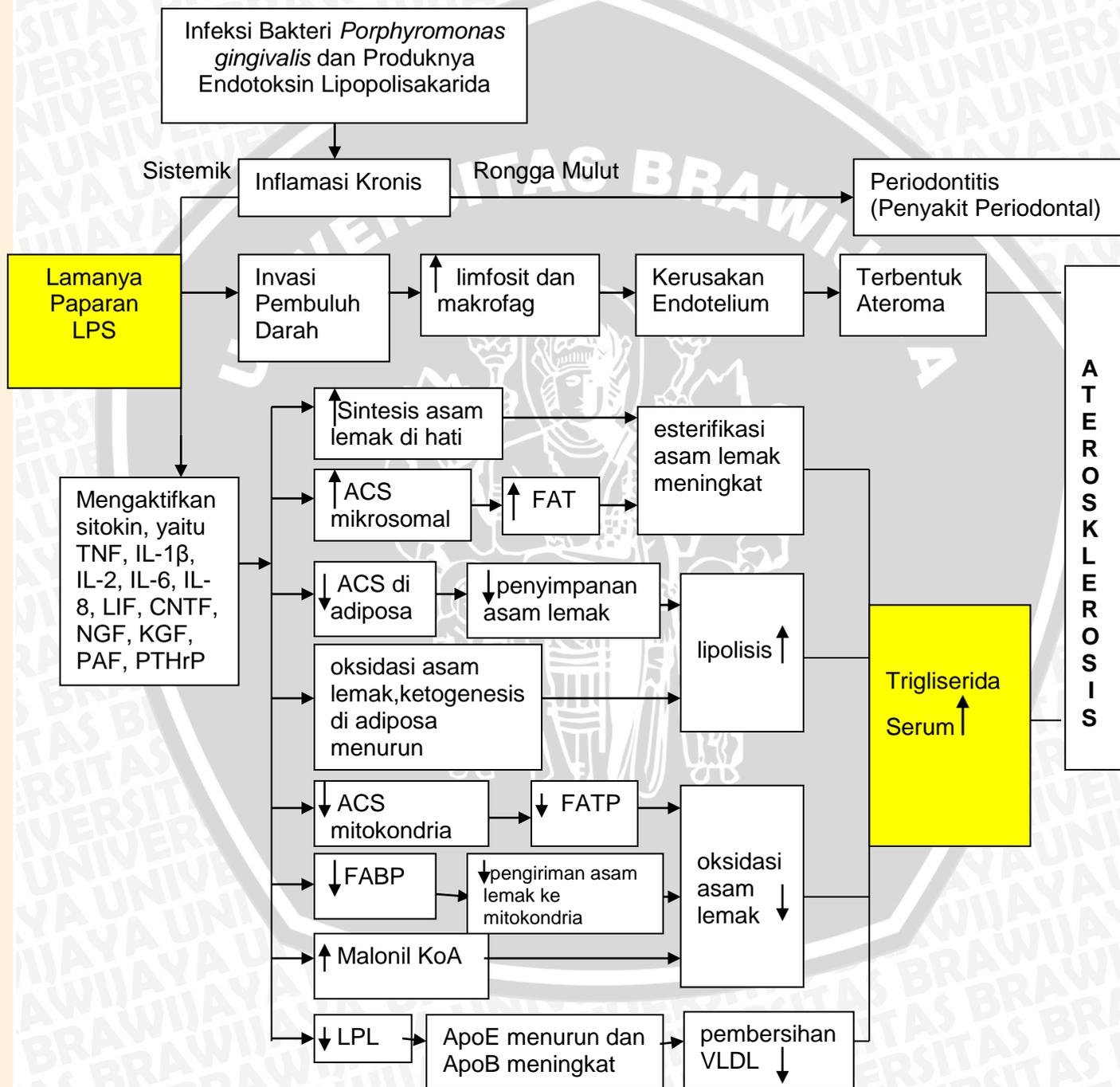


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Skema Kerangka Konsep

Keterangan:

: diteliti

: tidak diteliti

↑ : meningkat

↓ : menurun



Infeksi periodontal oleh bakteri *Porphyromonas gingivalis* atau produknya seperti LPS dapat menyebabkan inflamasi pada jaringan periodontal dalam rongga mulut yang disebut periodontitis. Infeksi bakteri selain bermanifestasi dalam rongga mulut juga dapat terjadi secara sistemik. Bakteri dan produknya ini dapat langsung menginvasi pembuluh darah sehingga meningkatkan jumlah limfosit dan makrofag. Jumlah makrofag dan berbagai produk inflamasi yang meningkat dapat menyebabkan terbentuknya sel busa (*foam cell*) sebagai awal terbentuknya aterosklerosis.

Patogenesis aterosklerosis juga berasal dari kerusakan endotelium yang menyebabkan respon inflamasi dan meningkatkan adhesi endotel pada leukosit dan platelet, menghantarkan antikoagulan vaskular lokal pada prokoagulan. Leukosit dan platelet kemudian melepaskan sitokin, senyawa vasokonstriksi, faktor pertumbuhan, yang merangsang respon inflamasi yang ditandai oleh migrasi sel otot halus ke dalam intima, dan proliferasinya membentuk suatu lesi *intermediate* yang akhirnya ini sebagai awal terjadinya aterosklerosis.

Infeksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* dan produknya endotoksin LPS dapat mengaktifkan multiple sitokin, yaitu TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, LIF, CNTF, NGF, KGF, PAF, PTHrP mengubah metabolisme lipid di usus, hati, jaringan adiposa dan jaringan lain. Hasil akhir dari perubahan ini menyebabkan kadar VLDL meningkat dalam sirkulasi darah. Komponen utama VLDL adalah trigliserida, sehingga infeksi dapat meningkatkan kadar trigliserida dalam darah.

Sitokin dapat meningkatkan sintesis asam lemak di hati sehingga menyebabkan meningkatkan substrat asam lemak yang kemudian akan teresterifikasi menjadi TG. LPS, TNF, dan IL-1 meningkatkan aktifitas ACS microsomal di hati. Peningkatan ACS microsomal ini menyebabkan peningkatan

proses esterifikasi kembali dari asam lemak menjadi TG. LPS dan sitokin meningkatkan ekspresi FAT yang berperan mengirim asam lemak ke sitosol untuk esterifikasi kembali. Kedua mekanisme ini menyebabkan peningkatan TG dalam jaringan sehingga terbentuknya VLDL sehingga sekresinya meningkat dalam sirkulasi darah.

LPS dan sitokin juga menginduksi lipolisis dengan mengurangi ekspresi ACS di jaringan adiposa. ACS merangsang metabolisme TG dalam jaringan, selama inflamasi, koordinasi pengiriman asam lemak dan aktifitas ACS menurun di jaringan adiposa sehingga mencegah aktifasi dan penyimpanan asam lemak sehingga menaikkan asam lemak bebas. Sitokin juga mengaktifkan lipolisis jaringan adiposa dengan cara menekan oksidasi asam lemak dan ketogenesis. IL-6, LIF, dan CNTF menstimulasi sintesis asam lemak di hati dan lipolisis jaringan adiposa.

Infeksi bakteri dihubungkan dengan penurunan oksidasi asam lemak di hati. LPS, TNF, dan IL-1 menurunkan ACS mitokondria. Penurunan ACS mitokondria mencegah asam lemak ke dalam mitokondria untuk dioksidasi, sehingga FATP yang juga berperan mengirim asam lemak ke mitokondria untuk dioksidasi juga akan ditahan selama inflamasi. LPS juga menurunkan FABP di hati, jantung, dan otot. FABP berfungsi mengirim asam lemak ke sel selain itu penurunan FABP berkontribusi terhadap penurunan oksidasi asam lemak selama infeksi. LPS, IL-1 dan TNF meningkatkan kadar malonil KoA yang menyebabkan penurunan oksidasi asam lemak. Oksidasi asam lemak berkurang di jantung dan skeletal selama infeksi, mengubah metabolisme yang seharusnya dari asam lemak menjadi glukosa, sehingga ketersediaan asam lemak berlebih di hati dan jaringan lainnya.

IL-1 menurunkan aktifitas LPL di jantung, sehingga VLDL yang mengandung sebagian besar TG tidak disimpan dalam jaringan adiposa tetapi bersirkulasi dalam darah. LPS, TNF, dan IL-1 menurunkan pengiriman asam lemak, ikatan protein dan ACS di jantung dan otot, sehingga menurunkan ambilan dan pemanfaatan asam lemak di jantung dan otot selama infeksi.

LPS dan beberapa sitokin menyebabkan sekresi apoB dari hati meningkat. Infeksi juga meningkatkan kadar serum TG dengan menurunkan pembersihan VLDL. TNF tidak menurunkan pembersihan kilomikron atau VLDL dari sirkulasi, tetapi mekanismenya adalah dengan mengubah LPL sehingga mempengaruhi kadar TG. Selain TNF, IL-1, IL-6, dan LIF juga dalam beberapa jam menurunkan aktifitas LPL sehingga menurunkan apoE di banyak jaringan, termasuk di hati sehingga VLDL yang disekresikan oleh hati mempunyai jumlah apoE yang rendah selama infeksi. ApoE berperan untuk pembersihan lipoprotein tinggi TG, penurunan apoE dapat berkontribusi dalam penundaan pembersihan TG selama infeksi.

Semua mekanisme di atas menyebabkan peningkatan TG dalam hati dan jaringan lainnya. Peningkatan ini memicu sekresi VLDL dan lipolisis, sehingga infeksi dapat meningkatkan kadar trigliserida dalam sirkulasi darah. Kadar TG yang meningkat dalam darah memicu terjadinya aterosklerosis.

### 3.2 Hipotesis Penelitian

H<sub>1</sub> : Lamanya paparan Lipopolisakarida (LPS) *Phorpyromonas gingivalis* sebagai induktor periodontitis berpengaruh terhadap peningkatan kadar Trigliserida serum pada tikus.