

IMPLIKASI PERIODONTITIS TERHADAP ATEROSKLEROSIS: HUBUNGANNYA DENGAN PROFIL LIPID DAN KADAR SERUM *hs-CRP*

Rasmidar Samad

Bagian Ilmu Kesehatan Gigi Masyarakat Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

Abstract

The Implication of Periodontitis to Atherosclerosis: Its Relationship with Lipid Profile and *hs-CRP* Serum Concentration

C-Reactive Protein and serum lipids are correlated with atherosclerosis. This purpose of this study was to prove that increasing level of *hs-CRP* and serum lipids were correlated with periodontitis. This was a cross-sectional approach with 63 samples. Periodontitis was determined if the pocket depth (PD) was more than 4 mm and the attachment loss (AL) was more than 2 mm. Serum lipids and *hs-CRP* was analyzed by enzymatic method and chemiluminescent (Immulite *hs-CRP*) alternatively. With unpaired t test it has showed that there was a difference level of *hs-CRP* and total cholesterol in periodontitis and non-periodontitis. It was found that there was a significant positive correlation between (PD $r=0.26$), AL ($r=0.25$) with *hs-CRP* serum level; and PD ($r=0.27$), AL ($r=0.30$) with total cholesterol and LDL. It was concluded that there is a possibility that there is a relationship between periodontitis and atherosclerosis. *Indonesian Journal of Dentistry 2006; Edisi Khusus KPPIKG XIV:234-238*

Key words : periodontitis, atherosclerosis, *hs-CRP*, serum lipids.

Pendahuluan

Periodontitis merupakan faktor risiko beberapa penyakit sistemik. Periodontitis dapat menyebabkan kelainan sistemik berdasarkan pada teori *focal infection*, yaitu teori yang menyatakan bahwa mikroorganisme dalam rongga mulut merupakan sumber infeksi terhadap bagian tubuh yang lain, termasuk pada proses inflamasi aterosklerosis yang menjadi penyebab penyakit jantung koroner.¹

Aterosklerosis adalah suatu keadaan inflamasi yang merupakan respons terhadap luka atau *injury* atau respons imun yang menyebabkan terjadinya disfungsi endotelium. Kemungkinan penyebab disfungsi endotelium ini antara lain infeksi mikroorganisme.² Terbukti dengan uji klinis dengan

pemberian antibiotik, terjadi penurunan serangan ishemia.^{3,4} Temuan serupa untuk melihat hubungan kerusakan tulang pada periodontitis (*bone loss*) dengan PJK (OR 1,5-1,9) dikemukakan oleh Loos dkk (2000)⁵ serta Slavkin dan Baum (2000).⁶ Khusus dengan *acute myocard infark* (AMI) oleh Emingil dkk (2000)⁷ berhubungan dengan tipe hiperinflamasinya.⁸ Hoejoel dkk (2000,2001)^{9,10} menyatakan bahwa hubungan tersebut hanya bersifat *co-insidens*, walaupun terbukti ada *P. gingivalis* dalam plak ateroma.¹¹ Hal ini menunjukkan kemungkinan adanya peran bakteri oral dalam patogenesis plak aterosklerosis.^{1,12,13}

Telah diketahui bahwa *C-Reactive Protein* (CRP) yang meningkat dalam proses inflamasi berperan dalam proses *atherogenic*. Pada perio-

dontitis, Interleukin-6 (IL-6) merangsang sintesis semua protein fase akut (CRP) yang mengaktifasi sistem komplemen mengekspresikan ICAM-1. Proses tersebut diawali dengan peningkatan kadar TNF- α baik pada GCF maupun pada serum penderita periodontitis.^{14,15} Mekanisme ini menunjukkan perlunya pengujian hubungan antara nilai CRP, infeksi periodontium, dan *atherogenesis*.¹⁶

Penelitian akhir-akhir ini juga menyimpulkan adanya hubungan antara infeksi dan hiperlipidemia. Bukti mengarah pada mikroorganisme gram negatif dan produk LPSnya.¹ Demikian pula Moeintaghavi dkk. (2005)¹⁷ menyatakan bahwa periodontitis mungkin berhubungan dengan hiperlipidemia, namun tidak jelas apakah dapat menyebabkan peningkatan kadar lipid serum yang menjadi faktor risiko aterosklerosis.

Meskipun mata rantai hubungan antara periodontitis dan aterosklerosis didukung oleh beberapa penelitian, namun hasilnya masih kontroversial. Rumusan masalah ditekankan pada bagaimana implikasi periodontitis dan keparahannya terhadap aterosklerosis yang berhubungan dengan kadar CRP dan profil lipid pada serum. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi kontribusi pada pemahaman tentang hubungan antara periodontitis dengan aterosklerosis. Salah satu upaya pencegahan PJK dapat lebih dini dilakukan dengan perawatan periodontitis guna peningkatan kesehatan masyarakat

Bahan dan Cara Kerja

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan menggunakan rancangan studi potong-lintang. Jumlah sampel 63 orang. Lokasi penelitian di bagian Periodontologi FKG UNHAS untuk pemeriksaan klinis. Laboratorium Prodia dan laboratorium bioteknologi UNHAS untuk pengambilan sampel darah dan pemeriksaan kadar kolesterol (metode enzymatic) dan hs-CRP (metode *chemiluminescent*, reagen Immulite hs-CRP). Jika pemeriksaan klinis pada 6 sisi permukaan gigi (diambil nilai dengan ukuran terbesar) menunjukkan ukuran nilai PD \geq 4mm dan atau AL $>$ 2mm, dikategorikan periodontitis.

Data dianalisis dengan menggunakan perangkat lunak (software) SPSS versi 11,0, dan batas kemaknaan yang digunakan adalah $p \leq 0,05$. Untuk mengetahui perbedaan dari segi umur, berat badan, tinggi badan, Indeks Massa Tubuh (IMT), tekanan darah, profil lipid, kadar hs-CRP serum pada

periodontitis dan tidak periodontitis, diuji dengan *unpaired t test*. Demikian juga pada analisis menurut kedalaman PD dan AL. Korelasi antara parameter klinis periodontitis dengan profil lipid dan kadar hs-CRP serum, dianalisis dengan *linear regression*.

Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komisi etik penelitian biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Hasil

Dari semua sampel rerata usia 37.67 tahun, tekanan darah sistolis 118.97 mmHg, tekanan darah diastolis 79.37 mmHg, dan IMT 23.31 kg/m². Tidak ada perbedaan bermakna pada usia, tinggi badan, berat badan, dan IMT pada subyek penelitian, baik pada kelompok periodontitis maupun yang tidak periodontitis ($p > 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa kedua kelompok homogen (Tabel 1). Profil lipid serum dan tekanan darah pada kelompok periodontitis maupun tidak periodontitis, tidak menampakkan perbedaan yang bermakna, kecuali pada kadar kolesterol total dan kadar hs-CRP (Tabel 2)

Tidak adanya perbedaan kadar profil lipid pada periodontitis dan tidak periodontitis kecuali pada kadar kolesterol total, dilanjutkan dengan pengujian regresi linier guna melihat apakah parameter klinis periodontitis berkorelasi dengan profil lipid. Rerata PD berkorelasi bermakna dengan kolesterol total dan LDL (masing-masing dengan nilai $r=0.27$; $p=0.03$). Demikian juga tampak pada AL yang berkorelasi bermakna dengan kolesterol total ($r=0.30$; $p=0.01$) dan dengan LDL ($r=0.27$; $p=0.03$). Nilai kedalaman poket tertinggi berkorelasi dengan kolesterol total ($r=0.26$; $p=0.04$). Adapun hs-CRP terbukti berkorelasi bermakna ($p < 0.05$) dengan PD ($r=0.26$), AL ($r=0.25$), dan poket tertinggi dengan $r=0.29$ (Tabel 3).

Hasil analisis tersebut di atas menunjukkan bahwa periodontitis berhubungan dengan peningkatan kadar hs-CRP dan profil lipid (kolesterol total dan LDL) dalam serum darah. Dengan demikian, timbul pertanyaan apakah peningkatan kadar hs-CRP di dalam serum bukan karena peningkatan profil lipid? (terutama kolesterol total dan LDL). Hasil analisis regresi linier yang disajikan dalam Tabel 4 menunjukkan tidak ada korelasi antara profil lipid dengan hs-CRP dalam serum; $p > 0.05$ (kecuali dengan HDL),

Tabel 1. Distribusi Umur, Berat Badan, Tinggi Badan, dan IMT pada Subyek dengan dan Tanpa Periodontitis

	n	Periodontitis	n	Tidak	p
		(rerata ± SB)		Periodontitis	
Umur	41	37.64 ± 6.44	22	37.73 ± 4.76	0.95
Berat Badan	41	58.34 ± 12.94	22	58.73 ± 9.31	0.90
Tinggi Badan	41	159.07 ± 9.26	22	159.36 ± 8.46	0.90
IMT (kg/m ²)	41	23.43 ± 3.94	22	23.11 ± 3.14	0.75

Keterangan: IMT=Indeks Massa Tubuh; SB= Simpang Baku; p=probabilitas hasil uji *unpaired t test*

Tabel 2. Distribusi Profil lipid, Kadar hs-CRP dan Tekanan Darah pada Subyek dengan dan Tanpa Periodontitis.

	n	Periodontitis	n	Tidak	p
		(rerata ± SB)		Periodontitis	
Koltr. Total (mg/dl)	41	208.0 ± 42.0	22	176.38 ± 36.67	0.04*
LDL (mg/dl)	41	130.17 ± 29.00	22	145.05 ± 32.78	0.07
HDL (mg/dl)	41	45.88 ± 11.97	22	51.00 ± 10.98	0.10
TGR (mg/dl)	41	146.15 ± 99.6	22	131.23 ± 76.62	0.54
TDS (mmHg)	41	120.37 ± 16.22	22	116.36 ± 10.49	0.30
TDD (mmHg)	41	79.76 ± 10.84	22	78.64 ± 9.9	0.68
Hs-CRP serum	41	4.40 ± 3.89	22	2.14 ± 2.05	0.01*

Keterangan: LDL=Low Density Lipoprotein; HDL=High Density Lipoprotein; TGR=Trygliceride; TDS= Tekanan Darah Sistolis; TDD= Tekanan Darah Diastolis;hs-CRP = Hight sensitivity C-Reactive Protein; SB= Simpang Baku; p= Probabilitas Hasil Uji *Unpaired T Test*; *= bermakna (p<0.05)

Tabel 3. Korelasi Parameter Klinis Periodontitis dengan Profil Lipid Serum

	Kolesterol Total		LDL		HDL		TGR		hs-CRP	
	r	p	r	p	R	p	R	p	R	P
PD	0.27*	0.03	0.27*	0.03	0.13	0.29	0.03	0.78	0.26	0.03
AL	0.30*	0.01	0.27*	0.03	0.16	0.18	0.03	0.82	0.25	0.04
Poket Tertingg	0.26*	0.04	0.23	0.06	0.16	0.21	0.44	0.75	0.29	0.02

Keterangan: LDL= Low Density Lipoprotein; HDL= High Density lipoprotein; TGR= Trigliserida; PD= Kedalaman poket; AL= Kehilangan Perlekatan; r= koefisien korelasi; p = probabilitas hasil uji regresi linier * = bermakna (p< 0.05)

Tabel 4. Analisis Bivariate :Korelasi antara Kadar hs-CRP Serum dengan Lipid Serum

	CT		LDL		HDL		TGR	
	R	p	R	P	R	P	R	P
hs-CRP	0.03	0.82	0.15	0.90	0.26	0.03*	0.007	0.95

Keterangan: CT= kolesterol total; LDL = Low Density Lipoprotein; HDL= high Density Lipoprotein; TGR= Trygliceride; hs-CRP= high sensivity C-Reactive Protein; r = Koefisien korelasi; p= probabilitas hasil uji *Pearson Product moment*.

Pembahasan

Penelitian ini bermaksud memahami implikasi imunobiologis periodontitis terhadap proses aterosklerosis. Apakah periodontitis berhubungan antara peningkatan kadar hs-CRP dan profil lipid yang telah mapan diterima sebagai molekul petanda aterosklerosis.

Periodontitis adalah penyakit inflamasi kronis yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif khususnya *P. gingivalis* yang banyak terdapat pada orang dewasa. Sementara itu sejumlah penelitian membuktikan bahwa inflamasi yang disebabkan sejumlah mikro-organisme, seperti *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, dan *Cytomegalovirus* berimplikasi pada proses etiologi aterosklerosis.^{14, 18, 19} Dengan demikian, periodontitis dapat menjadi penyebab karena produk periodontogen ini mengeluarkan LPS yang secara kontinyu menginduksi pengeluaran sitokin sebagai respons imun terhadap produk bakteri tersebut. Hasil penelitian menunjukkan, ada perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna antara kelompok periodontitis dan tidak periodontitis. Berdasarkan adanya perbedaan pada kadar kolesterol total, dilakukan pengujian korelasi parameter klinis periodontitis dengan profil lipid dengan regresi linier. Hasilnya, ada korelasi positif (p < 0.05) antara peningkatan rerata kedalaman PD, AL serta nilai tertinggi PD dengan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL. Hasil ini memperkuat hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan ada hubungan antara infeksi dengan terjadinya hiperlipidemia pada penderita periodontitis.¹⁴ Penemuan ini didukung pula hasil penelitian terdahulu yang menyatakan ada korelasi positif antara peningkatan kadar kolesterol total dan LDL dengan kedalaman poket > 4 mm. Konsentrasi HDL dan rasio HDL terhadap kolesterol total mengalami penurunan secara signifikan pada subyek yang mengalami infeksi kronis.

total mengalami penurunan secara signifikan pada subyek yang mengalami infeksi kronis. Kesimpulannya, keparahan penyakit periodontal berhubungan dengan kadar lipid serum^{20,21,22} terutama terjadi pada pria.²¹ Namun, hasil penelitian ini tidak sepenuhnya sesuai dengan penelitian Craig (2003)²³ yang menemukan adanya korelasi positif antara keparahan periodontitis dengan kadar kolesterol total, LDL, dan TGR, dan korelasi negatif dengan HDL. Sebaliknya, Lalla (2003)¹⁹ menyatakan dalam laporan hasil penelitiannya, tidak ada perbedaan kadar kolesterol total dan TGR pada subyek yang terinfeksi dengan yang tidak terinfeksi patogen periodontium. Suatu laporan menarik menemukan hubungan antara periodontitis, hiperlipidemia dan antibodi serum terhadap LPS *P. gingivalis*, tampaknya dapat dipertimbangkan, meskipun jumlah subyek dalam kelompok periodontitis relatif kecil (26 pasien), namun dapat menunjukkan bahwa peningkatan kadar lipid (TRG) mampu memodulasi produksi IL-1 β oleh lekosit polimorfonukleus yang dirangsang oleh LPS *P. gingivalis*.²⁰ Bagaimana periodontitis dapat berkorelasi dengan peningkatan profil lipid dapat dijelaskan melalui mekanisme berikut: LPS dari periodontogen berpotensi besar masuk ke dalam sirkulasi dan dapat memicu respons imun inang seperti pelepasan IL-1 β dan TNF- α , yang meningkatkan jumlah *free fatty acid* (FFA), LDL dan TRG. Periodontogen Gram negatif dan produk LPSnya, akan menimbulkan respons terhadap perubahan yang besar dari sitokin dan hormon di dalam plasma yang menimbulkan daerah katabolik dengan ciri perubahan metabolisme lemak. Peningkatan ini diduga berasal dari peningkatan lipogenesis atau lipolisis jaringan adiposa dan penurunan lipid *clearance* yang mengakibatkan terjadinya hiperlipidemia. Beberapa kondisi yang menghasilkan peningkatan IL-1 β atau TNF- α dalam serum mampu menyebabkan hiperlipidemia. Dalam hal periodontitis, peningkatan sitokin-sitokin ini mungkin dipengaruhi oleh "loncatan dari kondisi lokal ke sistemik" dari produksi IL-1 β dan TNF- α pada periodontitis, dan atau peningkatan "bakteremia atau endotoksikemia asimtomatik" yang pada akhirnya meningkatkan FFA, LDL, TRG.¹

Katz (2002)²⁰ meneliti hubungan antara perubahan profil lipid dalam darah dengan infeksi *C. pneumoniae*. Ditemukan konsentrasi TRG dan kolesterol total serum terbukti lebih tinggi pada kelompok yang terinfeksi. Kadar HDL dan rasio HDL terhadap kolesterol total mengalami penurunan secara bermakna pada subyek yang mengalami infeksi kronis. Penjelasan mengenai hubungan ini

berdasarkan pada adanya pelepasan sitokin aktif oleh sel-sel imun yang teraktivasi akibat adanya jejas pada sel endotel dan inisiasi atau eksaserbasi proses inflamasi pada dinding arteri. Hal yang sama mungkin terjadi pada periodontogen penyebab periodontitis yang memiliki kemampuan menginvasi sel-sel A.koroner manusia dan terbukti telah ditemukan ada dalam plak ateromatous.¹¹

Demikian juga dengan penelitian lain yang menghubungkan periodontitis dengan CRP, menyatakan kadar hs-CRP dan kolesterol meningkat seiring dengan peningkatan perluasan penyakit dan terkait dengan perubahan-perubahan pada komponen serum yang konsisten dengan respons fase akut.²³ Penelitian ini menunjukkan adanya korelasi antara PD, AL dan nilai poket tertinggi dengan kadar hs-CRP serum ($p < 0.05$). Bukti adanya peran periodontitis pada peningkatan profil lipid dan kadar hs-CRP membuktikan bahwa inflamasi dapat menyebabkan terjadinya hiperlipidemia. Jadi dalam hubungannya dengan risiko aterosklerosis, periodontitis menjadi suatu *predictor* kuat, sebab dapat menyebabkan hiperlipidemia yang menjadi faktor risiko tradisional aterosklerosis dan peningkatan hs-CRP sebagai petanda dan juga faktor risiko aterosklerosis.

Kesimpulan/ Saran

Pada dasarnya hubungan periodontitis dengan peningkatan petanda hs-CRP juga kolestrol total / LDL, menjadikan periodontitis sebagai faktor risiko yang sangat layak untuk dipertimbangkan sebagaimana halnya pada faktor risiko tradisional lainnya. Tampaknya hubungan ini dimungkinkan oleh perubahan fungsi sel imun yang menyebabkan disregulasi mekanisme metabolisme lipid dan peningkatan hs-CRP.

Untuk membuktikan adanya hubungan sebab-akibat antara periodontitis dengan aterosklerosis, perlu dilakukan suatu studi intervensi terhadap hewan coba.

Daftar Acuan

1. Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological Relationship between Periodontitis and Systematic Disease ; Recent Concepts Involving Serum Lipids. *J Periodontol* 2000; 1375 – 84.
2. Ross Russell , Atherosclerosis-An Inflammatory Disease. *The New England J of Med* 1999; 115-29.
3. O'Connor S, Taylor C, Campbell EA, Epstein S, Libby P. Potential Infections Etiologies of Atherosclerosis : A

- Multifactorial Perceptive Emerging. *Infections Disease*, 2001; 780-7.
4. Lavelle C, Is Periodontal Disease a Risk Factor for Coronary Artery Disease ?. *J Can Dent Assoc* 2002; 176-80.
 5. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Van Dillen PME, Vandervelden U. Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Disease in The Peripheral Blood of Periodontitis Patients. *J Periodontol* 2000; 1528-34.
 6. Slavkin HC, Baum BJ. Relationship of Dental and Oral Pathology to Systemic Illness. *JAMA* 2000; 1215-7.
 7. Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. Association Between Periodontal Disease and Acute Myocardial Infarction. *J Periodontol* 2000; 1882-6.
 8. Schwann C. The Inflammatory Type as A Link Between Periodontitis and Cardiovascular Disease (Online) Available in: Schwan@unigreipswald.de seq #330-Period. *Medicine* (session 1692.htm) Accessed on May 2002.
 9. Høejoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, De Reven TA. Periodontitis Disease and Coronary Heart Disease Risk. *JAMA* 2000; 1406-10
 10. Høejoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, De Reven TA. Examining the Link Between Coronary Heart Disease and The Elimination of Chronic Dental Infection. *J Am Dent Assoc* 2001; 883-8.
 11. Haraszthy VI, Sambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification on Periodontal Pathogen in Atheromatous Plaques. *J Periodontol* 2000; 1554-60.
 12. Joshipura K, Ritchie C, Douglas C. Strength of Evidence Linking Oral Condition and Systemic Disease, Available in [http://www.hsdm.med.harvard.edu/pages/depts/oral health](http://www.hsdm.med.harvard.edu/pages/depts/oral%20health)) Accessed on 15 June 2002.
 13. Shiolah J, Patters MR, Warny MB. The Prevalence of Pathogenic Periodontal Microflora in Healthy Young Adult Smokers. *J Periodontol* 2000; 562-7.
 14. Glurich I, Grossi S, Albin B. Systemic Inflammation in Cardiovascular and Periodontal Disease: Comparative Study, *Clin and Diagn Lab Imm*. 2002; 425-32.
 15. Ide M, Jagdev D, Coward PY, Crook G, Barclay R, Wilson RS *et al*. The short-Term Effect of Chronic Periodontitis on Circulating-Levels of Endotoxin, C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- α , and Interleukin-6. *J Periodontol* 2004; 420-8..
 16. Ridker PM. C-Reactive Protein, Interleukin-6 and Risk of Developing Type II Diabetes Mellitus. *JAMA* 2001 ; 327-34.
 17. Moeintaghavi A, Ardakani AH, Ardakani MT, Tabatabaie I. Hyperlipidemia in Patients with Periodontitis. *J Contemp Dent Pract* 2005; 078-085.
 18. Ting M. Herpes Viruses in Localized Juvenile Periodontitis. *J Periodontol* 2000; 1211-2.
 19. Lalla E, Lamster IB, Hoffman MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S. Oral Infection with A Periodontal Pathogen Accelerates Early Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Null Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 1405-11.
 20. Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M. Association Between Periodontal Pockets and Elevated Cholesterol and Low Density Lipoprotein Cholesterol Levels. *J Periodontol* 2002; 494-500.
 21. Angeli F, Verdecchia P, Pellegrino C, Pellegrinol RG, Pellegrino G, Prosciutti L. Association between Periodontal Disease and Left Ventricle Mass in Essential Hypertension, *J Hypertension* 2003; 488-92
 22. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegard J, Klinge B, Risk Factors for Cardiovascular Disease in Patients with Periodontitis, *European Heart J* 2003; 2099-107.
 23. Craig RG, Yip JK, Ki-So-Man, Boylan RJ, Socransky SS, Haffajee AD, Relationship of Destructive Periodontal Disease to the Acute Phase Response. *J Periodontol* 2003; 1007-16.