

ISBN 978-602-9030-43-3

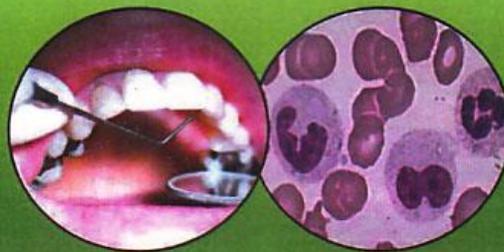


# FORKINAS V

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 Insan Berprestasi



# **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**

**Diterbitkan oleh: Jember University Press**

**ISBN: 987-602-9030-43-3**



*Membangun Generasi  
Menuju Insan Berprestasi*

# **PROCEEDING BOOK FORKINAS V FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS JEMBER**

Diterbitkan oleh  
UPT Penerbitan UNEJ  
Jl. Kalimantan 37 Jember 68121  
Telp. 0331-330224, Psw. 319, Fax. 0331-339029  
*E-mail:* [upt-penerbitan@unej.ac.id](mailto:upt-penerbitan@unej.ac.id)

Perpustakaan Nasional RI – Katalog Dalam Terbitan

Panitia Forkinas V  
Implementation of Science, Technology and Art for Improving Dental Services.--  
Jember: Jember University Press, 2013  
i - xxiii, 274 hlm. ; 29 cm.  
  
ISBN: 978-602-9030-43-3

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang. Dilarang memperbanyak tanpa ijin tertulis dari penerbit, sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak, *photoprint*, maupun *microfilm*.

<b>TINGKAT MATURITAS TULANG DAN BENTUK SKELET PENDERITA <i>DOWN SYNDROME</i> LAKI-LAKI USIA 14-15 TAHUN: <i>CROSS-SECTIONAL STUDY</i> PADA SISWA SLB DI KABUPATEN JEMBER</b> Dwi Prijatmoko	63 – 67
<b>RESPON SELULER, MOLEKULER DAN JARINGAN PERIODONTAL TERHADAP PAPARAN TEKANAN ORTHODOSI.</b> Dwi Prijatmoko	68 – 70
<b>PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN INAI (<i>Lawsonia inermis L.</i>) TERHADAP RESPON ODONTOBLAS MARMUT JANTAN</b> Roni Risa, Mei Syafriadi, Abdul Rochim	71 – 76
<b>PENULARAN MIKROBA MELALUI KONTAMINASI SIKAT GIGI</b> Sukanto	77 – 82
<b>MEKANISME SIGNALING TRANSDUCTION INFLAMASI KRONIS DENGAN KANKER</b> Sri Hernawati	83 – 86
<b>PERBANDINGAN PENGARUH LARUTAN TABLET PEMBERSIH GIGITIRUAN TERHADAP SIFAT MEKANIS BASIS GIGITIRUAN NILON TERMOPLASTIK DERAJAT KRISTALIN TINGGI DAN RENDAH</b> Rinawati Satrio , Yudi Prasetya S, Rifka Pujiga	87 – 94
<b>PERBANDINGAN KEKUATAN GESER PERLEKATAN DAN JENIS FRAKTUR RESIN KOMPOSIT NANOFIL TERHADAP <i>RESIN-MODIFIED GLASS IONOMER CEMENT</i> PADA RESTORASI <i>SANDWICH</i> MENGUNAKAN ADHESIF <i>TOTAL-ETCH</i> DAN <i>SELF-ETCH</i></b> Setiadi W, Logamarta , Yudi Prasetya S, Adrian Permadi	95 – 102
<b>SINTESIS DAN KARAKTERISASI NANOKOMPOSIT ALUMINA STABILIZED ZIRCONIA-WHITE CARBON BLACK UNTUK APLIKASI DIRECT RESIN BONDED PROSTHESIS</b> Yudi Prasetya S, Setiadi W, Logamarta , Rafika Yusniar K	103 – 114
<b>PERIODONTITIS AGRESIF: GAMBARAN KLINIS DAN MIKROBIOLOGI</b> Desi Sandra Sari	115 – 120
<b>MEKANISME MOLEKULER AKTIVASI <i>MATRIX METALLOPROTEINASE</i> PADA PERIODONTITIS</b> I Dewa Ayu Susilawati	121 – 127
<b>REHABILITASI ESTETIK DAN FUNGSI KUNYAH DENGAN PERAWATAN <i>HYBRID PROSTHESIS</i>: LAPORAN KASUS</b> Rahardyan Parnaadji	128 – 135
<b>EFEK PAPARAN <i>SIDESTREAM CIGARETTE SMOKE</i> PADA KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS WISTAR (<i>Rattus norvegicus</i>)</b> Windy Ika Lestari, Agustin Wulan Suci D, I Dewa Ayu Susilawati	136 – 141

# MEKANISME SIGNALING TRANSDUCTION INFLAMASI KRONIS DENGAN KANKER

Sri Hernawati

Bagian Oral Medicine Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

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

## Abstrak

Inflamasi secara fisiologis dibutuhkan oleh tubuh dalam proses sistem pertahanan tubuh, tetapi pada kasus kanker, inflamasi kronis merupakan lingkungan mikro pendukung pertumbuhan dan perkembangan kanker. Inflamasi kronis terjadi jika proses inflamasi akut gagal dan antigen menetap, hal ini memicu berbagai penyakit (termasuk kanker). Inflamasi kronis dihubungkan dengan berbagai tahapan yang terlibat dalam karsinogenesis. Inflamasi kronis berkembang melalui berbagai mediator inflamasi misal sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-17, mendukung pertumbuhan kanker), (TRAIL, IL-10 dan IL-12, menekan pertumbuhan kanker) dan ada beberapa sitokin yang mempunyai peran ganda antara lain (TGF- $\beta$ , IL-23). Sitokin disekresi oleh sel kanker, sel imun, sel inflamasi, baik yang pro kanker maupun yang anti kanker. Aktivitas sitokin pro kanker di produksi, kanker akan tumbuh dan berkembang. Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan inflamasi kronis merupakan lingkungan mikro yang persisten mendukung promosi kanker, invasi, angiogenesis dan metastasis kanker, disisi lain ada beberapa sitokin yang dapat menghambat kanker. Kesimpulan kajian ini adalah memberikan dasar pengetahuan untuk menghambat pertumbuhan dan perkembangan dengan jalan menekan sitokin pro kanker dan meningkatkan produksi sitokin anti kanker sebagai dasar teori untuk terapetik penderita kanker.

**Key word :** Inflamasi kronis, Kanker, Signal Transduction

## Pendahuluan

Inflamasi adalah reaksi terhadap infeksi atau cedera, yang melibatkan banyak mediator. Inflamasi merupakan respon fisiologis terhadap berbagai rangsangan seperti infeksi dan cedera jaringan, inflamasi dapat bersifat lokal, sistemik, akut dan kronis. Inflamasi akut diperlukan sebagai pertahanan host terhadap mikro-organisme yang masuk ke tubuh, penyembuhan luka, Inflamasi kronis dapat berhenti sendiri, namun bisa berkepanjangan, disebut inflamasi kronis. Inflamasi kronis terjadi jika proses inflamasi akut gagal dan antigen menetap, persisten, dapat memicu berbagai penyakit; antara lain kanker. Inflamasi melepaskan substansi berupa hormon dan faktor pertumbuhan yang dilepaskan oleh limfosit T dan B maupun sel-sel lain, yang berfungsi sebagai sinyal intraseluler yang mengatur aktivitas sel yang terlibat dalam respon imun dan

respon inflamasi lokal maupun sistemik, substansi-substansi tersebut dikenal dengan nama sitokin. Selain itu sitokin berperan dalam patofisiologi inflamasi dan berbagai jenis penyakit termasuk kanker (Kresno, 2010).

Inflamasi kronis banyak dihubungkan dengan berbagai tahapan yang terlibat dalam karsinogenesis termasuk transformasi seluler, promosi, survival, proliferasi, invasi, angiogenesis dan metastasis. Beberapa produk gen pro-inflamasi diidentifikasi memiliki peran penting pada penekanan apoptosis pada apoptosis, proliferasi, angiogenesis, invasi dan metastasis. Diantaranya produk gen tersebut adalah TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-18, MMP-9, VEGF, COX-2 dan 5-LOX. Ekspresi gen ini diatur oleh faktor transkripsi NF- $\kappa$ B, aktif pada kebanyakan kanker (Lin and Karin, 2007). Tujuan kajian pustaka ini untuk menganalisa hubungan antara inflamasi kronis dengan kanker.

## Kajian Pustaka

### Inflamasi

Inflamasi adalah reaksi terhadap infeksi atau cedera dan melibatkan banyak mediator. Sel – sel yang terlibat dalam inflamasi terutama adalah sel – sel imun non spesifik yaitu netrofil. Netrofil merupakan sel utama pada early inflamasi, bermigrasi ke jaringan dan puncaknya terjadi pada 6 jam pertama. Proses inflamasi akut diperlukan sebagai pertahanan host terhadap mikroorganisme yang masuk ke tubuh, penyembuhan luka yang membutuhkan komponen seluler untuk membersihkan debris , cedera serta meningkatkan perbaikan jaringan, ini memerlukan kerjasama dengan beberapa komponen (Theoret, 2009). Tahapan inflamasi akut :

#### Inflamasi Akut :

- Eksudat inflamasi : neutrofil, makrofag, sel- sel yang mati dan sel – sel darah merah.
- Makrofag merilis faktor angiogenik dan fibroblast activating faktor untuk menarik sel epitel, sel endotel vaskuler dan fibroblast.
- Fase rekonstruksi
- Epitelisasi (sintesis kolagen, perbaikan jaringan )
- Terbentuk jaringan parut
- Fase pematangan (remodelling of scar tissue and disappearance of capillaries)

#### Inflamasi Kronis :

Inflamasi kronis terjadi jika proses inflamasi akut gagal dan antigen menetap .Antigen yang persisten menimbulkan aktivasi dan akumulasi makrofag yang terus – menerus. Hal ini bisa memicu berbagai penyakit , salah satunya penyakit kanker. Inflamasi kronis dihubungkan dengan berbagai tahapan yang terlibat dalam karsinogenesis termasuk : transformasi seluler, promosi, survival, proliferasi, invasi, angiogenesis dan metastasis (Theoret, 2009 ).

#### Inflamasi Dan Kanker

Perkembangan kanker dipengaruhi oleh banyak faktor dan pada umumnya merupakan interaksi antara faktor gen dan faktor lingkungan, khususnya lingkungan mikro yang ada sekitar kanker. Issue sentral saat ini adalah adanya hubungan antara perubahan genetik yang menyebabkan kanker dengan aktivasi reaksi inflamasi pro kanker . Inflamasi sebagai

lingkungan mikro kanker, respon inflamasi memegang peran penentu dalam berbagai stadium perkembangan kanker. Inflamasi dapat meningkatkan laju mutasi dan meningkatkan proliferasi sel yang bermutasi. Hubungan inflamasi dengan sel kanker bukan hubungan satu arah tetapi dua arah; kerusakan DNA dalam sel kanker dapat menyebabkan inflamasi makin parah dan mempromosikan kanker (Mendelsohn *et al.*, 2008; Baratawidjaya dan Rengganis, 2010 ).

#### Peran Inflamasi Dalam Inisiasi Dan Promosi Kanker

*Reactive oxygen species (ROS) dan reactive nitrogen intermediates (RNI) yang dihasilkan oleh sel – sel inflamasi menyebabkan mutasi sel – sel. Sitokin yang diproduksi oleh sel – sel inflamasi dapat meningkatkan kadar ROS dan RNI dalam sel premaligna. Disamping itu inflamasi dapat menyebabkan perubahan epigenetik yang dapat meningkatkan karsinogenesis . Sitokin yang diproduksi oleh sel – sel menginfiltrasi tumor (TILs) mengakibatkan faktor- faktor transkripsi kunci, yaitu NF- $\kappa$ B dan STAT1 dalam sel premaligna untuk mengendalikan pro-tumorigenik, termasuk, survival, proliferasi, pertumbuhan, angiogenesis dan invasi. Di sisi lain , NF- $\kappa$ B dan STAT1 menginduksi produksi kemokin yang menarik sel imun atau sel inflamasi untuk mempertahankan inflamasi pro kanker. NF- $\kappa$ B mempunyai fungsi fisiologis sebagai faktor transkripsi sel B untuk mengontrol ekspresi immunoglobulin rantai kappa dan kemudian berperan dalam berbagai reaksi imunologi fisiologis . Berbagai penelitian membuktikan bahwa NF- $\kappa$ B disamping sebagai koordinator respons imun, juga mempunyai peran penting dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker. Target NF- $\kappa$ B berbagai gen yang memfasilitasi progresi kanker , inflamasi, mortalitas sel, survival, promosi dan metastasis. Aktivasi NF- $\kappa$ B pada inflamasi kronis menghubungkan inflamasi dan kanker , dan merupakan faktor utama yang mengendalikan kemampuan sel preneoplastik dan sel ganas untuk melawan *surveillance* , menekan apoptosis dan mendukung pertumbuhan dan perkembangan kanker (Sudiana, 2009; Kresna, 2011 ).*

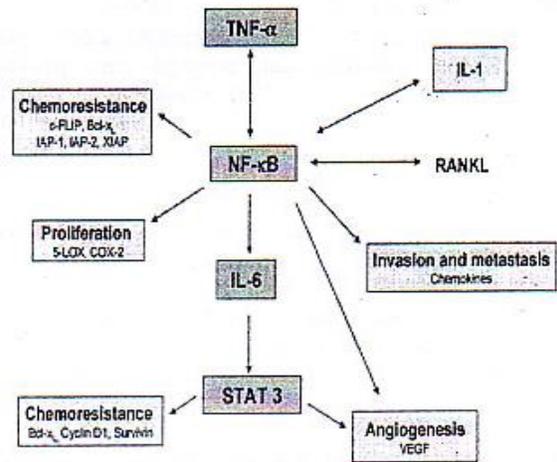
Beberapa produk pro inflamasi yang memiliki peran penting pada penekanan apoptosis, proliferasi, angiogenesis, invasi dan metastasis. Diantaranya adalah : TNF $\alpha$ , IL-1, IL-

6, IL-8, IL-18, IL-17, kemokin, MMP-9, VEGF, COX-2 dan 5 – LOX. Ekspresi semua ini di atur oleh faktor transkripsi NF-kB , yang secara konstitutif aktif pada kebanyakan kanker dan di induksi oleh karsinogen. NF-kB merupakan faktor transkripsi yang mengatur ekspresi banyak gen yang produknya dapat menekan kematian sel ganas, merangsang proliferasi sel ganas, meningkatkan metastasis sel ganas, angiogenesis (Karin and Lin,2007;.Epstein and Wall,2008).

Aktivasi sel –sel imun dan hasil inflamasi dalam produksi sitokin, mempunyai fungsi dapat merangsang pertumbuhan kanker dan ada yang menekan pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. TG-β merupakan sitokin immunosupresif dan anti inflamasi bersifat sebagai regulator ,diaktivasi oleh Treg, TG-β akan mengaktifasi CTL yang bersifat sitotoksid terhadap sel kanker. IL-17, diaktivasi oleh STAT3, IL-23, NF-kB, IL-17 menginduksi sitokin pro inflamasi (TNF-α, IL-6, IL-10) memperkuat, inflamasi dan mendukung pertumbuhan dan perkembangan kanker. IL-6 (sitokin inflamasi) megaktifasi STAT3 untuk mendukung pertumbuhan dan perkembangan kanker. IL-23 sitokin pro inflamasi berfungsi meningkatkan proliferasi sel T, produksi IFN-γ, IL-12 untuk menekan pertumbuhan dan perkembangan sel kanker . IL-23 juga dapat menginduksi IL-17, membantu pertumbuhan dan perkembangan sel kanker.IL-10 mengaktifasi STAT3 sebagai mendukung pertumbuhan dan perkembangan sel kanker . IL-10 bersifat anti angiogenesis untuk menekan pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. IL-12 menekan sel kanker melalui aktivasi Th1, IFN-γ dan STAT3, IL-12 juga aktivasi CTL dalam menekan sel kanker. IFN megaktifasi sel NK dan sel T untuk mengaktifasi TRAIL yang memberikan sinyal kematian sel kanker /apoptosis melalui caspase (Pinborg,200; Kresno,2010).

TNF-α diekspresi secara lokal oleh sel –sel imun, sitokin ini mempunyai efek terapeutik bermanfaat. Namun ketika diekspresikan pada sistem sirkulasi (terjadi disregulasi ), justru ini bisa membuat jadi penyakit termasuk kanker, TNF-α dikenal sebagai mediator utama inflamasi. Stimulus patogen, TNF-α akan menginduksi mediator inflamasi lain -dan protease yang merupakan pemeran dalam respon inflamasi. TNF-α juga diproduksi oleh kanker dan dapat beraksi sebagai kanker promotor endogen. Peran TNF-α dikaitkan pada semua tahapan pada proses karsinogenesis termasuk

transformasi seluler, proliferasi, invasi, angiogenesis dan metastasis .TNF-α dan transformasi seluler ,TNF- α lebih efektif sebagai promotor kanker .TNF-α dan mediasi proliferasi ,semula diketahui hanya diproduksi oleh makrofag, namun juga diproduksi oleh berbagai macam sel kanker, networking antara inflamasi dan sel kanker yang diperantai TNF-α, dapat dilihat seperti gambar dibawah ini (Kreno,2010 ).



Gambar 1. Inflammatory networking in Cancer (Kresno,2010)

TRAIL anggota superfamily TNF, TRAIL mengikat reseptor kematian atau apoptosis yaitu; DR 4 dan DR5 .TRAIL dihasilkan oleh sel T dan sel NK ,merupakan salah satu mediator utama imunitas anti kanker. TRAIL mampu menginduksi apoptosis berbagai sel kanker tetapi tidak untuk sel normal (Pelengaris,2006).

IL-17, subset sel T, merupakan pemain penting dalam respons inflamasi. Produksi IL-17 bergantung pada aktivasi STAT3 yang dipicu oleh IL-23. IL-17 menginduksi faktor pro – inflamasi .TNF-α dan IL-10 memperkuat inflamasi. IL-17 berperan dalam pro- angiogenik ( Karin and Lin,2007).

IL-12 dan IL-23 keluarga IL-12 heterodimetrik sitokin pro inflamasi.Meskipun punya kesamaan dalam sub unit reseptor dan sinyal berbeda tetapi mempunyai jalur imunologi yang berbeda dan efek yang berbeda. IL- 12 mengaktifkan STAT2, IL123 mengaktifkan STAT3, meningkatkan proliferasi sel T,produksi interferon dan IL-12 oleh sel T aktif mengaktifkan Th-17 ( Yoshimora,2006).

## Diskusi

Sitokin adalah polipeptida yang diproduksi sebagai respons terhadap mikroba dan antigen lain yang memperantarai dan mengatur reaksi imunologi dan reaksi inflamasi. Sitokin dilepaskan oleh limfosit T, B maupun sel-sel lain, berfungsi sebagai sinyal intraselular yang mengatur aktivitas sel yang terlibat dalam respons imun dan respons inflamasi. Selain itu sitokin juga diketahui berperan dalam patofisiologi inflamasi dan berbagai jenis penyakit termasuk kanker. Perkembangan kanker dipengaruhi oleh banyak faktor dan pada umumnya merupakan interaksi antar faktor gen dan faktor lingkungan yaitu lingkungan mikro yang ada disekitar kanker. Lingkungan mikro adalah aktivasi reaksi inflamasi, pro-kanker. Inflamasi kronis dihubungkan dengan berbagai tahap terkait karsinogenesis, termasuk transformasi sel, promosi, proliferasi sel, survival, proliferasi, invasi, angiogenesis dan metastasis. Inflamasi kronis meningkatkan laju mutasi dan proliferasi sel yang bermutasi. Hubungan inflamasi kronis dengan sel-sel kanker bukan hubungan satu arah tetapi dua arah. Kerusakan DNA dalam sel kanker dapat berakibat inflamasi makin parah dan mempromosikan kanker, begitu sebaliknya.

Sitokin yang diproduksi oleh sel-sel inflamasi dapat meningkatkan kadar ROS dan RNI dalam sel-sel pre kanker. ROS dan RNI yang dihasilkan oleh sel-sel inflamasi menyebabkan mutasi. Di samping itu inflamasi dapat menyebabkan perubahan epigenetik yang lebih meningkatkan kanker.

## Kesimpulan Dan Saran

### Kesimpulan

Kesimpulan kajian ini adalah memberikan dasar pengetahuan tentang sitokin yang berperan pada inflamasi kronis baik yang mendukung pertumbuhan dan perkembangan kanker maupun yang menekan pertumbuhan dan perkembangan kanker serta memberikan dasar teori dalam terapi kanker dengan jalan menekan sitokin pro kanker dan meningkatkan produksi sitokin anti kanker.

### Saran

penelitian terhadap animal model untuk terapi kanker, dengan memberikan sitokin yang anti-kanker dan menekan sitokin pro-kanker.

## Daftar Pustaka

1. Baratawidjaya KN dan Rengganis I. 2010. *Texbook imunologi dasar*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Edisi ke-9. Hal 124-126, 460-463.
2. Epstein J and Waal IV, 2008. *Oral cancer*. *Texbook of oral Medical*, Burket Eleventh Edition. BC Decker Inc Hamilton Press 153-167.
3. Kreno SB, 2010. *Texbook Ilmu Immunologi* Edisi Kelima. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal 256-267.
4. Kresno SB, 2011. *Texbook Ilmu dasar onkologi*. Edisi kedua. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal 66-129.
5. Lin WW and Karin M, 2007. *A Cytokine Mediated Link Between Innate Immunity, Inflamasi, and Cancer*. Department of Pharmacology, College of Medicine National Taiwan Universty, Taipei Republic of China: 1175-1183
6. Mendelsohn J, Holley PM, Israel MA, Gray JW, Thompson CB, 2008. *The molecular basis cancer*. 3ed Elsevier Saunders, Philadelphia. Apoptosis Autophagy and Necrosis. Pp: 205-220.
7. Sudiana, IK., 2005. *Teknologi ilmu jaringan dan imunohistokimia* Surabaya: Agung Seto.
8. Theoret C., 2009. *Tissue Engineering and Wound Repair: The three "R"* Repair, Replace, Regenerate, *Veterinary Surgery*. 38:905-913, 2009.
9. Pindborg JJ, 2000. *Texbook kanker dan pre kanker rongga mulut*. EGC. Jakarta. Hal 1-38
10. Yoshimura A., 2006. *Signal transduction of inflammatory cytokines and tumor development*. Division of Molecular and Cellular Immunology, Medical Institute of Bioregular, Kyushu Universty, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582 Japan. Hal 439-447.