
RESPONS IMUN PADA KARIES DAN PERAN ODONTOBLAST DALAM RESPONS IMUN

(RESPONSE IMMUNE IN CARIES AND ROLE OF ODONTOBLAST IN
IMMUNE RESPONSE)

Essie Octiara

Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara
Jl. Alumni no 2 Kampus USU Medan
E-mail: eoctiara@gmail.com

Abstract

When untreated, caries can progress into dentin and the majority of gram-positive and gram-negative bacteria in cavity were found. The diffusion of bacteria pathogen by toxin bacteria through dentin tubules can cause inflammation and immune reactions in dental pulp. The pulpodentin complex is capable to initiate innate and adaptive immune responses, which work at initial the invasion process of moderate caries. The aim of this review was to discuss immune responses to caries and the role of odontoblast in dental pulp of immune response. Literatures show the role of odontoblasts in the regulation of dental pulp immune and inflammatory responses to cariogenic bacteria. The odontoblasts participates in pathogen sensing by toll-like receptors (i.e. TLR 2 detect LTA; TLR4 detect LPS), and capable to produce chemokines (i.e. CCL2 and CXCL10) and cytokines (i.e. TNF- α , IFN- γ , IL-1 β and IL-6). Furthermore, odontoblasts also produce antimicrobial peptides (β -defensin), and transform growth factor β that induce anti-inflammatory activities as immune response in dental pulp. Odontoblast also expresses several integrins, which could exert some signaling functions that regulate repair processes on injury. In conclusion, role of odontoblasts in the sensing of pathogens enter dentin tubules during the carious process and in the triggering of immune events within the pulp tissue.

Key words: caries, inflammation, innate immune responses, adaptive, role of odontoblast

Abstrak

Karies yang tidak dirawat akan dapat berlanjut ke dentin, dan mayoritas ditemukan bakteri gram positif dan gram negatif pada kavitas gigi. Difusi bakteri patogen melalui produk toksin bakteri akan masuk ke dalam tubulus dentin sehingga menyebabkan inflamasi pulpa dan reaksi imun pada pulpa gigi. Kompleks pulpa-dentin mampu menginisiasi respons imun alamiah (*innate*) dan adaptif, yang bekerja pada proses awal invasi karies moderat. Tujuan ulasan ini adalah untuk membicarakan tentang respons imun terhadap karies dan peran odontoblast dalam respons imun pulpa gigi. Literatur menunjukkan peran odontoblasts dalam meregulasi respons imun pulpa gigi dan respons inflamasi terhadap bakteri kariogenik. Odontoblast berpartisipasi dalam *sensing* patogen oleh *toll-like receptors* (TLR 2 mendeteksi LTA; TLR 4 mendeteksi LPS), memproduksi kemokin (contoh CCL2 dan CXCL10), dan sitokin (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β and IL-6). Odontoblast juga memproduksi peptida antimikroba (β -defensin), dan juga mengekspresikan berbagai integrin yang berfungsi sebagai *signaling* dalam meregulasi proses perbaikan pada saat mendapatkan injuri. Disimpulkan bahwa odontoblast berperan dalam mendeteksi patogen yang masuk ke tubuli dentin selama proses karies dan sebagai pemicu imun respons pada jaringan pulpa.

Kata kunci: karies, inflamasi, respons imun alamiah (*innate*), adaptif, peran odontoblast

PENDAHULUAN

Karies gigi merupakan penyakit multifaktorial, melibatkan interaksi asidogenik dan asidurik mikrobiota pada permukaan gigi, dan dipengaruhi oleh fermentasi karbohidrat. Lesi karies berkembang sebagai hasil demineralisasi enamel dan berlanjut ke dentin yang disebabkan produk asam yang dihasilkan

oleh bakteri plak sebagai hasil metabolisme karbohidrat. Lesi karies progresif menyebabkan destruksi ekstensif pada struktur gigi.¹

Karies yang tidak dirawat dapat berlanjut ke dentin, dan ditemukan mayoritas bakteri gram positif termasuk streptokokus, laktobasilus dan aktinomises pada kavitas.² Bakteri gram negatif (*fusobakterium*, phor-

phyromonas dan *Prevotella spp.*) ditemukan pada karies dentin dalam dan infeksi saluran akar.³ Difusi bakteri patogen melalui produk toksin bakteri akan masuk ke dalam tubulus dentin sehingga menyebabkan inflamasi pulpa dan reaksi imun pada pulpa gigi.⁴ Inflamasi merupakan respons perlindungan yang melibatkan sel tubuh, pembuluh darah, serta protein dan mediator lain dengan tujuan mengeliminasi penyebab utama jejas.⁵ Respons imun yang akan terjadi adalah respons imun alamiah (*innate*) dan adaptif. Kedua jenis respons imun ini tidak bekerja sendiri, melainkan berkaitan satu sama lain.⁶ Di samping itu, pada respons imun *innate* maupun adaptif memiliki komponen seluler dan humoral.³

Komponen bakteri yang dikenal dengan nama *Pathogen-Associated Molecular Pattern* (PAMP) akan menjadi pemicu dari respons imun *innate*. PAMP akan dikenal atau di *sensing* oleh reseptor host yang disebut sebagai *Pattern Recognition Receptors* (PRR), reseptor ini berlokasi pada permukaan sel host atau berada pada sitosol atau di dalam endosom.⁷ PRR diekspresikan oleh banyak sel, diantaranya makrofag, monosit, sel dendritik, neutrofil dan sel epitel.⁸ Odontoblast adalah sel pertama yang mengenali PAMP melalui PPR-nya yang dikenal dengan nama *Toll-like receptor* (TLR) yang berada pada membran sel.⁷

Respons imun adaptif dimediasi oleh sel T dan B. Antigen akan menginduksi sel T efektor yang akan memproduksi sitokin atau bertindak sitolisis untuk mengeliminasi sel target. Sel B akan mensekresi imunoglobulin yang akan mengeliminasi mikroorganisme ekstraseluler. Limfosit T merupakan imunitas seluler dan limfosit B imunitas humoral, namun mereka bekerja secara bersamaan di dalam sistem imun.⁹

Bersamaan dengan semakin dalamnya lesi karies dentin, maka akan terjadi peningkatan masuknya bakteri dan berkembangnya proses inflamasi pulpa. Peristiwa ini dapat dicegah dengan dibentuknya dentin reaksioner oleh odontoblasts pada *interface* dentin-pulpa, sehingga dapat menghalangi masuknya bakteri dan rute infeksi. Apabila tidak ada reaksi odontoblast atau dalam kasus kematian odontoblast, invasi bakteri dapat menyebabkan pulpitis ireversibel, nekrosis pulpa, infeksi sistem saluran akar dan penyakit periapikal.⁴

Mengingat pentingnya sistem imun yang dimiliki pulpa dan peran odontoblast sebagai sel pulpa pertama yang melawan patogen, maka pada tulisan ini akan dibahas mengenai respons imun terhadap karies dan peran odontoblast dalam respons imun pulpa gigi.

Respons Imun pada Karies

Respons imun adalah mekanisme pertahanan tubuh yang aktif setelah terjadi respons inflamasi.¹⁰

Respons imun *innate* dan adaptif adalah dua aspek sistem respons imun untuk mengeliminasi mikroorganisme. Sel yang terlibat dalam respons imun *innate* antara lain adalah makrofag, *polymorphonuclear* leukosit dan sel mast.⁹

Kompleks pulpa-dentin mampu menginisiasi respons imun *innate* dan adaptif yang bekerja pada awal proses invasi karies moderat. Imun *innate* berperan dalam karies dangkal setelah karies enamel mencapai dentino-enamel *junction*. Pada lesi karies dentin dangkal, bakteri dan produk degradasi jaringan yang diproduksi oleh bakteri dalam lesi belum memungkinkan terjadinya fagosit bakteri. Selama tahap awal, respons pulpa akan berada dalam keadaan derajat rendah dan kronik.¹

Transisi imun *innate* dan adaptif mungkin terjadi dalam inflamasi pulpa ireversibel yang dipisahkan oleh kurang dari 2 mm karies dentin dalam. Transisi ini juga dipengaruhi oleh reaksi perbaikan yang melibatkan sklerosis dentin dan dentinogenesis tersier, yang memodifikasi permeabilitas matriks dentin. Secara aktif apabila progresif lesi karies berlanjut dengan melibatkan pulpa, reaksi inflamasi akan menjadi akut dan tidak terkontrol. Hasil akhir imun adaptif adalah respons inflamasi berlebihan dalam mengeliminasi infeksi. Jika sumber infeksi karies tidak dieliminasi, maka inflamasi imun dalam pulpitis akan menyebabkan dentruksi pulpa yang ireversibel.¹

Pada awal inflamasi pulpa akan terjadi vasodilatasi dan aliran darah meningkat, hal ini disebabkan faktor inflamasi yang ada pada area iritasi. Area pulpa yang dekat dengan iritasi akan terjadi manifestasi inflamasi yang paling parah yang akan menimbulkan respons vaskuler, sedangkan daerah di sekitar dan daerah yang jauh dari iritasi akan memiliki respons inflamasi yang ringan atau tidak terjadi inflamasi. Respons vaskular pada pulpa dimediasi oleh vasoaktif amin seperti histamin, serotonin, endothelin dan neuropeptida.¹

Proses inflamasi adalah migrasi leukosit pada sisi inflamasi. Aliran darah melambat akibat vasodilatasi dan meningkatnya permeabilitas vaskular, dan leukosit berada pada posisi lebih ke perifer dalam pembuluh (marginasi). Leukosit berputar sepanjang dinding endotel dan akhirnya melekat pada permukaan endotel (*pavementing*). Leukosit akan masuk ke dalam celah/ *gap* di antara sel endotel dan melakukan transmigrasi menuju membran basal ke daerah sisi inflamasi mengikuti kemotaktik.¹

Pada karies dentin, di dalam pulpa akan berlangsung mekanisme imun respons *innate* berupa *antigen-presenting cell* dendritik imatur secara cepat bermigrasi ke lapisan odontoblast di bawah lesi karies.⁴ Akumulasi cepat sel dendritik pada lapisan odontoblast selama fase awal perbaikan pulpa, menunjuk-

kan bahwa molekul kemotaktik odontoblast bertanggung jawab untuk perekrutan sel dendritik sebagai *immunosurveilans* dalam jaringan pulpa atau sel yang berpatroli dalam pembuluh darah pulpa.^{1,4} Odontoblasts secara *in vitro*, mengekspresikan reseptor spesifik membran sel *Toll-like family* (TLR1-6 dan -9) yang memungkinkan untuk mengenal berbagai jenis bakteri dan virus patogen dan untuk memulai respons imun *innate*, dengan meregulasi fagositosis dan aktivitas antimikroba.^{1,4,11} Komponen dinding sel bakteri gram-positif berupa asam lipoteikoat (LTA) akan meningkatkan regulasi TLR-2,-3,-5 dan TLR-9 dalam odontoblast. Lipopolisakarida (LPS) yang berasal dari komponen dinding sel bakteri gram negatif juga akan meningkatkan regulasi TLR-2 dan TLR-4.^{1,4}

Sensing terhadap LTA oleh odontoblasts akan menginduksi sintesis sitokin kemotaktik yang disebut kemokin, yang terlibat dalam perekrutan sel imun terhadap infeksi dan inflamasi. Kemokin C-C *chemokine ligand 2* (CCL2) dan CXC *chemokine ligand 10* (CXCL10) terlibat di dalam sel dendritik dan migrasi sel limfosit T. CCL2 dianggap sebagai elemen kunci dalam perekrutan sel dendritik pada sirkulasi darah dan migrasi melalui barier endotel.⁴

LPS dan LTA juga dapat meningkatkan regulasi produksi *vascular endothelial cell growth factor* (VEGF) dalam odontoblast, makrofag, dan sel pulpa lain. Pelepasan VEGF dan vasoaktif neuro-peptida akan meningkatkan permeabilitas vaskular dan edema. Molekul tersebut berkontribusi dalam meningkatkan tekanan intrapulpa, meningkatkan aliran cairan luar, sakit dan kerusakan ireversibel jaringan. Sebaliknya *transforming growth factor Beta-1* (TGF- β 1) yang dilepaskan selama disolusi matriks karies dentin, bertindak menghambat ekspresi TLRs dalam odontoblast.¹

Infiltrasi seluler leukosit sebagai progresi infeksi karies akan menginduksi elemen respons adaptif termasuk sel T helper (Th), sel T sitolitik (Tc), sel T regulator (Treg) yang dikenal sebagai sel T supresor dan sel B.¹ Melalui interferon gamma (IFN- γ), sel Th1 akan mengaktifasi makrofag (sistem imun adaptif seluler) dan memproduksi berbagai mediator inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), *platelet-activating factor*, prostaglandin dan leukotriene.¹² Sel T regulator akan mensekresi sitokin anti inflamasi seperti IL-10 dan TGF- β .¹⁰

Sel Th2 akan mengaktifasi sel B melalui sitokin IL-4 dan IL-5 dan sel B akan berdiferensiasi menjadi sel B memori atau sel plasma yang akan memproduksi antibodi (sistem imun adaptif humoral).¹² Selanjutnya secara lokal produksi imunoglobulin akan meningkat, IgG2 dan IgM dan IgG1 dan IgA1 terdeteksi saat mikroba berpenetrasi ke dalam dentin,

dimana IgG1 ditemukan paling dominan.¹ Mekanisme ini biasanya tidak mampu untuk menghilangkan infeksi, oleh karena itu dekstruksi jaringan akan berlangsung, dimulainya terbentuk abses kecil dan fokal nekrosis dalam pulpa dan pada akhirnya akan menghasilkan nekrosis total pada pulpa.¹

Peran Odontoblast Dalam Respons Imun Karies

Odontoblast merupakan sel yang paling penting dalam pulpa gigi, karena berperan dalam regulasi respons imun pulpa dan respons inflamasi terhadap bakteri dengan mengekspresikan sejumlah mediator inflamasi, serta juga berperan dalam memediasi mineralisasi (proses perbaikan pulpa). Pada karies dentin, odontoblast yang merupakan anggota sel respons pertahanan di pulpa gigi akan berpartisipasi dalam *sensing* patogen oleh TLR nya, memproduksi sitokin akibat stimulasi sel dengan mikroba dan menginduksi migrasi sel dendritik. Disamping itu odontoblast mampu memproduksi peptida antimikroba seperti β -defensin. Odontoblast juga mengekspresikan berbagai integrin, yang berfungsi sebagai *signaling* dalam meregulasi proses perbaikan pada saat mendapatkan injuri.¹

Odontoblast mengekspresikan reseptor spesifik membran sel TLR yang memungkinkan mengenali berbagai jenis bakteri dan virus patogen dan untuk memulai respons imun *innate*.⁴ Aktivasi TLR akan menginisiasi fase efektor respons imun *innate* melalui aktivasi *nuclear factor NF-kB pathway*.³ TLR-2 homodimer atau heterodimer dan TLR-1 serta TLR-6 dapat mengenali bakteri gram positif (LTA dan lipopeptida) dan juga mengenali bakteri gram negatif (lipopeptida). TLR-4 bersama dengan protein *lymphocyte antigen 96* (MD2) dan *cluster of differentiation 14* (CD14) dapat mendeteksi lipopolisakarida (LPS) bakteri gram negatif.¹³

Odontoblast juga memproduksi sitokin sebagai sinyal parakrin atau autokrin dalam merekrut sel-sel sistem kekebalan tubuh (kemokin), menghasilkan inflamasi (sitokin pro-inflamasi misal *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), IFN- γ , IL-1 β , IL-6, CXCL 8, dan IL-18)⁷, atau kontrol respons inflamasi (sitokin anti-inflamasi misal IL-6)¹. *Network* dari sitokin memfasilitasi terjadinya penghilangan mikroba yang masuk, dan menjaga keseimbangan antara pro dan anti-inflamasi sehingga tercipta lingkungan yang menguntungkan untuk perbaikan jaringan.¹⁴

Penelitian melaporkan adanya peningkatan ekspresi berbagai sitokin dalam pulpa gigi dan atau odontoblast akibat karies, antara lain sitokin TGF β 1, VEGF, CCL2/MCP1, CCL20, IL8/CXCL8, CXCL10, IL-1 β , IL2, IL4, IL6, IL10, IL11, IFN- γ and TNF- α .¹⁴

Sitokin dan kemokin memediasi antara odontoblasts dan sel-sel imun *innate* seperti neutrofil, monosit/makrofag, sel dendritik, dan NK sel. Protein ini disekresikan oleh odontoblasts dan sel imun dalam merespons stimuli bakteri dengan menarik tambahan sel imun serta memulai dan memodulasi respons inflamasi.¹⁴

Dua sitokin pro-inflamasi yang penting dalam interaksi dan komunikasi antar sel adalah TNF- α dan IL-1. TNF- α dan IL-1 menyebabkan sel endotel mengekspresikan molekul adhesi agar terjadi ekstrasvasi sel fagosit selama inflamasi.^{3,15} Kedua sitokin tersebut juga melepaskan sitokin lainnya dan *reactive oxygen species* (ROS), atau dikenal sebagai radikal bebas yang berfungsi sebagai antimikroba, tetapi dapat juga berbahaya bagi sel mamalia. ROS memiliki peran ganda dalam peradangan dan regulasi respons imun. ROS mengandung oksigen molekul, dilepaskan dari neutrofil selama aktivitas metabolik normal atau dalam metabolisme fagositosis.¹⁵

Odontoblast memproduksi beberapa substansi bioaktif diantaranya *matrix metalloproteinase* (MMP). Molekul bioaktif adalah sinyal penting dalam meningkatkan regulasi fungsi sekretori odontoblast. MMPs mempengaruhi proliferasi sel, diferensiasi, angiogenesis dan apoptosis. Protein MMP famili juga berperan dalam patogenesis inflamasi, dengan menstimulasi fungsi imun *innate* dan atau adaptif. MMP-3 bertindak sebagai supresi infiltrasi sel inflamasi. Penelitian pada pulpitis ringan didapati setelah hari ke 3 dan 7 aplikasi MMP-3, terlihat sel inflamasi menghilang dan jaringan pulpa terjadi regenerasi pada daerah yang diamputasi, hasil ini tidak didapati pada sampel yang diberikan inhibitor MMP-3.¹⁶

Terjadi perubahan rekrutmen makrofag dan *antigen presenting cell* pada pulpitis ringan yang dirawat dengan MMP-3. Penelitian mendapatkan adanya penurunan 1,5 kali jumlah sel CD68⁺, begitu juga terjadi penurunan 1,7 kali jumlah sel *major histocompatibility complex* (MHC) *Class II* pada sampel yang dirawat dengan MMP-3 dibanding dengan kontrol yang dirawat dengan inhibitor MMP-3.¹⁶

Adanya penurunan sitokin inflamasi IL-6 (sitokin Th2) pada pulpitis ringan yang dirawat dengan MMP-3 dibanding yang dirawat dengan salin, sedangkan sitokin TNF- α (sitokin Th1) tidak ada perbedaan. Namun pada pulpitis parah, tidak dijumpai IL-6 maupun TNF- α baik pada sampel yang dirawat dengan MMP-3 dan dirawat dengan salin. Hal ini dibuktikan bahwa perawatan MMP-3 hanya memiliki efek anti inflamasi pada kondisi peradangan terbatas (pulpitis ringan).¹⁶

Defensin membunuh bakteri melalui cara mengganggu integritas membran bakteri, dengan mem-

buat lubang (*channel-like pores*) di antara membran dan atau dapat juga menetralisasi potensial elektrik transmembran bakteri. Pada pulpa gigi sehat, defensin β -1 diekspresikan lemah oleh odontoblast, sedangkan defensin β -2 dan -3 tidak ditemukan ekspresinya atau tidak terdeteksi. Namun defensin β -2 akan meningkat regulasinya akibat induksi LPS, sedangkan pada defensin β -1 dan -3 tidak terjadi. Pola induksi yang berbeda ini menggambarkan keterlibatan *pathway signaling* di dalam regulasi ekspresi gen defensin β oleh odontoblast.¹⁷

Resolusi inflamasi adalah penting untuk menjaga kesehatan host, beberapa mediator sebagai "pro-resolving" adalah liposin, resolvin, protektin, dan maresin yang bertugas dalam membersihkan dan meregulasi eksudat inflamasi agar terjadi homeostatis jaringan. Mediator tersebut menghambat *signaling pathway* NF- κ B dan *mitogen activated protein kinase* (MAPkinase) dan produksi sitokin proinflamasi.⁷

Resolvin memiliki khasiat besar dalam perawatan inflamasi pulpa dan regenerasi pulpa gigi vital. Resolvin memiliki efek anti-inflamasi yang kuat, seperti mengurangi migrasi dan aktivasi neutrofil, menghambat produksi IL-12 oleh sel dendritik, meningkatkan M2 fenotip *pro-resolving* makrofag, dan telah terbukti menurunkan respons inflamasi.¹⁸

Pada kondisi karies lambat, odontoblast masih dalam keadaan hidup dan mampu memproduksi dentin reaksioner. Pada kasus lesi karies invasif, odontoblast telah dihancurkan oleh toksin bakteri, maka sel yang berlokasi di lapisan Höehl (sub-odontoblast) akan berdiferensiasi dan menggantikan sel yang luka dengan memproduksi dentin reaksioner di bawah garis kalsio-traumatik. Jika pulpa telah terekspos, maka odontoblast dan sel Höehl tidak mampu memperbaikinya, oleh karena itu stem sel atau progenitor akan direkrutmen. Progenitor akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi *osteoblast-like cell* atau *odontoblast-like cell* dan mulai memproduksi *extracellular matrix* (ECM), yang akan memulai terjadinya mineralisasi. Dentin yang terbentuk disebut dentin reparatif dengan bentuk jembatan tipis pada daerah yang pulpa yang terbuka dan memiliki struktur seperti *bone-like structure* (osteo-dentin).⁴

PEMBAHASAN

Tiga klas molekul penting untuk adhesi dan transmigrasi dari leukosit adalah selektin, *endothelial adhesion molecule* dan integrins. Selektin adalah lektin yang mengikat ligand karbohidrat, merupakan molekul yang secara lambat mengawali sirkulasi leukosit dan menyebabkan leukosit berputar di sepanjang dinding endotel. L-selektin ditemukan pada leukosit, sedangkan P dan E- selektin diekspresikan oleh

sel endotel. Pada pulpa normal, hanya sedikit ditemukan E atau P- selektin, namun pada inflamasi pulpa banyak ditemukan molekul ini pada pembuluh yang berlokasi dekat subodontoblast.¹

Hadirnya bakteri menyebabkan odontoblasts mengeluarkan berbagai sitokin kemotaktik untuk neutrofil, monosit/makrofag, sel dendritik imatur, dan limfosit termasuk interleukin 8 (IL-8), kemokin (C-C motif) ligan 2 (CCL2), CCL7, kemokin (CXC motif) ligan 2 (CXCL2), dan CXCL10. CXCL2 dan CXCL10 mRNA juga meningkat dalam jaringan pulpa gigi karies tapi CCL7 sedikit menurun.¹⁴

Kemokin lainnya yang juga meningkat pada odontoblast gigi karies adalah CCL1, CCL3-5, CCL8, CCL11, CCL13, CCL15-17, CCL19-21, CCL23-25, CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL9-11, dan CXCL13. Kemokin ini akan lebih memudahkan terjadinya migrasi sel imun ke dalam gigi. Sel-sel imun (monosit, makrofag) bermigrasi, melepaskan sejumlah besar sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , IL-6, dan IL-12, yang mengatur inflamasi reaksi pada jaringan. Disamping itu CRP, ABCF1, IL9, LTA, LTB, IL1A, IL17C, IL1F10, dan IL13 juga meningkat pada odontoblast gigi karies secara *in vivo*.¹⁴

Kemokin juga mempengaruhi angiogenesis. Kemokin yang bersifat pro-angiogenik yang diekspresikan oleh odontoblast diantaranya adalah CCL2, CXCL2, dan CXCL12, sedangkan yang bertindak sebagai angiostatik adalah CXCL4, CXCL10, dan CXCL14. Produksi kemokin angiostatik dalam pulpa gigi yang sehat berfungsi untuk memelihara pembuluh darah di luar odontoblast. Selama inflamasi pada gigi karies, jumlah kapiler bertambah dalam pulpa di bawah lesi karies, dan beberapa dari kapiler tersebut berpenetrasi ke dalam odontoblast. Ekspresi dari kemokin proangiogenik (CXCL2) akan meningkatkan regulasinya akibat induksi LTA terhadap odontoblast. Hal ini menunjukkan CXCL2 mungkin berkontribusi terhadap peningkatan vaskularisasi dengan mengikat *chemokine receptor 2* (CXCR2) yang diekspresikan tinggi pada sel endotel.³

Odontoblast memproduksi IL-8 setelah terekspos dengan LPS dari bakteri. IL-8 merupakan molekul regulator utama dalam respons inflamasi akut. IL-8 juga telah terbukti dapat menginduksi ekspresi peningkatan adhesi sel molekul *macrophage-1* (MAC-1) pada neutrofil, yang akan meningkatkan adhesi neutrofil pada endothelium vaskular.³

Penelitian menunjukkan bahwa TGF- β 1 menghambat ekspresi TLR2 dan TLR 4 dalam *odontoblast-like cell* dan menghasilkan tanggapan bakteri yang lemah. Penelitian ini mendapatkan bahwa interaksi odontoblast-bakteri melalui TLR dimodulasi oleh TGF- β 1 secara *in vivo*. Penelitian juga melaporkan

kehilangan TLR-2, TLR-4 dan TLR-5 dalam sel dendritik epitel akibat pemberian TGF- β 1. Hal ini membuktikan bahwa TGF- β 1 menghambat ekspresi TLR-2 dan TLR-4 dan akibatnya mengurangi produksi sitokin inflamasi dalam merespons bakteri. TGF- β 1 bertindak menjaga homeostatis dalam gigi manusia secara *in vivo*. Adanya keseimbangan signal TLR-4 inflamasi dengan TGF- β 1 sebagai anti inflamasi, memiliki peran penting dalam perkembangan inflamasi pulpa. Terdapat potensi menggunakan TGF- β 1 dalam pengobatan klinis peradangan pulpa.¹³

Penelitian menunjukkan bahwa IL-6 ditambah dengan TGF- β akan menginduksi sel Th17; sebaliknya IL-6 akan menghambat TGF- β dalam menginduksi diferensiasi sel Treg. Produksi berlebihan dari IL-6 dihubungkan dengan penyakit inflamasi kronis, di mana sel-sel Th17 diduga menjadi penyebab utama dari patologi. Mengingat peran penting dari IL-6 dalam mengatur keseimbangan antara sel Treg dan sel Th17, maka pengendalian IL-6 oleh MMP-3 adalah pendekatan yang berpotensi efektif dalam mengobati tidak hanya pada pulpitis ireversibel ringan tetapi juga pada peradangan penyakit kronis.¹⁶

Ekspresi TLR-2, TLR-4 dan CD205 pada sel CD11c⁺F4/80⁺ menunjukkan bahwa sel ini memainkan peran penting dalam *sensing* terhadap invasi bakteri. Sel CD11c⁺F4/80⁺ berlokasi pada batas pulpa-dentin dan lapisan odontoblast, berfungsi sebagai penjaga (sentinel) dari sel dendritik dan merupakan pertahanan pertama dalam pulpa. Sel CD11c⁺F4/80⁺ juga sebagai sel imun, berlokasi pada interstisial sentral pulpa dan juga di dalam odontoblast di bawah fisur gigi, namun sel ini tidak mengekspresikan TLR-2, TLR-4 atau CD205. Hal ini membuat sel F4/80⁺ bukanlah sel pertama dalam pertahanan tubuh, namun sel ini merespons secara tidak langsung sekresi sitokin dari patogen yang ditangkap oleh sel dendritik.¹¹

Enzim *matrix metalloproteinases* (MMP) dan *cysteine cathepsin* berperan penting dalam proses karies, karena berfungsi sebagai degradasi protein.^{13,19} *Cysteine cathepsin* mendegrasi protein kolagen tipe I kolagen, laminin, fibronektin, dan proteoglikan. Aktivitas *cysteine cathepsin* meningkat sejalan dengan meningkatnya kedalaman dan usia lesi karies kronik, namun menurun pada lesi aktif. MMP-9 dan MMP-2 meningkat sejalan dengan progresifitas karies.¹⁹

Disimpulkan bahwa odontoblast berperan dalam *sensing* patogen yang masuk melalui tubuli dentin selama proses karies gigi dan juga sebagai pemicu kejadian respons imun dalam pulpa. Odontoblast yang diaktivasi oleh LTA/ LPS akan mampu menginisiasi respons imun dengan mensekresi kemokin yang berfungsi merekrut sel dendritik imatur. Odontoblast juga

berfungsi mensintesis matriks dentin dan melakukan mineralisasi sebagai proses perbaikan pulpa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hargreaves KM, Goodis HE, Tay FR. Dental pulp. 2nd ed., Chicago: Quintessence Publishing Co, 2012: 205, 242, 247-9, 252, 270, 278, 281,329.
2. Durand SH, Flacher V, Roméas A, Carrouel F, Colomb E, Vincent C, et al. Lipoteichoic acid increases TLR and functional chemokine expression while reducing dentin formation in in vitro differentiated human odontoblast. *J Immunol* 2006; 176: 2880-7.
3. Haniastuti T. Potential role of odontoblasts in the innate immune response of the dental pulp. *Majalah Kedokteran Gigi* 2008; 41(3): 142-6.
4. Goldberga M, Fargesb JC, Pinheiroa SLc, Sixa N, Jegata N, Decupa F, et al. Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair. *Pharmacol Res* 2008; 58(2): 137-47.
5. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Alih Bahasa. Nasar Made I. Singapura: Elsevier, 2015: 29,
6. Subowo. *Imunobiologi*. Edisi 3. Jakarta: Sagung Seto, 2014: 115.
7. Farges JC, Lich BA, Baudouin C, Msika P, Bleicher F, Carrouel F. Odontoblast control of dental pulp inflammation triggered by cariogenic bacteria. *Frontiers in Physiology* 2013; 4.
8. Jiang W, Haipeng Lv, Wang H, Wang D, Sun S, Jia Q, et al. Activation of the NLRP3/caspase-1 inflammasome in human dental pulp tissue and human dental pulp fibroblasts. *Cell Tissue Res* 2015; 361 (2): 541-55.
9. Negrini TC, Duque C, Höfling JF, Gonçalves RB. Fundamental mechanisms of immune response to oral bacteria and the main perspectives of a vaccine against dental caries: A brief review. *Rev Odonto Ciênc* 2009; 24(2): 198-204.
10. Bruno KF, Silva JA, Silva TA, Batista AC, Alencar AHG, Estrela C. Characterization of inflammatory cell infiltrate in human dental pulpitis. *Int Endodontic J* 2010, 43: 1013-21.
11. Zhang J, Kawashima N, Suda H, Nakano Y, Takano Y, Azuma M. The existence of CD11c1 sentinel and F4/801 interstitial dendritic cells in dental pulp and their dynamics and functional properties. *International Immunology* 2006; 18(9): 1375-84.
12. Leprince JG, B. D. Zeitlin BD, Tolar M, Peters OA. Interactions between immune system and mesenchymal stem cells in dental pulp and periapical tissues. *International Endodontic Journal* 2012: 1-13.
13. Horst OV, Tompkins KA, Coats SR, Braham PH, Darveau RP, Dale BA. TGF- β 1 Inhibits TLR-mediated odontoblast responses to oral bacteria. *J Dent Res* 2009; 88(4): 333-8.
14. Horst OV, Horst JA, Samudrala R, Dale BA. Caries induced cytokine network in the odontoblast layer of human teeth. *BMC Immunology* 2011: 12: 9.
15. Cutting KF, Vowden P, Wiegand C. Wound inflammation and the role of a multifunctional polymeric dressing. *Wounds International* 2015; 6 (2): 41-6.
16. Eba H, Murasawa Y, Iohara K, Isogai Z, Nakamura H, Nakamura H, et al. The anti-inflammatory effects of matrix metalloproteinase-3 on irreversible pulpitis of mature erupted teeth. *PLOS ONE* 2012; 7(12): e52523.
17. Farges JC, Keller JF, Carrouel F, Durand SH, Romeas A, Bleicher F, et al. Odontoblasts in the dental pulp immune response. *J Exp Zool* 2009; 312B: 425-36.
18. Colombo JS, Moore AN, Hartgerink JD, D'Souza RN. Scaffolds to control inflammation and facilitate dental pulp regeneration. *J Endod* 2014; 40(40): S6-12.
19. Larmas M, Sándor GKB. Enzymes, dentinogenesis and dental caries: a literature review. *J Oral Maxillofac Res* 2014; 5(4): e3.