



PROCEEDING

IKATAN PERIODONSIA INDONESIA SURABAYA

PERIODONTIC SEMINAR (PerioS)
Surabaya
31 Oktober – 1 November 2014



Editor:

Ernie Maduratna Setiawati
Chiquita Prahasanti
Poernomo Agus W.



PROCEEDING

IKATAN PERIODONSIA INDONESIA
SURABAYA

PERIODONTIC SEMINAR (PerioS)
Surabaya

31 Oktober – 1 November 2014

Editor:

Dr. Ernie Maduratna Setiawati, drg., M.Kes., Sp.Perio(K)

Dr. Chiquita Prahasanti, drg., Sp.Perio(K)

Poernomo Agus W., drg., MS., Sp.Perio(K)



Airlangga University Press



© 2014 Airlangga University Press

AUP 600/44.551/10.14-A4E

Dilarang mengutip dan atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun, baik cetak, fotoprint, mikrofilm dan sebagainya.

Cetakan pertama — 2014

Penerbit:

Airlangga University Press (AUP)
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: aup.unair@gmail.com

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR (AUP)
(OC 168/09.14/AUP-A4E)

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog dalam Terbitan (KDT)

Periodontic Seminar (2014 : Surabaya)

Proceeding Ikatan Periodonsia Indonesia Surabaya : Periodontic Seminar (PerioS) : Surabaya, 31 Oktober - 1 November 2014 /editor, Ernie Maduratna Setiawati, Chiquita Prahasanti, Poernomo Agus W.. -- Surabaya: Airlangga University Press (AUP), 2014.
x, 177 hlm.; 21 x 29,7 cm.

ISBN 978-602-7924-82-6

- I. Judul.
- II. Ernie Maduratna Setiawati
- III. Chiquita Prahasanti.
- IV. Poernomo Agus W.
- V. Ikatan Periodonsia Indonesia Surabaya.

617.632 006

14 15 16 17 18 / 9 8 7 6 5 4 3 2 1

ANGGOTA IKAPI: 001/JTI/95

Daftar Isi

PRAKATA

HUBUNGAN PERILAKU DENGAN TERJADINYA GINGIVITIS KEHAMILAN (The Relation of Behavior with the Occurrence of Pregnancy Gingivitis) Melissa, Nur Permatasari, Diah.....	1
FRENEKTOMI PADA KASUS MESIODENS Evans Anugrah, Iwan Ruhadi.....	6
PERAWATAN HIPERPLASIA GINGIVA PADA PEMAKAI ARCH-BAR Johann Christian, Poernomo Agoes Wibisono	10
PENANGANAN ANUG PADA WANITA HAMIL Yudhi W Agustinus, Poernomo Agoes	14
PENANGANAN AKAR GIGI TERBUKA DENGAN TINDAKAN BEDAH CORONALLY POSITIONED FLAP DISERTAI PENAMBAHAN PALATAL CONNECTIVE TISSUE GRAFT Indra Surjono, Iwan Ruhadi.....	17
GINGIVAL ABLATION WITH OR WITHOUT AMNION MEMBRANE Hanita Imelda, Iwan Ruhadi	23
PROSEDUR GINGIVECTOMI SEDERHANA PADA PEMBESARAN GINGIVA DAERAH PALATUM 12, 11, 21 DAN 22 (Simple Gingivectomy at Palatal Gingival Enlargement Regio 12, 11,21 and 22) Henry Mandalas, Ina Hendiani	26
DEPIGMENTATION SURGICAL THERAPY USING GINGIVOABRASIVE TECHNIQUE ON GINGIVAL HYPERPIGMENTATION Dyah Nindita Carolina, Ina Hendiani	30
MANAGEMENT OF ENDO-PERIO LESION WITH BONE GRAFT AND PLATELET RICH FIBRIN Veronica Septnina Primasari, Indra Mustika Setia Pribadi.....	35
PERAWATAN RESESI GINGIVA DENGAN CORONALLY REPOSITIONED FLAP MENGUNAKAN MEMBRAN KOLAGEN GTR (Perawatan Resesi Gingiva dengan Coronally Repositioned Flap Menggunakan Membran Kolagen GTR) Ni Putu Ria Citrawati, Ina Hendiani.....	40
WAWASAN BARU: LASER UNTUK EKSISI TUMOR GINGIVA (New Insight: Laser in Gingival Tumor Excision) Herawati Sapto Endah M, Rikko Hudyono.....	46
POTENTIAL TARGETS IN SEVERAL APOPTOSIS PATHWAYS IN TERMINATING CANCER CELLS Sri Hernawati	50
PENGARUH KONTAK INTERDENTAL PADA STATUS PERIODONTAL Indriyani Tanuwijaya.....	53

POTENTIAL TARGETS IN SEVERAL APOPTOSIS PATHWAYS IN TERMINATING CANCER CELLS

Sri Hernawati

Bagian Oral Medicine
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
Jember- Indonesia

ABSTRACT

Apoptosis is a programmed cell death and is a component of normal development and growth, homeostasis, immunoregulation. Apoptosis resistance is associated with carcinogenesis. Several pathway components which are involved include: Bcl-2, p53, NF- κ B, TGF- β , novel protein - survivin. Purpose: to determine several pathways involved in apoptosis resistance can be utilized as a potential target in terminating cancer cells. Conclusion: understanding the involvement of several pathways on apoptosis resistance may be a potential target to activate apoptosis in terminating cancer cells and may contribute to the research – i.e. research on cancer therapy.

Key words: Potential targets, Apoptosis, Pathway, Cancer.

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

PENDAHULUAN

Apoptosis adalah kematian sel melalui mekanisme genetik (kerusakan/fragmentasi kromosom atau DNA). Apoptosis juga dikenal sebagai *programmed cell death*, terjadi normal selama proses perkembangan dan penuaan sebagai mekanisme homeostatik untuk memelihara populasi sel dalam jaringan. Apoptosis juga terjadi sebagai mekanisme pertahanan, misalnya reaksi imun. Apoptosis fisiologis pada pertumbuhan dan perkembangan sel, mempresentasikan cara fisiologis untuk menghilangkan kelebihan sel selama perkembangan dan proses regenerasi sel.^{1,2}

Resistensi pada apoptosis di hubungkan dengan karsinogenesis dan progresi sel kanker.. Di mana sering terjadi mutasi pada gen yang mengatur mesin apoptosis. Apoptosis merupakan mekanisme penting untuk mencegah proliferasi sel yang mengalami kerusakan DNA, agar sel-sel dengan lesi DNA tersebut tidak dilipat gandakan, sehingga dalam hal ini apoptosis berfungsi sebagai salah satu kontrol *checkpoint* dalam siklus sel. Kegagalan sel-sel kanker untuk melaksanakan mekanisme apoptosis merupakan salah satu faktor yang mendasari pertumbuhan kanker yang makin lama makin berkembang.^{3,4}

Defek mekanisme apoptosis dapat meningkatkan ketahanan hidup sel kanker, menambahkan ekspansi sel kanker. Mekanisme

terjadinya apoptosis sangat kompleks dan melibatkan suatu kaskade aktivasi berbagai molekul. Ada dua jalur utama apoptosis yaitu jalur ekstrinsik atau jalur reseptor kematian (*death receptor pathway*) dan jalur intrinsik atau jalur *mitochondria*, ada bukti-bukti bahwa kedua jalur ini terhubung satu dengan yang lain dan molekul di jalur satu dapat memengaruhi molekul di jalur yang lain. Selain itu ada jalur tambahan yang melibatkan sitoksisitas yang dimediasi oleh sel T dan pembunuhan sel yang bergantung pada perforin dan granzim.⁵

Beberapa pathway yang terlibat pada proses apoptosis dan berperan pada proses karsinogenesis antara lain; Bcl-2, p53, NF- κ B, TGF- β , novel protein – survivin.⁶

Bcl-2

Protein Bcl-2 (protein anti – apoptosis) adalah *checkpoint* yang sangat penting untuk pathway intrinsik dan berfungsi sebagai anti-apoptosis. Bcl-2 bekerja untuk menekan fungsi protein Bax pada membran mitokondria. Protein Bax berperan untuk membuka *pt-pore*, sehingga *cytochrome -C* keluar dari mitokondria. *Cytokrom -C* kemudian mengaktifkan Apaf-1, Apaf-1 mengaktifkan kaspase- kaskade, sehingga sel kanker mengalami kematian (apoptosis). Dengan adanya aktivasi dari protein Bcl-2 maka

apoptosis tidak bisa terjadi kanker tumbuh dan berkembang.^{7,8}

P53

P53 berperan sebagai faktor pengendalian pertumbuhan sel dan disebut sebagai *tumor suppressor protein*. p 53 berperan pada pengendalian CDK siklus pembelahan sel, selain itu p53 juga berperan dalam pengaturan kematian sel (apoptosis). Peran p53 pada pengaturan siklus pembelahan sel adalah menghambat pembelahan sel, di mana p53 akan memicu proses transkripsi dari p-21, p21 kemudian akan menghambat semua CDK. p 53 juga memicu peningkatan aktivitas protein Bax (protein pro apoptosis). Protein Bax akan menekan aktivitas Bcl-2 pada membran mitokondria, sehingga terjadi penurunan fungsi Bcl-2 yang mengakibatkan perubahan permeabilitas membran dari mitokondria dan memicu terjadinya kematian sel kanker (apoptosis).^{12,44}

Perubahan permeabilitas membran dari mitokondria mengakibatkan terjadinya pelepasan cytochrome-C ke sitosol. Cytochrome-C mengaktifkan Apaf-1, selanjutnya Apaf-1 mengaktifasi kaspase- kaskade sehingga terjadi apoptosis.^{10,11}

NF- κ B

NF- κ B dianggap sebagai link molekuler yang penting antara inflamasi kronis dan perkembangan kanker. NF- κ B menekan apoptosis dengan menginduksi ekspresi jumlah gen yang produk-produknya menghambat apoptosis, antara lain; IAP, cFLIP, TNF receptor yang berkaitan dengan faktor 1 (TRAF 1) dan TRAF 2.¹²

Dua target NF- κ B pro survival adalah Bcl-XL, BCL, XIAP anggota anti apoptosis, inhibitor caspase. Protein anti-apoptosis bekerja terkoordinasi untuk memblokir apoptosis baik di apoptosis caspase atau mengatur pathway anti-apoptosis.^{15,16}

TGF- β

Pathway pemberi signal *transforming growth factor- beta* (TGF- β) adalah pemain utama dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker. Bentuk-bentuk patologis dari signal TGF- β mempromosikan pertumbuhan kanker dan invasi kanker, penyebaran sel kanker serta metastasis.¹⁷

TGF- β juga merupakan cytokine utama dalam misregulasi apoptosis melalui path smad untuk mengawali transkripsi gen dan aktivasi sel kanker. Dengan mengetahui peran TGF- β dalam pertumbuhan dan perkembangan sel kanker, dapat dijadikan target sasaran untuk membunuh sel kanker.¹⁸

NOVEL PROTEIN SURVIVIN

Survivin adalah novel protein dan juga merupakan target yang menarik dalam mekanisme signal yang mengontrol pemeliharaan sel kanker. Survivin adalah anggota

Inhibitor apoptosis (IAP) dari protein; XIAP, NAIP, c-IAP1, c-IAP2, Livin, IIP2, BRUCE dan survivin.¹⁹

IAP mencegah kematian sel dengan bertindak sebagai suppresor endogen dari aktivitas caspase. Survivin menghambat kematian sel, khususnya apoptosis, melalui mediator intrinsik dan ekstrinsik, di samping itu sebagai komponen kompleks penumpang kromosom., yang mendukung aktivitas perkembangan sel kanker. Survivin jarang diekspresikan dalam jaringan orang dewasa sehat normal, tapi diekspresikan di sebagian besar sel kanker dan mempunyai peranan penting dalam metastasis sel kanker.²⁰

DISKUSI

Resistensi apoptosis dalam sel kanker adalah salah satu faktor yang sangat signifikan yang mendorong pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Dengan mengetahui berbagai protein yang menghambat proses apoptosis dapat dijadikan target potensial untuk terapi sel kanker dan mempunyai nilai yang sangat berharga untuk mengeksplor secara biomolekuler. Biologi molekuler merupakan salah satu peta jalan untuk perkembangan terapi dari kanker.

Gangguan pada keseimbangan proses anti-apoptosis dan pro-apoptosis banyak terlibat dalam resistensi apoptosis. Apoptosis merupakan salah satu jalan keluar untuk membunuh sel kanker setelah lolos dari pengawasan sistem imun. Pengetahuan mengenai mekanisme apoptosis pada keadaan normal maupun pada kanker penting untuk menentukan respons penderita kanker terhadap terapi, bahkan di kemudian hari dapat digunakan sebagai landasan terapi gen yang dikenal dengan "*Suicide gene therapy*".

Kesimpulan; pemahaman keterlibatan beberapa pathway pada resistensi apoptosis dapat menjadi target potensial untuk mengaktifkan apoptosis dalam membunuh sel kanker dan dapat dijadikan sebagai landasan terapi gen dan dapat memberikan kontribusi pada penelitian-penelitian tentang terapi penderita kanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sudiana IK, 2008. Patobiologi molekuler kanker. Textbook Penerbit Salemba Medika: Hal; 27-90.
2. Kresno SB. 2011. Ilmu dasar onkologi. Textbook Edisi Kedua. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal: 66-129.
3. Streser A, Connor L, Dixit VM. Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem*. 2000; 69: 207-245.
4. Guicciardi ME and Gores GJ. Apoptosis mechanism of acute and chronic liver injury gut. 2005; 47, 171-179.
5. Elmore S. Apoptosis a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 495-516.
6. Igney FH and Krammer PH. Death and anti death tumor resistance in apoptosis. *Nat Rev Cancer*. 2002. 241-281.
7. Ma S, Chen GG, Lai PBS. Bcl-2 family members in hepatocellular carcinoma (HCC) mechanisms and therapeutic potentials. In Chen GG PBS, eds *Apoptosis in carcinogenesis and chemotherapy*. Hong Kong China Springer Netherland, 2009. 219-235.
8. Cory S, Huang DC and Adams JM. The bcl-2 family roles in cell survival and oncogenesis oncogene. 2003. 22(53): 8590-8607.
9. Corazza N, Kassahn D, Jakob S, Badmann, Brumer T. Trail - induced apoptosis between tumor therapy and immunopathology. *Ann NY Acad Sci*. 2009. 1171; 50-58.
10. Guan YS, La Z, Yang L He Q, Li P. p 53 gene in treatment of hepatic carcinoma. *Status Qun World J Gastroenterol*. 2007. 13(7): 982-992.
11. Kilicarslan A, Kabraman A, Akkis H, Yildis M S, Fingas CD, Gerken G and Canbay A. Apoptosis in selected liver diseases *Turk J Gastroenterol*. 2009. 20(3): 171-179.
12. Tang X, Liu D, Shishodia S, Ozbun N, Behrens C, Lee J, Hong WK, Aggarwal BB, Wistuba II. Nuclear factor NF-kB is frequently expressed in lung cancer and preneoplastic lesions cancer. 2006. 107(11): 2637-2646.
13. Nugler WE and Karin M. NF-kappa B and cancer identifying target and mechanisms. *Cur Opin Gene Dev*. 2008. 18(1): 19-26.
14. Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, Harlow LA, Elner SG, Strieter RM. Interleukin - 8 as a macrophage - derived mediator of angiogenesis *Sciences*. 1992: 258 9 5089; 1798-1801.
15. Bond M, Fbummi RP, Baker AH, Newby AC. Synergistic upregulation of metalloproteinase 9 by growth factor and inflammatory cytokine an absolute requirement for transcription factor NF-kappa B. *FEBS Lett*. 1998. 435(1): 29-34.
16. Massague J. TGF-beta in cancer. *Cell* 2008. 134(2): 215-230.
17. Roberts RA, Michel C, Coyle B, Freathy C, Cain K, Boitier E. Regulation of apoptosis by peroxisome proliferation. *Toxicol Lett*. 2004. 149(1-3): 37-41.
18. Hunter AM, La Casse BC, Komeluk RG. The inhibitor of apoptosis (IAPs) as cancer target apoptosis. 2007. 12(9): 1543-1568.
19. Zhu H, Chen XP, Zhang WG, Lao SF, Zhang BX. Expression and significance of new inhibitor of apoptosis protein survival in hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol*. 2005. 11(25): 3855-3859.