

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Periodontitis**2.1.1 Pengertian**

Periodontitis adalah penyakit inflamasi pada jaringan pendukung gigi disebabkan oleh mikroorganisme spesifik atau kumpulan mikroorganisme spesifik yang menghasilkan pengerusakan progresif terhadap ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan pembentukan poket, resesi atau keduanya. Sifat klinis yang membedakan dengan gingivitis adalah adanya kehilangan perlekatan, hal ini sering dihubungkan dengan pembentukan poket periodontal, perubahan kepadatan dan tinggi tulang alveolar (Caranza, 2006).

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

2.1.2 Etiologi

Etiologi penyakit periodontal sangat kompleks. 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 utama yang dapat menyebabkan periodontitis adalah *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, namun bakteri *Escherichia coli*, *Fusobacterium*

nucleatum, dan *A. israelii* dapat memperparah terjadinya periodontitis. Penumpukan plak bakteri merupakan penyebab utama terjadinya penyakit periodontal, akan tetapi masih banyak faktor lain sebagai penyebab penyakit, meliputi interaksi antara mikroorganisme pada jaringan periodontal dan kapasitas daya tahan tubuh (Caranza, 2006).

Faktor lokal adalah faktor yang berakibat langsung pada jaringan periodonsium. Faktor lokal yang berkaitan dengan penyakit periodontal meliputi 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 mellitus, perokok *cigarette*, defisiensi vitamin, dan *menopause* (Caranza, 2006).

Faktor lokal dan sistemik sangat erat hubungannya dan berperan sebagai penyebab terjadinya kerusakan jaringan periodontal. Penyebab utama penyakit periodontal umumnya adalah faktor lokal, keadaan ini dapat diperberat oleh keadaan sistemik yang kurang menguntungkan dan memungkinkan terjadinya keadaan yang progresif (Caranza, 2006).

2.1.3 Patogenesis

Periodontitis dimulai dari gingivitis yang disebabkan oleh iritasi plak, bila iritasi plak dan inflamasi terus berlanjut, integritas dari *epithelium junction* akan semakin rusak. Sel epitel akan berdegenerasi dan terpisah, perlekatannya pada permukaan gigi akan terlepas sama sekali, pada saat bersamaan *epithelium junction* akan berpoliferasi ke jaringan ikat dan ke bawah pada permukaan akar

bila serabut dentogingiva dan serabut puncak tulang alveolar rusak. Migrasi ke apikal dari *epithelium junction* akan terus berlangsung dan epitelium ini akan terlepas dari permukaan gigi, membentuk poket periodontal (Newman, *et al.*, 2002).

Bakteri dalam plak 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, adanya perubahan kearah 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).

Kerusakan dapat timbul jika bakteri gram-negatif berkolonisasi dengan bakteri-positif pada sulkus gingiva dengan menyerang pertahanan hospes, merusak *barier krevikular epithelial*, atau memproduksi substansi yang dapat menimbulkan kerusakan jaringan. Berbagai metabolit bakteri dan produk toksik dapat merusak jaringan dan merangsang terjadinya inflamasi yaitu ammonia, amin toksin, indole, asam organik, hidrogen sulfida, metimerkaptan, dan dimetil disulfida. Salah satunya adalah LPS yang dikandung dinding sel bakteri gram-negatif (Manson, 2004). LPS mampu berdifusi melalui *junctional epithelium* dan memacu secara langsung populasi sel untuk mensekresi enzim degradatif, selain itu respon tubuh 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 atau sitokin seperti TNF dan 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 (Thomas *et al.*, 2008).

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 . IL-1 diproduksi sebagai respon terhadap mikroorganisme, bakteri toksin, atau injuri 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 (Thomas *et al.*, 2008).

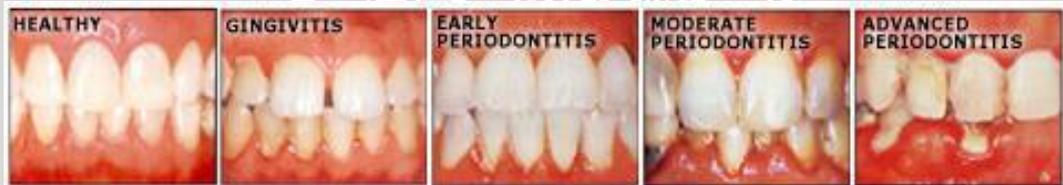
IL-6 merupakan sitokin *pleiotropic* yang dihasilkan sebagai respon terhadap sejumlah rangsangan inflamatori seperti IL-1, TNF- α , produk-produk bakteri, dan infeksi virus. IL-6 diketahui menstimulasi pembentukan sel-sel multinukleat yang mirip dengan osteoklas dan berpotensi sebagai stimulator diferensiasi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

TNF- α merupakan sitokin multipotensial yang diproduksi sebagai respon terhadap agen seperti LPS. TNF- α menstimulasi resorpsi tulang dengan menginduksi proliferasi dan diferensiasi 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 *et al.*, 2008).

Prostaglandin-E₂ (PGE₂) juga berperan penting dalam patogenesis penyakit periodontal. Mekanisme pengaruh PGE₂ terhadap regulasi fungsi sel melalui transport aktif metabolit PGE₂ ke dalam sel atau melalui transduksi sinyal setelah berikatan dengan reseptor membran sel ikatan antara PGE₂ dengan reseptornya akan memicu terbentuknya sitokin yaitu IL-1 α , IL-1 β , IL-6, dan TNF- α yang juga berperan penting dalam destruksi atau resorpsi tulang (Gehrig *et al.*, 2008).

2.1.4 Gambaran Klinis dan Radiografis



Gambar 2.1 Gambaran klinis penyakit periodontal (Davis, 2006)

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

- Jaringan periodontal sehat
Gingiva sehat berwarna pink atau merah muda, garis gingiva merangkul gigi dengan erat dan tidak ada perdarahan.
- 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.

- *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.

- *Moderate periodontitis*

Mulai terbentuk abses pada gingival, 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.

- *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

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 Aterosklerosis

2.2.1 Pengertian

Aterosklerosis berasal dari kata *athero* yang dalam bahasa Yunani (*athera*) suatu bentuk gabung yang menunjukkan degenerasi lemak atau hubungan dengan atheroma, sedangkan *sklerosis* dalam bahasa Yunani berarti indurasi dan pengerasan, seperti pengerasan sebagian peradangan, pembentukan jaringan ikat meningkat atau penyakit zat intersisial (Dorland, 2002).

Aterosklerosis umumnya terletak di intima dan arteri besar, khususnya di pembuluh darah. Aterosklerosis merupakan penyakit yang disebabkan karena terbentuknya plak di dinding arteri besar. Aterosklerosis merupakan penyebab dominan dari penyakit kardiovaskular termasuk *myocardial infarction* (MI), gagal jantung dan stroke. (Kumalasari, 2005).

2.2.2 Etiologi

Populasi dengan hiperlipidemia lebih banyak terkena aterosklerosis dibanding kelompok orang dengan kadar lipid rendah. Populasi dengan hiperlipidemia ini lebih signifikan berhubungan dengan gejala aterosklerosis dan kematian oleh komplikasi aterosklerosis koroner. Tingginya kolesterol darah, TG dan LDL berhubungan dengan stenosis koroner, sedangkan kadar HDL berhubungan dengan menurunnya insiden penyakit ateroslerosis, karena HDL dapat mengembalikan kolesterol dari jaringan untuk dimetabolisme di hepar (Mayes, 2003).

Efek umur, kelamin, dan herediter berhubungan dengan aterosklerosis. Aterosklerosis umumnya dialami oleh orang tua, tetapi plak atheroma kecil dapat

ditemukan pada hampir semua arteri orang dewasa muda. Pria lebih banyak mengalami kematian akibat aterosklerosis daripada wanita, hal ini disebabkan oleh peran hormon, hormon pria dapat meningkatkan timbulnya aterosklerosis atau hormon wanita mencegah timbulnya aterosklerosis (Guyton, 2006).

Aterosklerosis juga bersifat hereditas, hal ini berhubungan dengan hiperkolesterolemia yang diturunkan. Jumlah LDL meningkat dan HDL menurun, tetapi aterosklerosis keturunan ini kebanyakan disebabkan oleh gen. predisposisi aterosklerosis adalah penyakit diabetes dan *hipertiroidisme*, kedua keadaan ini menyebabkan kolesterol darah meningkat. Hipertensi juga merupakan penyakit yang dapat meningkatkan terjadinya aterosklerosis akibat dari kerusakan dinding arteri akibat tekanan, yang selanjutnya mengakibatkan endapan kolesterol (Guyton, 2006).

2.2.3 Patogenesis

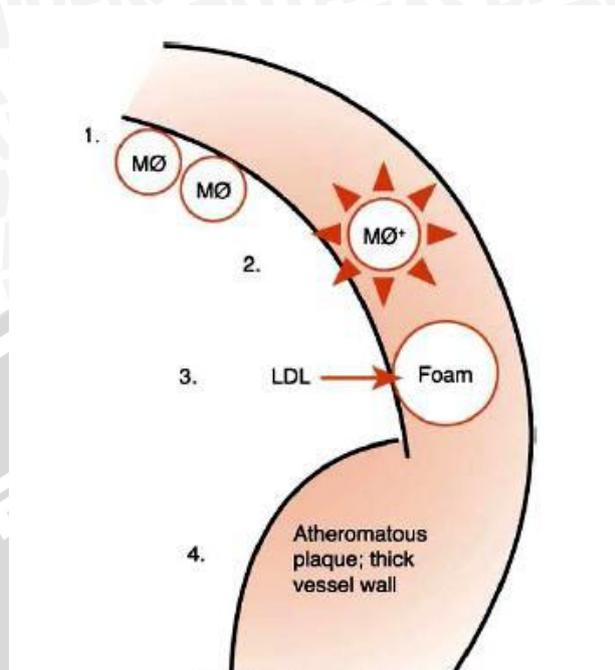
Patogenesis terjadinya aterosklerosis berasal dari pendekatan teori disfungsi endotel, teori infiltrasi lipid, teori radikal bebas, teori trombogenik dan teori inflamasi. Teori infiltrasi lipid menyatakan bahwa aterosklerosis berkembang sebagai reaksi dinding pembuluh terhadap peningkatan filtrasi lipid dan protein plasma darah, sedangkan pada teori trombogenik, aterosklerosis terjadi sebagai akibat episode berulang trombotik mural dan organisasinya, sehingga mengakibatkan pembentukan bercak yang menonjol (Ryan *et al.*, 2006).

Aterogenesis dimulai saat terjadi jejas pada endotel akibat berbagai faktor resiko dengan berbagai intensitas. Salah satu penjejas utama endotel adalah LDL plasma yang tinggi. LDL akan mengalami oksidasi menjadi LDL-oks yang mudah sekali menempel dan menumpuk pada dinding pembuluh darah menjadi

deposit lipid. Penumpukan ini menyebabkan jejas pada endotel, sehingga endotel normal akan menjadi endotel yang hiperpermeabel, yang ditunjukkan dengan terjadinya berbagai proses eksudasi dan infiltrasi monosit ke dalam lapisan pembuluh darah, akibat peningkatan adhesivitas terhadap lipoprotein, leukosit, platelet dan kandungan plasma lain (Ryan *et al.*, 2006).

Endotel berjejas juga memiliki prokoagulan yang lebih banyak dibanding antikoagulan, serta mengalami pemacuan molekul adesi leukosit seperti L-selektin, integrin, *platelet-endothelial-cell adhesion molecule* dan *vascular adhesion intraceluler cell adhesion molecule* dan *vacular-cell adhesion molecule*. Keadaan ini mengakibatkan makromolekul lebih mudah menempel pada dinding pembuluh darah, sehingga mengakibatkan jejas pada endotel (Ryan *et al.*, 2006).

Respon inflamasi yang terjadi pada aterogenesis diperantarai oleh makrofag derivat monosit dan limfosit T, yang apabila berlanjut akan meningkatkan jumlah makrofag dan limfosit yang bermigrasi. Aktivasi makrofag dan limfosit menimbulkan pelepasan enzim hidrolitik, sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan yang dapat menginduksi kerusakan lebih lanjut, dan akhirnya menimbulkan nekrosis fokal. Respon inflamasi ini apabila terus berlanjut akan menstimulasi migrasi dan proliferasi miosis yang saling bercampur pada area inflamasi dan membentuk lesi intermedia. Arteri akan mengalami remodeling, yaitu penebalan dan pelebaran dinding arteri secara bertahap hingga lumen arteri tidak dapat berdilatasi kembali jika inflamasi tidak mereda (Ryan *et al.*, 2006).

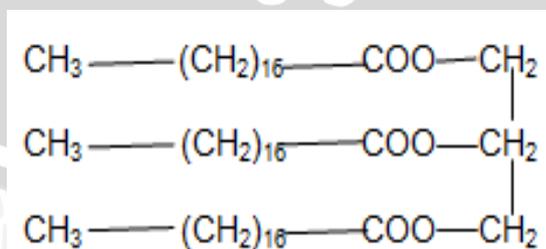


Gambar 2.2 Patogenesis aterosklerosis (Hilbert, et al., 2007)

2.3 Triglicerida

2.3.1 Pengertian

Triglicerida merupakan gliserida dimana gliserol diesterifikasi dengan 3 asam lemak, disintesis dari karbohidrat dan disimpan dalam bentuk lemak hewani (Gambar 2.3). Triglicerida dalam serum dibawa oleh lipoprotein, merupakan penyebab utama penyakit arteri dibanding kolesterol. Peningkatan triglicerida biasanya diikuti oleh peningkatan VLDL (Sutedjo, 2008).



Gambar 2.3 Molekul Triglicerida (Guyton, 2006)

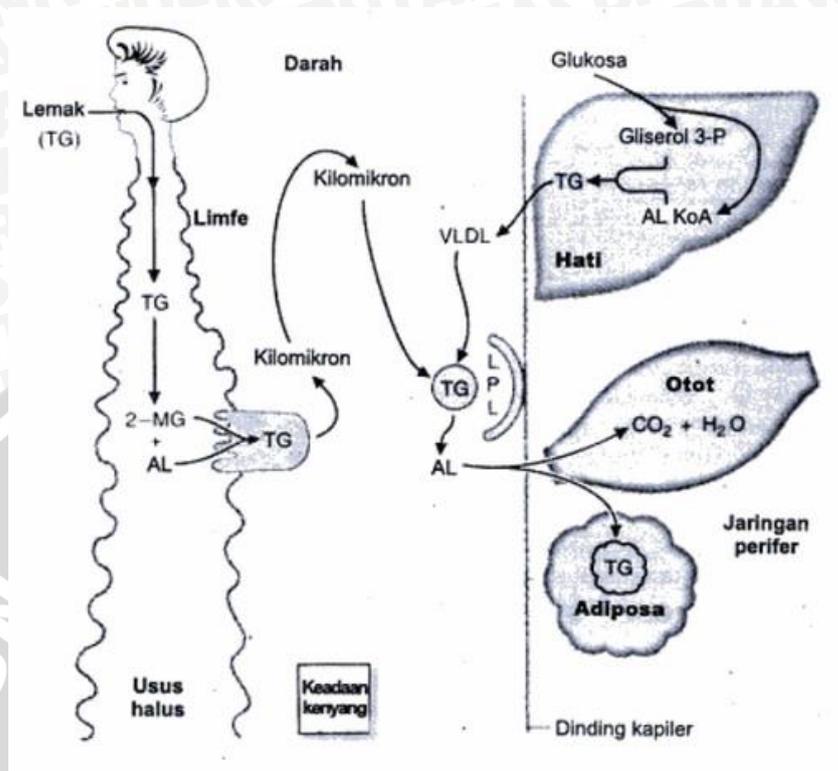
Triglicerida digunakan dalam tubuh untuk menyediakan energi bagi berbagai proses metabolisme. Triglicerida adalah salah satu jenis lemak bukan

kolesterol yang terdapat dalam darah dan berbagai organ tubuh. Makanan yang mengandung lemak akan meningkatkan kadar trigliserida dalam darah dan cenderung meningkatkan kadar kolesterol. Lemak yang berasal dari buah-buahan seperti kelapa, durian dan alpukat tidak mengandung kolesterol tetapi kadar trigliseridanya tinggi. Beberapa faktor dapat mempengaruhi kadar trigliserida dalam darah seperti kegemukan, makan lemak, makan gula biasa dan minum alkohol (Soeharto, 2004).

2.3.2 Metabolisme Trigliserida

Trigliserida merupakan lemak utama dalam makanan, terutama dicerna dalam lumen usus (Gambar 2.4). Produk pencernaan tersebut diubah kembali menjadi trigliserida di dalam sel epitel usus, yang lalu dikemas dalam lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron, dan disekresikan ke dalam limfe. Kilomikron masuk ke dalam darah dan berfungsi sebagai salah satu lipoprotein utama dalam darah. VLDL dibentuk di hati, terutama berasal dari karbohidrat makanan, proses pembentukan VLDL dari karbohidrat ini disebut lipogenesis (Marks, *et al.*, 2000).

Trigliserida pada kilomikron dan VLDL dicerna oleh *lipoprotein lipase* (LPL), suatu enzim yang melekat pada sel endotel kapiler. Asam-asam lemak yang dibebaskan kemudian diserap oleh otot dan jaringan lain untuk dioksidasi menjadi CO₂ dan air untuk menghasilkan energi, tetapi setelah makan, asam lemak ini diserap oleh jaringan adiposa dan disimpan sebagai trigliserida (Marks, *et al.*, 2000).

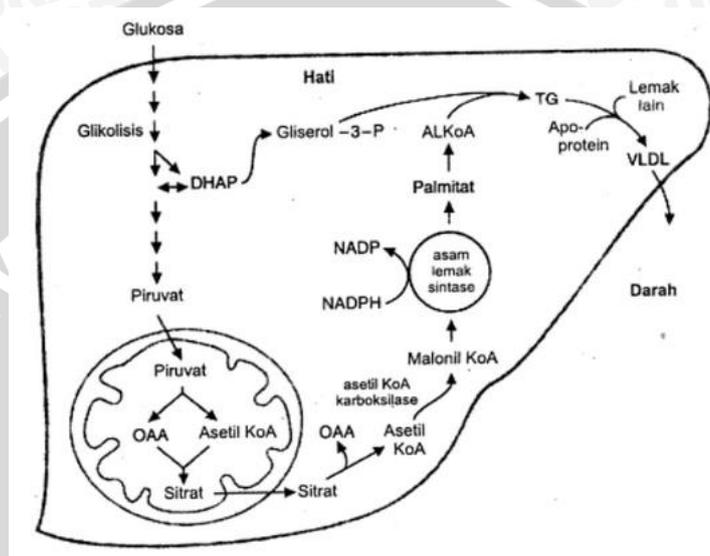


Gambar 2.4 Gambaran metabolisme trigliserida dalam keadaan kenyang (Marks, *et al.*, 2000)

LPL mengubah kilomikron menjadi sisa-sisa kilomikron dan mengubah VLDL menjadi IDL (*intermediate density lipoprotein*). Produk yang memiliki kandungan trigliserida relatif rendah ini diserap oleh hati melalui proses endositosis dan diuraikan oleh lisosom. IDL juga dapat diubah menjadi LDL melalui pencernaan trigliserida lebih lanjut. Endositosis LDL terjadi di jaringan perifer dan hati. Fungsi utama HDL adalah mengangkut kolesterol yang diperoleh dari jaringan perifer ke hati dan mempertukarkan protein dan lemak dengan kilomikron dan VLDL (Marks, *et al.*, 2000).

Selama puasa, asam lemak dan gliserol dibebaskan dari tempat simpanan trigliserida jaringan adiposa. Gliserol berpindah ke hati, sedangkan asam lemak membentuk kompleks dengan albumin di dalam darah dan diserap oleh otot, ginjal dan jaringan lain, di jaringan ini terjadi oksidasi menjadi CO_2 dan

air yang menghasilkan ATP. Hati juga mengubah sebagian karbon menjadi badan keton yang kemudian dilepas ke dalam darah. Selama puasa, badan keton mengalami oksidasi untuk menghasilkan energi di otot, ginjal, dan jaringan lain selama kelaparan (Marks, *et al.*, 2000).



Gambar 2.5 Gambaran metabolisme trigliserida di Hati (Marks, 2000)

2.3.3 Hubungan Periodontitis dengan Trigliserida

Pasien dengan infeksi bakteri gram-negatif salah satunya bakteri *P.gingivalis* meningkatkan level serum TG. Pengaruh bakteri ini disebabkan oleh endotoksin yang dihasilkannya yaitu LPS menyebabkan hipertrigliseridemia. Peningkatan VLDL disebabkan oleh peningkatan produksi VLDL atau menurunnya pembersihan VLDL, bergantung pada dosis LPS. Paparan LPS dosis rendah menyebabkan produksi VLDL meningkat sehingga meningkatkan sintesis asam lemak di hati, mengaktifkan lipolisis jaringan adiposa dan menurunkan oksidasi asam lemak dan ketogenesis. Seluruh mekanisme ini menyebabkan asam lemak di liver mengalami esterifikasi menjadi TG dan disekresikan dalam bentuk VLDL. Paparan LPS dosis tinggi menyebabkan

pembersihan VLDL menurun sehingga aktivitas LPL berkurang, dan berkurangny level apoprotein E (apoE) (Weerapan, et al., 2004).

LPS dan beberapa sitokin menginduksi sintesis asam lemak dan TG di hati. Sekresi apoB dari hati juga meningkat sehingga jumlah partikel VLDL yang tersekresikan ikut meningkat. TNF, IL1, dan IL-6 meningkatkan asam lemak di hati dengan meningkatkan konsentrasi dari sitrat. IFN- α juga meningkatkan sintesis asam lemak di hati tetapi berbeda mekanisme (Weerapan, et al., 2004).

Proses lipolisis di jaringan adiposa menyebabkan asam lemak meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan sintesis TG di hati selama infeksi. Asam lemak bebas dikirim ke liver dan mengalami oksidasi kemudian teresterifikasi kembali menjadi TG dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai VLDL. IL-1 tidak menstimulasi lipolisis, efeknya pada kadar serum TG melalui peningkatan sintesis asam lemak dan sekresi TG di hati (Weerapan, et al., 2004).

LPS dan sitokin juga menginduksi lipolisis dengan mengurangi sekresi *acyl-CoA synthetase* (ACS) di jaringan adiposa. ACS berfungsi untuk metabolisme TG dalam jaringan, di jaringan adiposa, ACS bergabung dengan mikrosom untuk mendukung sintesis TG menjadi energi. Selama inflamasi, aktifitas ACS menurun di jaringan adiposa sehingga penyimpanan asam lemak menurun dan menaikkan asam lemak bebas (Weerapan, et al., 2004).

Infeksi bakteri juga berhubungan dengan penurunan oksidasi asam lemak di hati. Peningkatan sintesis asam lemak di hati dan lipolisis jaringan adiposa menyebabkan asam lemak meningkat kemudian teroksidasi dan mengalami esterifikasi kembali. Konsep ini didukung karena LPS, TNF, dan IL-1 menurunkan ACS mitokondria dan meningkatkan aktifitas ACS microsomal di hati. Penurunan ACS mitokondria mencegah asam lemak teroksidasi di dalam

mitokondria, tetapi peningkatan ACS microsomal berperan untuk meningkatkan proses esterifikasi kembali dari asam lemak menjadi TG (Marks, *et al.*, 2000).

LPS dan sitokin meningkatkan ekspresi *fatty acid translocase* (FAT) yang berperan mengirim asam lemak ke sitosol untuk esterifikasi kembali, tetapi *fatty acid transport protein* (FATP) yang berperan untuk mengirim asam lemak ke mitokondria untuk proses oksidasi akan ditahan selama inflamasi. LPS juga menurunkan *fatty acid binding protein* (FABP) di hati, jantung, dan otot. FABP berperan terhadap pengiriman asam lemak ke sel, penurunan FABP berkontribusi terhadap penurunan oksidasi asam lemak selama infeksi. (Weerapan, *et al.*, 2004).

ACS mitokondria berperan dalam mengubah asam lemak menjadi asetil KoA, tetapi enzim yang berperan dalam proses tersebut menurun ketika sepsis. LPS, IL-1 dan TNF meningkatkan kadar malonil KoA yang menyebabkan enzim tersebut terhambat dan menurunkan oksidasi asam lemak. IFN- γ pada dosis tinggi meningkatkan kadar malonil KoA sehingga oksidasi asam lemak menurun. Infeksi juga berhubungan dengan penurunan produksi badan keton. Infeksi menurunkan produksi badan keton melalui penghambatan oksidasi asam lemak tetapi juga meningkatkan pemanfaatan badan keton di perifer (Marks, *et al.*, 2000).

Oksidasi asam lemak berkurang di jantung dan skeletal selama infeksi, mengubah metabolisme dari asam lemak menjadi glukosa, sehingga jumlah asam lemak berlebih di hati dan jaringan lainnya. IL-1 menurunkan aktifitas LPL di jantung. 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 (Weerapan, et al., 2004).

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. LPS dan sitokin juga menurunkan apoE di banyak jaringan, termasuk di hati sehingga VLDL mempunyai jumlah apoE yang rendah selama infeksi. ApoE berperan untuk pembersihan lipoprotein dengan kadar TG tinggi, penurunan apoE dapat berkontribusi dalam penundaan pembersihan TG selama infeksi (Weerapan, et al., 2004).

2.3.4 Pengaruh Triglicerida terhadap Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah penyakit terbentuknya plak di dinding arteri besar, sehingga mempersempit lumen arteri dan menurunkan elastisitas arteri. Plak terdiri dari sel otot polos, jaringan ikat, lemak dan kotoran yang tertimbun di intima dinding arteri. Penelitian terhadap manusia menunjukkan bahwa pembentukan plak ini meningkat seiring dengan pertambahan usia (Marks, et al., 2000).

Sel endotel dinding arteri mengalami cedera baik secara mekanis maupun karena bahan sitotoksik (LDL yang teroksidasi). Daerah yang cedera terpajan ke darah dan menarik monosit yang akan berubah menjadi makrofag dan memakan bahan disekitarnya (LDL teroksidasi). Akibat dipenuhi oleh lemak, sel ini berubah menjadi sel busa yang tertimbun dan menimbulkan *fatty streak* di dalam dinding pembuluh darah (Marks, et al., 2000).

Sel endotel dalam keadaan normal menghasilkan prostaglandin, suatu prostasiklin yang menghambat agregasi trombosit. Apabila sel endotel rusak, trombosit akan menggumpal dan melepaskan tromboksan, suatu zat yang mendorong penggumpalan trombosit lebih lanjut. Sel di dalam intima melepaskan lemak (trigliserida dan kolesterol) yang kemudian menumpuk di plak yang sedang tumbuh. Lipoprotein darah, termasuk VLDL, LDL, terus masuk ke lesi dan ikut berperan menambah timbunan lemak (Marks, *et al.*, 2000).

Sel di lesi ini mensekresi kolagen, elastin, dan glikosaminoglikan, membentuk tudung fibrosa, dan muncul kristal kolesterol dibagian tengah plak. Sel terperangkap di dalam plak dan kemudian mati sehingga terbentuk kotoran, juga terjadi kalsifikasi. Ruptur dan perdarahan plak berkapsul tersebut di pembuluh koroner dapat menyebabkan pembentukan akut bekuan darah (trombus), yang akan semakin menyumbat pembuluh dan menimbulkan infark miokardium (Marks, *et al.*, 2000).

Penelitian para ahli menegaskan bahwa peningkatan kadar trigliserida dalam darah merupakan salah satu faktor resiko dari penyakit kardiovaskular. Hipertrigliseridemia dapat menyebabkan peningkatan LDL Kolesterol dan penurunan HDL Kolesterol. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa trigliserida secara langsung dapat juga berperan sebagai faktor resiko yang independen, terutama pada pria dan wanita yang berusia di atas 50 tahun, walaupun pada usia di bawah 50 tahun peranan trigliserida secara statistik hanya bersifat tidak langsung. Rasio total kolesterol/ HDL yang tinggi memang biasanya selalu diikuti oleh kadar LDL Kolesterol yang tinggi dan HDL Kolesterol yang rendah, sedangkan jika rasio LDL/ HDL antara 4 sampai 5 dan angka trigliserida di atas

normal, maka resiko penyakit kardiovaskuler meningkat, walaupun kadar LDL relatif rendah (Soeharto, 2004).

2.4 Hubungan 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).

Secara teoritis, penyakit periodontal dapat dipertimbangkan mempengaruhi kesehatan sistemik oleh satu atau beberapa mekanisme (Caroline, 2003) yaitu:

- Perluasan infeksi secara langsung dari periodontium kedalam jaringan yang lebih dalam seperti infeksi pada muka, sinus dan otak
- Perjalanan mediator peradangan dari periodonsium kedalam sirkulasi darah mempengaruhi aterosklerosis
- Penetrasi bakteri mulut kedalam sirkulasi darah menyebabkan infeksi pada tempat yang jauh seperti endokarditis, thrombosis/aterosklerosis
- 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 epidomologi. Beberapa hipotesa itu meliputi (Caroline, 2003):

- Keterlibatan langsung bakteri periodontal dengan proses ateroma / trombotik
- Keterlibatan langsung mediator peradangan dari periodontitis pada proses ateroma / trombotik
- Mekanisme faktor resiko yang mempengaruhi kedua penyakit tersebut.
- Interaksi kombinasi mekanisme tersebut diatas.

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 endotelium ke dalam jaringan dasar dan proliferasi sel otot polos (Genco, 2002).

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 ateroma dapat ditutup dengan serat penutup mengelilingi area nekrotik fokal, pada titik tertentu, tutup fibrosa dapat menjadi terkikis dan pecah, yang menyebabkan pembentukan trombus dan kemacetan dalam arteri, menghasilkan suatu infark (Genco, 2002).

Infeksi periodontal dapat merangsang pelepasan sitokin, seperti TNF- α , 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 (Rose, 2004).

Mikrobal dapat mencederai sel endotel pembuluh darah secara langsung, memulai respon inflamatori yang merupakan proses awal dari aterosklerosis. Mikrobal tersebut menstimulasi sitokin proinflamatori dan faktor pertumbuhan jaringan pada dinding arteri seperti peningkatan 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 LPS ke dalam sirkulasi (Genco, 2002).

Pembebasan endotoksin dan LPS ini 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 di atas plak pembuluh darah yang mudah terkena luka dan dapat menyebabkan iskemia akut (Genco, 2002).

Bukti 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 kardiovaskuler), kemotaksis monosit dari sel endotel, dan oksidasi dari LDL. LPS dan produk sel permukaan dari *P. gingivalis* juga dapat merekrut sel-sel inflamasi

ke dalam pembuluh darah utama, mengaktifkan kaskade inflamasi dengan langsung berpengaruh pada sel-sel inflamasi dan mediator inflamasi seperti secret IL-1 β dan TNF- α pada endotelium vaskular; dan meningkatkan proliferasi otot polos, agregasi platelet, degenerasi lemak, dan pengendapan di dinding pembuluh darah (Rose, 2004).

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, protrombin, 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. 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 resiko pembentukan trombus dan berikutnya pelepasan embolus (Rose, 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. Infeksi 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).

Bukti menunjukkan bahwa kehadiran periodontitis secara dramatis meningkatkan risiko untuk endotoksin yang ditransfer ke sirkulasi sistemik. Peningkatan endotoksin di pembuluh darah memulai respon proinflamatori, mengakibatkan perubahan pada pembuluh darah tersebut (Rose,2004).

2.5 Lipopolisakarida (LPS)

LPS merupakan endotoksin yang mengandung lipid dan karbohidrat. LPS merupakan suprastruktur utama bakteri Gram-negatif dalam membangun integritas struktural bakteri dan melindungi bakteri dari pertahanan imunitas host. LPS sangat diperlukan untuk kelangsungan hidup dan pertahanan hidup dari bakteri Gram-negatif yang terletak pada membran terluar bakteri (Murray *et al.*, 2003).

LPS merupakan kompleks makromolekul amphifilik sebagai *barrier* permeabilitas untuk banyak jenis molekul berbeda termasuk detergen, antibiotik, toksik dan logam. LPS letaknya di luar, sehingga molekul LPS dapat berinteraksi dengan sistem biologi yang lain seperti adesi, kolonisasi, virulensi dan simbiosis. LPS merupakan pemicu potensial dari respon imun alami dan memainkan peran penting pada patogenesis bakteri Gram-negatif (Yuriy *et al.*, 2011).

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, dan inti oligosakarida. Inti oligosakarida selanjutnya

terbagi menjadi dua region, satu lebih proksimal dari lipid A, dan yang lain lebih distal dari lipid A tetapi proksimal terhadap O-antigen (Yuriy *et al.*, 2011).

Bakteri Gram-negatif diduga sebagai penyebab penyakit periodontal. Bakteri Gram-negatif ini mempunyai LPS yang merupakan komponen struktural dari selaput luar bakteri gram-negatif. Jumlah LPS berkorelasi dengan persentase bakteri gram-negatif pada jaringan periodontal pasien periodontitis, hal ini menunjukkan bahwa LPS mempunyai aktivitas biologis yang berperan pada patogenesis penyakit periodontal (Fine *et al.*, 2005).

Bakteri Gram-negatif merupakan stimulus dalam produksi 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 proinflamatori dengan kadar tinggi sehingga terjadi destruksi jaringan ikat, ligamen periodontal, dan resorpsi tulang alveolar (Roelan, 2002).