

EFEK COENZYME Q10 TERHADAP JUMLAH SEL INFLAMASI PADA MODEL TIKUS PULPITIS AKUT

Arlina Nurhapsari¹, Andina Rizkia P Kusuma¹, Recita Indraswary², Ferina Widiyasari³, Destari Amelia Rahma³

¹Departemen Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang,

²Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang,

³Program Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang

Submitted: June 2021

Accepted: June 2021

Published: September 2021

ABSTRAK

Pulpitis akut merupakan penyakit peradangan pulpa dengan prevalensi yang tinggi di Indonesia. Pada proses peradangan awal sel yang paling banyak berperan adalah sel neutrofil dan makrofag. Proses inflamasi tidak terlepas dari peran *Reactive Oxygen Species* (ROS). *Reactive Oxygen Species* dapat diturunkan kadarnya dengan pemberian antioksidan. *Coenzyme Q10* merupakan salah satu antioksidan alami dengan kandungan *Ubiquinone*, bahan ini belum banyak diteliti penggunaannya di bidang kedokteran gigi. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian *Coenzyme Q10* terhadap jumlah sel neutrofil dan sel makrofag pada gigi maksila tikus yang mengalami pulpitis. Jenis penelitian ini adalah *experimental laboratorium in vivo*. Model pulpitis diinduksi pada 15 tikus Sprague Dawley jantan dengan membuka pulpa gigi maksila pertama. Tikus dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kelompok A1 (*Coenzyme Q10*); A2 (eugenol) dan A3 (akuades). Gigi maksila diambil setelah hari ke-3 dan dilakukan pemeriksaan histologi. Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan perbedaan signifikan antara ketiga kelompok tersebut. Pada uji *Mann Whitney* menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada kel A1 dan A2. Kesimpulan dari penelitian ini adalah *Coenzyme Q10* mempunyai kemampuan yang sama dengan eugenol dalam menurunkan jumlah sel inflamasi.

Kata kunci: pulpitis, *Coenzyme Q10*, sel neutrofil, sel makrofag.

ABSTRACT

Pulpitis is an inflammatory pulp disease with a high prevalence in Indonesia. In initial inflammatory process, cells which come at play mainly are neutrophils and macrophages. Inflammatory process cannot be separated from Reactive Oxygen Species (ROS). Reactive Oxygen Species can be lowered by giving antioxidants. Coenzym Q10 is a natural antioxidant containing Ubiquinone, this material has not been widely studied for its use in the field of dentistry. This study aims to determine the effect of Coenzyme Q10 to the number of neutrophil and macrophage cells in the maxillary teeth of rats with pulpitis. Research design was an in vivo experimental laboratory. Pulpitis model was induced in 15 male Sprague Dawley rats by exposing the pulp of the first maxillary tooth. Rats were divided into three groups, group A1 (Coenzyme Q10), A2 (eugenol) and A3 (aquadest). The maxillary teeth were taken after the 3rd day and the histology examination was carried out. Kruskal Wallis test results showed significant differences between three groups. Mann Whitney test showed no significant difference in the A1 and A2 groups. The conclusion of this study is that Coenzyme Q10 has the same ability as eugenol in reducing the number of inflammatory cells.

Keywords: pulpitis, *Coenzyme Q10*, neutrophil cells, macrophages cells

Korespondensi : arlina@unissula.ac.id

Pendahuluan

Pulpitis merupakan kondisi pulpa yang mengalami peradangan karena terinfeksi oleh iritan.¹ Data survei dari Kementerian Kesehatan pada tahun 2011 menyatakan bahwa penyakit peradangan pada pulpa dan periapikal berada pada urutan ke-7 dari daftar 10 besar penyakit rawat jalan di rumah sakit tahun 2010.² Pulpitis merupakan peradangan pada jaringan pulpa gigi yang akan menyebabkan rasa nyeri ringan hingga berat pada penderitanya.³ Pulpitis yang terjadi terus menerus dapat menyebabkan pulpa menjadi nekrosis. Gigi yang mengalami nekrosis pulpa akan lebih rapuh dan mudah fraktur karena terjadi dehidrasi pada struktur gigi yang tersisa, maka sangat penting untuk mempertahankan vitalitas pulpa agar gigi tetap dapat berfungsi.⁴

Klasifikasi pulpitis dibagi menjadi 2 yaitu pulpitis reversibel dan ireversibel, klasifikasi ini didasarkan dari kemampuan pulpa untuk dapat sembuh kembali.¹ Pulpitis reversibel bersifat akut yang umumnya terjadi karena proses karies atau preparasi kavitas yang mendekati pulpa, sehingga pulpa mudah terinfeksi oleh bakteri dan produknya.⁴ Saat bakteri dan produknya mulai

mengiritasi pulpa, maka akan memicu aktivasi sel *host* (*odontoblast* dan *pulp fibroblast*) yang akan mengeluarkan sitokin dan kemokin proinflamasi, sehingga terjadi perekrutan neutrofil ke lokasi cedera.⁵

Produksi neutrofil tergantung dari virulensi bakteri, bila bakteri yang terlibat banyak maka neutrofil akan bergabung dalam jumlah yang cukup besar dan akan memasuki ujung tubulus dentin pada pulpa, sehingga neutrofil akan berkontribusi untuk perlindungan pulpa dengan menutup difusi dari makromolekul bakteri dan penetrasi dari organisme bakteri.⁶ Sitokin yang diproduksi oleh sel neutrofil akan menginduksi keluarnya sel makrofag yang berasal dari monosit. Sel makrofag akan berperan dalam fagositosis LPS atau produk bakteri lainnya, termasuk juga memfagositosis sel neutrofil yang mengalami apoptosis.⁷ Peningkatan sel neutrofil dan sel makrofag akan memacu peningkatan produksi sitokin proinflamasi sehingga suasana inflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan stress oksidatif.⁸

Stress oksidatif dapat diperlambat atau dicegah menggunakan bahan antioksidan.⁹ Salah satu antioksidan kuat

adalah *Coenzyme Q10* yang dapat melindungi protein membran mitokondria dan DNA dari kerusakan yang diakibatkan oleh *reactive oxygen species* (ROS).¹⁰ Penelitian Manthena dkk¹¹, menunjukkan *Coenzyme Q10* mampu mengurangi inflamasi pada gingiva setelah perawatan *scaling* dan *root planning*. Hal yang sama juga di dapat pada penelitian Todorovic dkk.¹², yang menunjukkan pemberian *Coenzyme Q10* dapat menurunkan stress oksidatif dan mempercepat penyembuhan luka pada luka paska pencabutan. Penelitian mengenai efek *Coenzyme Q10* terhadap pulpitis belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek pemberian *Coenzyme Q10* terhadap jumlah sel neutrofil dan sel makrofag pada jaringan pulpa model tikus pulpitis.

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian *experimental laboratorium in vivo* dengan rancangan penelitian *posttest only control design*. Penelitian ini menggunakan 15 ekor tikus *Sprague Dawley* jantan yang dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok A1 (*Coenzyme Q10*); kelompok A2 (eugenol) dan kelompok A3 (akuades).

Metode yang dilakukan dalam pembuatan pulpitis diawali dengan melakukan *open bur* pada permukaan oklusal gigi molar pertama rahang atas tikus *Sprague Dawley* yang sebelumnya telah dianastesi dengan menggunakan *ketamine HCL* 10% sebanyak 0,1 ml/100gram BB.

Gigi molar maksila dipreparasi menggunakan *diamond round bur* No. 008 hingga atap pulpa, kemudian atap pulpa diperforasi menggunakan instrumen tajam steril. *Bleeding point* di periksa menggunakan *paper point*. Kavitas yang telah dibuat di gigi molar maksila tidak ditutup selama 6 jam. Aplikasi *Coenzyme Q10* 0,5µl pada kelompok A1, eugenol 0,5µl pada kelompok A2 dan akuades 0,5µl pada kelompok A3. Kavitas lalu ditumpat menggunakan GIC selama tiga hari. Pada hari ketiga tikus dikorbankan dan diambil gigi molar maksila. Perhitungan sel neutrofil dan makrofag dilakukan di bawah mikroskop cahaya (*Olympus*) dengan perbesaran lensa 400 kali.

Hasil Penelitian

Pada penelitian ini hasil deskriptif jumlah sel neutrofil dan makrofag hari ketiga pada masing-masing kelompok ditunjukkan pada Tabel 1. Uji normalitas

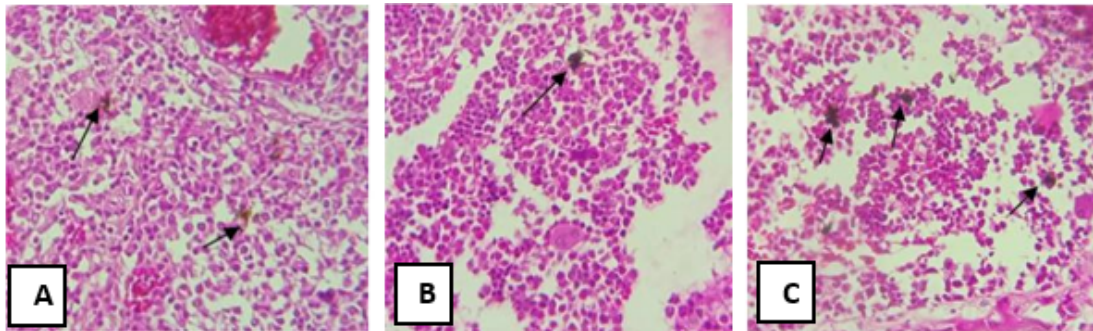
dengan *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas dengan *Levene test*, didapat hasil data tidak terdistribusi normal, tetapi Homogen. Uji dilanjutkan dengan uji non parametrik *Kruskal Wallis* didapat hasil yang signifikan antar kelompok ($p < 0,05$). Uji *Mann Whitney* dilakukan untuk

melihat perbedaan antar kelompok digunakan. Hasil untuk *Mann Whitney* (Tabel 2), pada kelompok A1 (*Coenzyme Q10*) dengan A2 (eugenol) baik pada penghitungan sel neutrofil dan sel makrofag tidak berbeda signifikan.

Tabel 1. Rerata ± Simpangan Baku Jumlah Neutrofil dan Makrofag

Kelompok		X ± SB
Sel Neutrofil	A1	27.8 ± 2.58
	A2	23.6 ± 1.34
	A3	67.8 ± 1.64
Sel Makrofag	A1	5.4 ± 1.14
	A2	4.2 ± 0.44
	A3	20.2 ± 0.44

Keterangan: X=nilai rerata, SB=simpangan baku



Gambar 1. Gambaran pemeriksaan histologi dengan pewarnaan Hematoksilin Eosin pada hari ke-3. Gambar a: Kelompok *Coenzyme Q10*; Gambar b: Kelompok eugenol; Gambar c: Kelompok aquades.

Tabel 2. Hasil Analisis Uji *Mann-Whitney*

	Kelompok	Nilai p
Sel Neutrofil	A1 – A2	0.027
	A1 – A3	0.008*
	A2 – A3	0.008*
Sel Makrofag	A1 – A2	0.055*
	A1 – A3	0.007*
	A2 – A3	0.005*

*perbedaan signifikan ($< 0,05$)

Pembahasan

Pada fase awal inflamasi terjadi peningkatan sel neutrofil dan makrofag yang disebut sel fagosit, karena berfungsi untuk mengeliminasi patogen asing.⁷ Bila jumlah sel fagosit pada inflamasi akut terlalu banyak akan mengakibatkan kerusakan jaringan *host*. Penggunaan bur untuk pembuatan kavitas menyebabkan gesekan dan panas, sehingga meningkatkan kadar *nitric oxide* (NO) pada sel odontoblas.¹³ Peningkatan kadar NO menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah sehingga sel inflamasi akan bermigrasi menuju jaringan.¹⁴ Suasana inflamasi yang terjadi akan menyebabkan produksi ROS yang berlebihan sehingga terjadi stress oksidatif.¹⁵ Produksi ROS tersebut dapat ditekan dengan pemberian antioksidan.¹⁶ *Coenzyme Q10* merupakan salah satu antioksidan yang telah banyak digunakan secara komersil

Pemberian *Coenzyme Q10* pada penelitian ini mampu menurunkan jumlah sel neutrofil dan sel makrofag. Hal ini menunjukkan bahwa *Coenzyme Q10* mampu menurunkan inflamasi pada pulpa. Efek antioksidan *Coenzyme Q10* didapat dari kemampuan *Coenzyme Q10* memodulasi produksi *Nuclear Related Factor 2* (Nrf2).¹⁷ *Nuclear Related*

Factor 2 akan menstimulasi *antioxidant responsive element* (ARE) sehingga akan menghasilkan enzim antioksidan.¹⁸ Enzim antioksidan yang diproduksi dapat menekan produksi ROS, sehingga sel-sel inflamasi mengalami penurunan.¹⁹ Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Raut dkk.²⁰, yang menyatakan pemberian *Coenzyme Q10* setelah perawatan *scaling* dan *root planing* dapat menurunkan parameter klinis periodontitis kronik pada perokok.

Eugenol pada penelitian ini digunakan sebagai kelompok obat standar untuk pulpitis akut. Kandungan *methoxyphenol* pada eugenol memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgesik.²¹ Namun, eugenol mempunyai kadar toksisitas yang tinggi terhadap sel pulpa walaupun dengan konsentrasi rendah.²² Hasil analitik pada penelitian ini, menunjukkan bahwa efek pemberian antara *Coenzyme Q10* dengan eugenol mempunyai perbedaan yang tidak signifikan. Hasil ini dapat membawa harapan *Coenzyme Q10* berpotensi menjadi bahan alternatif pengganti eugenol.

Simpulan dan Saran

Coenzyme Q10 mampu menurunkan jumlah sel neutrofil dan makrofag pada

tikus *Sprague Dawley* jantan yang mengalami pulpitis. Efek *Coenzyme Q10* dalam menurunkan jumlah sel inflamasi hampir sama dengan efek eugenol yang

merupakan obat standar. Perlu penelitian lebih lanjut untuk melihat pengaruh *Coenzyme Q10* pada sel pulpa lainnya.

Daftar Pustaka

1. Torabinejad M, Walton RE, Fouad AF. 2015. *Endodontics Principles and Practice 5th edition*. Elsevier.
2. Kemenkes. Profil Kesehatan Indonesia 2010. Kementerian Kesehatan Indonesia.
3. Zanini M, Meyer E, Simon S. 2017. Pulp Inflammation Diagnosis from Clinical to Inflammatory Mediators: A Systematic Review. *Journal Endod.* 43(7):1033-1051.
4. Hargreaves KM dan Berman LH. 2016. *Cohen's Pathways of the Pulp ed 11*.
5. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. 2014. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants Redox Signal.* 20(7):1126-1167.
6. Kolaczowska E dan Kubes P. 2013. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 13(3):159-175.
7. Marwick JA, Mills R, Kay O, Michail K, Stephen J, Rossi AG, et al. 2018 Neutrophils induce macrophage anti-inflammatory reprogramming by suppressing NF- κ B activation. *Cell Death Dis.* 9(6).
8. Patel R, Rinker L, Peng J, Chilian WM. 2018. *Reactive Oxygen Species: The Good and the Bad*. Intechopen [Internet]. Tersedia di <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>.
9. Wang X, Meng Q, Qiu C, Li P, Qu R, Wang W, et al. 2018. Potential therapeutic role of Co-Q10 in alleviating intervertebral disc degeneration and suppressing IL-1 β -mediated inflammatory reaction in NP cells. *Int Immunopharmacol.* 64:424-431.
10. Jafari M, Mousavi SM, Asgharzadeh A, Yazdani N. 2018. Coenzyme Q10 in the treatment of heart failure: A systematic review of systematic reviews. *Indian Heart J.* 70:S111-117.
11. Manthena S, Rao MVR, Penubolu LP, Putcha M, Harsha AVNS. 2015. Effectiveness of coq10 oral supplements as an adjunct to scaling and root planing in improving periodontal health. *J Clin Diagnostic Res.* 9(8):ZC26-28.
12. Todorovic K, Jovanovic G, Todorovic A, Mitic A, Stojiljkovic N, Ilic S, et al. 2018. Effects of coenzyme Q10 encapsulated in nanoliposomes on wound healing processes after tooth extraction. *J Dent Sci.* 13(2):103-108.

13. Park MY, Jeong YJ, Kang GC, Kim MH, Kim SH, Chung HJ, et al. 2014. Nitric oxide-induced apoptosis of human dental pulp cells is mediated by the mitochondria-dependent pathway. *Korean J Physiol Pharmacol.* 18(1):25-32.
14. Park MY, Jeong YJ, Kang GC, Kim MH, Kim SH, Chung HJ, et al. 2014. Nitric oxide-induced apoptosis of human dental pulp cells is mediated by the mitochondria-dependent pathway. *Korean J Physiol Pharmacol.* 18(1):25-32.
15. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. 2017. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2:17023.
16. Moon HJ, Ko WK, Jung MS, Kim JH, Lee WJ, Park KS, et al. 2013. Coenzyme Q10 regulates osteoclast and osteoblast differentiation. *J Food Sci.* 78(5):785-791.
17. Pala R, Orhan C, Tuzcu M, Sahin N, Ali S, Cinar V, et al. 2016. Coenzyme Q10 supplementation modulates NF κ B and Nrf2 pathways in exercise training. *J Sport Sci Med.* 15(1):196-203.
18. Milani P, Ambrosi G, Gammoh O, Blandini F, Cereda C. 2013. SOD1 and DJ-1 converge at Nrf2 pathway: a clue for antioxidant therapeutic potential in neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev.* 2013:836760.
19. Mo C, Wang L, Zhang J, Numazawa S, Tang H, Tang X, et al. 2014. The crosstalk between Nrf2 and AMPK signal pathways is important for the anti-inflammatory effect of Berberine in LPS-stimulated macrophages and endotoxin-shocked mice. *Antioxidants Redox Signal.* 20(4):574-588.
20. Raut CP, Sethi KS, Kohale B, Mamajiwala A, Warang A. 2019. Subgingivally delivered coenzyme Q10 in the treatment of chronic periodontitis among smokers: A randomized, controlled clinical study. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 9(2):204-208.
21. Enggardipta RA, Haniastuti T, Handajani J. 2016. Efek eugenol terhadap jumlah sel inflamasi pada pulpa gigi molar tikus Sprague Dawley. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia.* 2(2):66.
22. Escobar-García M, Rodríguez-Contreras K, Ruiz-Rodríguez S, Pierdant-Pérez M, Cerda-Cristerna B, Pozos-Guillén A. 2016. Eugenol toxicity in human dental pulp fibroblasts of primary teeth. *J Clin Pediatr Dent.* 40(4):312-318.