

**EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL METFORMIN 1% DAN
XENOGRAFT TERHADAP PEMBENTUKAN TRABEKULA
TULANG ALVEOLAR PADA SOKET PASCA PENCABUTAN**

TESIS



**RACHMAWATI DIAN PUSPITASARI
J035202002**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL METFORMIN 1% DAN
XENOGRAFT TERHADAP PEMBENTUKAN TRABEKULA
TULANG ALVEOLAR PADA SOKET PASCA
PENCABUTAN**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk
Memperoleh gelar Profesi Spesialis-1 dalam bidang ilmu Periodonsia
Pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

OLEH:

**RACHMAWATI DIAN PUSPITASARI
J035202002**

Pembimbing:

1. Prof.Dr.drg. Sri Oktawati, Sp.Perio (K)
2. Dr.drg. Nurlindah Hamrun, M.Kes

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2023

**EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL METFORMIN 1% DAN
XENOGRAFT TERHADAP PEMBENTUKAN TRABEKULA
TULANG ALVEOLAR PADA SOKET PASCA
PENCABUTAN**

OLEH:

**RACHMAWATI DIAN PUSPITASARI
J035202002**

Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

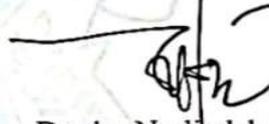
Makassar, 13 November 2023

Pembimbing 1



Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)
NIP. 196410031990022001

Pembimbing 2



Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M.Kes
NIP. 196805051999032001

Mengetahui
Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS



Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)
NIP. 196410031990022001

PENGESAHAN UJIAN TESIS

EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL METFORMIN 1% DAN XENOGRAFT TERHADAP PEMBENTUKAN TRABEKULA TULANG ALVEOLAR PADA SOKET PASCA PENCABUTAN

OLEH:

RACHMAWATI DIAN PUSPITASARI
J035202002

Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

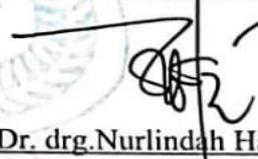
Makassar, 13 November 2023

Pembimbing 1



Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)
NIP. 196410031990022001

Pembimbing 2



Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M.Kes
NIP. 196805051999032001

Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS



Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)
NIP. 196410031990022001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



Irfan, drg., M.Med., Ed., Ph.D
NIP. 198102152008011009

TESIS

**EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL METFORMIN 1% DAN
XENOGRAFT TERHADAP PEMBENTUKAN TRABEKULA
TULANG ALVEOLAR PADA SOKET PASCA
PENCABUTAN**

OLEH:

**RACHMAWATI DIAN PUSPITASARI
J035202002**

Telah disetujui

Makassar, 13 November 2023

1. Pembimbing I : Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio (K)
2. Pembimbing II : Dr. drg.Nurlindah Hamrun, M.Kes
3. Penguji I : Dr.drg. Asdar Gani, M.Kes
4. Penguji II : Dr.drg. Arni Irawaty Djais, Sp.Perio (K)
5. Penguji III : drg. Dian Setiawati, Sp.Perio (K)

:
:
:
:
:
:

6. Mengetahui
Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS



Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio (K)
NIP. 19641003 199002 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

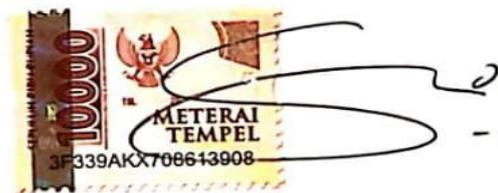
Nama : Rachmawati Dian Puspitasari

NIM : J035202002

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulis ilmiah yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan dan pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia memenuhi sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 November 2023



Rachmawati Dian Puspitasari

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, atas berkat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis yang berjudul **“Efektivitas Kombinasi Gel Metformin 1% dan Xenograft Terhadap Pembentukan Trabekula Tulang Alveolar pada Soket Pasca Pencabutan”**

Penulisan tesis ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Spesialis Periodonsia di Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis (PPDGS) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat dukungan dan bantuan secara langsung maupun tidak langsung dari berbagai pihak. Oleh karena, dengan segala kerendahan hati itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.**, sebagai Rektor Universitas Hasanuddin.
2. **Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
3. **Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio (K)** sebagai Ketua Program Studi PPDGS Periodonsia, sekaligus sebagai pembimbing I yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu, bimbingan, dukungan serta arahan selama penulis menempuh pendidikan di PPDGS Periodonsia. Terimakasih saya tak akan cukup menggambarkan besar rasa terimakasih saya atas kepercayaan yang Prof berikan kepada saya untuk berkesempatan mengikuti PPDGS

Periodonsia, insyaAllah semua kebaikan Prof dibalas Allah SWT dengan kebaikan yang berlipat ganda.

4. **Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp.Perio (K)** sebagai Penasehat Akademik, sekaligus sebagai penguji II yang senantiasa memberi dukungan dan motivasi demi kelancaran penyelesaian pendidikan di PPDGS Periodonsia.
5. **Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M.Kes** sebagai pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan, masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini.
6. **Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes.** sebagai penguji I yang telah memberikan bimbingan, ilmu, dukungan, arahan dan masukan kepada penulis dalam proses perbaikan tesis ini.
7. **Dian Setiawaty, drg., Sp.Perio (K)** sebagai penguji III yang telah memberikan bimbingan, ilmu, dukungan, arahan dan masukan kepada penulis dalam proses perbaikan tesis ini.
8. **Prof.Dr.drg. Hasanuddin Thahir, MS., Sp.Perio (K), Supiaty, drg., M.Kes,** dan **Sitti Raodah Juanita Ramadhan, drg., Sp.Perio** sebagai dosen Departemen Periodonsia yang telah memberikan ilmu, bimbingan dan dukungan selama proses pendidikan.
9. Klinik Hewan DocPet, Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Unhas, Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Pendidikan Unhas dan Laboratorium Biokimia – Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah membantu dalam proses penelitian.

10. Orang tuaku tercinta ayahanda (alm) **H.Muhammad Yusuf Ely** dan ibunda (almh) **Hj.Fat Ely**, terimakasih sudah menanamkan mindset yang baik tentang pentingnya pendidikan dan kesabaran.
11. Putriku tersayang **Keisha Najwa Zulaikha** sumber kekuatan mama, terima kasih anakku sayang atas segala doa, semangat serta selalu sabar mendampingi mama selama proses pendidikan.
12. Teman seperjuangan dalam menyelesaikan penelitian ini, **drg. Laetitia Evangeline Ana Tukan** dan **drg. Patrisia Seroja Ningrum**, terimakasih atas pengertian, bantuan dan kesabarannya selama penelitian berlangsung.
13. Teman seperjuangan selama kurang lebih 3 tahun baik dalam suka dan duka , **Nemesix, Abel, Mia, Oja, Jelin** dan **Kak Nanna** yang selalu membantu, mendukung, dan memberi semangat selama menempuh pendidikan bersama, saya tak akan berhasil sampai di titik ini tanpa kalian.
14. Kepada senior Titu, Sigma, Soju dan adik junior Nemesix, Dextra, Venom, Phoenix, Falcon dan Vision telah memberi dukungan dan semangat selama menempuh pendidikan.
15. Kak **Bia, Mirna**, dan semua staf pegawai di RSGM Kande Unhas dan FKG Unhas serta semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam segala hal kepada penulis dalam menyelesaikan penyusunan tesis ini. Penulis memohon maaf jika tidak dapat menyebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan serta jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik demi kesempurnaan tulisan ini. Semoga penulisan tesis ini bermanfaat

bagi pembaca dan masyarakat luas serta berguna untuk perkembangan ilmu kedokteran gigi. Allah SWT memberkati kita semua, Amin

Makassar, 13 November 2023

Rachmawati Dian Puspitasari

EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL METFORMIN 1% DAN XENOGRAFT TERHADAP PEMBENTUKAN TRABEKULA TULANG ALVEOLAR PADA SOKET PASCA PENCABUTAN

ABSTRAK

Latar belakang : *Socket preservation* berupaya mencegah terjadinya resorpsi tulang dengan memasukkan bahan *graft* tulang ke dalam soket segera setelah proses pencabutan gigi, diharapkan hal ini dapat memperlambat resorpsi dinding soket dan terjadi regenerasi jaringan lunak dan keras, tetapi dengan kualitas tulang yang terbentuk tidak dapat diprediksi. Sehingga perlu ditambahkan bahan untuk meningkatkan penyembuhan luka dan mempercepat terjadinya regenerasi jaringan. Mikroarsitektur trabekula juga merupakan *biological marker* untuk melakukan pemeriksaan kualitatif tulang. Potensi metformin telah diteliti sebagai terapi adjuvant dalam regenerasi periodontal. Penggunaan metformin sebagai *local delivered drug* adalah dengan mengubah sediaan metformin menjadi gel hingga dapat diaplikasikan secara lokal pada daerah yang mengalami defek periodontal. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti efektivitas kombinasi gel metformin 1% dan *xenograft* terhadap pembentukan trabekula tulang alveolar pada soket pasca pencabutan.

Bahan dan metode: Penelitian ini merupakan true experimental laboratoris dengan desain posttest-only control group design menggunakan marmut (*Cavia cobaya*) sebagai subjek penelitian.

Hasil: Pada hari ke-7, 14 dan 28 terjadi peningkatan jumlah sel tiulang trabekula yang signifikan ($p < 0.05$) pada kelompok kombinasi gel metformin dan xenograft bovine dibandingkan dengan kelompok kontrol positif

Pembahasan: Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gel metformin 1% dikombinasikan dengan xenograft memiliki potensi dalam meningkatkan kecepatan regenerasi tulang melalui pembentukan trabekula. Penggunaan kombinasi xenograft dan metformin sebagai scaffold sangat berpotensi untuk efikasi regenerasi jaringan, karena kedua bahan ini bersifat osteokonduktif. Osteokonduksi merupakan sifat biomaterial *bio-inert* yang berperan lebih pasif dengan memberikan tempat matriks fisik untuk deposisi tulang baru. Biomaterial yang memiliki karakteristik osteokonduksi berperan sebagai matriks sementara untuk sel-sel disekitar dapat memulai proses regenerasi tulang. Penelitian ini menunjukkan metformin mampu meningkatkan pembentukan tulang trabekula

Kesimpulan: Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa aplikasi kombinasi gel metformin 1% dengan Xenograft efektif dalam meningkatkan pembentukan tulang trabekula pada soket paska pencabutan gigi.

Kata kunci: *Socket preservation, trabekula, xenograft bovine, metformin, bone regeneration*

EFFECTIVENESS OF THE COMBINATION OF 1% METFORMIN GEL AND XENOGRAFT ON THE FORMATION OF ALVEOLAR BONE TRABECULA IN THE POST EXTRACTION SOCKET

ABSTRACT

Background: Socket preservation attempts to prevent bone resorption by inserting bone graft material into the socket immediately after the tooth extraction process. It is hoped that this can slow resorption of the socket walls and regeneration of soft and hard tissue occurs, but the quality of the bone formed cannot be predicted. So it is necessary to add ingredients to improve wound healing and accelerate tissue regeneration. Trabecular microarchitecture is also a biological marker for conducting qualitative bone examinations. The potential of metformin has been investigated as an adjuvant therapy in periodontal regeneration. The use of metformin as a locally delivered drug is by changing the metformin preparation into a gel so that it can be applied locally to areas experiencing periodontal defects. This study aims to examine the effectiveness of a combination of 1% metformin gel and xenograft on the formation of alveolar bone trabeculae in post-extraction sockets.

Material and methods : This research is a true experimental laboratory with a posttest-only control group design using guinea pigs (*Cavia cobaya*) as research subjects.

Results : On days 7, 14 and 28, there was a significant increase in the number of trabeculae cell ($p < 0.05$) in the combination group of metformin gel and bovine xenograft compared to the positive control group.

Discussion: The results of this study indicate that 1% metformin gel combined with xenograft has the potential to increase the speed of bone regeneration through trabecular formation. The use of a combination of xenograft and metformin as a scaffold has great potential for tissue regeneration efficacy, because both of these materials are osteoconductive. Osteoconduction is a property of bio-inert biomaterials that plays a more passive role by providing a physical matrix for new bone deposition. Biomaterials that have osteoconduction characteristics act as a temporary matrix for surrounding cells and can initiate the bone regeneration process. This research shows that metformin can increase trabecular bone formation

Conclusion : Based on the research results, it was concluded that the combination application of 1% metformin gel with Xenograft was effective in increasing trabecular bone formation in the socket after tooth extraction.

Keywords: *Socket preservation, osteositis, xenograft bovine, metformin, bone regeneration*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
Pernyataan Keaslian Karya Tulis.....	vi
Kata Pengantar.....	vii
Abstrak	xi
Daftar Isi.....	xiii
Daftar Gambar	xvi
Daftar Tabel.....	xvii
Daftar Lampiran.....	xviii
BAB I	
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II	
TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Struktur tulang alveolar	7
2.2 Perubahan tulang alveolar pasca pencabutan	9
2.2.1 Perubahan dimensi tulang alveolar.....	14
2.2.2 Perubahan histologis tulang alveolar.....	15
2.3 Socket Preservation.....	22
2.4 Biomaterial graft tulang.....	24
2.5 Metformin	30
BAB III	
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA.....	41

3.1 Kerangka Teori	41
3.2 Kerangka Konsep	42
3.3 Hipotesa	43
BAB IV	
METODE PENELITIAN	44
4.1 Rancangan Penelitian	44
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	44
4.2.1 Lokasi penelitian	41
4.2.2 Waktu penelitian	44
4.3 Subjek Penelitian.....	44
4.3.1 Kriteria subjek penelitian.....	44
4.3.2 Jumlah sampel	45
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	45
4.4.2 Definisi Operasional	46
4.5. Alat dan Bahan Penelitian	47
4.5.1Alat Penelitian	47
4.5.2Bahan penelitian	48
4.6. Metode Pengumpulan Data	48
4.6.1 Persiapan Penelitian	48
4.6.2 Pelaksanaan penelitian	50
4.7 Analisa Data	52
4.9 Alur Penelitian	53
BAB V	
HASIL DAN PEMBAHASAN	54
5.1 Hasil Penelitian	54
5.1.1 Karakteristik Gel Metformin 1%	54
5.1.2 Hasil Pemeriksaan Osteosit dan Uji Statistik	55
5.2 Pembahasan	66
BAB VI	
KESIMPULAN DAN SARAN	68
6.1 Kesimpulan.....	68
6.2 Saran.....	68

DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN.....	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Kompartemen periosteal, kortikal dan kanelu.....	13
Gambar 2	Indeks kualitas tulang	14
Gambar 3	Proses penyembuhan luka yang terjadi setelah proses pencabutan gigi	16
Gambar 4	Mekanisme seluler metformin sebagai anti kanker	33
Gambar 5	Diabetes dan periodontitis secara klinis terkait	36
Gambar 6	Grafik perbandingan jumlah sel trabekula tulang alveolar antara kelompok perlakuan, kontrol positif dan kontrol negatif pada hari ke-7	58
Gambar 7	Perbandingan jumlah sel trabekula tulang alveolar antara kelompok perlakuan, kontrol positif dan kontrol negatif pada hari ke-14	59
Gambar 8	Perbandingan jumlah sel trabekula tulang alveolar antar kelompok perlakuan, kontrol positif dan kontrol negatif pada hari ke-28	60
Gambar 9	Hasil pemeriksaan histologis sel trabekula dengan pewarnaan Haematoksilin Eosin (HE) pada pemeriksaan histologis sepertiga apikal soket dengan pembesaran 200x pencabutan gigi marmut setelah hari ke-7, 14, dan 28	61

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tabel sintesa beberapa penelitian tentang gel metformin 1% pada perawatan jaringan periodontal	38
Tabel 2. Perbandingan jumlah sel per lapangan pandang trabekula tulang alveolar (sel/ μm) pada setiap kelompok	56
Tabel 3. Perbandingan jumlah sel per lapangan pandang trabekula tulang alveolar (sel/ μm) pada dua kelompok perlakuan di hari ke 7.	
Tabel 4. Perbandingan jumlah sel per lapangan pandang (sel/ μm) trabekula tulang alveolar pada dua kelompok perlakuan di hari ke 14	57
Tabel 5. Perbandingan jumlah sel per lapangan pandang trabekula tulang alveolar (μm) pada dua kelompok perlakuan di hari ke 28	58
Tabel 6. Perbandingan jumlah sel per lapangan pandang trabekula tulang alveolar (μm) berdasarkan kelompok perlakuan pada hari ke-7, ke-14 dan ke-28	59

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Etik penelitian	78
Lampiran 2. Foto-foto penelitian	79
Lampiran 3. Output SPSS.....	83
Lampiran 4. Lembar Perbaikan	89

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan *Global Oral Health Status Report (2022)* yang dikeluarkan oleh WHO, perkiraan prevalensi rata-rata global kehilangan gigi total hampir 7% di antara orang berusia 20 tahun atau lebih. Prevalensi global pada usia 60 tahun atau lebih, lebih tinggi dari 23%.¹ Di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menyatakan bahwa sebanyak 57,6% penduduk Indonesia bermasalah gigi dan mulut, dimana masalah kesehatan mulut yang dialami penduduk Indonesia adalah gigi hilang karena dicabut/tanggal sendiri 19%, gusi bengkak dan keluar bisul (abses) sebesar 14,7% gusi mudah berdarah saat menyikat gigi 13,9%, dan gigi goyang 10,4%.² Devaraj CG dan Eswar P³, dalam penelitiannya menyatakan bahwa 54% pasien yang datang ke dokter gigi melakukan tindakan pencabutan gigi. Tindakan pencabutan gigi lebih sering dilakukan karena ketika pasien berobat ke dokter gigi, penyakit gigi yang dikeluhkan sudah tidak dapat dilakukan perawatan lain selain tindakan pencabutan gigi.

Tindakan pencabutan gigi dapat mengakibatkan perubahan dimensi pada ridge alveolar secara horizontal dan vertikal sebanyak 30% karena resorpsi. Resorpsi pada jaringan keras dan lunak terjadi selama tiga bulan setelah dilakukan pencabutan. Sebagian besar kehilangan tulang terjadi dalam enam bulan pertama setelah pencabutan gigi, kemudian kecepatan resorpsi

meningkat sebanyak 0,5-1% setiap tahun.⁴ Trombelli L dkk⁵ menyatakan terdapat kehilangan lebar tulang alveolar hingga 50% dalam 12 bulan setelah pencabutan gigi. Kehilangan tulang alveolar ini akan mempengaruhi stabilitas, retensi, dan dukungan protesa gigi, pada akhirnya menyebabkan berkurangnya kenyamanan pada pasien. Waktu yang paling baik untuk mempersiapkan *ridge alveolar* adalah pada saat dilakukan pencabutan, oleh karena itu dapat dilakukan tindakan *socket preservation*.

Socket preservation adalah prosedur yang dilakukan untuk mengurangi proses kehilangan tulang setelah pencabutan gigi.^{6,7} Prosedur ini dapat mempertahankan volume tulang alveolar dengan cara mengurangi resorpsi tulang alveolar dan meningkatkan pembentukan tulang.⁸ *Socket preservation* berupaya mencegah terjadinya resorpsi tulang dengan memasukkan bahan *graft* tulang ke dalam soket segera setelah proses pencabutan gigi, diharapkan hal ini dapat memperlambat resorpsi dinding soket dan terjadi regenerasi jaringan lunak dan keras, tetapi dengan kualitas tulang yang terbentuk tidak dapat diprediksi. Sehingga perlu ditambahkan bahan untuk meningkatkan penyembuhan luka dan mempercepat terjadinya regenerasi jaringan.^{9,10}

Regenerasi jaringan keras dilakukan dengan menambahkan bahan *graft* tulang kedalam soket. Terdapat beberapa macam bahan bone graft yaitu *autograft*, *allograft*, *xenograft*, dan *alloplastic graft*. Namun, sampai saat ini *autograft* masih menjadi *gold standard* karena sifat osteoinduksi, osteokonduksi dan osteogenesis yang dimiliki. Bahan bone graft yang mudah didapatkan adalah *xenograft*, dimana merupakan bahan alami yang tersedia dalam jumlah yang

besar dan tidak perlu tindakan operasi untuk mengambilnya serta memiliki efek transmisi virus yang minimal.^{11,12} Pada prosedur regenerasi tulang juga dapat di aplikasikan sel-sel osteogenic, *growth factor* dan *scaffold* untuk mengatasi kelemahan dan meningkatkan efek terapeutik dari bahan *graft* tulang.¹³

Tulang alveolar memiliki struktur yang tidak stabil dalam jaringan periodonsium karena kepekaannya yang tinggi terhadap rangsangan mekanis eksternal.¹⁴ Tulang alveolar terdiri dari keping kortikal eksternal yang dibentuk oleh tulang Haver's dan lamella tulang kompak, dinding soket yang tipis pada bagian dalam tulang kompak disebut tulang alveolar sejati yang terlihat seperti lamina dura pada gambaran radiografis, dan trabekula *cancellous* berada diantara lapisan tulang kompak dan tulang alveolar sejati. Septum interdental terdiri dari trabekula *cancellous* yang mendukung tulang dan menutupi bagian dalam tulang yang kompak.¹⁵

Tulang trabekula disebut juga tulang sponsi, dan memiliki struktur berpori menyerupai sarang lebah dari piringan dan batangan yang menyelengi kompartemen sumsum tulang. Trabekula memiliki porositas sebesar 50-95% dan ketebalan sebesar 200 μm , ringan dan bersifat fleksibel.^{16,17} Susunan trabekula dapat dilihat dengan pemeriksaan histomorfometri tulang berbasis analisis gambar untuk mendapatkan informasi kuantitatif tentang struktur dan *remodelling* tulang.¹⁸ Tulang trabekular memiliki tingkat pergantian yang singkat dalam proses *remodelling*, sehingga bila jumlah pembentukan tulang lebih sedikit dibandingkan yang di resorpsi maka jumlah dan ketebalan trabekula akan berkurang. Hal ini menyebabkan perubahan pada

mikroarsitektur trabekula.¹⁹ Mikroarsitektur trabekula juga merupakan *biological marker* untuk melakukan pemeriksaan kualitatif tulang sehingga dapat digunakan untuk mendiagnosa osteoporosis^{20,21}, melalui pemeriksaan *Trabecular Bone Score* yang diperkenalkan pada tahun 2008 dalam penelitian yang dilakukan oleh Pothuaud dkk.²²

Metformin adalah obat yang digunakan dalam perawatan diabetes. Beberapa penelitian terbukti meningkatkan proliferasi, diferensiasi osteogenik dan mineralisasi matriks osteoblast secara *in vitro*, secara *in vivo* meningkatkan densitas tulang, sehingga metformin memiliki potensi untuk di aplikasikan pada prosedur regenerasi tulang.^{13,23-25} Dalam bidang kedokteran gigi, telah banyak penelitian dilakukan untuk mengetahui potensi metformin sebagai *local delivery drug*, digunakan bersamaan dengan resin komposit untuk menginduksi sel punca pulpa, dan digunakan sebagai bahan medikamen intrakanal pada perawatan periodontitis apikal.^{26,27} Metformin dengan konsentrasi 1% terbukti memberikan efek terbaik pada regenerasi tulang dan jaringan lunak.²⁸ Potensi metformin telah diteliti sebagai terapi adjuvant dalam regenerasi periodontal. Penggunaan metformin sebagai *local delivered drug* adalah dengan mengubah sediaan metformin menjadi gel hingga dapat diaplikasikan secara lokal pada daerah yang mengalami defek periodontal dengan menggunakan parameter klinis seperti *clinical attachment level* dan *probing depth* serta pemeriksaan radiografis pada defek periodontal intrabony dengan rentang waktu penelitian berdasarkan base line, 6 bulan dan 9 bulan. Hasilnya menunjukkan terdapat peningkatan yang signifikan pada bulan ke 6

dan *vice versa* pada bulan ke 9 terhadap parameter klinis dan radiografis. Penggunaan metformin dengan aplikasi lokal setelah tindakan scalling dan root planning terbukti mampu meningkatkan kecepatan penyembuhan jaringan periodontal karena metformin memiliki anti inflamasi yang dapat mengurangi reaksi stress oksidasi.⁹⁵ Penggunaan gel metformin dapat digunakan dalam bentuk tunggal, ataupun dikombinasikan dengan bahan lain sebagai *scaffold*. Berdasarkan penjelasan diatas, peneliti tertarik untuk meneliti efektivitas kombinasi gel metformin 1% dan *xenograft* terhadap pembentukan trabekula tulang alveolar pada soket pasca pencabutan. Pemeriksaan pembentukan trabekula tulang alveolar dilakukan dengan pemeriksaan histologis.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah aplikasi kombinasi gel metformin 1% dengan *xenograft* dapat meningkatkan pembentukan trabekula tulang alveolar pada soket pasca pencabutan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk melihat efektivitas kombinasi gel metformin 1% dan *xenograft* terhadap pembentukan trabekula tulang alveolar pada soket pasca pencabutan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk melihat pembentukan trabekula tulang alveolar pada soket pencabutan gigi marmut setelah aplikasi bahan kombinasi gel metformin 1% dengan *xenograft* pada hari ke-7, 14 dan 28.
2. Untuk melihat pembentukan trabekula tulang alveolar pada soket pencabutan gigi marmut setelah aplikasi *xenograft* pada hari ke-7, 14 dan 28.
3. Untuk melihat perbedaan pembentukan trabekula tulang alveolar antara kelompok kombinasi gel metformin 1% dengan *xenograft*, dengan kelompok *xenograft*, dan kelompok kontrol negatif pada soket pencabutan gigi marmot pada hari ke-7, 14 dan 28.

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Memberikan kontribusi pengetahuan ilmiah mengenai potensi kombinasi gel metformin dengan *xenograft* dalam proses regenerasi tulang alveolar, khususnya pada *soket preservation*
- b. Menambah pengetahuan ilmiah mengenai potensi kombinasi metformin dengan hidroksiapatit *xenograft* terhadap pembentukan trabekula tulang alveolar.
- c. Menjadi alternatif dalam perawatan regenerasi tulang khususnya tulang alveolar.
- d. Memberikan hasil perawatan yang maksimal dalam terapi regeneratif karena kombinasi dua bahan yang memiliki potensi yang baik.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Struktur Tulang Alveolar

Tulang alveolar adalah bagian tulang rahang yang menyangga gigi sehingga membentuk prosesus alveolaris, dan berkembang bersamaan dengan erupsinya gigi geligi dan akan mengalami resorpsi ketika gigi tanggal.²⁹ Tulang alveolar maksila dan mandibula memiliki densitas tulang yang berbeda di berbagai regio. Pengetahuan mengenai kuantitas dan kualitas tulang alveolar maksila dan mandibula yang meliputi ketebalan dan densitas tulang kortikal serta pola resorpsi tulang trabekula berguna dalam menentukan rencana perawatan dalam berbagai kasus di kedokteran gigi. Kualitas tulang menggambarkan struktur makroskopis atau densitas tulang. Sedangkan kuantitas tulang menggambarkan volume (ketinggian, ketebalan) serta bentuk tulang.³⁰

Pada tulang maksila, densitas tertinggi tulang alveolar ditemukan pada tulang kortikal area bukal gigi premolar dan densitas terendah ditemukan pada tuberositas maksila. Sementara pada tulang kortikal area palatal tidak ditemukan perbedaan densitas tulang yang bermakna. Tulang basal maksila regio kaninus dan premolar memiliki densitas tulang tertinggi. Pada tulang mandibula, tulang kortikal area bukal gigi insisif memiliki densitas paling rendah. Densitas tulang kortikal meningkat ke arah posterior dan mencapai

puncaknya pada area retromolar. Pada sisi lingual, densitas tulang kortikal memiliki kecenderungan yang sama dengan tulang kortikal bagian bukal.³¹

Gambaran Histologi Tulang Alveolar

Tulang alveolar merupakan jaringan ikat khusus yang termineralisasi, terdiri dari komponen non organik 67% dan komponen organik 33% dan air 15%.^{32,33}

- Komponen non organik terdiri dari kristal hydroxyapatite, kalsium, fosfor, hidroksil, sitrat, karbonat, sodium, magnesium, dan fluorine.
- Komponen organik terdiri dari komponen seluler dan matriks termasuk kolagen type 1 dan protein non kolagen. Komponen seluler terdiri dari osteogenic precursor cell, yakni osteoblas, osteoklas, osteosit, dan sel lainnya seperti adifosit, sel endothelial.
 - a. *Osteogenic precursor cell* terdapat pada periosteum dan endosteum. Periosteum merupakan jaringan ikat yang menutupi tulang, yang terdiri atas lapisan luar dan lapisan dalam. Lapisan luar terdiri dari jaringan ikat padat yang iregular sedangkan lapisan dalam disebut juga osteogenic layer terdiri dari sel-sel osteogenic. Pada endosteum terdapat selapis sel osteogenic dan tidak mengandung komponen jaringan ikat.³²
 - b. *Osteoblas* merupakan sel tulang yang mensintesis dan menjadi perantara mineralisasi osteoid. Osteoblas berasal dari sel osteoprogenitor mesenchymal stem cells (MSC) dan jaringan ikat lainnya, yang berdiferensiasi dan berkembang menjadi osteoblas sebelum membentuk tulang. Beberapa fungsi dari osteoblas adalah mensintesis kolagen dan non-kolagen dari matriks tulang organik, mengarahkan susunan fibril

matriks ekstraseluler, mineralisasi osteoid, memediasi resorpsi osteoblas melalui sintesis sitokin spesifik, dan mensintesis growth factors. Diferensiasi sel dimediasi oleh sejumlah besar bone morphogenic proteins (BMPs), *growth factors* dan sitokin. Osteoblas bertahan selama 1- 10 minggu, memiliki tiga perjalanan perkembangan yaitu osteoblas inaktif menjadi bone-lining cells, matriks termineralisasi yang dihasilkan akan mengililingi osteoblas dan menjadi osteosit, menghilang dari tempat pembentukan tulang sebagai hasil dari apoptosis.^{32,34}

- c. ***Osteosit*** merupakan osteoblas dewasa yang terjebak dalam matriks tulang. Setiap osteosit melakukan kontak dengan osteosit lain, sum-sum tulang, lapisan osteoblast, dan pembuluh darah melalui tubular kanalikuli. Osteosit berperan dalam regulasi konsentrasi kalsium dan fosfat ekstraseluler serta dalam reaksi adaptasi terhadap lingkungan lokal. Osteosit didefinisikan sebagai sel yang terletak di dalam matriks tulang, diturunkan dari sel punca mesenkim melalui diferensiasi osteoblas, berkomunikasi secara luas dengan populasi sel tulang lainnya untuk mengatur metabolisme tulang. Distribusi osteosit dalam tulang adalah matriks tiga dimensi yang sangat teroganisir yang dirancang untuk meningkatkan adaptasi.^{32,34}
- d. ***Osteoklas*** (sel pemecah tulang) adalah sel terpenting pada resorpsi tulang yang berasal dari sel induk sumsum tulang (penghasil makrofag-monosit). yang diregulasi oleh mekanisme hormonal dan seluler. Pada proses resorpsi tulang tersebut osteoklas melekat pada permukaan tulang dan

melepaskan enzim hidrolitik yang menyebabkan hidrolisis dari matriks tulang dan calcified cartilage. Proses tersebut menghasilkan terbentuknya cekungan pada tulang yang disebut lakuna Howship.³⁴

Struktur Anatomi Tulang Alveolar

Prosesus alveolaris terbagi menjadi dua yaitu tulang alveolar sejati (*Alveolar Proper Bone*) dan tulang alveolar pendukung (*Alveolar Supporting Bone*).³⁵

a. Tulang Alveolar Sejati (*Alveolar Proper Bone*)

Adalah tulang yang membatasi alveolus atau soket tulang yang berisi akar gigi. Tulang alveolar yang sejati adalah bagian dari jaringan periradikular, terdiri dari bundel tulang di tepi alveoli dan tulang yang berlamela ke arah pusat prosesus alveolar. Gambaran radiografik tulang alveolar sejati disebut lamina dura. Tulang alveolar sejati juga disebut sebagai plat kribiform. Istilah ini timbul karena banyaknya foramina yang melubangi tulang. Foramina ini berisi pembuluh darah dan saraf yang mensuplai gigi, ligament periodontal, dan tulang.^{34,35}

b. Tulang Alveolar Pendukung (*Alveolar Supporting Bone*)

- Tulang Kortikal

Tulang kortikal (padat) menutupi tulang spons dan dibentuk lamela. Tulang berlamela ini memiliki lakuna yang tersusun dari lingkaran konsentrik di sekeliling kanal sentral disebut sistem Havers. Tulang kortikal bergabung dengan tulang alveolar yang sebenarnya membentuk krista alveolar (*crest alveolar*) disekeliling leher gigi. Pada septum interdental terdapat lubang *kanal of Zukerkandl* dan

pada septum interradikular terdapat *kanal of hirschfel*, tempat arteri interdental dan interradikular, vena, pembuluh getah bening, dan saraf. Ketebalan tulang kortikal bervariasi tetapi lebih tebal 1,5 – 3 mm pada gigi posterior.^{34,35}

- Tulang Spons/Tulang Trabekula

Pada tulang spons, lamella tersusun satu sama lain membentuk trabekula dengan ketebalan 50 µm. Di dalam trabekula dijumpai kanal nutrient. Kanal-kanal ini berisi pembuluh-pembuluh saraf. Jumlah trabekula bervariasi di antara rahang atas dan rahang bawah dan tergantung pada lebar prosesus alveolar serta ukuran dan bentuk akar gigi. Secara radiografis, tulang spons terbagi menjadi dua tipe, yaitu .^{32,34}

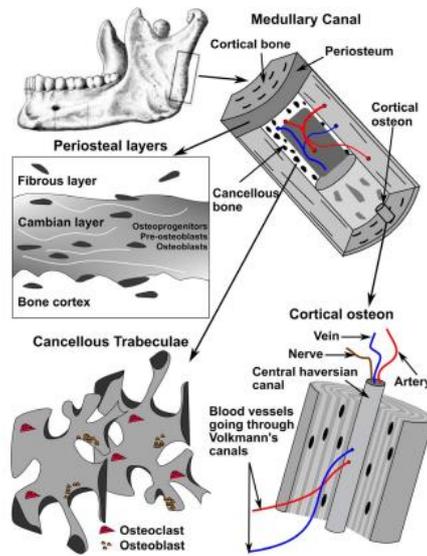
1. Tipe I

Interdental dan interradicular trabekula tersusun teratur dan horizontal seperti susunan tangga. Biasanya terlihat di mandibula dan menunjukkan bentuk lintasan pada tulang spons.

2. Tipe II

Menunjukkan susunan yang tidak beraturan, banyak, serta interdental yang halus dan interradicular trabekula. Tidak memiliki pola lintasan yang berbeda. Susunan ini seringkali ditemukan di maksila. Tulang trabekula menempati bagian sentral dari prosesus alveolaris, dan berisi sumsum tulang, kaya akan sel adiposa yang mengisi ruang interradikuler trabekula.³⁶ Tulang

trabekula sebagaimana tulang kortikal tersusun dari hydroxyapatite, kolagen dan air. Tetapi tulang trabekula memiliki kandungan kalsium, dan densitas jaringan (1.874g/mm^3) yang lebih rendah dibandingkan pada tulang kortikal. Kandungan air tulang trabekula sebanyak 27%, lebih tinggi dibandingkan pada tulang kortikal (23%).³⁷ Hal ini menyebabkan tulang trabekula lebih aktif pada proses remodeling tulang. Tulang trabekula memiliki rasio permukaan yang lebih besar dibandingkan rasio volume dan memiliki kecepatan remodeling yang cepat per tahun, sebanyak 26% dibandingkan pada tulang kortikal sebanyak 3%. Kandungan mineral yang minim pada tulang trabekula menyebabkan rentan terkena kerapuhan atau osteoporosis.³⁸ Tulang trabekula memiliki porositas lebih tinggi memiliki kemampuan menahan stress (tegangan) lebih rendah (-50MPa), namun strain (regangan) yang lebih tinggi ($\sim 50\%$).³⁹

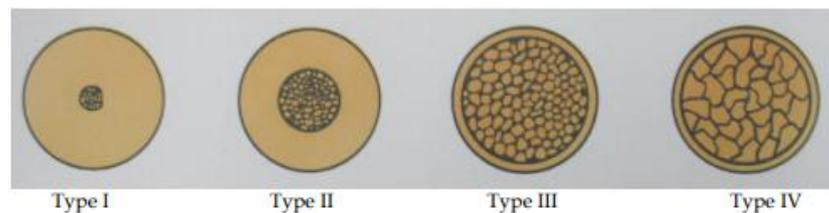


Gambar 1. Tulang terdiri dari kompartemen periosteal, kortikal dan kancellus.⁴⁰

Sumber : Bartold M, Gronthos S, Haynes D, Ivanovski S. *Mesenchymal stem cells and biologic factors leading to bone formation*. J Clin Periodontol. 2019;46(S21):12–32.

Tulang trabekula dari tulang alveolar mandibula memiliki densitas yang seragam sedangkan pada tulang trabekula dari tulang basal mandibula, densitas tulang tertinggi ditemukan di area insisif dan kaninus dibandingkan area retromolar.³¹ Tulang trabekula juga merupakan salah satu parameter dalam mengukur kualitas tulang. Evaluasi kualitas dan kuantitas tulang diperlukan sebagai alat diagnostic untuk mengevaluasi ketersediaan tulang untuk perawatan tulang, dan sebagai alat prognostic untuk memprediksi kemungkinan kesuksesan atau kegagalan perawatan. Umumnya kualitas tulang yang dievaluasi dari densitas tulang dibagi menjadi 4 kategori, yaitu :³⁰

1. Type I tulang padat homogen
2. Type II tulang kortikal tebal dengan rongga tulang sumsum
3. Type III tulang kortikal sangat tipis dengan tulang Trabekula densitas rendah
4. Type IV tulang kortikal sangat tipis dengan tulang trabekula densitas rendah



Gambar 2. Indeks kualitas tulang³¹

Sumber : Gulsahi A. *Bone Quality Assessment for Dental Implants*. *Implant Dent - Most Promis Discip Dent*. 2011;(September 2011).

2.2 Perubahan Tulang Alveolar Pasca Pencabutan Gigi

2.2.1 Perubahan Dimensi Tulang Alveolar

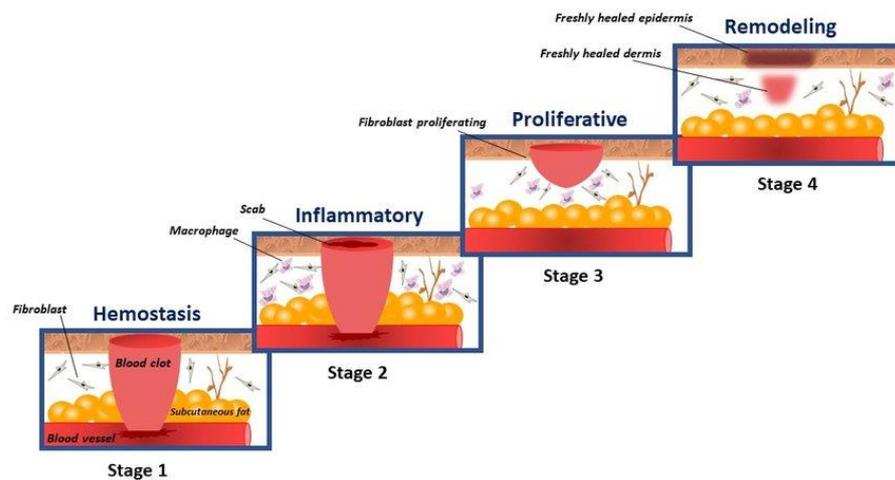
Perubahan dimensi dari tulang disekitar gigi dapat terjadi setelah proses pencabutan gigi secara horizontal dan vertikal. Resorpsi tulang alveolar terjadi lebih cepat pada enam bulan pertama. Ketinggian tulang pada soket bekas pencabutan tidak mencapai tinggi koronal. Menurut Schropp dkk pada tiga bulan pertama diperkirakan terjadi perubahan jaringan keras

dan lunak. Lima puluh persen lebar tulang krestal mengalami resorpsi dalam periode dua belas bulan, dua pertiganya terjadi pada dua belas minggu pertama. Sebuah tinjauan sistematis melaporkan bahwa resorpsi tulang alveolar secara horisontal (29-63%) lebih banyak daripada kehilangan tulang vertikal (11-22%) pada bulan keenam. Proses resorpsi *bundle bone* adalah yang pertama terjadi ketika pencabutan gigi dilakukan, sedangkan resorpsi tulang alveolar akan ter-resorpsi secara bertahap di masa kehidupan. Araujo dkk⁴ berdasarkan penelitiannya mengatakan bahwa resorpsi tulang terjadi dalam dua fase. Fase awal, terjadi resorpsi *bundle bone* dan digantikan oleh *woven bone* mengakibatkan berkurangnya dimensi vertikal terutama pada aspek bukal soket pencabutan, karena bagian krestalnya terbentuk oleh *bundle bone*. Resorpsi lebih banyak terjadi pada tulang bukal karena ketebalannya yang lebih tipis, rata-rata 0,8 mm pada gigi anterior dan 1,1 mm pada gigi premolar. Pada fase kedua, permukaan tulang alveolar mengalami *remodelling* sehingga mengakibatkan kontraksi jaringan vertikal dan horizontal. Alasan terjadinya *remodelling* pada proses ini tidak diketahui, tetapi atrofi, kurangnya suplai darah, dan inflamasi lokal merupakan faktor predisposisi yang penting.⁴¹⁻⁴³

2.2.2 Perubahan Histologis Tulang Alveolar

Perubahan histologis tulang alveolar pasca pencabutan telah banyak diteliti baik pada hewan coba seperti tikus, anjing dan monyet maupun manusia.⁴⁴ Penelitian pada manusia dilakukan biopsi pada bagian tengah

dari soket pasca pencabutan gigi untuk analisis histologi. Proses penyembuhan soket pasca pencabutan terdiri dari beberapa fase yang berurutan, yaitu koagulasi dan hemostasis, inflamasi, proliferasi, serta *modelling/remodelling* tulang.^{44,45}



Gambar 3. Proses penyembuhan luka yang terjadi setelah proses pencabutan gigi⁴⁶

Sumber :Scala A, Lang NP, Schweikert MT, de Oliveira JA, Rangel-Garcia I, Botticelli D. Sequential healing of open extraction sockets. An experimental study in monkeys. Clin Oral Implants Res. 2014;25(3):288–95.

A. Stage 1- Hemostasis

Fase hemostasis terjadi di awal tahapan dari proses penyembuhan luka. Ketika permukaan luka terbuka, soket bekas pencabutan mulai diisi dengan darah hasil proses hemoragik yang diikuti dengan terbentuknya bekuan darah stabil di dalam jaringan fibrin. Bekuan darah stabil akan berubah menjadi gumpalan darah yang bertujuan untuk mencegah kehilangan darah dan membentuk struktur scaffold untuk adhesi sel yang akan berlanjut ke fase penyembuhan

selanjutnya. Pencabutan gigi jika dilihat secara mekanis dapat menyebabkan kerusakan secara mikrovaskuler dan memicu vasokonstriksi untuk mengurangi kehilangan darah yang dapat menyebabkan hipoksia, peningkatan glikolisis, dan perubahan pH. Setelah 5 sampai 10 menit vasokonstriksi, pembuluh darah melebar, trombosit, dan leukosit bermigrasi ke matriks. Degranulasi trombosit mengaktifkan komplemen kaskade, yang merangsang sel-sel inflamasi dan membunuh bakteri. Selain itu, berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan dilepaskan ke dalam luka.^{47,48}

Bekuan darah dan trombosit memiliki peranan penting untuk penyembuhan jaringan karena mengandung banyak sitokin (misalnya kemokin dan interleukin) dan faktor pertumbuhan (misalnya TNF- α , TGF- β , FGFF, EGF, dan faktor individu seperti PDGF, VEGF, GM-CSF, dan CTGF). Sitokin dan faktor pertumbuhan ini dapat memodulasi proses seluler selanjutnya (migrasi sel, proliferasi, dan diferensiasi) untuk merangsang proses angiogenesis dan regenerasi tulang. Pembentukan, pemeliharaan, dan retraksi bekuan darah merupakan faktor penentu dari fase selanjutnya yang melibatkan pembentukan jaringan ikat. Trombosit juga mengandung dan melepaskan amina vasoaktif dan produk metabolisme turunan asam arakidonat yang memainkan peran mendasar dalam inisiasi dan modulasi fase inflamasi berikutnya.⁴⁴

B. Stage 2 – Inflamasi

Pada fase inflamasi, proses penting terjadi dengan melibatkan aktivasi sistem kekebalan bawaan, neutrofil dan monosit bermigrasi dengan cepat ke kulit yang terluka. Fase ini sebenarnya bersamaan dengan hemostasis, dan digambarkan sebagai awal tahap penyembuhan luka. Proses inflamasi dianggap memiliki peran penting dalam proses penyembuhan dan regenerasi tulang dengan cara mengaktivasi respon inflamasi humoral dan seluler. Fase ini terjadi sejak 0-48 jam pertama saat luka terjadi dan memuncak pada 48 jam serta akan berhenti setelah 1 minggu. Pada saat terjadi luka, sejumlah besar sel inflamasi bermigrasi ke daerah luka untuk “membersihkan” daerah sebelum pembentukan jaringan baru. Sistem komplemen diaktifkan dan neutrofil memulai kolonisasi awal jaringan bekuan darah, bermigrasi sesuai dengan konsentrasi kemokin yang telah ditetapkan, diatur oleh molekul komplemen C3a dan C5a, TGF- β , dan produk yang dilepaskan oleh bakteri. Neutrofil melakukan fagositosis aktif, menghilangkan struktur bekuan darah, bakteri, dan bahan asing, melalui pelepasan radikal bebas dan enzim proteolitik.^{44,49}

Selain pengaktifan neutrofil, diperkirakan juga 3 hari setelah terjadi luka monosit diberikan sinyal untuk ke lokasi luka yang kemudian akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan mendukung penyembuhan. Makrofag memiliki peranan penting dalam

memfasilitasi proses transisi dari fase inflamasi-proliferatif selama penyembuhan luka. Makrofag yang berasal dari maturasi fenotip monosit, bermigrasi dan melanjutkan fagositosis serta melepaskan faktor pertumbuhan (TNF- α , TGF- β , FGF, dan EGF) yang memicu aktivitas fibroblas dan osteoblas. Limfosit bermigrasi paling akhir sebagai respon terhadap interleukin-1 dan produk sisa molekul lokal. Kombinasi sel inflamasi, vaskularisasi, dan fibroblas immatur membentuk jaringan granulasi. Saat daerah luka telah steril, jaringan granulasi digantikan oleh matriks jaringan ikat sementara yang kaya akan kolagen dan sel. Fase proliferasi penyembuhan luka dimulai.^{4,44,48}

C. Stage 3 – Proliferasi

Fase proliferasi dikenal dengan fase fibroplasia yang bertujuan untuk mengurangi area jaringan yang mengalami lesi dengan kontraksi dan fibroplasia, membangun penghalang epitel yang layak untuk mengaktifkan keratinosit. Fase ini terdiri atas tahap **angiogenesis, fibroplasia dan granulasi pembentukan jaringan, deposisi kolagen, epitelisasi, dan kontraksi luka**. Proses ini terjadi sejak 48 jam pertama dan dapat berkembang hingga hari ke-14. Fase ini ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi yang merupakan kombinasi dari elemen seluler termasuk fibroblas dan sel inflamasi. Peningkatan jumlah fibroblas pada daerah luka merupakan kombinasi dari

proliferasi dan migrasi, yang biasa dikenal dengan istilah fibroplasia.^{4,44,48}

Fibroplasia terjadi dengan melibatkan deposisi cepat matriks sementara. Pada tahap ini migrasi dan proliferasi fibroblas yang cepat terjadi, serta peningkatan sintesis kolagen dan protein matriks ekstraseluler lainnya. Data histologis mengungkapkan bahwa selama minggu pertama penyembuhan, soket ekstraksi diliputi dengan jaringan granulasi kaya sel menggantikan bekuan darah awal yang mengalami nekrosis koagulatif. Aktivasi awal TGF- β 1 dan FGF-2 memodulasi aktivasi dan proliferasi fibroblastik, menentukan sintesis dan maturasi matriks ekstraseluler dan organisasi jaringan granulasi. Pada saat yang sama, terdapat peningkatan ekspresi komponen utama dari matriks ekstraseluler, seperti kolagen tipe I yang dikodekan oleh gen COL1A1 dan COL1A2 pada fase penyembuhan awal, paralel dengan ekspresi tinggi dari enzim yang bertanggung jawab untuk remodelling matriks ekstraseluler, khususnya Metaloproteinase Matriks (MMP), terutama MMP-2 dan MMP-9, yang memodulasi pergerakan populasi sel inflamasi serta proses angiogenik.^{50,51}

Setelah bermigrasi ke *provisional wound matrix*, fibroblas berproliferasi dan menghasilkan proteinase, seperti matriks metaloproteinase, dan berfungsi kembali untuk menurunkan *provisional wound matrix* yang telah terbentuk diawal sambil menyimpan komponen kolagen dan matriks ekstraseluler lainnya,

misalnya, proteoglikan, hyaluronic acid, glikosaminoglikan, dan fibronectin, yang bertujuan untuk membentuk granulasi jaringan dengan mengisi celah luka dan memberikan scaffold untuk adhesi sel, migrasi, pertumbuhan serta diferensiasi selama perbaikan luka. Remodelling vaskular mendorong perubahan aliran darah. Angiogenesis adalah proses terkoordinasi, yang melibatkan proliferasi sel endotel, ruptur dan penataan ulang membran basal, migrasi dan asosiasi dalam struktur tubulus, dan rekrutmen sel perivascular.^{44,48,50}

D. Stage 4 - *Modelling* dan *Remodelling*

Fase *Modelling* tulang dikenal dengan sebuah proses dari perubahan bentuk dan arsitektur tulang, seperti adanya perubahan dimensi tulang ketika resorpsi tulang pada dinding soket terjadi. *Modelling* terjadi lebih awal daripada *remodelling* tulang. Dua pertiga proses *modelling* terjadi selama tiga bulan pasca pencabutan gigi. Fase *Remodelling* tulang dikenal juga sebagai fase pematangan. Fase ini terjadi sejak 21 hari ketika terjadi luka hingga 1 tahun. *Remodelling* tulang terjadi segera setelah matriks ekstrasel terbentuk kemudian dimulailah proses reorganisasi yaitu ketika kolagen membentuk ikatan silang yang erat dengan kolagen lain dan meningkatkan kekuatan tarik bekas luka.^{50,52}

Proses *modelling* dan *remodelling* tulang dihasilkan dari interaksi aktif antara osteoblas dan osteoklas, dimodulasi oleh adanya faktor-

faktor seperti Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF), Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B (RANK), Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) dan Osteoprotegerin (OPG). Proses ini dimulai dengan adanya osteoklas pada dinding soket dan struktur trabekula marginal pada *woven bone*. Setelah proses pembentukan *woven bone* terjadi, proses selanjutnya adalah penyembuhan kontak yaitu adanya aktivitas osteoklas pada bagian luka yang menyediakan tempat untuk pertumbuhan dan proliferasi osteoblas guna membentuk tulang baru. Kemudian proses pembentukan tulang matang terjadi dengan bertambah banyaknya osteoblas yang akan menguatkan tulang. Setelah itu osteoblas akan mendepositkan osteoit pada kartilago yang mengalami kalsifikasi, kemudian osteoit mengalami kalsifikasi menjadi tulang yang tersusun acak (*woven bone*), selanjutnya berubah menjadi tulang lamela pada tahap *remodelling*. Proses inilah yang menyebabkan perubahan dimensi tulang setelah pencabutan.^{50,53}

2.3 Socket Preservation

Socket preservation adalah semua prosedur yang dilakukan pada saat pencabutan untuk meminimalkan resorpsi ridge eksternal dan pembentukan tulang dalam memaksimalkan soket, yang bertujuan mempertahankan dan mempertahankan dimensi ridge alveolar setelah pencabutan gigi.⁵⁴ Ketika gigi dicabut, tulang alveolar atau bagian tulang rahang yang menahan gigi di mulut, tidak lagi menerima rangsangan yang diperlukan, sehingga mengalami

kerusakan atau penyusutan. Tanpa intervensi (penyembuhan alami), hasil dari sembilan penelitian menunjukkan hilangnya lebar *ridge* yang signifikan (-2,6 hingga 4,6 mm), dan hasil dari lima penelitian menunjukkan hilangnya tinggi *ridge* tulang yang signifikan secara statistik (-0,55 hingga 3,3 mm). Sebaliknya, tidak terlihat penurunan yang signifikan pada tinggi *ridge* dari *baseline* dengan intervensi preservasi soket tertentu.^{55,56}

Pertimbangan untuk melakukan preservasi soket alveolar segera setelah pencabutan gigi, antara lain :

1. Untuk menstabilkan koagulum di dalam soket dan menghindari kemungkinan pengurangan volume jaringan keras yang diperlukan untuk regenerasi tulang. Meskipun resorpsi tulang vertikal dapat diharapkan sebagai bagian dari pola fisiologis penyembuhan tulang setelah pencabutan gigi, pada sebagian besar kasus, tidak ditemukan adanya pengurangan dimensi vertikal *ridge* alveolar yang terjadi 9 bulan setelah pencabutan gigi.
2. Alasan lain untuk menempatkan cangkok ke dalam soket ekstraksi adalah menyediakan *scaffold* pertumbuhan ke dalam komponen seluler dan vaskular untuk membentuk tulang baru dengan kualitas dan kuantitas yang dapat diterima.^{55,57}

Beberapa teknik dapat digunakan untuk preservasi soket dan meminimalkan kehilangan tulang setelah pencabutan gigi. Profilaksis alveolar *ridge* segera setelah pencabutan gigi yaitu preservasi prosesus alveolar dengan cara :⁵⁸

1. Retensi akar yang dirawat secara endodontik (paling diterima secara fisiologis)
2. *Guided bone regeneration*
3. Penempatan *immediate* implan
4. Penggunaan analog akar.

Semua bahan atau teknik yang dapat memaksimalkan volume tulang dan jaringan lunak pasca pencabutan memiliki potensi untuk meningkatkan hasil perawatan. *socket preservation* melibatkan penempatan bahan *graft* ke dalam soket pencabutan.⁵⁹

2.4 Biomaterial *Graft* Tulang

Bone graft merupakan salah satu biomaterial untuk merekonstruksi defek tulang, diambil dari satu tempat dan ditransplantasikan ke tempat lain dengan tujuan menggantikan tulang yang hilang. Tindakan graft tulang dilakukan karena jaringan tulang memiliki kemampuan untuk regenerasi. Bahan graft wajib bersifat biokompatibel, aman, memiliki karakteristik permukaan yang ideal, penanganan dan geometri yang sesuai, dan sifat mekanis yang baik. Bahan graft yang ideal harus memenuhi kriteria sebagai berikut :⁶⁰

1. Osteogenik, yaitu mengandung sel progenitor osteogenik pada *scaffold bone graft* sehingga dapat mendeposisi matriks tulang yang baru
2. Osteoinduktif, yaitu berpotensi untuk memicu dan menginduksi sel punca mesenkimal untuk berdiferensiasi menjadi osteoblast dewasa untuk pembentukan tulang

3. Osteokonduktif, yaitu menyediakan *scaffold* yang memfasilitasi pertumbuhan jaringan secara tiga dimensi

Beberapa bahan *graft* harus memiliki sifat osteoinduktif yang tinggi untuk memfasilitasi pertumbuhan tulang vertikal atau horizontal misalnya *autograft*, sedangkan bahan *graft* lainnya diperlukan untuk mencegah resorpsi (misalnya *xenograft bovine*). Mempertimbangkan berbagai kegunaan, kelebihan, dan kekurangan masing-masing bahan *graft*, tidak ada bahan tunggal yang sempurna. Untuk itu, kadang diperlukan kombinasi dua atau lebih bahan *graft* untuk mendapatkan hasil yang memuaskan.⁶⁰

Klasifikasi bahan *graft* secara umum antara lain:⁶¹

1. *Autogenous*, yaitu tulang yang berasal dari individu yang sama. *Graft* tulang *autogenous* melibatkan pengambilan tulang dari pasien yang sama, biasanya pada simfisis mandibula atau ramus mandibula anterior. *Graft* tulang *autogenous* dianggap sebagai standar emas karena bersifat osteogenesis, osteokonduktif, dan osteoinduktif. *Graft* tulang *autogenous* mengandung dan melepaskan faktor pertumbuhan osteogenik, misalnya *bone morphogenetic proteins* (BMP) yang meningkatkan proliferasi dan differensiasi sel progenitor mesenkimal ke jalur osteogenik (osteoinduksi) dan menyediakan *scaffold* bagi osteoblast untuk menghasilkan tulang baru (osteokonduksi). *Autograft* juga membawa sel progenitor mesenkimal yang berdifferensiasi menjadi osteoblast (osteogenik) dan tidak memiliki resiko reaksi imunologis atau penularan penyakit. Selain itu, *autograft* juga

menyediakan kondisi optimal untuk penetrasi pembuluh darah baru dan migrasi sel osteoprogenitor. Defek tulang dengan tingkat kesulitan tinggi seringkali hanya membutuhkan kombinasi sebagian kecil autograft dengan bahan lain untuk meningkatkan konsolidasi graft. Kekurangan dari autograft adalah diperlukannya waktu dan biaya serta prosedur operasi tambahan, daerah donor terbatas, dan penambahan morbiditas pasien.

2. *Allograft*, yaitu tulang yang berasal dari kadaver yang telah diproses dan didekontaminasi dengan aman, berasal dari spesies sama namun individu berbeda. Allograft dapat dikategorikan ke dalam dua kelompok; tulang segar beku, serta *freeze-dried bone allograft* (FDBA) dan *demineralized freeze-dried bone allograft* (DFDBA). Salah satu keunggulan allograft dibandingkan *graft* komersial lainnya adalah adanya potensi osteoinduktif, terutama pada allograft yang telah didemineralisasi. Allograft merupakan bahan ideal untuk penyembuhan soket ekstraksi, prosedur elevasi sinus, GBR, dan dalam prosedur implant.
3. *Xenograft*, diketahui sebagai bahan *graft* heterolog yang diperoleh dari spesies non-manusia, yaitu hewan dan bersifat osteokonduktif dengan potensi resorpsi yang terbatas.^{62,63} Sumber donor graft dapat berasal, *porcine derived biomaterial*, *marine substitutes*, dan *bovine bone* sapi yang paling sering digunakan karena memiliki kesamaan struktur dengan tulang kanelus manusia.⁶⁴ Berbagai bahan *graft* ini telah melewati pemrosesan hingga menghasilkan produk yang biokompatibel.⁶²

Proses Pembuatan dan Pemurnian Xenograft

Biomaterial *graft* tulang xenogenik terbuat dari jaringan tulang kanselus rangka skeletal yang mengalami de-proteinisasi dan demineralisasi menggunakan sodium hidroksida. Komponen organik dari *graft* xenogenik telah dihilangkan untuk menghilangkan zat alergen dan mencegah transmisi patogenik. Komponen inorganik yang tersisa tidak hanya berfungsi sebagai matriks alami untuk pembentukan tulang baru, tetapi juga merupakan sumber kalsium yang baik untuk pembentukan tulang. Terdapat dua proses pembuatan xenograft yang berasal dari *bovine bone* sapi, yaitu dengan menggunakan temperatur rendah disertai proses ekstraksi kimiawi, dan dengan menggunakan temperatur tinggi (>1500°C) untuk menghilangkan residu organik. Proses dengan menggunakan temperatur tinggi dapat menghasilkan struktur kristal hidroksiapatit yang lebih kokoh,⁶⁵ akan tetapi proses ini tidak dapat sepenuhnya mengeliminasi prion. Prion adalah bentuk abnormalitas dari protein yang dapat mentransmisi penyakit yang banyak ditemukan pada jaringan medular otak.⁶⁶ Setelah mengalami proses deproteinisasi, komponen residu mineral terdiri atas kalsium fosfat dan kalsium karbonat. Kedua komponen ini yang membentuk kristal apatit.⁶⁷

***Bovine bone* biomaterial**

Graft bovine bone berperan sebagai scaffold yang bersifat osteokonduktif diambil dari tulang spinal sapi dan condyl femur hewan ternak. Kandungan mineral dari *bovine bone* memiliki kesamaan dengan tulang manusia sehingga dapat terjadi osseointegrasi dengan baik pada tulang host. *Graft*

bovine bone telah mengalami deproteinasi, menyisakan struktur mikroporos alami dan menjadi mediator resorpsi sel yang penting dalam pergantian tulang baru.⁶⁸ Bruyckere dkk⁶⁹ melakukan penelitian dalam kurun waktu 5 tahun menggunakan *bovine-derived xenograft* yang diperkaya kolagen dengan tindakan *minimal invasive surgery* menunjukkan peningkatan *clinical attachment level* yang signifikan dan peningkatan ketinggian tulang secara vertikal dengan pemeriksaan radiografik. Penelitian dengan menggunakan *bovine-derived xenograft* ini juga dilakukan oleh Sundaram G dkk⁷⁰ dikombinasikan dengan matrix *Platelet Rich Fibrin* pada tindakan *socket preservation* menunjukkan hasil terjadi pengurangan resorpsi pada daerah yang mengalami kerusakan. Sejalan dengan kedua penelitian ini, Chiapasco M dkk⁷¹ melakukan penelitian restrospektif selama 10 tahun dengan penempatan implant pada ridge yang telah di augmentasi menggunakan *mandibular blocks* bersama dengan *bovine bone derived xenograft* dan membran kolagen menunjukkan hasil yang memuaskan dibandingkan dengan menggunakan jaringan tulang biasa. Proses pembuatan *bovine bone derived xenograft* secara kimiawi dengan temperatur rendah menghilangkan semua komponen organik dan membentuk struktur mineral dengan rasio kalsium fosfat 2,1 : 1 dan porositas 75% hingga 80% menyerupai hidroksiapatit alami. Struktur porositas yang luas ini meningkatkan pertumbuhan pembuluh darah baru melalui proses angiogenesis yang dapat meningkatkan pertumbuhan tulang, banyak digunakan dalam prosedur *maxillary sinus lifting* dan prosedur

implan karena sangat stabil dan memiliki imunogenisitas yang rendah.⁷² *Bovine bone xenograft* memiliki beberapa keterbatasan karena dapat menyebabkan komplikasi seperti sinusitis, jamur pada daerah maxillary, inflamasi kronis dan reaksi alergi.⁷³

Porcine derived Biomaterial

Merupakan xenograft yang berasal dari babi dan memiliki kemiripan struktur dan bentuk dengan tulang manusia. Bersifat osteokonduktif, dan sangat rendah transmisi penyakitnya. Matrix anorganik mineral tulangnya bersifat biokompatibel, dan memiliki interkoneksi struktur porositas secara makroskopis dan mikroskopis yang dapat meningkatkan pembentukan tulang pada daerah yang di lakukan tindakan implant gigi.^{62,64} Orsini G dkk⁷⁴ dalam penelitiannya tentang evaluasi struktur histologis *porcine derived biomaterial* yang digunakan dalam prosedur augmentasi sinus maksillaris memiliki kesamaan secara histologi dengan struktur tulang host. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Scarano A dkk⁷⁵, secara retrospektif mengevaluasi penggunaan *porcine derived biomaterial* dalam tindakan augmentasi sinus maksillaris dan tidak ditemukan adanya komplikasi pada fase penyembuhan. Guarnieri R dkk⁷⁶ dalam penelitiannya dengan menggunakan *porcine derived biomaterial* sebagai *graft* pada tindakan implant menunjukkan terjadi pengurangan resorpsi tulang baik secara vertikal setelah pencabutan gigi.

Marine Substitutes

Substitusi bone graft yang berasal dari laut bersumber dari exoskeleton hewan laut, seperti coral, terumbu karang, cangkang kerang, sisik dan tulang ikan karena memiliki kandungan calcium carbonate dan fosfat seperti hidroxyapatit menyerupai tulang manusia.⁷⁷ Biomaterial yang bersumber dari laut sebagai xenograft yang saat ini diteliti adalah kitosan, polimer alami berasal dari eksoskeleton krustasea terdiri dari glukosamin dan N-asetilglukosamin. Kitosan dapat merangsang regenerasi tulang dan menjadi scaffold yang mendukung aktivitas osteoblast, berperan dalam pembentukan matriks tulang termineralisasi dan menginduksi diferensiasi sel mesenkimal menjadi osteoblas secara in vitro. Kitosan tersedia dalam berbagai bentuk, seperti bubuk, hidrogel, dan struktur yang lebih kompleks sebagai scaffold. Kitosan sering dikombinasikan dengan bahan lain seperti gelatin, kalsium fosfat dan bioglass untuk menyempurnakan kekurangannya secara mekanis. Tulang ikan menjadi sumber utama pembuatan *Demineralized bone matrix (DBM)*, memiliki kandungan hidroksiapatit dan kolagen yang tinggi, bersifat osteokonduktif, mempermudah adhesi sel, dan berperan penting dalam proses proliferasi dan diferensiasi.⁷⁸

2.5 Metformin

Metformin (*dimethyl biguanide*) adalah obat anti diabetes oral yang umumnya direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk berbagai kondisi yang terkait resistensi insulin apabila kadar glukosa darah tidak

terkontrol dengan modifikasi gaya hidup, seperti diabetes mellitus type 2, sindrom metabolik, dan sindrom ovarium polikistik sejak akhir tahun 1950.⁷⁹

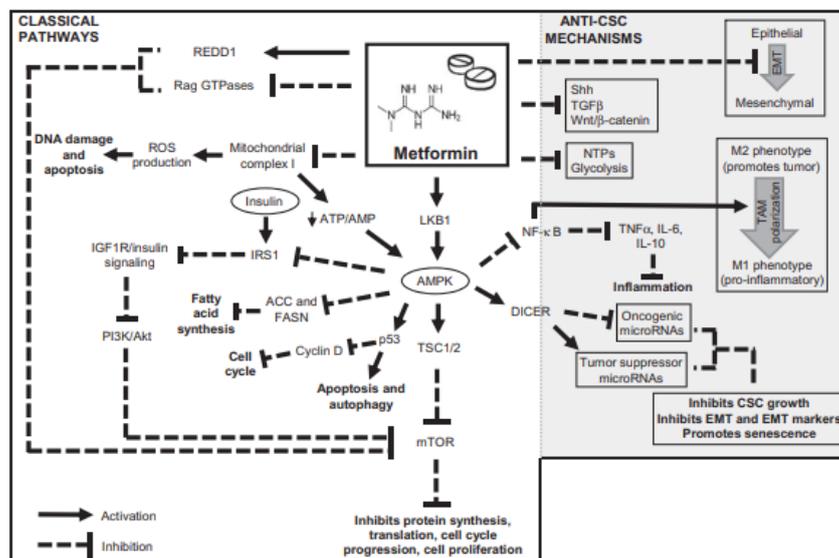
Metformin berasal dari ekstrak tumbuhan herbal *Galega officinalis* yang lazim dijumpai di Eropa.⁸⁰ Efek utamanya adalah menurunkan glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan. Metformin merupakan obat pilihan pertama pasien dengan berat badan berlebih dimana diet ketat gagal untuk mengendalikan diabetes, jika sesuai bisa juga digunakan sebagai pilihan pada pasien dengan berat badan normal. Juga digunakan untuk diabetes yang tidak dapat dikendalikan dengan terapi sulfonilurea.⁸¹ Selain berfungsi menurunkan kadar gula darah, metformin juga mempunyai efek lain yang menguntungkan yaitu menurunkan kadar trigliserida plasma, *very-low-density lipoprotein (VLDL)*, dan kolesterol LDL serta sedikit peningkatan kolesterol high-density lipoprotein (HDL). Monoterapi dengan metformin dapat menurunkan A1c sebesar ~ 1,5%.⁸² Metformin tidak menstimulasi sekresi insulin endogen. Oleh sebab itu, berbeda dengan obat antidiabetes lainnya metformin tidak menyebabkan hipoglikemia. Metformin juga tidak menyebabkan hiperinsulinemia. Metformin juga mempunyai efek anoreksia dengan cara memodulasi pusat pengaturan nafsu makan pada hipotalamus dan perubahan pada mikrobiomolekular usus sehingga dapat membantu menurunkan berat badan.⁸³ Efek samping yang utama dari metformin adalah asidosis laktat, meskipun merupakan kejadian yang sangat langka.⁸⁴

Farmakokinetik metformin sediaan lepas cepat (*immediate release*) memiliki karakteristik yang segera diabsorpsi setelah dosis oral. Metformin digunakan secara per oral dalam dosis 500 mg diberikan 2-3 kali sehari, dengan dosis maksimum 2550 mg/hari atau 35 mg/kg/hari. Metformin formulasi ini memiliki onset kerja sekitar 1,5 jam, waktu paruh dalam sirkulasi sekitar 1,5 hingga 4,9 jam, dan durasi kerja 16-20 jam, diabsorpsi 20% pada duodenum, 60% pada jejunum dan ileum, dan sedikit pada kolon. Metformin lepas lambat memiliki onset efek yang hampir sama, namun waktu paruh obat adalah 6,5 jam dan durasi aksi selama 24 jam. Oleh sebab itu, metformin lepas lambat dapat digunakan sekali sehari. Selain itu, efek samping gastrointestinal pada metformin lepas lambat juga umumnya lebih kecil. Namun, karena waktu paruh yang lebih panjang dapat menekan glukogenesis yang menyebabkan inhibisi metabolisme asam laktat pada hati dan mengakibatkan akumulasi laktat yang berakhir menjadi asidosis laktat.⁸⁵

Metformin umumnya langsung didistribusi setelah absorpsi dan tidak berikatan dengan protein plasma. Volume distribusi adalah sekitar 63-276 L, pada sediaan obat kerja cepat. Metformin dapat terdistribusi masuk ke dalam eritrosit. Metformin tidak melalui metabolisme lintas pertama di hepar. Metformin diekskresikan dalam bentuk tidak berubah pada urine. Klirens renal metformin sebesar 510 ± 120 ml/min. Ekskresi metformin pada feses adalah sekitar 150 ml per 24 jam. Sekitar 90% dari dosis obat yang diabsorpsi diekskresikan ke urine dalam waktu 24 jam pertama setelah konsumsi per oral. Waktu paruh plasma sekitar 5 jam. Waktu paruh dalam darah adalah

sekitar 17,6 jam. Hal ini berkenaan dengan massa eritrosit yang dapat menjadi kompartemen dalam pendistribusian obat ini.⁸⁶

Metformin dalam tiga tahun terakhir telah banyak diteliti pada tingkat seluler. Beberapa penelitian menunjukkan potensi metformin sebagai agen anti aging (Soukas AA dkk⁸⁷, Barzilai N dkk⁸⁸), anti kanker (Saini N dkk⁹⁰) dan sebagai anti inflamasi (Bai B dkk⁸⁹). Dalam terapi anti kanker yang menggunakan metformin, dinyatakan metformin mampu memperbaiki metabolisme seluler dan menekan jalur komunikasi onkogenik, tyrosin kinase, PI3K/Akt, dan mTOR, menghambat efek *cancer stem cells* yang berhubungan dengan metastase tumor.⁹⁰



Gambar 4. Mekanisme seluler metformin sebagai anti kanker. Mekanisme aktivasi metformin pada jalur komunikasi seluler ditunjukkan dalam anak panah solid dan mekanisme metformin dalam menghambat jalur komunikasi seluler ditunjukkan dalam garis putus-putus. Singkatan : ACC (acetyl-coA carboxylase); Akt (protein kinase B); AMP (adenosine monophosphate); ATP (adenosine triphosphate); AMPK (AMP-activated protein kinase); EMT (epithelial to mesenchymal transition); FASN (fatty acid synthase); IGF1R (insulin growth factor-1 receptor); IL (interleukin); IRS1 (insulin receptor substrate-1); LKB1 (liver kinase B1); mTOR (mammalian target of

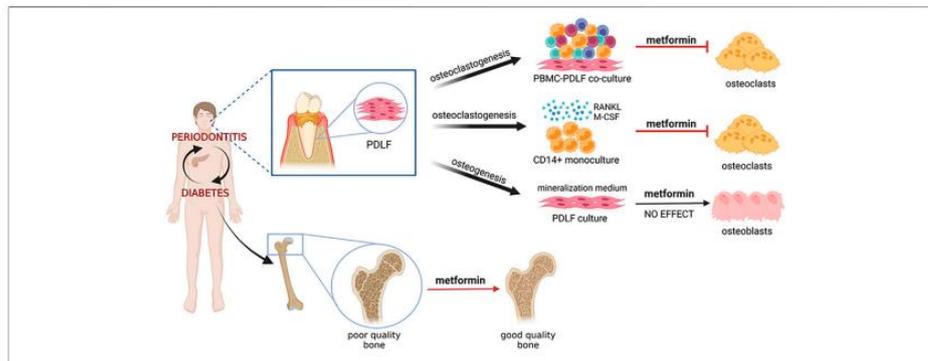
rapamycin); NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells); NTPs (nucleotide triphosphates); PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase); REDD1 (regulated in development and DNA damage response 1); ROS (reactive oxygen species); Shh (sonic hedgehog); TAM (tumor-associated macrophage); TGF β (transforming growth factor beta); TNF α (tumor necrosis factor alpha); TSC1/2 (tuberous sclerosis 1 and 2)⁹⁰

Sumber : Saini N, Yang X. Metformin as an anti-cancer agent: Actions and mechanisms targeting cancer stem cells. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai). 2018;50(2):133–43.

Dalam bidang kedokteran gigi sendiri, potensi metformin telah diteliti sebagai terapi adjuvant dalam regenerasi periodontal. Kang W dkk⁹¹, dalam penelitiannya menunjukkan bahwa metformin mampu menghambat bakteri *Porphyromonas gingivalis* dengan cara menurunkan ekspresi sitokin IL-6, IL-1 β dan TNF- α pada fibroblast gingiva. Bak EJ dkk⁹², dalam penelitian yang dilakukan pada tikus yang diinduksi periodontitis terbukti metformin mampu mengurangi infiltrasi sel inflamasi pada jaringan periodontal. Sejalan dengan penelitian ini Araujo AA dkk⁹³, dalam penelitiannya memberikan metformin secara oral pada tikus yang diinduksi periodontitis menunjukkan hasil pada pemeriksaan radiografis bahwa metformin mampu mengurangi *bone loss* pada tulang alveolar dengan cara mengurangi konsentrasi malondialhide, IL-1 β dan TNF- α dan menurunkan jumlah osteoklas. Metformin juga dapat digunakan sebagai *local delivered drug* dalam regenerasi periodontal.⁹⁴

Penggunaan metformin sebagai *local delivered drug* adalah dengan mengubah sediaan metformin menjadi gel hingga dapat diaplikasikan secara lokal pada daerah yang mengalami defek periodontal dengan menggunakan parameter klinis seperti *clinical attachment level* dan *probing depth* serta

pemeriksaan radiografis pada defek periodontal intrabony dengan rentang waktu penelitian berdasarkan base line, 6 bulan dan 9 bulan. Hasilnya menunjukkan terdapat peningkatan yang signifikan pada bulan ke 6 dan *vice versa* pada bulan ke 9 terhadap parameter klinis dan radiografis. Penggunaan metformin dengan aplikasi lokal setelah tindakan scalling dan root planning terbukti mampu meningkatkan kecepatan penyembuhan jaringan periodontal karena metformin memiliki anti inflamasi yang dapat mengurangi reaksi stress oksidasi.⁹⁵ Penggunaan gel metformin dapat digunakan dalam bentuk tunggal, ataupun dikombinasikan dengan bahan lain sebagai *scaffold*, seperti penelitian yang dilakukan oleh Zhao Z dkk⁹⁸, terbukti metformin yang dikombinasikan dengan kalsium fosfat sebagai *scaffold* mampu meningkatkan aktivitas osteogenic oleh *periodontal ligament fibroblast* memberikan gambaran bahwa metformin efektif digunakan dalam regenerasi tulang dan mereduksi alveolar *bone loss* dengan merangsang diferensiasi osteoblast dan pembentukan tulang, meningkatkan produksi kolagen type 1 dan merangsang aktivitas alkalin fosfat dalam kultur MCT3T3E1. Shah M dkk⁹⁷ dalam penelitiannya pada tulang tibia menunjukkan bahwa metformin mampu meningkatkan pembentukan tulang trabekula.



Gambar 5. Diabetes dan periodontitis secara klinis terkait. Penelitian eksperimental pada periodontitis dan penelitian klinis menunjukkan bahwa metformin obat diabetes memiliki efek menguntungkan pada periodonsium, jaringan terkait gigi termasuk tulang. Penelitian ini telah menganalisis pengaruh metformin pada model sel yang relevan secara klinis: fibroblast ligamen periodontal (PDLF) yang diarahkan ke jalur osteogenesis atau ke jalur osteoklastogenesis, bersama-sama dengan sel mononuclear darah perifer (PBMCs) di bawah paparan terhadap metformin. Efek metformin pada pembentukan osteoklas lebih jauh dinilai dengan monosit CD14+ yang mengalami diferensiasi osteoklas dengan osteoklastogenesis yang menggerakkan sitokin M-CSF dan RANKL. Hasil penelitian menunjukkan efek penghambatan pada pembentukan osteoklas, menjadi mekanisme yang menjelaskan perbaikan tulang yang diamati secara klinis pada pengguna metformin.⁹⁸

Sumber : Zhao Z, Liu J, Schneider A, Gao X, Ren K, Weir MD, et al. Human periodontal ligament stem cell seeding on calcium phosphate cement scaffold delivering metformin for bone tissue engineering. *J Dent* [Internet]. 2019;91:103220. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.103220>

Isola G dkk⁹⁹, pada tahun 2019 juga mendukung perbaikan klinis yang dihasilkan dari penggunaan metformin dalam merawat defek periodontal pada manusia. Semua uji klinis yang dilakukan pada manusia selama ini mengunggulkan penggunaan metformin dengan konsentrasi 1%. Akan tetapi, sama seperti tahun 2018, semua uji klinis belum disertai pemeriksaan pada indikator regenerasi tulang dan jaringan lunak sehingga belum diketahui

apakah perbaikan indikator klinis murni karena regenerasi jaringan lunak dan tulang yang nyata.¹¹⁻¹⁵

Tabel 1. Tabel sintesa beberapa penelitian tentang gel metformin 1% pada perawatan jaringan periodontal

No	Judul dan Publikasi	Penulis	Tahun	Tujuan	Metode Dan Parameter Klinis	Kesimpulan
1	Efficacy of subgingivally delivered 1.2% rosuvastatin and 1% metformin gelin treatment of intrabony defects in chronic periodontitis : a randomized controlled.	Pradeep AR dkk ²⁸	2018	Mengeksplorasi dan membandingkan kemanjuran klinis gel 1,2%. Rosuvastatin (RSV) dan 1% Metformin (MF) yang diberikan secara lokal sebagai tambahan untuk scaling dan root planning (SRP) dalam pengobatan cacat intrabony pada pasien periodontitis kronis.	Sulcus Bleeding Index, Plak Index, ,Pocket probing, Clinical Attachment Level(CAL)	Penggunaan tambahan gel 1,2% RSV dan MF 1% yang diberikan secara lokal merangsang penurunan PD yang signifikan, peningkatan CAL, dan pengisian tulang yang lebih baik jika dibandingkan dengan gel plasebo. Hasilnya secara signifikan lebih baik dengan penggunaan gel RSV 1,2% daripada gel MF 1%.
2	Comparative evaluation of subgingivally. - Delivered 1% metformin and Aloe vera gel in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis patients : A randomized, controlled.	Kurian IG dkk ¹⁰⁰	2018	Mengeksplorasi keefektifan gel metformin (MtF) dan Aloe vera (AV) 1% yang diberikan secara lokal sebagai tambahan untuk scaling dan root planning (SRP) dalam pengobatan cacat intrabony pada pasien periodontitis kronis.	Gingival Bleeding Index, BoP, PPD, CAL	Pengiriman lokal 1% MtF dan gel AV menstimulasi pengurangan PPD yang signifikan, perolehan CAL, dan peningkatan pengisian dan regenerasi tulang jika dibandingkan dengan gel plasebo. Hasilnya secara signifikan lebih baik dengan penggunaan gel MtF 1% daripada gel AV.
3	Effect of locally administered 1% metformin gel in the treatment of chronic periodontitis	Grace S dkk ¹⁰¹	2017	Untuk mengetahui efektivitas gel metformin sebagai tambahan untuk scaling dan root planning dalam pengobatan periodontitis.	Gingival Bleeding Index, BoP, PPD, CAL	Tindak lanjut jangka panjang setelah intervensi bedah mungkin diperlukan untuk menetapkan perbedaan parameter periodontal antara kedua kelompok.

4	Efficacy of 1.5% metformin gel as an adjuvant to scaling, root planing, and curettage for the treatment of infrabony defects in chronic periodontitis patients	Patil KS dkk ¹⁰²	2022	Untuk membandingkan dan mengevaluasi secara klinis dan radiografi kemanjuran gel metformin (MF) 1,5% dan gel plasebo sebagai tambahan untuk scaling dan root planing (SRP) dan Kuretase untuk pengobatan cacat infraboni (IBD) pada pasien periodontitis kronis.	Sulcus Bleeding Index, Plak Index, .Pocket probing, Clinical Attachment Level(CAL)	Aplikasi lokal MF 1,5% meningkatkan hasil klinis pengobatan tradisional (SRP) dan kuretase dan harus dipertimbangkan terutama sebagai tambahan untuk itu.
5	Evaluation of Efficacy of Subgingivally Delivered 1% Metformin Gel as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis	Bhatnagar S dkk ¹⁰³	2021	Untuk mengevaluasi kemanjuran gel Metformin 1% sebagai tambahan untuk scaling dan root planing (SRP) di	Sulcus Bleeding Index, Plak Index, .Pocket probing, Clinical Attachment Level(CAL)	Parameter klinis menunjukkan peningkatan selama periode penelitian. Kedua kelompok menunjukkan pengurangan PPD dan peningkatan CAL yang signifikan secara statistik. Situs percobaan (situs yang diperlakukan dengan SRP plus 1% MF) menunjukkan hasil yang jauh lebih baik jika dibandingkan dengan lokasi kontrol (lokasi yang diberi perlakuan dengan SRP plus plasebo) setelah 9 bulan
6	Evaluation of locally delivered 1% metformin gel in the management of grade II furcation in chronic periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial	Jenapriya R dkk ¹⁰⁴	2018	To evaluate the efficacy of locally delivered 1% Metformin gel in the management of grade II furcation in chronic periodontitis	Sulcus Bleeding Index, Plak Index, .Pocket probing, Clinical Attachment Level(CAL)	Pengisian tulang yang signifikan terlihat pada defek furkasi yang diobati dengan metformin 1% dan membran regenerasi jaringan terpandu yang dapat diserap versus debridemen flap terbuka dan membran regenerasi jaringan terpandu yang dapat diserap tanpa metformin 1% pada periodontitis kronis.

Pradeep AR dkk²⁸ melakukan penelitian untuk mengeksplorasi dan membandingkan kemanjuran klinis gel 1,2% Rosuvastatin (RSV) dan 1% Metformin (MF) yang diberikan secara topikal sebagai tambahan untuk scaling dan root planning (SRP) dalam pengobatan defek intraboni pada pasien periodontitis kronis dengan parameter klinis *Sulcus Bleeding Index, Plak Index, Pocket Probing, Clinical Attachment Level*, penelitian ini menunjukkan bahwa aplikasi lokal MF 1% meningkatkan hasil klinis pengobatan tradisional (SRP) dan kuretase.²⁸ Sejalan dengan penelitian ini, Kurian IG dkk¹⁰⁰ (2018) juga melakukan penelitian serupa pada gel Metformin 1% dibandingkan dengan gel Aloe vera dan disimpulkan bahwa gel Metformin 1% memiliki kemampuan lebih baik dalam menstimulasi pengurangan PPD yang signifikan, perolehan CAL, dan peningkatan pengisian dan regenerasi tulang jika dibandingkan dengan gel plasebo. Hasilnya secara signifikan lebih baik dengan penggunaan gel Metformin 1% daripada gel Aloe vera. Penelitian-penelitian berikutnya dilakukan oleh Grace S dkk¹⁰¹, Bhatnagar S dkk¹⁰³ R, serta Jenapriya R dkk¹⁰⁴ menggunakan gel Metformin dengan konsentrasi 1% menunjukkan efektivitas yang signifikan sebagai terapi adjuvant dalam tindakan scaling, root planning dan defek intrabony.