
POTENSI TERKINI PERIODONTAL LIGAMEN *STEM CELL* SEBAGAI TERAPI REGENERATIF PERIODONSIMUM: TINJAUAN PUSTAKA

Gustivanny Dwipa A*, Sri Oktawati**

*Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi
**Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin, Makassar

KATA KUNCI

Periodontal Ligamen,
Regenerasi Periodontal,
Stem Cell

ABSTRAK

Pendahuluan: Terapi regeneratif periodonsium bertujuan untuk meregenerasi jaringan periodontal yang rusak. Terapi regeneratif berbasis stem sel merupakan salah satu terapi yang efektif untuk regenerasi jaringan periodontal. *Periodontal Ligament Stem Cells* (PDLSCs) adalah sejenis stem sel somatik yang menunjukkan potensi untuk berdiferensiasi menjadi beberapa tipe sel dan melakukan pembaharuan diri yang kuat. Oleh karena itu, PDLSCs dianggap sebagai populasi sel induk yang sangat menjanjikan untuk terapi regeneratif di periodonsium. Untuk itu perlu diketahui tentang potensi penggunaan PDLSCs sebagai terapi regeneratif periodonsium. **Tinjauan Pustaka:** Penanda Periodontal Ligamen Stem Sel yaitu STRO-1. Marker STRO-1 merupakan prekursor osteogenik pembentuk koloni yang dapat diisolasi dari sumsum tulang. Marker STRO-1 berpotensi sebagai fenotipe adiposit, kondrosit, dan osteosit. Penanda ekspresi STRO-1 dari permukaan ligamen periodontal menunjukkan bahwa sel ligamen periodontal memiliki prekursor osteogenik yang dapat berdiferensiasi menjadi osteoblas. Potensi diferensiasi multilineage PDLSCs termasuk potensi adipogenik, kondrogenik, dan osteogenik dari PDLSCs ini menjadikannya sumber sel yang menjanjikan untuk terapi periodontal regeneratif berbasis sel. **Simpulan:** Kemampuan PDLSCs dalam pembaharuan diri, multipotensi, dan imunomodulator sel induk, memberikan hasil yang memuaskan dalam perawatan defek periodontal.

KATA KUNCI

*Periodontal Ligament,
Periodontal
Regeneration, Stem cell*

ABSTRAK

Introduction: Regenerative therapies for periodontium aims to regenerate damaged periodontal tissue. Stem cell-based regenerative therapy may represent an effective therapeutic tool for periodontal regeneration. *Periodontal ligament stem cells* (PDLSCs) is a type of somatic stem cell that shows the potential to differentiate into several cell types and perform strong self-renewal. Therefore, PDLSCs are considered as a highly promising stem cell population for regenerative therapy in periodontium and need further knowledge regarding to the potential of using PDLSCs as a regenerative periodontium therapy. **Literature Review:** The periodontal ligament is a marker for stem cell, which is STRO-1. The STRO-1 marker is a colony-forming osteogenic precursor that can be isolated from bone marrow. The STRO-1 marker has the potential to be a phenotype of adipocytes, chondrocytes, and osteocytes. Markers of expression of STRO-1 from the surface of the periodontal ligament show that periodontal ligament cells have osteogenic precursors that can differentiate into osteoblasts. The potential multilineage differentiation of PDLSC including the

adipogenic, chondrogenic, and osteogenic potential of PDLSC makes a promising cell source for cell-based regenerative periodontal therapy.
Conclusion: *The ability of PDLSCs in self renewal, multipotency, and stem cell immunomodulators, provides satisfactory results in the treatment of periodontal defects.*

PENDAHULUAN

Periodontitis merupakan salah satu penyakit patologis yang mempengaruhi integritas sistem periodontal. Periodontitis secara konsisten dapat merusak jaringan yang mendukung gigi dan menyebabkan kehilangan gigi jika dibiarkan tidak dirawat. Oleh karena itu, terapi periodontal yang efektif dan aman merupakan kebutuhan kesehatan yang mendesak di seluruh dunia.^{1,2} Tujuan dari terapi periodontal adalah untuk meregenerasi beberapa jaringan periodontal yang rusak, meliputi tulang alveolar, sementum, dan ligamen periodontal (PDL).^{3,4} Beberapa tahun belakangan ini banyak penelitian tentang regenerasi jaringan periodontal, teknologi tersebut dikenal dengan istilah *tissue engineering* yang melibatkan morfogenesis jaringan baru dengan kesesuaian sel dan biologi molekuler terhadap perbaikan dan regenerasi periodonsium.⁵ *Tissue engineering* merupakan bidang ilmiah yang fokus mengembalikan organ yang rusak ke bentuk dan fungsi aslinya melalui kombinasi sel, sinyal biologis, dan *cell seeded scaffolds*.^{5,6,7} Stem sel merupakan populasi sel yang tidak terspesifikasi, dimana stem sel dapat memperbaharui diri sendiri dan berdiferensiasi menjadi beberapa jenis

sel sehingga memiliki potensi terapeutik yang besar. Stem sel memiliki kemampuan untuk membentuk berbagai jaringan periodontal di bawah kondisi induksi yang tepat.⁸ Dewasa ini sedang dikembangkan *adult stem cell* yang berasal dari jaringan gigi yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok pertama berasal dari *Dental Pulp Stem cells* (DPSCs), yaitu *stem cell from human exfoliated deciduous teeth* (SHED), dan *stem cell from apical papilla* (SCAP). Kelompok kedua adalah stem sel yang berasal dari periodontal ligament yaitu *dental follicle progenitor cells* (DFSCs) dan *periodontal ligament stem cells* (PDLSCs).⁹ PDLSCs adalah sejenis stem sel somatik yang menunjukkan potensi untuk berdiferensiasi menjadi beberapa tipe sel dan melakukan pembaharuan diri yang kuat. Oleh karena itu, PDLSCs dianggap sebagai populasi sel induk yang sangat menjanjikan untuk terapi regeneratif periodonsium.¹⁰ Penulisan literatur ini bertujuan untuk membahas tentang potensi penggunaan PDLSCs sebagai terapi regeneratif periodonsium.

TINJAUAN PUSTAKA

Stem sel memiliki dua potensi penting yaitu pembaharuan diri dan potensi diferensiasi.

Pembaharuan diri mengacu pada kemampuan stem sel untuk memperbarui diri melalui mitosis, bahkan setelah lama tidak aktif. Potensi diferensiasi mengacu pada kemampuan stem sel untuk berdiferensiasi menjadi fenotip yang berbeda. Kedua potensi ini memungkinkan stem sel untuk berkembang biak dan meregenerasi jaringan yang hilang atau rusak.¹¹

Berdasarkan potensi diferensiasi, stem sel dibagi menjadi sel totipotent (sel yang dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis sel, yang termasuk dalam stem sel totipotent adalah zigot telur yang telah dibuahi), sel pluripotent (sel yang dapat berdiferensiasi menjadi 3 lapisan germinal: ektoderm, mesoderm, dan endoderm, tapi tidak dapat menjadi jaringan ekstra embryonik seperti plasenta dan tali pusat, yang termasuk stem sel pluripotent adalah embrionik stem sel), sel multipotent (sel yang dapat berdiferensiasi menjadi banyak jenis sel), sel unipotent (sel yang hanya dapat menghasilkan 1 jenis sel, stem sel unipoten mempunyai sifat dapat memperbaharui atau meregenerasi diri).³

Klasifikasi dental stem sel dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok pertama berasal dari *dental pulp stem cells* (DPSCs), yaitu *stem cells from human exfoliated deciduous teeth* (SHED), dan *stem cell from apical papilla* (SCAP). Kelompok kedua adalah stem sel yang berasal dari periodontal ligamen yaitu *dental follicle progenitor cells*

(DFSCs) dan *periodontal ligament stem cells* (PDLSCs).⁹

Periodontal ligamen mengandung sekelompok sel yang mengekspresikan penanda pada permukaan *mesenchymal stem cell* seperti STRO-1 dan CD146. Sel-sel ini, yang didefinisikan sebagai *periodontal ligament stem cells* (PDLSCs).¹⁰

Periodontal ligament stem cells mempunyai kemampuan seperti:

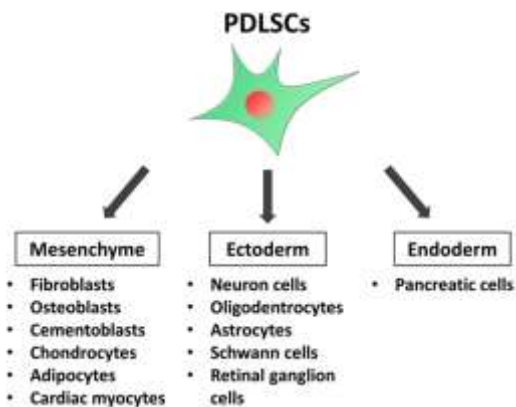
Menunjukkan sifat pembaharuan diri

Potensi pembaruan-diri yang tinggi dari PDLSCs dapat dikaitkan dengan tegangan mekanis, dimana jaringan PDL secara terus menerus menerima tekanan mekanis yang dihasilkan oleh mastikasi atau oklusi sehingga mendorong laju proliferasi.¹² Interleukin (IL)-11, angiotensin II (Ang II), dan reseptor Ang II tipe 2 (AGTR) terlibat dalam proliferasi yang diinduksi oleh tegangan mekanis dalam PDLSCs, sel-sel PDL manusia yang terekspos pada tegangan mekanis mendorong produksi dan sekresi IL-11 melalui jalur pensinyalan Ang II/AGTR2, dan IL-11 yang diturunkan dari sel PDL memberikan efek simulasi pada proliferasi PDLSCs.¹³

Multipotensi

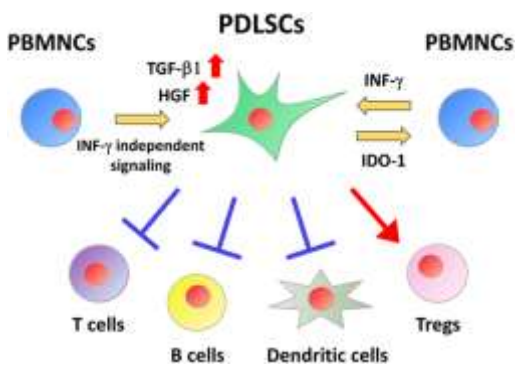
Jaringan PDL secara utama terdiri atas sel-sel mesenkim yang diturunkan dari folikel gigi, sehingga PDLSCs telah dilaporkan memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel-sel turunan mesenkim seperti fibroblas, osteoblas, sementoblas, kondrosit, adiposit, cardiac miosit. Selain

berdiferensiasi menjadi sel turunan mesenkim, PDLSCs juga dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel turunan ektoderm yang meliputi sel-sel neural seperti sel-sel neuron, oligodendrosit, astrosit, dan sel-sel schwann dan jenis sel turunan endoderm yang meliputi sel pankreas. Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa PDL dapat mengandung populasi stem sel yang dapat berdiferensiasi tidak hanya menjadi sel-sel turunan mesenkim, tetapi juga sel-sel turunan lainnya. Sehingga, PDLSCs dapat menjadi sumber sel yang menarik untuk pengobatan regeneratif pada berbagai jaringan.¹⁰



Gambar 1. Multipotensi dari PDLSCs¹⁰

Efek imunomodulator



Gambar 2. Efek Immunomodulator dari PDLSCs¹⁴

Peripheral blood mononuclear cells (PBMNCs) mengandung sel-sel prekursor osteoklas yang memiliki potensi untuk menghasilkan osteoklas. Sel – sel ini juga merupakan komponen penting dari sistem imunitas bawaan dan adaptif. Menariknya, PDLSCs dilaporkan menekan proliferasi PBMNC. PBMNC yang aktif diketahui mensekresi *interferon-gamma* (IFN- γ) dan PDLSCs yang diberi perlakuan dengan IFN- γ dapat mencegah pertumbuhan PBMN melalui peningkatan regulasi *indolamine 2,3-dioxygenase-1* (IDO-1). PDLSCs yang berkolaborasi dengan PBMNC meningkatkan ekspresi TGF β 1 dan HGF melalui jalur pensinyalan independen IFN - γ . PDLSCs menekan aktivasi sel T, sel B, dan sel dendritik, namun mereka mendorong pembentukan Sel T Regulator (Tregs). Tregs penting dalam menjaga keseimbangan imun, dan dilaporkan terlibat dalam regulasi respons imun pada periodontitis. Inhibisi fungsi Tregs mendorong produksi sitokin inflamatorik dan meningkatkan jumlah leukosit dan kehilangan tulang, sehingga dapat dinyatakan bahwa peningkatan aktivasi Tregs dapat mencegah progresi periodontitis. Fungsi immunomodulator dari PDLSCs dapat menjadi pendekatan terapeutik terbaru tidak hanya untuk periodontitis, tetapi juga untuk gangguan-gangguan lain yang berkaitan dengan imunitas.^{14,15,16}

Potensi diferensiasi multilineage PDLSCs termasuk potensi adipogenik, kondrogenik, dan osteogenik dari PDLSCs ini

menjadikannya sumber sel yang menjanjikan untuk terapi periodontal regeneratif berbasis sel.¹⁰ Oleh karena itu, beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat potensi regeneratif dari PDLSCs pada kasus defek periodontal.

Pada tahun 2014 Iwasaki dkk. melakukan transplantasi PDLSCs manusia dengan membran amniotik deseluler pada defek furkasi yang dibuat secara bedah dengan kedalaman bukopalatal 2 mm dan kedalaman horisontal 1,5 mm pada furkasi media tikus. Setelah 4 minggu transplantasi, defek terisi dengan sel-sel fibroblas, serat-serat kolagen, dan pembuluh darah pada kelompok kontrol, sedangkan pembentukan tulang baru (86.43 ± 7.50 %) dan sementum (3.441 ± 0.485 μm) terbentuk pada defek kelompok dengan transplantasi PDLSCs. Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa pembentukan jaringan periodontal yang baru meningkat tidak hanya pada jaringan subkutan tetapi juga pada defek periodonsium setelah transplantasi PDLSCs.¹⁷

Perawatan dengan *growth factors* dan morfogen diketahui efisien dalam stimulasi PDLSCs. Pada tahun 2014, Jung dkk. mengembangkan PDLSCs manusia yang dimodifikasi secara genetik dengan menggunakan *Bone Morphogenetic Protein 2* (BMP2) dan melakukan transplantasi subkutan (1×10^6 *cells/carrier*) dengan Hidroksi Apatit/Tri Kalsium fosfat *scaffold* pada area dorsal dari tikus *immunocompromised*. Setelah 8 minggu,

PDLSCs manusia dengan ekspresi BMP2 secara signifikan menghasilkan lebih banyak jaringan mineral yang tinggi yang berkaitan dengan tulang dan sementum, termasuk *alkaline phosphatase* (ALP), *Osteocalcin* (OCN), *bone morphogenetic protein 2* (BMP2) dan *cementum protein 1* (CEMP1) dibandingkan sel-sel yang tidak diberi perlakuan.¹⁸

Jin dkk (2015), memberi perlakuan pada PDLSCs manusia (1×10^7 *cells/carrier*) dengan atau tanpa *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) dan mencampurkannya dengan *hydroxyapatite/tricalcium phosphate* (HA/TCP) dan matriks dentin akar gigi manusia. Setelah itu, Jin dkk. melakukan transplantasi subkutan pada regio dorsal dari tikus *immuno-compromised*. 8 minggu setelah trans-plantasi, PDLSCs manusia yang diberi perlakuan dengan PAI-1 menunjukkan pembentukan sementum baru yang lebih besar pada permukaan HA/TCP dibandingkan dengan sel-sel yang tidak diberi perlakuan. Selain itu, area sementum yang baru terbentuk pada kelompok yang diberi perlakuan dengan PAI-1 lebih besar 2.13 kali lipat dibandingkan kelompok kontrol.¹⁹

Pada tahun 2018 Lim dkk menggunakan PDLSCs manusia (1×10^6 *cells/carrier*) pada *harmine*, sejenis alkaloid β -karbolin, dan melakukan transplantasi subkutan dengan *biphasic calcium phosphate scaffold* pada tikus *immunocompromised*. Setelah 8 minggu, PDLSCs yang diberi perlakuan

dengan *harmine* menunjukkan mineralisasi yang lebih besar dibandingkan sel yang tidak diberi perlakuan. Menariknya, *harmine* juga mendorong pembentukan kolagen yang menyerupai serat sharpey yang secara tegak lurus terinsersi ke dalam jaringan yang termineralisasi.²⁰

Selain itu, beberapa uji klinis yang menggunakan PDLSCs autolog manusia juga telah dilakukan, Pada tahun 2016 chen FM dkk, melakukan penelitian sebanyak 30 pasien periodontitis berusia 18 hingga 65 tahun (40 gigi uji dengan kerusakan *intra-bony periodontal*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok sel. Sebanyak 20 gigi dirawat di kelompok kontrol dan 20 gigi dirawat di kelompok sel. Semua pasien menerima pembedahan dan evaluasi klinis. Setiap kelompok menunjukkan peningkatan tinggi tulang alveolar yang signifikan (penurunan kedalaman kerusakan tulang). Studi ini menunjukkan bahwa menggunakan autologous PDLSCs untuk mengobati defek *intra-bony periodontal* aman dan tidak menghasilkan efek samping yang signifikan.

²¹

Pada tahun 2018, Shalini dkk, membandingkan 28 pasien periodontitis yang dirawat dengan *open flap debridement* (OFD) atau OFD diikuti dengan PDLSCs autolog manusia dan transplantasi PDLSCs diambil dengan hati-hati dari molar ketiga yang telah diekstraksi dan langsung

dicampur dengan *scaffold* gelatin. Setelah OFD, campuran ini ditempatkan pada defek periodontal. 3, 6, 9 dan 12 bulan setelah transplantasi, perlakuan dengan OFD dan PDLSCs manusia menunjukkan pengurangan PD, CAL dan luas defek dan peningkatan densitas tulang pada area defek dibandingkan dengan yang hanya diberi perlakuan dengan OFD.²²

SIMPULAN

Berdasarkan pembahasan diatas penggunaan periodontal ligamen *stem cells* merupakan perawatan alternatif yang realistis dalam terapi regenerasi periodontal. Kemampuannya dalam pembaharuan diri, multipotensi, dan immunomodulator sel induk, memberikan hasil yang memuaskan. Penelitian menyatakan bahwa dengan menggunakan PDLSCs untuk perawatan defek periodontal merupakan metode yang aman dan efektif serta memperlihatkan penyembuhan yang signifikan.

REFERENSI

1. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2016;15(1):30–44.
2. Heidari Z, Moudi B, Mahmoudzadeh-Sagheb H. Immunomodulatory factors gene polymorphisms in chronic periodontitis: An overview. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):1–15.
3. Rajabzadeh N, Fathi E, Farahzadi R. Stem cell-based regenerative medicine. *Stem Cell Investig*. 2019;6(1):18.
4. Mazini L, Rochette L, Amine M, Malka G. Regenerative capacity of adipose derived stem cells (ADSCs), comparison with mesenchymal stem cells (MSCs). *Int J Mol*

- Sci. 2019;20(10):1–30.
5. Deka N. Tissue engineering approach for periodontal regeneration. *J Applied Dent Sci.* 2015;1(4):71–4.
 6. Nosrat A, Kim JR, Verma P, Chand PS. Tissue engineering considerations in dental pulp regeneration. *Iran Endod J.* 2013;9(1):30–9.
 7. Tatullo M, Marrelli M, Paduano F. The regenerative medicine in oral and maxillofacial surgery: The most important innovations in the clinical application of mesenchymal stem cells. *Int J Med Sci.* 2015;12(1):72–7.
 8. Wojciech Z, Dobrzynski M. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2018;10(1):68.
 9. Yang X, Ma Y, Guo W, Yang B, Tian W. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an alternative cell source in bio-root regeneration. *Theranostics.* 2019;9(9):2694–711.
 10. Onizuka S, Iwata T. Application of periodontal ligament-derived multipotent mesenchymal Stromal cell sheets for periodontal regeneration. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):1–13.
 11. Seyed Hossein Bassir. Potential for Stem Cell-Based Periodontal Therapy Seyed. *J Cell Physiol.* 2016;231(1):50–61.
 12. Liu J, Li Q, Liu S, Gao J, Qin W, Song Y, et al. Periodontal Ligament Stem Cells in the Periodontitis Microenvironment Are Sensitive to Static Mechanical Strain. *Stem Cells Int.* 2017;1(1):1–13.
 13. Monnouchi S, Maeda H, Yuda A, Hamano S, Wada N, Tomokiyo A, et al. Mechanical induction of interleukin-11 regulates osteoblastic/cementoblastic differentiation of human periodontal ligament stem/progenitor cells. *J Periodontal Res.* 2015;50(2):231–9.
 14. Andrukhov O, Hong JSA, Andrukhova O, Blufstein A, Moritz A, Rausch-Fan X. Response of human periodontal ligament stem cells to IFN- γ and TLR-agonists. *Sci Rep [Internet].* 2017;7(1):2–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-12480-7>.
 15. Issaranggun Na Ayuthaya B, Satravaha P, Pavasant P. Interleukin-12 modulates the immunomodulatory properties of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res.* 2017;52(3):546–55.
 16. Kukulj T, Trivanović D, Djordjević IO, Mojsilović S, Krstić J, Obradović H, et al. Lipopolysaccharide can modify differentiation and immunomodulatory potential of periodontal ligament stem cells via ERK1,2 signaling. Vol. 233, *Journal of Cellular Physiology.* 2018. 447–462 p.
 17. Iwasaki K, Komaki M, Yokoyama N, Tanaka Y, Taki A, Honda I, et al. Periodontal regeneration using periodontal ligament stem cell-transferred amnion. *Tissue Eng - Part A.* 2014;20(3–4):693–704.
 18. Jung IH, Lee SH, Jun CM, Oh N, Yun JH. Characterization of the enhanced bone regenerative capacity of human periodontal ligament stem cells engineered to express the gene encoding bone morphogenetic protein 2. *Tissue Eng - Part A.* 2014;20(15–16):2189–99.
 19. Jin H, Choung HW, Lim KT, Jin B, Jin C, Chung JH, et al. Recombinant Human Plasminogen Activator Inhibitor-1 Promotes Cementogenic Differentiation of Human Periodontal Ligament Stem Cells. *Tissue Eng - Part A.* 2015;21(23–24):2817–28.
 20. Lim HC, Cha BY, Song SU, Yun JH. Harmine Promotes Periodontal Ligament Cell- Induced Tissue Regeneration. *Oral Dis.* 2018;24(3):456–64.
 21. Chen FM, Gao LN, Tian BM. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2016;19(7):33.
 22. Shalini HS, Vandana KL. Direct application of autologous periodontal ligament stem cell niche in the treatment of periodontal osseous defects: A randomized controlled trial. *J Indian Soc Periodontol.* 2018;22(6):503–12.