

Ekspresi dan Peran Siklooksigenase-2 dalam Berbagai Penyakit di Rongga Mulut

Rendra Chriestedy Prasetya

Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Abstract

Cyclooxygenase-2 is part of the cyclooxygenase enzyme that plays a role in the inflammatory process has produce 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. This review intends to give an overview the role of COX-2 in oral diseases likely periodontitis to be better understood and the future of our research that may facilitate the development of diagnosis and therapies. Cyclooxygenase is enzyme that plays of catalyze biosynthesis of prostaglandins and contained in two forms of COX-1 and COX-2. Cyclooxygenase-2 activity has increased in inflammation especially wound formation and periodontitis. In periodontitis, invasion of lipopolysaccharide can increase COX-2 activity in smooth blood muscle that can lead atherosclerosis. COX-2 inhibition can lead healing process that characterized fibroblast formation. It is concluded that the presence COX-2 in gingival tissue and gingival crevicular fluid can be used as biomarkers about the severity of periodontal disease, healing process and risk of atherosclerosis.

Keywords: Cyclooxygenase-2, Periodontitis, wound healing, atherosclerosis

Korespondensi (Correspondence): Rendra Chriestedy Prasetya, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jalan Kalimantan no.37 Jember, Telp. 0331-333536, Faks. 0331-331991; Email: rendrachriestedy@gmail.com

Mayoritas penyakit di rongga mulut disebabkan oleh inflamasi yang disebabkan bakteri. Invasi bakteri dan produknya nantinya yang akan memicu respon pertahanan terhadap invasi bakteri. Enzim siklooksigenase (COX) sejak awal tahun 90-an diteliti sebagai perannya dalam proses inflamasi. Awal tahun 90-an ditemukan bahwa enzim siklooksigenase terdapat dalam dua bentuk (isoform), yaitu siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2)¹. Kedua isoform berbeda distribusinya pada jaringan dan juga memiliki fungsi regulasi yang berbeda. COX-1 merupakan enzim konstitutif yang mengkatalisis pembentukan prostanoide regulatoris pada berbagai jaringan, terutama pada selaput lendir traktus gastrointestinal, ginjal, platelet dan epitel pembuluh darah.^{1,2} Bertolak belakang dengan COX-1, COX-2 tidak konstitutif tetapi dapat diinduksi, antara lain bila ada stimuli radang, mitogenesis atau onkogenesis. Kedua isoform COX hampir identik dalam struktur, tetapi memiliki perbedaan penting dalam substrat dan selektif inhibitor dan lokasi-lokasi intraseluler.^{2,3} Setelah stimulasi tersebut kemudian terbentuk prostanoide yang merupakan mediator nyeri dan radang. Penemuan ini mengarah kepada hipotesis, bahwa COX-1 mengkatalisis pembentukan prostaglandin "baik" yang bertanggung jawab menjalankan fungsi-fungsi regulasi fisiologis, sedangkan COX-2 mengkatalisis pembentukan prostaglandin jahat yang menyebabkan reaksi inflamasi.³ Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji peran COX-2 pada penyakit di rongga mulut, seperti periodontitis, sehingga mempermudah untuk menegakkan diagnose dan rencana perawatan.

TINJAUAN PUSTAKA

Siklooksigenase-2 (COX-2)

Siklooksigenase atau yang dikenal prostaglandin H sintase merupakan enzim kunci dalam sintesis prostaglandin (PGE).⁴ Proses pembentukan COX-2 diawali dengan siklooksigenase (PGH sintase) mendonorkan dua molekul oksigen kepada asam arakhidonat untuk mensintesis Prostaglandin G (PGG) melalui proses peroksidase yang akan berubah menjadi Prostaglandin H₂ (PGH₂). Perubahan ini akan menyebabkan terbentuk prostaglandin terutama Prostaglandin E₂(PGE₂). Prostaglandin E₂ ini berperan dalam proses inflamasi seperti vasodilatasi pembuluh darah, edema dan nyeri.^{5,6}

Siklooksigenase-2 (COX-2) ternyata tidak hanya inducible melainkan juga konstitutif dan terdapat pada berbagai jaringan. Pada kondisi fisiologis ekspresi konstitutif COX-2 ditemukan dalam jumlah yang sedikit pada ginjal, pembuluh darah, paru-paru, tulang, pankreas, sumsum tulang belakang dan selaput lendir mukosa permukaan lambung.

PEMBAHASAN

COX-2 pada Penyakit Periodontal

Peran COX-2 pada penyakit periodontal terutama dalam periodontitis adalah sangat penting. 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.⁶

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.⁷

Lipopolisakarida mampu menyebabkan terjadinya kerusakan tulang alveolar pada hewan coba. Pada hari kedua setelah pemberian LPS yang diinjeksikan pada sulkus gingiva gigi molar tikus menunjukkan terjadinya pengurangan ketinggian puncak tulang alveolar (resorpsi) dengan sel yang positif mengekspresikan COX-2 adalah sel pada ligamen periodontal serta ditemukan osteoklas dalam jumlah banyak di permukaan tulang.⁸ Secara *in vivo*, ekspresi COX-2 yang diisolasi dari cairan krevikuler gingiva menunjukkan peningkatan protein mRNA COX-2 pada penderita periodontitis.⁹

Hasil pengecatan imunohistokimia COX-2 pada jaringan ikat gingiva juga menunjukkan bahwa ekspresi protein dan mRNA COX-2 pada pasien dengan gingivitis dan periodontitis lebih tinggi dibandingkan pasien normal.^{10,11}

COX-2 pada Penyakit Kardiovaskuler

Lipopolisakarida (LPS) bakteri menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi karena potensinya dalam mengaktifkan sel inflamasi yang berperan dalam respon imun. Makrofag merupakan sel yang pertama kali memberikan respon terhadap LPS dengan mengaktifkan jalur interseluler dengan memproduksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α . *Tumor necrosis factor* (TNF- α) berperan pada terjadinya aterosklerosis dengan menstimulasi adesi leukosit dan infiltrasi sel inflamasi.¹²

Inflamasi pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh bakteri *P.gingivalis* akan menyebabkan pelepasan LPS dari bakteri. Pada manusia, deteksi serum respon tubuh terhadap adanya LPS atau antibodi spesifik terhadap *P.gingivalis* akan meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler. Demikian pula penelitian secara *in vivo* pada tikus percobaan menunjukkan bahwa inflamasi yang disebabkan oleh LPS akan mempercepat terjadinya aterosklerosis. Lipopolisakarida bakteri *P.gingivalis* akan memicu respon imun melalui aktivasi *Toll like receptor-2* (TLR-2).¹³

Hasil penelitian terkini menunjukkan bahwa TLR-2 berperan pada terjadinya aterosklerosis pada tikus dengan hiperlipid.¹⁴

Hal ini berhubungan bahwa peran COX-2 berhubungan erat dengan aterosklerosis dimana LPS dari *P.gingivalis* akan menyebabkan reaksi inflamasi yang ditandai dengan peningkatan ekspresi COX-2 yang akan meningkatkan sintesis prostaglandin yang akan berdampak pada resiko aterosklerosis.^{12,14}

COX-2 pada Penyembuhan Luka (*wound healing*)

Penyembuhan luka dalam bidang kedokteran gigi adalah pasca bedah periodontal, pencabutan gigi maupun luka atau lesi oral yang disebabkan oleh inflamasi. Penyembuhan luka adalah penggantian sel mati oleh hidup atau jaringan fibrosa melalui regenerasi dan organisasi. Hasil penyembuhan tergantung keseimbangan lokal diantara kedua faktor tersebut.⁷

Pada dasarnya penyembuhan luka dibagi menjadi 3 tahap yaitu fase inflamasi, fase fibroblastik dan fase remodeling. Pada fase inflamasi ketika terjadi perlukaan maka akan memicu pelepasan mediator inflamasi seperti interleukin-1 dan TNF- α .¹⁵ Interleukin-1 akan menyebabkan membran fosfolipid melepaskan asam arakhidonat yang nantinya akan mensintesis PGE-2 melalui jalur siklooksigenase yaitu peningkatan ekspresi COX-2. Pada fase ini ditandai dengan infiltrasi sel inflamasi terutama neutrofil. Fase ini akan berlangsung sampai hari ke-3.

Penyembuhan dari proses perlukaan ditandai dengan menurunnya produksi prostaglandin dan leukotrin yang diakibatkan dari penghambatan jalur siklooksigenase yaitu COX-2. Penekanan pada prostaglandin akan menyebabkan berkurangnya rasa nyeri, edema dan vasodilatasi pembuluh darah.^{7,16} Selanjutnya reaksi inflamasi dapat memasuki fase proliferasi yang ditandai dengan proliferasi sel fibroblas. Sel fibroblast inilah nantinya yang akan membentuk serabut kolagen jaringan ikat.¹⁶

Siklooksigenase-2 merupakan bagian dari keluarga siklooksigenase yang berperan dalam proses inflamasi dengan mensintesis prostaglandin yang menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah, edema dan rasa nyeri. Saat ini COX-2 sudah digunakan sebagai indikator penyakit yang disebabkan oleh inflamasi dan aterosklerosis. Dalam proses inflamasi, siklooksigenase-2 memicu pelepasan sitokin pro inflamasi seperti IL-1 dan TNF- α sedangkan dalam proses aterosklerosis COX-2 menyebabkan proliferasi dan migrasi vaskuler sel otot polos. Sekretori sel otot polos akan melepaskan sejumlah mediator vasoaktif dan sitokin seperti platelet, fibroblast growth factor, Transforming growth factor- β , Interferon gamma (INF-g) dan IL-1 β .¹⁷

Berdasarkan hal diatas COX-2 sangat cocok dijadikan indikator atau biomarker dalam deteksi dini penyakit inflamasi dan kardiovaskuler di dalam yang bermanifestasi di rongga mulut. Biomarker adalah penanda yang diukur secara obyektif

dan dievaluasi sebagai indikator keadaan normal maupun patologis. Biomarker ini dapat digunakan untuk memantau status kesehatan pasien secara berkala yang berperan dalam deteksi dini penyakit yang nantinya akan digunakan dalam proses diagnosa dan monitoring penyakit.¹⁸

Siklooksigenase-2 dapat dijadikan biomarker dalam penentuan diagnosa dan tingkat keparahan suatu penyakit. Kadar COX-2 pada pada pasien dengan periodontitis akan lebih tinggi dibandingkan pasien yang sehat. Pemeriksaan untuk mengetahui kinerja COX-2 melalui cairan sulkus gingiva maupun biopsi jaringan gingiva. Pemeriksaan ekspresi COX-2 melalui biopsi jaringan gingiva yang dilakukan pengecatan imunohistokimia menunjukkan bahwa ekspresi COX-2 lebih tinggi pada pasien periodontitis dibandingkan orang sehat.¹¹ Tingginya ekspresi COX-2 ini berkaitan dengan kehilangan perlekatan gingiva (*loss attachment*) ≥ 3 mm dan infiltrasi sel inflamasi pada lapisan lamina propia dan jaringan ikat gingiva. Sel yang positif mengekspresikan COX-2 adalah sel epitel, endotelium serta fibroblast.¹⁹

Deteksi adanya enzim COX-2 yang paling mudah adalah dengan pengambilan cairan sulkus gingiva atau cairan krevikuler gingiva. Pada penderita periodontitis jumlah cairan krevikuler gingiva lebih banyak dibandingkan gingiva sehat. Peningkatan produksi cairan krevikuler gingiva merupakan salah satu penanda terjadinya kehilangan perlekatan gingiva dan kedalaman probing yang bertambah dalam.²⁰ Cairan krevikuler gingiva nantinya akan di tes dengan menggunakan alat *micro analyser* sehingga akan terdeteksi enzim dan protein yang

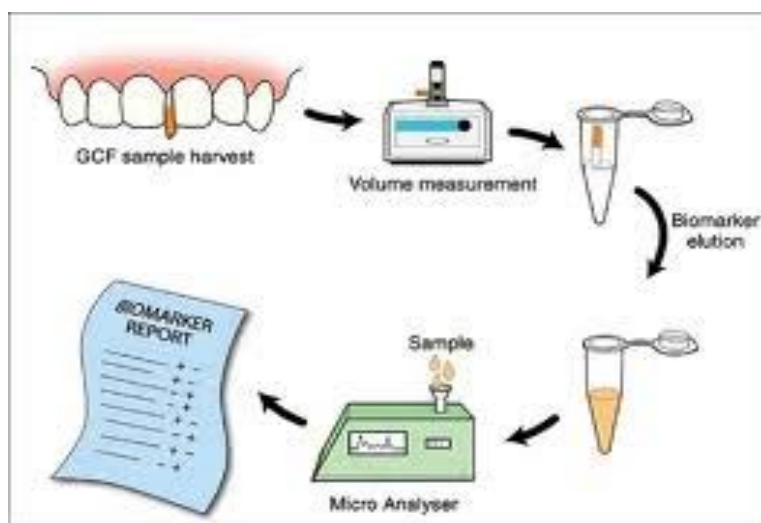
diteliti.²¹

Hasil penelitian²² menunjukkan bahwa penghambatan terhadap ekspresi COX-2 pada penyakit periodontal mampu menurunkan respon inflamasi yang ditandai menurunnya infiltrasi makrofag dan mempercepat penyembuhan. Penurunan inflamasi ini juga mampu mencegah terjadinya aterosklerosis akibat LPS bakteri *P.gingivali*.

Infeksi jaringan periodontal yang disebabkan oleh LPS bakteri akan menginduksi makrofag untuk melakukan respon inflamasi dengan melepaskan sitokin pro inflamasi seperti TNF- α . Pada lesi aterosklerosis, makrofag berperan penting dalam sintesis prostaglandin terutama PGE2. Hasil pengecatan imunohistokimia pada pembuluh aorta tikus menunjukkan bahwa ekspresi COX-2 yang tinggi dengan lokasi marker makrofag yaitu MAC-3.

KESIMPULAN DAN SARAN

Siklooksigenase-2 merupakan salah satu mediator yang dapat digunakan sebagai penanda adanya inflamasi, aterosklerosis dan juga dalam proses penyembuhan luka pada jaringan periodontal gigi. Siklooksigenase-2 (COX-2) pada cairan krevikuler gingiva dapat dijadikan biomarker tentang keparahan penyakit periodontal. Ekspresi COX-2 yang tinggi merupakan resiko terjadinya aterosklerosis pada otot polos jantung. Penghambatan terhadap ekspresi COX-2 mampu menjadi terapi awal penyakit periodontal. Perlu kajian lebih lanjut tentang metode yang lebih sederhana untuk deteksi cepat terhadap ekspresi COX-2.



Gambar 1. Alur deteksi biomarker dalam GCF dengan menggunakan *micro analyser*

DAFTAR PUSTAKA

1. Claria J. Cyclooxygenase-2 Biology: Current Pharmaceutical Design. 2003; (9): 2177-2190.
2. Fracon, N.R., Teofilo, M.J., Satin, B.R., Lamano, T. Prostaglandin and bone potential risk and benefit related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical dentistry, *J. Oral. Sci* 2008; 50: 247-252.
3. Vane, R.J., Bakhle, S.Y., Botting, M.R. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu. Rev.Pharmacol. Toxicol.* 1998; (18): 97-120.
4. Dubois, N.R., Abramson, B.S., Crofford, L., Gupta, A.R., Simon, S.L., Putte, D.V., Lipsky, E.P. Cyclooxygenase in Biology and Disease. *Faseb Journal.* 1998; (12): 1064-1065.
5. Khan, A.A., Iadarola, M., Yang, T.Y.H., Dionne A.R. Expression COX-1 and COX-2 in a Clinical Model Acute Inflammation. *The Journal of Pain.* 2007; (4): 349-354
6. Sala. New antiinflammatory agent: no NSAID and COX-2 inhibitors. 11th international conference. Advance in prostaglandin and leukotrine researches. Italy. 200 : 23-25.
7. Robbin and Kumar. *Basic Pathology.* 8th Ed. Saunders. Philadelphia. 2006 : 17-21.
8. Miyauchi, M., Hiraoka, M., Oka, H., Sato, S., Kudo, Y., Ogawa, I., Noguchi, K., Ishikawa, I., Takata, T. Immunolocalization of COX-1 and COX-2 in the rat molar periodontal tissue after topical Application of Lipopolysaccharide. *Arch. Oral. Biol.* 2004 (49) : 739-746.
9. Morton, S.R., Bagtzoglou, D.I. Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissue . *J. Periodontol.* 2001; (72) : 461-469.
10. Zhang, Y., Song, Z., Hao, J., Qiu, S., Xu, Z. Two New Prenylated Tetrahydroxanthone from The Pericarp of *Garcinia Mangostana*. *J. Fitoterapia.* 2010; (8) : 595-599.
11. Mesa, F., Aguilar, M., Galindo-Moreno, P., Bravo, M., Valle, O.F. 2012. COX-2 expression in gingival biopsies from periodontal patient is correlated with connective tissue loss. *J. Periodontol.* 2000; (11): 561.
12. Mattila K.J, Nieminen M.S, Valtonen V.V, Rasi V.P, Kesaniemi Y.A, Syrjala SL et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ.* 1989; (298) :779-781
13. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol.* 2000 : 711554-1560.
14. Mullick AE, Tobias PS, Curtiss LK. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2. *J Clin Invest.* 2000 : 115.
15. Peterson, L.J. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery.* Editor:Edwards E, James R.H, Myron R.T. USA: von Hoffma Press. 2000.
16. Anindjayati, Prabantari, T. Harsini. Widjijiono. Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Kulit Batang jambu Mete dalam Bahan Obat Kumur Terhadap proliferasi Sel Fibroblas pada Penyembuhan Luka (in vivo). *International Symposium on Oral and dental Science.* Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada. 2013.
17. Ross R. Atherosclerosis: A defense mechanism gone awry. *Am J Pathol.* 1993; (14) : 987-1002.
18. Pashley DH., Tay FR., Yiu C., Hashimoto M., Breschi L., Carvalho RM., Ito S., Collagen Degradation by Host Derived Enzymes during Aging. *J. Dent. Res.* 2004; (83): 216-221.
19. Leone, A., Lipari, F.E., Gwrbino, A., Burruano, F., Tortorici, S., Buscemi, M.2007. COX-2 Ekxpression in Inflamed Gingival Tissue : Imunohistochemistry, Cytochemistry and Biochemistry Test. *Research Journal of Biological Science.* 2(4):449-453.
20. Zhang, F., Engebretson, S.P., Morton, R.S., Cavanaugh, P.F., Subbbaramaiah, K., Dannenberg, A.J. The Overexpression Cyclooxygenase-2 in Chronic Periodontitis. *J. Am dent Assoc.* 2003; 134(7): 861-7.
21. Khiste, V.S., Ranganath, V., Nichani S.A., Rajani V. Critical Analysis of Biomarkers in The Current Periodontal Practice. *J.Indian Society of Periodontology.* 2011; 5(2):104-110.
22. Prasetya,C.R. Jumlah Sel Makrofag Gingiva pada Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Periodontitis Setelah Pemberian Ekstrak Etanolik Kulit Manggis. *J.dentofasial.* 2013 ; 12(3):1-4