



Literature Review

Apoptosis Sel Fibroblas Pada Pulpa Gigi Akibat Paparan Radiasi

Annisa Fitria Sari¹

1) Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Surabaya, Indonesia

Abstract

Proses radioterapi yang digunakan salah satunya adalah untuk terapi kanker kepala dan leher dapat menimbulkan efek samping. Efek biologis dari paparan radiasi adalah kematian sel (apoptosis) dalam jangka pendek dan transformasi keganasan dalam jangka panjang. Efek lainnya adalah terjadi peningkatan insidensi karies gigi sebagai akibat lanjut dari xerostomia. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui mekanisme apoptosis sel fibroblas pada pulpa gigi akibat paparan radiasi. Paparan radiasi dapat memicu apoptosis sel fibroblas pulpa melalui jalur intrinsik mitokondria dan stres intraseluler akibat radikal bebas. Pada dosis tinggi, apoptosis menurun dan kemungkinan terjadi nekrosis, yang menunjukkan bahwa tingkat dosis radiasi berperan penting dalam menentukan jenis kematian sel.

Keywords : Apoptosis, Pulpa Gigi, Paparan Radiasi

Correspondence : nisnisanisaa@gmail.com

PENDAHULUAN

Pemeriksaan radiografi dalam kedokteran gigi memiliki peran yang sangat penting dalam membantu menegakkan diagnosis klinis, menentukan rencana perawatan yang akan dilakukan, dan mengevaluasi hasil perawatan yang telah dilakukan (Saputra, Astuti and I., 2012). Selain sebagai membantu penegak diagnosis, radiografi dalam kedokteran gigi juga digunakan sebagai terapi salah satunya pada terapi kanker kepala dan leher (Aulia, Sukmana and Diana, 2021). Penggunaan radiasi ionisasi pada radioterapi mempunyai efek biologis pada sel atau jaringan hidup, sehingga radioterapi dapat memberikan efek samping yang tidak diharapkan pada sel atau jaringan di sekitar daerah sasaran radiasi. Efek biologis radiasi adalah kematian sel (nekrosis dan apoptosis) dalam jangka pendek dan transformasi keganasan dalam jangka panjang (Meng et al., 2020).



AN NAJJARI

JURNAL KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH
SURABAYA

<https://journal.um-surabaya.ac.id/AnNajjari>

Apoptosis merupakan suatu mekanisme biologis dimana terjadi kematian sel yang dapat terjadi karena kondisi fisiologis maupun patologis. Apoptosis digunakan oleh organisme multi sel untuk membuang sel yang sudah tidak diperlukan oleh tubuh. Apoptosis pada umumnya berlangsung seumur hidup dan bersifat menguntungkan bagi tubuh. Apoptosis dapat terjadi selama perkembangan, sebagai mekanisme hemostasis untuk menjaga atau memelihara populasi sel dalam jaringan, sebagai mekanisme pertahanan jika sel rusak oleh suatu penyakit atau bahan beracun dan pada proses penuaan. Kontrol yang hilang pada proses apoptosis mempunyai peran penting pada proses transformasi keganasan. Apoptosis dikendalikan oleh berbagai protein terutama adalah kelompok protein *Bcl-2*. Kelompok protein *Bcl-2* terdiri dari protein pro-apoptosis seperti *Bax*, *Bad*, dan *Bid*; dan protein anti-apoptosis seperti *Bcl-2* dan *Bcl-xl* (Kong et al., 2021).

Efek biologis radiologi ionisasi terjadi melalui efek langsung dan efek tidak langsung. Efek langsung radiasi terjadi karena energi foton radiasi langsung mengenai molekul penting dalam sel; sedangkan efek tidak langsung radiasi terjadi melalui pembentukan radikal bebas hasil ionisasi molekul air dalam sel, seperti radikal bebas hidrogen (H^+) dan terutama yang paling berbahaya adalah radikal bebas hidroksil (OH^-). Radikal bebas adalah molekul yang tidak stabil dan berumur pendek. Radikal bebas hanya bertahan dalam sel kurang dari 1 mikrodetik tetapi mempunyai energi yang berlebihan, dapat menyebar ke seluruh bagian sel dan merusak ikatan molekul yang penting dalam sel (Abed, Mannocci and Bakhsh, 2021).

Deoxyribonucleic acid (DNA) adalah molekul yang menjadi sasaran utama baik pada efek langsung maupun efek tidak langsung dari radiasi. Hal ini disebabkan DNA adalah molekul yang paling peka terhadap radiasi. Radiasi sebesar 100 rad sudah cukup menyebabkan kerusakan inti sel karena DNA berada dalam inti sel, sedangkan sitoplasma membutuhkan dosis radiasi mendekati 100 rad untuk dapat menyebabkan kerusakan. Target molekul lain adalah seperti RNA, lipid, dan protein (Wold et al., 2020).

Efek samping radioterapi kanker di daerah kepala-leher yang sudah umum terjadi adalah peningkatan insidensi karies gigi sebagai akibat lanjut dari xerostomia. Efek yang lain adalah peningkatan kecepatan perkembangan karies gigi dan kerusakan gigi yang lain. Hal ini disebabkan radiasi diperkirakan juga menyebabkan kematian sel dalam jaringan pulpa termasuk sel fibroblas. Fibroblas jaringan pulpa berjumlah paling banyak dan mempunyai peran penting untuk menjaga integritas dan vitalitas jaringan pulpa. Fibroblas mempunyai fungsi utama membentuk dan mempertahankan matriks jaringan pulpa, yaitu membentuk *ground substance* dan serat kolagen (Ajani, Sukmana and Erlita, 2019). Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme apoptosis sel fibroblas pada pulpa gigi akibat paparan radiasi.

METODE PENELITIAN



AN NAJJARI

JURNAL KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH
SURABAYA

<https://journal.um-surabaya.ac.id/AnNajjari>

Penelitian ini merupakan penelitian dengan jenis *literatur review*. Metode penelitian yang digunakan adalah telaah bukti-bukti ilmiah terkait dengan mekanisme apoptosis sel fibroblas pada pulpa gigi akibat paparan radiasi. Analisis data dalam penelitian ini dilakukan dari hasil telusur berbagai sumber literatur, seperti buku/e-book, artikel jurnal, modul dan publikasi lainnya yang kemudian dituangkan dalam bentuk hasil dan pembahasan penelitian.

LITERATURE REVIEW

Penemuan sinar radiasi terutama radiasi ionisasi seperti sinar X dan sinar gamma, telah memberikan sumbangan yang sangat besar terhadap perkembangan dan kemajuan di dunia kedokteran terutama dalam sub-bidang radiodiagnostik dan radioterapi. Selain memberikan manfaat yang besar bagi manusia, penggunaan radiasi ionisasi juga memberikan dampak yang merugikan pada manusia. Radiasi terutama radiasi ionisasi adalah salah satu agen yang kuat dalam menimbulkan kerusakan bahkan kematian pada sel, jaringan atau organ (Zulfikar et al., 2021).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh (Supriyadi, 2016) didapatkan bahwa terjadi peningkatan persentase apoptosis sel fibroblas jaringan pulpa akibat paparan radiasi ionisasi, baik pada dosis 100 rad, 200 rad, maupun 400 rad. Hal ini membuktikan kebenaran dari teori bahwa radiasi ionisasi adalah agen yang kuat dalam menimbulkan kerusakan bahkan kematian sel. Apoptosis sel fibroblas jaringan pulpa terjadi akibat paparan radiasi ionisasi yang menyebabkan kematian pada DNA. DNA adalah target utama paparan radiasi karena DNA merupakan struktur sub-sel yang radiosensitifitasnya paling tinggi sehingga kerusakan yang dialami juga paling banyak. Dalam sel, air merupakan molekul yang jumlahnya paling besar (80% berat). Diperkirakan kerusakan DNA tersebut sebagian besar terjadi melalui efek tidak langsung, yaitu oleh radikal bebas hasil radiolisis molekul air. Sebagian yang lain melalui efek langsung (Mallya and Ernest, 2019).

Apoptosis pada sel akibat adanya paparan radiasi ionisasi adalah apoptosis yang terjadi melalui jalur internal atau melalui jalur mitokondria. Dalam hal ini mitokondria melalui beberapa protein yang diekspresikan mempunyai peran sangat penting dalam regulasi proses apoptosis. Apoptosis melalui jalur mitokondria terutama diregulasi oleh protein kelompok *Bcl-2* yang terdapat pada permukaan luar mitokondria. Kelompok protein *Bcl-2* terdiri dari kelompok protein yang pro-apoptosis dan anti-apoptosis. Yang termasuk dalam kelompok protein pro-apoptosis adalah Bax, Bad dan Bid; sedangkan kelompok protein yang anti-apoptosis adalah *Bcl-2* sendiri dan *Bcl-xl* (Zhang et al., 2018)

Dalam sel yang normal, pada permukaan luar mitokondria terdapat ekspresi protein *Bcl-2* yang berikatan dengan protein *apoptotic protease activating factor-1* (Apaf-1) dan pro-caspase-3. Seperti yang telah disebutkan di atas, dengan terjadinya kerusakan DNA, maka akan terjadi



AN NAJJARI

JURNAL KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH
SURABAYA

<https://journal.um-surabaya.ac.id/AnNajjari>

aktivasi p53 yang selanjutnya akan mengaktifasi anggota protein kelompok *Bcl-2* yang pro-apoptosis terutama Bax. Bax yang teraktivasi akan berinteraksi dengan protein *Bcl-2* yang anti-apoptosis. Interaksi tersebut akan menyebabkan *Bcl-2* melepaskan ikatan dengan apaf-1 dan hal ini akan menyebabkan fungsi normal anti apoptosis menjadi terganggu (Kang dan Rosenwaks, 2018).

Interaksi protein pro apoptosis (*Bax-Bal-2*) akan menyebabkan aktivasi pro-caspase-3 menjadi caspase-3. Interaksi protein pro-apoptosis dan anti apoptosis juga akan menyebabkan *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP) terbuka sehingga menyebabkan cytochrom-c terlepas. Cytochrom-c pada keadaan normal berada di antara membran luar dan membran dalam mitokondria dan berperah sebagai mediator pada fase eksekusi apoptosis. Cytochrom-c yang terlepas akan berikatan dan mengaktifasi apaf-I dan selanjutnya akan berikatan dan mengaktifasi pro-caspase-9 menjadi caspase-9. Ketiganya kemudian akan membentuk kompleks cytochrom-c, apaf-I, caspase- 9 dan ATP yang disebut apoptosom. Agregasi ini terdapat dalam sitosol (Kale et al., 2018).

Cysteine aspararyl spesific protease (Caspase) adalah suatu protease yang berasal dari residu asam aspartat yang berperan sebagai efektor atau eksekutor serta regulator utama dalam proses kematian sel. Sam caspase yang aktif akan mengaktifkan caspase yang lain terutama caspase-3 (*efector/executor protease*) yang akan menyebabkan aktifitas proteolitik seperti digesti struktur protein pada sitoplasma digesti DNA menjadi fragmen dengan ujung 3 'OH dan berbagai perubahan morfologis apoptosis. Sel yang apoptosis ini akan difagosit oleh sel sehat yang berdekatan. Respons seluler terhadap aktivasi p53 akibat kerusakan DNA setelah paparan radiasi ionisasi adalah terjadi penghentian siklus sel dan kemudian terjadi perbaikan DNA sehingga sel menjadi normal lagi atau dapat terjadi apoptosis. Beberapa peneliti menyebutkan bahwa hal ini berkaitan dengan tingkat radioresistensi atau radiosensitifitas setiap sel. Respons seluler akibat paparan radiasi ionisasi mempunyai perbedaan pada setiap sel. Telah disepakati bahwa semua jenis sel yang mengalami kerusakan DNA selalu menghasilkan peningkatan p53 (Obeng, 2021).

Apoptosis juga dapat diionisasi oleh produk biokimia yang berasal dari stres intraseluler. Radikal bebas yang terbentuk akibat radiasi ionisasi merupakan salah satu faktor yang menyebabkan stres intraseluler. Stres ini dapat memberikan sinyal kepada mitokondria sehingga terjadi perubahan pada mitokondria. Perubahan pada mitokondria dimulai pada membran luar yang terbuka, kemudian diikuti oleh pembengkakan matriks dan potensial transmembran yang hilang. Hal tersebut menyebabkan mitokondria kehilangan fungsi transport elektronnya. Keadaan ini akan mengakibatkan protein dalam mitokondria seperti *Cylocrom-c* akan terlepas. *Cytocrom-e* yang terlepas akan mengaktifkan *caspase 9* yang kemudian akan menggerakkan proses apoptosis (Obeng, 2021).



AN NAJJARI

JURNAL KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH
SURABAYA

<https://journal.um-surabaya.ac.id/AnNajjari>

Presentase sel fibroblas jaringan pulpa yang mengalami apoptosis meningkat seiring dengan peningkatan dosis radiasi ionisasi sesuai penelitian (Supriyadi, 2016). Akan tetapi hal tersebut hanya terjadi pada dosis radiasi yang rendah atau sampai batas tertentu, beberapa penelitian menyebutkan apabila dosis yang diterima sel fibroblas terlalu tinggi maka kematian sel dalam bentuk apoptosis akan menurun dan diperkirakan terjadi peningkatan bentuk kematian sel yang lain, yaitu dapat berupa nekrosis.

Pada paparan radiasi ionisasi dengan dosis yang lebih besar menyebabkan energi foton dari radiasi ionisasi (efek langsung) dan radikal bebas yang terbentuk (efek tidak langsung) tidak akan merusak molekul DNA (yang mengarah ke apoptosis) saja, akan tetapi juga akan merusak melekul dalam sel yang lain terutama molekul penyusun membran sel seperti lipid dan protein. Akibatnya membran sel akan mengalami kerusakan dan permeabilitas sel akan terganggu. Keadaan ini akan menyebabkan air dan cairan lain dengan mudah masuk ke dalam sel. Sel akan mengalami pembengkakan (*swelling*) yang hebat dan akhirnya sel akan lisis, kematian sel seperti ini disebut dengan nekrosis (Mallya and Ernest, 2019).

KESIMPULAN

Apoptosis sel fibroblas pada pulpa gigi akibat paparan radiasi dapat terjadi melalui jalur intrinsik yaitu melalui mitokondria yang diregulasi oleh protein kelompok *Bcl-2* dan dapat melalui jalur interaseluler yang diionisasi oleh radikal bebas yang menyebabkan stres intraseluler. Apabila dosis radiasi yang diterima sel fibroblas terlalu tinggi maka kematian sel dalam bentuk apoptosis akan menurun dan diperkirakan terjadi nekrosis.

REFERENSI

- Abed, H., Mannocci, F. and Bakhsh, A., 2021. The impact of radiotherapy on pulp vitality in patients with head and neck cancer: A systematic review. *Saudi Endodontic Journal*, 11(2), pp.123–128. https://doi.org/10.4103/sej.sej_136_20.
- Ajani, N., Sukmana, B.I. and Erlita, I., 2019. Pengaruh sinar radiasi terhadap kalsium saliva pada radiografer di Banjarmasin. *Dentin Jurnal Kedokteran gigi*, III(1), pp.29–34.
- Aulia, N., Sukmana, B.I. and Diana, S., 2021. PENGARUH PAPARAN RADIASI TERHADAP pH SALIVA (Literature Review). *Dentin Jurnal Kedokteran Gigi*, V(3), pp.134–138.
- Kong, F., Wu, C.-T., Geng, P., Liu, C., Xiao, F., Wang, L.-S. and Wang, H., 2021. Dental Pulp Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Mitigate Haematopoietic Damage after Radiation. *Stem Cell Reviews and Reports*, 17(2), pp.318–331. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10020-x>.



AN NAJJARI

JURNAL KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH
SURABAYA

<https://journal.um-surabaya.ac.id/AnNajjari>

- Mallya, S.M. and Ernest, W.N.L., 2019. *White and pharoah oral radiology : Principles and interpretation 8th*. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Meng, D.F., Guo, L.L., Peng, L.X., Zheng, L.S., Xie, P., Mei, Y., Li, C.Z., Peng, X.S., Lang, Y.H., Liu, Z.J., Wang, M.D., Xie, D.H., Shu, D.T., Hu, H., Lin, S.T., Li, H.F., Luo, F.F., Sun, R., Huang, B.J. and Qian, C.N., 2020. Antioxidants suppress radiation-induced apoptosis via inhibiting MAPK pathway in nasopharyngeal carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 527(3), pp.770–777. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.04.093>.
- Obeng, E., 2021. Apoptosis (Programmed cell death) and its signals-a review. *Brazilian Journal of Biology*, 81(4), pp.1133–1143. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.228437>.
- Saputra, D., Astuti, E.R. and I., B.T., 2012. Apoptosis Dan Nekrosis Sel Mukosa Rongga Mulut Akibat Radiasi Sinar-x Dental Radiografik Konvensional. *Radiology Dent J*, 3(1), pp.36–40.
- Supriyadi, 2016. Apoptosis sel fibroblas. *Indonesian Journal of Dental Medicine*, 14(1), pp.48–52.
- Wold, M.S., Rich, A., Weeks, D. and Lutter, L.C.O.P.-A., 2020. *Deoxyribonucleic acid (DNA)*. <https://doi.org/10.1036/1097-8542.186500>.
- Zulfikar, E., Hermansyah, I., Sibala, A.P., Chandra, W., Papendang, Toaha, A.F. and Widaningsih, Y., 2021. Efek Radioterapi terhadap Jumlah Leukosit, Trombosit dan Hemoglobin Pasien Karsinoma Nasofaring di Rumah Sakit Universitas Hasnuddin Periode 2016-2018. *JIMKI : Jurnal Ilkih Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), pp.8–14.