

ISBN: 978-602-9030-53-2



**DENTISTRY SCIENTIFIC MEETING I (DSM I)
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS JEMBER**

PROCEEDING BOOK

**Renewal Of Medical Knowledge And Skills
And Its Current Methods**



6 - 7 Juni 2014, Fakultas Kedokteran Gigi



*Membangun Generasi
Menuju Insan Berprestasi*

ISBN: 978-602-9030-53-2



DENTISTRY SCIENTIFIC MEETING I (DSM I)
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS JEMBER

PROCEEDING BOOK

Renewal Of Medical Knowledge And Skills
And Its Current Methods

6 - 7 Juni 2014, Fakultas Kedokteran Gigi



*Membangun Generasi
Menuju Insan Berprestasi*

**PROCEEDING BOOK
DENTISTRY SCIENTIFIC MEETING I (DSM I)
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS JEMBER**

“Renewal of Medical Knowledge and Skills and Its Current Methods”

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
Juni 2014

Editor Didin Erma Indahyani, I.D.A Susilawati

Perpustakaan Nasional RI – Katalog Dalam Terbitan
Proceeding Book Dentistry Scientific Meeting I (DSM I)
Jember University Press, 6 – 7 Juni 2014
i – xv, 279 hlm. ; 29cm

ISBN: 978-602-9030-53-2

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

PEMBERIAN SUPLEMEN DHA PADA IBU HAMIL DAPAT MENINGKATKAN KADAR <i>BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR</i> (BDNF) SERUM TALI PUSAT BAYI BARU LAHIR Dita Diana Parti	82-89
GAMBARAN RADIOLOGIS DISLOKASI MANDIBULA KE ANTERIOR Sonny Subiyantoro	90-100
TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK (HBO) PADA PENANGANAN KERADANGAN TULANG DI RONGGA MULUT (<i>HYPERBARIC OXYGEN THERAPY IN THE TREATMENT OF ORAL BONE INFECTION</i>) Dwi Aditya Haryastuti, Yani Corvianindya Rahayu	101-107
PENATALAKSANAAN AVULSI GIGI PADA PASIEN ANAK-ANAK (<i>MANAGEMENT OF AVULSED TEETH IN CHILDREN PATIENTS</i>) Eka Masita, Sulistiyani	108-117
PENATALAKSANAAN HIPERPLASI GINGIVA DAN <i>AGGRESSIVE PERIODONTITIS</i> PADA ANAK Eko Mukti Wibowo, Niken Probosari	118-124
DAYA HAMBAT EKSTRAK DAUN PEPAYA TERHADAP ADHESI BAKTERI <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> PADA NEUTROFIL (<i>INHIBITION OF PAPAYA LEAVES EXTRACT TO ADHESION OF PORPHYROMONAS GINGIVALIS BACTERIA ON NEUTROPHILS</i>) Ermita Windya Pratiw, Depi Praharani, Yuliana Mahdiyah Da'at Arina	125-135
KEHILANGAN DINI GIGI PERMANEN PENGGANTI AKIBAT INFEKSI PADA GIGI SULUNG (<i>EARLY LOSS OF PERMANENT TOOTH REPLACEMENT DUE TO INFECTION IN PRIMARY TEETH</i>) Ethica Aurora, Sulistiyani	136-143
PENATALAKSANAAN GANGGUAN TEMPOROMANDIBULA PADA ANAK Adetya Febianti, Yani Corvianindya Rahayu	144-148
PERAN APOPTOSIS SECARA MOLEKULAR DALAM MEMBUNUH SEL KANKER Sri Hernawati	149-155
ETIOLOGI DAN PERAWATAN GIGI MOLAR DAN INSISIVUS (<i>ETIOLOGI AND TREATMENT OF MOLAR AND INCISOR HYPOMINERALIZATION</i>) Humayra Pohan, Sulistiyani	156-163
JUMLAH SEL PADA ISOLAT MONOSIT SETELAH PAPANAN TUNGGAL RADIASI SINAR X DARI RADIOGRAFI PERIAPIKAL (<i>THE TOTAL OF CELLS ON THE ISOLATED MONOCYTES AFTER SINGLE EXPOSURE OF X-RAY RADIATION FROM PERIAPICAL RADIOGRAPHY</i>) Karina Ardiny, Supriyadi, Sonny Subiyantoro	164-176

Peran Apoptosis Secara Molekular Dalam Membunuh Sel Kanker

Sri Hernawati

Bagian Oral Medicine

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Jember- Indonesia

Abstrak

Sel kanker adalah sel normal yang mengalami mutasi , perubahan genetik dan tumbuh tidak terkendali. Mutasi yang terjadi dapat berupa aktivasi proto- onkogen dan inaktivasi gen penekan tumor , yang dapat menyebabkan pembentukan kanker. Kanker merupakan 10 penyebab kematian utama , salah satu cara untuk membunuh sel kanker adalah apoptosis , apoptosis merupakan suatu mekanisme programmed cell death intraseluler dengan cara mengaktifkan caspase. Dua jalur utama apoptosis yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik. Apoptosis adalah mekanisme penting untuk mencegah proliferasi sel kanker dan berfungsi sebagai salah satu kontrol checkpoint dalam siklus sel. **Tujuan** : mengetahui mekanisme apoptosis secara molekular dalam membunuh sel kanker. **Kesimpulan** : apoptosis merupakan bentuk kematian sel yang diperlukan baik untuk perkembangan sel normal maupun membunuh sel kanker dan dikendalikan oleh apoptotik maupun anti -apoptotik.

Kata Kunci : Apoptosis ,Molekular, sel kanker

Korespondensi (correspondence): Sri Hernawati. Bagian Oral Medicine. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Jl. Kalimantan No. 37 Jember 68121. Indonesia.

Pendahuluan

Secara fisiologi sistem pertumbuhan sel dalam individu diatur oleh suatu sistem keseimbangan antara apoptosis dan proliferasi. Apabila terjadi apoptosis berlebihan maka akan mengalami kemunduran fungsi dari suatu sistem organ dan dapat menimbulkan suatu penyakit. Demikian juga apabila terjadi proliferasi sel yang berlebihan akan menimbulkan penyakit termasuk kanker terjadi proliferasi yang tidak terkendali dari sel - sel yang mengalami mutasi ke sel kanker.

Telaah Pustaka

Apoptosis adalah kematian sel melalui mekanisme genetik (kerusakan/ fragmentasi kromosom atau DNA). Apoptosis dibedakan dua kelompok yaitu ; apoptosis fisiologis dan apoptosis patologis.¹ Berdasarkan jalur apoptosis dibagi 3 jalur yaitu; ekstrinsik pathway, intrinsic pathway , perforin /granzyme pathway.²

Apoptosis Fisiologis

Apoptosis fisiologis adalah kematian sel yang di program .Proses kematian sel sangat erat dengan suatu

enzim yang dikenal dengan telomerase. Pada sel embrional enzim ini mengalami aktivasi, sedangkan pada sel somatik enzim ini tidak mengalami aktivasi, kecuali sel yang bersangkutan mengalami transformasi menjadi ganas.³

Telomer yang terletak pada ujung kromosom merupakan salah satu faktor yang sangat penting dalam melindungi kromosom pada sel normal, telomer ini akan mengalami pemendekan pada waktu sel melakukan pembelahan diri. Bila ukuran telomer mencapai ukuran tertentu (level kritis) sebagai akibat dari pembelahan berulang, maka sel tersebut tidak dapat melakukan pembelahan diri lagi. Kemudian terjadi fragmentasi kromosom dan akhirnya sel mengalami apoptosis.⁴

Apoptosis Patologis

Apoptosis patologis yaitu kematian sel karena adanya suatu rangsangan / jejas. Proses kematian sel (apoptosis) ini dapat melalui beberapa jalur, antara lain : aktivasi p53, jalur sitotoksik, disfungsi mitokondria, kompleks fas dan ligan.²

Jalur – jalur apoptosis

Mekanisme terjadinya apoptosis sangat kompleks dan canggih

,melibatkan suatu kaskade aktivasi berbagai molekul bergantung energi, ada tiga jalur apoptosis :

1. Jalur Ekstrinsik

Jalur ekstrinsik yang mengawali apoptosis melibatkan interaksi yang dimediasi oleh reseptor transmembran, mencakup antara lain reseptor kematian (death –receptor) keluarga TNF. Reseptor TNF memiliki domain ekstrasel yang kaya akan cystein dan memiliki domain sitoplasmik yang disebut death- domain yang berperan penting dalam meneruskan sinyal kematian dari permukaan sel ke jalur persinyalan intrasel. Ada beberapa jenis ligand untuk masing – masing reseptor yang karakteristik dan fungsinya jelas yaitu ; Fas/ FasR, TNF α / TNFR, Apo3L/DR3, Apo2L/DR4 dan Apo2L/DR5.⁵

Urutan peristiwa yang terjadi pada jalur ekstrinsik, ; dimulai dengan pengikatan ligand, misalnya FasL dengan FasR diikuti rekrutmen protein – protein adapter sitoplasmik yang merupakan death domain berikatan dengan reseptor tersebut. Pada jalur FasL/ FasR, death domain nya adalah FADD sedangkan jalur TNF/TNFR adapter protein yang terikat adalah TRADD, FADD dan TRADD

kemudian berikatan dengan pro-caspase -8 melalui dimerisasi domain efektor kematian .Kemudian terbentuk death inducing signaling complex (DISC) yang -8 menyebabkan aktivasi autokatalitik pro- caspase - 8. Setelah caspase diaktivasi menstimulasi fase eksekusi.⁶

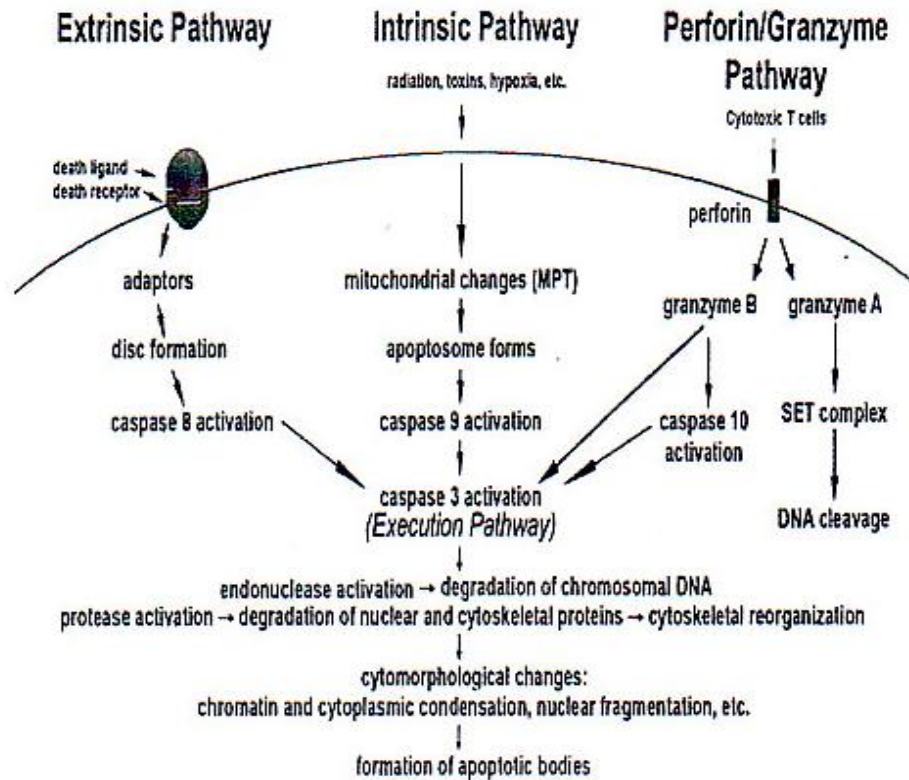
2. Jalur Intrinsik

Jalur intrinsik melibatkan sejumlah stimulus yang melibatkan sejumlah besar stimulus yang tidak dimediasi reseptor (*non- receptor -mediated*) yang menghasilkan sinyal intraselular yang langsung beraksi dengan sasaran intrasel dan berkaitan erat dengan mitokondria. Semua stimulus menyebabkan perubahan pada pori membran mitokondria sehingga menjadi permeable dan dilepaskan 2 kelompok protein pro apoptotik ke dalam sitosol. Kelompok 1 terdiri dari ;

cytochrome -c ,smac / DIABLO ,serine protease HtrA2/Omi,,protein -protein ini mengaktifkan jalur mitokondria yang bergantung caspase. Cytochrome -c mengikat Apaf-1 dan pro-caspase-9 dan terjadi apoptosom. Smac/DIABLO dan HtrA2 /Omi mempromosikan apoptosis dengan cara menghambat IAP(*inhibitor of apoptosis protein*) ,kelompok kedua adalah AIF, endonuklease G dan CAD yang dilepaskan pada saat sel mengalami apoptosis. Pengontrolan dan pengaturan proses dalam jalur mitokondria dilakukan melalui keluarga protein Bcl-2.^{7,2}

3. Jalur perforin /granzyme

Jalur perforin / granzyme merupakan jalur tambahan yang melibatkan sitoksisitas yang dimediasi sel T dan pembunuhan sel bergantung pada perforin / granzyme. Jalur - jalur apoptosis dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1: Tiga jalur apoptosis yaitu; jalur ekstrinsik (death –receptor pathway), jalur Intrinsik yang disebut juga jalur mitokondria dan jalur perforin / granzim.²

Sel kanker atau sel yang mengalami keganasan

Keganasan terjadi akibat adanya perubahan perilaku sel yang abnormal, yaitu sel yang mempunyai kemampuan proliferasi dan diferensiasi yang sangat tinggi. Perubahan perilaku terjadi karena sel yang mengekspresikan berbagai protein yang abnormal. Berbagai protein abnormal muncul karena sel yang bersangkutan mengalami mutasi / kecacatan gen, khususnya gen –gen yang mengkode protein, khususnya gen-

gen yang mengkode protein, yang sangat berperan pada pengaturan siklus pembelahan sel. Beberapa gen, antara lain kelompok protooncogene, suppressor gene serta gen yang mengatur atau menghambat pemendekan telomer pada ujung kromosom.^{1,8}

Mekanisme apoptosis secara molekuler

A. Aktivitas p-53

Terbentuknya sel kanker dapat dipicu oleh beberapa faktor; antara lain,

kimia, radikal bebas, virus, genetik. Gen kanker akan memicu beberapa enzim seperti PKC dan CPK -K2, kedua enzim ini memicu aktivitas p-53. P-53 merupakan faktor transkripsi terhadap p-21. Peningkatan p-21 yang disintesis akan menekan CDK (pembelahan sel tergantung pada ikatan kompleks antara CDK dengan cyclin).¹

Penekanan CDK pada fase siklus sel, maka siklus sel akan berhenti., p-53 akan memicu aktivitas BAX, dimana protein BAX akan menekan BCL-2 (anti apoptosis) pada membran mitokondria sehingga terjadi perubahan permeabilitas membran mitokondria. Perubahan ini mengakibatkan terjadi pelepasan cytotokrom- c ke sitosol. Di sitosol, cytotokrom -c akan mengaktifkan kaskade kaspase dan kaspase yang aktif akan mengaktifkan DNA-se. Kemudian DNA-se yang aktif menembus membran inti dan merusak DNA sel kanker sehingga DNA sel kanker rusak dan akhirnya mengalami kematian (apoptosis).²

B. Jalur Sitotoksik

Sel kanker akan mengekspresikan protein asing, protein asing yang dihasilkan bersifat imunogenik, sehingga memicu terjadinya proses pembentukan antibodi.

Antibodi menempel di permukaan sel killer, selanjutnya antibodi yang berada di permukaan sel killer akan mengikat protein asing yang berada di permukaan sel kanker.^{9,2} Ikatan sel killer akan melepaskan enzim yang disebut sitotoksin. Sitotoksin mengandung perforin dan granzyme. Perforin memporosasi membran sel kanker kemudian granzyme dimasukkan ke dalam sel kanker. Granzyme yang berada di dalam sitosolik dari sel kanker akan mengaktifkan kaspase kaskade. Kaspase yang aktif mengaktifkan DNA-se. DNA-se inilah yang akan merusak DNA sel kanker, sehingga sel kanker mengalami kematian (apoptosis).¹

C. Jalur Fas- Ligand

Pada sel kanker di permukaannya terekspresi suatu protein yang disebut fas, di dalam tubuh terdapat NK-cell dan CTL (suatu sel pertahanan tubuh yang mengekspresikan ligand) sehingga fas pada membran sel kanker diikat oleh ligand yang berada pada permukaan NK-cell dan CTL. Adanya ikatan antara fas- ligand menimbulkan sinyal transduksi ke dalam sitosol pada sel kanker sehingga di dalam sitosol dari sel tersebut terjadi aktivasi suatu protein yang disebut sebagai fas

associated protein death domain (FADD). FADD kemudian mengaktivasi dari kaspase kaskade. Selanjutnya kaspase yang aktif mengaktifkan DNA-se. DNA-se masuk ke dalam inti sel kanker dan merusak DNA, sehingga sel kanker mengalami kematian.¹

Pembahasan

Pada proses apoptosis dapat terjadi kegagalan pada pathway, yang akan menyebabkan terjadinya kanker. Kegagalan ini sering terjadi pada intrinsik pathway di baning pada ekstrinsik pathway, karena intrinsik pathway ini lebih sensitif dan paling sering disebabkan oleh mutasi gen p53. Gen p53 merupakan tumor supresor gen yang terakumulasi bila DNA mengalami kerusakan. Fungsi dari p53 yaitu mencegah replikasi sel pada sel yang rusak secara genetik melalui penghentian siklus sel pada fase G1, sehingga sel mempunyai waktu untuk repair. Selain itu gen ini juga berfungsi untuk mencetuskan apoptosis bila terjadi kegagalan pada repair.¹⁰ Bila terjadi mutasi pada gen p53 dapat mengakibatkan disregulasi gen ini sehingga terjadi kegagalan apoptosis dan sel yang rusak terus mengalami replikasi dan akhirnya terjadi kanker.¹¹

Faktor lain yang berperan pada tumor genesis adalah keseimbangan antara pro- apoptosis dan anti-apoptosis dari kelompok Bcl-2. Pada sel tumor, mutasi dari gen Bcl-2 dapat menyebabkan peningkatan ekspresi yang dapat menekan fungsi normal dari protein pro- apoptosis. BAX. Jika terjadi mutasi pada gen BAX, menyebabkan penurunan regulasi, sehingga sel kehilangan kemampuan untuk regulasi apoptosis yang dapat menimbulkan terjadinya kanker.¹ Apoptosis merupakan suatu mekanisme yang efisien untuk mengeliminasi sel yang tidak diperlukan dan mungkin berbahaya sehingga dapat menyelamatkan organisme, dengan cara mengaktifkan caspase. Apoptosis juga merupakan proses aktif dengan menginduksi gen seperti BAX dan ekspresi antigen Fas maupun penekanan simultan gen seperti Bcl-2. Apoptosis juga dikontrol oleh gen p53 yang berperan pada pengaturan siklus sel.¹²

Kesimpulan

Disimpulkan bahwa apoptosis merupakan bentuk kematian sel yang diperlukan baik untuk perkembangan sel normal maupun membunuh sel

kanker dan dikendalikan oleh apoptotik maupun anti-apoptotik.

Daftar Pustaka

1. Sudiana K. I. Patobiologi molekuler kanker .Penerbit Salemba Medika2008:1-83
2. Kresno BS.Ilmu dasar onkologi. Edisi Kedua .Badan Penerbit Fakultas Kedokteran.Universitas Indonesia .2011 : 257-283.
3. Elmore S.Apoptosis Areview of programmed cell death .Toxical Pathol 2007:35:495-506.
4. WeinbergRA.P53 and apoptosis master guardian and executioner dalam the biologi of cancer .New York ,Garland Sc.2007:307-56.
5. Cchorek.M. Mechanisme of tumor cell's ability to ovoid apoptosis.Dermatol Estet .2008:10:1-10.
6. Steeg Ps and Abraham JS .Cancer prognostics past ,present and p27 Nature Medicine ,1997:3:152-154.
7. Green DR.Apoptotic pathway road to ruin cell .1998:94:695-98.
8. Kiyono T .Yugawa T.Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high risk tumor papiloma virus novel function of E6 and E7 oncoproteins. Rev Med Viral .2009:19 -97 -113
9. Reed JC. Mechanism of apoptosis ovoidance in cancer .Current Opinion Oncol,1999:11:66- 75.
10. Lumongga F.Apoptosis.Departemen Patologi Anatomi .Fakultas Kedokteran .Universitas Sumatera Utara Medan .2008:1-7.
11. Takahashi H.A SADS . Littlewood TD,et al .Induction of apoptosis in fibroblasts by c-Myc protein cell .1992: 69:119-28.
12. Lusiyanti Y dan Nurhayati S.Apoptosis dan respon biologik sel sebagai faktor prognosa radioterapi kanker.Pusat Teknologi Keselamatan Dan Metrologi Radiasi .Batam.2008:57-66.