

Peranan Sel L PMN pada Penyakit Periodontal

Ina Hendiani

*Bagian Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran, Bandung
Peserta Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia,
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia Jakarta*

PENDAHULUAN

Faktor-faktor yang mempengaruhi kesehatan jaringan periodonsium secara garis besar dikelompokkan ke dalam faktor lokal dan sistemis. Kedua faktor ini saling mempengaruhi satu sama lain. Penyakit periodontal timbul apabila terjadi gangguan keseimbangan antara parasit dan *host*. Plak merupakan faktor utama yang menimbulkan kelainan pada jaringan periodonsium⁽¹⁾.

Efek akumulasi plak dapat menimbulkan respons imun, baik respons imun humoral maupun seluler. Akumulasi plak dapat menstimulasi peradangan gusi secara lokal, hal ini disebabkan bakteri plak mengadakan penetrasi ke epitel dasar saku gusi (*epithelial attachment*).⁽¹⁾

Plak merupakan penyebab terjadinya gingivitis dan dapat berkembang menjadi periodontitis.⁽¹⁾

Respon imun yang terjadi pada jaringan periodonsium sama dengan respons imun pada jaringan tubuh yang lain⁽²⁾. Sel L PMN merupakan komponen utama selular yang berperan dalam pertahanan tubuh non spesifik, selain sel mononuklear (monosit dan makrofag), berasal dari sel asal hemopoetik⁽³⁾. Respon imun pada penyakit periodontal mempunyai makna ganda, disatu pihak bersifat protektif dan di pihak lain bersifat destruktif, jadi walaupun sel L PMN berperan untuk pertahanan primer, sel L PMN juga dapat memproduksi dan mengaktifkan enzim proteolitik seperti kolagenase dan elastase sehingga dapat merusak jaringan sekitarnya secara lokal.

Kelainan fungsi khemotaksis sel L PMN merupakan faktor predisposisi terjadinya penyakit periodontal⁽⁵⁾. Terjadi perubahan fungsi secara sistemik, sehingga migrasi sel L PMN ke sulkus gingiva menjadi lambat disertai dengan terjadinya perubahan bentuk dan penurunan fungsi fagosit. Keadaan ini terlihat pada penderita penyakit sistemik dengan kelainan sel L PMN, yang seringkali menderita periodontitis yang berat.⁽⁶⁾

Penderita dengan kelainan jumlah sel L PMN, sering mengalami baik infeksi oral maupun ekstra oral yang rekuren.

Kelainan fungsi sel L PMN merupakan faktor risiko terjadinya penyakit periodontal⁽⁵⁾.

PERKEMBANGAN SEL L PMN (NEUTROFIL)

Pada orang dewasa normal neutrofil atau sel L PMN ditemukan dalam sumsum tulang, sel L PMN mengalami proses perkembangan dari proliferasi dan sel blast melalui promielosit menjadi sel mielosit. Sel-sel mielosit berubah menjadi sel metamielosit dengan inti multilobuler.

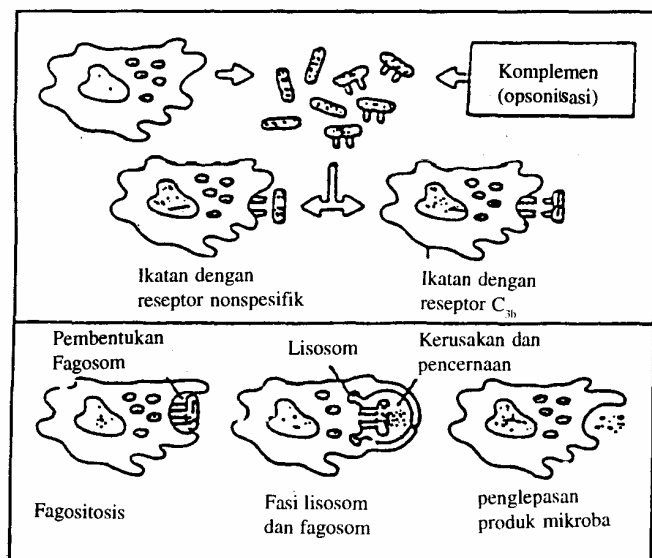
Proses diferensiasi ini membutuhkan waktu selama 14 hari untuk menjadi sel L PMN yang matang⁽⁷⁾. Sel L PMN yang matang akan dikeluarkan dan sumsum tulang ke dalam darah dan bersirkulasi selama 7-19 jam. Sel L PMN kemudian akan bermigrasi ke daerah ekstrasvaskuler seperti jaringan periodonsium. Sel L PMN mempunyai masa hidup yang pendek yaitu sekitar 1-2 hari.

Sel L PMN yang matang mempunyai inti banyak yaitu inti bersegmen 3-5, sitoplasmanya mengandung granul sehingga dikelompokkan sebagai seri granulosit dan leukosit. Granul dalam sitoplasma sel L PMN berisikan enzim hidrolitik. Beberapa granul berisikan pula laktoferin yang bersifat bakterisidal.⁽³⁾

FUNGSI SEL L PMN

Sel L PMN dapat bermigrasi dari jaringan vaskuler dengan sendirinya atau sebagai respons terhadap unsur-unsur kimia tertentu (khemotaksis).^(5,7) Sel L PMN bermigrasi ke jaringan yang mengalami peradangan memulai fungsi fagositosis. Benda yang difagositosis adalah bakteri dan sel jaringan yang mati.^(4,7)

Fagositosis yang efektif pada invasi kuman dini akan dapat mencegah timbulnya penyakit. Antibodi dengan komplemen (C3b) dapat meningkatkan proses fagositosis (opsonisasi). Penghancuran kuman terjadi beberapa tingkat yaitu khemotaksis menangkap, memfagositosis, membunuh dan mencerna kuman.⁽³⁾



Gambar 1. Fagositosis

Destruksi mikroorganisma intraseluler terjadi karena di dalam sel L PMN terdapat bahan antimikroba seperti lisosom, H₂O₂ (Hidrogen peroksida) dan mieloperoksidase. Tingkat akhir fagositosis adalah pencernaan protein, polisakarida, lipid dan asam nukleat di dalam sel oleh enzim lisosom.

SEL L PMN PADA INFLAMASI JARINGAN PERIODONSIUM

Pengamatan pada manusia maupun pada binatang menemukan adanya leukosit pada sulkus gingiva sehat. Leukosit yang dominan adalah sel L PMN (91,2%), sedangkan 8,5% sampai 8,8% adalah sel-sel mononuklear.^(1,6)

Tujuan akhir sel L PMN pada orang sehat sampai saat ini belum diketahui dengan jelas, yang penting hilangnya sel L PMN pada daerah infeksi. Contohnya migrasi sel L PMN ke sulkus gingiva pada penderita gingivitis dan akan meningkat pada periodontitis. Jadi dapat dikatakan bahwa adanya sel L PMN tersebut merupakan suatu hal yang sangat penting dan sistim pertahanan tubuh.⁽⁷⁾

Peran sel L PMN dalam patogenesis penyakit periodontal telah diteliti pada sejumlah pasien. Sel L PMN merupakan tipe sel yang paling dominan di dalam sulkus gusi pada awal dan selama perjalanan penyakit periodontal. Sel L PMN meningkat jumlahnya pada gingivitis sebagai respons dan faktor khemotaksis yang dihasilkan secara langsung oleh mikroorganisme atau secara tidak langsung melalui aktivasi sistim komplemen. Jumlah sel L PMN bervariasi dan tidak sama antara satu individu dengan individu lainnya, dan jumlahnya meningkat bila terjadi gingivitis.⁽⁷⁾

Sel L PMN terutama aktif pada peradangan akut dan merupakan pertahanan pertama.^(1,3,4) Reaksi akut peradangan gingiva, terjadi 2-4 hari setelah bakteri plak berakumulasi dan berkontak dengan epitel gingiva. Radang akut merupakan reaksi awal dari kerusakan jaringan. Pada reaksi awal gingivitis, sel L PMN bermigrasi meninggalkan kapiler, selanjutnya sel L PMN

meningkat jumlahnya dalam jaringan ikat *junctional epithelium* dan sulkus gingiva.^(1,7) Pada tahap kedua, terlihat infiltrat leukosit dalam jaringan ikat di bawah *junctional epithelium*.

Pada inflamasi akut, sel L PMN dalam sirkulasi meningkat dengan segera dan 5000/ul sampai 30000/ul. Peningkatan tersebut disebabkan oleh migrasi sel L PMN ke sirkulasi yang berasal dari sumsum tulang dan menempel sementara pada marginal intravaskuler.

MOBILISASI SEL L PMN

Dari semua sel L PMN dalam darah, 45% ada dalam sirkulasi dan 55% pada marginal. Atas pengaruh IL-1, TNF α dan endotoksin, L PMN dari sumsum tulang ditarik dan bergerak ke sirkulasi. Migrasi sel L PMN dan sumsum tulang ditingkatkan oleh sitokin yang diproduksi oleh berbagai sel inflamasi (monosit, makrofag, limfosit dan sel endotel) dan sel non inflamasi. Sitokin yang berperan pada peningkatan migrasi sel L PMN dari sumsum tulang adalah TNF α dan IL-1. Sel L PMN bergerak cepat dan sudah berada di tempat infleksi dalam 2-4 jam, sedang monosit bergerak lebih lambat dalam waktu 7-8 jam.⁽³⁾

SEL ENDOTEL (SE) DAN MOLEKUL ADHESI (MA)

Pada keadaan normal endotel merupakan permukaan yang tidak lengket sehingga dapat mencegah koagulasi, adhesi sel dan kebocoran cairan rongga intravaskuler. SE berperan dalam pengaturan tonus vaskuler dan perfusi jaringan melalui penglepasan komponen vasodilator dan vasokonstriktor.

Bila sel endotel rusak, sifat antikoagulasi akan hilang dan menimbulkan agregasi trombosit dan sel L PMN.⁽³⁾ SE dipengaruhi oleh TNF α , IL-1 dan endotoksin sehingga SE berpartisipasi aktif dalam respons inflamasi terutama dalam ekspresi molekul adhesi. Dalam fungsinya, sel L PMN memerlukan kontak dengan sel lain atau matriks ekstraseluler melalui molekul adhesi. Molekul adhesi yang penting adalah integrin (B 1-3), golongan Immunoglobulin (ICAM-1,2 dan V CAM-1) dan selektin (E,P,L).⁽³⁾ MA diperlukan dalam berbagai keadaan seperti maturasi leukosit dalam jaringan limfoid dan adhesi leukosit dengan matriks subendotel.⁽³⁾

Pada keadaan normal, leukosit hanya sedikit melekat pada SE, tetapi oleh rangsangan inflamasi, adhesi antara L PMN dan SE sangat meningkat. Ikatan L PMN dan SE mula-mula terjadi oleh ekspresi L-selektin pada permukaan sel L PMN, P-selektin dan E-selektin pada permukaan SE, dengan reseptornya berupa hidrat arang. Interaksi ini menyebabkan marginasi sel L PMN sepanjang dinding vaskuler di tempat inflamasi.⁽³⁾

Inflamasi akut disertai dengan penglepasan mediator yang meningkatkan MA, baik pada sel inflamasi (sel L PMN, monosit) maupun pada SE. Hal ini meningkatkan adhesi dan sedikit perubahan aliran darah dan marginasi, kemudian sel L PMN bermigrasi ke pusat inflamasi.⁽³⁾

Penglepasan kemoatraktan meningkatkan ekspresi dari B2-integrin pada permukaan sel L PMN sehingga terjadi perluasan adhesi sepanjang dinding vaskuler. Interaksi antara B2-Integrin dan matriks protein ekstraseluler (kolagen, fibronectin, laminin) berperan dalam khemotaksis sel L PMN.⁽³⁾

E-selektin pada keadaan normal tidak ditemukan pada SE, SE yang merangsang endotoksin bakteri. IL-1 dan TNF- α meningkatkan ekspresi permukaan dan melepas peptid dengan BM rendah (IL-8) dengan sifat khemotaksis untuk sel L PMN. IL-8 juga mengaktifkan sel L PMN di tempat infeksi bakteri.⁽³⁾

KEJADIAN EKSTRAVASKULER

Secara fisis, gerakan sel dibantu oleh ikatan membran plasma dengan matriks ekstrasvaskuler melalui reseptor spesifik. Leukosit mengikat mediator inflamasi melalui reseptor permukaan. Faktor khemotaksis dapat berasal dari plasma atau sel dan di antaranya termasuk produk aktivasi komplemen, metabolit asam arakidonat dan bahan dengan berat molekul rendah yang berasal dari bakteri.

Khemoatraktan kadar rendah menunjukkan adanya respon khemotaksis, sedang kadar tinggi menimbulkan degranulasi dan meningkatnya metabolisme fosfolipid dan pelepasan granula protein, dan produk oksigen reaktif⁽³⁾.

Bila sel L PMN kontak dengan bakteri terjadi proses fagositosis. Setelah terjadi kontak antara membran plasma dan permukaan sasaran, dilepaskan granula lisosom dari produk oksigen reaktif yang menimbulkan kerusakan jaringan.⁽³⁾ Bila terjadi perubahan migrasi sel L PMN maka akan mempengaruhi efek protektif fagositosis.^(3,4)

INFLAMASI KRONIK

Inflamasi kronik menyusul respon akut terjadi masuknya monosit, eosinofil dan simfosit ke dalam jaringan. Bila keadaan menjadi terkontrol, sel L PMN tidak dikerahkan lagi dan berdegenerasi. Selanjutnya dikerahkan sel mononuklear, yang menimbulkan gambaran patologik dan inflamasi kronik.³ Gingivitis kronis akan berkembang setelah beberapa minggu terjadi akumulasi plak.⁷

Pada inflamasi kronik, makrofag memfagosit debris seluler dan bahan-bahan yang belum disingkirkan oleh sel L PMN. Hasil akhir dapat berupa struktur jaringan yang normal kembali atau fibrosis dalam struktur dan fungsi yang berubah.³

KLASIFIKASI PENYAKIT PERIODONTAL

Penyakit periodontal diklasifikasikan sebagai berikut⁽⁹⁾ :

1. Penyakit gingival
 - a. Gingivitis
 - Gingivitis non spesifik
 - ANUG
 - b. Manifestasi dari penyakit sistemik dan ketidakseimbangan hormonal. Contoh:
 - Desquamative gingivitis
 - Primary herpetic gingivostomatitis
 - Pregnancy gingivitis
 - Diabetes mellitus
 - c. Pengaruh obat terhadap inflamasi gingiva. Contoh : Hiperptasia karena obat fenitoin.
2. Keadaan-keadaan mukogingiva. Contoh : Resesi gingiva
3. Periodontitis
 - a. Adult periodontitis
 - Periodontitis ringan

- Periodontitis sedang
 - Periodontitis berat
 - Refractory periodontitis
 - Rapidly progressive periodontitis
- b. Juvenile Periodontitis (JP)
 - Prepubertal periodontitis
 - Generalized juvenile periodontitis (GJP)
 - Localized juvenile periodontitis (UP)
 - c. Abses periodontal
4. Ketahanan yang berhubungan dengan okulasi
 5. Keadaan-keadaan infeksi, trauma

Berdasarkan klinis, bakteri, *host*, dan faktor lingkungan beberapa penyakit periodontal tersebut yang termasuk bentuk agresif. yaitu *localized juvenile periodontitis*, *generalized juvenile periodontitis*, *generalized juvenile periodontitis*, *prepubertal periodontitis*, *rapidly progressive periodontitis* dan *refractory periodontitis*.

KELAINAN KHEMOTAKSIS SEL L PMN PADA PENYAKIT PERIODONTAL

Respon *host* mempunyai peran penting dalam patogenesis penyakit periodontal (lihat lampiran .1). Pada penyakit periodontal sel L PMN ini memerankan baik peran proteksi maupun destruksi. Sifat proteksi terhadap infeksi periodontal didukung oleh berbagai penelitian mengenai periodontitis juvenil lokalisata maupun periodontitis yang progresif⁽⁷⁾. Pada penderita periodontitis juvenil lokalisata telah terbukti adanya kelainan sel L PMN, demikian pula pada penderita periodontitis yang progresif.

Berdasarkan hasil penelitian, aktivitas fagositosis sel L PMN pada penderita periodontitis juvenil lokalisata (LJP), *post-juvenile periodontitis* (PJP) dan *rapidly progressive periodontitis* (RPP) menurun secara bermakna dibanding dengan sel L PMN dan *adult periodontitis* (AP) dan pasien sehat.⁽⁵⁾

Beberapa penelitian mengenai LJP mendapatkan kelainan khemotaksis interistik dari sel L PMN yaitu pada khemotaksis peptida N-formylmethionyl leucyl phenylalanine (FMLP) dan C5A. Telah terbukti bahwa aktivitas fagosit sel L PMN pada pasien LJP dan RPP lebih rendah dibandingkan dengan aktivitas fagosit sel L PMN pada penderita *adult periodontitis*.⁽⁵⁾

Pada penderita UP ditemukan adanya cacat bawaan membran glikoprotein sel L PMN yang menyebabkan perubahan atau hambatan pada khemotaksis sel L PMN terhadap bakteri subgingival yang menyebabkan bakteri menjadi virulen.⁽¹⁾ Sel L PMN dalam pembuluh darah perifer penderita RPP terdapat peningkatan β -glucuronidase, yang tidak disebabkan oleh proses penyakit periodontal.⁽¹⁰⁾

Hubungan antara kelainan khemotaksis sel L PMN dengan penyakit periodontal yang parah sering ditemukan pada penderita PJP. Namun hubungan mekanisme patologik kelainan sel L PMN dengan terjadinya periodontitis yang parah sampai sekarang ini belum diketahui.⁽⁶⁾

Secara klinis penderita LiP ditemukan sedikit peradangan gingival, plak supragingival sedikit, gigi yang mengalami resorpsi tulang alveolar M1 dan I. Kelainan ini lebih banyak terjadi pada perempuan berumur 12-20 tahun.

Pada penderita GJP, keadaan klinis yang ditemukan sama dengan UP, hanya kerusakan tulang alveolar pada GJP lebih menyeluruh. Sedangkan pada penderita RPP umumnya mempunyai riwayat LJP, secara klinis sama seperti *adult periodontitis* tetapi terjadi pada umur lebih muda. RPP biasanya terjadi pada umur post pubertas sampai dengan usia 35 tahun.

Penderita-penderita dengan kelainan jumlah sel L PMN yang parah seringkali mengalami baik infeksi oral maupun infeksi ekstraoral yang rekuren, sedangkan pasien periodontitis juvenil lokalisata atau periodontitis progresif yang ditandai oleh periodontitis berat tidak menampakkan adanya infeksi ekstraoral.⁽⁷⁾ Penelitian-penelitian ini menunjukkan bahwa jaringan periodontal merupakan sistem organ yang pertama terganggu bila fungsi sel L PMN menurun.⁽⁷⁾

Sel L PMN telah terbukti merupakan sel pertahanan tubuh utama untuk mencegah penyakit periodontal, dan kelainan fungsi khemotaksis sel L PMN merupakan faktor risiko untuk terjadinya penyakit periodontal.⁽⁸⁾ Penderita penyakit sistemik dengan kelainan khemotaksis sel L PMN seringkali mendenita periodontitis berat (lihat lampiran 2).

ANUG merupakan penyakit yang terjadinya cepat dengan tanda-tanda klinis yang khas yaitu sakit, nekrotik, ulseratif pada gingiva. Pada tingkat lanjut lesi nekrotik ulseratif meluas sampai *attached gingiva* dan mukosa alveolar, penderita ANUG kadang-kadang mempunyai riwayat kurang tidur, pola makan buruk, dan plak buruk.⁽⁹⁾

Stress merupakan faktor risiko terjadinya penyakit periodontal seperti ANUG, karena secara tidak langsung mengubah perilaku yang menghasilkan *oral hygiene* yang buruk. Stres dapat juga secara langsung menekan daya tahan tubuh melalui immunomodulator seperti adenokortikosteroid dan bombastin yang diproduksi selama stres.⁽⁸⁾

Periodontitis prepubertas merupakan bentuk penyakit yang jarang, biasanya terjadi selama atau setelah erupsi gigi susu. Faktor penyebabnya, selain bakteri juga disebabkan faktor irunologi, sebagai kelainan genetik. Pada wanita lebih sering terjadi dan pada laki-laki.

Keadaan klinis periodontitis prepubertas yaitu warna gingiva sangat merah, sering disertai proliferasi dan bentuk celah pada gingiva, resorpsi tulang alveolar yang sangat cepat dan terdapat resorpsi akar pada beberapa gigi susu.⁽⁹⁾

Refractory periodontitis, penyakit yang tidak berespon terhadap pengobatan konvensional. Kerusakan jaringan peridonsium menjadi secara terus menerus.

RINGKASAN

Mikroorganisme plak dan produknya merupakan penyebab terjadinya gingivitis dan dapat berkembang menjadi periodontitis. Akumulasi plak dapat menimbulkan respon imun pada jaringan periodontium, yang sama dengan respon imun pada jaringan tubuh yang lain.

Sel L PMN berperan penting dalam pertahanan jaringan periodonsium dalam melawan mikroorganisme yang masuk. Walaupun sel L PMN berperan untuk pertahanan primer, sel L PMN juga dapat memproduksi enzim proteolitik yang dapat

merusak jaringan sekitarnya.

Sel L PMN dijumpai pada semua lesi radang khususnya radang akut dan akan meningkat jumlahnya. Sel L PMN bermigrasi ke jaringan yang mengalami peradangan.

Kelainan fungsi khemotaksis sel U PMN merupakan faktor predisposisi terhadap terjadinya penyakit periodontal.⁽⁵⁾ Terjadinya perubahan fungsi secara sistemik, sehingga migrasi sel U PMN ke sulkus gingiva menjadi lambat disertai dengan terjadinya perubahan bentuk dan penurunan fungsi fagosit.

KEPUSTAKAAN

- Carranza F A. Glickman's Clinical Periodontology. 7th ed. Philadelphia: WB. Saunders, 1990 91-97.
- Ganong W F. Fisiologi Kedokteran. Ed 14, Alih Bahasa: Adrianto EGC, 1995 486-88.
- Baratawidjaja K.G Imunologi Dasar. Ed Ketiga. Fakultas Kodeokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 1996 ; 219-229.
- Subowa. Imunologi Dasar. Bandung, 1986. 47 139-42
- Hart IC, Shapira L. Van Dyke TE. Neutrophil Defects as Risk Factors for Periodontal Diseases, J. Periodontal 1994 65 : 521-29.
- Sing S. In Vivo Crevicular Leucocyte Response in Humans to a Chemotactic Challenge, J. Periodontal. 1984 1-4.
- Genco R Y, Goldman H M, Cohen D W. Contemporary Periodontic. CV. Mosby Co, 1990 203-18.
- Sigusch B. In Vitro Phagocytes in Various Form of Periodontitis. J. Periodontal 1992 63 : 496-501.
- Nisengard R J, Newman M G. Oral Microbiology and Immunology. 2nd, WB. Saunders Co. 1994 ; 364-72.
- Pippin D J, Cobb CM, Feil P. Increased Intracellular levels of Lysosomal b glucuronidase in Peripheral Blood PMN from Humans with Rapidly Progressive Periodontitis. J. Periodont Res 1995 30 : 42-50.
- Agarwal S, Suzuki J B, Ricelli A E. Role of Cytokines in the Modulation of Neutrophil Chemotaxis in Localized Juvenile Periodontitis. J. Periodont Res 1994 29 : 127-37.
- Altam L C, Baker C, Fleckman F, Luchtel D, Oda D. Neutrophil-mediated Damage to Human Gingival Epithelial Cells. J. Periodont Res 1992 ; 27 70-9.

LAMPIRAN 1. Respon Imun pada Penyakit Periodontal

Penyakit	Ditemukan
1. ANUG	- Kerusakan khemotaktik PMN - Peningkatan titer Ab pada <i>prevotella intermedia</i> dan <i>spirochetes</i>
2. Adult periodontitis	- Peningkatan titer Ab pada P. gingivalis dan periodontopathogen yang lain. Terjadi imun kompleks dalam jaringan - Hipersensitif imediat terhadap bakteri gingival
3. Juvenile periodontitis	
LJP	- Kelainan khemotaktik PMN dan penurunan fagositosis A. <i>actinomyces</i>
GJP	- Kelainan khemotaktik PMN dan penurunan fagositosis - Peningkatan kadar Ab pada

4. Prepubertal	Kelainan khemotaktik PMN dan monosit
5. Rapid Periodontitis	Penekanan atau peningkatan khemotaksis PMN atau monosit Peningkatan kadar Ab pada bakteri gram negatif
6. Refractory periodontitis	Pengurangan khemotaksis PMN

LAMPIRAN 2. Kelainan PMN hubungannya dengan penyakit periodontal

Diabetes Mellitus Papillon - Levevre Syndrome Dawn's Syndrome Chediak - Higashi Syndrome Drug - induced agranulocytosis Cyclic neutropenia

Sumber : Nisengard R J. Newman MG., *Oral Microbiology and Immunology*, 1994

Sumber : Nisengard R J. Newman MG., *Oral Microbiology and Immunology*, 1994

