

Mekanisme Re-epitelisasi Luka Soket Pasca Pencabutan Gigi

(*Re-epithelialization Mechanism of Post Tooth Extraction Socket*)

Maqdisi Firdaus Ali¹, Amandia Dewi Permana Shita², Nuzulul Hikmah²

¹ Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

² Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Korespondensi: Maqdisi Firdaus Ali. Email: maqdisifirda@yahoo.com

ABSTRACT

Tooth extraction is one of the most frequent treatments performed by dentists. The negative impact of tooth extraction is the destruction of periodontal tissue and blood vessels surrounding the teeth. It can trigger the body's response for wound healing process. One of the important stages in the wound healing process is re-epithelialization. It is one of the parameters to measure the wound healing accomplishment. Epithelial function Presents as the first barrier to protect the body from the environment. Therefore, re-epithelialization after injury becomes an important process for restoring barrier function, which is keratinocytes play an important role in this process. Keratinocytes, other cytokines and growth factor move towards the wound area to do the repair process so that new epithelial is formed. By studying components and factors involved in re-epithelialization is expected to know more about the mechanisms of wound re-epithelialization after tooth extraction.

Keywords: Tooth extraction, wound healing, epithelialization, keratinocytes.

Pendahuluan

Pencabutan gigi merupakan salah satu tindakan yang sering dilakukan oleh dokter gigi.¹ Pencabutan gigi adalah proses pengeluaran gigi dari soket tulang alveolar.² Pada dasarnya pencabutan gigi dapat menimbulkan trauma pada jaringan di sekitarnya. Akibat dari pencabutan gigi ini adalah rusaknya jaringan periodontal dan pembuluh darah di sekitar gigi yang memicu respon tubuh sehingga menyebabkan terjadinya proses penyembuhan luka.³

Proses penyembuhan luka dapat dikelompokkan menjadi tiga fase yang berbeda, yaitu inflamasi, proliferasi dan remodeling. Pada fase proliferasi, terjadi epitelisasi atau proses pembentukan epitel. Epitelisasi merupakan salah satu parameter keberhasilan penyembuhan luka.⁴ Epitelisasi sangat penting terkait dengan fungsi epitel yang membentuk barrier

pertama antara tubuh dan lingkungan serta melindungi host dari kerusakan fisik, kimia dan mikroba. Epitel juga mengatur fungsi dan integritas dari jaringan ikat yang mendasarinya. Oleh karena itu, re-epitelisasi setelah trauma atau luka menjadi proses yang penting untuk mengembalikan fungsi *barrier*.⁵ Ketika proses epitelisasi tidak terjadi, luka tidak dapat dianggap sembuh.⁶ Artikel ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme re-epitelisasi pada luka soket pasca pencabutan gigi.

Telaah Pustaka

Proses Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi

Segera setelah pencabutan gigi terjadi perdarahan pada soket gigi dan diikuti oleh terbentuknya bekuan darah. Jaringan fibrin yang terbentuk secara perlahan menutup pembuluh darah yang rusak diikuti terjadinya vasodilatasi yang kemudian terjadi migrasi leukosit dan

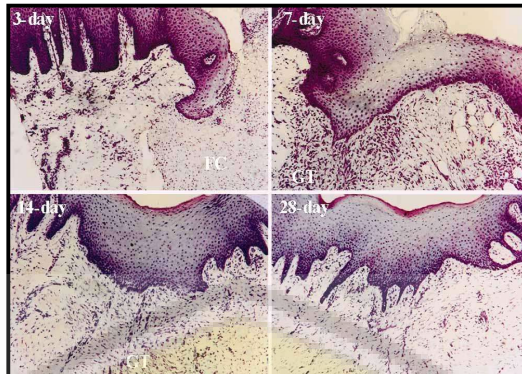
pembentukan lapisan fibrin. Pada hari yang samaterjadi proses inflamasi, neutrofil migrasi ke daerah luka dan memfagosit jaringan nekrotik.⁷

Proses proliferasi epitel pada permukaan bekuan darah akan terjadi pada hari ketiga pasca pencabutan gigi, selain itu terjadi pula proliferasi fibroblas yang berasal dari dinding tulang alveolar dan menyebarkan masuk ke dalam bekuan darah. Proliferasi fibroblas merupakan hasil mediator kimia dari makrofag atau yang disebut jaringan granulasi.⁸ Pada hari ketujuh, epitel akan tumbuh menutupi permukaan soket gigi, diikuti penurunan jumlah sel radang dan disertai peningkatan jaringan ikat. Pada bekuan darah terdapat benang-benang fibrin yang dicerna oleh enzim jaringan dan perbaikan awal jaringan telah selesai. Pada hari ke-10 sampai ke-15, tepian soket gigi mulai terbentuk osteoid dan *immature bone*. Osteoklas akan terakumulasi sepanjang *alveolar bone crest* dan mengatur tahap resorpsi *crest* yang aktif. Pada saat tersebut dimulai pembentukan osteoid dan jaringan tulang primer dari dasar soket menuju ke permukaan koronal luka, dan dari tepian soket menuju ke tengah soket. Osteoid akan memanjang dari bekuan darah ke alveolar dan resorpsi osteoklas akan terjadi pada margin kortikal soket alveolar. Fase remodeling tulang dengan deposisi dan resorpsi berlangsung selama beberapa minggu hingga tahun.^{9,10}

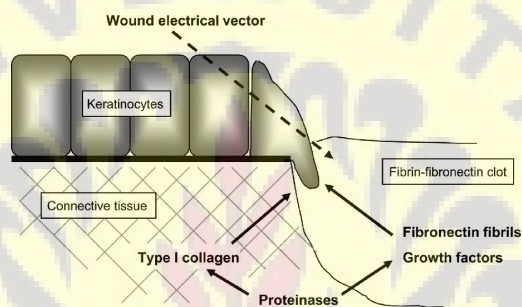
Re-epitelisasi

Setelah epitel rusak karena luka pada jaringan, Proses pembentukan epitel harus terjadi secepat mungkin agar bisa

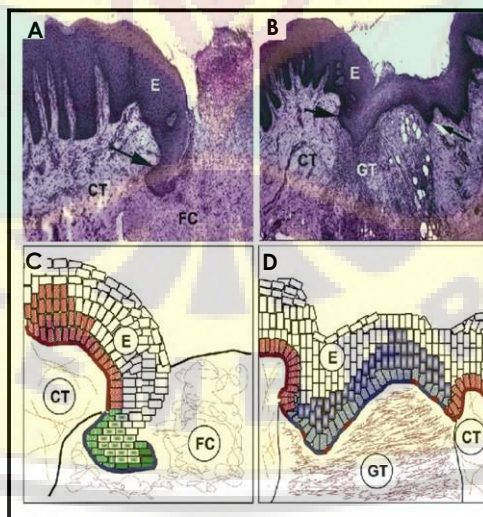
membangun kembali integritas jaringan. Keratinosit mulai bergerak ke daerah luka sekitar 24 jam setelah terjadinya perlukaan.¹⁰ Sel epitel melepaskan perlekatan dengan hemidesmosomalnya dan melepaskan diri dari membran basal, kemudian bergerak cepat menuju daerah luka. Kemudian, saat proses re-epitelisasi, proliferasi keratinosit pada tepi epitel menjadi lebih penting. Masih belum jelas sel mana pada epitel yang pertama kali menuju daerah luka. Ada beberapa bukti bahwa keratinosit suprabasal adalah sel migrasi pertama yang meluncur di atas keratinosit basal. Migrasi sel epitel pada matriks jaringan ikat yang terbuka di bawah bekuan fibrin-fibronectin telah umum dijelaskan. Pada luka gingiva kecil (Gambar 1), keratinosit memotong jalan mereka secara langsung melalui bekuan dan mungkin tidak berinteraksi dengan matriks jaringan ikat sama sekali. Migrasi keratinosit sangat fagositosis, memungkinkan mereka untuk menembus sisa jaringan atau bekuan. Migrasi sel harus dapat memfokuskan proteolysis ke tepi epitel. Hal ini dapat dilakukan dengan aktivasi enzim proteolitik pada lokasi spesifik di membran sel. Telah ditemukan bahwa aktivator-aktivator plasminogen jenis urokinase dapat dikaitkan dengan integrin. Ini adalah contoh bagaimana sel dapat memfokuskan fibrinolysis oleh plasmin dan mempromosikan migrasi selanjutnya oleh integrin. Integrin memainkan peran penting dalam pembentukan epitelisasi dan pembentukan granulasi selama penyembuhan luka melalui fungsinya dalam adhesi dan pensinyalan sel.¹⁰



Gambar 1. Tahapan penyembuhan luka gingiva¹⁰
 FC: bekuan fibrin; GT: jaringan granulasi.



Gambar 2. Skema faktor yang berkontribusi terhadap inisiasi dari keratinosit yang bermigrasi setelah terjadinya perlukaan.⁵



Gambar 3. Gambaran Histologi Mukosa Gingiva Manusia yang Terluka⁵

Pengecatan hematoxylin-eosin (A, B) dan skematis (C, D); integrin, proteinase dan pola ekspresi molekul matriks ekstraseluler. Luka pada hari ketiga (luka awal; A, C) dan luka pada hari ketujuh (bagian epitel yang bermigrasi baru bergabung, B, D). E, epitel; CT, jaringan ikat; FC, bekuan fibrin; GT. Panah menandai margin luka. Sel merah, keratinosit yang berproliferasi pada tepi luka; sel biru, keratinosit pada luka yang aktif.

Pembahasan

Mekanisme re-epitelisasi pada luka soket pasca pencabutan gigi diawali dengan terbentuknya bekuan pada daerah perdarahan. Proliferasi epitel terjadi pada permukaan bekuan darah tersebut. Pada proses epitelisasi, keratinosit memegang peranan penting. Sesaat setelah pelukaan, keratinosit bergerak menuju daerah luka untuk kemudian berproliferasi dan berdiferensiasi.

Epitel dipisahkan dari jaringan ikat oleh membran basalis. Keratinosit dari lapisan basal melekat melalui hemidesmosom. Dalam epitel, keratinosit membentuk lembaran dengan menghubungkan ke sel yang berdekatan melalui adhesi dari sel-sel khusus, termasuk desmosom, *adherens junction* dan *gap junction*. Selama homeostasis jaringan, sel anak dari proliferasi sel-sel basal yang terlepas dari membran basal secara perlahan didorong ke lapisan luar epitel dan berdiferensiasi secara bertahap sampai mereka menjadi anuklasi dan rata. Proses ini dikontrol ketat dan sangat penting untuk menjaga integritas epitel dan fungsi *barrier* yang tepat selama homeostasis jaringan. Sebagian besar sel-sel induk epitel tampak berada di lapisan sel basal.⁵

Penyembuhan luka melibatkan ekspresi terkoordinasi dari beberapa matriks ekstraseluler baru, reseptor (integrin) dan proteinase, yang membelah molekul matriks untuk membuka domain aktif secara fungsional dalam molekul dan melepaskan *matrix-bound growth factors*. Kontak dari integrin keratinosit dengan molekul *pro-migratory wound matrix*, pengikatan sitokin motogenik dan factor pertumbuhan ke reseptor pada permukaan sel dari keratinosit tepi luka, secara kolaboratif

meningkatkan penutupan luka. Selain itu, hilangnya sel yang berdekatan, gangguan kontak sel-sel oleh penurunan konsentrasi Ca^{2+} ekstraseluler dan perubahan dalam medan listrik intra-epitel berkontribusi pada proses re-epitelisasi (Gambar 2).⁵

Setelah aktivasi, keratinosit melepaskan perlekatan hemidesmosomal mereka dengan membran basal, dan hubungan antara desmosomal lateral dan keratinosit pada tepi luka juga menurun. Beberapa hubungan antar sel-sel desmosomal diperlukan untuk re-epitelisasi. Komunikasi antara keratinosit yang berdekatan dengan luka melalui *gap junction* juga berkurang melalui peningkatan fosforilasi connexin43, protein struktural utama epitel *gap junction*. Penurunan dari connexin43 di tepi luka menjadi prasyarat untuk mobilisasi keratinosit selama penyembuhan luka. Morfologi keratinosit berubah dari keratinosit basal terpolarisasi menjadi rata dan memanjang. Panjang *rich-actin lamellipodia* yang meluas ke dasar luka diamati pada migrasi keratinosit dalam matriks sementara. Ekstensi lamellipodia ini membutuhkan aktivitas intraseluler molekul sinyal Rac1 GTPase dan glikogen sintase kinase-3. Banyak sitokin, termasuk *keratinocyte growth factor* (KGF), *epidermal growth factor* (EGF) dan *insulin-like growth factor* (IGF), yang meningkatkan migrasi keratinosit yang dapat menyebabkan perubahan dalam organisasi sitoskeleton dan bentuk sel.⁵

Perubahan morfologi disebabkan oleh aktivasi keratinosit awal terjadi dalam beberapa jam setelah perlukaan dan menyebabkan migrasi keratinosit. Studi histologis menunjukkan bahwa keratinosit mulai bermigrasi dari tepi luka dengan matriks sementara selama 24 jam pertama, memulai

epitelisasi dari daerah luka yang rusak. Pada kulit, *stem cells* epidermis yang berada di folikel rambut, kelenjar sebaceous dan kelenjar keringat juga ditarik ke daerah sel-sel yang bermigrasi. Meskipun sebagian besar dari sel-sel ini berumur pendek dan tersingkir dari epidermis selama beberapa minggu, namun beberapa bertahan dalam jangka panjang. Karena mukosa mulut tidak memiliki folikel rambut dan kelenjar keringat, sumber utama untuk keratinosit luka terletak paling mungkin di lapisan basal epitel mukosa mulut. Setelah migrasi keratinosit berjalan dengan baik, keratinosit basal yang berdekatan dengan bagian depan epitel yang bermigrasi mulai berproliferasi 48-72 jam setelah perlukaan, menyebabkan migrasi lebih lanjut, sel-sel yang tidak berproliferasi pada luka (Gambar 3). Beberapa sel yang berasal dari sumsum tulang mungkin terdapat di daerah luka sebagai keratinosit yang memperkuat untuk membantu re-epitelisasi, meskipun mereka mungkin tidak memainkan peran penting dalam proses.⁵

Ada beberapa mekanisme berbeda dari migrasi keratinosit selama re-epitelisasi yang telah diusulkan. Pada mekanisme pertama, keratinosit basal bermigrasi pada matriks luka dan secara aktif menarik sepanjang lapisan sel suprabasal. Pada mekanisme kedua, sel-sel epitel di belakang margin luka juga aktif bergerak bersama-sama dengan sel-sel yang terletak di margin luka. Bukti untuk mekanisme ketiga (yang disebut Model lompatan-katak), di mana sel-sel di margin luka pada kenyataannya tidak bermigrasi, tetapi keratinosit suprabasal melompati keratinosit basal dan melampirkan ke matriks luka membentuk bagian baru, berasal dari organotypic penyembuhan

luka. Mekanisme ini juga melibatkan migrasi intra-epitel.⁵

Setelah bagian epitel yang bermigrasi telah bergabung dan permukaan luka tertutup, migrasi epitel berhenti karena adanya kontak inhibisi, dan epitel berlapis baru dengan membran basal yang mendasarinya telah kembali dari margin luka. Pada luka gingiva kecil, nukleasi membran basal tampaknya terjadi di beberapa daerah pada saat yang sama. Kedua keratinosit dan sel-sel jaringan ikat berkontribusi pada regenerasi membran basal, dan proses ini membutuhkan CXC *chemokine signaling*. Bersamaan dengan regenerasi membran basal, keratinosit mulai berdiferensiasi secara normal dan terbentuk perlekatan hemidesmosomal baru untuk lamina basal. Deposisi jaringan granulasi dan *remodeling* masih akan terus berlanjut setelah re-epitelisasi selesai.⁵

Kesimpulan

Proses penyembuhan luka secara umum dikelompokkan menjadi tiga fase, yaitu inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Mekanisme re-epitelisasi pada luka soket pasca pencabutan gigi diawali dengan terbentuknya bekuan darah, proliferasi epitel (keratinosit), dan remodeling jaringan yang terlibat.

DaftarPustaka

1. Adeyemo WL, Ladeinde AL, dan Ogunlewe MO. Clinical evaluation of post-extraction site wound healing. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2006; 7(3): 40-9.
2. Pedlar J dan Frame J. *Extraction of teeth in oral and maxillofacial surgery-an objective based textbook*. Edisi II. London: Churchill Livingstone; 2007.
3. Ardhiyanto HB. Proses penyembuhan luka post

- ekstraksi gigi. *Stomatognati*. 2007;4(2): 60-65.
4. Jati G. Pengaruh aplikasi gel ekstrak membran kulit telur ayam 10% terhadap ketebalan epitel pada proses penyembuhan luka gingiva (Kajian pada Rattus norwegicus). Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gajah Mada; 2014.
 5. Larjava H. Oral wound healing: cell biology and clinical management. UK: Wiley-Blackwell; 2012.
 6. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, Patel SB, Khalid L, Isseroff RR, dan Canic MT. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *advances in wound care*. 2014;3(7): 445-464.
 7. Miloro M. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery. Edisi II. Bc Decker Inc. London; 2004. p.3-5.
 8. Topazian RG, Goldberg, MH, Hupp JR. Oral and maxillofacial infections. Elsevier Health Sciences; 2002.
 9. Wray D, Stenhouse D, Lee D, Clark AJE. Textbook of general and oral surgery. Elsevier; 2003.
 10. Hakkinen L, Uitto VJ, Larjava H. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontol* 2000. 2000; 24:127-52.

