

Jurnal PDGI

Terbit 3 X / Tahun

Nursing mouth caries anak 2-5 tahun di Puskesmas Cempaka Banjarmasin

Rosihan Adhani, Nadya Novia Sari dan Didit Aspriyanto

Studi deskripsi laju aliran saliva pada pasien diabetes melitus di RSUD Ulin Banjarmasin

nayaty Humairo dan Maharani Laillyza Apriasari

Effect of coffee, tea, and milk consumption on tooth surface hardness (In vitro study)

Merry Angel Marcella, Ivan Arie Wahyudi and Rini Maya Puspita

Perawatan maloklusi kelas I disertai agensis insisif lateral menggunakan protesa

Anggia Tridianti dan Retno Widayati

Gambaran maloklusi dan kebutuhan perawatan ortodonti pada anak usia 9-11 tahun (Studi pendahuluan di SD At-Taufiq, Cempaka Putih, Jakarta)

Putri Wijayanti, Krisnawati dan Nada Ismah

Prevalensi lesi praganas pada mukosa mulut wanita lanjut usia dengan menginang di kecamatan Lokpaikat kabupaten Tapin periode Mei - Oktober 2013

Rima Permata Sari, Amy Nindia Carabelly dan Maharani Laillyza Apriasari

Mekanisme selular dan molekular stres terhadap terjadinya rekuren aptosa stomatitis

Sri Hernawati



DAFTAR ISI

Nursing mouth caries anak 2-5 tahun di Puskesmas Cempaka Banjarmasin	1-7
Rosihan Adhani, Nadya Novia Sari dan Didit Aspriyanto	
Studi deskripsi laju aliran saliva pada pasien diabetes melitus di RSUD Ulin Banjarmasin.....	8-13
Inayaty Humairo dan Maharani Laillyza Apriasari	
Effect of coffee, tea, and milk consumption on tooth surface hardness (In vitro study)	14-18
Merry Angel Marcella, Ivan Arie Wahyudi and Rini Maya Puspita	
Perawatan maloklusi kelas I disertai agenesis insisif lateral menggunakan protesa	19-24
Anggia Tridianti dan Retno Widayati	
Gambaran maloklusi dan kebutuhan perawatan ortodonti pada anak usia 9-11 tahun (Studi pendahuluan di SD-Taufiq, Cempaka Putih, Jakarta).....	25-29
Putri Wijayanti, Krisnawati dan Nada Ismah	
Prevalensi lesi praganas pada mukosa mulut wanita lanjut usia dengan mengingang di kecamatan Lokpaikat kabupaten Tapin periode Mei - Oktober 2013.....	30-35
Rima Permata Sari, Amy Nindia Carabelly dan Maharani Laillyza Apriasari	
Mekanisme selular dan molekular stres terhadap terjadinya rekuren aftosa stomatitis	36-40
Sri Hernawati	

Mekanisme selular dan molekular stres terhadap terjadinya rekuren aptosa stomatitis

(The cellular and molecular mechanisms of stress on the occurrence of recurrent aphthous stomatitis)

Sri Hernawati

Bagian Oral Medicine
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
Jember- Indonesia

Korespondensi (correspondence): Sri Hernawati, Bagian Oral Medicine, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Jl. Kalimantan No. 37 Jember 68121, Indonesia. E-mail: srihernawati.drg5@yahoo.com

ABSTRACT

Background: Recurrent aphthous stomatitis (RAS) disease has unknown etiology until now but there are many predisposing factors, including stress. Stress is a tension or pressure that affects the psyche. Stress can activate the SSP, then the stress response results in the hypothalamus secreting CRH, and CRH stimulates the pituitary to release ACTH. ACTH stimulates the adrenal cortex to produce cortisol. Glucocorticoids, including cortisol, will suppress the immune function and provide inflammatory response. Protection against microorganisms decreases, and tissue resistance also decreases. Stress also causes response which will be transmitted to the autonomic nervous system, and then to the adrenal medulla, catecholamine secretes in the form of epinephrine and norepinephrine. Catecholamine induces the release of prostaglandins and proteases that can cause tissue destruction, and inflammatory response increases resulting in RAS. Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is an oral mucosal ulceration, recurrent, can be characterized by single or multiple clinical symptoms, ulcers, round, diameter varies, white-colored middle part with red edge, and painful. **Purpose:** The purpose of the study was to determine the mechanism on the relationship of stress to the occurrence of RAS by cellular and molecular basis. **Review:** Stress will stimulate the hypothalamus, responded by hypothalamus through glucocorticoid. Glucocorticoid will cellularly and molecularly inhibit the functions of macrophag cell, neutrofil, eosinofil, mast cell, chemotaksis, fagositosis, degranulasi, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF, IFN, IgG, SigA. The inhibitions cause tissue damage, infection easily occur, and lead RAS to happen. **Conclusion:** The conclusion of RAS occurrence is not only due to microorganisms but also due to the psycho-neuro-immunologic system, including stress, thus the treatment should consider psychosocial treatment.

Key words: Prevalance, oral premalignant, betel-quid, elderly

PENDAHULUAN

Stres mempengaruhi keadaan psikologik termasuk emosi, faktor kognitif, perilaku, yang dapat menyebabkan sakit. Stres merupakan faktor perusak regulasi homeostasis. Stres dialami hampir setiap orang, Reaksi setiap individu berbeda, ada yang merasakan berat, ada yang ringan bergantung tipe kepribadian individu. Stres dapat mengaktifkan SSP, respons stres mengakibatkan hipotalamus mengeluarkan CRH, CRH

menstimulasi kelenjar pituitari melepas ACTH. ACTH menstimulasi korteks adrenal memproduksi kortisol. Glukokortikoid termasuk kortisol akan menekan fungsi imun, proteksi terhadap mikroorganisme menurun, daya tahan jaringan menurun.¹

Sistem imun merupakan mekanisme tubuh yang digunakan untuk mempertahankan kondisi homeostasis agar tidak terjadi penyakit. Dinamika keseimbangan fisiologik internal merupakan

usaha tubuh pada dimensi fisik dan emosi. Kegagalan menghadapi ketidakseimbangan menimbulkan kondisi patologik.²

Stres juga menimbulkan respons yang akan ditransmisikan ke sistem saraf otonom, lalu ke medula adrenal, kemudian disekresikan katekolamin berupa epinefrin dan norepinefrin. Katekolamin menginduksi pelepasan prostaglandin dan protease yang dapat menyebabkan terjadinya destruksi jaringan.¹

Faktor etiologi stomatitis aptosa rekuren sampai saat ini belum diketahui, hanya ada beberapa faktor predisposisi, salah satu faktor predisposisi adalah stres. Rasa terbakar adalah keluhan awal diikuti dengan sakit hebat selama beberapa hari. Seringkali kelenjar submandibular, *servical anterior* dan *parotis* terasa nyeri, terutama jika ulkus tersebut terkena infeksi sekunder. *Apthae*, kambuhan dan pola terjadinya bervariasi, ulkus bisa tunggal maupun kelompok. *Stomatitis aptosa rekuren* sering terjadi pada mahasiswa yang lagi ujian dan orang-orang yang mempunyai pikiran berat, hal ini kemungkinan disebabkan saat stres terjadi penurunan sistem imun dan menyebabkan destruksi jaringan., sampai saat ini mekanisme hubungan stres dengan terjadinya stomatitis aptosa rekuren secara selular dan molekuler belum diketahui.³

Stres

Beberapa kejadian tertentu dalam kehidupan seseorang dapat beraksi sebagai aktivator atau stimulus untuk timbulnya respons stres. Respons stres dapat mengubah status kesehatan seseorang. Namun, setiap individu akan memilih cara atau strategi untuk mengatasi stres yang sedang dihadapinya. Faktor-faktor psikososial lingkungan pada tahap kehidupan kritis memberikan dampak terhadap kesehatan. Stres adalah ketegangan atau tekanan yang berdampak pada kejiwaan, stres tiap individu tidak sama tergantung pada berapa besar dukungan sosial yang dapat diterimanya.⁴

Salah satu penelitian menyebutkan perubahan psikoneuroimunologik, perubahan perilaku menunjukkan ditemukan kadar kortisol tinggi pada saliva pada individu dengan masalah finansial yang berat dan rendahnya kemampuan penanggulangan masalahnya. Ada korelasi antara tingginya kortisol saliva dengan periodontitis serta kerusakan tulang alveolar. Tingginya ansietas memberikan kontribusi terhadap inisiasi atau rekurensi penyakit.^{4,5}

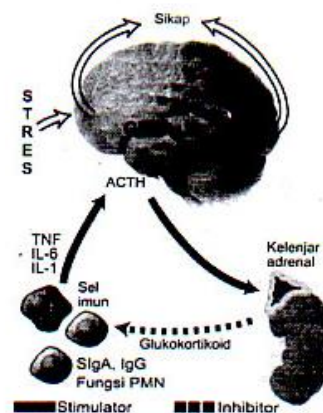
Stres sebagai jalur untuk terjadinya penyakit, karena stres dapat meregulasi fungsi neuroendokrin

dalam sistem psikoneuroimunologi.¹⁴ Stres dialami oleh hampir setiap orang, reaksi setiap individu berbeda tergantung pada tipe kepribadian individu. Penanggulangan stres yang tidak baik, akan dirasakan oleh susunan saraf pusat (Hipotalamus) sebagai respons yang mengakibatkan dikeluarkan *corticotropic releasing hormone* (CRH) dan berjalan kronis. *Corticotropic releasing hormone* (CRH) menstimulasi kelenjar pituitari, mensekresi *hormon adreno-kortikotropik* (ACTH), ACTH menstimulasi korteks adrenal mengeluarkan kortisol, kortisol menurunkan fungsi imun termasuk SigA, IgG dan neutrofil. Akibatnya mudah terjadi infeksi.¹⁵

Hubungan stres dengan imunitas tubuh

Stres yang dirasakan oleh otak berupa suatu respons. Respons ini sebagai hasil perubahan perilaku, atau ditransmisikan ke hipotalamus- pituitari- adrenal (HPA-axis). Akibatnya hipotalamus memproduksi hormon kortikotropik (*Corticotrik-releasing hormone/CRH*) yang dikeluarkan ke dalam sistem hipofiseal *portal*. Kemudian CRH mengaktifkan kelenjar pituitari untuk mengeluarkan hormon *adrenokortikotropik* (*Adrenocorticotropik hormone/ACTH*). *Adrenocorticotropik hormone* (ACTH) menginduksi pelepasan kortikosteroid dari korteks adrenal. Hipotalamus mempunyai peran sentral dalam fungsi neuroendokrin, fungsi ini merupakan respons tubuh terhadap peningkatan kebutuhan fisiologis (Gambar 1).¹⁷

Dari beberapa area di hipotalamus dikeluarkan beberapa hormon yang mengontrol kelenjar pituitari, hormon-hormon tersebut menstimulasi dan menghambat sekresi, bergantung pada pusat-



Gambar 1. Pengaruh stres terhadap fisiologi tubuh.¹

pusat yang lebih tinggi di dalam otak seperti *korteks*, pusat limbik dan pembentukan retikulat. Hipotalamus mempunyai ikatan dengan semua pusat tersebut. Neurotransmitter dari semua pusat tersebut mempunyai pengaruh penting dalam memodulasi fungsi regulator hipotalamik.⁸

Ada tiga neurotransmitter yang berhubungan dengan stres yaitu β -endorfin, substansi P dan bombesin. Semua peptida ditemukan dalam berbagai bagian dari otak termasuk dalam hipotalamus, bahkan ada dalam limfosit T dan B. Hal ini menunjukkan bahwa sistem regulator untuk fungsi-fungsi endokrin dan imunitas adalah melalui hipotalamus dan kelenjar pituitari.⁸

Glukokortikoid dari korteks adrenal memberikan efek supresif mayor melalui mekanisme spesifik pada banyak tingkatan. Glukokortikoid dapat menurunkan jumlah limfosit, monosit, menghambat akumulasi eosinofil, makrofag dan neutrofil di sisi yang mengalami inflamasi. Pada tingkat molekuler glukokortikoid menghambat fungsi penting dari sel-sel inflamasi termasuk makrofag, neutrofil, eosinofil, sel mast dalam fungsi-fungsi seperti kemotaksis dan fagositosis, sekresi dan degranulasi.¹⁹

Glukokortikoid menghambat respons imun dengan menghambat presentasi antigen oleh makrofag, proliferasi limfosit dan diferensiasi limfosit menjadi sel efektor seperti limfosit *T helper (Th)*, *T cytotoxic (Tc)*, *Natural Killer (NK)* dan sel B. Kortikosteroid juga menghambat produksi sitokin yaitu IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF, IFN- γ serta *granulocyte* dan *monocyte colony stimulating factors*, kortikosteroid suatu mediator endogen stres yang berpengaruh menghambat aktivitas sel inflamasi (termasuk sitokin inflamasi diatas). Hambatan terhadap inflamasi menyebabkan kerusakan jaringan dan tulang.¹¹ Interleukin-1 β adalah mediator inflamasi multifungsi yang mampu memodulasi resorpsi tulang alveolar melalui aktivasi osteoklas dan prostaglandin E (PGE). Kadar IL-6 tinggi menginduksi resorpsi tulang.¹¹

Glukokortikoid menghambat mediator proinflamasi yang berasal dari asam arakidonat seperti prostaglandin dan leukotrien. Glukokortikoid juga menginduksi protein anti inflamasi endogen dan lipokortin mampu menghambat fosfolipase A, sehingga menghambat pembentukan eikosanoid. Jalur ini disebut *major effector arm* dari aksis SSP hormonal. Stimulasi aksis HPA oleh stres menyebabkan diproduksinya glukokortikoid, memberikan aksi imuno supresif dan memberikan respons inflamasi.^{4,7}

Glukokortikoid termasuk kortisol akan menekan fungsi imun seperti fungsi SigA, IgG dan fungsi neutrofil. Stres juga mengakibatkan respons yang akan ditransmisikan ke sistem saraf otonom, lalu ke medula adrenal, yang akan disekresikan katekolamin berupa epinefrin dan norepinefrin. Katekolamin menginduksi pelepasan prostaglandin dan protease, jika keduanya kadarnya tinggi dapat menyebabkan distruksi jaringan.¹²

Rekuren aptosa stomatitis (RAS)

Rekuren aptosa stomatitis (RAS) adalah salah satu kelainan mukosa yang paling sering terjadi dan menyerang kira-kira 15-20% populasi. Prevalensi tinggi ditemukan pada golongan sosioekonomi atas dan diantara para mahasiswa selama waktu ujian. Rekuren aptosa stomatitis (RAS) merupakan lesi pada mukosa berupa ulser kambuhan (rekuren) dapat single atau multiple dengan etiologi belum diketahui. Ada beberapa faktor predisposisi antara lain stres.¹³

Klasifikasi stomatitis aptosa rekuren (RAS)

Berdasarkan tanda-tanda klinis RAS diklasifikasikan menjadi: 1) stomatitis aptosa rekuren mayor; 2) stomatitis aptosa rekuren minor; 3) herpetiformis. Stomatitis aptosa rekuren mayor: ulser berbentuk bulat, diameter lebih dari 1 cm disertai sakit pada kelenjar limfe regional, dapat disertai gejala prodormal seperti rasa terbakar 2-48 jam sebelum lesi muncul. Lesi ini dapat tunggal atau multiple. Diderita kira-kira 10% dari penderita stomatitis aptosa rekuren dan dapat terjadi dibagian mana saja di mukosa rongga mulut. Jaringan parut dapat terjadi karena ukuran besar dan lama sembuhnya (Gambar 2).¹³

Stomatitis aptosa rekuren minor: stomatitis aptosa rekuren yang ditandai dengan ukuran lesi kurang dari 1 cm, bulat, oval, jarang, dangkal, dikelilingi oleh pinggiran yang erimatus, ulser



Gambar 2. Stomatitis aptosa rekuren mayor.



Gambar 3. Stomatitis aptosa minor.

bisa tunggal maupun *multiple*. Ulserasi cenderung terjadi pada daerah-daerah non keratin, seperti mukosa labial, mukosa bukal dan dasar mulut. Sebagian besar pasien menderita aptosa ulser minor (80%) (Gambar 3).¹³

Herpetiformis: tipe ini merupakan ulser yang kecil-kecil dan berkelompok. Mula-mula ulser kecil dengan dikelilingi eritema yang kemudian ulser bergabung. Bentuk ini mirip lesi herpetik. Selain itu lesi ini sangat sakit dan menimbulkan bau mulut yang tidak enak. Proses penyembuhan biasanya lebih cepat namun segera terbentuk ulser baru. Keadaan ini persisten dan dapat mengganggu karena sulit dihilangkan.

Diagnosa banding: 1) traumatik ulser; herpes simplek; 3) *squamous cell carcinoma* yang merupakan tumor ganas rongga mulut; 5) *bechet syndrome*.

PEMBAHASAN

Respons stres mengakibatkan hipotalamus mengeluarkan CRH kemudian CRH stimulasi kelenjar *pituitari* melepas ACTH, ACTH stimulasi korteks adrenal memproduksi kortisol. *Glukokortikoid* termasuk kortisol menekan fungsi imun seperti fungsi SIgA, IgG dan fungsi neutrofil. IgA



Gambar 4. Herpetiformis.

dirangkaian dengan sekretori yang di produksi oleh sel lokal, komponen sekretori bertindak sebagai reseptor untuk memudahkan IgA menembus epitel mukosa. Fungsi IgA adalah mengikat virus maupun bakteri sehingga mencegah mikroorganisme tersebut melekat pada permukaan mukosa. IgA mengaktivasi komplemen melalui jalur alternatif sehingga mikroorganisme mudah difagositosis. Penurunan fungsi IgA pada stres akan mempermudah perlekatan mikroorganisme ke mukosa sehingga mikroorganisme mudah invasi ke mukosa, mikroorganisme juga sulit di fagosit menyebabkan mudah terjadi infeksi.^{15,16}

IgG merupakan imunoglobulin utama yang dibentuk atas rangsangan antigen. IgG paling mudah berdifusi ke dalam jaringan ekstravaskuler dan melakukan aktivitas antibodi di jaringan. IgG melapisi mikroorganisme sehingga partikel itu lebih mudah difagositosis, disamping itu IgG juga mampu menetralsasi toksin dan virus. IgG dapat melekat pada reseptor Fc yang terdapat pada permukaan sel sasaran dan memungkinkan terjadinya proses ADCC. Penurunan fungsi IgG pada stres akan memudahkan terjadinya kondisi patologis, karena penurunan fagositosis, toksin dan virus tidak bisa dinetralsir.¹⁷

Neutrofil bereaksi cepat terhadap rangsangan, dapat bergerak menuju daerah inflamasi karena dirangsang oleh faktor kemotaktik antara lain dilepaskan oleh komplemen dan limfosit teraktivasi. Seperti halnya makrofag, fungsi neutrofil yang utama adalah memberikan respon imun non spesifik dengan melakukan fagositosis serta membunuh dan menyingkirkan mikroorganisme. Fungsi ini didukung dan ditingkatkan oleh komplemen atau antibodi. Neutrofil juga mempunyai granula yang berisi enzim perusak dan berbagai protein yang merusak mikroorganisme pada kondisi stres fungsi neutrofil mengalami penurunan, fagositosis menurun, penurunan dalam membunuh mikroorganisme.¹⁸

Respons dari stres mengeluarkan glukokortikoid termasuk kortisol, glukokortikoid termasuk kortisol efek terhadap sistem imun, yaitu immunosupresi dan efek anti-inflamasi. Efek ini lebih banyak melibatkan respon imun selular, efek anti inflamasi yaitu menekan penimbunan sel-sel lekosit pada daerah radang. Kortisol menekan fungsi SIgA, IgG dan sel neutrofil akan menyebabkan mudah terjadi infeksi. Banyaknya mediator IL-1 dan matrik metaloproteinase menyebabkan terjadinya penyakit RAS.¹⁵

Kesimpulan terjadinya RAS tidak hanya disebabkan mikroorganisme tetapi juga disebabkan oleh sistem psiko-neuroimunologis, termasuk stres, sehingga terapinya harus mempertimbangkan penanganan secara psikososial.

DAFTAR PUSTAKA

1. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to Evaluate the Role of Stres in Periodontal Disease. *Ann Periodont* 1998; 3: 288-302.
2. Roit JM. *Essensial immunology*. 8th ed. Oxford: Blackwell Science Limited; 2003. p. 1-31.
3. Langlais RP, Miller CS. Atlas berwarna, kelainan rongga mulut yang lazim. Penerbit Hiprokates; 2000. h. 94-7.
4. Nurull D. Peran stres terhadap kesehatan jaringan jaringan periodonsium. Jakarta: Penerbit EGC; 2002. h. 15-29.
5. Johanssen A, Asberg M, Soder PQ, Soder B. Anxiety gingival inflamation peridontal disease in non-smokers an epidermiological. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 488-91.
6. Solis ACO, Lotufo RFM, Pannut CM, Brunheiro EC, Marques AH, Neto F. Assosiation of periodontal disease to anxiety and depression symptoms and psychosocial stres factors. *J Clin Periodontal* 2004; 31: 633-8.
7. Subowo. *Imunologi klinik*. Cetakan Kedua. CV Sagung Seto; 2013. h. 375-86.
8. Hall JE. *Fisiologi kedokteran*. Edisi 11. 2002. h. 118-33.
9. Kreno SB. *Imunolgi diagnosis dan prosedur laboratorium*. Edisi Kelima. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010. h. 27-73.
10. Janeway. *Immunobiology*. Seventh Edition. Matthew Clements, Bli Nk Studio Ltd; 2008; 205-225
11. Ginnopoulou C, Kamma JL, Mombelli A. Effect of inflammation smoking stres on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontal* 2003; 30: 145.
12. Vettore MV, Ledo ATT, Monteiro da Silva AM, Quintanilla RS, Lamarca GA. The relationship of stres and anxiety with chronic periodontitis. *J Clini Peridontol* 2003; 30: 394-402.
13. Lewis MAO, Lamey PJ. Tinjauan klinis penyakit mulut. Penerbit Widya Medika; 2002. h. 47-50.
14. Deinzer R, Hilpert D, Bach K, Schawacht M. Between stress and plaque associated disease. *J Clin Periodontal*; 2006, 28: 459-64.
15. Dolic M, Baller J, Staehle H, Eickholz P. Psychosocial factor as risk indication of periodontal. *J Clin Periodontal* 2005; 32: 1134-40.
16. Glaser R, Kiecolt Glaser JK. Stres induced immune dysfunction for health. 2005. Accessed from: www.nature.com/reviews/immunol. Diakses Desember 2007.
17. Graham JE, Christian LM, Kiecolt-Glaser JK. Stress, age and immune function: toward a lifespan approach. *J Behav Med* 2006; 29(4): 389-400.
18. Glaser R, Kiecolt-Glaser J. Stres damages immune system and health. *Discov Med* 2005; 5(26): 165-9.
19. Yang EV, Bane CM, MacCallum RC, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, Glaser R. Stress-related modulation of matrix metalloproitenaase expression. *J Neuroimmunol* 2002; 133: 144-50.
20. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Pathologic basic of disease*. 7⁻ ed Philadelphia: WB Sauders Company; 2005. p. 260-325.