

Regulasi molekuler proses resorpsi alveolar pada gigi sulung

Yani Corvianindya Rahayu

Department Oral Biologi
Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember
Jember, Indonesia
E-mail: ryanicorvianindya@yahoo.com

ABSTRACT

Root resorption is a physiological event for primary teeth. This paper describes the molecular regulation that occur during the physiological root resorption process of primary teeth. Root resorption seems to be initiated and regulated by the stellate reticulum and the dental follicle of the underlying permanent tooth via secretion of stimulating molecule i.e cytokines and transcription factors. The primary root resorption process is regulated in a similar to bone remodelling, involving the same receptor ligand system known as RANK/RANKL (receptor activation of nuclear factor-kappa B/RANK ligand). In conclusion, the molecular events of physiological root resorption of the primary teeth show similarities with the bone remodelling process. Besides the RANK and OPG, other molecules such the transcription factors, c-fos and NFkB are involved in odontoclast formation.

Key words: *molecular mechanisms, tooth resorption, odontoclast, primary teeth*

ABSTRAK

Resorpsi akar gigi sulung merupakan proses fisiologis yang terjadi pada pergantian gigi permanen. Sel yang bertanggung jawab pada proses resorpsi tersebut adalah sel odontoklas. Dimana prekursor sel odontoklas tersebut mengalami differensiasi dan memberikan signal untuk memulai proses resorpsi gigi sulung. Makalah ini membahas mengenai mekanisme yang melibatkan proses resorpsi akar gigi fisiologis tanggalnya gigi sulung, oleh karena gigi permanen pengganti maupun yang agenisi serta regulasi molekuler pada proses resorpsi tersebut. Resorpsi akar gigi sulung diregulasi oleh sel retikulum dan folikel gigi permanen melalui sekresi molekul stimulator, seperti sitokin dan faktor transkripsi. Proses resorpsi akar gigi sulung diregulasi menyerupai proses remodeling tulang yang meliputi sistem reseptor ligand yang dikenal sebagai RANK/RANKL (aktivator reseptor dari inti faktor kappa B) Ligand (RANKL). Selain RANKL dan OPG, molekul lain seperti faktor transkripsi terlihat dalam aktivasi osteoklas dan pembentukan odontoblas.

Kata kunci: *meknisme molekuler, resorpsi gigi, odontoklas, primary teeth*

PENDAHULUAN

Resorpsi tulang banyak ditemui pada penyakit periodontal, *rheumatoid arthritis*, osteolisis, penyakit *paget's*, osteoporosis dan tumor. Di bidang kedokteran gigi, resorpsi tulang dapat mengakibatkan tulang mudah fraktur, gigi mudah tanggal dan terjadinya hipoplasia dan hipokalsifikasi email apabila resorpsi terjadi pada masa pertumbuhan gigi dan resorpsi gigi dibedakan yang fisiologis maupun.¹

Resorpsi akar gigi sulung diregulasi oleh sel retikulum dan folikel gigi permanen melalui sekresi molekul stimulator, seperti sitokin dan faktor transkripsi. Proses resorpsi akar gigi sulung diregulasi menyerupai proses remodeling tulang yang meliputi sistem reseptor ligand yang dikenal sebagai RANK/RANKL (aktivator reseptor dari inti faktor kappa B) dan Ligand (RANKL).²

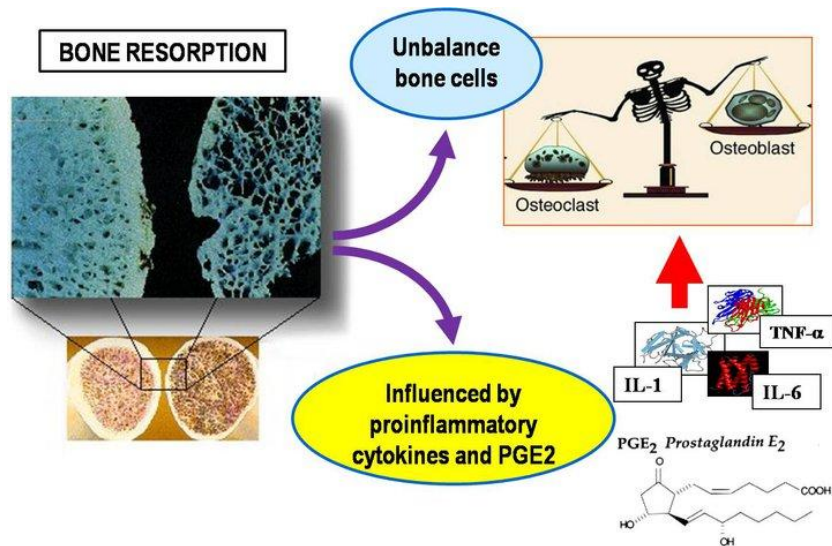
Gigi sulung tanpa resorpsi fisiologis dari gigi permanen pengganti bisa saja terjadi, yaitu gigi terlepas dengan sendirinya. Pada makalah ini akan coba dibahas mengenai mekanisme yang melibatkan proses resorpsi akar gigi fisiologis yang mungkin tertunda atau sama sekali tidak terjadi tanggalnya gigi sulung, oleh karena gigi permanen pengganti yang tidak ada (agenesi) serta regulasi molekuler pada proses resorpsi tersebut.

TINJAUAN PUSTAKA

Etiopatologi terjadinya resorpsi akar

Resorpsi akar gigi sulung merupakan proses fisiologis yang terjadi pada pergantian gigi permanen. Sel yang bertanggung jawab pada proses resorpsi tersebut adalah sel odontoklas. Prekursor sel odontoklas tersebut mengalami differensiasi dan memberikan signal untuk memulai proses resorpsi gigi sulung pada area dan waktu yang spesifik. Proses resorpsi akar gigi sulung dimulai dari bagian akar gigi sulung tersebut yang paling dekat dengan bagian benih gigi permanen. Adanya differensiasi makrofag menjadi odontoklas, akan meresorpsi sementum permukaan akar serta dentin akar.³

Resorpsi akar dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu resorpsi akar internal yang dimulai dari pulpa, dan resorpsi akar eksternal yang dimulai dari luar gigi. Resorpsi internal diduga terjadi akibat pulpitis kronis. Tronstad berpendapat adanya jaringan nekrotik menyebabkan resorpsi internal menjadi progresif. Pada kebanyakan kasus, kondisi ini tidak menimbulkan rasa nyeri sehingga cenderung hanya dapat didiagnosis sewaktu pemeriksaan radiografi rutin. Pulpitis kronis dapat terjadi akibat trauma, karies atau prosedur iatrogenik seperti preparasi gigi yang salah, ataupun idiopatik.⁴



Gambar 1 Sel-sel yang mempengaruhi keseimbangan proses resorpsi

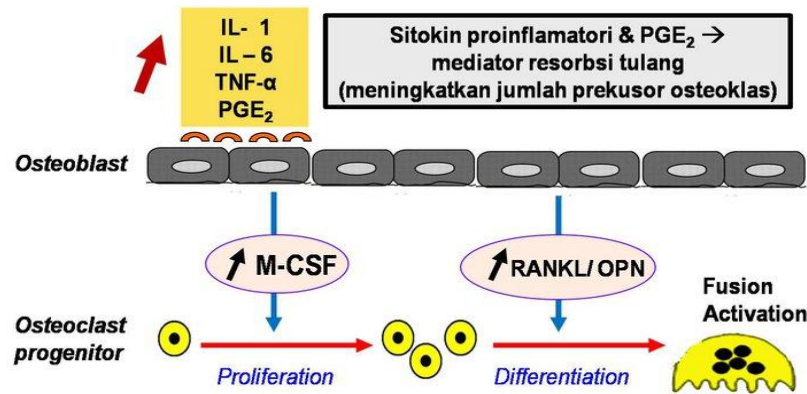
Resorpsi akar eksternal dapat disebabkan oleh beberapa hal, baik umum maupun lokal. Adanya perubahan keseimbangan antara osteoblas dan osteoklas pada ligamen periodontal dapat menghasilkan sementum tambahan pada permukaan akar (hipersementosis) atau menyebabkan hilangnya sementum bersama dengan dentin. Resorpsi dapat didahului oleh peningkatan suplai darah ke suatu daerah yang berdekatan dengan permukaan akar. Resorpsi eksterna dapat terjadi karena aktivitas osteoklas merupakan respon terhadap injuri pada ligamen periodontal atau sementum, resorpsi akibat infeksi jaringan pulpa, resorpsi karena replantasi, resorpsi akibat tekanan trauma oklusi atau jaringan patologis, resorpsi karena penyakit sistemik, dan resorpsi idiopatik.^{4,5}

Mekanisme molekuler resorpsi struktur jaringan keras gigi

Proses terjadinya resorpsi secara histologis sebagai berikut, yaitu adanya perlekatan osteoklas pada permukaan tulang yang termineralisasi. Pembentukan penutup lingkungan asam melalui aksi pompa proton, tulang terdemineralisasi dan terbukanya matriks organik. Kemudian degradasi matriks organik yang telah terbuka dengan unsur pokok asam amino oleh aksi enzim yang dikeluarkan, seperti asam fosfat dan *cathepsine*. Pada tahap akhir terjadi penghancuran ion mineral dan asam amino di dalam osteoklas.^{3,6}

Resorpsi tulang terjadi akibat jumlah dan aktivitas osteoklas yang lebih tinggi dibandingkan osteoblas. Hormon, sitokin proinflamatori dan *prostaglandin E2* (PGE₂) menstimulasi pembentukan osteoklas langsung maupun melalui *receptor activator of nuclear factor κ ligand* (RANKL), sehingga terjadi diferensiasi dan fusi prekursor osteoklas menjadi osteoklas. Sitokin proinflamatori dan PGE₂ juga mampu menghambat pembentukan *osteoprotegerin* (OPG) yang berfungsi untuk menghambat pembentukan osteoklas. RANKL dan OPG merupakan sel yang berperan pada survival dan apoptosis osteoklas dan osteoblas.^{5,6}

Secara fisiologis, aktivasi osteoklas pada resorpsi tulang diawali dengan adanya pengeluaran *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF) oleh sel stromal. M-CSF akan berikatan dengan c-Fms yang terdapat pada permukaan prekursor osteoklas sehingga merangsang diferensiasi dan proliferasi progenitor hematopoetik menjadi pre-osteoklas yang kemudian mengekspresikan RANK. Mekanisme aksi dari M-CSF adalah dengan *up-regulasi receptor activator of nuclear factor κ* (RANK) pada sel progenitor osteoklas dan *down-regulasi* ekspresi OPG sehingga dapat meningkatkan pembentukan dan aktivasi osteoklas.⁶



Gambar 2 Sistem kerja progenitor osteoclas dan osteoblas

RANKL dan OPG berperan pada survival dan apoptosis osteoklas. Reseptor RANKL adalah RANK, kontak antara osteoblas atau sel stromal dan progenitor osteoklas menyebabkan interaksi antara RANKL dengan RANK yang berperan penting pada pembentukan dan aktivasi osteoklas. Osteoblas dan sel stromal juga memproduksi OPG yang akan mengikat RANKL. Ikatan OPG dan RANKL menghambat ikatan antara RANKL dengan RANK, sehingga tidak terjadi pembentukan osteoklas.^{6,7}

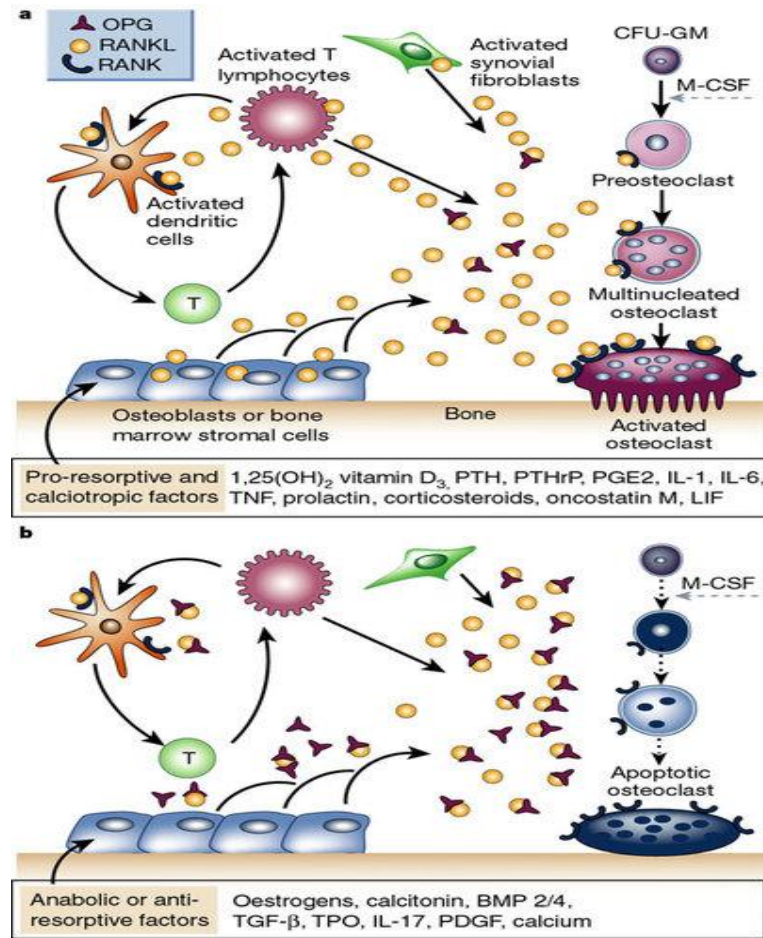
Sitokin proinflamatori dan PGE₂ menstimulasi peningkatan produksi RANKL oleh osteoblas dan menekan produksi OPG. Sitokin proinflamatori seperti *interleukin* (IL-1 & IL-6) dan TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) berperan dalam diferensiasi dan aktivasi osteoklas, sedangkan prostaglandin bekerja melalui metabolit prostaglandin yang secara aktif ditranspor menuju sel untuk selanjutnya mengatur fungsi sel. IL-6 bersama-sama dengan IL-3 secara sinergis menstimulasi pembentukan sel progenitor osteoklas. Prekursor osteoklas berasal dari koloni yang membentuk rangkaian unit granulosit-makrofag. IL-6 membantu maturasi sel menjadi osteoklas.⁸

Osteoklas menunjukkan *ruffled border* yang khas dan dibatasi oleh *zona clear*. *Zona clear* terdiri dari membran ventral osteoklas yang disebut *podosomes*. *Podosomes* melekat pada matriks yang termineralisasi dan larut didalamnya melalui pompa proton, sehingga tulang alveolar menjadi teresorpsi.⁸

Peran odontoklas pada proses resorpsi gigi sulung

Pada umumnya proses odontoklas hampir menyerupai dengan karakteristik osteoklas. Meskipun odontoklas secara umum ukurannya lebih kecil daripada osteoklas dan beberapa diantaranya memiliki multiinti dan membentuk resorpsi sederhana lakuna daripada osteoklas. Enzim dan sel-sel metabolit yang terlibat pada odontoklas sama dengan pada osteoklas. Odontoklas melepaskan enzim hidrolitik untuk meresorpsi lakuna atau enzim lisosom untuk mendegradasi matriks kolagen maupun non kolagen. Resorpsi akar gigi sulung diregulasi oleh sel retikulum dan folikel gigi permanen melalui sekresi molekul stimulator, seperti sitokin dan faktor transkripsi. Proses resorpsi akar gigi sulung diregulasi menyerupai proses remodeling tulang yang meliputi sistem reseptor ligand yang dikenal sebagai RANK/RANKL (aktivator reseptor dari inti faktor kappa B) Ligand (RANKL) apatit pada jaringan keras gigi dibantu oleh ion H⁺-ATPase dan sebagiannya mendegradasi protein dentin dengan aksi cathepsin K dan MMP-9 oleh karena mereka mampu meresorpsi dentin seperti predentin. Pada fase terakhir proses resorpsi dentin akan kehilangan ikatan matriksnya dan akan menjadi rapuh.⁵

Reseptor RANK dihasilkan oleh odontoklas akan tetapi RANKL dihasilkan oleh odontoblas, jaringan pulpa, dan fibroblas ligament periodontal (sementoblas). M-CSF dan regulator negatif osteoklastinogenesis OPG secara berkelanjutan dihasilkan oleh odontoblas, ameloblas dan sel pulpa gigi. Seperti osteoklas, fungsi dari RANKL, OPG dan M-CSF pada sel-sel gigi terlihat penting untuk proses diferensiasi dan aktivasi preodontoklas baik pada keadaan resorpsi yang fisiologis maupun patologis. Sama halnya dengan osteoklas, RANKL dihasilkan odontoklas yang memicu efek otokrin dan parakrin pada molekul di tiap sel-selnya.⁹



Gambar 3 Proses pembentukan dan aktivasi sel-sel resorpsi

PEMBAHASAN

Sangat dibutuhkan kesamaan dan keseimbangan antara waktu tanggal bagian sisi kanan dan kiri pada gigi sulung serta gigi permanen pengganti. Pada masa geligi pergantian untuk erupsi gigi permanen pengganti haruslah terkontrol. Masalah erupsi gigi permanen yaitu bagaimana berperan mengatur pola resorpsi, akan tetapi adanya gigi permanen pengganti bukanlah satu-satunya faktor yang mempengaruhi proses tersebut. Gigi sulung tanpa gigi permanen pengganti yang meresorpsi gigi tersebut masih bisa tanggal meskipun waktunya terlambat dari biasanya. Proses erupsi gigi permanen pengganti diregulasi oleh beberapa faktor seperti faktor fungsi kelenjar endokrin hipofisis, timus, tiroid atau faktor nutrisi kekurangan Ca dan Mg, vitamin A, C dan D). Faktor-faktor tersebut mempunyai efek secara tidak langsung terhadap proses resorpsi akar gigi sulung. Pada kasus hipotiroidism, *pituitary dwafisme* dan malnutrisi kronis dapat menghambat tanggalnya gigi sulung oleh karena terlambatnya proses erupsi gigi permanen.^{10,11}

Erupsi gigi permanen pengganti yang sukses di dalam rongga mulut dilihat dengan adanya regulasi folikel dan koordinasi waktu resorpsi tulang serta komposisi pada akar gigi sulung yang akan diganti. Tidak terjadinya resorpsi tulang dan resorpsi akar gigi sulung terjadi ketika ada pergerakan erupsi gigi yang dapat dicegah dengan pemakaian alat. Nyatanya pergerakan folikel gigi dari gigi permanen pengganti menyebabkan gigi tersebut dapat erupsi. Pada dasarnya perkembangan jalan erupsi gigi yang meliputi resorpsi tulang dan resorpsi akar gigi sulung terlihat secara genetik, terprogram dan terjadi tidak hanya berdasarkan tekanan dari gigi yang akan erupsi saja.¹²

Sementoblas mengaktifkan RANKL dan OPG serta munculnya level faktor tersebut diatur oleh PTHr. Lebih lanjut, pada keadaan tidak terjadi resorpsi, sementoblas terlihat mensekresi sejumlah OPG dan hal tersebut menjadi salah satu mekanisme sementum lebih tahan terhadap proses resorpsi daripada tulang. PTHrP dan sementoblas dihasilkan dari pengurangan jumlah OPG dan hal itu membuat lingkungan di sekitar folikel gigi memiliki jumlah rasio yang menurun OPG menjadi RANKL serta menyebabkan penghambatan osteoklastinogenesis.^{9,10}

PTH dan PTHrP berikatan pada reseptor sel yang sama seiring munculnya sejumlah PTHrP oleh osteoblas dan sementoblas. Sementoblas memiliki respon sel yang berbeda dengan osteoblas terutama mengenai PTH. PTHrP memiliki fungsi yang hampir sama dengan sitokin yang mengontrol efek anabolik dan katabolik sehingga deposisi sama dengan dasar resorpsi yang mengacu pada konsentrasi dan durasi aktifnya proses resorpsi. Oleh karena itu resorpsi akar pada gigi sulung mengacu pada waktu tertentu yang mana jaringan keras gigi dibentuk sebagai tanda mulainya pertumbuhan gigi permanen pengganti.¹⁰

Resorpsi fisiologis pada gigi sulung bukan suatu proses yang berkelanjutan dan periode aktifnya resorpsi diikuti oleh periode istirahat dan periode perbaikan. Selama periode perbaikan, sementoblas dan/atau osteoblas ditemukan pada resorpsi awal pembentukan struktur *calcific* pada area akar yang terbatas. Seperti sementum atau deposisi tulang kebanyakan muncul pada fase perbaikan dan remodeling untuk ikatan gigi, dan hal itu menjelaskan mengapa anak-anak merasakan hilangnya gigi mereka sebelum waktunya. Bagaimana pun juga progress proses resorpsi lebih cepat daripada perbaikan gigi sulung saat diganti dengan gigi permanen pengganti. Proses resorpsi dan siklus perbaikan gigi yang hampir sama dengan proses remodeling tulang.¹³

Seiring pertumbuhan wajah dan otot-otot mastikasi, tekanan pada gigi sulung juga mempengaruhi ligament periodontalnya. Hal itu karena tekanan yang kuat pada gigi sulung, PDL atau nekrosis PDL dapat memicu faktor lokal seperti sitokin. Dibawah pengaruh produksi sitokin, secara lokal ternyata makrofag dan monosit dapat menarik lebih banyak lagi faktor IL- β , prostaglandin E2 dan TNF- α atau hormon dan deksametason yang dapat diinduksi dengan stimulasi dari PDL yang berasal dari RANKL. Fibrolas PDL dapat berdiferensiasi dan aktif dengan merekrut monosit dan makrofag guna mengaktifkan odontoklas. Ketika terjadi kerusakan lapisan PDL, pertahanan akar hilang dan mulailah terjadi resorpsi.¹⁴

SIMPULAN

Molekul resorpsi fisiologis pada gigi sulung menunjukkan hal yang hampir sama dengan proses remodeling tulang. Selain RANKL dan OPG, molekul lain seperti faktor transkripsi terlihat dalam aktivasi osteoklas dan pembentukan odontoblas. Dan dilihat secara biologi, banyak faktor yang terlibat dalam proses resorpsi gigi sulung dan proses erupsinya gigi permanen pengganti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dental Information Scientific dan Literary. Proses resorpsi tulang dan gigi 2011. <http://dentosca.wordpress.com/2011/04/06/peran-sitokin-proinflamatori-dan-pge2-pada-resorpsi-tulang/> [18 November 2011].
2. Evlambia Harokopakis. Hajishengallis physiologic root resorption in primary teeth: molecular and histological event. J Oral Sci 2007; 49: 1-12.
3. Carranza FA, Henry HT, Michael GN. Clinical Periodontology 9th ed. W. B. Saunders Co, Philadelphia; 2002.
4. Harahap. Resorpsi akar. Karya Tulis Ilmiah Fakultas kedokteran Gigi USU Medan. 2010. <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/17805/3/Chapter%20II.pdf> [20 Oktober 2011]
5. Lossdorfer S, Gotz W, Jager A. Immunohistochemical localization of receptor activator of nuclear factor Kappa B (RANK) and its ligand (RANKL) in human desiduous teeth. Calcif Tissue Int 71: 45-52.
6. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Dual regulation of osteoclast differentiation by periodontal ligament cells through RANK stimulation and OPG inhibition. J.Dent Res 2001; 80: 887-91.
7. Feng X. RANKing intracellular signaling in osteoclast. IUBMB Life 2005; 57: 389-95.
8. Varma BRR, Nayak RP. Current concepts in periodontics. New Delhi: Arya Publishing House; 2002.
9. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K. A novel molecular mechanism modulating osteoclast differential and funtion. Bone 1999; 25: 109-13.
10. Wise GE, Frazier BS, D'Souza RN. Cellular, molecular, and genetic determinant of tooth eruption. Crit Rev Oral Biol Med 2002; 13: 323-34.
11. De Haantjes van Het Oosten. Fase geligi pergantian. Artikel Kedokteran Gigi. 2011. <http://potooloodental.blog.com/?p=353.html> [20 Oktober 2011].
12. Linna E, dkk. Efek pemberian gaya kontinyu berbeda terhadap jumlah osteoclas dan resorpsi permukaan akar gigi pada sisi tekanan (evaluasi histologis pada Macaca Fascicularis). J Kedokteran Gigi 2008; 23 (23).
13. Firena DG. Resorpsi tulang alveolar pada penyakit periodontal. Bandung: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjajaran; 2009.
14. Fukushima H, Kajiya H, Takada K. Expression and role of RANKL in periodontal ligament cells during physiological root-resorption in human eciduous teeth. Eur J Oral Sci 2003; 111: 346-52.