

DENTIN REPARATIF DAN *GROWTH FACTOR* YANG BERPERAN DALAM DENTINOGENESIS REPARATIF

(REPARATIVE DENTIN AND THE ROLE OF GROWTH FACTOR IN REPARATIVE DENTINOGENESIS)

Essie Octiara

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

Abstract

Reparative dentin is defined as a tertiary dentin matrix secreted by a new generation of odontoblast-like cell in response to an appropriate stimulus after the death of the original postmitotic odontoblast. Reparative dentinogenesis involves progenitor cell from the pulp, must be recruited and induced to differentiate into odontoblast-like cell before its secretion may be upregulated to form the reparative dentin matrix. One of which plays a role in the reparative dentinogenesis is growth factors, which act as a regulatory cell functions such as proliferation, differentiation and matrix synthesis. Different types of growth factors that play a role in the regeneration of complex pulp include Transforming Growth Factor- β (TGFS- β), Bone Morphogenetic Protein (BMPs), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Insuline Like Growth Factor (IGF) and fibroblast growth factor (FGFs).

Key words: reparative dentin, odontoblast-like cell, growth factor

Abstrak

Dentin reparatif adalah matriks dentin tersier yang disekresikan oleh sel *odontoblast-like cell* baru, untuk merespons stimulus yang kuat setelah terjadinya kematian odontoblast *postmitotic*. Dentinogenesis reparatif melibatkan sel progenitor dan adanya induksi diferensiasi dari *odontoblast-like cell* sebelum terjadinya sekresi matrix dentin reparatif. Salah satu yang berperan dalam dentinogenesis reparatif adalah *growth factor*, yang bertindak sebagai regulasi beberapa fungsi sel seperti proliferasi, diferensiasi dan sintesis matriks. Berbagai jenis *growth factor* yang berperan dalam regenerasi kompleks pulpa antara lain, *Transforming Growth Factor- β* (TGFS- β), *Bone Morphogenetic Protein* (BMPs), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Insuline Like Growth Factor* (IGF) dan *Fibroblast Growth Factor* (FGFs).

Kata kunci: dentin reparatif, *odontoblast like cell*, *growth factor*

PENDAHULUAN

Seorang dokter gigi harus mampu menjaga dan mempertahankan vitalitas pulpa gigi, agar kehilangan gigi dapat dihindari. Pulpa gigi kadang dapat terkena stimuli eksternal seperti infeksi karies atau trauma injuri. Pada saat dokter gigi menemukan karies gigi dengan pulpa vital dan reversibel, maka pada kasus tersebut akan dilakukan pembuangan enamel dan dentin yang terinfeksi, dan kemudian dilakukan perawatan *pulp capping* atau pulpotomi. Biomaterial *pulp capping* dan pulpotomi seperti kalsium hidroksida, diterima sebagai prosedur efektif untuk menginduksi

pemulihan jaringan pulpa, dimulai dari fase inisial berupa proses apoptosis odontoblast dan sel pulpa yang telah mati, diikuti dengan dentinogenesis reaksioner dan reparatif dalam fase *late*. Dentin reaksioner dibentuk oleh odontoblast yang *survive*, sedangkan dentin reparatif dibentuk oleh *odontoblast-like cell* terdiferensiasi dari stem sel pulpa gigi atau residual pulpa gigi.¹

Dentin reparatif adalah matriks dentin tersier yang disekresikan oleh sel *odontoblast-like cell* baru, untuk merespons stimulus yang kuat setelah terjadinya kematian odontoblast *postmitotic* original yang bertanggung jawab atas sekresi dentin primer atau

sekunder. Respons dentin reparatif berada pada sisi pulpa yang terekspos, hal ini karena hilangnya odontoblast dan diperlukannya pembentukan jembatan dentin (*dentinal bridge*) pada daerah tersebut. Dentinogenesis reparatif melibatkan sequensi (lebih kompleks) kejadian biologik yang lebih langka dibandingkan dentinogenesis reaksioner, karena melibatkan sel progenitor dan adanya induksi diferensiasi dari *odontoblast-like cell* sebelum terjadinya sekresi matrix dentin reparatif. Salah satu yang berperan dalam dentinogenesis reparatif adalah *growth factor*, yang bertindak sebagai regulasi beberapa fungsi sel seperti proliferasi, diferensiasi dan sintesis matriks.²

Pada dasarnya *growth factor* akan dilepaskan pada matriks dentin sebagai kompensasi injuri jaringan dan prosedur restorasi. Pada kejadian karies, difusi asam dari metabolit bakteri yang masuk ke dalam jaringan gigi akan menyebabkan demineralisasi, dan pada keadaan ini akan dilepaskannya komponen matriks ekstraseluler *soluble* termasuk *growth factor*. Komponen ini akan berdifusi pada pulpa secara langsung kemudian berinteraksi dengan sel. Kejadian demineralisasi akibat proses karies ini akan menyebabkan dilepasnya *growth factor* selama periode waktu yang cukup lama, sehingga dapat memfasilitasi untuk terjadinya *signalling* sel.^{2,3}

Growth factor adalah grup protein yang dapat menginduksi proliferasi sel dan diferensiasi sel dengan mengikat pada reseptor permukaan sel. Berbagai jenis *growth factor* yang berperan dalam regenerasi kompleks pulpa, antara lain *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β), *Bone Morphogenetic Protein* (BMPs), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Insulin Like Growth Factor* (IGF) dan *Fibroblast Growth Factor* (FGFs).⁴ Tujuan penulisan makalah ini untuk membahas mengenai dentinogenesis reparatif dan *growth factor* yang berperan dalam proses pembentukan dentin tersebut. Mempelajari *growth factor* akan memberikan dasar untuk dimengertinya mekanisme biologis dari regenerasi jaringan dalam dentin-pulpa kompleks dan efek perawatan endodontik.

DENTIN REPARATIF

Dentin reparatif adalah matriks dentin tersier yang disekresikan sel *odontoblast like cell* yang berasal dari sel mesenkim yang belum terdiferensiasi, merupakan respons tubuh terhadap stimulus yang kuat.² Pemulihan (*repair*) dentin dihubungkan dengan meningkatnya vaskularisasi dan inisiasi respons *innate* imun pada area tersebut. Hal ini dihubungkan dengan kemampuan sel pulpa melakukan sekresi *growth factor*, yang akan memulai stimulasi diferensiasi sel

dan neovaskularisasi.⁵

Ada tiga tahap dentinogenesis reparatif: (1) *recruitment* sel progenitor, (2) *signalling* diferensiasi *odontoblast-like cell*, dan (3) regulasi sekresi matriks oleh sel. Sel mesenkim yang belum terdiferensiasi, berada dalam *cell rich zone* Höhl berdekatan dengan *odontoblast layer* merupakan sel progenitor. Sel progenitor bersifat pluripoten, yaitu memiliki kapasitas untuk berdiferensiasi menjadi bermacam-macam jenis sel sesuai dengan kebutuhan yang timbul. Sel ini merupakan sel yang pertama kali membelah ketika terjadi cedera. Sel tersebut dapat menjadi fibroblas maupun odontoblas. Selama peradangan, sel-sel tersebut dapat berdiferensiasi menjadi makrofag atau sel resorpsi (*dentinoklas*).²

Pada dentinogenesis reparatif, migrasi sel progenitor pada pulpa ke arah sisi cedera memerlukan kemampuan kemotaktik. Komponen matriks dentin pada pulpa yang memiliki kemampuan kemotaktik antara lain perisit dan TGF-β1 (kemotaktik untuk fibroblast, makrofag, neutrofil, dan monosit selama penyembuhan jaringan luka).²

Bersamaan dengan migrasinya sel progenitor pada sisi cedera, *signalling* diferensiasi dari *odontoblast-like cell* harus sudah terjadi sebelum sekresi dentin reparatif dimulai. Dalam hal ini *growth factor* dan sitokin yang berperan di dalam *signalling* diferensiasi odontoblast. *Growth factor* yang paling banyak dibicarakan adalah TGF-βs yang berasal dari dentin matriks, kelompok *growth factor* ini hadir dalam matriks sebagai protein matriks dengan kandungan bioaktif yang potensial.²

Matriks yang disekresikan selama dentinogenesis tersier dapat berbentuk regular (tubular matriks) sampai berbentuk atubular matriks (displastik) dan kadang-kadang disertai adanya inklusi seluler seperti fibrodentin.^{2,6} Pada beberapa dentin reparatif, kadang-kadang menunjukkan tampilan osteodentin.⁶ Bervariasinya morfologi matriks ini dihubungkan dengan morfologi dan sekretori dari *odontoblast-like cell* yang terlibat di dalam sekresi, yang memiliki struktur matriks dan komposisi yang berbeda.² Struktur dentin reparatif bersifat lebih irregular, kurang mineralisasi, lebih lunak dan lebih banyak berisi material organik dibanding dentin primer.⁶

Pada sisi tereksposnya pulpa, dentin reparatif akan terdepresiasi dengan membentuk jembatan dentin. Pada beberapa jembatan dentin yang terbentuk, kadang ditemukan ketidaksempurnaan jembatan dentin yang disebut dengan *tunnel defect*, yaitu adanya multipel perforasi yang dapat memberikan komunikasi antara pulpa dan bahan *capping*. Adanya *tunnel defect* ini dapat mencegah penutupan yang hermetis dari pulpa, sehingga dapat memungkinkan infeksi bakteri

secara rekuren dari *mikroleakage* tersebut.²

FUNGSI *GROWTH FACTOR* DALAM DENTINO-GENESIS

Growth factor dan sitokin merupakan kunci molekul *signalling* yang akan mengontrol dan meregulasi seluler yang terlibat dalam perkembangan, homeostatis dan pemulihan jaringan. Mereka juga berperan dalam menginisiasi dan meregulasi pemulihan jaringan pada pulpa gigi. Peran dan aktivitas mereka telah dieksplorasi dalam berbagai penelitian, berguna untuk identifikasi pemulihan biologik dan pendekatan *tissue engineering* dalam perawatan pulpa dan penyakit periradikuler.²

Growth factor merupakan molekul peptida yang bertanggung jawab untuk *signalling* berbagai proses seluler yang mengikuti dental injuri. *Growth factor* berfungsi sebagai *signal* transmitter antara fungsi sel yaitu sebagai stimulator dan atau inhibitor dari pertumbuhan dan juga sebagai modulator diferensiasi. *Growth factor* akan meregulasi gen yang mengontrol proliferasi sel, diferensiasi sel atau produk sekretori sel.³ Dalam menimbulkan efek, *growth factor* bekerja dengan mengikat reseptor permukaan sel spesifik tertentu, dengan menggunakan *signal* transduser inti sel melalui berbagai jalur transduksi.⁷

TGF- β famili merupakan *growth factor* yang ditemukan pada dentin, dan berperan pada *signalling* diferensiasi odontoblast selama perkembangan gigi, dan berperan penting sebagai molekul *signalling repair*. Dentin matriks berisi molekul bioaktif dengan potensi *signalling* sel yang akan dilepaskan dalam lingkungan pulpa selama injuri jaringan. *Growth factor* ini berisi *soluble* dan *insoluble* kompartemen jaringan dari matriks, dan mereka dilepaskan atau terekspose akibat kondisi tertentu.^{3,6}

Growth factor dalam dentin matriks kebanyakan berasal dari sel odontoblast, dan setelah disekresikan, *growth factor* berinteraksi dengan matriks ekstraseluler atau komponen mineral dentin. Interaksi dengan komponen matriks adalah sangat penting dalam memproteksi aktivitas biologik *growth factor* karena *half-life* protein ini hanya beberapa menit ketika mereka keluar dalam serum.^{2,3}

Regenerasi jaringan pulpa memerlukan jaringan pembuluh darah yang baik, oleh karena itu strategi *vasculogenesis* merupakan tantangan sendiri di dalam *tissue engineering*. Adanya angiogenik *growth factor* dalam dentin matriks merupakan hal penting dalam stimulasi pembentukan kapiler baru pada sisi pemulihan jaringan. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) adalah prototip faktor pro-angiogenik (stimulasi angiogenesis), sehingga dapat meningkatkan terjadinya vaskularisasi baru.⁸

TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β (TGF- β)

Transforming growth factor- β (TGF- β) termasuk dalam TGF- β super famili. TGF- β super famili terdiri atas lebih dari 40 protein yang berlainan, dapat diklasifikasikan menjadi 3 grup besar yaitu grup pertama TGF- β s (isoform TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 dan TGF- β 5), grup kedua BMP (*bone morphogenetic protein*) yang terdiri atas BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7 dan BMP-8) dan grup ketiga *activins/ inhibins*. Masing-masing grup ini mampu meregulasi proses seluler termasuk proliferasi sel, diferensiasi, motilitas, adhesi dan kematian. TGF- β berperan dalam homeostatis dan *repair* jaringan dalam tubuh.⁶

Odontoblast mengekspresikan ketiga isoform dari TGF- β (TGF- β 1,2,3). Hanya TGF- β 1 yang mampu berinteraksi dengan proteoglikan dari dentin matriks, decorin, dan biglikan, sedangkan bentuk isoform lain menunjukkan afinitas yang kurang pada matriks.^{3,6}

TGF- β juga membantu mengurangi respons inflamatori dalam pulpa. *Growth factor* ini dilepaskan selama terjadinya dental injuri. Adanya iritasi bakteri dan inflamasi pulpa pada karies yang mencapai pulpa, juga akan memodifikasi pelepasan *growth factor* ini beserta aktivitasnya selama pemulihan/ *repair*.^{3,6} TGF- β juga dapat menginduksi terjadinya angiogenesis.⁵

Aplikasi langsung TGF- β 1 pada odontoblast dengan pulpa terespos yang dilakukan pada kultur jaringan gigi, menunjukkan kemampuan *growth factor* ini sebagai *signal* dentinogenesis reaksioner. Pada penelitian *in vivo*, TGF- β 1 menunjukkan meningkatkan pembentukan dentin reparatif. TGF- β 2 menstimulasi sintesis dan mendeposisi matriks. TGF- β 3 mampu menstimulasi diferensiasi *adult stem* sel pulpa pada sel odontoblast dalam kultur gigi. Penelitian lain menemukan bahwa TGF- β 2 dapat menghambat pertumbuhan dan diferensiasi stem sel pulpa. Berbagai respons TGF- β 2 pada sel pulpa gigi dapat dikaitkan dengan multipel aktivasi *signal pathway*, sehingga *signal* memberikan respons yang berbeda.⁵

PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR (PDGF)

PDGF dilepaskan oleh platelet, berfungsi dalam promosi angiogenesis proliferasi sel. PDGF memiliki 4 isoform homodimer yaitu AA, BB, CC dan DD; dan heterodimer PDGF-AB.⁹

Kemotaksis dan proliferasi dari mesokim stem/ sel progenitor dapat diinduksi oleh PDGF pada sisi injuri. Pada keadaan trauma, *hemorrhage* diikuti pembentukan *blood clot* pada pulpa. Platelet pada *blood*

clot melepaskan α -granul berisi PDGFs dan menarik neutrofil dan makrofag. Sel-sel ini memainkan peran kunci dalam penyembuhan awal luka dengan memproduksi molekul *signal* untuk pembentukan jaringan granulasi.⁹

Isoform PDGF-AB dan BB dapat menstimulasi ekspresi dentin sialoprotein (DSP), namun PDGF memiliki efek yang tidak besar dalam pembentukan dentin-like nodule pada sel pulpa gigi yang diisolasi dari gigi insisif bawah tikus. Pada kultur, PDGFs menstimulasi sel proliferasi dan mensintesis dentin matriks protein, namun ia juga menghambat aktivitas alkaline fosfatase (ALP) pada sel pulpa gigi. Ekspresi DSP dihambat oleh PDGF-AA, namun ditingkatkan oleh PDGF-AB dan PDGF-BB, hal ini menunjukkan efek PDGFs pada diferensiasi odontoblastik tergantung pada bentuk dimernya.⁹

PDGF meningkatkan proliferasi fibroblast pada pulpa gigi manusia. PDGF-BB dapat meningkatkan ekspresi VEGF dalam osteoblast dan mempromosikan angiogenesis pada sisi pulpa gigi yang injuri. Secara in vivo, PDGF mempromosikan de novo pembentukan dental-pulp-like tissue pada gigi manusia, seperti yang terjadi pada tikus.⁹

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)

Vascular endothelial growth factor (VEGF) adalah regulator angiogenesis dan dapat meningkatkan permeabilitas vaskular.¹⁰ VEGF menginduksi kemotaksis, proliferasi dan diferensiasi sel pulpa gigi manusia. VEGF terdiri atas 6 jenis yaitu: VEGF A, VEGF B, VEGF C, VEGF D, VEGF E dan *platelet derived growth factor*. VEGF A dan B berhubungan erat dengan angiogenesis.⁵

Pada dentin matriks manusia mengandung VEGF. Kehadiran VEGF pada dentin dan respons sel pulpa gigi terhadap VEGF meningkatkan kemungkinan kehadiran sel progenitor endotel pada pulpa bersama dengan progenitor odontoblast dan sel neural. Mengingat peran sel progenitor endotel dalam vaskularisasi selama regenerasi jaringan, kemungkinan VEGF dan sel endotel vaskular sangat penting untuk regenerasi dentin.¹⁰

BONE MORPHOGENETIC PROTEINS (BMPS)

Bone morphogenetic proteins (BMPs) secara original diisolasi dari matriks tulang terdemineralisasi, namun *growth factor* ini juga ditemukan di dalam dentin. BMP dapat menginduksi stem sel dan sel mesenkim diferensiasi menjadi sel osteogenik agar dapat menghasilkan tulang.^{11,12}

BMPs terdiri atas rantai dimer yang dihubungkan

dengan ikatan disulfida, rantai dimer ini berfungsi menginduksi tulang. BMPs aktif yaitu sebagai molekul homodimer (dua rantai identik) dan heterodimer (dua rantai berbeda). Lima belas BMPs telah dapat diidentifikasi dan dibagi menjadi subfamili berdasarkan kemiripan sekuensi asam aminonya. BMP memiliki struktur 40-50% mirip dengan TGF- β , oleh karena itu BMP termasuk superfamili dari TGF- β .¹²

BMP terlibat dalam perkembangan gigi, dan ekspresi BMP meningkat selama akhir diferensiasi odontoblast. Penelitian menunjukkan, BMP-2 dapat menginduksi ekspresi mRNA dari sialophosphoprotein, ia merupakan *marker* diferensiasi odontoblast, dan juga menginduksi sejumlah besar dentin reparatif pada pulpa yang diamputasi secara in vivo. BMP-2 juga dapat menginduksi pembentukan osteodentin pada gigi hewan musang.¹³

Penelitian lain menemukan *recombinant human* BMP2, BMP4 dan BMP7 dapat menginduksi pembentukan dentin reparatif.¹¹ Peneliti menggunakan *recombinant* BMP-7 sebagai agent *capping* pada hewan babi kecil, dan diperoleh hasil adanya pembentukan barier dentin lebih tebal pada grup yang dirawat dengan *recombinant* BMP-7 dibanding grup kontrol yang dirawat dengan CaOH₂.¹² Peneliti lain menggunakan *recombinant* BMP-2 sebagai agent *capping* pada pulpa gigi anjing, dan pada gigi tersebut dapat diamati pembentukan barier dentin setelah satu minggu, dibanding kontrol yang dirawat dengan CaOH₂ atau yang hanya dirawat dengan BMP-2.¹²

INSULIN LIKE GROWTH FACTORS (IGF)

Insulin like growth factor (IGF) adalah *growth factor* yang bekerja dalam berbagai proses pertumbuhan dan diferensiasi dan juga bekerja dalam kondisi patologis. IGF adalah polipeptida rantai tunggal dengan target reseptor pada permukaan sel. IGF famili mencakup 3 ligan (Insulin, IGF-I dan IGF-II), 3 reseptor permukaan sel (Insulin, IGF-I dan IGF-II/Mannose-6-fosfat reseptor), dan sedikitnya 6 afinitas tinggi IGF-binding protein (IGFBPs) yang akan mengikat sirkulasi IGFs dan memodulasi aksi biologik *growth factor* tersebut.⁷

IGF terlibat dalam beberapa struktur periodontal, pertumbuhan gigi dan perkembangan, termasuk akumulasi produk gen enamel spesifik yang terlibat dalam biomineralisasi enamel. IGF-I bersifat kemotaktik untuk sel yang berasal dari PDL (periodontal ligamen) dan memiliki efek kuat pada mitogenesis dan sintesis protein sel PDL. Baik IGF-I dan IGF-II ditemukan pada sejumlah besar tulang, dan IGF-II lebih banyak berada dalam matriks tulang. IGF-I diproduksi oleh osteoblast yang menstimulasi pem-

bentukan tulang dengan cara menginduksi proliferasi sel, diferensiasi dan biosintesis kolagen tipe I.⁷

IGFs bersama dengan *growth factor* lain mampu memulihkan jaringan pulpa gigi, dentinogenesis reparatif dan juga menambah proses pemulihan tulang. IGF-I yang terjebak dalam struktur matrik dentin selama proses sintesis, sekresi dan mineralisasi, dapat dilepaskan ke dalam pulpa gigi setelah injuri pada dentin-pulpa kompleks, dan *growth factor* ini akan memulai stimulasi proses pemulihan.⁷

Penelitian eksperimental pada hewan, menunjukkan adanya hubungan IGF-I dalam proses pemulihan pulpa gigi dan dentinogenesis reparatif. Aktivitas IGF-I dimodulasi oleh IGF binding protein spesifik. Aplikasi IGF-I dengan heparin meningkatkan ekspresi *bone morphogenetic protein 4* mRNA yang diisolasi dari papila gigi tikus. Saat IGF-I yang dikombinasikan dengan *platelet derived growth factor* (PDGF) ditambahkan dengan CaOH, terjadi peningkatan yang signifikan terhadap pemulihan perforasi apikal pada anjing. Tambahan lagi, tidak ditemukannya reaksi inflamasi pada jaringan apikal dan jaringan ikat di sekitar pembentukan jaringan keras baru tersebut.⁷

IGF akan meningkatkan aktivitas alkaline fosfatase pada kultur sel pulpa gigi, dan meningkatkan pembentukan dentin reparatif secara *in vivo*.¹⁴ *Recombinant human* IGF-I bersamaan dengan membran kolagen, dapat menginduksi terjadinya jembatan dentin yang sempurna dan juga pembentukan dentin tubular.¹⁰

FIBROBLAST GROWTH FACTOR (FGF)

Human fibroblast growth factor (FGF) famili terdiri atas 22 protein yang bertugas meregulasi sejumlah proses fisiologis pada organisme, dan memiliki 4 transmembran FGF- reseptor tirosine kinase (FGFR1-4).¹⁵ FGF-2 secara normal tersimpan dalam matriks ekstraseluler dan dilepaskan oleh enzim degradasi dari molekul ECM.^{5,16} *Growth factor* ini berperan dalam kondisi fisiologis seperti pembentukan enamel dan dentin pada benih gigi, dan juga pada kondisi patologis.¹⁶ FGF-2 berperan juga dalam aktivitas angiogenik dan mempunyai kemampuan mitogenik pada sel mesenkim.⁵

Penelitian implantasi FGF-2 atau hidrogel gelatin yang digabung dengan FGF-2 yang diletakan pada defek dentin setelah dilakukannya amputasi pulpa menemukan bahwa, pelepasan FGF-2 mempercepat pembentukan dentin reparatif pada sisa pulpa gigi. Pelepasan FGF-2 dari hidrogel gelatin menginduksi pembentukan partikel seperti dentin (*dentin-like particle*) dalam proliferasi pulpa pada bagian defek dentin di atas pulpa yang diamputasi, dan penemuan

ini merupakan pendekatan terapi yang baru untuk dentin-pulpa kompleks. Namun *dentin-like particle* yang terbentuk berbentuk porus, sehingga kurang ideal sebagai struktur dentin regenerasi. Hal ini kemungkinan karena dosis pelepasan FGF-2 yang kurang, oleh karena itu penelitian lanjutan dilakukan. Setelah dilakukan peningkatan dosis FGF-2 pada hidrogel gelatin, maka terbentuk jaringan terkalsifikasi seperti yang diharapkan. Dapat diambil kesimpulan, dosis FGF-2 yang dilepaskan dari hidrogel gelatin memiliki pengaruh pada struktur jaringan kalsifikasi yang terinduksi dalam proliferasi pulpa pada defek dentin.¹⁶

PEMBAHASAN

Sebelum dibentuknya dentin reparatif, sel pulpa gigi akan mensekresikan berbagai *growth factor* yang dapat menginduksi angiogenesis (baik secara langsung atau tidak langsung yang dibantu oleh regulasi ekspresi *growth factor* lain) yaitu FGF (FGF-2), TGF- β , PDGF, VEGF dan TNF- α . Dari *growth factor* tersebut, VEGF merupakan *growth factor* yang paling berperan penting dalam angiogenesis, baik secara fisiologis maupun patologis.⁵ FGF-2 bertindak sebagai faktor stimulasi awal pada pembentukan jaringan granulasi selama pemulihan jaringan.⁹

Gonçalves (2007) melaporkan bahwa *odontoblast-like cell* dan sel pulpa belum terdiferensiasi mengekspresikan tingkat basal yang tinggi dari VEGF dalam *in vitro*, dan endotoksin bakteri juga akan meningkatkan regulasi ekspresi VEGF dalam *odontoblast-like cell* melalui *signalling pathway* TLR4. Diamati juga bahwa rhVEGF165 dapat menginduksi respons angiogenik pada pulpa, dengan menunjukkan peningkatan kepadatan *microvessel*. Hal ini menggambarkan bahwa pada keadaan pulpa gigi yang parah, sel pulpa masih dapat merespons stimulus angiogenik dengan dimediasi oleh VEGF.⁹

TGF- β ditemukan dalam matrik tulang dalam jumlah yang lebih tinggi dibanding BMPs, dan TGF- β lebih diklasifikasikan sebagai sitokin dibanding *morphogenes*. Disamping itu BMP-2 akan menginduksi atau meningkatkan ekspresi alkaline fosfatase dan osteocalcin (*marker* diferensiasi osteoblast), sedangkan TGF- β 1 bekerja menghambat ekspresi osteocalcin dan aktivitas alkaline fosfatase.¹²

Penelitian mengenai perbandingan efek *recombinant* bFGF, IGF-II dan TGF- β 1 pada sel pulpa gigi hewan anjing telah dilakukan. Hasil yang diperoleh TGF- β 1 lebih mampu menginduksi odontoblast dibanding FGF dan IGF-II.⁵

Beberapa *growth factor* dilepaskan pada dentin atau disekresi oleh sel pulpa memiliki potensi efek

regeneratif, termasuk TGF famili, BMPS, protein non kolagen (DSP dan DMP-1), VEGF dan human IGF. TGF dapat mengekspresikan secara kuat dari BSP (*bone sialoprotein*) dan DSP (*dentin sialophosphoprotein*) pada gigi molar tikus dengan pulpa terbuka setelah diberi MTA.⁵

Disimpulkan bahwa sel progenitor yang bertanggung jawab pada pembentukan dentin reparatif adalah sel mesenkim belum terdiferensiasi yang berada dalam sel pulpa, yang kemudian akan berubah menjadi *odontoblast-like cell*. Salah satu yang berperan dalam *signalling* diferensiasi *odontoblast-like cell* dan regulator dalam sekresi matriks adalah *growth factor*. Beberapa *growth factor* yang berperan dalam pembentukan dentin reparatif, antara lain *Transforming Growth Factor* (TGFS), *Bone Morphogenetic Protein* (BMPs), *Insuline Like Growth Factor* (IGF) dan *Fibroblast Growth Factor* (FGFs).

Daftar Pustaka

1. Kitamura C, Nishihara T, Terashita M, Tabata Y, Jimi E, Washio A, *et al*. Regeneration approaches for dental pulp and periapical tissues with growth factors, biomaterials, and laser irradiation. *Polymers* 2011; 3: 1776-93.
2. Hargreaves KM, Goodis HE, Tay FR. 2nd ed., *Dental pulp*. Chicago: Quintessence Publishing Co., 2012: 34-46.
3. Smith AJ, Patel M, Graham L, Sloan AJ, Cooper PR. Dentin regeneration: key roles of stem cells and molecular signalling. *Oral Biosci Med* 2005; 2 (2/3): 127-32.
4. Zhang W, Yelick P. Vital pulp therapy—current progress of dental pulp regeneration and revascularization. <<http://dx.doi.org/10.1155/2010/856087>> (1 April 2015).
5. Sharma S, Vimal Sikri V, Sharma NK, Sharma VM. Regeneration of tooth pulp and dentin: trends and advances. *Annals of Neurosciences* 2010; 17 (1): 1-5.
6. Haniastuti T, Nunez P, Djais AA. The role of transforming growth factor beta in tertiary dentinogenesis. *Dent J (Maj Ked Gigi)* 2008; 41 (1): 15-20.
7. Sudhakar U, Ramakrishnan, Anand PB. Emerging role of the insulin like growth factors in pulp healing, reparative dentinogenesis and periodontal regeneration. *J Conservative Dent* 2006; 9 (2): 78-80.
8. Demarco FF, Conde MCM, Cavalcanti B, Casagrande L, Sakai V, Nor JE. Dental pulp tissue engineering. *Braz Dent* 2011; 22(1): 3-13.
9. Gonçalves SB, Dong Z, Bramant, Holland, Smith AJ, Nör JE. Tooth slice-based models for the study of human dental pulp angiogenesis. *JOE* 2007; 33 (7): 811-4.
10. Saraf KK. An endodontic perspective on dentin regenerative proteins and tissue engineering. *Chhat-tisgarh J Health Sciences* 2013;1(1): 57-60.
11. Gandhi A, Gandhi T, Madan N. Dental pulp stem cells in endodontic research: a promising tool for tooth tissue engineering. *RSBO* 2011; 8(3): 335-40.
12. Granjeiro JM, Oliveira RC, Bustos-Valenzuela JC, Sogayar MC, Taga R. Bone morphogenetic proteins: from structure to clinical use. *J Braz Med and Biol Res* 2005; 38: 1463-73.
13. Zivkovic P, Petrovic V, Najman S, Stefanovic V. Stem cell-based dental tissue engineering. *Scient World J* 2010; 10: 901-16.
14. Pauly K, Fritz K, Furey A, Lobner D. IGF-1 and TGF- β stimulate cystine/glutamate exchange activity in dental pulp cells. *Endod* 2011; 37(7): 943-7.
15. Krejci P, Prochazkova J, Bryja V, Kozubik A, Wilcox WR. Molecular pathology of the fibroblast growth factor family. *Hum Mutat* 2009; 30(9): 124-55.
16. Ishimatsu H, Kitamura C, Morotomi T, Tabata Y, Nishihara T, Chen K, *et al*. Formation of dentinal bridge on surface of regenerated dental pulp in dentin defects by controlled release of fibroblast growth factor-2 from gelatin hydrogels. *JOE* 2009; 35 (6): 858-65.