

**PENGGUNAAN *XENOGRAFT* SEBAGAI BAHAN CANGKOK  
TULANG PADA PERAWATAN PERIODONTAL  
REGENERATIF: *SYSTEMATIC REVIEW***

**TESIS**



**WAHYUNI WAHAB**

**J035181006**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS  
PROGRAM STUDI PERIODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**PENGGUNAAN XENOGRAFT SEBAGAI BAHAN  
CANGKOK TULANG PADA PERAWATAN  
PERIODONTAL REGENERATIF:  
A SYSTEMATIC REVIEW**

**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



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

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

2022

**PENGGUNAAN XENOGRAFT SEBAGAI BAHAN  
CANGKOK TULANG PADA PERAWATAN  
PERIODONTAL REGENERATIF:  
A SYSTEMATIC REVIEW**

OLEH:

**WAHYUNI WAHAB**

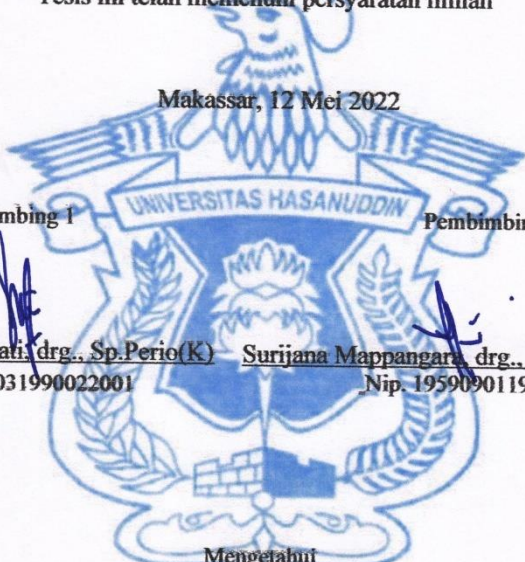
**J035181006**

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


Makassar, 12 Mei 2022

Pembimbing 1

Pembimbing 2

The logo of Universitas Hasanuddin is a circular emblem featuring a central figure, likely a saint or scholar, surrounded by a wreath and a banner with the university's name. The logo is rendered in blue ink.  
Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio(K)    Surijana Mappangara, drg., M.Kes., Sp.Perio(K)  
Nip. 196410031990022001                      Nip. 195909011987022001

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

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Sri Oktawati', is written over the text of the signatory.  
Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio(K)  
Nip. 196410031990022001

**PENGESAHAN UJIAN TESIS**

**PENGUNAAN *XENOGRAFT* SEBAGAI BAHAN  
CANGKOK TULANG PADA PERAWATAN  
PERIODONTAL REGENERATIF:  
*A SYSTEMATIC REVIEW***

OLEH:

**WAHYUNI WAHAB**

**J035181006**

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

Makassar, 12 Mei 2022


Pembimbing 1


Pembimbing 2

  
Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio(K) Surijana Mappangara, drg., M.Kes., Sp.Perio(K)  
Nip. 196410031990022001 Nip. 195909011987022001

Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS

  
Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin

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

  
Prof. Muhammad Ruslin, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)  
Nip. 197307022001121001

**TESIS**

**PENGGUNAAN *XENOGRAFT* SEBAGAI BAHAN  
CANGKOK TULANG PADA PERAWATAN  
PERIODONTAL REGENERATIF:  
*A SYSTEMATIC REVIEW***

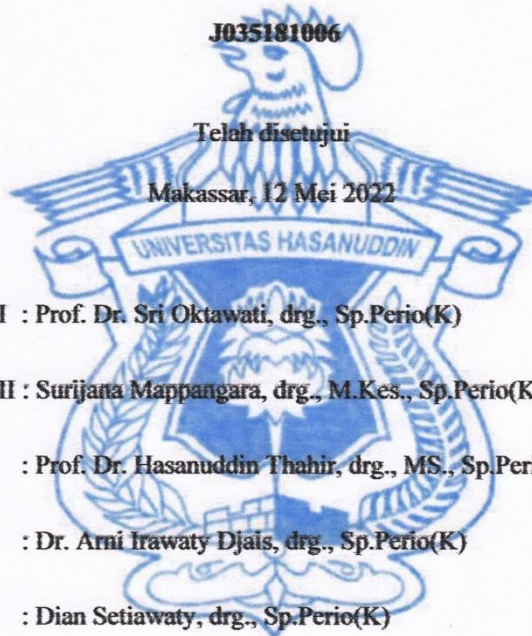
**OLEH:**

**WAHYUNI WAHAB**

**J035181006**

Telah disetujui

Makassar, 12 Mei 2022



1. Pembimbing I : Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio(K)
2. Pembimbing II : Surijana Mappangara, drg., M.Kes., Sp.Perio(K)
3. Penguji I : Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., MS., Sp.Perio(K)
4. Penguji II : Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp.Perio(K)
5. Penguji III : Dian Setiawaty, drg., Sp.Perio(K)

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

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

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

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Wahyuni Wahab  
Stambuk : J035181006  
Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia  
Fakultas Kedokteran Gigi

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis ini merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Mei 2022

Yang menyatakan



Wahyuni Wahab

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim. Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah Subhanahu wa ta'ala atas segala limpahan rahmat, berkah, dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis akhir pada waktunya sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Makassar.

Berbagai hambatan dan kesulitan ditemui oleh penulis dalam proses penyusunan tesis ini, namun berkat usaha dan kerja keras serta bimbingan, arahan, dan doa dari berbagai pihak pada akhirnya tesis ini dapat diselesaikan. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tak terhingga kepada orang tua saya tercinta ayahanda Drs.H.Abdul Wahab Idris dan ibunda Dra.Hj.Nurhayati Usman yang dengan penuh kesabaran memberikan doa, dukungan, dan kasih sayangnya. Terima kasih pula kepada saudara-saudaraku tersayang Fitriah Wahab, S.Kom dan Ahmad Maulana Wahab yang selalu mendukung dan memberikan semangat dan doa hingga terselesaikannya masa pendidikan ini. Dalam kesempatan ini, penulis juga menyampaikan terima kasih, penghargaan dan rasa hormat kepada:

1. Prof. Dr. Dwia Ariestina Pulubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin.
2. Prof. Muhammad Ruslin, drg., M.Kes., PhD., Sp.BM(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
3. Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio(K) sebagai Ketua Program Studi PPDGS Periodonsia dan sebagai pembimbing pertama tesis yang selama ini telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan hingga selesainya penulisan tesis ini.
4. Surijana Mappangara, drg., M.Kes., Sp.Perio(K) sebagai pembimbing kedua tesis yang selama ini sudah meluangkan waktunya untuk membimbing dan mengarahkan hingga selesainya penulisan tesis ini.
5. Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., MS., Sp.Perio(K), Dr. Arni Irawaty

Djais, drg., Sp.Perio(K), dan Dian Setiawaty, drg., Sp.Perio sebagai tim penguji yang dalam hal ini banyak memberikan bimbingan, masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini.

6. Drg. A. Tajrin, M.Kes., Sp.BM(K) sebagai direktur Rumah Sakit Gigi dan Mulut Pendidikan (RSGMP) UNHAS atas kesempatan dan dukungannya selama penulis mengikuti pendidikan dokter gigi spesialis.
7. Seluruh staf pengajar pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis yang telah memberikan ilmunya.
8. Pemerintah Daerah Kabupaten Mamuju Provinsi Sulawesi Barat atas dukungan dan kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk melanjutkan dan menyelesaikan pendidikan spesialis ini.
9. Ibu Helti Hidayati, S.KM dan adik Nurhilda R.A.S, S.KM yang sudah membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini serta berbagai pihak atas doa, dukungan, dan perhatiannya hingga dapat menyelesaikan pendidikan spesialis ini.
10. Teman-teman seperjuangan X-Warrior drg. Wa Ode Anastasia Muliani Izzat, drg. Trisantoso Rezdy Asalui, drg. Sri Pamungkas Sigit Nardiatmo, drg. Hardianti Maulidita, drg. Ira Farwiany Syafar, drg. Rizky Fathhiyah Wahab, drg. Andriani Rukmana, dan drg. Patimah atas segala doa, dukungan dan perhatiannya hingga dapat terselesaikannya pendidikan spesialis ini.
11. Teman-teman seperjuangan TiTU drg. Muhammad Yudin, drg. Sitti Raoda Juanita Ramadhan, drg. Sri Wahyu Putri, drg. Azizah, drg. Dian Eka Satya, drg. Sherly Endang, drg. Nurhadijah Radja, drg. Gustivanny Dwipa A, dan drg. Jennifer Tjokro, terima kasih atas segala dukungan dan perhatiannya hingga dapat terselesaikannya pendidikan spesialis ini bersama-sama.
12. Junior-junior tersayang Sigma, So7, Nemesix, Dextra, Maba terima kasih atas bantuan dan dukungannya selama ini.
13. Teman-teman terbaik Protrusi 98 atas segala doa, dukungan dan perhatiannya.
14. Seluruh staf dan karyawan bagian periodonsia dan RSGMP Halimah dg.



Sikati yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas bantuannya selama menjalanipendidikan.

Akhir kata, penulis yakin bahwa tulisan ini jauh dari kesempurnaan, karenanya saran dan kritik yang bersifat konstruktif sangat penulis harapkan demi kesempurnaan tulisan ini.

Semoga penelitian *Systematic Review* ini memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan terkhusus pada bagian periodontologi.

Makassar, 12 Mei 2022



Wahyuni Wahab

**PENGGUNAAN XENOGRAFT SEBAGAI BAHAN CANGKOK TULANG  
PADA PERAWATAN PERIODONTAL REGENERATIF:  
SYSTEMATIC REVIEW**

**Abstrak**

**Pendahuluan:** Penyakit periodontal merupakan penyakit yang banyak diderita oleh manusia. Apabila tidak tertangani merupakan salah satu alasan terbesar untuk dilakukan ekstraksi gigi. Pada beberapa kasus tertentu dapat diatasi dengan *bone graft* terutama dengan penggunaan *xenograft*. *Xenograft* merupakan *bone graft* alternatif yang diperoleh dari donor yang berbeda spesies. Tujuan dari *systematic review* ini adalah menganalisis secara sistematis mengenai penggunaan berbagai bahan *xenograft* sebagai bahan cangkok tulang maupun dikombinasikan dengan bahan lain untuk perawatan periodontal regeneratif.

**Metode:** Tiga mesin pencarian online atau *database*, yaitu *Pubmed Online Library*, *Cochrane Library* dan *Wiley Library* yang digunakan untuk memperoleh sejumlah artikel publikasi sesuai dengan kata kunci yang telah ditetapkan “*Bone defect*” AND “*Bone graft*” AND “*Periodontal defect*” AND “*Xenograft*” AND “*Human*”. Artikel publikasi yang diperoleh kemudian dianalisis, diidentifikasi, diseleksi dan diperiksa kelayakan dan dimasukkan dalam penelitian ini berdasarkan aturan dari *PRISMA flowchart*. Desain penelitian menggunakan *Randomized Controlled Trials* (RCT).

**Hasil:** Hasil dari *Systematic Review* ini diperoleh 166 artikel jurnal publikasi dari tiga mesin pencarian *online* atau *database*, selanjutnya diseleksi berdasarkan duplikasi menjadi 154 publikasi, lalu di seleksi berdasarkan judul dan abstrak menjadi 11 publikasi, lalu dilakukan pemeriksaan kelayakan berdasarkan *full text* menjadi 8 artikel. Kemudian, diperoleh 8 artikel naskah penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi *systematic review* ini. Adapun studi dari kedelapan artikel akhir memperlihatkan hasil perbandingan dan efektivitas penggunaan *xenograft* sebagai parameter bahan cangkok tulang dalam perawatan penyakit periodontal regeneratif. Ditandai dengan pemeriksaan parameter klinis berupa pengurangan PPD dan peningkatan CAL.

**Kesimpulan:** *Xenograft* efektif digunakan sebagai bahan cangkok tulang dan juga dikombinasikan dengan bahan lain dalam mempercepat proses regenerasi jaringan periodontal berdasarkan analisa secara sistematis, namun diperlukan pemeriksaan parameter klinis lebih lengkap dengan sampel yang lebih besar dan waktu yang lebih lama untuk penelitian lebih lanjut.

**Kata Kunci:** *Bone defect, Bone graft, Periodontal defect, Xenograft, Human.*

# APPLICATION OF XENOGRAFT AS A BONE GRAFT MATERIAL IN REGENERATIVE PERIODONTAL TREATMENT: SYSTEMATIC REVIEW

## Abstract

**Introduction:** Periodontal disease is a disease that mostly affects humans. If left untreated, it is one of the biggest reasons for tooth extraction. In certain cases, bone grafts can be treated, especially with the use of xenografts. Xenograft is an alternative bone graft obtained from a different donor species. The purpose of this systematic review is to systematically analyze the use of various xenograft materials as bone graft materials or in combination with other materials for regenerative periodontal treatment.

**Methods:** Three online search engines or databases, namely Pubmed Online Library, Cochrane Library and Wiley Library, were used to obtain a number of published articles according to the predefined keywords “Bone defect” AND “Bone graft” AND “Periodontal defect” AND “Xenograft” AND “Human”. The published articles obtained were then analyzed, identified, selected and checked for feasibility and included in this study based on the rules of the PRISMA flowchart. The research design used Randomized Controlled Trials (RCT).

**Results:** The results of this Systematic Review obtained 166 published journal articles from three online search engines or databases, then selected based on duplication into 154 publications, then selected based on title and abstract to 11 publications, then carried out a feasibility check based on full text to 8 articles. Then, obtained 8 research manuscript articles that match the inclusion criteria of this systematic review. The study of the eight final articles shows the results of the comparison and effectiveness of the use of xenograft as a parameter of bone graft material in the treatment of regenerative periodontal disease. Characterized by the examination of clinical parameters in the form of a reduction in PPD and an increase in CAL.

**Conclusion:** Xenograft is effective as a bone graft material and also in combination with other materials in accelerating the process of periodontal tissue regeneration based on a systematic analysis, but a more complete examination of clinical parameters is needed with a larger sample and a longer time for further research.

**Keywords:** Bone defect, Bone graft, Periodontal defect, Xenograft, Human.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR .....</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>x</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 <i>Bone Defect</i> .....	7
2.2 <i>Bone Graft</i> .....	13
2.3 <i>Xenograft</i> .....	21
2.4 Periodontal Regeneratif .....	25

### **BAB III METODE**

3.1	Protokol dan Registrasi .....	30
3.2	Kriteria Kelayakan .....	30
3.3	Sumber Informasi .....	32
3.4	Seleksi Studi .....	33
3.5	Proses Pengumpulan Data .....	34
3.6	<i>Item Data</i> .....	35
3.7	Risiko Bias dalam Studi .....	36
3.8	Ringkasan Tindakan s .....	38
3.9	Metode Analisis .....	38
3.10	Risiko Bias Lintas Studi .....	39
3.11	Analisis Tambahan .....	39

### **BAB IV HASIL DAN ANALISIS**

4.1	Kualitas Studi dan Risiko Bias .....	40
4.2	Karakteristik Studi .....	42
4.3	Karakteristik Responden dari Studi .....	44
4.4	Hasil Studi .....	48
4.5	Risiko Bias Tiap Studi dan Risiko Bias Antar Studi .....	60

### **BAB V PEMBAHASAN**

5.1	Penggunaan Bahan Cangkok Tulang <i>Xenograft</i> dan/atau Bahan Cangkok Tulang ( <i>Bone Graft</i> ) Lainnya dalam Perawatan Penyakit Periodontal .....	63
5.2	Efektivitas Penggunaan <i>Xenograft</i> dan/atau Bahan Cangkok Tulang ( <i>Bone Graft</i> ) Lainnya .....	73

<b>BAB VI PENUTUP .....</b>	<b>79</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>80</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1</b>	Format PICOS <i>framework Systematic Review</i> .....	31
<b>Tabel 2</b>	Kata Kunci dan <i>Boolean operator Systematic Review</i> .....	33
<b>Tabel 3</b>	Hasil Pencarian Literatur untuk <i>Systematic Review</i> .....	40
<b>Tabel 4</b>	Hasil identifikasi jenis studi pada jurnal yang terpilih pada <i>Systematic Review</i> .....	41
<b>Tabel 5</b>	Hasil Penilaian Studi untuk <i>Systematic Review</i> menggunakan <i>The JBI critical appraisal tools</i> .....	42
<b>Tabel 6</b>	Ringkasan Karakteristik Responden/Pasien dari Masing-Masing Studi Pada Jurnal Terpilih.....	45
<b>Tabel 7</b>	Rangkuman Analisis Karakteristik Studi Jurnal Terpilih .....	48
<b>Tabel 8</b>	Perbandingan Efektivitas Penggunaan bahan Cangkok Tulang <i>Xenograft</i> dengan Lainnya .....	59
<b>Tabel 9</b>	Keterbatasan dari masing-masing studi pada jurnal terpilih.....	61

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1</b>	Ilustrasi penyembuhan tulang .....	10
<b>Gambar 2</b>	Tahap remodeling tulang .....	12
<b>Gambar 3</b>	Klasifikasi <i>Bone Graft</i> .....	21
<b>Gambar 4</b>	PRISMA <i>flowchart</i> alur pencarian informasi dalam <i>Systematic Review</i> .....	34



## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1a</b>	<i>Critical appraisal for Randomized Controlled Trials.....</i>	90
<b>Lampiran 1b</b>	<i>Critical appraisal for Randomized Controlled Trials.....</i>	91
<b>Lampiran 1c</b>	<i>Critical appraisal for Randomized Controlled Trials.....</i>	92
<b>Lampiran 1d</b>	<i>Critical appraisal for Randomized Controlled Trials.....</i>	93
<b>Lampiran 1e</b>	<i>Critical appraisal for Randomized Controlled Trials.....</i>	94
<b>Lampiran 1f</b>	<i>Critical appraisal for Randomized Controlled Trials.....</i>	95
<b>Lampiran 1g</b>	<i>Critical appraisal for Randomized Controlled Trials.....</i>	96
<b>Lampiran 1h</b>	<i>Critical appraisal for Randomized Controlled Trials.....</i>	97
<b>Lampiran 2</b>	<i>PRISMA Checklist.....</i>	98

## DAFTAR SINGKATAN

MSC	: <i>Mesenchymal Stem Cells</i>
HA	: <i>Hidroksiapatit</i>
TCP	: <i>Trikalsium fosfat</i>
PMMA	: <i>Polimetilmetakrilat</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trials</i>
PICOS	: <i>Population Intervention Comparison Outcome Study</i>
PRP	: <i>Platelet Rich Plasma</i>
PRF	: <i>Platelet Rich Fibrin</i>
PD	: <i>Probing Depth</i>
CAL	: <i>Clinical Attachment Level</i>
DBM	: <i>Demineralized Bone Matrix</i>
PRISMA	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
MeSH	: <i>Medical Subject Heading</i>
JBIC	: <i>The Joanna Briggs Institute</i>
BPBM	: <i>Bovine Porous Bone Mineral</i>
NHA	: <i>Nanokristalin Hidroksiapatit</i>
GTR	: <i>Guided Tissue Regeneration</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit periodontal merupakan penyakit yang banyak diderita oleh manusia diseluruh dunia. Penyakit ini memberikan kontribusi yang signifikan terhadap beban global penyakit mulut. Penyakit periodontal meliputi gingivitis dan periodontitis. Gingivitis adalah suatu inflamasi yang melibatkan jaringan lunak di sekitar gigi yaitu jaringan gingiva. Sedangkan periodontitis merupakan suatu penyakit inflamasi destruktif pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik yang menyebabkan kerusakan progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar. Penyakit periodontal masih cukup tinggi dan tingkat keparahannya akan meningkat seiring dengan meningkatnya usia.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Periodontitis merupakan penyakit periodontal dengan prevalensi yang tinggi di dunia, disertai perkembangan inflamasi yang lambat. Menurut data WHO (*World Health Organization*) di 35 negara, lebih dari 75% menunjukkan prevalensi yang cukup tinggi pada periodontitis. Berdasarkan hasil penelitian Departemen Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan tahun 2018 terdapat 74,1% kasus periodontitis di Indonesia (Kemenkes 2018). Umumnya pasien periodontitis akan memeriksakan kondisi rongga mulutnya ke klinik saat keadaan jaringan periodontal sudah parah seperti adanya

kegoyangan gigi, sehingga membuat pilihan perawatan yang akan dilakukan menjadi lebih kompleks.<sup>1,6,7</sup>

Secara umum, penumpukan plak merupakan penyebab periodontitis. Plak yang terdapat pada permukaan gigi berupa lapisan tipis *biofilm* yang berisi kumpulan bakteri mikroorganisme patogen terutama golongan bakteri Gram negatif anaerob. Perkembangan periodontitis berjalan secara perlahan, diawali dengan meningkatnya aktifitas destruktif pada gingiva yang melibatkan peran bakteri dan *host mediated*. Periodontitis dapat didefinisikan sebagai perluasan inflamasi pada jaringan pendukung gigi, sehingga terjadi kerusakan progresif pada ligamen periodontal sampai terjadinya resorpsi tulang alveolar.<sup>8,9</sup>

Tulang merupakan jaringan dinamis yang secara konsisten mengalami remodeling dan regenerasi sebagai respon terhadap perubahan mekanis dan metabolisme. Sel-sel primer yang menentukan pembentukan tulang dan remodeling adalah osteoblas, osteoklas dan osteosit. Peran utamanya untuk mensintesis dan mensekresi berbagai protein yang terlibat dalam pembentukan tulang serta mineralisasi matriks ekstraseluler menjadi tulang.<sup>10</sup>

*Bone defect* (kerusakan tulang) banyak terjadi dalam situasi klinis seperti patah tulang terbuka dan infeksi pada tulang. Penyembuhan kerusakan tulang melalui beberapa tahapan meliputi pembentukan hematoma, inflamasi, pembentukan kalus tulang rawan, neovaskularisasi, mineralisasi kalus lunak, pembentukan kalus keras, dan perbaikan osteoklastik dari kalus keras untuk membentuk tulang lamellar. Kerusakan tulang yang besar menyebabkan penyembuhan tidak dapat dilakukan secara mandiri oleh tubuh.<sup>11,12</sup>

Oleh karena itu diperlukan perawatan periodontal regeneratif yang bertujuan membentuk struktur jaringan fungsional melalui proses pertumbuhan serta diferensiasi sel-sel baru serta perbaikan jaringan periodontal pendukung gigi yang telah rusak akibat trauma/penyakit periodontal. Perawatan regeneratif ini mengarah pada perbaikan jaringan periodontal. Pada saat ini, terapi konvensional yang digunakan untuk penyembuhan tulang alveolar yang mengalami kerusakan adalah perawatan regeneratif. Terapi periodontal dilakukan untuk memperbaiki jaringan periodontal yang rusak sebagai faktor predisposisi bagi penyakit periodontal kemudian menyediakan ruang untuk menempatkan material regeneratif. Hasil yang diharapkan dari prosedur bedah periodontal ini adalah penyembuhan poket melalui regenerasi jaringan periodontal.<sup>10,13,14</sup>

Dewasa ini, perkembangan teknologi bahan cangkok tulang semakin canggih seiring meningkatnya kebutuhan untuk augmentasi tulang alveolar. Terdapat beberapa kategori bahan cangkok tulang yaitu *autograft*, *allograft*, *alloplast* dan *xenograft*. *Autograft* masih menjadi pilihan utama dan sebagai *gold standar* untuk merestorasi defek tulang. Selain itu, bahan cangkok tulang jenis ini memiliki sifat osteokonduktif, osteoinduktif dan osteogenesis. Namun karena penggunaannya masih sangat terbatas, sehingga dibutuhkan bahan sebagai pengganti yang dapat membantu regenerasi tulang. Dalam hal ini, cangkok tulang juga dibutuhkan dalam jumlah banyak untuk rekonstruksi defek tulang yang besar akibat trauma, infeksi, regenerasi terhambat dan lainnya.<sup>2,13</sup>

Perbaikan kerusakan tulang dapat dilakukan dengan cara substitusi bagian

yang rusak atau hilang dengan cangkok tulang. Teknik perbaikan tulang non invasif menggunakan bahan baru semakin diminati. Bahan tersebut harus membantu mengurangi waktu operasi, ukuran bekas luka, rasa sakit pasca operasi dan juga mempercepat pemulihan pasien.<sup>15,16,17</sup>

Material pengganti tulang *xenograft* berasal dari spesies lain selain manusia, seperti tulang sapi (*bovine*) dan babi (*porcine*). Untuk menghindari penularan penyakit, dilakukan seleksi dan pengolahan yang ketat. Tulang tersebut diproses dengan berbagai cara yaitu *freeze-dried* atau demineralisasi dan deproteinase. Dalam upaya mendapatkan sifat biologis osteoinduktif selain osteokonduktif, maka dilakukan demineralisasi tulang *xenograft*. Mineral tulang dihilangkan, sehingga protein tulang menjadi terekspos. Protein tulang sapi yang terekspos terbukti memiliki sifat osteoinduktif sehingga dapat menstimulasi MSCs untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas dan merangsang osteoblas memproduksi tulang baru.<sup>17,19</sup>

Penelitian ini menganalisis berbagai literatur yang membahas mengenai penggunaan *xenograft* dengan bahan cangkok tulang sebagai salah satu perawatan periodontal regeneratif dan efektivitas penggunaan *xenograft* yang dikombinasikan dengan bahan lainnya. Dengan demikian, berdasarkan latar belakang tersebut peneliti melalui rancangan *systematic review* ini bermaksud untuk mengetahui efektivitas penggunaan *xenograft* sebagai bahan cangkok tulang pada perawatan periodontal regeneratif.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dalam *systematic review* ini adalah apakah *xenograft* sebagai bahan cangkok tulang efektif digunakan pada perawatan periodontal regeneratif?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisis secara sistematis mengenai penggunaan berbagai bahan *xenograft* sebagai bahan cangkok tulang pada perawatan periodontal regeneratif.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui perbandingan penggunaan berbagai bahan *xenograft* sebagai bahan cangkok tulang berdasarkan karakteristik responden.
2. Untuk mengetahui perbandingan penggunaan bahan *xenograft* yang dikombinasikan dengan bahan lainnya pada perawatan periodontal regeneratif.
3. Untuk mengetahui perbandingan penggunaan berbagai bahan *xenograft* sebagai bahan cangkok tulang berdasarkan kedalaman poket, *clinical attachment level*.
4. Untuk mengetahui perbandingan keterbatasan penggunaan berbagai bahan *xenograft* sebagai bahan cangkok tulang pada perawatan periodontal regeneratif.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat pengembangan ilmu**

1. Menambah pengetahuan ilmiah tentang penggunaan bahan xenograft pada perawatan periodontal regeneratif.
2. Menjadi pertimbangan dalam perawatan regenerasi periodontal sebagai bahan alternatif pengganti tulang yang murah dan mudah diperoleh.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

1. Dapat mendukung teori dan beberapa penelitian yang memperlihatkan penggunaan *xenograft* sebagai bahan cangkok tulang pada perawatan periodontal regeneratif.
2. Dapat menjadi salah satu referensi yang menganalisis secara sistematis mengenai penggunaan *xenograft* sebagai bahan cangkok tulang pada perawatan periodontal regeneratif.
3. Dapat menjadi salah satu acuan atau rujukan referensi yang memperlihatkan salah satu metode perawatan periodontal regeneratif dengan menggunakan *xenograft* sebagai bahan cangkok tulang



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 *Bone Defect***

*Bone defect* merupakan suatu respon awal terhadap luka dan pengaktifan sistem imun. Dalam bidang kedokteran gigi, disebabkan oleh beberapa hal seperti luka ekstraksi, penyakit periodontal, bedah prostetik, kondisi patologis dan trauma. Proses inflamasi yang terjadi akibat luka dapat meluas ke jaringan yang akan melepas mediator inflamasi. Respon inflamasi akan meluas hingga ke tulang alveolar, apabila inflamasi awal yang tidak dapat. Dalam hal ini, manifestasi oleh defek berupa kecacatan estetik dan hambatan fungsional berdasar pada ukuran dan lokasi segmen defek. Dengan demikian, pada berbagai kasus kerusakan tulang seperti periodontitis, kanker dan lainnya membutuhkan pengganti seperti kerusakan tulang.<sup>20,21</sup>

##### **2.1.1 Etiologi *Bone Defect***

*Bone defect* atau kerusakan tulang yang terjadi akibat trauma, tumor, kelainan kongenital, degenerasi dan akibat penyakit lainnya.<sup>22</sup> Dalam bidang kedokteran, kerusakan tulang alveolar dapat terjadi akibat faktor bawaan ataupun faktor lain. Dalam hal ini, kerusakan tulang alveolar diklasifikasikan menjadi kerusakan vertikal dan horizontal, dapat disebabkan oleh proses pencabutan, penyakit periodontal, gigi trauma avulsi, ataupun resesi yang terjadi akibat tumor.<sup>20,22</sup>

##### **2.1.2 Mekanisme Terjadinya *Bone Defect***

Berdasarkan data *National Health Examination Survey* dengan

menggunakan periodontal indeks (PI) diketahui 3 dari 4 orang populasi orang dewasa memiliki risiko penyakit periodontal dan satu dari keempatnya mengalami penyakit destruktif (kehilangan tulang). Prevalensi dan keparahannya meningkat sesuai dengan umur. Tulang alveolar merupakan bagian dari kerangka cranio-maksilofasial yang mendukung struktur gigi. Tulang rahang atas anterior kurang padat daripada tulang rahang bawah tetapi lebih padat dari tulang rahang atas posterior.<sup>20,22</sup>

Kerusakan tulang alveolar merupakan hasil dari penyakit periodontal faktor bawaan, trauma, atau akibat tindakan bedah akibat pengambilan tumor. Di samping itu, kepadatan tulang dapat ditentukan oleh keseimbangan dinamik antara proses pembentukan dan resorpsi tulang. Resorpsi setelah kehilangan gigi dapat menunjukkan pola yang dapat diprediksi. Aspek labial dari puncak tulang alveolar merupakan sisi utama 6 dalam proses resorpsi, yang pertama akan mengurangi lebar tulang alveolar dan selanjutnya ketinggiannya. Tulang alveolar mengalami resorpsi setelah pencabutan gigi. Besarnya kehilangan tulang diperkirakan 40-60% selama 3 tahun pertama setelah kehilangan gigi dan kemudian semakin menurun 0,25 sampai 0,5% pertahun. Penyebab resorpsi tulang alveolar karena adanya atrofi, penurunan suplai darah serta peradangan lokal.<sup>20,22</sup>

### **2.1.3 Penatalaksanaan *Bone Defect***

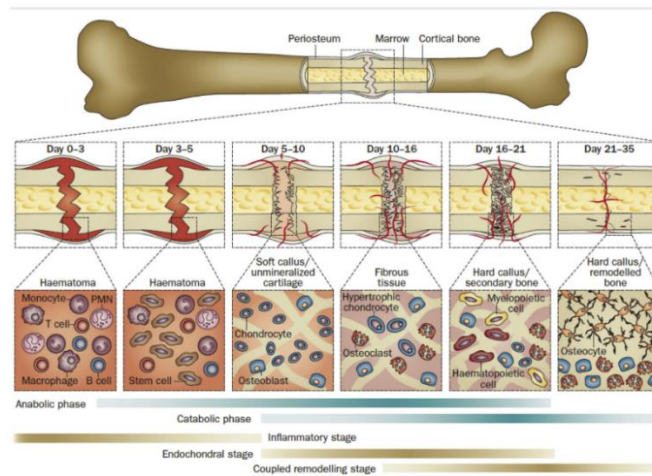
Kelompok *bone defect* pada tulang terbagi menjadi *bone defect*

kecil dan *bone defect* besar (*Massive bone defect*). Untuk *bone defect* yang berukuran kecil terdapat beberapa pilihan seperti penanganan cangkok tulang kecil, pemberian *bone material substitute*, pemberian faktor-faktor pertumbuhan dan injeksi sumsum tulang.<sup>22</sup>

Pada *massive bone defect* dengan kerusakan yang lebih besar, penanganannya lebih kompleks oleh karena memerlukan operasi yang lebih besar. Dalam hal ini, digunakan untuk rekonstruksi tulang yang hilang dengan tujuan mengembalikan fungsi anggota gerak. Dengan demikian, seiring dengan bertambahnya prevalensi *bone defect* mengakibatkan meningkatnya penggunaan *graft*.<sup>21,22</sup>

#### **2.1.4 Penyembuhan tulang**

Proses penyembuhan tulang dapat dikategorikan dalam dua kategori yaitu penyembuhan tulang primer dan penyembuhan tulang sekunder. Penyembuhan tulang primer terjadi ketika fraktur/jejas pada tulang yang terbentuk kurang dari 0.1 mm sehingga tulang dapat. Daerah jejas diisi langsung oleh osifikasi terus menerus dan remodelling harvesian. Penyembuhan tulang sekunder (tidak langsung) adalah bentuk yang lebih umum dari penyembuhan tulang dan terjadi ketika tepi fraktur kurang dari dua kali diameter tulang yang cedera. Secara umum, proses penyembuhan tulang meliputi hematoma, respon inflamasi, pembentukan *callus fibrocartilage*, intramembran dan endokondral osifikasi, dan remodeling tulang.<sup>23,24</sup>



Gambar 1. Ilustrasi penyembuhan tulang  
(Sumber: Wenhao and Kelvin Bioactive materials 2 (2017) 224-247)

### 2.1.5 Remodelling tulang

Remodeling tulang adalah proses yang terjadi secara secara kontinyu diamana tulang lama akan diresorpsi dan tulang baru akan dibentuk. Proses remodeling mengontrol pembentukan kembali atau penggantian tulang selama pertumbuhan tulang. Proses remodeling tulang merupakan suatu siklus yang meliputi beberapa tahapan, diantaranya:<sup>24</sup>

#### 1. Quiescent phase

Merupakan keadaan fase tulang saat istirahat. Faktor yang menginisiasi prose ini belum diketahui secara pasti.

#### 2. Tahap aktivasi (*activation phase*)

Tahap interaksi antara prekursor osteoblas dan osteoklas, kemudian terjadi proses diferensiasi, migrasi, dan fusi multinuklear osteoklas yang terbentuk kemudian akan melekat pada permukaan matrik

tulang dan akan dimulai tahap berikutnya yaitu tahap resorpsi. Sebelum migrasi ke matriks tulang osteoklas tersebut akan melewati sederetan lining sel osteoblas pada permukaan tulang untuk dapat mengeluarkan enzim proteolitik. Interaksi sel antara stromal cell (sel stroma) dan hematopoietic cell (sel hematopoietik) menjadi faktor penentu perkembangan osteoklas.

3. Tahap resorpsi (*resorption phase*)

Pada tahap ini osteoklas akan mensekresi ion hydrogen dan enzim lisosom terutama cathepsin K dan akan mendegradasi seluruh komponen matriks tulang termasuk kolagen. Setelah terjadi resorpsi maka osteoklas akan membentuk lekukan atau cekungan tidak teratur yang biasa disebut lakuna howship pada tulang trabekular dan saluran haversian pada tulang kortikal. Resorpsi tulang yang dimediasi oleh osteoklas hanya memakan waktu sekitar 2-4 minggu selama setiap siklus remodeling.

4. Tahap reversal (*reversal phase*)

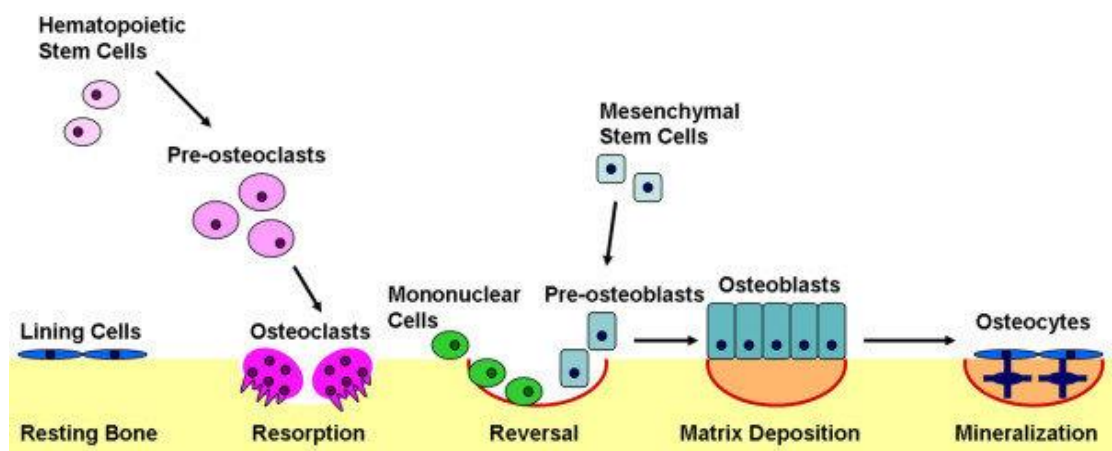
Pada akhir proses resorpsi tulang, pada rongga hasil resorpsi akan dipenuhi oleh sel mononuklear, termasuk monosit, osteosit yang dilepaskan dari matriks tulang, dan preosteoblas yang direkrut untuk memulai pembentukan tulang baru. Sinyal kopling yang menghubungkan antara resorpsi ke awal pembentukan tulang antara lain termasuk sinyal yang berasal dari matriks tulang faktor seperti TGF- $\beta$ , IGF-1, IGF-2, BMP, PDGF atau FGF.

5. Tahap formasi (*formation phase*),

Merupakan tahap resorpsi matriks tulang yang menyebabkan lepasnya beberapa faktor pertumbuhan, meliputi *bone morphogenetic proteins* (BMPs), *fibroblast growth factors* (FGFs) and *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF  $\beta$ ), yang berperan dalam menarik osteoblas ke daerah tereasorpsi. Tahap awal, osteoblast menghasilkan matriks tulang baru yang tidak terkalsifikasi (osteoid) dan kemudian merangsang mineralisasi, terjadi proliferasi dan diferensiasi prekursor osteoblas yang dilanjutkan dengan pembentukan matrik tulang yang baru dan akan mengalami mineralisasi. Tahap formasi akan berakhir ketika defek (cekungan) yang dibentuk oleh osteoklas telah diisi.

6. Fase mineralisasi

Proses mineralisasi dimulai 30 hari setelah pengendapan osteoid, berakhir 90 hari pada tulang trabekular dan pada 130 hari pada tulang kortikal. Selanjutnya fase Euiscent akan dimulai lagi.



Gambar 2. Tahap remodelling tulang

(Sumber: *Kapinas and Delany Arthritis Research & Therapy 2011,13:220*)

## **2.2 Bone Graft**

### **2.2.1 Definisi dan Sejarah**

*Bone graft* didefinisikan sebagai satu jaringan hidup yang mampu memicu penyembuhan tulang, ditransplantasikan ke dalam defek, baik itu secara tersendiri maupun dikombinasikan dengan bahan lainnya. Sebagai material yang berfungsi untuk membantu rekonstruksi, menstabilkan struktur dan ikatan pada tulang serta menstimulasi proses osteogenesis serta penyembuhan defek tulang yang besar. *Graft* merupakan suatu struktur mati, yang memicu pembentukan tulang baru dan menggantikan tulang baru. *Graft* yang digunakan yaitu *skeleton* atau rangka yang mampu memicu pembentukan tulang dan mendukung penyembuhan luka. *Graft* juga berperan sebagai *reservoir* wadah mineral untuk membantu dalam pembentukan tulang baru.<sup>16,25,26</sup>

*Bone grafting* merupakan suatu prosedur bedah bertujuan untuk menggantikan tulang yang hilang dengan bahan artifisial atau bahan pengganti alami dari tubuh pasien itu sendiri. *Bone graft* digunakan untuk merangsang pembentukan tulang dan proses regenerasi periodontal. *Bone graft* berperan sebagai *scaffold* atau kerangka sehingga terjadi proliferasi sel tulang. Lebih lanjut, prosedur ini juga diindikasikan untuk memperbaiki defek komposit seperti pada tulang, kulit dan otot. Selain itu, untuk menggantikan fragmen *comminuted*, untuk memperpanjang tulang, untuk membantu memastikan penyatuan (*union*) pada perawatan

fraktur yang masih baru, serta untuk mempercepat produksi awal tulang dan juga pada kasus osteomyelitis. Sementara di bidang periodonsia, *bone graft* digunakan pada prosedur perawatan periodontal regeneratif seperti perawatan untuk eliminasi poket yang dalam.<sup>26,27,28,29</sup>

Sejarah mencatat bahwa transplantasi jaringan hewan ke manusia telah dilakukan sejak masa Hipocrates. Beragam bukti menunjukkan bahwa di masa Hindu dan Mesir kuno juga telah dilakukan eksperimen transplantasi. Namun, dokumentasi pertama mengenai *xenograft* dilakukan oleh seorang ahli bedah asal Jerman yaitu Job van Meek'en pada tahun 1660 yang berusaha mengisi defek di tengkorak tentara dengan bagian tengkorak anjing. Pada tahun 1821, eksperimen pertama mengenai prosedur *autogenous bone grafting* berhasil dilakukan di Jerman pada eksperimen defek yang dibuat di tengkorak hewan. Sir William MacEwan memperkenalkan *allografting* pada tahun 1879 yang berhasil menggantikan 2/3 humerus proksimal pada anak laki-laki usia 4 tahun dengan tulang yang diambil dari pasien lainnya. Saat ini, transplantasi tulang sering dilakukan dan kebanyakan ahli bedah melakukan transplantasi tulang setidaknya 10 kali atau bahkan lebih dibandingkan transplantasi organ lainnya.<sup>28</sup>

Sementara itu, penggunaan *bone graft* untuk rekonstruksi defek intra-osseous yang dihasilkan oleh penyakit periodontal tercatat dilakukan oleh Hegedus pada tahun 1923. Kemudian direvisi pada tahun 1965 oleh Nabres dan O'Leart. Buebe dan Silvers pada tahun 1936



menggunakan bubuk tulang sapi rebus dan berhasil memperbaiki defek intraboni pada manusia. Pada tahun 1956, Force Berg menggunakan *ox purum* pada 11 defek intraboni manusia. Melcher dan Dent menggunakan tulang organik dari tulang sapi untuk defek tulang dan menunjukkan adanya sekuestrasi dan resorpsi lambat terhadap penggunaan tulang organik. Scopp dkk menggunakan tulang sapi Boplan dan melaporkan reduksi kedalaman poket di bulan ke 6.<sup>30</sup>

### **2.2.2 Karasteristik *Bone Graft* Ideal**

Fungsi utama *bone graft* adalah untuk menyediakan dukungan mekanik dan menstimulasi osteoregenerasi, dengan tujuan utama yaitu pergantian tulang. *Bone graft* yang ideal memiliki empat sifat biologis utama, yaitu: osseointegrasi, osteogenesis, osteokonduksi dan osteoinduksi, yang merupakan hal terpenting untuk melakukan peranannya secara efektif.<sup>1,19,29</sup>

#### **a. Osseointegrasi**

Kemampuan bahan *graft* untuk melekat secara kimiawi ke permukaan tulang tanpa adanya lapisan jaringan fibrous.

#### **b. Osteogenesis**

Pembentukan tulang baru melalui osteoblast atau sel progenitor yang ada di dalam bahan *graft*. Osteogenesis terjadi ketika osteoblast vital yang berasal dari bahan *bone graft* berkontribusi untuk pembentukan tulang baru disertai dengan *bone growth* yang berasal dari dua mekanisme lainnya.

c. Osteokonduksi

Kemampuan bahan *bone graft* untuk menghasilkan *scaffold* bioaktif sehingga sel host dapat tumbuh.

d. Osteoinduksi

Osteoinduksi melibatkan stimulasi sel osteoprogenitor untuk berdiferensiasi menjadi osteoblast yang kemudian memulai pembentukan tulang baru.

Karakteristik bahan *bone graft* yang ideal meliputi tidak toksik, resisten terhadap infeksi, tidak menyebabkan resorpsi akar atau ankilosis, bersifat non antigenik dan kompatibilitas biologis, mudah diadaptasikan dan tersedia, mudah diprediksi, kuat, membutuhkan intervensi bedah minimal, vaskularisasi yang cepat, *bioresorbable*, struktur yang sama dengan tulang, biokompatibel dan harga terjangkau.<sup>30</sup>

### 2.2.3 Sumber *Bone Graft*

a. *Autograft*

*Autograft* atau *autogenous bone graft* merupakan bahan *bone graft* yang diperoleh dari tubuh pasien itu sendiri. Bahan *graft* ini dianggap sebagai bahan yang ideal dikarenakan sifat osteokonduktif dan osteoinduktifnya dan juga dikarenakan bahan ini mengandung sumber sel osteoprogenitor. *Autograft* masih dianggap sebagai standar baku jika dibandingkan dengan bahan *graft* lainnya. Terdapat beberapa tipe *bone graft* yang telah atau sedang digunakan secara klinis, yaitu *intraoral autogenous bone graft* yang diperoleh

dari tuberositas maksila, area alveolar edentulous, penyembuhan pada tulang yang terluka, area ekstraksi dan area mentalis serta retromolar.<sup>30</sup>

Sementara *extra-oral autograft* berasal dari tulang *cancelous iliac* dan sumsum yang menyediakan potensi osteogenik yang sangat baik. Kelebihan bahan *bone graft* ini yaitu tidak ada risiko penolakan dari *host* atau penyebaran penyakit, reaksi inflamasi minimal serta revaskularisasi yang cepat di area partikel graft dan juga terdapat potensi pelepasan faktor pertumbuhan dan faktor diferensiasi di dalam *graft*. Namun, kekurangan utama dari bahan *graft* jenis ini yaitu adanya morbiditas, terbatasnya ketersediaan bahan serta biaya mahal.<sup>30</sup>

**b. *Allograft***

Alternatif utama selain *autograft* yaitu penggunaan bahan *allograft*, yang dapat diperoleh dari individu lain namun secara genetik berbeda. Bahan *allograft* tersedia dalam tiga bentuk, yaitu: *fresh* (segar), *frozen* (beku) atau *freeze-dried* (beku-kering). Bahan *allograft fresh* dan *frozen* memiliki sifat osteoinduktif yang lebih baik namun sudah jarang digunakan saat ini dikarenakan memiliki risiko yang lebih tinggi terkait respon imunogenik pada *host*, *self life* yang terbatas dan peningkatan risiko penularan penyakit. Maka dari itu, bahan *allograft* jenis *freeze-dried* dapat meningkatkan *self life* bahan itu sendiri dan menurunkan imunogenitas, meskipun potensi

osteoinduksinya lebih rendah, kekuatan struktural dan osseointegrasi yang lebih rendah.<sup>19,30</sup>

**c. *Xenograft***

*Xenograft* merupakan bahan *graft* yang diperoleh dari spesies yang secara genetik tidak terkait dengan *host*. Sumber *xenograft* paling umum di bidang kedokteran gigi yaitu *deproteinized bovine bone* yang secara komersial tersedia sebagai BioOss™. Bahan *xenograft bovine* lainnya yang tersedia secara komersial yaitu Osteo Graft™ dan Cerabone™. Bahan *xenograft* lain yang saat ini menjadi fokus utama penelitian yaitu chitosan, yang secara alami merupakan suatu polimer yang diperoleh dari eksoskeleton krustasea yang terdiri dari glukosamin dan N-acetyglukosamin. Chitosan mampu menstimulasi regenerasi tulang melalui penyediaan *scaffold* struktural yang mendukung aktivitas osteoblas, pembentukan matriks tulang termineralisasi serta menginduksi diferensiasi MSC menjadi osteoblas.<sup>19</sup>

Bahan fitogenik merupakan bahan pengganti tulang yang diperoleh dari tumbuhan seperti *Gusuibu*, *coral* dan alga. *Gusuibu* merupakan suatu tanaman herbal Cina yang telah digunakan secara luas untuk perawatan fraktur tulang dan osteoarthritis pada pasien Cina. Bahan pengganti tulang berbasis *coral* umumnya terdiri dari kalsium karbonat yang digunakan baik itu dalam bentuk alaminya atau diproses melalui pemanasan dengan *amonium fosfat* dan diubah

menjadi kristalin HA (hidroksiapatit) sehingga memiliki residu karbonat minimal. Algi Pore TM umumnya merupakan HA yang diperoleh dari alga yang secara klinis telah digunakan sebagai bahan pengganti tulang sejak tahun 1988. Bahan ini memiliki potensi yang menjanjikan seperti resorbilitas yang baik seiring waktu, area permukaan yang luas untuk adhesi protein serta imunogenitas yang rendah.<sup>19</sup>

#### **d. Alloplast**

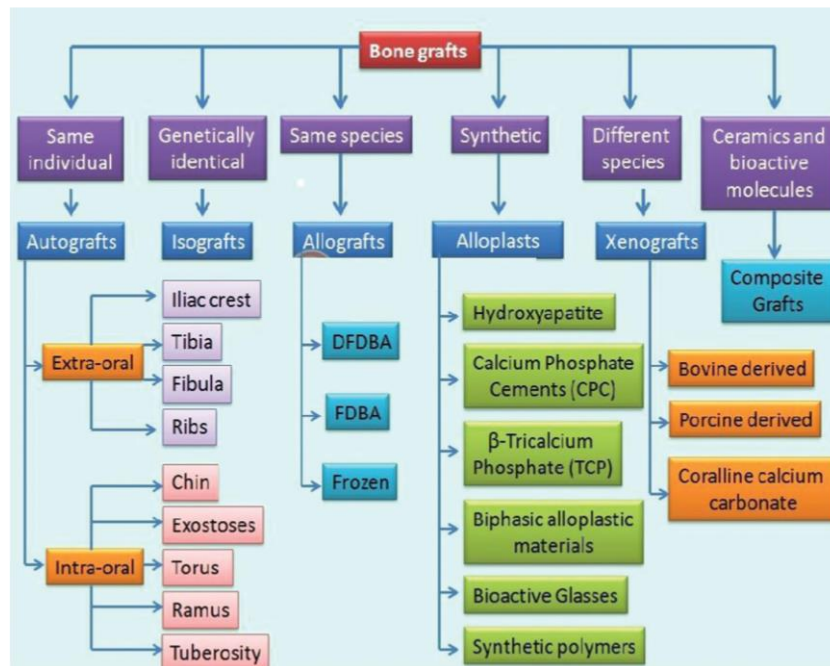
Untuk mengatasi potensi imunogenitas dan morbiditas di area donor, bahan pengganti tulang sintetik dibuat menyerupai sifat biologis tulang alami. Adapun, bahan sintetik yang saat ini tersedia hanya memiliki sifat osteointegrasi dan osteokonduktif. Bahan tersebut yaitu kalsium fosfat keramik, seperti *hidroksiapatit* (HA), *trikalsium fosfat* (TCP) dan *bioglass* yaitu logam, seperti nikel titanium, polimer seperti: *polimetilmetakrilat* (PMMA) dan poliglikolida serta semen kalsium fosfat.<sup>19</sup>

#### **e. Composite graft**

*Composite graft* merupakan pilihan yang paling menjanjikan dikarenakan mengandung sel osteogenik dan faktor pertumbuhan osteoinduktif disertai matriks osteokonduktif sintetik. *Composite synthetic graft* merupakan alternatif yang berpotensi menggabungkan tiga sifat pembentuk tulang esensial sehingga menjadi kombinasi yang lebih terkontrol dan efektif. *Composite*

*graft* mengkombinasikan matriks osteokonduktif dengan agen bioaktif yang menyediakan sifat osteoinduktif dan osteogenik, sehingga berpotensi mereplikasi *autograft* secara fungsional. *Composite graft* yang potensial yaitu sumsum tulang/*composite* sintesis, *ultra porous  $\beta$ -TCP/BM composite*, *osteoinductive growth factors* dan *synthetic composites*, *BMP/polyglycolic acid polymer composites* dan *BMA/BMP/polyglycolic acid polymer composite*.<sup>30</sup>

NanoBone TM merupakan *composite graft* yang tersedia secara komersial. Bahan ini memiliki struktur yang sangat porous sehingga mampu mempertahankan kekerasan terhadap fraktur dan kekuatan mekanik. *Composite resorbable* komersial lainnya di bidang kedokteran gigi yaitu Fortoss Vital TM yang merupakan suatu bahan aloplastik bifasik yang terdiri dari  $\beta$ -TCP di dalam matriks kalsium sulfat. Bahan ini berperan sebagai *scaffold* osteokonduktif, sehingga memiliki permukaan bermuatan negatif yang mampu menarik muatan positif BMP host, dan cairan interstisial, yang dibutuhkan osteoblast sehingga meningkatkan regenerasi tulang.<sup>19</sup>



**Gambar 3.** Klasifikasi *bone graft*

(Sumber: *Bone graft in periodontics* <https://periobasics.com/bone-grafts-in-periodontics.html>)

### 2.3 *Xenograft*

*Xenograft* dapat didefinisikan sebagai suatu jenis *bone graft* yang diperoleh dari donor yang berbeda spesies. *Xenograft* bertujuan untuk melengkapi pergantian komponen organik.<sup>5,25,32</sup> Tipe *xenograft* dapat dibedakan menjadi:<sup>33,34,35,36,37</sup>

#### a. *Bovine substitutes*

*Xenograft* jenis ini berasal dari sapi yang merupakan *xenograft* pertama yang diaplikasikan ke pasien, dan telah tersedia secara komersial serta dianggap sebagai bahan yang paling umum. *Xenograft* tipe ini memiliki karakteristik sifat osteokonduktif, yaitu deproteinisasi yang menyebabkan tidak adanya respon imun. Namun, granula dari bahan ini bisa

menyebabkan absorpsi yang buruk atau lambat, yang dikelilingi oleh jaringan tulang neoplastik dan tidak mengalami proses remodeling tulang normal. Bahan ini diproses di suhu tinggi untuk menghindari reaksi imun, alergi dan penyakit infeksi seperti *spongiform encephalopathy* yang dianggap bertanggung jawab bisa memodifikasi struktur hidroksiapatit sehingga lebih lanjut menurunkan potensi absorpsi.

b. *Equine substitutes*

*Xenograft* jenis ini berasal dari kuda dan diketahui memiliki kemampuan untuk menginduksi diferensiasi dan angiogenesis osteoblastik ketika diserap oleh osteoklas. Selain itu, keberadaan tulang neoplastik dikaitkan dengan efek remodeling yang teramati di sekitar bahan *graft*.

c. *Porcine substitutes*

*Xenograft* jenis ini berasal dari babi dan saat ini sedang dikembangkan serta dianggap memiliki sifat yang sama dengan struktur dan pembentukan tulang manusia, hal ini dikarenakan kemiripan genom. Bahan *xenograft* ini menunjukkan sifat osteokonduktif dan risiko rendah terhadap penyebaran penyakit. Namun, kapasitas absorpsi yang kurang seiring waktu dan perkembangan neovaskularisasi yang buruk.

d. *Algae substitutes*

*Xenograft* jenis ini berasal dari golongan alga. *Algae bone derivatives* kurang memiliki sifat antigenisitas dan respon inflamasi host. Biomaterial ini telah dikombinasikan dengan faktor pertumbuhan seperti BMP dan TGF-1. Diketahui bahwa *xenograft* jenis ini berhasil diaplikasikan pada prosedur



augmentasi sinus melalui peningkatan tulang *cancelous* di sekitar partikel biomaterial. Bahan ini bisa diserap dan secara bertahap akan digantikan dengan tulang baru.

e. *Coral substitutes*

Coral *Madreporic* seperti spesies *Porites*, *Acropora*, *Lobophyllia*, *Goniopora*, *Polyphilia* dan *Pocillopora* diketahui memiliki kemiripan dengan tulang *cancelous*. *Xenograft* jenis ini juga telah diaplikasikan pada defek rahang, yang menunjukkan sifat osteokonduktif dan berfungsi sebagai *carrier* untuk faktor pertumbuhan, sehingga meningkatkan pembentukan tulang. Namun, *xenograft* jenis ini memiliki kekuatan mekanik yang buruk, efektifitas terkait dengan suplai darah di area *recipient* dan rentang resorpsi yang cepat. Selain *coral* terdapat beberapa sumber bahan laut lain yang dapat digunakan sebagai bone graft diantaranya kerang mutiara, sisik ikan, cangkang kepiting dan teripang emas.

*Xenograft* merupakan bahan *graft* yang berasal dari spesies yang secara genetik tidak terkait dengan *host*. Sumber bahan *xenograft* yang paling umum dibidang kedokteran gigi yaitu *deproteinized bovine bone* yang tersedia secara komersil sebagai BioOss™. *Bovine bone* ini dikelola dengan tahap *annealing* yang disertai tindakan kimiawi dengan NaOH untuk menghasilkan bahan hidroksiapatit (HA) poros yang mengandung hanya komponen inorganik *bovine bone* ini. Struktur yang sangat poros tersebut mirip dengan tulang manusia dan dapat memberikan dukungan mekanik yang memadai serta menstimulasi penyembuhan tulang melalui

osteokonduksi. Struktur poros ini memiliki area permukaan yang luas dan memicu pertumbuhan pembuluh darah baru melalui angiogenesis yang memperkaya pertumbuhan tulang. Bahan *bovine bone* ini telah digunakan secara luas untuk prosedur *maxillary sinus lifting* dan implan dikarenakan stabilitasnya yang tinggi serta immunogenitasnya yang rendah.<sup>27,38</sup>

Selain itu, pada aplikasi hidroksiapatit dari tulang ikan haruan *Channa striata* menunjukkan adanya peningkatan sel osteoblast yang disebabkan oleh peningkatan kerja aktif dari osteoblast itu sendiri untuk memperbaiki tulang yang rusak melalui pembentukan proteoglikan kolagen dan non kolagen serta meregulasi proses mineralisasi antara kalsium dan fosfat selama fase *reversal*. Fase ini dikenal sebagai titik puncak sel osteoblast. Selain itu, penurunan jumlah sel osteoklas juga teramati dikarenakan inaktivasi dari osteoklas untuk meresorpsi tulang selama fase *reversal*. Tingginya jumlah osteoblast pada aplikasi hidroksiapatit dari tulang ikan haruan ini terjadi dikarenakan tulang ikan haruan memiliki sifat osteokonduksi yang berfungsi sebagai *scaffold* yang memungkinkan pembuluh darah masuk ke area tulang yang rusak sehingga menstimulasi pembentukan tulang baru melalui interporositas dari *bonegraft* tulang ikan haruan. Interporositas ini dihasilkan oleh kristal nanopartikel dari bahan *graft* tulang ikan haruan yang memfasilitasi transfer sel untuk pembentukan tulang baru.<sup>39,40</sup>

## **2.4 Periodontal Regeneratif**

Penyakit periodontal yang tidak tertangani merupakan salah satu alasan terbesar untuk dilakukan ekstraksi gigi. Pada beberapa kasus tertentu yang tidak dapat diatasi dengan kasus non bedah, maka dapat dilakukan bedah dengan teknik *flap*. Cara yang dilakukan meliputi pembukaan jaringan gingiva, membersihkan jaringan nekrotik dan jaringan yang mengalami peradangan. Umumnya dapat memberikan antibiotik untuk menghentikan infeksi. Selain itu, dianjurkan menjaga kebersihan mulut dalam menunjang keberhasilan perawatan periodontal.<sup>41</sup>

Penyakit periodontal meliputi gingivitis dan periodontitis. Periodontitis didefinisikan sebagai perluasan inflamasi dari jaringan pendukung gigi sehingga terjadi kerusakan progresif dari ligamentum periodontal dan resorpsi tulang alveolar. Periodontitis akan berkembang secara perlahan namun bersifat *irreversible*, diawali meningkatnya aktifitas destruktif yang berhubungan dengan reaksi ulserasi gingiva dan inflamasi akut serta melibatkan peran bakteri dan *host mediated*.<sup>41</sup>

### **2.4.1 Tujuan Perawatan Penyakit Periodontal**

Tujuan perawatan penyakit periodontal adalah untuk menghentikan atau mengontrol proses dari penyakit, mengontrol infeksi dan mencegah kehilangan gigi geligi. Selain itu, bertujuan membentuk struktur jaringan yang fungsional melalui proses pertumbuhan serta diferensiasi sel-sel baru serta perbaikan jaringan periodontal pendukung gigi yang telah rusak karena trauma atau

penyakit periodontal. Perawatan regeneratif ini mengarah pada perbaikan jaringan periodontal yaitu ligamen periodontal baru, sementum dengan serat jaringan ikat baru dan tulang baru yang telah hilang akibat adanya penyakit periodontal.<sup>5,41,42</sup>

Bedah regeneratif periodontal diperkenalkan mulai sekitar tahun 1980 dan telah digunakan secara luas dalam penatalaksanaan kasus kerusakan jaringan periodontal. Teknik *Guided Tissue Regeneration* (GTR) dimulai oleh Nyman dkk pada tahun 1982. Istilah GTR digunakan oleh Gottlow pada tahun 1986, yang perlahan dapat diterima sebagai terapi regeneratif. *World Workshop in Periodontic* pada tahun 1996 mendefinisikan GTR sebagai “Prosedur percobaan untuk meregenerasi struktur periodontal yang hilang melalui respon jaringan yang berbeda”. Kemudian, dengan cara memberikan *barrier* untuk menahan epitel dan korium gingiva dari permukaan akar. *Barrier* membran juga berguna untuk mencapai *primary intention* penyembuhan luka, mengisolasi defek dari gingiva dan menstabilkan bekuan darah. Sehingga tujuan perawatan periodontal regeneratif adalah untuk merestorasi secara menyeluruh jaringan pendukung gigi yang telah hilang dikarenakan penyakit periodontal inflamatori. Hal ini dikarakteristikkan dengan pembentukan sementum, ligamen periodontal dan tulang alveolar baru.<sup>32,33,44</sup>

#### **2.4.2 Proses Perawatan Penyakit Periodontal**

Proses penyembuhan setelah terapi periodontal pada dasarnya

adalah sama, meskipun terdiri atas berbagai macam terapi. Proses ini terdiri dari pembuangan debris dari jaringan yang mengalami degenerasi dan pergantian jaringan yang rusak akibat penyakit. Regenerasi adalah proses pertumbuhan struktur jaringan yang baru melalui pertumbuhan serta diferensiasi dari sel baru dan substansi interseluler.<sup>45</sup>

Regenerasi menghasilkan tipe jaringan yang sama dengan jaringan sebelumnya yang telah rusak. Sel jaringan ikat yang belum berdiferensiasi akan berkembang menjadi osteoblas dan sementoblas yang membentuk tulang dan sementum. Penyembuhan regenerasi diharapkan terbentuk setelah terapi periodontal. Secara histologis, jaringan yang terbentuk adalah jaringan yang fungsional. Regenerasi pada jaringan periodontal merupakan proses fisiologis yang berjalan terus menerus.<sup>44</sup>

Pada kondisi yang normal, sel baru dan jaringan secara konstan terbentuk untuk menggantikan sel dan jaringan yang telah mati, ini yang disebut dengan terminologi *wear and tear repair*. Hal tersebut terjadi melalui proses aktivitas pada epitel gingiva dan jaringan ikat dari ligamen periodontal, pembentukan tulang baru, dan deposisi sementum yang terus menerus terjadi. Regenerasi juga terjadi selama proses destruktif akibat penyakit periodontal. Penyakit gingiva dan periodontal merupakan proses inflamasi kronis, demikian juga lesi penyembuhan atau membran yang merupakan biomaterial atau matriks berperan

sebagai kerangka untuk membentuk struktur guna memfasilitasi proses regenerasi jaringan. Regenerasi sel atau stem sel sebagai *precursor* sel. Komplikasi utama dan faktor yang membatasi regenerasi jaringan periodontal adalah mikroba patogen yang melekat pada permukaan gigi dan mengkontaminasi jejas periodontal. Kontrol infeksi harus dilakukan agar proses regenerasi optimal.<sup>44</sup>

Proses *repair* kontinuitas dari margin gingiva yang terkena penyakit dan membentuk kembali sulkus gingiva yang normal di tingkat yang sama seperti dasar poket periodontal. Menurut Langer dan Vacanti, regenerasi jaringan periodontal terlibat dalam konsep *tissue engineering* memiliki tiga komponen utama yaitu sinyal molekuler yang sesuai, regenerasi sel, dan *scaffold*. Sinyal molekuler (salah satunya berupa *growth factor*) berperan untuk memodulasi aktivitas seluler serta merangsang sel-sel untuk berdiferensiasi dan memproduksi matriks untuk perkembangan jaringan. Vaskularisasi jaringan yang baru membentuk sinyal angiogenik sebagai pensuplai nutrisi untuk pertumbuhan jaringan serta mempertahankan keadaan homeostasis dalam jaringan. Proses ini disebut penyembuhan dengan jaringan parut, terjadi penghentian proses kerusakan tulang namun perlekatan gingiva dan ketinggian tulang tidak dapat diperoleh kembali. Perlekatan gingiva pada permukaan akar dapat diperoleh kembali (baik sebagian maupun seluruhnya) melalui penggunaan material dan teknik khusus pada perawatan. Apabila hal tersebut tidak dilakukan atau jika tindakan yang

dilakukan gagal maka jaringan hanya mengalami proses repair.<sup>44</sup>

Secara histologis penyembuhan dengan *repair* membentuk *long junctional epithelium*, adhesi jaringan ikat baru, dan ankilosis. *New attachment* adalah bagian yang melekatkan serat ligamen periodontal yang baru ke permukaan sementum baru, serta perlekatan epitel gingiva ke permukaan gigi yang sebelumnya hilang karena penyakit periodontal. Perlekatan pada gingiva atau ligamen periodontal pada permukaan gigi yang telah hilang karena perawatan akan menciptakan proses penyembuhan atau perlekatan kembali jaringan periodontal namun tidak terjadi *new attachment*.<sup>44</sup>