

ISBN 978-602-9030-43-3

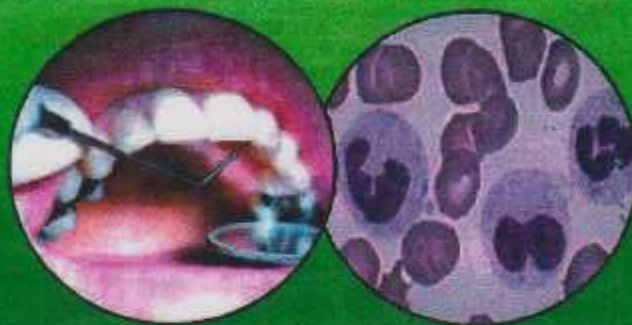


FORKINAS V

Forum Komunikasi Ilmiah Nasional V
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

PROCEEDING BOOK

**Implementation of Science, Technology and Art
for Improving Dental Services**



11 - 12 Oktober 2013, HOTEL ASTON JEMBER



*Membangun Generasi
Menuju Era Baru*

Judul Artikel dan Penulis

Judul dan Penulis

**PENATALAKSANAAN FRAKTUR SIMFISIS MANDIBULA MENGGUNAKAN
MINIPLAT DENGAN ANESTESI LOKAL**
Irwansyah Manurung, Bambang, Yustisia Hasan

**PENATALAKSANAAN KISTA DENTIGEROUS MAKSILA DEKSTRA
DENGAN MULTIPLE IMPAKSI**
Budi Setyawan, Bambang Dwi Raharjo, Rahardjo

**PERAN PENENTUAN TAHAP MATURASI GIGI DALAM
PERAWATAN ORTODONTI**
Khoirul Anam, Endah Mardiaty

**PENATALAKSANAAN OSTEOMIELITIS MAKSILA KIRI
PADA POST HERPETIK NEURALGIA**
Karolina kaban, Rahardjo

**PREVALENSI KARIES BERDASARKAN KEGIATAN UKGS PADA SEKTOR
DASAR DI WILAYAH KERJA PUSKESMAS WULUHAN DAN PUSKESMAS
KALIWATES KABUPATEN JEMBER**
Kiswaluyo

**PERAN Matriks METALLOPROTEINASE-8 PADA PENYAKIT-PENYAKIT
DI RONGGA MULUT**
Nadie Fatimatuzzahro

SIKLOOKSIGENASE-2 SEBAGAI BIOMARKER PERIODONTITIS
Rendra Christedy Prasetya

VARIOUS METHOD IN GINGIVAL RECESSION
Emmaria Siregar, Poernomo Agoes W

**PERAWATAN PERIODONTAL PADA PENDERITA DENGAN IDIOPATIK
TROMBOSITOPENIA PURPURA (STUDI LITERATUR)**
Herrina Firmantini, Poernomo Agoes Wibisono

**def-t DAN PUFA ANAK PASCA KORBAN LUMPUR LAPINDO SEMENTARA
Ristya Widi Endah Yani**

PENATALAKSANAAN EPULIS FIBROMATOSA PADA GIGI GOYAK
Budi Yuwono

**UJI EFEKTIVITAS ANTIJAMUR DEKOKTA KULIT BUAH DELIMATA
(*Granati fructus cortex*) TERHADAP *Candida albicans***
Kristian Satrio Ariadi, I Dewa Ayu Ratna Dewanti, Sukanto

SIKLOOKSIGENASE-2 SEBAGAI BIOMARKER PERIODONTITIS (CYCLOOXYGENASE-2 AS A BIOMARKER PERIODONTITIS)

Rendra Chriestedy Prasetya

Bagian Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Korespondensi : Rendra Chriestedy Prasetya, FKG Universitas Jember, Jalan Kalimantan
no.37

Jember, Tlp. 0331-333536, fax. 0331-331991, Email : rendrachriestedy@gmail.com

Abstract

Background Cyclooxygenase-2 plays a role in the production of prostaglandins (PG) such as Prostaglandin E2 (PGE2) and the number increasing during inflammation. Periodontitis is an inflammation on periodontal tissue of teeth that characterized by loss of attachment and alveolar bone resorption. The event of periodontitis followed by an increase in PGE2 levels found on the gingiva or gingival crevicular fluid. **Objective** this study to knowing influence increased COX-2 against periodontitis. **Literature review** In Inflammatory process like periodontitis, bacteria and the product is activated macrophage to produce proinflammatory sitokin like Interleukin-1 (IL-1) and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α). Activated machrophage also induce production PGE2 through cyclooxygenase pathway. Cyclooxygenase plays the first of two stages of catalyze the biosynthesis of prostaglandins and is contained in 2 forms of COX-1 and COX-2. Cyclooxygenase-1 plays a role in maintaining the balance of physiological function of the body (homeostasis) and found in all tissues of the body while Cyclooxygenase-2 plays a role in the production of prostaglandins (PG) such as PGE2. Prostaglandin E2 plays an important role in the pathogenesis of periodontal disease because it leads to increased vascular permeability, vasodilatory, edema and to improve the working of the alveolar bone resorption by osteoclasts. **Conclusion** Cyclooxygenase-2 expression increased in periodontitis.

Key word : Cyclooxygenase-2, Prostaglandin, Periodontitis,

Pendahuluan

Siklooksigenase (COX), pertama kali dipurifikasi pada tahun 1976 dan diperbanyak pada awal tahun 90 an. Enzim ini merupakan kunci dalam sintesis prostaglandin (PG) dari metabolisme asam arakidonat. Pada tahun 1991, beberapa laboratorium mengidentifikasi produk dari gen kedua dengan aktivitas COX-1 dan COX-2. Siklooksigenase-1 terdapat dalam kondisi normal sedangkan COX-2 ini sifatnya adalah diinduksi, dan dirangsang oleh sitokin pro-inflamasi serta faktor pertumbuhan, menyiratkan peran COX-2 di dalam proses peradangan dan mengendalikan

pertumbuhan sel. Kedua isoform COX hampir identik dalam struktur, tetapi memiliki perbedaan penting dalam substrat dan selektif inhibitor dan lokasi-lokasi intraseluler [1].

Inflamasi adalah salah satu respon pertahanan tubuh terhadap infeksi dan iritasi. Inflamasi dapat disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya invasi kuman, trauma fisik, bahan kimia dan faktor alergi. Terdapat dua pola dasar inflamasi yaitu inflamasi akut dan inflamasi kronis. Inflamasi akut merupakan respon langsung terhadap adanya jejas dan berlangsung dalam beberapa jam

i. Penyebab inflamasi akut adalah organisme, trauma mekanis, zat-zat beracun, infeksi serta reaksi imunologis. Jejas tersebut menyebabkan pelepasan mediator inflamasi seperti histamin dan bradikinin yang menyebabkan dilatasi arteri dan kenaikan permeabilitas kapiler [2].

Inflamasi kronis adalah inflamasi yang berlangsung dalam waktu singkat (jam, hari, minggu). Inflamasi kronis adalah inflamasi yang terjadi dalam waktu yang lama (bulan atau tahun) yang disebabkan oleh rangsangan yang menetap atau berlanjut. Inflamasi kronis menunjukkan usaha tubuh untuk menlokalisir agen penyebab dan memperbaiki kerusakan yang terjadi [3].

Periodontitis adalah penyakit yang mengenai jaringan pendukung gigi. Periodontitis merupakan inflamasi kronis yang disebabkan oleh faktor utama penyebab terjadinya periodontitis adalah invasi bakteri dan terutama bakteri gram negatif anaerob. Faktor sekunder terjadinya periodontitis faktor anatomi gigi, *iatrogenik* (salah satunya akibat teknik yang dipakai dalam perawatan gigi secara tidak langsung), trauma, cedera kimiawi dan daya tahan tubuh berlebihan [4].

Referensi Pustaka

Siklooksigenase (COX) merupakan enzim intraseluler yang mengkatalisis pembentukan prostaglandin (PGE) dan tromboxan (TXA₂). Terdapat dua macam enzim COX-1 dan COX-2. Perbedaan utama enzim ini adalah pengaturan ekspresinya serta distribusinya di dalam tubuh [5].

Siklooksigenase-1 merupakan enzim konstitutif yang mengkatalisis pembentukan prostaglandin regulatoris (*homeostasis*) pada jaringan, terutama pada selaput mukosa gastrointestinal, ginjal, platelet dan sel pembuluh darah. Sedangkan COX-2 tidak konstitutif tetapi dapat diekspresikan antara lain bila ada stimuli radang, infeksi atau onkogenesis. Setelah diekspresikan tersebut lalu terbentuk prostanooid

yang merupakan mediator nyeri dan radang yang menstimulasi sintesis prostaglandin saat terjadi reaksi inflamasi. Ekspresi COX-2 biasanya terdapat pada ginjal dan otak. Dari hal di atas dapat diambil kesimpulan sementara bahwa, COX-1 mengkatalisis pembentukan prostaglandin baik yang bertanggungjawab menjalankan fungsi-fungsi regulasi fisiologis, sedangkan COX-2 berperan mengkatalisis pembentukan prostaglandin jahat yang menyebabkan reaksi inflamasi [6].

Siklooksigenase-1 dan 2 dikatalisis dalam reaksi yang sama, namun dikode oleh gen 2 yang spesifik dan berbeda, terletak pada kromosom nomor 9 dan 1. Gen untuk COX-1 mempunyai panjang 22kD mengandung 11 ekson dan 10 introns sedangkan COX-2 mempunyai panjang 8 kb mengandung 10 ekson dan 9 introns. Berat molekul protein COX-1 adalah 67 kD mengandung 600-602 asam amino sedangkan COX-2, 68-72 kD mengandung 603-604 asam amino [7].

Enzim COX-1 dan COX-2 merupakan protein heme, *homodimers* yang secara luas didistribusikan pada organ dan terletak pada bagian lumen dari membran retikulum endoplasma serta kapsul nukleus. Siklooksigenase-2 terdapat 2 kali lebih banyak pada kapsul nukleus dibandingkan membran retikulum endoplasma, sedangkan COX-1 terdapat pada keduanya. Hal ini menunjukkan COX-1 dan COX-2 merupakan prostanooid dengan fungsi yang berbeda [8].

Secara klinis periodontitis ditandai dengan warna kemerahan pada margin gingiva, kontur membulat, konsistensi lunak, tekstur halus mengkilat, kehilangan perlekatan (*loss attachment*) serta resorpsi tulang alveolar. Secara mikroskopis atau histologis ditandai dengan adanya peningkatan infiltrasi sel inflamasi, peningkatan jumlah IL-1 dan TNF- α serta peningkatan jumlah PGE₂. Peningkatan jumlah PGE₂ disebabkan peningkatan ekspresi COX-2. Ekspresi COX-2 pada penyakit periodontal meningkat 10-80 kali dibandingkan normal [9].

Diskusi

Periodontitis terjadi disebabkan oleh pengaruh dari bakteri dan produknya yang akan menginduksi sintesis dan sekresi dari sitokin proinflamasi. Terdapat 2 pengaruh dari bakteri yaitu pengaruh langsung dan pengaruh tidak langsung. Pengaruh langsung adalah produksi enzim yang dihasilkan antara lain protease, kolagenase, fibrinolisin, fosfolipase A yang dihasilkan dari bakteri *Agregatibacter actinomycetemcomitans (AA)*, *Prevotella intermedia (PI)*, *Porphyromonas gingivalis (PG)* yang dapat menyebabkan degradasi lapisan superfisial pada jaringan periodontal. Pengaruh tidak langsung berupa mekanisme pertahanan host terhadap adanya jejas. Jejas ini berasal dari komponen bakteri gram negatif anaerob yaitu lipopolisakarida. Lipopolisakarida (LPS) adalah komponen dinding sel bakteri gram negatif. Komponen dinding sel ini mengandung peptidoglikan yang mampu berikatan dengan sel host dalam hal ini makrofag yang berada pada jaringan sehingga akan memicu sekresi sitokin proinflamasi yaitu IL-1 yang nantinya akan mempengaruhi migrasi neutrofil dari endotel menuju tempat terjadinya jejas [10].

Ketika sel diaktifkan oleh rangsangan yang berbeda-beda, membran lipid sel akan secara cepat mengalami perubahan untuk membangkitkan mediator lipid aktif yang menyediakan sinyal intraseluler dan ekstraseluler terhadap berbagai proses biologi termasuk inflamasi dan homeostasis. Proses inflamasi terutama periodontitis diawali dengan pengaruh sitokin pro inflamasi antara lain IL-1 yang mempengaruhi lepasnya asam arakhidonat dari membran fosfolipid sel. Asam arakhidonat (AA) merupakan asam lemak rantai karbon 20 *poliunsaturated* yang berasal dari sumber diet (*dietary sources*) atau konversi dari asam lemak esensial yaitu asam linoleat. Asam arakhidonat lepas dari membrane fosfolipid dipengaruhi oleh kerja enzim fosfolipase A-2 yang diaktifkan oleh rangsangan mekanis, kimia, fisika atau mediator lainnya. Sinyal biokimia yang melibatkan aktivasi fosfolipase A-2 termasuk

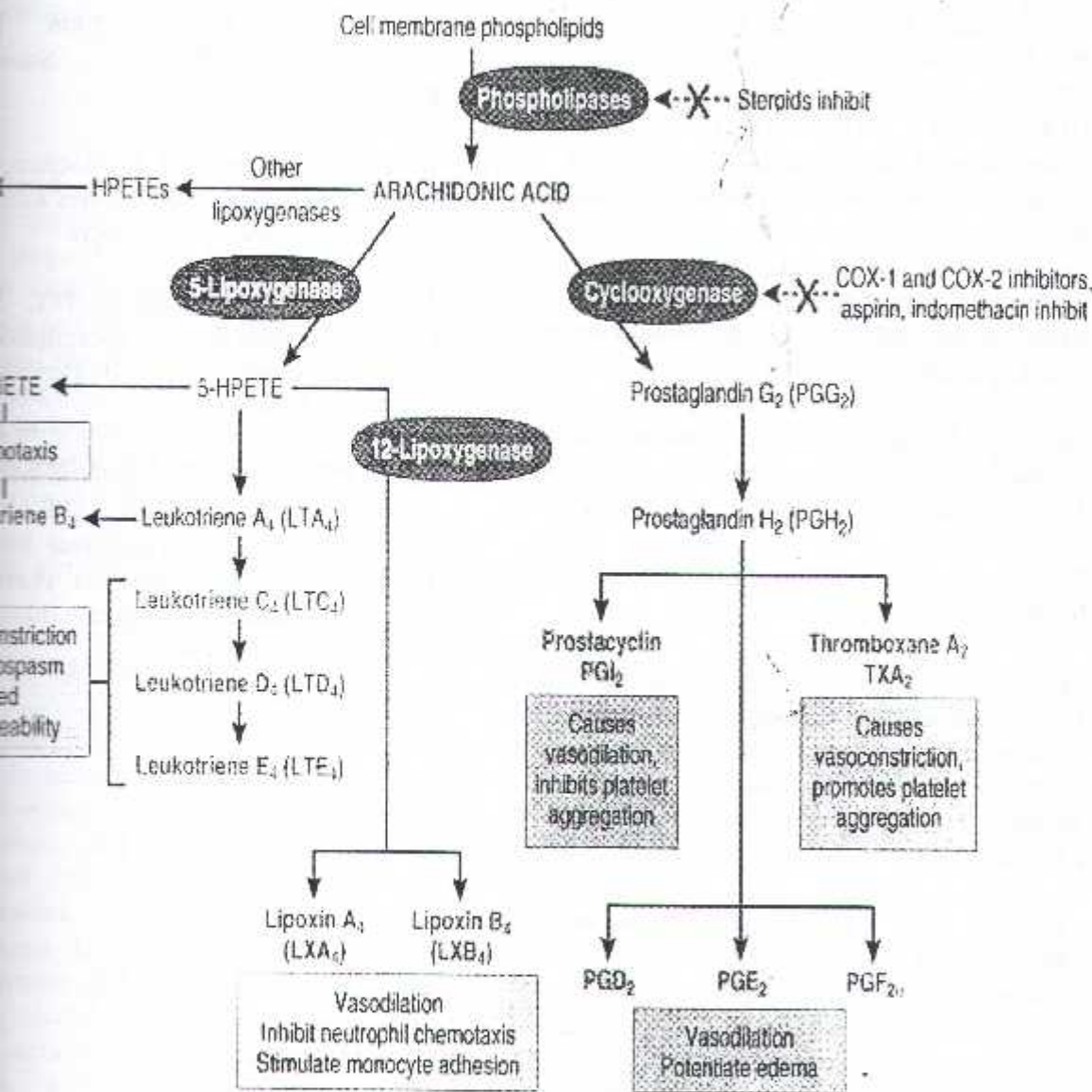
peningkatan Ca^{2+} sitoplasma dan pengaktifan berbagai macam kinase sebagai respon terhadap rangsangan luar. Hasil metabolisme AA atau yang disebut eikosanoid, disintesis oleh dua enzim utama yaitu siklooksigenase (prostaglandin dan tromboksan) dan lipoksigenase (leukotrin dan lipoksin). Eikosanoid salah satunya prostaglandin akan berikatan dengan protein G yang terdapat pada beberapa sel untuk memulai proses inflamasi [10].

Jalur siklooksigenase, diinisiasi oleh dua enzim yang berbeda yaitu COX-1 dan COX-2 yang akan mensintesis prostaglandin. Prostaglandin dibagi menjadi beberapa subjenis berdasarkan struktur kode yaitu PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGG₂ dan PGH₂ dan penomoran subscript yang mengindikasikan jumlah susunan ikatan ganda. Prostaglandin yang berperan penting pada inflamasi adalah PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂ (prostasiklin) dan TXA₂ (tromboksan). Siklooksigenase diekspresikan pada kebanyakan jaringan mamalia dan berperan dalam sintesis prostaglandin yang mengontrol proses fisiologis normal seperti respon usus. Hal ini berlawanan dengan COX-2 sebagai enzim *indusibel* yang berperan pada sintesis prostaglandin pro inflamasi yang menyebabkan inflamasi dan nyeri [11].

Peran COX-2 sangat penting dalam sintesis prostanoid pada proses inflamasi. Prostanoid ini berperan penting dalam proses inflamasi baik akut maupun kronis. Pada jaringan yang mengalami inflamasi biosintesis prostanoid meningkat signifikan dan berperan penting dalam inflamasi akut. Saat respon inflamasi berlangsung, sintesis prostaglandin meningkat secara signifikan. Penyakit periodontal yaitu gingivitis dan periodontitis ditandai dengan peningkatan jumlah prostaglandin E₂. Peningkatan jumlah prostaglandin E₂ berkaitan erat dengan peningkatan ekspresi COX-2. Ekspresi COX-2 pada gingiva berkaitan dengan keparahan dari periodontitis dan inflamasi gingiva. Hasil penelitian [12], menunjukkan bahwa ekspresi COX-2 meningkat pada gingiva yang mengalami inflamasi dan diekspresikan oleh sel epitel, sel endotel

as. Pada penderita periodontitis
 kan level COX-2 yang tinggi pada
 krevikuler gingival dibandingkan
 normal. Tingginya ekspresi COX-2
 asien dengan periodontitis menyebab-
 ningkatan jumlah PGE₂. Peningkatan
 PGE₂ akan menyebabkan inflamasi

dan edema pada gingiva. Prostaglandin E2
 juga menyebabkan terjadinya kerusakan
 jaringan gingiva dengan jalan meningkatkan
 sintesis MMP-8 serta akan berlanjut dengan
 kerusakan tulang alveolar[13].



Gambar. Jalur siklooksigenase [10]

Kesimpulan dan Saran

Berdasarkan studi literatur di atas dapat diambil kesimpulan bahwa ekspresi COX-2 meningkat saat terjadi periodontitis.

Daftar Pustaka

1. Vane, R.J., Bakhle, S.Y., Botting, M.R. 1998. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18:97-120.
2. Gehrig, S.J., Wilmann, D.E. 2008. *Foundation of periodontics for the dental hygienist.* Wolter Kluwer. Illionis. p.203-207.
3. Lawler, W., Ahmed, A., Hume, J.W. 2002. *Buku pintar patologi untuk kedokteran gigi.* EGC. Jakarta.
4. Carranza F., Henry, H., Newmann, G., Michael. 2006. *Clinical periodontology.* 10th ed. WB Saunders. New York. p.35-45
5. Raven., Johnson., Mason., Singer. 2007. *Biology* 9th ed. Mosby. New York.
6. Fracon, N.R., Teofilo, M.J., Satin, B.R., Lamano, T. 2008. Prostaglandin and bone potential risk and benefit related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical dentistry", *J. Oral. Sci.*, 50. 247-252.
7. Reddy, D.S. 2009. The role of neurosteroid in the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy. *Epilepsy Res.* 3. 127-129.
8. Sala. 2000. New antiinflammatory agent : no NSAID and COX-2 inhibitors. 11th international conference. Advance in prostaglandin and leukotrine researches. Italy.
9. Miyauchi, M., Hiraoka, M., Oka, H., Sato, S., Kudo, Y., Ogawa, I., Noguchi, K., Ishikawa, I., Takata, T. 2000. Immuno-localization of COX-1 and COX-2 in the rat molar periodontal tissue after topical Application of Lipopolysaccharide. *Arch. Oral. Biol.* 49. 739-746.
10. Robbin and Kumar. 2006. *Basic Pathology.* 8th Ed. Saunders Philadelphia.
11. Rose, F.L., Mealey, L.B., Genco, J.B., Rose, W.D. 2004. *Periodontics medicine and surgery.* Mosby. Missouri.
12. Morton, S.R., Bagtzoglou, D.I., 2000. Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissue. *J. Periodontol.* 72. p. 461-469.
13. Mesa, F., Aguilar, M., Galindo-Moreno, P., Bravo, M., Valle, O.F. 2011. COX-2 expression in gingival biopsies from periodontal patient is correlated with connective tissue loss. *Periodontol.* 11. p. 561