

(Kadar LDL dan HDL Dalam Darah Model Tikus Periodontitis (Blood Level of LDL and HDL in Periodontitis Rat Model)

Marda Agung Nugraha, Agustin Wulan Suci D, I Dewa Ayu Susilawati
Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
E-mail: agustinwulan.fkgunej@gmail.com

Abstract

Background. Increased levels of low density lipoprotein (LDL) and decreased levels of high density lipoprotein (HDL) in the blood is a risk factor for atherosclerosis leading to Coronary Heart Disease (CHD). Risk factor of atherosclerosis are multifactorial such as consuming high lipid diet, excessive eating, sedentary, and inflammatory response. According to the recent study indicated that inflammatory response could affect LDL and HDL blood levels that related to the risk of atherosclerosis lesion formation. Therefore, we suspected that periodontitis could affect LDL and HDL. **Purpose.** The purpose of this study was to show the effect of periodontitis in LDL and HDL. **Methods.** This experimental study used the post test only control group design. The object were 8 male wistar rats (*Rattus norvegicus*) with inclusion criterias were male rats, ± 200 gr body weight, 3-4 months age, having a healthy condition, good appetite, and normal behavior. The rats were divided into two groups, i. e. control group and treatment group (periodontitis group) with 4 rats in each group. Periodontitis rat model was created by fitting cervical left low molar tooth with wire ligature and injected with 0,02 ml *P. gingivalis* ATCC 33277 (dosage $5\mu\text{g}/0,05$ ml) in bucal sulcus, three times a week for 4 weeks (28 days), all of the rats were fed with standard diet. On day 29th all groups of rats were sacrificed and intracardial blood were taken 3 cc for examination of LDL and HDL blood levels by electrospectrophotometric method. Data were analyzed by T-test. **Result.** Result showed that periodontitis rat model had a significantly higher LDL levels compared to control group ($P < 0,05$) and HDL levels were lower than controls, but the difference was not significant ($P > 0,05$). **Conclusion and suggestion.** Based on this study periodontitis increase LDL blood levels. Further research related with duration of periodontitis are needed because periodontitis is usually a chronic disease and have a long lasting effect. In addition, the role of the severity of periodontitis are required to learn.

Keywords: HDL, LDL, Periodontitis.

Abstrak

Latar belakang. Peningkatan kadar *low density lipoprotein* (LDL) dan penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL) dalam darah merupakan faktor resiko terjadinya aterosklerosis yang menjadi penyebab penyakit jantung koroner (PJK). Aterosklerosis merupakan penyakit multifaktorial, faktor resiko aterosklerosis di antaranya adalah diet tinggi lemak, pola makan yang berlebihan, kurangnya olahraga, dan respon radang. Penelitian akhir-akhir ini melaporkan bahwa respon radang dapat mempengaruhi kadar LDL dan HDL dalam darah sehingga memicu terjadinya aterosklerosis. Oleh karena itu diduga periodontitis berpotensi mempengaruhi kadar LDL dan HDL darah. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan menganalisa pengaruh periodontitis terhadap kadar LDL dan HDL. **Metode.** Penelitian dilakukan secara eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design*. Obyek penelitian adalah 8 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan dengan kriteria inklusi yaitu jenis kelamin jantan, berat badan tikus ± 200 gram, umur 3-4 bulan, dan kondisi sehat yang ditandai dengan kondisi fisik yang baik, nafsu makan baik, dan perilaku normal. Tikus dibagi dalam dua kelompok, yaitu kontrol dan perlakuan (kelompok periodontitis) masing-masing 4 ekor. Model tikus periodontitis merupakan kelompok tikus yang diberi *wire ligation* pada servikal gigi molar kiri rahang bawah, kemudian diberi injeksi *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 sebanyak 0,02 ml (dosis 5 μ g/0,05 ml) pada sulkus bukal gigi molar kiri rahang bawah tiga kali seminggu selama 4 minggu (28 hari), bukti terjadinya periodontitis ditunjukkan oleh adanya resorpsi tulang alveolar. Pada hari ke 29 tikus didekaputasi pada semua kelompok dan diambil darah dari jantung sebanyak 3 cc untuk dilakukan pemeriksaan kadar LDL dan HDL dengan metode *elektrospektrofotometrik*. Data dianalisis dengan *T-test*. **Hasil.** Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok tikus periodontitis kadar LDL lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol ($P < 0,05$), dan kadar HDL yang lebih rendah daripada kontrol, namun perbedaannya tidak signifikan ($P > 0,05$). **Kesimpulan dan saran.** Periodontitis meningkatkan kadar LDL dalam darah. Perlu penelitian lebih lanjut terkait durasi periodontitis mengingat bahwa periodontitis biasanya bersifat kronis dan efeknya berlangsung lama, serta perlunya dilakukan pengukuran keparahan respon inflamasi sistemik.

Kata Kunci: HDL, LDL, Periodontitis.

Pendahuluan

Pada dasarnya kolesterol adalah substansi yang berguna bagi tubuh, yaitu untuk mengatur proses kimiawi seperti membangun membran sel, memproduksi vitamin D, dan membentuk hormon steroid, namun pada kasus-kasus penyakit kardiovaskuler seperti penyakit jantung koroner (PJK) kadar kolesterol darah memegang peranan penting dalam terjadinya penyakit. Kadar kolesterol LDL (*low density lipoprotein*) yang tinggi dan kadar kolesterol HDL (*high density lipoprotein*) yang rendah dalam darah diduga dapat menyebabkan penumpukan kolesterol dalam dinding pembuluh darah mengakibatkan terbentuknya lesi aterosklerotik atau ateroma [1].

Aterosklerosis yang terjadi pada arteri koroner dapat menyebabkan PJK [2]. Manifestasi klinis yang sering timbul pada

aterosklerosis adalah rasa nyeri pada dada (*angina pectoris*) yang menjalar ke lengan kiri yang disertai kerusakan otot jantung (*infark miokard*). Kerusakan otot jantung terjadi akibat terhentinya suplai darah ke otot jantung akibat penyumbatan yang pada arteri koroner [3].

Penyakit jantung koroner adalah salah satu penyakit mematikan dengan kasus terbanyak di beberapa negara maju. Menurut data statistik WHO tahun 1995 20% kematian di dunia diakibatkan oleh berbagai macam penyakit kardiovaskuler [4]. Dalam hal ini penyumbatan pada arteri koroner merupakan kasus terbesar yang diderita pria dewasa di negara-negara industri [5].

Berdasarkan laporan penelitian akhir-akhir ini menyatakan bahwa aterosklerosis berkorelasi dengan inflamasi periodontal. Infeksi periodontal menyebabkan respon inflamasi dan

meningkatkan jumlah sel *makrofag* dalam aliran darah diakibatkan adanya kondisi bakterimia akibat menyebarnya bakteri periodontitis dalam aliran darah sehingga memicu *makrofag* memfagosit bakteri periodontitis dan menginduksi terjadinya inflamasi vaskuler [6].

Pada saat *makrofag* memfagosit bakteri periodontitis terjadi suatu mekanisme pencernaan bakteri di dalam organel *makrofag* yang disebut *lisosom*, pada saat bakteri dicerna terjadi peningkatan konsumsi oksigen dan produksi metabolit oksigen yang merangsang suatu pembakaran oksidatif. Pembentukan metabolit oksigen dikatalisasi oleh enzim NADPH oksidase yang mengubah oksigen menjadi ion superoksida. Ion superoksida 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) [3]. Jadi respon inflamasi terhadap infeksi bakteri menyebabkan pembentukan radikal dalam jumlah besar.

Pembentukan radikal diikuti oleh banyaknya radikal bebas yang menyebar ke aliran darah, radikal bebas yang sejatinya berfungsi membunuh bakteri juga dapat berikatan dengan sisa metabolisme *lipoprotein* yang beredar di dalam 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 aterosklerosis [7] [8].

Penelitian terdahulu menyatakan bahwa inokulasi *per oral* bakteri periodontitis dalam jangka waktu lama dapat menjadikan kadar LDL meningkat sehingga bersifat proaterogenik. Produk dari bakteri berupa *lipopolisakarida* (LPS) dapat berpengaruh pada endotel dan akan menyebabkan kerusakan pembuluh darah secara langsung. Hal ini juga berpengaruh pada metabolisme *lipid*, *monosit* dan *makrofag* [7].

Meskipun beberapa penelitian menghubungkan periodontitis dengan aterosklerosis, tetapi apakah peran periodontitis pada aterosklerosis terkait dengan mekanisme perubahan kadar LDL dan HDL, hal ini belum diketahui dengan jelas. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh periodontitis pada kadar LDL dan HDL.

Metode Penelitian

Bahan. Penelitian ini menggunakan *Porphyromonas gingivais* ATCC 33277, Hemin, NaOH aquades steril, 0,15 ml vitamin K, ethanol 95%, BHI-A (*brain heart infusion agar*), BHI-B (*brain heart infusion broth*) dan tikus. Setelah itu dilakukan kultur bakteri *P. gingivais* untuk menginokulasi tikus agar menghasilkan model tikus periodontitis.

Metode. Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan *the post test only control group design*. Objek penelitian berupa 8 ekor tikus jantan dengan kriteria inklusi yaitu jenis tikus wistar dengan jenis kelamin jantan, berat badan tikus ± 200 gram, umur 3-4 bulan, dan kondisi sehat yang ditandai dengan kondisi fisik yang baik, nafsu makan baik, dan perilaku normal. Tikus dibagi dalam dua kelompok, yaitu kontrol dan perlakuan (kelompok periodontitis). Kelompok tikus kontrol (4 ekor) merupakan kelompok tikus yang tidak diberi perlakuan hanya diberi pakan standart dan minum. Kelompok tikus periodontitis (4 ekor) adalah kelompok tikus yang dibuat menjadi periodontitis dengan cara diberi *wire ligation* pada gigi molar kiri bawah, kemudian diinjeksi *P. gingivais* sebanyak 0,02 ml dengan dosis $5\mu\text{g}/0,05$ ml selama 28 hari dengan interval 3 kali seminggu. Adanya periodontitis ditunjukkan oleh adanya resorpsi tulang alveolar (berdasarkan kondisi klinis tulang alveolar dan foto rontgen).

Pada hari ke 29 setelah pertama kali diberi perlakuan, tikus kemudian didekapitasi pada semua kelompok dan diambil darah dari jantung sebanyak 3 cc untuk dilakukan pemeriksaan kadar LDL dan HDL dengan metode elektrospektrofotometri. Data dianalisa secara statistik dengan T-test untuk menganalisis perbedaan kadar LDL dan HDL antara kelompok kontrol dan periodontitis.

Hasil

Hasil penelitian menunjukkan rata-rata kadar LDL tikus periodontitis lebih tinggi dibandingkan tikus kontrol, sedangkan untuk rata-rata kadar HDL pada tikus periodontitis lebih rendah dari tikus kontrol.

Sebelum dilakukan uji statistik, data penelitian terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dengan *kolmogorov smirnov test* dan uji homogenitas menggunakan *Levene test*. Hasil uji tersebut diketahui bahwa data terdistribusi secara normal dan homogen ($P > 0,05$). Hasil penelitian kemudian dilakukan uji T (*T-test*) dan hasilnya menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar LDL yang signifikan antara kelompok kontrol dan periodontitis ($P < 0,05$), namun tidak terdapat

perbedaan kadar HDL antara kelompok kontrol dan periodontitis ($P > 0,05$). Hasil *T-test* disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1 Hasil T test kadar LDL dan HDL darah tikus kontrol dan periodontitis

KELOMPOK	LDL	HDL
	X±SD (mg/dl)	X±SD (mg/dl)
Kontrol	15,6±3,2	61±6,4
Periodontitis	34,5±3,9	53,4±2,5
<i>P</i>	0,00	0,68
Sig	S	NS

Keterangan :

- X : rata-rata
- LDL : *low density lipoprotein*
- SD : standart deviasi
- HDL : *high density lipoprotein*
- P* : nilai signifikansi
- NS : *not significant*
- S : significant

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada model tikus periodontitis memiliki kadar LDL yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kontrol selama 28 hari. Kadar HDL pada model tikus periodontitis memiliki kadar HDL yang lebih rendah dibandingkan kontrol, namun tidak signifikan. Penurunan kadar HDL yang tidak signifikan kemungkinan karena kurangnya durasi inflamasi yang terjadi, berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Paquette dkk disimpulkan bahwa waktu yang tepat untuk mendapatkan perubahan signifikan kadar HDL pada tikus periodontitis adalah 60 hari setelah hewan coba mengalami periodontitis [12].

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. Waktu penelitian yang hanya 28 hari kemungkinan belum dapat menghasilkan suatu kondisi yang cukup untuk mempengaruhi perubahan kadar HDL secara signifikan, kejadian

ini mungkin saja disebabkan karena kurangnya radikal bebas yang mengikat HDL sehingga penurunan kadar HDL fungsional tidak signifikan [11].

Penelitian yang dilaksanakan oleh Susanto dan Rusyanti menyatakan bahwa i periodontitis dalam jangka waktu yang lama dapat menjadi faktor terjadinya lesi aterosklerotik dalam lumen pembuluh darah, diduga hal ini berkaitan dengan peningkatan kadar LDL. Penyebab utamanya adalah produk metabolisme *P. gingivalis* yaitu LPS (*lipopolisakarida*), pada saat LPS menyerang pembuluh darah akan terjadi respon radang pada tubuh. Respon radang memicu tubuh untuk meningkatkan metabolisme lipid sehingga kadar *lipoprotein* dalam darah meningkat, hal ini sama dengan yang terjadi pada pasien dengan kasus PJK yang memiliki kadar LDL darah melebihi batas normal [13].

Periodontitis

mengaktifkan mediator inflamasi *TNF-α* dan *IL-1β*, aktivasi mediator inflamasi ini menyebabkan perubahan metabolisme lipid dalam tubuh di antaranya 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 oksidasi asam lemak terjadi di otot sedangkan di jaringan adiposa juga terjadi peningkatan lipolisis trigliserid dan penurunan aktivitas lipase *lipoprotein*. Serangkaian pengaruh mediator inflamasi di atas diduga mengakibatkan peningkatan kadar LDL dalam darah [14].

Durasi periodontitis menunjukkan seberapa banyak jumlah bakteri yang menginfeksi. Semakin banyak bakteri yang menginfeksi maka semakin banyak pula kecenderungan untuk terjadi bakterimia. Tubuh akan meningkatkan jumlah sel radang seperti makrofag pada saat terjadi bakterimia, fungsi utama dari *makrofag* adalah memfagosit bakteri. Pemfagositan 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 [7].

Simpulan dan Saran

Periodontitis meningkatkan kadar LDL dalam darah. Perlu penelitian hubungan periodontitis dengan kadar LDL dan HDL yang lainnya dengan meneliti seberapa besar respon inflamasi yang terjadi serta penambahan durasi penelitian agar didapatkan kondisi inflamasi yang dapat mempengaruhi kadar HDL darah pada model tikus periodontitis secara signifikan.

Daftar Pustaka

- [1] McGlivery., Robert W., Goldstein., Gerald W. 1996. *Biokimia Suatu Pendekatan Fungsional*.
- [2] Ross, R. 1999. *Atherosclerosis and inflammatory disease*. New Engl J Med; Volume 340 Number 2;115-26 Available from :<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199901143400207> [21 Oktober2012].
- [3] Beck, J.D., Eke,P., & Heiss, G. 2005. *Coronary Heart Disease : Periodontal Disease and Coronary Heart Disease, A Reappraisal of the Exposure*. American Heart Association, Inc. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/CIRCULATIONAHA.104.511998/DC1> [17 September 2012].
- [4] Beck, JD., Offenbacher, S. 2001. *The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the science review*. Ann Periodontol; 6: 9-15.
- [5] Kinane, D.F., Gordon, D.O.L. 2000. *How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease*. Peeriodontolo; Vol. 23: 121-6 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0757.2000.2230112.x/abstract> [20 Oktober 2012].
- [6] Beck, J.D., Garcia,R., Heiss, G., Volknas, P.S., Offenbacher S. 1996. *Periodontal disease and cardiovascular disease*. J Periodontol; 67:1123-37.
- [7] Robbins, L., Kumar, V., Conran, R. S. 2007. *Buku Ajar Patologi*. Cetakan I. Alih bahasa oleh Huriawati Hartanto, et al. Editor. Muhammad Asroruddin, et al. Edisi 7. Jakarta : EGC.
- [8] Li, X., Kolltveit, K.M., Tronstad, L., Olsen, I. 2000. *Systemic disease caused by oral infection*. Clinical Microbiology Reviews; Vol. 13 No. 4; 547-558. Available from: <http://www.cmr.asm.org/cgi/content/full/13/4/547> [21 Oktober2012].
- [9] Miyaki, K., Masaki, K., Naito, M. 2006. *Periodontal disease and atherosclerosis from the viewpoint of the relationship between community periodontal index of treatment needs and brachial-ankle pulse wave velocity*. BMC Public Health. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/6/131> [20 Oktober 2012].
- [10] DeStefano, F., Anda, R.F., Kahn H.S., Williamson D.F., Russell C.M. 1993. *Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality*. Br Med J; 306: 688-91.
- [11] Nugroho P. 2012. *Penyakit Periodontal Sebagai Penyebab Penyakit Jantung Koroner di RSUP dr. Kariadi Semarang*
- [12] Paquette, D.W., Nadine, B., Timoyhy, C.N. 2007. *Cardiovascular disease, inflammation and periodontal infection*. Periodontology 2000; Vol. 44 : 113-26. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-757.2006.00196.x/abstract> [17 September 2012].
- [13] Susanto, A., Rusyanti, Y. 2010. *Penyakit periodontal dan penyakit jantung koroner (aterosklerosis)*. Available from: http://www.pustaka.unpad.ac.id/wpcontent/uploads/.../penyakit_periodontal.pdf [16 September 2012].
- [14] Glass C. K., Olefsky J. M. 2012. *Inflammation and Lipid Signaling in the Etiology of Insulin Resistance*. Available from: ckg@ucsd.edu [31 Mei 2013].