enzim yang mampu berdifusi melalui *junctional epithellium* dan memacu secara langsung populasi untuk mensekresi enzim – enzim degradatif atau dengan menimbulkan respon imun, sehingga terjadi pelepasan mediator inflamasi dan peningkatan produksi sitokin inflamasi dengan kadar tinggi sehingga terjadi dekstruksi jaringan ikat, ligamen periodontal dan resorpsi tulang alveolar. Dekstruksi jaringan periodontal yang terjadi pada penyakit periodontal disebabkan oleh sistem imun tubuh sebagai respon terhadap bakteri dan produknya. Sistem imun tubuh menstimulasi proses inflamasi pada *host* dengan melepaskan berbagai mediator inflamasi antara lain interleukin IL-1 $\alpha$ , IL- $\beta$ , IL-6, TNF  $\alpha$  dan PGE<sub>2</sub> yang secara langsung maupun tidak langsung berperan dalam dekstruksi tulang. Komponen sistem imun lain yang berperan penting dalam melawan penyakit periodontal adalah limfosit, fagosit dan sistem komplemen

(Caranza,2012).Infeksi periodontal akan menyebabkan respon inflamasi dan meningkatkan jumlah sel makrofag dalam aliran darah akibat adanya kondisi bakterimia akibat menyebarnya bakteri periodontitis dalam aliran darah sehingga memicu bakteri periodontitis dan menginduksi terjadinya respon inflamasi (Beck et al, 1996).

Pada penyakit periodontal yang dapat menyebabkan paparan bakteri , endotoksin serta LPS yang berulang , paparan ini akan menyebabkan LPS yang berada pada dental plak berdifusi ke sirkulasi sistemik dan akan mengaktifkan berbagai respon sistemik , salah satunya adalah adanya pengaktifan dari respon antibodi, adanya pengaktifan dari respon antibodi ini akan menyebabkan respon inflamasi terganggu , terjadi hiperkoagulasi yang terjadi karena tingginya kadar sitokin. Derivat sitokin yang aktif ini seperti monosit, TNF  $\alpha$ , IL-1 ,IL-6 dan IL -8 akan mempengaruhi metabolisme lipid. Derivat sitokin tersebut memiliki efek yang kuat terhadap sintesis protein hepatic seperti peningkatan sintesis fibrinogen, katabolisme jaringan dan metabolisme lemak. Dengan adanya TNF  $\alpha$ , IL-1 akan menghambat produksi dari lipoprotein lipase sehingga menyebabkan metabolisme lipid terganggu sehingga terjadi peningkatan kadar kolesterol total dan LDL (R.M.sandy,2014).

Saat makrofag memfagosit bakteri periodontitis akan terjadi suatu mekanisme pencernaan bakteri didalam organel makrofag yang disebut lisosom, pada saat bakteri dicerna terjadi peningkatan konsumsi oksigen dan produksi metabolit oksigen dan yang akan merangsang suatu pembakaran oksidatif. Pembentukan metabolit oksigen dikatalisasi oleh enzim NADPH oksidase yang mengubah oksigen menjadi ion



superoksida. Ion superokasida diubah menjadi hidrogen peroksida melalui dismutase spontan. Hidrogen peroksida digunakan sebagai pembunuh bakteri, namun jumlah hidrogen peroksida yang dihasilkan tidak cukup efektif untuk membunuh bakteri sehingga *granula azurofilik* mengubah hidrogen peroksida menjadi radikal hipoklorat (HOCl) (Beck et al, 2005) sehingga, respon inflamasi terhadap infeksi bakteri menyebabkan pembentukan radikal dalam jumlah besar.

Pembentukan radikal diikuti oleh banyaknya radikal bebas yang menyebar ke aliran darah, radikal bebas yang sejatinya berfungsi membunuh bakteri juga dapat berikatan dengan sisa metabolisme lipoprotein yang beredar di darah. Lipoprotein yang berikatan dengan radikal bebas akan termodifikasi, dan akan ikut difagosit oleh makrofag sehingga menghasilkan sel busa (*foam cell*) yang menjadi awal pembentukan lesi atheroma (Robbins et al, 2007) (Li X et al, 2000). Produk dari bakteri berupa LPS dapat berpengaruh pada endotel dan akan menyebabkan kerusakan pembuluh darah secara langsung, hal ini juga berpengaruh pada metabolisme lipid, monosit dan makrofag (Robbins et al, 2007). Kadar *monosit* yang meningkat dapat menghasilkan radikal bebas yang mempengaruhi peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL, yang disebabkan oleh adanya radikal bebas yang mengikat lipoprotein baik itu LDL maupun HDL. Respon radang memicu tubuh untuk meningkatkan metabolisme lipid sehingga kadar lipoprotein dalam darah meningkat. Periodontitis mengaktifkan mediator inflamasi *TNF- $\alpha$*  dan *IL-1 $\beta$* , aktivasi mediator inflamasi ini menyebabkan perubahan metabolisme lipid dalam tubuh diantaranya pada hati, otot serta jaringan adiposa. Di hati terjadi peningkatan biosintesis kolesterol, biosintesis asam lemak, sekresi VLDL (*very low density lipoprotein*) dan LDL,

sementara itu oksidasi asam lemak dan eksresi kolesterol menurun. Peningkatan lipolisis trigliserid dan penurunan aktifitas lipase lipoprotein,serangkaian pengaruh mediator inflamasi di atas diduga mengakibatkan peningkatan kadar LDL dalam darah (Susanto et al, 2010).

Pemfagositan bakteri oleh makrofag akan menghasilkan suatu radikal bebas yang dapat menyerang molekul lipoprotein dalam darah sehingga berubah menjadi lipoprotein termodifikasi, hal ini memicu peningkatan ekspresi reseptor *scavenger* pada monosit yang berperan menangkap lipoprotein termodifikasi sehingga menyebabkan monosit berubah menjadi sel busa (*foam cell*) sebagai tanda awal PJK. Modifikasi oksidatif ini juga dapat terjadi pada HDL, apabila HDL termodifikasi maka jumlah HDL fungsional yang sejatinya berperan sebagai pengangkut kolesterol kembali ke hati akan menurun (Robbins et al, 2007) . Kadar LDL yang tinggi menyebabkan keadaan hiperkolesteorolimia, hal ini juga berpengaruh pada kadar kolesterol total yang akan meningkat, karena peningkatan kadar HDL dan penurunan rasio HDL dibanding LDL (Hema, 2007)

Pada tikus hiperkolesterol terjadi karena adanya peningkatan sistesis kolesterol hepatic, penurunan pembersihan LDL , konversi dari kolesterol empedu dan sekresi kolesterol yang masuk ke dalam empedu sehingga akan terjadi peningkatan pada pengiriman kolesterol ke sistem imun. Infeksi dan inflamasi akan menginduksi Acute Phase Respon (APR) yang akan menyebabkan berbagai perubahan pada lemak dan metabolisme lemak. Plasma trigliserida meningkat karena adanya peningkatan sekresi VLDL sebagai hasil dari lipolilis jaringan adiposa,peningkatan de novo hepatic dan supresi dari oksidasi asam lemak. Mekanisme molekular terjadi

karena adanya penurunan berbagai protein di APR yang akan mempengaruhi koordinasi dan penurunan dari berbagai reseptor neural hormon. APR akan menginduksi perubahan respon host terhadap bakteri, virus dan parasit sehingga akan menyebabkan perubahan pada struktur dan fungsi lipoprotein yang akan berkontribusi menyebabkan aterosclerosis. (Weerapan, 2012)

Berdasarkan fakta dan berbagai kajian teori maka dapat disimpulkan bahwa hipotesis yang menyatakan bahwa lama paparan lipopolisakarida (LPS) *porphyromonas gingivalis* sebagai induksi periodontitis dapat meningkatkan kadar kolesterol total pada tikus wistar jantan (*Rattus Novergicus*) terbukti.

Berdasarkan uji korelasi dan regresi di dapatkan hasil bahwa nilai  $R$  adalah 0,269 yang berarti bahwa 26,9 % kadar kolesterol total dipengaruhi oleh lama paparan induksi LPS *p.gingivalis* sedangkan 73,1 % kadar kolesterol total dipengaruhi oleh berbagai variable lain yang tidak diteliti dalam penelitian ini. Peningkatan kolesterol total juga disebabkan karena adanya gaya hidup yang buruk, asupan lemak jenuh yang tinggi, obesitas serta merokok. Penambahan jumlah sampel diharapkan dapat semakin memperjelas pengaruh lama paparan LPS terhadap peningkatan kadar kolesterol total, selain itu dari hasil analisis data statistik juga didapatkan hasil korelasi dengan arah positif yang mengartikan bahwa lama paparan LPS dapat meningkatkan kadar kolesterol total sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai penambahan lama paparan LPS untuk melihat peningkatan kadar kolesterol total.