

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Periodontitis

2.1.1 Definisi Periodontitis

Periodontitis adalah infeksi bakteri rongga mulut yang merupakan suatu reaksi inflamasi yang terjadi pada struktur pendukung gigi, dan jaringan sekitar pendukung gigi termasuk gingiva, ligamen periodontal, tulang, dan sementum (Beck *et al.*, 2005). Hal ini mengakibatkan interaksi antara biofilm plak yang berakumulasi pada permukaan gigi ditandai dengan hilangnya jaringan ikat, resorpsi tulang alveolar, dan pembentukan poket periodontal (Gehrig dan Willman, 2008).

Bakteri dalam plak gigi akan menyebar dan berkembang kemudian toksin yang dihasilkan bakteri akan mengiritasi gingiva sehingga merusak jaringan periodontal. Gingiva menjadi tidak melekat lagi pada gigi dan membentuk poket periodontal yang akan bertambah dalam sehingga makin banyak tulang dan jaringan pendukung yang rusak. Penyakit ini jika berlanjut terus dan tidak segera dirawat maka lama kelamaan gigi akan goyang dan lepas (Rose, 2004). Periodontitis merupakan penyebab kehilangan gigi paling sering pada orang dewasa. Kerusakan jaringan periodontal dalam jangka panjang menimbulkan defek tulang dalam tiga tipe kerusakan yaitu defek *infraboni* (vertikal), defek *supraboni* (horizontal), dan defek *interradikular* (furkasi) (Cortellini dan Tonneti, 2008).

2.1.2 Etiologi Periodontitis

Mikroorganisme yang terdapat pada plak gigi adalah faktor etiologi utama dari periodontitis, namun faktor lokal dan sistemik juga berperan penting dalam patogenesis dari penyakit periodontal. Mikroorganisme yang dapat menyebabkan periodontitis adalah *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregobacter actinomycetecomitans*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, dan *A. israelii*. Penumpukan plak bakteri merupakan penyebab utama terjadinya penyakit periodontal, akan tetapi masih banyak faktor lain sebagai penyebab penyakit periodontal yang merupakan multifaktorial, termasuk 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*. *Iatrogenic dentistry* 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 saja belum cukup untuk menyebabkan terjadinya periodontitis. Faktor virulensi bakteri merupakan antigen yang akan mengakibatkan limfosit dengan akibat dilepaskannya mediator limfokin seperti interleukin, interferon, prostaglandin E2. Bahan interleukin-1 (IL-1) sebagai mediator inflamasi berperan penting dalam regulasi imunologik, reaksi inflamasi,

resorpsi tulang, dan dalam patogenesis penyakit periodontal destruktif (Caranza, 2006).

2.1.3 Patogenesis Periodontitis

Bakteri dapat menyebabkan penyakit periodontal secara langsung, yaitu dengan cara mengeluarkan enzim atau substansi toksin lain yang dapat menghancurkan jaringan periodontal, maupun secara tidak langsung, yaitu dengan mengganggu pertahanan jaringan tubuh, dan menggerakkan proses immuno patologi. Sulkus gingiva yang sehat didominasi oleh bakteri gram positif. Perubahan ke arah dominasi bakteri gram negatif menyebabkan terjadinya gingivitis. Koloni bakteri yang ada tersebut kemudian berkoagregasi dengan gram negatif anaerob dan memulai proses perusakan jaringan periodontal (Caranza, 2006). Bakteri harus berkolonisasi pada sulkus gingiva dengan menyerang pertahanan host, merusak *barrier* krevikular epithelial, atau memproduksi substansi yang dapat menimbulkan kerusakan jaringan baik secara langsung maupun tidak langsung (Manson, 2004).

Ada berbagai metabolit bakteri dan produk toksik yang dapat merusak jaringan dan merangsang terjadinya inflamasi. Metabolit tersebut termasuk ammonia, amin toksin, *indole*, asam organik, hidrogen sulfida, metimerkaptan, lipopolisakarida dan dimetil disulfida. LPS endotoksin dikandung dinding sel bakteri gram negatif dan dikeluarkan ketika bakteri mati. Produk bakteri gram negatif yang diisolasi dari poket periodontal dapat menyebabkan aktivasi sel *B-poliklonal*, yang ikut berperan pada patologi periodontal dengan cara merangsang limfosit untuk membentuk antibodi yang tidak berhubungan dengan agen pengaktif (Manson, 2004).

Semua tahap periodontitis bakteri dapat ditemukan pada permukaan akar dan terdapat bebas di dalam poket. Bakteri akan masuk dari daerah ini ke jaringan melalui epitelium poket yang mengalami ulserasi. Meskipun demikian, derajat penetrasi dari produk ini ke dalam sementum umumnya superfisial. Bakteri gram negatif mempunyai kemampuan untuk melekat pada bakteri gram positif dan sel epitel. Kemampuan ini merupakan faktor penting pada pembentukan kolonisasi subgingiva dan juga memungkinkan bakteri berkoloni pada sel permukaan epitelium poket (Manson, 2004). Bakteri dan produknya seperti toksin, LPS atau enzim mampu berdifusi melalui *junctional epithelium* dan memacu secara langsung sel untuk mensekresi enzim degradatif. Respon tubuh juga dipercaya berperan penting dalam proses perusakan jaringan ikat dan tulang alveolar (Caranza, 2006).

Patogenesis penyakit periodontal merupakan suatu proses inflamasi yang melibatkan respon imun alami dan adaptif. Sel fagosit, seperti polimorfonuklear (PMN) neutrofil, monosit dan makrofag yang merupakan sel imun alami, memicu pelepasan mediator kimia seperti sitokin (*tumor necrosis factor* [TNF] dan interleukin [IL]), proinflamatori dengan kadar tinggi sehingga terjadi destruksi jaringan ikat, ligament periodontal, dan resorpsi tulang alveolar. Sel imun adaptif membutuhkan waktu untuk mengenali antigen terlebih dahulu sebelum dapat memberikan responnya, selnya terdiri dari sel limfosit T dan B. Sel makrofag sebagai sel *antigen presenting cell* (APC) mempunyai molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II sehingga sel B akan menerima antigen kemudian antigen ini disajikan ke permukaan sel untuk mengaktivasi sel T helper. Sel T helper akan mensekresikan sitokin yang dapat menstimulasi sel B untuk berproliferasi menjadi sel memori dan menghasilkan antibodi. Produksi

sitokin yang tepat merupakan dasar untuk perkembangan perlindungan imun, tetapi jika sitokin yang diproduksi tidak tepat, akan terjadi destruksi atau penyakit progresif. Sitokin yang berperan pada penyakit periodontal adalah IL-1, IL-6, dan TNF- α (Thomas dan Kenneth, 2008).

IL-1 diproduksi sebagai respon terhadap mikroorganisme, bakteri toksin, atau trauma jaringan. IL-1 terdiri dari dua protein yang terpisah yaitu IL-1 α dan IL-1 β . IL-1 α dan IL-1 β merupakan sitokin pro inflamatori yang terlibat dalam pertahanan imun terhadap infeksi. IL-1 dikenal paling berpotensi mengindikasikan proses demineralisasi tulang dan sinergi dengan TNF- α dalam menstimulasi resorpsi tulang (Thomas dan Kenneth, 2008).

IL-6 merupakan sitokin *pleiotropic* yang dihasilkan sebagai respon terhadap sejumlah rangsangan inflamatori seperti IL-1, TNF- α , produk-produk bakteri, dan infeksi virus. IL-6 diketahui menstimulasi pembentukan sel-sel multinukleat yang mirip dengan osteoklas dan berpotensi sebagai stimulator diferensiasi osteoklas, resorpsi tulang, dan menghambat pembentukan tulang (Thomas dan Kenneth, 2008).

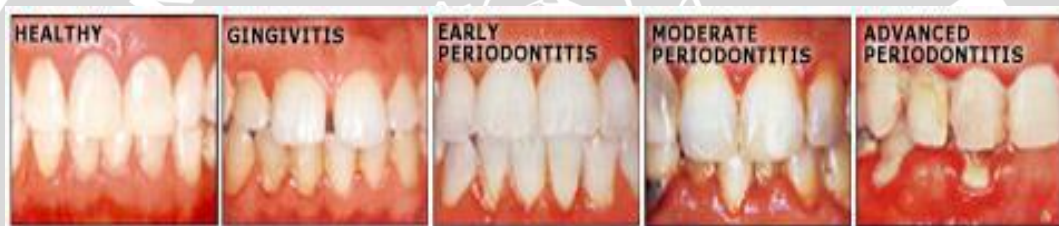
TNF- α merupakan sitokin multipotensial yang diproduksi sebagai respon terhadap agent seperti LPS. TNF- α menstimulasi resorpsi tulang dengan menginduksi proliferasi dan diferensiasi progenitor-progenitor osteoklas. TNF- α juga sebagai mediator proses destruksi jaringan dengan menstimulasi kolagenase dan degradasi kolagen tipe 1 oleh fibroblast sehingga memicu destruksi jaringan periodonsium (Thomas dan Kenneth, 2008).

Prostaglandin-E₂ (PGE₂) juga berperan penting dalam patogenesis penyakit periodontal. Mekanisme pengaruh PGE₂ terhadap regulasi fungsi sel diperkirakan melalui transport aktif metabolit PGE₂ ke dalam sel atau melalui

transduksi sinyal setelah berikatan dengan reseptor membran sel ikatan antara PGE_2 dengan reseptornya akan memicu terbentuknya sitokin yaitu $IL-1\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, dan $TNF-\alpha$ yang juga berperan penting dalam destruksi atau resorpsi tulang (Gehrig dan Willmann, 2008).

Mekanisme lain dari resorpsi tulang terdiri dari kumpulan lingkungan yang bersifat asam pada permukaan tulang yang akan mengakibatkan hilangnya komponen mineral tulang, tumor tulang, atau tekanan lokal melalui aktivitas sekretori dari osteoklas (Carranza, 2006).

2.4 Gambaran Klinis dan Radiografis Periodontitis



Gambar 2.1 Gambaran Klinis Penyakit Periodontal dan Perkembangan dari Tahap Penyakit Periodontal (Davis Scott, 2006)

Klasifikasi kesehatan jaringan periodontal terdiri dari jaringan periodontal sehat, gingivitis, *early* periodontitis, *moderate* periodontitis, dan *advanced* periodontitis (Davis, 2006).

a. Jaringan periodontal sehat

- Gingiva sehat berwarna pink atau merah muda.
- Garis gingiva merangkul gigi dengan erat.
- Tidak ada perdarahan.

b. Gingivitis

- Gingiva berdarah dengan mudah ketika menyikat gigi atau saat pemeriksaan menggunakan probe periodontal.

- Gingiva mengalami peradangan (inflamasi) dan sensitif saat disentuh.
- Dapat mengalami nafas berbau dan rasa tidak enak di dalam mulut.
- Antara gingiva dan gigi dapat terlihat berwarna merah kebiruan.

c. *Early periodontitis.*

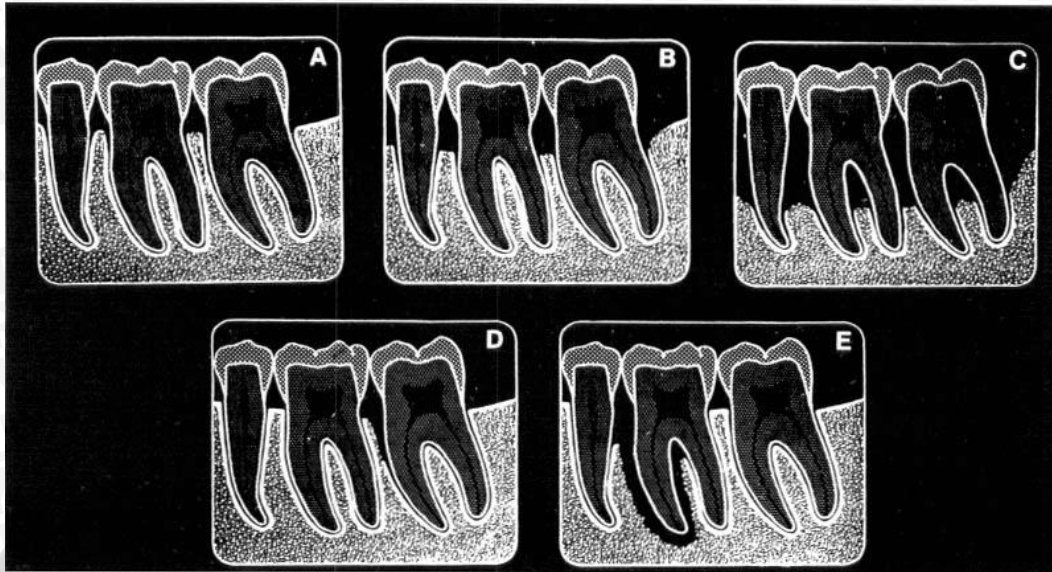
- Gingiva mulai terlepas dari permukaan gigi.
- Perdarahan, pembengkakan dan peradangan (inflamasi) mulai terlihat.
- Napas berbau, rasa tidak enak dalam mulut.
- Perlekatan tulang sedikit hilang.
- Terbentuk poket sedalam 3-4 mm antara gigi dan gingiva pada satu daerah atau lebih di dalam rongga mulut.

d. *Moderate periodontitis.*

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

e. *Advanced periodontitis.*

- Gigi mulai goyang bahkan tanggal.
- Napas berbau, rasa tidak enak dalam mulut yang menetap.
- Akar gigi terbuka dan sensitif terhadap panas dan dingin.
 - Terbentuk poket antara gigi dan gingiva dengan kedalaman lebih dari 6 mm.



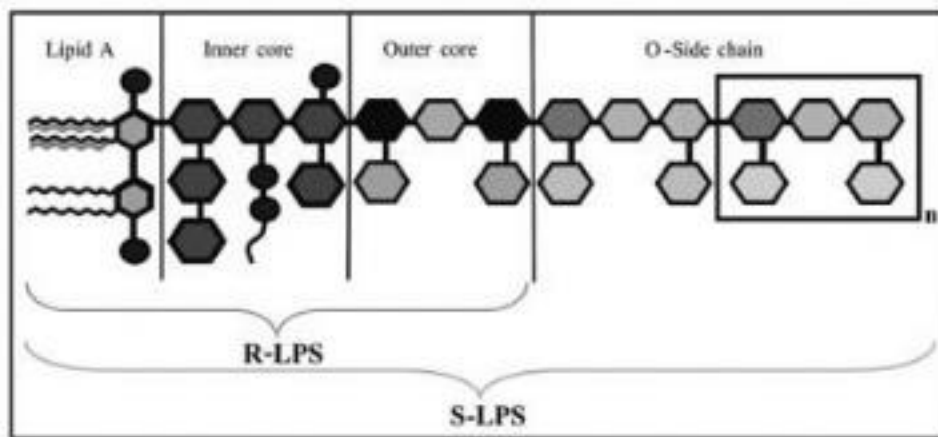
Keterangan : A. Resorpsi dini *alveolar crest* B. Kehilangan tulang alveolar horizontal *moderate*.
C. Kehilangan tulang alveolar horizontal *generalized*. D. Kehilangan tulang alveolar vertikal. E. Lesi perio-endo.

Gambaran radiografis penyakit periodontal tergantung pada tingkat keparahan penyakit dan sesuai dengan tahapan penyakit periodontal, yaitu pada tahap *early* periodontitis terlihat 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 (Davis, 2006).

2.2 Lipopolisakarida (LPS)

LPS yang disebut juga dengan endotoksin, merupakan sebuah molekul berukuran besar yang mengandung lipid dan karbohidrat. LPS merupakan suprastruktur utama bakteri gram negatif dalam membangun integritas struktural bakteri dan melindungi bakteri dari pertahanan imunitas *host* (Murray dan Wilton, 2003).

LPS sangat diperlukan untuk kelangsungan hidup dan pertahanan hidup dari bakteri gram negatif yang terletak pada membran terluar bakteri. LPS merupakan kompleks makromolekul amphifilik sebagai *barrier* permeabilitas untuk banyak jenis molekul berbeda termasuk detergen, antibiotik, toksik dan logam. Letak molekul LPS di luar menyebabkannya berinteraksi dengan sistem biologi yang lain seperti adhesi, kolonisasi, virulensi dan simbiosis. LPS merupakan pemicu potensial dari respon imun alami dan memainkan peran penting pada patogenesis bakteri gram negatif. LPS memiliki struktur arsitektur umum yang terdiri dari tiga domain yaitu, sebuah struktur separuh lipofilik disebut lipid A, sebuah glikan hidrofilik disebut O-polisakarida spesifik (*O-chain* atau O-antigen), dan inti oligosakarida (OS). Inti oligosakarida selanjutnya terbagi menjadi dua region, satu lebih proksimal dari lipid A (*inner core OS*), dan yang lain lebih distal dari lipid A tetapi proksimal terhadap O-antigen (*outer core OS*) (Knirel dan Valvano, 2011).



Mikroorganisme gram negatif diduga sebagai penyebab penyakit periodontal. Spesies bakteri gram negatif ini mempunyai LPS yang merupakan komponen struktural dari selaput luar bakteri gram negatif. Level LPS berkorelasi

dengan persentase bakteri gram negatif pada jaringan periodontal sehat dan periodontitis. Hal ini menunjukkan bahwa LPS mempunyai aktivitas biologis yang berperan pada patogenesis penyakit periodontal (Fine et.al, dalam Kusumawardani, 2005).

Bakteri gram negatif merupakan stimulus dalam produksi derivat sitokin dan makrofag diantaranya *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, dan *A. Israeli*. LPS dapat meningkatkan akses ke jaringan gingiva, mengawali dan menimbulkan inflamasi yang menyebabkan produksi sitokin pro inflamatori dengan kadar tinggi sehingga terjadi destruksi jaringan ikat, ligamen periodontal, dan resorpsi tulang alveolar (Roeslan, 2002).

2.3 LDL

LDL adalah pembawa kolesterol utama dalam plasma. Lipoprotein ini mentransport kolesterol ke sel-sel perifer untuk sintesis membran dan produksi hormon, dan ke hati untuk produksi asam empedu (Rubenstein, 2003).

Partikel residu yang terdiri dari inti yang kaya akan kolesterilester (CE) disebut partikel LDL. Hati dan sel lain memiliki reseptor LDL yang menyingkirkan LDL dari plasma melalui endositosis. Metabolisme LDL yang diperantai reseptor hati merupakan mekanisme utama untuk mengendalikan LDL plasma. Terdapat korelasi yang positif yang kuat antara konsentrasi kolesterol LDL plasma dengan timbulnya aterosklerosis pada arteri sedang dan besar (M.J Neal, 2006).

LDL kolesterol merupakan jenis kolesterol yang bersifat “buruk” atau merugikan, karena kadar LDL kolesterol yang meninggi akan menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah. Kadar LDL kolesterol lebih tepat sebagai

petunjuk untuk mengetahui risiko penyakit jantung koroner daripada kadar kolesterol saja (Anwar, 2003).

Tabel 2.1 Klasifikasi Kadar LDL (Anwar, 2003)

Kadar Kolesterol Total		
Normal	Agak Tinggi (Pertengahan)	Tinggi
< 130 mg/dl	130-159 mg/dl	≥ 160 mg/dl

2.4 HDL

HDL membawa kembali kolesterol dari jaringan perifer ke hati untuk diekskresi (Rubenstein, 2003). HDL mengandung triasilgliserol dan kolesterol berfungsi menukar protein dan lemak dengan lipoprotein lain dalam darah. HDL memindahkan apolipoprotein E (apoE) dan apoC₁₁ ke kilomikron dan VLDL (*Very low density lipoprotein*). ApoE dan apoC₁₁ dipindahkan kembali ke HDL setelah pencernaan triaglisierol VLDL. HDL memperoleh kolesterol dari lipoprotein lain dan dari membran sel serta mengubahnya menjadi ester kolesterol melalui reaksi yang dikatalisis oleh lesitin kolesterol asiltransferase (LCAT). Kemudian HDL secara langsung mengangkat kolesterol dan ester kolesterol ke hati atau memindahkan ester kolesterol ke lipoprotein lain melalui protein pemindah ester kolesterol (*cholesterol ester transfer protein*, CETP). Partikel lipoprotein membawa kolesterol dan ester kolesterol ke hati untuk diserap secara endositosis dan dicerna dalam lisosom. Dengan demikian, fungsi utama HDL adalah 'transpor kolesterol terbalik' (yaitu mengembalikan kolesterol ke hati) (Marks *et al.*, 2000).

Peningkatan kadar kolesterol dalam darah dikaitkan dengan pembentukan plak aterosklerotik yang dapat menyumbat pembuluh darah, menimbulkan serangan jantung dan stroke. Kadar kolesterol LDL yang tinggi bersifat aterogenik, sedangkan kadar kolesterol HDL yang tinggi bersifat protektif karena partikel HDL berperan mengeluarkan kolesterol dari jaringan dan mengembalikan ke hati (Marks *et al.*, 2000).

Tabel 2.2 Klasifikasi Kadar HDL (Anwar, 2003)

Kadar Kolesterol Total		
Normal	Agak Tinggi (Pertengahan)	Tinggi
< 45 mg/dl	35 -45 mg/dl	< 35 mg/dl

2.5 Keterkaitan Penyakit Periodontal dengan LDL dan HDL

Infeksi dan inflamasi menginduksi *acute phase response* (APR), menyebabkan beberapa perubahan dalam metabolisme lipid dan lipoprotein. Oksidasi LDL dan VLDL meningkat, sedangkan HDL menjadi molekul proinflamasi. Lipoprotein menjadi kaya akan *ceramide*, *glucosylceramide*, dan *sphingomyelin*, yang meningkatkan penyerapannya oleh makrofag. Dengan demikian, banyak perubahan lipoprotein menjadi proatherogenik (Khovidhunkit W *et al.*, 2004).

Perubahan konsentrasi *acute phase protein* sebagian besar disebabkan oleh perubahan laju sintesisnya dalam hati, meskipun perubahan serupa terjadi di jaringan ekstrahepatik. Perubahan sintesis *acute phase protein* dimediasi oleh sitokin yang diproduksi dalam menanggapi berbagai rangsangan oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag, monosit, T-limfosit, dan sel-sel endotel. Perubahan

induksi APR awalnya melindungi host dari efek berbahaya bakteri, virus, dan parasit. Namun, jika berkepanjangan, perubahan-perubahan dalam struktur dan fungsi lipoprotein akan memberikan kontribusi untuk aterosklerosis (Khowidhunkit W *et al.*, 2004).

Kadar kolesterol plasma diregulasi oleh reseptor LDL (LDLR). Jumlah LDLRs yang tereksresi pada permukaan hepatosit merupakan penentu utama kadar kolesterol plasma. Transkripsi dari gen LDLR dikontrol oleh kadar kolesterol selular melalui *sterol regulatory element binding protein* (SREBP) dan reseptor Liver X (LXRs). Regulasi post-transkripsi dari ekspresi LDLR merupakan penentu utama dari metabolisme lipoprotein (Miyazawa *et al.*, 2012).

Post-transkripsi *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) menginduksi terjadinya degradasi LDLRs pada hepatosit. PCSK9 terutama terdapat pada hati, usus, dan ginjal, dan disekresikan ke dalam plasma. Protein ini tidak secara langsung mendegradasi LDLRs tetapi mengikat LDLRs pada pengulangan *epidermal growth factorlike*. Ikatan ini menurunkan daur ulang LDLRs pada permukaan sel dan menginduksi degradasi oleh lisosom, yang menghasilkan penurunan jumlah LDLRs dan meningkatkan kadar LDL plasma. Telah diketahui bahwa kadar serum dari PCSK9 meningkat signifikan pada pasien periodontitis dibandingkan dengan subjek yang jaringan periodontalnya sehat. Infeksi oral kronis oleh bakteri *P.gingivalis* menginduksi penurunan regulasi kolesterol HDL dengan menekan reseptor Liver X dan target gen *Abca1* pada *C57BL/6 mice and ApoE-deficient C57BL/6.KOR-Apoesh1 (B6.Apoesh1) mice* (Miyazawa *et al.*, 2012).

Periodontitis pada umumnya merupakan penyakit inflamasi kronis yang berjalan lambat, semakin lama penyakit ini diderita maka semakin lama inflamasi

terjadi pada tubuh, sehingga berdampak pada peningkatan metabolisme lipid dan kadar sel inflamatori seperti monosit dalam darah. Kadar monosit yang meningkat dapat menghasilkan radikal bebas yang mempengaruhi peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL, hal disebabkan adanya radikal bebas yang mengikat lipoprotein baik itu LDL maupun HDL (Nugraha *dkk.*, 2014).

Inflamasi kronik mengakibatkan peningkatan stress oksidatif sistemik dan kelebihan energi pada jaringan adiposa mungkin menekan ekspresi superoksida dismutase yang mencegah terjadinya stress oksidatif. Mekanisme ini secara bersama-sama mungkin meningkatkan oksidasi LDL. LDL dapat teroksidasi dengan bantuan enzim yang berada dalam lesi aterosklerosis seperti lipoksigenase dan mieloperoksidase. Lipoksigenase merupakan enzim intraseluler yang menginduksi peroksidasi dari asam lemak tak jenuh dan menyebabkan produk lipid yang aktif teroksidasi secara biologi. Mieloperoksidase diproduksi makrofag dan dapat meningkatkan peroksidasi lipid (Djohari, M, 2009).

Pada penelitian lain, dilaporkan bahwa sitokin proinflamatori dapat mempengaruhi profil lipid darah melalui efeknya pada metabolisme lipid dengan menurunkan aktivitas lipoprotein lipase, *ATP-binding cassette transporter protein A-1* (ABC-A1), *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1) dan sintesis apolipoprotein A1 (ApoA1) (Palacio *et al.*, 2011).

Pada metabolisme lipid, lipoprotein lipase berperan menghidrolisis trigliserida kilomikron, dan VLDL. Trigliserida dihidrolisis secara progresif melalui diasilgliserol menjadi monoasilgliserol dan akhirnya menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Reaksi dengan lipoprotein lipase ini akan membuat sekitar 90% trigliserida kilomikron lenyap dan membentuk *chylomicron remnant*, begitu pula

dengan VLDL yang pada akhirnya akan membentuk sisa VLDL dan IDL (*Intermediate density lipoprotein*). *Chylomicron remnant* dan IDL akan diserap oleh hati melalui reseptor LDL (Apo B-100, E) atau dapat diubah menjadi LDL (Murray *et al.*, 2009)

ATP-binding cassette transporter protein A-1 (ABC-A1) berperan sebagai *transporter* perpindahan kolesterol bebas dari sel ke partikel yang kurang memiliki lipid (HDL *nascent*/HDL miskin kolesterol). HDL *nascent* akan mengubah kolesterol tersebut menjadi kolesterol-ester dengan bantuan *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT) lalu dibawa ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1) melalui apolipoprotein A-1 (Apo-A1) (Mark *et al.*, 2000; Murray *et al.*, 2009).

2.6 Aterosklerosis

2. 6. 1 Definisi Aterosklerosis

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 (Dorland, 2006).

Aterosklerosis adalah perubahan dinding arteri yang ditandai akumulasi lipid ekstrasel, *recruitment* dan akumulasi leukosit, 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. (Prasetyo, 2005).

2.6.2 Etiologi Aterosklerosis

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 atau interaksi berbagai faktor (Hatta, 2011). Faktor resiko utama penyakit kardiovaskular adalah merokok, hipertensi (>140/90 mmHg), *low density lipoprotein cholesterol* (>100 mg/dl), *high density lipoprotein cholesterol* (<40 mg/dl), diabetes mellitus, riwayat keluarga berupa penyakit jantung koroner prematur, usia (pria >45 tahun, wanita >55 tahun), kegemukan (indeks massa tubuh > 30 kg/m²), inaktivitas fisik dan diet aterogenik. Diketahui juga bahwa faktor-faktor ini dapat berinteraksi satu sama lainnya dalam meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular pada pasien (Susanto dan Rusyanti, 2010).

Saat ini klinisi dan para peneliti menyadari bahwa inflamasi jelas memainkan peran penting dalam perkembangan aterosklerosis. Kesadaran ini semakin meningkatkan penelitian tentang paparan kronis atau infeksi yang secara potensial dapat menyebabkan inflamasi dalam pembuluh darah. Dugaan infeksi yang mungkin paling tidak dapat memperparah aterosklerosis adalah *cytomegalovirus*, *virus herpes simplex*, *Chlamydia pneumonia*, *Helicobacter pylori*, dan penyakit periodontal (Susanto dan Rusyanti, 2010).

2.6.3 Mekanisme Terjadinya Aterosklerosis

Kolesterol yang berlebihan dalam darah akan mudah melekat pada dinding sebelah dalam pembuluh darah. Selanjutnya, LDL akan menembus dinding pembuluh darah melalui lapisan sel endotel, masuk ke lapisan dinding pembuluh darah yang lebih dalam yaitu intima. LDL disebut lemak jahat karena

memiliki kecenderungan melekat di dinding pembuluh darah sehingga dapat menyempitkan pembuluh darah. LDL ini bisa melekat karena mengalami oksidasi atau dirusak oleh radikal bebas. LDL yang telah menyusup ke dalam intima akan mengalami oksidasi tahap pertama sehingga terbentuk LDL yang teroksidasi. LDL-teroksidasi akan memacu terbentuknya zat yang dapat melekatkan dan menarik monosit menembus lapisan endotel dan masuk ke dalam intima. Disamping itu LDL-teroksidasi juga menghasilkan zat yang dapat mengubah monosit yang telah masuk ke dalam intima menjadi makrofag. Sementara itu LDL-teroksidasi akan mengalami oksidasi tahap kedua menjadi LDL yang teroksidasi sempurna yang dapat mengubah makrofag menjadi sel busa (*foam cell*) (Dahlia, 2014).

Sel busa (*foam cell*) yang terbentuk akan saling berikatan membentuk gumpalan yang makin lama makin besar sehingga membentuk benjolan yang mengakibatkan penyempitan lumen pembuluh darah. Timbunan lemak di dalam lapisan pembuluh darah (plak kolesterol) membuat saluran pembuluh darah menjadi sempit sehingga aliran darah kurang lancar. Plak kolesterol pada dinding pembuluh darah bersifat rapuh dan mudah pecah, sehingga dapat meninggalkan luka pada dinding pembuluh darah yang dapat mengaktifkan pembentukan bekuan darah. Karena pembuluh darah sudah mengalami penyempitan dan pengerasan oleh plak kolesterol, maka bekuan darah ini mudah menyumbat pembuluh darah secara total. Kondisi ini disebut dengan aterosklerosis (Dahlia, 2014).

2.6.4 Potensi LDL-oks dalam Menginisiasi Aterogenesis

Stres oksidatif terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan di dalam tubuh. Hal ini dipicu oleh peningkatan jumlah radikal

bebas, terutama oleh spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species* = ROS), yang merupakan molekul oksidan yang sangat reaktif dan tidak stabil sehingga cepat bereaksi dengan molekul lain. Radikal bebas dapat terjadi baik secara endogen maupun eksogen, yang dihasilkan dari proses metabolik tubuh yang normal, gaya hidup dan diet. Di dalam tubuh, ROS bereaksi dengan komponen sel, menyebabkan kerusakan oksidatif pada biomolekul sel yang penting seperti lipid, protein dan DNA, yang menyebabkan perubahan struktur bahkan fungsi dari sel yang teroksidasi (Nasution, 2013).

LDL sangat rentan terhadap oksidasi karena hampir separuh komponen lipidnya terdiri dari asam lemak tak jenuh ganda (PUFA), yang bila bertemu dengan ROS akan membentuk LDL teroksidasi. LDL teroksidasi mempunyai sifat dan struktur yang berbeda dari LDL tidak teroksidasi (*native*). LDL-oks mudah menempel dan menumpuk pada dinding pembuluh darah dan akan direspons sebagai suatu benda asing (antigen) dimana tubuh akan mengerahkan sistem pertahanan dirinya. Sel endotel pada dinding pembuluh darah yang terjejas tersebut mengalami disfungsi, yakni sel endotel akan menampilkan molekul adhesi tertentu, yang akan mengadhesi leukosit, monosit dan limfosit. Permeabilitas endotel meningkat dan menjadi bersifat prokoagulan. Setelah monosit, leukosit dan limfosit melekat pada endotel, kemudian akan menembus ke dalam intima dengan bantuan *monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan *T-cell chemoattractant*. Monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan mengalami aktivasi. Makrofag teraktivasi dapat mensekresikan berbagai sitokin proinflamasi, kemokin (*chemoattractant cytokine*), faktor pertumbuhan, enzim proteolitik, dan enzim-enzim hidrolitik yang lain. Sel T teraktivasi juga mensekresikan sitokin yang dapat kembali menstimulasi makrofag, sel endotel

dan sel otot polos, sehingga semakin memperkuat respons inflamasi. Selain itu, makrofag dan sel T juga memproduksi faktor-faktor *sitotoksik*, yang berperan dalam apoptosis. Makrofag akan menjadi sel busa yang berisi lipid dan melepaskan sejumlah besar radikal bebas (ROS). Selanjutnya ROS akan semakin mengoksidasi lipoprotein (Nasution, 2013).

Terbentuknya sejumlah sel busa pada lapisan sub-intima dan bertambahnya jumlah monosit/makrofag di intima menyebabkan penebalan adaptif dinding pembuluh arteri, yang dikenal sebagai lesi tipe 1 (lesi inisial), dan merupakan perubahan paling dini yang dapat dideteksi secara mikroskopik dan kimiawi. Selanjutnya, sel busa akan terakumulasi dan bergabung dengan sel miosit membentuk garis lemak (*fatty streak*). Lebih lanjut terjadi akumulasi lipid ekstra sel yang masif, sehingga menyebabkan penebalan dinding arteri secara nyata, disorganisasi dan deformitas dinding pembuluh darah, hingga menimbulkan berbagai komplikasi (Nasution, 2013).

2.6.5 Peran kolesterol HDL

Kolesterol HDL cenderung membawa kolesterol menjauhi arteri dan kembali ke hati, menyingkirkan kolesterol yang berlebihan di plak ateroma dan menghambat perkembangan plak ateroma. Ekspresi protein HDL, misalnya apoA-I dan apoE, menghambat perkembangan dan menyebabkan regresi aterosklerosis, serta menginduksi perubahan morfologik lesi aterosklerotik yang konsisten dengan stabilisasi lesi. Selain itu, HDL juga langsung mengatur fenotipik VSMC (*vascular smooth muscle cell*), terhadap ekspresi molekul adhesi serta fungsi migrasi dan proliferasi miosit. Namun, metabolisme HDL amat dipengaruhi oleh CETP (*cholesteryl ester transfer protein*), sehingga mengubah potensi anti aterogeniknya. CETP memperantarai pertukaran lipid dan

menghasilkan transfer cholesteryl ester HDL, yang diubah menjadi LDL, sehingga menurunkan kadar HDL plasma, serta meningkatkan aktivitas enzim lipolitik (Hatta, 2011).

2.7 Keterkaitan Penyakit Periodontal dengan Aterosklerosis

Penyakit periodontal mungkin merupakan faktor resiko independen untuk pengembangan aterosklerosis. Namun hubungan antara penyakit periodontal dan aterosklerosis belum sepenuhnya dapat dijelaskan. Mekanisme potensial yang bisa menjelaskan peran untuk penyakit periodontal pada aterosklerosis adalah mekanisme peradangan umum atau infeksi lokal dan interaksi bakteri tertentu (Miyaki *et al.*, 2006).

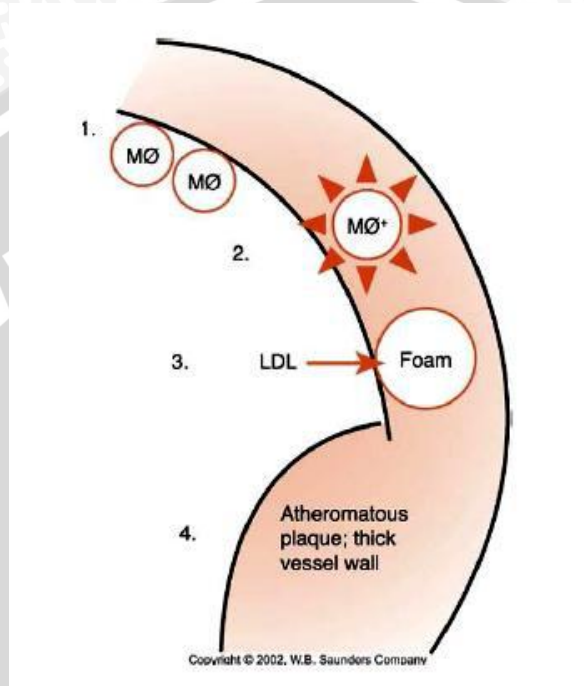
Penyakit periodontal dapat dipertimbangkan mempengaruhi kesehatan sistemik oleh beberapa mekanisme (Sembiring, 2003):

1. Perluasan infeksi secara langsung dari periodontium ke dalam jaringan yang lebih dalam seperti infeksi pada muka, sinus dan otak
2. Perjalanan mediator peradangan dari periodonsium ke dalam sirkulasi darah yang dapat mempengaruhi aterosklerosis
3. Penetrasi bakteri mulut ke dalam sirkulasi darah yang dapat menyebabkan infeksi pada tempat yang jauh seperti endokarditis, thrombosis/aterosklerosis
4. Perluasan bakteri mulut, dan produknya atau produk hospes yang dapat mengakibatkan infeksi paru dan gastrointestinal.

Periodontitis secara bermakna dihubungkan dengan penyakit jantung koroner, ada banyak hipotesa mekanisme berkaitan dengan studi epidemiologi. Beberapa hipotesa itu meliputi (Sembiring, 2003)

1. Keterlibatan langsung bakteri periodontal dengan proses ateroma / trombotik

2. Keterlibatan langsung mediator peradangan dari periodontitis pada proses ateroma / trombotik
3. Mekanisme faktor resiko yang mempengaruhi kedua penyakit tersebut.
4. Interaksi kombinasi mekanisme tersebut diatas.



Gambar 2.4 Patogenesis Aterosklerosis (Carranza, 2006)

1. Monosit/makrofag menempel pada endotel
2. Monosit/makrofag berpenetrasi ke dalam arteri, menghasilkan sitokin dan faktor pertumbuhan
3. Pembrebaran monosit
4. Proliferasi otot dan penebalan dinding pembuluh darah

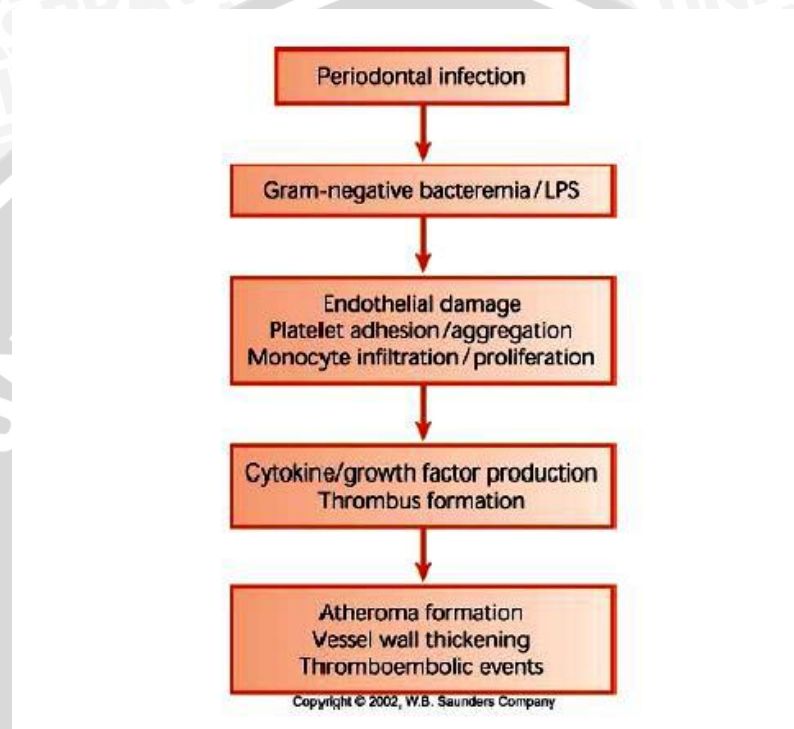
Proses ini didukung oleh cukup banyak bukti, bahwa aterosklerosis adalah penyakit inflamasi. Konsep ini, juga disebut *The Ross response-to-injury hypothesis of atherosclerosis*, mengusulkan bahwa permulaan lesi adalah hasil dari cedera pada endothelium dan petunjuk menuju proses peradangan kronis di arteri. Hal ini mengakibatkan migrasi monosit melalui endothelium ke dalam jaringan dasar dan proliferasi sel otot polos. Pengaktifan monosit (makrofag) di dalam pembuluh darah menyebabkan pelepasan enzim hidrolitik, sitokin,

kemokin dan faktor pertumbuhan, yang menyebabkan kerusakan lebih lanjut, mengakibatkan nekrosis fokal. Akumulasi lipid merupakan ciri utama dari proses ini, dan secara bertahap kemudian plak atheromatous dapat ditutup dengan serat penutup mengelilingi area nekrotik fokal. Pada titik tertentu, tutup fibrosa dapat menjadi terkikis dan pecah, yang menyebabkan pembentukan thrombus dan kemacetan dalam arteri, menghasilkan suatu infark (Genco, 2002).

Infeksi periodontal dapat merangsang pelepasan sitokin, seperti tumor nekrosis faktor- α (TNF- α), interleukin (IL-1 β , IL-6, dan IL-8). Satu dari stimuli potensial ini, LPS endotoksin, hadir dalam plak subgingival pasien dengan penyakit periodontal parah. LPS dan komponen bakteri lainnya dapat mengaktifkan *kaskade* mengesankan sitokin inflamasi, yang pada gilirannya dapat memainkan peran dalam penyakit jantung aterosklerotik baik melalui tindakan langsung di dinding pembuluh darah atau dengan mendorong hati untuk menghasilkan fase akut protein berupa CRP (Rose, 2004).

Mikrobal dapat mencederai sel endotel pembuluh darah secara langsung, memulai respon inflamatory yang merupakan proses awal dari aterosklerosis. Mikrobal tersebut menstimulasi sitokin proinflamatori dan faktor pertumbuhan jaringan pada dinding arteri seperti peningkatan akumulasi lemak (*low density lipoprotein* atau LDL) dengan menstimulasi reseptor makrofag atau reseptor LDL. Mikrobal juga secara tidak langsung dapat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan aterosklerosis dengan efek sistemik tanpa secara langsung menyerang endotel pembuluh darah yaitu dengan pembebasan endotoksin dan lipopolisakarida ke dalam sirkulasi yang dapat secara tidak langsung merusak arteri endotel pembuluh darah atau respon imunnya dan menghasilkan bentuk lipid abnormal yang mempengaruhi terjadinya aterosklerosis atau dapat

mempengaruhi lingkungan arteri menjadi tingkat prokoagulan yang dihasilkan pada trombus akut diatas plak pembuluh darah yang mudah terkena luka dan dapat menyebabkan iskemia akut (Genco, 2002).



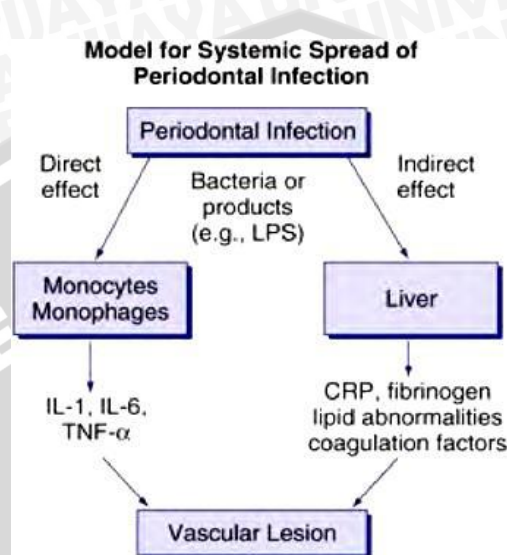
Gambar 2.5 Pengaruh infeksi periodontal pada aterosklerosis (Carranza, 2006)

Bukti menunjukkan bahwa periodontitis dapat meningkatkan risiko endotoksin ditransfer ke sirkulasi sistemik. Peningkatan level endotoksin di pembuluh darah dapat menginduksi respon proinflamatori, dan mengakibatkan perubahan pada pembuluh darah tersebut. Sebagai contoh, satu studi menunjukkan bahwa dengan tindakan sederhana mengunyah, tingkat kuantitatif endotoksin lebih dari empat kali lipat lebih besar pada pasien dengan periodontitis dibandingkan subjek tanpa periodontitis (Rose,2004).

Bukti lain menunjukkan bahwa *P. gingivalis* memiliki kemampuan untuk menyerang sel-sel endotel. *P. gingivalis* dapat dengan aktif melekat dan menyerang sel-sel hati sapi dan sel endotel aorta. Studi pada hewan telah menunjukkan bahwa LPS *P. gingivalis* dan vesikel membran terluar mampu untuk menginduksi makrofag untuk memperbesar LDL untuk membentuk "sel busa" yang besar (suatu karakteristik/ciri yang penting dari penyakit kardiovaskular), kemotaksis monosit dari sel endotel, dan oksidasi dari LDL. Demikian, LPS dan produk sel permukaan dari *P. gingivalis* dapat merekrut sel-sel inflamasi ke dalam pembuluh darah utama; mengaktifkan kaskade inflamasi dengan langsung berpengaruh pada sel-sel inflamasi dan mediator inflamasi seperti sekret IL-1 β dan TNF- α pada endotelium vaskular; dan meningkatkan proliferasi otot polos, agregasi platelet, degenerasi lemak, dan pengendapan di dinding pembuluh darah (Gambar. 2.4). Peristiwa kaskade ini berfungsi untuk mempersempit lumen pembuluh darah dan menghambat aliran darah normal. Selain itu, enzim proteolitik dari *P. gingivalis* dilepaskan dalam jumlah besar dapat mengaktifkan faktor X, prothrombin, dan C protein, cenderung meningkatkan trombotik.

Beberapa peneliti telah mengusulkan efek langsung pada peradangan sistemik dari beberapa bakteri yang ditemukan pada plak gigi, yang memasuki aliran darah selama tahap bakteremia gigi. Bakteri oral gram-positif *S. sanguis* dan patogen periodontal *P. gingivalis* telah terbukti menyebabkan aktivasi platelet dan agregasi melalui ekspresi seperti kolagen, agregasi platelet terkait protein. Agregasi platelet dapat berkontribusi untuk hiperkoagulabilitas dan trombosis, sehingga mengarah ke kejadian *thromboembolic*. Oleh karena itu, kehadiran mikroorganisme ini dalam aliran darah, yang berasal dari mulut sumber seperti

periodonsium, dapat meningkatkan risiko pembentukan thrombus dan berikutnya pelepasan embolus (Rose, 2004).



Gambar 2.6 Model penyebaran infeksi sistemik periodontal dan efek pada pembuluh darah (Rose et al., 2004)

Bukti langsung tambahan bahwa infeksi dengan *P. gingivalis* memberikan kontribusi untuk inflamasi sistemik berasal dari studi hewan. *P. gingivalis* mengaktifkan respon fase akut, meningkatkan tingkat lipid darah, dan meningkatkan pembentukan lesi ateroma pada tikus. Infeksi pada tikus dengan *P. gingivalis* menyebabkan kalsifikasi plak aterosklerotik aorta, dengan jumlah kalsifikasi semakin meningkat dengan lama paparan terhadap infeksi *P. gingivalis*. Oleh karena itu, infeksi dari bakteri yang terdapat dalam biofilm subgingival merupakan reservoir konstan LPS dan produk beracun bakteri lainnya, yang mungkin memberikan kontribusi dan mempertahankan inflamasi sistemik dan meningkatkan lesi pada dinding pembuluh darah (Rose, 2004).