

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Periodontitis

2.1.1 Definisi

Periodontitis merupakan suatu inflamasi jaringan periodontal yang ditandai dengan migrasi epitel jungsional kearah apikal. Periodontitis biasanya disebabkan oleh plak yang berasal dari lapisan biofilm yang tipis yang mengandung bakteri, produksi bakteri dan makanan. Lapisan ini melekat pada permukaan gigi dan berwarna putih atau putih kekuningan. Plak yang menyebabkan periodontitis adalah plak yang berada tepat diatas garis gusi. Bakteri dan produknya dapat menyebar ke bawah gusi sehingga terjadi proses peradangan dan terjadilah periodontitis. Periodontitis juga dapat mengakibatkan hilangnya tulang alveolar di sekitar gigi, jika tidak segera dilakukan terapi dapat menyebabkan tulang tersebut menjadi tidak stabil selanjutnya akan terjadi kehilangan gigi. Periodontitis ini sering disebabkan oleh bakteri yang tumbuh di sekitar gigi (Lulu, 2012).

2.1.2 Etiologi

Awal periodontitis pada seorang individu diduga karena adanya gen polimorf yang menyebabkan perubahan pada aktivitas sitokin, substansi yang mengatur aktivitas sistem imun dalam mempertahankan suatu sel. Perubahan ini menyebabkan destruksi pada tulang dan jaringan ikat, yang biasanya terjadi sangat lambat dan sebagian besar asimtomatik, sehingga efek pada gigi berupa hilangnya perlekatan dengan tulang terjadi pada usia sekitar 30-50 tahun. Elemen genetik tersebut yang

bisa menjelaskan mengapa periodontitis kronis seringkali mengenai anggota keluarga yang sama (Bashyar et al., 2012).

Mikroorganisme yang terdapat pada plak gigi merupakan etiologi utama dari periodontitis, namun adanya keterlibatan faktor sistemik juga berpengaruh terhadap terjadinya periodontitis. Mikroorganisme utama yang dapat menyebabkan periodontitis adalah *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* dan *Aggregobacter actinomycetecomitans*, namun mikroorganisme lain juga dapat memicu periodontitis seperti *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum* dan *A. israelii*, meskipun penumpukan plak bakteri merupakan penyebab utama terjadinya penyakit periodontal namun berbagai faktor juga dapat memicu terjadinya periodontitis, faktor tersebut meliputi interaksi antara mikroorganisme pada jaringan periodontal dan kapasitas daya tahan tubuh (Caranza, 2006).

Faktor lokal yang berkaitan dengan penyakit periodontal meliputi plak gigi, kalkulus, impaksi makanan, kebiasaan bernafas melalui mulut, trauma oklusi serta *iatrogenic dentistry* yang merupakan iritasi yang ditimbulkan karena pekerjaan dokter gigi yang tidak hati-hati dan adekuat sewaktu melakukan perawatan pada gigi dan jaringan sekitarnya sehingga mengakibatkan kerusakan pada jaringan sekitar gigi. Faktor sistemik yang beresiko terhadap terjadinya periodontitis meliputi diabetes, perokok *cigarette* dan usia lanjut (Caranza, 2006).

Peran virulensi bakteri patogen belum cukup untuk menyebabkan tercetusnya periodontitis. Faktor-faktor virulensi bakteri merupakan antigen yang akan mengakibatkan limfosit dengan akibat dilepaskannya mediator-mediator limfokin seperti interleukin, interferon dan prostaglandin E2. Bahan IL-1 sebagai mediator

inflamasi berperan penting dalam regulasi imunologik, reaksi-reaksi inflamasi, resorpsi tulang dan dalam patogenesis penyakit periodontal destruktif (Caranza, 2006).

2.1.3 Patogenesis

Perkembangan awal dari periodontitis berupa inflamasi gingiva yang disebabkan oleh adanya perubahan respon bakteri. Perubahan bakteri ini akan mempengaruhi perubahan transisi dari normal gingiva menjadi patologik gingiva poket yang berhubungan dengan perbedaan proporsi dari dental plak. Gingiva yang sehat mengandung sedikit mikroorganisme. Mikroorganisme ini berupa bakteri yang berbentuk batang, lurus dan coccoid, meskipun mikrobiota didalam gingiva mengalami peningkatan, hal ini tidak dapat digunakan sebagai prediktor untuk kehilangan perlekatan atau kehilangan tulang karena keberadaan mikrobiota yang berdiri sendiri tidak dapat berkembang menjadi periodontitis (Caranza, 2006).

Konsep awal mengansumsikan bahwa setelah inisiasi awal bakteri jaringan periodontal akan mengalami dekstruksi. Mekanisme ini berhubungan dengan sitokin yang diproduksi secara normal oleh sel yang tidak mengalami inflamasi. Sel yang mengalami inflamasi akan menghasilkan *polimorfonuclear leukosit* (PMN), monosit dan sel lain yang menyebabkan terjadinya dekstruksi tulang (Caranza, 2006).

Terdapat dua mekanisme yang berhubungan dengan hilangnya kolagen pertama kolagenases dan berbagai enzim yang disekresikan oleh sel yang sehat dan terinflamasi seperti fibroblas, PMN dan makrofag yang kemudian akan menyebabkan terjadinya kerusakan kolagen karena enzim ini menurunkan produksi kolagen dan

memecah makromolekul matrik menjadi peptide kecil yang disebut *matrix metalloproteinase*. Kedua fibroblas memfagosit serabut kolagen melalui proses sitoplasmik pada ligamen sementum dan terjadi penurunan kadar kolagen serta matrik sementum. Sebagai hasil dari hilangnya serabut kolagen, junctional epitelium yang ada pada ujung akar akan mengalami proliferasi serta penebalan dari dinding sel (Caranza, 2006).

Sebagai hasil dari inflamasi, PMN bermigrasi menuju ujung korona dan menyebabkan peningkatan jumlah junctional epitelium. Ketika rerata jumlah dari PMN mencapai 60% atau lebih pada junctional epitelium akan terjadi hilangnya perlekatan pada permukaan gigi sehingga akan terjadi pergeseran ke apikal dan membuat goyangnya gigi pada penderita periodontitis tahap lanjut (Caranza, 2006).

2.1.4 Gambaran Klinis Dan Radiografis Penyakit Periodontal

Pada umumnya, penyakit periodontal diklasifikasikan menjadi gingivitis dan periodontitis.

Tanda dan gejala dari penyakit periodontal, antara lain:

1. Gingivitis:
 - Gingiva mudah berdarah saat menyikat gigi
 - Gingiva mengalami inflamasi dan peka jika disentuh.
 - Gingiva bengkak dan berwarna kemerahan
 - Kemungkinan napas berbau dan mulut terasa tidak enak.

2. Periodontitis

Periodontitis terbagi menjadi 3 tahap yaitu early periodontitis, moderate periodontitis dan advanced periodontitis.

a. Early periodontitis

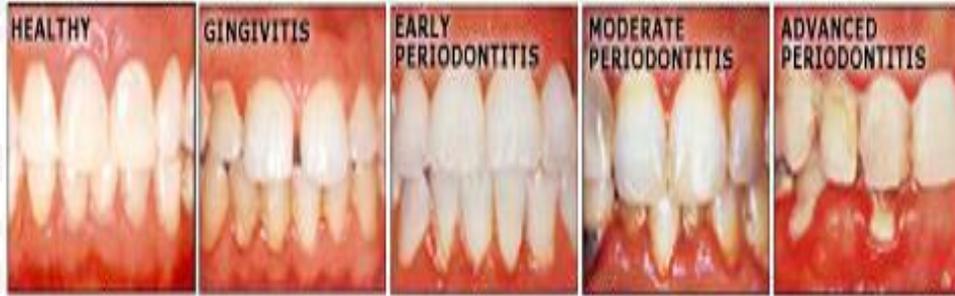
- Mulai terlepasnya gingiva dari permukaan gigi
- Perdarahan, pembengkakan dan inflamasi mulai terlihat
- Napas berbau, rasa tidak enak dalam mulut
- Hilangnya sedikit perlekatan tulang
- Terbentuk poket sedalam 3-4 mm antara gigi dan gingiva pada satu daerah atau lebih

b. Moderate periodontitis

- Abses pada gingiva mulai terbentuk
- Gigi terlihat lebih panjang akibat gingiva yang mulai mengalami resesi, gigi depan mulai bergeser dan terbentuk diastema
- Napas berbau, rasa tidak enak dalam mulut
- Poket antara gigi dan gingiva kira-kira sedalam 4-6 mm.

c. Advanced periodontitis

- Gigi goyang bahkan tanggal
- Napas berbau, rasa tidak enak dalam mulut yang menetap
- Akar gigi terbuka dan sensitif terhadap panas dan dingin
- Poket antara gigi dan gingiva mencapai kedalaman 6 mm



Gambar 2.1 Gambaran klinis penyakit periodontal dan perkembangandari tahap-tahap penyakit periodontal



Gambar 2.2 Gambaran klinis periodontitis (Adult Periodontitis/AP)



Gambar 2.3 Gambaran Ro Periodontitis apikalis kronis



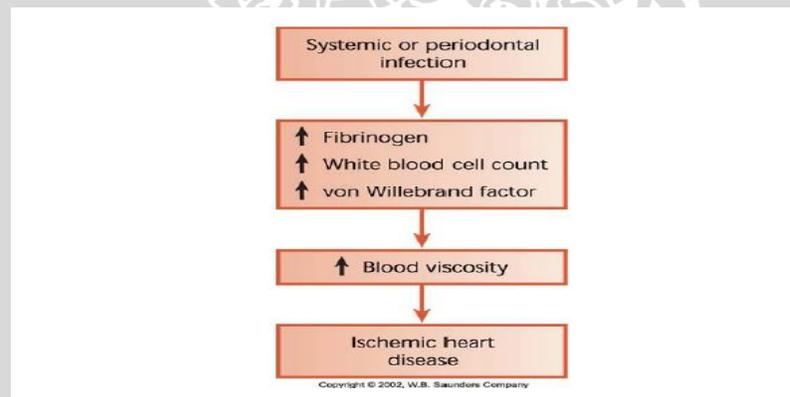
Gambar 2.4 Gambaran RO Agresive periodontitis

Gambaran radiografis penyakit periodontal tergantung pada tingkat keparahan penyakit dan sesuai dengan tahapan penyakit periodontal, yaitu pada tahap early periodontitis terlihat terjadi sedikit kerusakan tulang periodontal secara horizontal pada tahap moderate periodontitis terlihat terjadi kerusakan tulang periodontal secara horizontal dan angular, sedangkan pada tahap advanced periodontitis terlihat terjadi kerusakan tulang periodontal yang parah secara horizontal dan angular (Mohammad, 2011).

2.1.5 Pengaruh Infeksi Periodontal

Aktifitas rutin sehari-hari seperti pengunyahan dan prosedur kebersihan mulut dapat menyebabkan bakteriemi dari mikroorganisme mulut. Jaringan periodontal yang mengalami periodontitis bertindak sebagai *reservoir* endotoksin (LPS) dari bakteri Gram negatif. Endotoksin dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik selama fungsi pengunyahan dan menimbulkan dampak negatif pada jantung. Penderita periodontitis mempunyai konsentrasi endotoksin yang lebih besar dibandingkan dengan yang tanpa periodontitis. Infeksi periodontal berpotensi menjadi infeksi sistemik yang menyebabkan keadaan hiperkoagulasi dan peningkatan viskositas darah. Pasien dengan penyakit periodontal seringkali mengalami peningkatan jumlah fibrinogen dan sel darah putih. Individu dengan kesehatan mulut yang jelek secara signifikan terjadi peningkatan faktor koagulasi VIII *Von Willebrand Factor*, hal ini dapat meningkatkan resiko untuk pembentukan trombus. Infeksi periodontal dapat juga meningkatkan viskositas darah dan thrombogenesis, keadaan ini meningkatkan resiko untuk penyakit vaskular perifer dan sentral (Yanti, 2009).

Penyebab jantung iskemi berhubungan dengan proses aterogenesis dan trombogenesis. Bertambahnya kekentalan atau viskositas darah dapat meningkatkan terjadinya penyakit jantung iskemi dan stroke karena resiko terbentuknya thrombus. Fibrinogen adalah faktor yang penting dalam koagulasi darah, adanya peningkatan fibrinogen akan menyebabkan meningkatnya viskositas darah. Peningkatan plasma fibrinogen menjadi resiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular dan penyakit vaskular perifer. Kelainan jumlah sel darah putih diduga mempunyai peranan pada penyakit jantung dan stroke, sirkulasi lekosit dapat juga meningkatkan penyumbatan pembuluh darah, selain itu faktor koagulasi VIII *Von Willebrand Factor* dikaitkan dengan resiko penyakit jantung iskemi (Yanti, 2009).



Gambar 2.5 Pengaruh infeksi terhadap viskositas darah

2.2 Aterosklerosis

2.2.1 Definisi

Aterosklerosis berasal dari kata athero yang dalam bahasa Yunani (athera) suatu bentuk gabung yang menunjukkan degenerasi lemak atau hubungan dengan atheroma. Sklerosis dalam bahasa Yunani berarti indurasi dan pengerasan seperti pengerasan sebagian peradangan, pembentukan jaringan ikat meningkat atau

penyakit zat intersisial. Aterosklerosis adalah bentuk spesifik dari aterosklerosis. Kedua istilah tersebut dalam aplikasinya dapat saling menggantikan. Aterosklerosis merupakan pengerasan pembuluh darah arteri yang disebabkan karena penumpukkan simpanan lemak (plak) dan substansi lainnya. Aterosklerosis adalah kondisi suatu penebalan dinding arteri sebagai suatu hasil dari akumulasi bahan-bahan lemak seperti kolesterol (Mohammad, 2011).

Arteri adalah pembuluh darah yang membawa oksigen dan nutrisi dari jantung ke anggota, tubuh yang lain. Arteri yang sehat ditandai dengan dinding fleksibel, kuat dan elastis. Lapisan permukaan dalamnya licin sehingga darah dapat mengalir tanpa batasan, tetapi suatu waktu terlalu banyak tekanan pada arteri dapat menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi tebal dan kaku, akhirnya akan membatasi darah yang mengalir ke organ dan jaringan. Proses ini disebut aterosklerosis atau pengerasan pembuluh arteri. Aterosklerosis dapat mempengaruhi arteri pada tubuh, termasuk arteri di jantung, otak, tangan, kaki, dan panggul. Akibatnya, penyakit yang berbeda dapat berkembang berdasarkan arteri yang terkena (Mohammad, 2011).

Aterosklerosis merupakan perubahan dinding arteri yang ditandai dengan akumulasi lipid ekstrasel, recruitment dan akumulasi lekosit, pembentukan sel busa, migrasi dan proliferasi miosit, deposit matriks ekstrasel, akibat pemicuan patomekanisme multifaktor yang bersifat kronik progresif, fokal atau difus, bermanifestasi akut maupun kronis, serta menimbulkan penebalan dan kekakuan arteri. Aterosklerosis disebabkan oleh faktor genetik serta intensitas dan lama paparan faktor lingkungan (hemodinamik, metabolik, kimiawi eksogen, infeksi virus

dan bakteri, faktor imunitas dan faktor mekanis), dan interaksi berbagai faktor tersebut (Mohammad, 2011).

2.2.2 Etiologi

Aterosklerosis disebabkan faktor genetik serta intensitas dan lama paparan faktor lingkungan (hemodinamik, metabolik, kimiawi eksogen, infeksi virus dan bakteri, faktor imunitas dan faktor mekanis) dan interaksi berbagai faktor. Aterogenesis dimulai ketika terjadi jejas pada endotel arteri, sehingga mengaktifasi atau menimbulkan disfungsi endotel. Paparan jejas pada endotel, memicu berbagai mekanisme molekuler dan seluler yang menginduksi dan mempromosi lesi aterosklerotik. Kadar kolesterol LDL yang tinggi merupakan penjejas utama endotel dan miosit. Kemampuan LDL-oks dalam memulai terjadinya aterosklerosis menunjukkan bahwa LDL-oks sangat mudah menimbulkan terbentuknya sel busa. Kolesterol HDL cenderung membawa kolesterol menjauhi arteri dan kembali ke hati, menyingkirkan kolesterol yang berlebihan di plak ateroma dan menghambat perkembangan plak ateroma. Hipertensi menginisiasi disfungsi endotel dalam proses aterogenesis. Stres oksidatif dapat mengaktifasi disfungsi endotel, serta menginduksi ekspresi molekul adesi, sehingga memacu migrasi monosit. Pola pemahaman ekspresi gen bisa membantu menjelaskan perbedaan kerentanan terhadap agen penyebab aterosklerosis.

Aterosklerosis bukan hanya merupakan akibat sederhana dari akumulasi lipid, namun juga akibat respon inflamasi, namun bila komponen inflamasi berbahaya bagi arteri secara selektif dapat dimodifikasi dengan mempertahankan keutuhan aspek protektifnya, maka dapat tercipta pandangan baru dalam diagnosis dan

manajemen penyakit pada 50 persen pasien kardiovaskuler yang tidak mengalami hiperkolesterolemia (Mohammad, 2011).

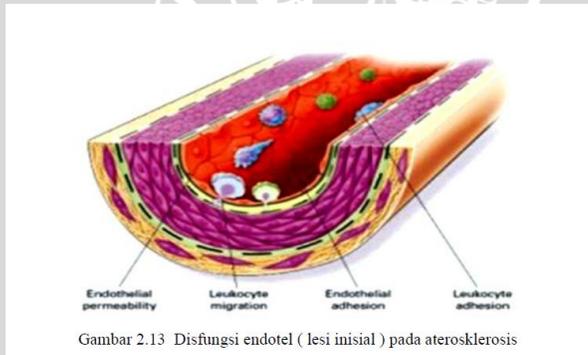
2.2.3 Klasifikasi

The American Heart Association Committee on Vascular Lesions menentukan klasifikasi baru perkembangan lesi aterosklerotik dengan mengkaitkan fase klinik evolusi plak dengan tipe lesi yang tampak secara patologis

- **Lesi aterosklerotik tipe I**

Lesi aterosklerotik tipe I atau lesi inisial memperlihatkan perubahan paling dini yang pertamakali bisa terdeteksi secara mikroskopik dan kimiawi. Secara seluler ditandai dengan penambahan sejumlah sel busa di tunika intima arteri dan penebalan adaptif tunika intima, terutama di regio yang mudah terkena.

Gambar 2.6 lesi aterosklerotik tipe I



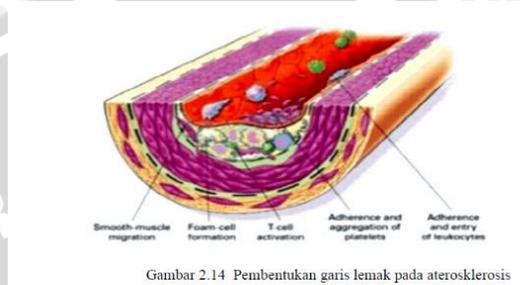
Gambar 2.13 Disfungsi endotel (lesi inisial) pada aterosklerosis

- **Lesi aterosklerotik tipe II**

Lesi tipe II (garis lemak) berupa garis-garis, bercak atau bintik berwarna kuning di permukaan intima arteri. Gambaran mikroskopis lesi aterosklerotik tipe II terdiri atas sel busa berlapis, miosit berisi butiran lemak, sejumlah besar makrofag tanpa butiran lemak, sel limfosit T dan sel mast di tunika intima, disertai butiran heterogen lipid

ekstrasel. Garis lemak mulanya terdiri atas makrofag, monosit, dan limfosit T yang mengandung sel busa yang bergabung dengan sejumlah sel miosit.

Gambar 2.7 lesi aterosklerosis tipe II



Gambar 2.14 Pembentukan garis lemak pada aterosklerosis

Sumber : Atherosclerosis and inflammatory disease. Ross R. New Engl J Med 1999 January 14 : volume 340 Number 2:115-26

- **Lesi aterosklerotik tipe III**

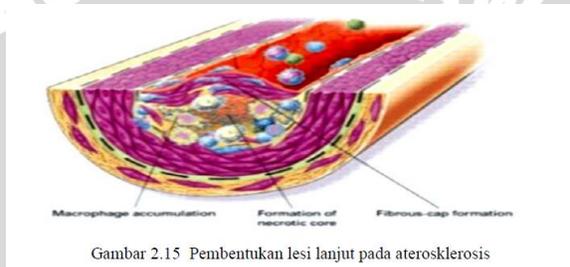
Lesi tipe III (intermedia, transisional, preateroma) merupakan jembatan morfologis dan kimiawi antara lesi tipe II dan lesi tipe lanjut. Gambaran histopatologinya khas, ditandai timbunan butiran dan partikel lipid ekstrasel yang identik dengan lesi tipe II, di sekitar lapisan miosit di era tertentu yang mengalami penebalan adaptif tunika intima. Timbunan lipid yang lebih banyak dan tebal terletak tepat di bawah lapisan makrofag dan sel busa, menggantikan matriks dan serabut proteoglikan intersel, serta mendorong dan memisahkan miosit

- **Lesi aterosklerotik tipe lanjut (IV, V dan VI)**

Lesi lanjut yang terbagi menjadi tipe IV, V dan VI, terdapat deposit lipid ekstrasel yang cukup besar untuk merusak intima, juga terjadi mekanisme trombotik yang lebih menonjol dalam mempercepat terjadinya aterosklerosis. Sedangkan pada stadium yang amat lanjut, deposit lipid memodifikasi tunika media dan adventitia di bawahnya. Lesi fase ini cenderung membentuk sumbat fibrosa yang memisahkan lesi

dengan lumen arteri. Sumbat fibrosa menutupi campuran lekosit, lipid dan debris yang membentuk inti nekrotik. Pinggiran lesi meluas akibat adesi dan masuknya lekosit yang terus berlangsung. Sumbat fibrosa terbentuk akibat meningkatnya aktivitas PDGF, TGF-, IL-1, TNF- dan osteopontin, serta berkurangnya degradasi jaringan ikat

Gambar 2.8 Lesi lanjut aterosklerosis



Sumber : Atherosclerosis and inflammatory disease. Ross R. New Engl J Med 1999 January 14 : volume 340 Number 2:115-26

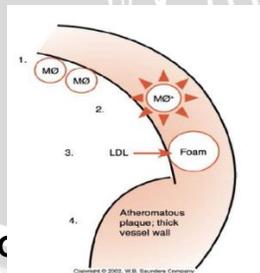
2.2.4 Patogenesis

Patogenesis aterosklerosis (aterogenesis) dimulai ketika terjadi jejas (akibat berbagai faktor risiko dalam berbagai intensitas dan lama paparan yang berbeda) pada endotel arteri, sehingga mengaktivasi atau menimbulkan disfungsi endotel. Paparan jejas pada endotel, memicu berbagai mekanisme yang menginduksi dan mempromosi lesi aterosklerotik, yaitu mekanisme 1) untuk menghasilkan efek sitopatik pada sel endotel dan miosit 2) pembentukan toksin yang bersirkulasi atau kompleks imun yang berdeposit pada dinding pembuluh darah 3) untuk menimbulkan respon inflamasi 4) untuk menginduksi perubahan prostaglandin serum

dan metabolisme lipid atau 5) untuk menimbulkan keadaan hiperkoagulan yang dapat meningkatkan risiko thrombosis (Mohammad ,2011)

2.2.5 Hubungan Periodontitis Dengan Aterosklerosis

Infeksi periodontal mempengaruhi terjadinya aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler, periodontitis dan aterosklerosis keduanya mempunyai faktor etiologi yang kompleks. Aterosklerosis adalah penebalan pembuluh darah arteri, terjadi pada lapisan dalam pembuluh darah, penebalan dibawah lapisan intima yang terdiri dari otot polos, kolagen dan serat elastik. Pembentukan aterosklerosis diawali dengan sirkulasi monosit menempel pada endotel, penempelan endotel ini diperantarai oleh beberapa molekul adhesi pada permukaan sel endotel, yaitu *intercellular adhesion molecule -1* (ICAM-1), *endotelial leucocyte adhesion molecule* (ECAM-1) dan *vaskular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1). Molekul adhesi ini diatur oleh sejumlah faktor yaitu produk bakteri LPS, prostaglandin dan sitokin. Setelah berikatan dengan endotel kemudian monosit berpenetrasi kelapisan lebih dalam dibawah lapisan intima, terjadi pembesaran monosit dan terbentuk *atheromatous plaque*.(Rusyanti, 2010)

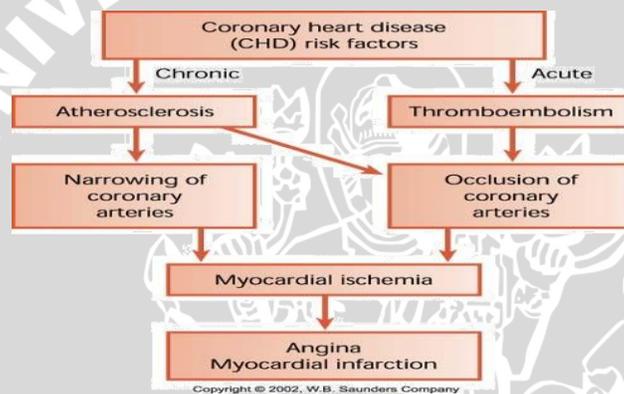


sis aterosklerosis

1. Monosit/makrofag menempel pada endotel
2. Monosit/makrofag berpenetrasi ke dalam arteri, menghasilkan sitokin dan faktor pertumbuhan

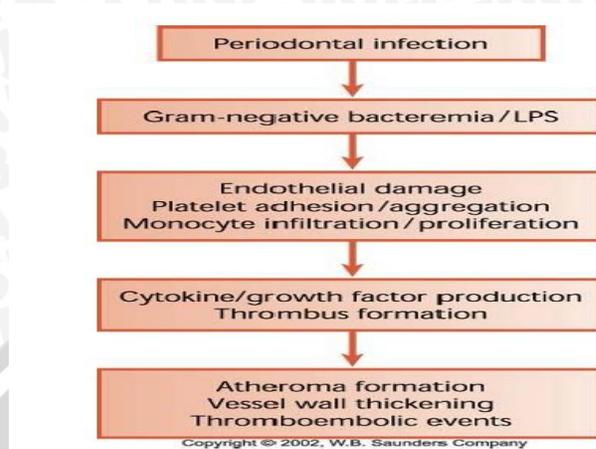
3. Pembesaran monosit
4. Proliferasi otot dan penebalan dinding pembuluh darah

Pembentukan *atheromatous plaque* dan penebalan dinding pembuluh darah menyebabkan penyempitan lumen pembuluh darah, akibatnya terjadi pengurangan aliran darah. Trombosis sering terjadi setelah pecahnya *plaque atheromatous*, terjadi pengaktifan platelet dan jalur koagulasi. Kumpulan platelet dan fibrin dapat menutupi pembuluh darah menyebabkan iskemi seperti angina atau myocardial infarction.



Gambar 2.10 Jalur akut dan kronis pada penyakit kardiovaskular

Penelitian pada hewan, bakteri gram negatif dan LPS menyebabkan infiltrasi sel-sel inflamasi ke dalam dinding arteri, proliferasi otot polos arteri dan koagulasi intravaskular. Perubahan ini identik dengan kejadian yang dapat diamati pada atheromatosis. Penyakit periodontal menyebabkan infeksi sistemik kronis, keadaan bakteremi mengawali respon tubuh dengan mempengaruhi koagulasi, endotel dan integritas dinding pembuluh darah, fungsi platelet, ini menyebabkan perubahan *atherogenic* dan terjadinya *thromboembolic* (Rusyanti, 2010).



Gambar 2.11 Pengaruh infeksi periodontal pada aterosklerosis

Penyakit kardiovaskuler dan periodontal merupakan suatu keadaan inflamasi yang umum pada manusia. Pada aterogenesis, inflamasi memainkan suatu peran terus menerus terhadap munculnya sel endothelial pada molekul adhesi dalam perkembangan lapisan lemak, pembentukan plak, dan terakhir robeknya plak. Infeksi seperti penyakit periodontal dinyatakan mengekalkan terjadinya inflamasi dalam aterosklerosis. Studi observasi terkini dan analisa meta terus memperlihatkan suatu peningkatan resiko ringan tetapi signifikan pada penyakit kardiovaskuler di antara orang yang terkena penyakit periodontal. Percobaan dengan model binatang lebih jauh menunjukkan bahwa infeksi periodontal dapat meningkatkan aterosklerosis dengan ada atau tidak adanya hiperskolesterolemia (De stevano et al 2007).

2.3 Lipopolisakarida

LPS adalah salah satu komponen membran bakteri Gram negatif yang merupakan penyebab patogenik sepsis. Lipopolisakarida merupakan endotoksin yang dihasilkan oleh bakteri Gram negative (Marianingsih, 2012). Dinding sel bakteri garam

negative mengandung LPS, outer mebran protein (OMP A), pore protein (PP), lipopeotein (LP), nutrient binding protein (BP) perioplasmik space (PPS), peptidoglikan (PG), carier protein (CP) dan citoplasmik membrane (CP). LPS terdiri dari tiga bagian yaitu lipid A, polisakarida inti dan polisakarida O (Hirst, 1988).

Bagian paling dalam dari LPS adalah lipid A yang menghubungkan LPS dan OMP, lipid A mengandung N-asetilglukosamin juga disakarida yang berikatan dengan asam lemak, seperti β -hidroksimiristat, kaproik dan asam laurat. Lipid A merupakan bagian LPS yang sangat toksin. Bagian LPS yang terletak di luar lipid A adalah polisakarida inti yang menghubungkan lipid A di bagian dalam dengan polisakarida O di bagian luar. Sifat antigenik ditemukan oleh lipopolisakarida terutama polisakarida O yang menonjol keluar sel (antigen O). Rantai O ini dimiliki oleh semua bakteri yang bersifat patogen. Adanya struktur ini menyebabkan bakteri lebih tahan terhadap fagositosis (Ika, 2001) .

Lay dan Hastowo (1992) menyatakan bahwa, lipopolisakarida mempunyai beberapa macam fungsi yaitu:

1. LPS berperan sebagai penahanan pertama jika terdapat bahan yang akan masuk dalam sel maka bahan tersebut harus melalui lapisan ini. Lapisan luar ini permeable bagi molekul yang kecil tetapi tidak permeable terhadap enzim atau molekul yang besar lainnya. Hal ini berarti bahwa LPS akan menahan enzim yang terletak di luar lapisan peptidoglikan sehingga tidak akan meninggalkan sel. Enzim tersebut terdapat dalam ruangan periplasma
2. Dalam ruangan periplasma terdapat protein pengikat yang bukan

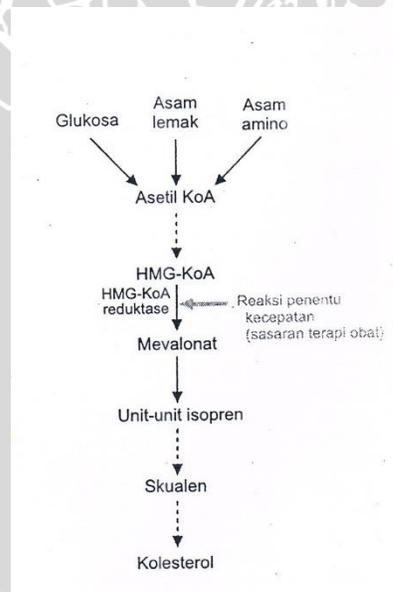
merupakan enzim akan tetapi memiliki sifat mengikat pada suatu zat tertentu. Protein pengikat ini kemudian membawa zat tersebut ke molekul pembawa yang terikat pada membran (*membran bound carier*). Sistem zat seperti ini menggunakan adenosine tri posphat (ATP) sebagai sumber energi. Protein pengikat tidak ditemukan pada bakteri gram positif, bakteri ini juga tidak memiliki lapisan LPS dan ruang periplasma.

3. LPS berperan sebagai penahan yang bersifat impermeable terhadap enzim yang berperan dalam pertumbuhan dinding sel. Enzim ini terletak dalam ruang periplasma, selain itu membran luar juga berfungsi dalam mencegah kerusakan sel terhadap enzim dan bhaan kimia yang merusak sel. Lisozim merusak bakteri gram positif, pada gram negative lapisan membrane luar ini akan mencegah kerusakan oleh karena enzim tidak dapat merusak membran luar
4. LPS bersifat toksik dan disebut endotoksik oleh karena merupakan bagian dari sel dan hanya akan dilepaskan saat lisis.

2.4 Metabolisme Lemak

Sejumlah senyawa kimia dalam makanan dan dalam tubuh digolongkan dalam lipid. Sebagian besar lemak yang terdapat di dalam tubuh akan masuk kedalam kategori asam lemak dan trigiserol ,gliserofosfolipid dan sfingolipid,eicosanoid,kolesterol ,garam empedu,hormon steroid serta vitamin yang larut lemak. Kolesterol berperan untuk menstabilkan lapis ganda (bilayer) fosfolipid pada membrane , selain itu kolesterol juga berfungsi sebagai prekursor garam

empedu serta prekursor hormon steroid yang memiliki banyak fungsi termasuk mengatur metabolisme, pertumbuhan dan reproduksi. Kolesterol diperoleh dari makanan atau disintesis melalui jalur yang terdapat pada hampir seluruh tubuh tetapi terutama di hati dan usus. Prekursor untuk sintesis kolesterol adalah asetil-Koa yang dapat dibentuk dari glukosa, asam lemak atau asam amino. Dua molekul asetil Koa akan bergabung dengan asetil Koa yang lainnya untuk membentuk hidrosimetilglutarin Koa (HMG-Koa). Reduksi HMG-Koa akan menghasilkan mevalonat. Reaksi ini akan dikatalisis oleh HMG-Koa reduktase yang berperan dalam menentukan kecepatan pembentukan kolesterol. Mevalonat menghasilkan unit isoprene yang akhirnya saling bergabung membentuk squalen. Siklisasi squalen menghasilkan sistem cincin steroid dan sejumlah reaksi selanjutnya akan membentuk kolesterol.



Gambar 2.12 Ringkasan Pembentukan Kolesterol

Kolesterol terkemas dalam kilomikron di usus dan dalam lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL) di hati. Kolesterol diangkut lewat darah dalam

partikel lipoprotein tersebut yang juga mengangkut trigliserida. Saat triasilgliserol pada lipoprotein darah dicerna oleh lipoprotein lipase, kilomikron diubah menjadi sisa kilomikron dan VLDL diubah menjadi lipoprotein berdensitas antara (IDL) dan selanjutnya akan menjadi lipoprotein berdensitas rendah (LDL). Produk ini kembali ke hati dengan reseptor di membrane sel kemudian melalui proses endositik produk tersebut dicerna oleh enzim lisosom. Hati menggunakan kolesterol daur ulang dan kolesterol sintesis untuk membentuk VLDL dan garam empedu (Dawn 2000,). Fungsi spesifik hati pada metabolisme lemak adalah sebagai penentu kecepatan beta oksidasi asam lemak dan pembentukan asam asetoasetat yang sangat tinggi, pembentukan lipoprotein, pembentukan kolesterol dan fosfolipid dalam jumlah besar dan sebagai berfungsi untuk mengubah karbohidrat dan protein dalam jumlah yang besar menjadi lemak.

Untuk memperoleh energi dari lemak netral, lemak dipecah menjadi asam lemak dan gliserol setelah itu asam lemak akan dipecah dengan beta oksidasi menjadi radikal dua karbon asetil yang membentuk asetil koenzim a (asetil KoA). Zat ini selanjutnya akan masuk kedalam siklus asam trikarboksilat dan dioksidasi untuk mendapatkan energi dalam jumlah yang besar. Beta oksidasi dapat berlangsung pada semua sel tubuh tetapi terjadi secara cepat dihati dibandingkan dengan sel lainnya dimana banyak permulaan oksidasi asam lemak dalam tubuh terjadi di hati, namun hati tidak menggunakan seluruh asetil KoA yang dibentuk melainkan asetil Koa akan diubah dengan kondensasi dua molekul asetil KoA menjadi asam asetoastat, yang bersifat sangat larut dan akan keluar dari sel hati masuk ke dalam cairan intrasel dan kemudian akan ditranspor keseluruh tubuh dan diabsorpsi oleh jaringan lain. Jaringan

ini selanjutnya akan mengubah kembali asam asetoasetat menjadi asetil KoA dan kemudian akan mengalami siklus yang sama pada hati sehingga hati merupakan organ yang berperan penting dalam proses sintesis lemak tubuh(Guyton,2002).

Dalam hati kolesterol ini akan diubah menjadi garam empedu yang dibentuk dari lipoprotein darah atau disintesis dari asetil –KoA yang yang disekresikan ke dalam empedu. Garam ini disimpan dalam kantung empedu dan dikeluarkan kedalam usus sewaktu makan. Garam empedu menyebabkan emulsifikasi triasilgliserol dari makanan sehingga lemak tersebut mudah dicerna. Produk pencernaan diserap oleh sel epitel dan misel garam empedu (butir halus garam yang mengandung garam empedu pada permukaannya) setelah itu misel diserap dan ,sebagian garam empedu mengalir kedalam ileum, untuk diserap dan didaur ulang oleh hati. Kurang dari 5% garam empedu yang masuk ke dalam lumen usus akhirnya dikeluarkan melalui tinja, walaupun eksresi garam empedu melalui feses reaktif rendah ,ekresi tersebut merupakan cara utama untuk mengeluarkan inti steroid kolesterol dari dalam tubuh. Karena tidak dapat diuraikan didalam tubuh , struktur cincin kolesterol dieskresikan terutama dalam empedu sebagai garam dan kolesterol bebas (dawn,2000).

2.5 Kolesterol

2.5.1 Pengertian

Kolesterol merupakan salah satu jenis lemak yang diproduksi oleh hati dan sangat diperlukan oleh tubuh. Kolesterol berlebih akan menimbulkan masalah, terutama pada pembuluh darah jantung dan otak. Kolesterol yang terdapat di dalam tubuh 50% diproduksi oleh tubuh sendiri dan berasal dari makanan (Santoso, 2011). Kolesterol merupakan salah satu manifestasi dari masalah gizi lebih ,yang perlu

mendapatkan perhatian karena prevalensi kolesterol meningkat dari tahun ke tahun, baik di negara maju maupun negara yang sedang berkembang (Satoto, 1988). Kadar kolesterol tinggi merupakan salah satu problema yang sangat serius karena merupakan salah satu faktor resiko yang paling utama untuk terjadinya penyakit jantung pada seseorang masalah lainnya ialah pada seseorang yang tekanan darah tinggi dan perokok (Anwar, 2003)

Lemak terbagi menjadi beberapa golongan dan kolesterol merupakan golongan lemak sebagai zat gizi yang di perlukan oleh tubuh, pada kadar tertentu lemak di perlukan oleh tubuh sebagai penyimpan kalori atau energi paling tinggi, selain itu pada proses pembentukan sel dalam tubuh juga diperlukan lemak yang berupa *lipid* dan *lipoprotein*. Kolesterol merupakan bahan dasar pembentukan hormone steroid. Kolesterol yang berlebihan dalam tubuh akan membentuk suatu timbunan pada dinding pembuluh darah dan menimbulkan kondisi yang disebut *aterosklerosis*, yaitu penyempitan atau pengerasan pembuluh darah yang merupakan indikasi awal seseorang terkena penyakit jantung atau stroke (Sutanto, 2010).

Kolesterol total adalah salah satu variable lipid yang berpengaruh besar pada kadar lipid plasma. Penelitian menunjukkan bahwa setiap penurunan kadar kolesterol total 1 % dapat menurunkan resiko PJK sebesar 2% sehingga pemantauan kadar kolesterol total merupakan hal yang penting untuk dilakukan untuk mencegah terjadinya PJK.

2.5.2 Fungsi Kolesterol

Kolesterol dalam tubuh mempunyai fungsi untuk membangun dan memperbaiki membran sel, sintesa asam empedu dan vitamin D, prekursor hormone,

glukokortikoid, androgen dan ekstrogen. Kolesterol bila terdapat dalam jumlah yang terlalu banyak di dalam darah dapat membentuk endapan pada dinding pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan penyempitan pada pembuluh darah yang disebut aterosklerosis (Sunita, 2004).

2.5.3 Sintesis Kolesterol

Sintesis kolesterol dikendalikan oleh enzim HMG-KoA reduktase dan dihambat oleh LDL kolesterol yang diambil dari reseptor LDL. Reseptor LDL terdapat pada permukaan sel dalam lekukan pada membrane sitosol dengan sebuah protein yang dinamakan klattrin. LDL diambil oleh reseptor LDL dalam keadaan melalui keadaan endositosis, kemudian di pecah dalam lisosom dan di ikuti oleh translokasi kolesterol ke dalam sel. Jumlah reseptor LDL pada permukaan sel diatur oleh kebutuhan kolesterol membran sel, sintesis hormone steroid atau asam empedu (Robert ,2009).

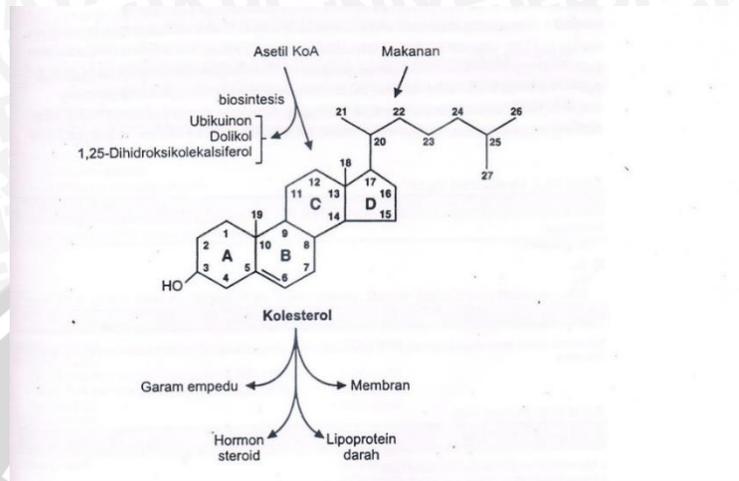
2.5.4 Pembentukan Kolesterol Total

Prekursor untuk sintesis kolesterol adalah asetil Koa sitosol. Asetil Ko-A dihasilkan dari prekursor utamanya yaitu glukosa dan asam lemak terutama mitokondria. Asetil KoA juga dibentuk dari katabolisme asam amino. Asetil KoA yang dihasilkan di mitokondia dibawa ke sitosol oleh sitrat seperti pada pembentukan asam lemak, didalam sitosol sitrat berfungsi untuk menghasilkan oksaloasetat dan asetil KoA.

Jalur untuk pembentukan kolesterol berlangsung dalam tiga fase, pada fase pertama unit asetil KoA akan berkondensasi membentuk mevalonat sedangkan pada fase kedua mevalonat akan diubah menjadi unit isopropen 5-karbon yang mengalami fosforilasi dan berkondensasi membentuk senyawa 30-karbon yaitu squalen. Fase

ketiga squalen akan mengalami siklisasi membentuk lanosterol yang memiliki cincin inti steroid. Lanosterol mengalami modifikasi melalui serangkaian reaksi untuk membentuk kolesterol.

Pada fase awal pembentukan kolesterol dua molekul asetil KoA berkondensasi membentuk asetoasil KoA. Molekul ini akan berikatan satu sama lain untuk membentuk HMG-KoA. Reaksi pada biosintesis selanjutnya dikatalisis oleh HMG-KoA reduktase yang akan mengubah HMG-KoA menjadi mevalonat dengan menggunakan equvalen yang disediakan oleh NADPH. Reduktase merupakan enzim yang berperan dalam menentukan kecepatan reaksi tersebut. Dalam jaringan pembentukan kolesterol dikontrol oleh pengaturan umpan balik , kolesterol sebagai hasil akhir akan menekan produksi HMG –KoA reduktase. Apabila kadar glukagon meningkat HMG-Koa akan mengalami inaktifasi dan fosfolirasi , apabila kadar insulin meningkat ,enzim ini kan mengalami defosforilasi dan menjadi aktif. Hormon glukortikoid akan meningkatkan reduktase sedangkan glukokortikoid akan menurunkannya. Mevalonat mengalami fosfolirasi oleh ATP dan selanjutnya mengalami dekarboksilasi untuk membentuk isopentil pirofosfat. Unit tersebut akan membentuk dolikol (senyawa yang digunakan untuk memindahkan oligosakarida bercabang selama pembentukan glikoprotein atau ubuikoinon (komponen transport elektron). Unit isopentil pirofosfat akan berkondensasi untuk membentuk kolesterol (Dawn,2000)



Gambar 2.13 Metabolisme Lemak

2.6 Lipoprotein

2.6.1 Pengertian

Lipoprotein adalah gabungan molekul lipida dan protein yang di sintesis di dalam hati. Jenis lipoprotein berbeda dalam ukuran dan densitas serta fungsi dalam mengangkut berbagai jenis lipida dalam jumlah yang berbeda pula (Sunita, 2004).

2.6.2 Fungsi

Lipoprotein mempunyai fungsi mengangkut lipida di dalam plasma ke jaringan yang membutuhkan sumber energi, sebagai komponen membrane sel atau prekursor metabolit aktif (Sunita, 2004).

2.6.3 Macam – Macam Lipoprotein

Berdasarkan densitasnya yang diukur dengan ultrasentrifugasi lipoprotein dibagi menjadi 4 kategori yaitu pertama ,lipoprotein yang berdensitas sangat rendah (VLDL), yang mengandung konsentrasi trigliserid yang tinggi dan konsentrasi sedang

kolesterol dan fosfolipid. Kedua lipoprotein berdensitas sedang (LDL) yang berasal dari lipoprotein yang berdensitas sangat rendah, yang sebagian besar trigliseridnya susah dikeluarkan, sehingga konsentrasi kolesterol dan fosfolipidnya meningkat. Ketiga lipoprotein berdensitas rendah (LDL) merupakan kolesterol yang berbahaya karena dapat menempel dan menyebabkan penyumbatan pada saluran darah, LDL dengan kepadatan rendah menyerang pembuluh arteri dengan cara melekat pada dinding arteri dan menutup saluran arteri. LDL merupakan hasil sisa hidrolisis trigliserida, di dalam jaringan sisa hidrolisis tersebut di metabolisasikan oleh hepar menjadi LDL.

Tabel 2.1 Kadar LDL Kolesterol

Normal	Agak tinggi	Tinggi	
< 130 mg/dl	130-159 mg/dl	>160 mg/dl	

Keempat lipoprotein berdensitas tinggi (HDL) adalah kolesterol yang bermamfaat bagi tubuh karena berfungsi mengangkut LDL yang terdapat didalam jaringan perifer ke hepar sehingga akan membersihkan lemak lemak yang menempel pada pembuluh darah untuk kemudian dikeluarkan melalui saluran empedu. Karena fungsinya tersebut sebagai kolesterol baik (Sutanto, 2010)

Tabel 2.2 Kadar HDL Kolesterol

Normal	Agak tinggi	Tinggi
< 45 mg/dl	35-45 mg/dl	>35 mg/dl

Jadi makin rendah kadar HDL kolesterol, makin besar resiko penyakit

koroner. Kadar HDL kolesterol dapat dinaikkan dengan mengurangi berat badan, menambah excersie dan berhenti merokok, sedangkan kadar kolesterol total yang sebaiknya adalah 200mg/dl, bila > 200mg/dl berarti resiko untuk terjadinya penyakit semakin meningkat (Bahri ,2010)

Tabel 2.4 Kadar Kolesterol Total

Normal	Agak tinggi (Pertengahan)	Tinggi
< 200mg/dl	200-239mg/dl	240mg/dl

2.7 Triglicerida

2.7.1 Pengertian

Trigleserid adalah molekul yang berisi 1 molekul gliserol dengan 3 asam lemak. Trigleserid berisi asam lemak jenuh yang saling berkaitan dan akan berbentuk padat dalam suhu kamar. Lemak dan minyak di alam sebagian besar terdiri atas 98 ,9 % trigleserid (Sunita, 2004).

2.7.2 Fungsi Triglicerida

Triglisericid merupakan lipida utama dalam makanan. Fungsi utamanya adalah sebagai zat energi. Triglisericid dan lipida besar lainnya (kolesterol dan phospholipid) yang terbentuk di dalam usus halus di kemas untuk di absorpsi secara aktif dan di transportasi oleh darah. Triglisericid akan bergabung dengan protein khusus dan membentuk alat angkut lipida yang di namakan lipoprotein (Sunita, 2004)

2.7.3 Kadar Triglicerida

Triglisericid merupakan lemak di dalam tubuh yang terdiri dari 3 jenis lemak yaitu lemak jenuh, lemak tidak jenuh tunggal dan lemak tidak jenuh ganda. Kadar triglisericid yang tinggi merupakan faktor resiko untuk terjadinya PJK.

Kolesterol total sebenarnya merupakan susunan dari banyak zat, termasuk Trigliseride, LDL kolesterol dan HDL kolesterol. Trigliseride merupakan lemak, lemak darah yang cenderung naik seiring dengan peristiwa konsumsi alkohol, peningkatan berat badan, diet yang kaya akan gula dan lemak serta gaya hidup yang senang untuk duduk saja tanpa adanya pergerakan tubuh, tidak diragukan lagi bahwa penambahan Trigliseride meningkatkan resiko perkembangan penyakit jantung dan stroke (Santoso,2011)

2.8 Hubungan Kolesterol Dan Arteosklerosi

Banyak penelitian telah menunjukkan korelasi antara kadar lipid serum yang meningkat dengan insiden penyakit jantung koroner dan aterosklerosis pada manusia tetapi perlu diingat bahwa LDL kolesterol tinggi dan HDL kolesterol rendah merupakan faktor risiko untuk penyakit aterosklerosis sedangkan HDL kolesterol meningkat dan LDL kolesterol yang rendah mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler (Frances, 2002). Kadar kolesterol baik LDL maupun HDL juga dipengaruhi faktor keturunan, misal pada pasien dengan familial hyperkolesterolemia (FH) terdapat pengurangan jumlah yang signifikan dari reseptor LDL dalam hatinya, hal ini menyebabkan pasien tersebut rentan menderita aterosklerosis dan serangan jantung pada usia muda.

Makanan yang banyak mengandung lemak jenuh dan kolesterol akan meningkatkan kadar kolesterol LDL dalam darah. Lemak jenuh terutama berasal dari daging, produk olahan susu yang akan meningkatkan kadar kolesterol darah. Minyak tumbuhan yang dibuat dari kelapa sawit dan coklat juga dapat meningkatkan kadar lemak jenuh. Menurunkan kadar LDL kolesterol saat ini merupakan fokus utama dalam mencegah aterosklerosis dan serangan jantung, terdapat beberapa cara untuk

menurunkan kadar LDL kolesterol diantaranya mengubah gaya hidup dan menggunakan obat penurun kolesterol. Pencegahan dan pengobatan aterosklerosis sangatlah kompleks, tidak hanya menurunkan kadar LDL kolesterol tetapi pengurangan kadar LDL merupakan salah satu cara untuk mencegah aterosklerosis. Seseorang dengan kadar LDL kolesterol normal / tinggi memiliki kemungkinan untuk mengalami aterosklerosis dan serangan jantung walaupun faktor risiko yang lain seperti merokok, hipertensi serta diabetes mellitus tidak ada (Elvira, 2006).

Kadar LDL yang tinggi menyebabkan keadaan hiperkolesteorolimia, hal ini mungkin juga berpengaruh pada kadar kolesterol total yang akan meningkat, karena peningkatan kadar HDL dan penurunan rasio HDL dibanding LDL. Selain dianggap lebih murah dan lebih sering dilakukan, pemeriksaan menggunakan kolesterol total juga mencerminkan kadar keseluruhan kolesterol darah, dengan asumsi apabila kadar kolesterol total meningkat dari batas normal maka sudah menuju dalam keadaan hiperkolesteorolimia yang harus segera ditangani sebelum menjadi penyakit yang lebih berat (Hema, 2007). Berdasarkan laporan berbagai penelitian yang menyatakan bahwa aterosklerosis berkorelasi dengan inflamasi periodontal. Infeksi periodontal menyebabkan respon inflamasi dan meningkatkan jumlah sel makrofag dalam aliran darah akibat adanya kondisi bakterimia sehingga menyebabkan terjadinya penyebaran bakteri periodontitis dalam aliran darah dan memicu bakteri periodontitis untuk menginduksi terjadinya respon inflamasi (Beck et al, 1996)

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 berfungsi untuk 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- α* dan *IL-1 β* , 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 kadar LDL, sementara itu oksidasi asam lemak dan ekskresi 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).

Pemfagositasi bakteri oleh makrofag akan menghasilkan suatu radikal bebas yang nantinya 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)

2.8 Pengaruh Infeksi Periodontal Terhadap Peningkatan Kolesterol

Terdapat perubahan pada metabolisme kolesterol, LDL, HDL dan RCT selama infeksi. LPS dan sitokin pada tikus akan menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dengan menstimulasi sintesis *de novo* kolesterol, penurunan pembersihan lipoprotein dan penurunan perubahan kolesterol menjadi asam lemak. LPS akan menstimulasi sintesis kolesterol di hati dengan cara meningkatkan kecepatan transkripsi, ekspresi mRNA, masa protein, aktivitas dari HMG-COa reduktase dan pembatasan biosintesis kolesterol di hati, meskipun terjadi peningkatan aktivitas HMG COa LPS hanya meningkatkan sintesis kolesterol di hati dan peningkatan

kolesterol total. TNF α akan menstimulasi kolesterol de novo hepatic dengan meningkatkan aktivitas dari ekspresi mRNA serta HMG-COa reduktase. IL-1 akan menghambat sintesis kolesterol dan sekresi apoB sedangkan IL-6 akan menyebabkan peningkatan sintesis kolesterol tetapi menurunkan sekresi kolesterol, IFN- β akan menyebabkan penurunan pada sintesis apoB, selain itu LPS juga akan menyebabkan pembersihan kolesterol LDL di sirkulasi terhambat (weerapan,2004).

Periodontitis menginduksi peningkatan inflamasi sistemik yang diindikasikan dengan peningkatan serum dari berbagai mediator inflamasi yang akan berpengaruh pada komplikasi sistemik seperti penyakit kardiovaskular, penyakit cerebrovascular, pernafasan, komplikasi kehamilan, perubahan komplikasi glikemik dan penyakit ginjal. Infeksi periodontal akan menginduksi APR dan menyebabkan berbagai perubahan pada lemak dan metabolisme lipoprotein. Plasma TGL meningkat selaras dengan peningkatan sekresi VLDL sebagai hasil dari lipolisis jaringan adipose peningkatan sintesis asam lemak pada de novo hepatic dan supresi oksidasi asam lemak (Swati,2008).

Pada tikus hiperkolesterol terjadi karena adanya peningkatan sintesis 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 lipolisis 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)

