

**Potensi Penggunaan Gel Metformin 1% Dan Xenograft Terhadap
Jumlah Osteosit Pada Tindakan Socket Preservation**

TESIS



oleh :

PATRISIA SEROJA NINGRUM

J035202004

Pembimbing :

- 1. drg. Surijana Mappangara, M.Kes,Sp.Perio(K)**
- 2. Prof.Dr.drg. Muh. Harun Achmad, M.Kes.,Sp.KGA.,KKA.,(K),FS ASS**

Penguji :

- 1. Prof.Dr.drg. Hasanuddin Thahir, MS, Sp.Perio (K)**
- 2. Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio (K)**
- 3. Dr. drg. Arni Irawaty Djais, Sp.Perio (K)**

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

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**POTENSI PENGGUNAAN GEL METFORMIN 1% DAN
XENOGRAFT TERHADAP JUMLAH OSTEOSIT PADA
TINDAKAN SOCKET PRESERVATION**

TESIS



PATRISIA SEROJA NINGRUM

J035202004

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI PERIODONSIA

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**POTENSI PENGGUNAAN GEL METFORMIN 1% DAN
XENOGRAFT TERHADAP JUMLAH OSTEOSIT PADA
TINDAKAN *SOCKET PRESERVATION***

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:

PATRISIA SEROJA NINGRUM
J035202004

Pembimbing:

1. drg. Surijana Mappangara, M.Kes,Sp.Perio(K)
2. Prof.Dr.drg. Muh. Harun Achmad, M.Kes.,Sp.KGA.,KKA.,(K).,FS ASS

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

2023

PENGESAHAN UJIAN TESIS
POTENSI PENGGUNAAN GEL METFORMIN 1% DAN
XENOGRAFT TERHADAP JUMLAH OSTEOSIT PADA
TINDAKAN SOCKET PRESERVATION

OLEH:

PATRISIA SEROJA NINGRUM
J035202004

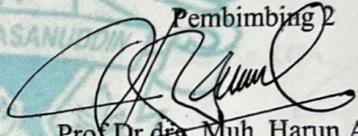
Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar, 13 November 2023

Pembimbing 1


drg. Surijana Mappangara, M.Kes.Sp.Perio(K)
NIP. 19590901198702001

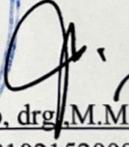
Pembimbing 2


Prof. Dr. drg. Muh. Harun Achmad,
M.Kes., Sp.KGA., KKA., (K).FS ASS
NIP. 197105232002121002

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

TESIS
POTENSI PENGGUNAAN GEL METFORMIN 1% DAN
XENOGRAFT TERHADAP JUMLAH OSTEOSIT PADA
TINDAKAN *SOCKET PRESERVATION*

OLEH:

PATRISIA SEROJA NINGRUM
J035202004

Telah disetujui

Makassar, 13 November 2023

1. Pembimbing I : drg. Surijana Mappangara, M.Kes,Sp.Perio(K) :
2. Pembimbing II : Prof.Dr.drg. Muh. Harun Achmad, M.Kes.,Sp.KGA.,
KKA.,(K), FS ASS :
3. Penguji I : Dr. drg. Arni Irawaty Djais, Sp.Perio (K) :
4. Penguji II : Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, MS, Sp.Perio (K) :
5. Penguji III : Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio (K) :

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


Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio (K)
NIP. 19641003199002001

**POTENSI PENGGUNAAN GEL METFORMIN 1% DAN XENOGRAFT TERHADAP
JUMLAH OSTEOSIT PADA TINDAKAN SOCKET PRESERVATION**

OLEH:

PATRISIA SEROJA NINGRUM
J035202004

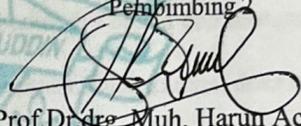
Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar, 13 November 2023

Pembimbing 1


drg. Surijana Mappangara, M.Kes.Sp.Perio(K)
NIP.195909011987022001

Pembimbing 2


Prof. Dr. drg. Muh. Harun Achmad,
M.Kes.,Sp.KGA.,KKA.,(K),FS ASS
NIP.197105232002121002

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


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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Patrisia Seroja Ningrum

NIM : J035202004

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



Patrisia Seroja Ningrum

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Swt, Tuhan pemilik semesta alam karen berkah dan dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis yang berjudul “ **Potensi Penggunaan Gel Metformin 1% Dan Xenograft Terhadap Jumlah Osteosit Pada Tindakan *Socket Preservation*** “

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. **Dr. Irfan Sugianto, drg., M.Med., ED., Ph.D** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
3. **Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)** sebagai Ketua Program Studi PPDGS Periodonsia, sekaligus sebagai penguji II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu, bimbingan, dukungan serta arahan selama penulis menempuh pendidikan di PPDGS Periodonsia.

4. **Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K)** sebagai Penasehat Akademik yang senantiasa memberi dukungan dan motivasi demi kelancaran penyelesaian pendidikan di PPDGS Periodonsia.
5. **Surijana Mappangara, drg., Sp.Perio (K)** sebagai Pembimbing I dan **Prof. Dr. drg. Muh.Harun Achmad, M.Kes., Sp.KGA.,KKA.,FS ASS** sebagai Pembimbing II yang telah meluangkan waktunya memberikan bimbingan, ilmu, dukungan, arahan dan masukan kepada penulis dari awal hingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.
6. **Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K)** sebagai penguji I **Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)** sebagai Penguji II dan **Dr.drg.Arni Irawaty Djais, Sp.Perio (K)** sebagai Penguji III yang telah banyak memberikan arahan, masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini.
7. **Dr. drg. Asdar Gani., M.Kes, Supiaty, drg., M.Kes, Dian Setiawaty, drg., Sp.Perio (K)** dan **Sitti Raodah Juanita Ramadhan, drg., Sp.Perio** sebagai dosen Departemen Periodonsia yang telah memberikan ilmu, bimbingan dan dukungan selama proses pendidikan.
8. Laboratorium Farmakognosi Fitokimia Fakultas Farmasi UMI, Laboratorium Prakinik Fakultas Farmasi UMI, Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Pendidikan Unhas dan Laboratorium Biokimia – Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah membantu dalam proses penelitian.

9. Orang tuaku tercinta ayahanda **Mayor (Purn) Dadi Djaja** dan ibunda **Rini Srimulyati**, ayah mertua **H.Supardi** dan ibu mertua **Hj.Supiarmiati** atas segala doa dan dukungan selama ini.
10. Suamiku tercinta **Anang Hadi Sujatmiko, SE.,M.Kes** anak-anakku yang tersayang **Qinanty Early Pramesty Hdiningrum dan Qaishar Ugraseno Dwijatmiko** , terima kasih atas segala doa, semangat serta selalu sabar dan setia mendampingi dan membimbing penulis selama masa pendidikan ini.
11. Saudara – saudariku dan ponakan-ponakanku tersayang yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu, selalu memberikan doa dan semangat selama menjalani pendidikan.
12. Teman seperjuangan dalam menyelesaikan penelitian ini, **drg. Rachmawati Dian Puspitasari** dan **drg. Laetitia Evangeline Ana Tukan** terimakasih atas pengertian, bantuan dan kesabarannya selama penelitian berlangsung.
13. Teman-teman seperjuangan Nemesix selama kurang lebih 3 tahun baik dalam suka dan duka **drg. Aisyah Bella Azzanjani, Sp.Perio, drg.Rachmawati Dian Puspitasari, Sp.Perio** , **drg.Ummi Salmiah Sari,Sp.Perio**, **drg. Laetitia Evangeline Ana Tukan, drg. Sulfadliana, Sp.Perio** Alhamdulillah akhirnya bias menyanggah gelar dengan sah kitaa yaa gaess.... Terimakasih kalian yang selalu rela pasang badan demi bisa mengamankan segala situasi dan kondisi masa-masa terberat, selalu ada dalam suka dan duka membantu, mendukung, dan memberi semangat selama menempuh pendidikan bersama, benar-benar terharu dengan perhatian dan dukungan semangat dari kalian, tanpa kalian tak mungkin berada di titik ini...

14. Kepada Senior – senior juga adek adek junior Dextra, Venom, Phoenix, Falcon dan Vision terimakasih telah memberi bantuan dukungan dan kerjasama 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 memberkahi kita semua, Amin Yaa Allah

Makassar, 23 November 2023

Patraisia Seroja Ningrum

Potensi Penggunaan Gel Metformin 1% Dan Xenograft Terhadap Jumlah Osteosit Pada Tindakan *Socket Preservation*

ABSTRAK

Latar belakang : Beberapa penelitian menunjukkan bahwa, selama tiga bulan pasca pencabutan gigi, dua pertiga jaringan keras dan lunak akan mengalami resorpsi. Socket preservation adalah tindakan yang dilakukan dengan tujuan mempertahankan volume dan dimensi ridge alveolar pada jaringan keras di daerah pencabutan. Socket preservation seringkali dilakukan dengan cara guided bone regeneration yaitu dengan menggunakan membran, baik resorbable maupun non-resorbable, kombinasi bone graft dengan atau tanpa membran, atau dengan penggunaan molekul bioaktif untuk regenerasi tulang pada daerah soket. Osteosit merupakan sel yang terletak di dalam matriks tulang, berasal dari sel induk mesenkim melalui diferensiasi osteoblas. Dalam dua tahun terakhir, penelitian dengan metformin difokuskan pada tingkat sel. Yan et al dalam penelitiannya menunjukkan bahwa metformin menginduksi diferensiasi dan mineralisasi osteoblas, sementara menghambat osteoklastogenesis melalui sekresi osteosit matur.¹⁹ Oleh karena itu, osteosit tampaknya mengintegrasikan sinyal hormonal dan mekanik dalam regulasi massa tulang.

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 osteosit yang signifikan ($p < 0.05$) pada kelompok kombinasi gel metformin dan xenograft bovine dibandingkan dengan kelompok kontrol positif

Pembahasan: Penelitian ini juga menggunakan xenograft yang telah terbukti baik untuk guided bone regeneration karena bersifat osteokonduktif, sehingga bila dikombinasikan dengan metformin yang diaplikasikan secara lokal mampu mempercepat terjadinya proses regenerasi tulang

Simpulan: Terjadi peningkatan jumlah osteosit yang signifikan ($p < 0.05$) pada kelompok kombinasi gel metformin dan xenograft bovine dibandingkan dengan kelompok kontrol positif

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

Potential Use of 1% Metformin Gel and Xenograft on the Number of Osteocytes in Socket Preservation Procedures

ABSTRACT

Background: Several studies show that, during the three months after tooth extraction, two-thirds of hard and soft tissue will experience resorption. Socket preservation is an action carried out with the aim of maintaining the volume and dimensions of the alveolar ridge in the hard tissue in the extraction area. Socket preservation is often carried out by guided bone regeneration, namely by using a membrane, both resorbable and non-resorbable, a combination of bone graft with or without a membrane, or by using bioactive molecules to regenerate bone in the socket area. Osteocytes are cells located in the bone matrix, originating from mesenchymal stem cells through osteoblast differentiation. In the last two years, research with metformin has focused on the cellular level. Yan et al in their research showed that metformin induces osteoblast differentiation and mineralization, while inhibiting osteoclastogenesis through the secretion of mature osteocytes. 19 Therefore, osteocytes appear to integrate hormonal and mechanical signals in the regulation of bone mass.

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 osteocytes ($p<0.05$) in the combination group of metformin gel and bovine xenograft compared to the positive control group.

Discussion: This research also uses a xenograft which has been proven to be good for guided bone regeneration because it is osteoconductive, so that when combined with metformin applied locally it can accelerate the bone regeneration process.

Conclusion : There was a significant increase in the number of osteocytes ($p<0.05$) in the combination group of metformin gel and bovine xenograft compared to the positive control group

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

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	
ABSTRACT	
DAFTAR ISI	
DAFTAR GAMBAR	
DAFTAR TABEL	
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	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Pencabutan Gigi	7
2.1.1 Proses Penyembuhan Luka	7
2.1.2 Struktur Tulang	17
2.1.3 Osteosit Dalam Penyembuhan Soket Pasca Pencabutan	21
2.2 <i>Socket Preservation</i>	25
2.3 <i>Bone Graft</i>	32
2.4 <i>Scaffold</i>	43
2.5 Metformin.....	45

BAB III	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA	55
3.1	Kerangka Teori.....	55
3.2	Kerangka Konsep	56
3.3	Hipotesa.....	57
BAB IV	METODE PENELITIAN.....	58
4.1	Rancangan Penelitian	58
4.2	Waktu dan Lokasi Penelitian.....	58
4.2.1	Lokasi Penelitian.....	58
4.2.2	Waktu Penelitian	58
4.3	Subjek Penelitian.....	58
4.3.1	Kriteria Subjek Penelitian	58
4.3.2	Jumlah Subjek Penelitian	59
4.4	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	60
4.4.1	Variabel Penelitian.....	60
4.4.2	Definisi Operasional	60
4.5	Alat dan Bahan Penelitian	61
4.5.1	Alat Penelitian.....	61
4.5.2	Bahan Penelitian	62
4.6	Metode Pengumpulan Data	63
4.6.1	Persiapan Penelitian	63
4.6.2	Pelaksanaan Penelitian.....	64
4.7	Analisa Data	66
4.8	Alur Penelitian.....	67
BAB 5	HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1	Hasil Penelitian.....	68
5.2	Pemeriksaan Osteosit dan Uji Statistik.....	68
5.3	Pembahasan.....	75
BAB 6	SIMPULAN DAN SARAN	
6.1	Simpulan.....	80

6.2 Saran.....	80
DAFTAR PUSTAKA.....	81
LAMPIRAN.....	88

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perawatan yang paling umum dilakukan dalam kedokteran gigi adalah tindakan pencabutan gigi. RISKESDAS tahun 2018 mendata bahwa pencabutan gigi merupakan tindakan kedua tersering setelah pemberian obat untuk mengatasi masalah gigi dan mulut yaitu sebesar 7.9%.¹ Penelitian oleh Pasarelli dkk menemukan bahwa 52,2% kehilangan gigi disebabkan oleh karies; sementara 35,7% karena penyakit periodontal, 6,9% masalah endodontik, 2,9% indikasi prostetik, dan 2,3% akibat kegagalan perawatan sebelumnya.²

Setelah pencabutan gigi, terjadi sekitar 30% kehilangan *ridge* alveolar akibat resorpsi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa, selama tiga bulan pasca pencabutan gigi, dua pertiga jaringan keras dan lunak akan mengalami resorpsi. Sebagian besar kehilangan tulang ini terjadi pada enam bulan pertama setelah pencabutan gigi. Setelah itu, peningkatan kecepatan resorpsi rata-rata sebesar 0,5-1% setiap tahunnya.³ Diperkirakan terdapat kehilangan lebar tulang alveolar hingga 50% dalam kurun waktu 12 bulan setelah pencabutan gigi. Kehilangan tulang alveolar ini akan mempengaruhi stabilitas, retensi, dan dukungan protesa gigi serta penempatan implan gigi, sehingga menyebabkan berkurangnya kenyamanan pada pasien. Waktu terbaik untuk mempersiapkan *ridge alveolar* adalah pada saat pencabutan gigi⁴, yaitu dengan melakukan prosedur *socket preservation*. *Socket preservation* adalah tindakan

yang dilakukan dengan tujuan mempertahankan volume dan dimensi ridge alveolar pada jaringan keras di daerah pencabutan. *Socket preservation* seringkali dilakukan dengan cara *guided bone regeneration* yaitu dengan menggunakan membran, baik *resorbable* maupun *non-resorbable*, kombinasi bone graft dengan atau tanpa membran, atau dengan penggunaan molekul bioaktif untuk regenerasi tulang pada daerah soket. Pemakaian bahan *graft* di dalam soket pencabutan gigi diharapkan dapat memperlambat proses resorpsi dinding soket serta meregenerasi jaringan lunak dan keras.^{5,6,7,8}

Kriteria penting yang harus dipenuhi oleh *bone graft* adalah dapat diterima tubuh atau biokompatibel dan menguntungkan pada proses osteokonduksi, osteoinduksi, dan osteogenesis tulang. Osteokonduktif dan osteoinduktif adalah fase terpenting untuk biomaterial *reasonable* guna mendorong dan mengarahkan formasi pertumbuhan jaringan.⁹ Salah satu bahan *graft* yang dapat digunakan pada *socket preservation* adalah hidroksiapatit. Hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) merupakan mineral inorganik yang membentuk 70% tulang. Hidroksiapatit yang berasal dari tulang sapi telah lama diteliti karena mempunyai struktur dan morfologi yang menyerupai tulang manusia. Sifat hidroksiapatit yang biokompatibel, bioaktif, dan osteokonduktif, sehingga sering dimanfaatkan untuk regenerasi jaringan keras, tetapi hidroksiapatit memiliki kekurangan, yaitu bersifat rapuh dan relatif sulit diresorpsi oleh tubuh.^{10,11} Sebagai upaya untuk meningkatkan sifat biokompatibel hidroksiapatit, beberapa penelitian menggunakan kombinasi kitosan dan hidroksiapatit dengan tujuan mengimbangi sifat mekanis hidroksiapatit yang lemah dan meningkatkan bioaktivitas serta perlekatan biomaterial pada tulang.^{12,13,14}

Tulang adalah jaringan hidup yang terdiri atas materi antar sel berkapur, yaitu matriks tulang dan tiga jenis sel: osteosit, osteoblas, dan osteoklas. Osteosit dan

osteoblas diketahui mempunyai kalsium fosfat yang berikatan dengan protein atau glikoprotein, suatu indikasi kemampuan untuk melakukan kalsifikasi matriks. Osteosit merupakan sel yang terletak di dalam matriks tulang, berasal dari sel induk mesenkim melalui diferensiasi osteoblas. Selama diferensiasi dari osteoblas menjadi osteosit dewasa, sel kehilangan sebagian besar organel sel yang berdiferensiasi. Proses sel tersebut dikemas dengan mikrofilamen serta melibatkan¹⁵perubahan morfologi seperti ukuran diameter sel, peningkatan proses intraseluler, dan perubahan dalam organel-organel intraseluler. Proses pembentukan osteosit dimulai pada tahap remodelling di minggu ke 2 hingga ke 4 pada tahap regenerasi jaringan.^{15,16}

Remodelling tulang ditujukan untuk pengaturan homeostatis kalsium, memperbaiki jaringan yang rusak akibat pergerakan fisik, kerusakan minor karena faktor stres dan pembentukan kerangka pada masa pertumbuhan. Ketidakseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang pada proses *remodelling* tulang dapat mengakibatkan kepadatan tulang berkurang sehingga dapat menimbulkan penyakit metabolik tulang. Berkurangnya kepadatan sel tulang dapat diakibatkan oleh berkurangnya jumlah osteosit atau kurangnya kadar mineral, namun keduanya dapat mengakibatkan kerapuhan tulang. Osteosit diketahui memainkan peran penting dalam tahap remodelling tulang. Namun, karena osteosit dewasa tertanam dalam matriks keras yang termineralisasi, fungsi osteosit dalam rekayasa tulang sejauh ini sebagian besar prosesnya tidak diketahui.¹⁶

Lebih dari 90% sel tulang pada kerangka orang dewasa adalah osteosit, dan rasionya meningkat seiring bertambahnya usia dan ukuran tulang.¹⁷ Osteosit juga bertindak sebagai sensor mekanis untuk mengontrol respons adaptif terhadap pemuatan mekanis kerangka dan menjadi target utama untuk tindakan Hormon

Paratiroid (PTH) ditulang. Oleh karena itu, osteosit tampaknya mengintegrasikan sinyal hormonal dan mekanik dalam regulasi massa tulang.¹⁸

Metformin adalah obat anti diabetes yang telah digunakan secara meluas. Dalam dua tahun terakhir, penelitian dengan metformin difokuskan pada tingkat sel. Yan et al dalam penelitiannya menunjukkan bahwa metformin menginduksi diferensiasi dan mineralisasi osteoblas, sementara menghambat osteoklastogenesis melalui sekresi osteosit matur.¹⁹ Oleh karena itu, osteosit tampaknya mengintegrasikan sinyal hormonal dan mekanik dalam regulasi massa tulang.⁽¹⁸⁾ Yang et al (2019) menunjukkan peningkatan viabilitas PDLSCs melalui jalur AMPK/mTOR yang meningkatkan efek osteogenik pada penggunaan kombinasi tHA dan metformin. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa metformin dengan konsentrasi 1% dapat meningkatkan perbaikan klinis pada manusia, dan metformin mampu meregenerasi jaringan keras dan lunak yang ditunjukkan melalui proliferasi, differensiasi, dan migrasi osteogenik, serta penurunan reactive oxygen species pada penelitian in vitro. Metformin juga dapat menurunkan inflamasi dan mengurangi kehilangan tulang alveolar. Namun, belum pernah dilakukan penelitian untuk mengamati efek kombinasi gel metformin 1% dan xenograft deproteinized bovine mineral pada regenerasi jaringan lunak dan tulang serta pengaruhnya terhadap dimensi tulang khususnya dalam prosedur socket preservation.^{20,21,22,23}

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis tertarik untuk meneliti potensi penggunaan gel metformin 1% dan xenograft terhadap jumlah osteosit pada tindakan socket preservation.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah aplikasi kombinasi gel metformin 1% dengan *xenograft* dapat meningkatkan jumlah osteosit tulang alveolar pada tindakan *socket preservation*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk melihat potensi kombinasi gel metformin 1% dan *xenograft* terhadap peningkatan jumlah osteosit tulang alveolar pada tindakan *socket preservation*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk melihat jumlah osteosit 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 jumlah osteosit tulang alveolar pada soket pencabutan gigi marmut setelah aplikasi *xenograft* pada hari ke-7, 14 dan 28.
3. Untuk melihat perbedaan jumlah osteosit tulang alveolar antara kelompok kombinasi gel metformin 1% dengan *xenograft*, dengan kelompok *xenograft*, dan kelompok kontrol negatif pada soket pencabutan gigi marmut 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 *socket preservation*
- b. Menambah pengetahuan ilmiah mengenai potensi kombinasi metformin dengan

hidroksiapatit *xenograft* terhadap jumlah osteosit tulang alveolar.

- c. Menjadi pertimbangan dalam perawatan regenerasi tulang khususnya tulang Alveolar

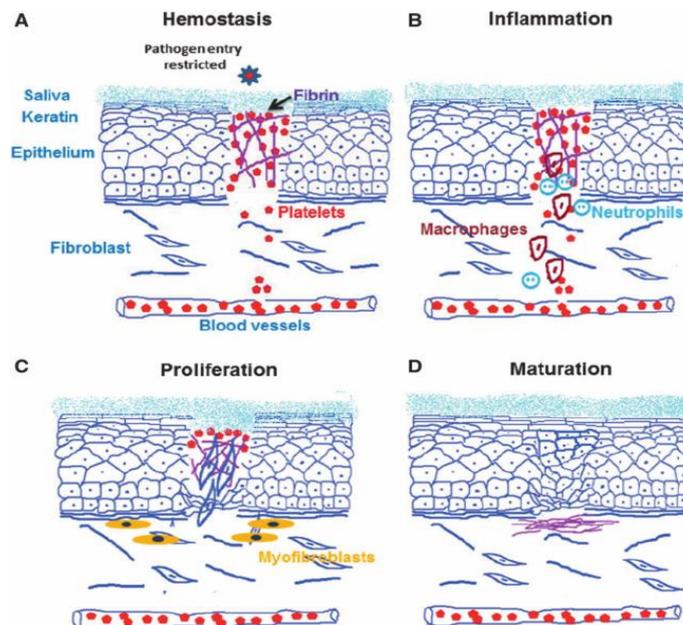
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pencabutan Gigi

2.1.1 Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka secara normal terjadi dengan beberapa proses yang kompleks dan melibatkan sel radang serta faktor pertumbuhan yang saling mempengaruhi pada setiap fase penyembuhan. Tahapan penyembuhan luka pada daerah bekas pencabutan terdiri atas beberapa fase, yaitu tahapan koagulasi dan hemostasis, inflamasi, proliferasi, serta proses remodelling tulang (Gambar 1)^{23,24}



Gambar 1. Proses penyembuhan luka yang terjadi setelah dilakukan socket preservation; a. Fase koagulasi dan hemostasis, b. Fase inflamasi, c. Fase Proliferasi, d. Fase Maturasi²⁵

A. Fase Hemostasis dan Koagulasi

Fase ini terjadi pada tahapan awal proses penyembuhan luka. Segera setelah terjadi luka, trombosit akan menempel pada luka dan menjadi aktif, melepaskan sinyal kimiawi untuk meningkatkan pembekuan darah dan mengaktivasi fibrin. 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.

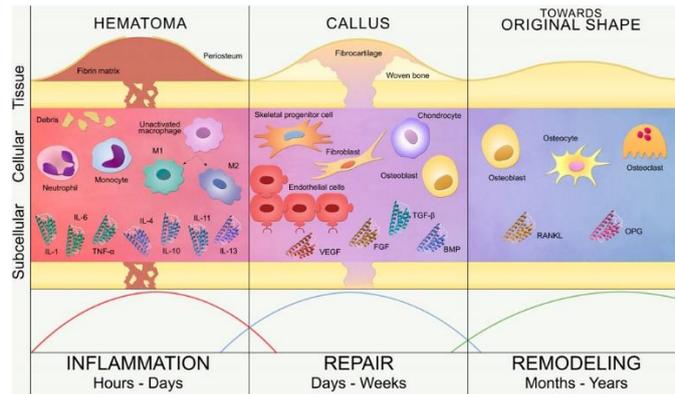
Degranulasi trombosit mengaktifkan komplemen kaskade, yang merangsang sel-sel inflamasi dan membunuh bakteri. Selain itu, berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan dilepaskan ke dalam luka. Bekuan darah dan trombosit memiliki peranan penting untuk penyembuhan jaringan karena mengandung banyak sitokin (misalnya kemokin dan interleukin) dan faktor pertumbuhan. Trombosit juga mengandung dan melepaskan amina vasoaktif dan produk metabolisme turunan asam arakidonat yang memainkan peran mendasar dalam inisiasi dan modulasi fase inflamasi berikutnya.

Trombosit saling mengikat satu sama lain dan bekuan di pembuluh darah akan mengontrol perdarahan. Fase ini juga dikenal sebagai fase

koagulasi. Aktivasi trombosit selama hemostasis melepaskan sejumlah sitokin (misalnya kemokin dan interleukin) dan faktor pertumbuhan (misalnya *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *transforming growth factor- β* (TGF- β), *fibroblast growth factor* (FGF), *epidermal growth factor* (EGF), dan faktor individu seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), dan *connective tissue growth factor* (CTGF) yang mampu memodulasi proses seluler selanjutnya (migrasi sel, proliferasi, dan diferensiasi) yang penting untuk mendorong angiogenesis dan regenerasi tulang.^{26,27,28}

Fraktur tulang merusak vaskularisasi lokal di dalam tulang, permukaan endosteal dan periosteal, sumsum tulang dan jaringan lunak sekitar, yang menyebabkan pembentukan hematoma. Jejaring fibrin berperan sebagai matriks provisional untuk tempat aktivitas sel inflamasi yang tertarik ke daerah fraktur oleh *chemoattractant* seperti *platelet-derived factors*, fragmen komplemen dan sinyal yang dilepaskan oleh sel nekrotik, matriks ekstraseluler yang rusak serta makrofag jaringan lokal.

Neutrofil merupakan sel inflamasi yang pertama kali berkumpul pada daerah fraktur pada 24 jam pertama setelah cedera. Neutrofil melepaskan mediator inflamasi dan kemotaktik seperti IL-6, CCL2 untuk merangsang infiltrasi sel monosit/makrofag ke area fraktur. Fase hematoma berlangsung beberapa jam setelah trauma awal.²⁹



Gambar 2. Penyembuhan Tulang Sekunder (Indirect Healing) ²⁹

B. Fase Inflamasi

Fase inflamasi berlangsung sejak terjadinya cedera hingga hari ke-5. Fase ini didominasi oleh sel neutrofil atau *polymorphonuclear neutrophilic* (PMN) untuk melawan infeksi dan membersihkan debris matriks seluler dan benda asing. 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. Pada keadaan normal jumlah neutrofil akan menurun, selanjutnya proses fagositosis diikuti oleh makrofag. Keberadaan sel makrofag meningkatkan aktivitas osteoklas yang akan mengikis permukaan dinding soket.

Makrofag mengeluarkan sitokin proinflamasi, anti inflamasi dan faktor pertumbuhan seperti TNF- α , TGF- β , interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), proteinase (enzim kolagenase), matriks metaloproteinase (MMPs) dan prostaglandin-E2 (PGE2) yang mendegradasi matriks ekstraseluler yang tersisa, menstimulasi pergerakan, diferensiasi dan proliferasi sel untuk pemulihan jaringan yang rusak.^{30,9,18} Fase ini ditandai dengan terbentuknya bekuan darah, migrasi sel inflamasi, dan pembentukan jaringan granulasi.

Trauma menginisiasi respon inflamasi yang merupakan bagian penting pada proses regenerasi jaringan. Respon inflamasi menyebabkan koagulasi hematoma diantara dan sekitar patahan tulang sehingga membentuk *scaffold* untuk pembentukkan kalus. Meskipun sekresi sitokin inflamasi yang berkepanjangan akan memberikan efek negatif pada tulang dan sendi. Puncak inflamasi akut terjadi pada 24 jam pertama dan selesai setelah 7 hari.³¹

Respon pro-inflamasi awal melibatkan sekresi *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-11 dan IL-18. Ekspresi TNF- α pada sel makrofag meningkat pada 24 jam dan kembali ke konsentrasi awal 3 hari setelah trauma. 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 pelepasan faktor pertumbuhan (TNF- α , TGF- β , FGF, dan EGF) yang memicu aktivitas fibroblas dan osteoblast.

Makrofag berperan membersihkan matriks fibrin *provisional* dan sel nekrotik melalui aktivitas fagositosis. Mediator inflamasi dan kemotaktik seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan CCL2 disekresikan oleh makrofag yang merangsang rekrutmen sel fibroblast, sel punca mesenkim dan sel osteoprogenitor dari area lokal seperti sumsum tulang, periosteum serta pembuluh darah.³¹ Diantara berbagai tipe interleukin, IL-1 dan IL-6 yang dipercaya berperan penting pada proses penyembuhan fraktur tulang. Ekspresi IL-1 umumnya diikuti dengan ekspresi TNF- α , IL-1 disekresi oleh sel makrofag pada fase inflamasi akut akan merangsang produksi IL-6 pada sel osteoblast, merangsang pembentukan kalus kartilago primer dan merangsang angiogenesis pada bagian luka melalui aktivasi salah satu reseptor IL-1RII. IL-6 merupakan sitokin *pleiotropic* yang memiliki karakteristik pro- dan anti-inflamasi. IL-6 disintesis pada fase inflamasi akut dan juga berperan pada stimulasi angiogenesis, melalui sekresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan diferensiasi sel osteoblast dan osteoklas.

Sel monosit berdiferensiasi menjadi osteoklas yang berperan meresorpsi fragment tulang dan area patahan tulang yang nekrotik.³² Sel makrofag mengalami polarisasi fungsi yang berbeda. Makrofag fenotip M1 mensekresi sitokin dan kemokin faktor pro-inflamasi seperti IL-1 beta, IL-6, TNF- α . Sebaliknya, makrofag fenotip M2 mensekresi sitokin anti inflamasi

seperti arginase, IL-1Ra, IL-4 dan berbagai faktor pertumbuhan seperti *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β 1,- β 2,- β 3), *Bone Morphogenetic Proteins* (BMPs), VEGF, *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF) dan *Fibroblast Growth Factor-2* (FGF-2), yang merupakan mediator utama pada proses inflamasi pada tahap awal regenerasi jaringan tulang.

Faktor pertumbuhan ini merangsang proliferasi sel punca mesenkim. Hematoma dan reaksi inflamasi akut berlangsung beberapa hari sampai satu minggu setelah fraktur. Pada tahap reaksi inflamasi akut terbentuk jaringan granulasi yang kaya akan sel punca mesenkim dan neovaskularisasi pada matriks kolagen ekstraseluler. 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. Adanya proliferasi makrofag dari fenotip M1 ke M2 yang bersifat pro-regeneratif dan proliferasi sel punca mesenkim mengakhiri fase inflamasi dan memasuki tahap selanjutnya yaitu fase proliferasi/regenerasi.^{31,32}

C. Fase Proliferasi

Fase proliferasi dapat dibagi menjadi dua bagian, yaitu fibroplasia dan pembentukan *woven bone*, yang bertujuan untuk mengurangi area jaringan yang mengalami lesi dengan kontraksi dan fibroplasia, membangun penghalang epitel yang layak untuk mengaktifkan keratinosit dan ditandai dengan pembentukan jaringan yang intens dan cepat. Fase ini terdiri atas tahap angiogenesis, fibroplasia dan granulasi pembentukan jaringan, deposisi

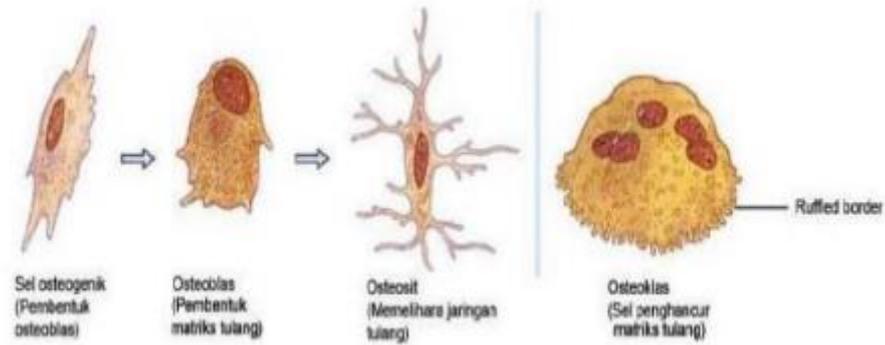
kolagen, epitelisasi, dan kontraksi luka. Proses ini terjadi sejak 48 jam pertama dan dapat berkembang hingga hari ke-14. Fase ini ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi yang merupakan kombinasi dari elemen seluler termasuk fibroblas dan sel inflamasi. Peningkatan jumlah fibroblas pada daerah luka merupakan kombinasi dari proliferasi dan migrasi, yang biasa dikenal dengan istilah fibroplasia. Fibroplasia melibatkan deposisi cepat dari matriks sementara. Terjadi migrasi dan proliferasi fibroblast yang intens, 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.^{18,26} Terjadi penetrasi pembuluh darah dan sel-sel pembentuk tulang pada matriks sementara. 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.³³ Akhirnya, proyeksi sepenuhnya mengelilingi pembuluh darah dan osteon primer terbentuk.¹⁸

D. Fase *Modelling* dan *Remodelling* Tulang

Modelling tulang didefinisikan sebagai perubahan bentuk dan arsitektur tulang, sedangkan *remodelling* tulang didefinisikan sebagai perubahan tanpa disertai perubahan bentuk dan arsitektur tulang.³⁴ *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 juga biasa disebut sebagai fase maturasi dan terjadi pada hari ke-21 hingga 1 tahun. Sel utama yang berperan penting pada fase ini adalah osteoblas dan osteoklas.³³ Pada fase ini terjadi perkembangan epitelium baru, maturasi kolagen dan siklus resorpsi tulang oleh osteoklas yang diikuti dengan pembentukan dan remineralisasi tulang oleh osteoblas. *Woven bone* akan diganti dengan *lamellar bone* dan *bone marrow* yang merupakan proses remodeling, sedangkan resorpsi tulang terjadi pada dinding soket yang mengarah ke perubahan dimensi *ridge* alveolar merupakan hasil dari *modelling* tulang.³⁵ *Remodelling* tulang merupakan proses yang sangat kompleks dimana tulang tua diganti dengan tulang baru, dengan siklus yang terdiri dari tiga fase yaitu inisiasi resorpsi tulang oleh osteoklas, transisi (periode *reversal*) dari

resorpsi ke pembentukan tulang baru, dan pembentukan tulang oleh osteoblas. Proses ini terjadi karena tindakan terkoordinasi dari osteoklas, osteoblas, osteosit, dan sel lapisan tulang yang bersama-sama membentuk struktur anatomi sementara yang disebut *Basic Multicellular Unit* (BMU). Faktor-faktor yang memodulasi aktivitas osteoblas dan osteoklas antara lain 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). Prosesnya dimulai oleh osteoklas, lapisan pada dinding soket melalui struktur trabekuler marginal dari *woven bone*. *Modelling* didistribusikan dengan cara yang sama pada permukaan bukal dan lingual. Akan tetapi karena sisi lingual lebih lebar sehingga peningkatan kehilangan tulang vertikal pada sisi bukal lebih kecil. 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.^{33,34,35}

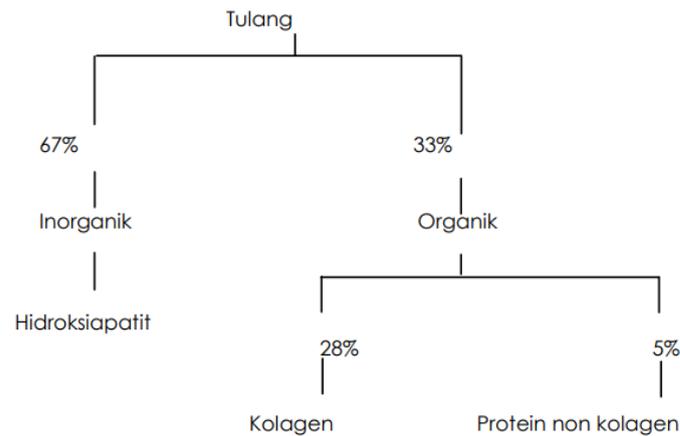


Gambar 3. Sel-sel penyusun tulang

2.1.2 Struktur tulang

Tulang adalah jaringan ikat yang terdiri dari sel, serat, dan matriks ekstraseluler. Tulang berfungsi dalam hemopoiesis (pembentukan sel darah), dan sebagai reservoir (tempat penyimpanan) kalsium, fosfat, dan banyak mineral lainnya. Hampir seluruh kalsium (99%) pada tubuh tersimpan di dalam tulang, dan ketika tubuh butuh terhadap kalsium, maka kalsium tersebut akan berasal dari tulang. Matriks tulang merupakan gabungan protein dan karbohidrat yang mengikat sel bersama-sama atau membagi satu jaringan dari yang lain. Matriks tersusun atas serabut-serabut dan bahan dasar. Matriks merupakan salah satu jaringan pengikat yang bekerja sinergis dengan sel-sel tulang dalam pembentukan dan perlekatan antar jaringan tulang. Matriks tersusun atas air 25%, mengandung senyawa anorganik (67%) berupa kalsium, fosfat, Na, Mg, bikarbonat dan sitrat, serta senyawa organik berupa serabut kolagen (protein) tipe 1, serabut elastin, serabut retikuler (bakal fibroblast yang juga disebut sel retikuler), dan mengandung glikosaminoglikan. Kekerasan dan kekakuan tulang karena kehadiran dari garam mineral pada matriks osteoid, yang mana berupa kristalin kompleks dari kalsium dan fosfat (hidroksiapatit). Komponen anorganik bertanggungjawab pada kekakuan dan kuat

tekan, sedangkan komponen organik menyediakan hubungan pada sifat ketegangan. Tulang merupakan jaringan yang kompleks dengan berbagai jenis fenotip sel dan berbagai tipe jaringan dengan vaskularisasi tertentu yang menunjukkan kemampuan regenerasi. Apabila mengalami fraktur atau patah tulang maka tulang akan bergenerasi melalui tahap perbaikan dan pembaruan.^{33,35}



Gambar 4. Komposisi Kimia Tulang

2.1.2.1 Sel-sel Tulang

Sel Osteoprogenitor

Merupakan sel yang belum berdiferensiasi, berasal dari jaringan ikat mesenkim. Sel ini memiliki daya mitotic dan kemampuan untuk berkembang menjadi dewasa. Sel ini biasanya ditemukan pada permukaan tulang dilapisan dalam periosteum, pada endosteum, dan dalam saluran vascular dari tulang kompak. Ada 2 jenis sel osteoprogenitor, yaitu : *preosteoblas*, memiliki sedikit retikulum endoplasma dan akan menghasilkan osteoblast, dan *preosteoklas*, mengandung lebih banyak mitokondria dan ribosom bebas dan menghasilkan osteoklas.^{33,34}

Sel Osteoblas

Osteoblas adalah sel mononukleat datar yang berasal dari stem cells mesenkimal. Osteoblas bertanggung jawab untuk osteogenesis dan pembentukan matriks tulang baru. Konstituen utama dari matriks ini adalah kolagen tipe I, tipe V dan sejumlah kecil proteoglikan serta beberapa protein nonkolagenous. Pada membrane luar osteoblast terdapat kandungan fosfatase alkali, dimana enzim ini dapat memecah ikatan fosfat secara organic. Lalu fosfat yang dibebaskan ini akan berkontribusi terhadap inisiasi dan pertumbuhan progresif dari kristal mineral tulang. Osteoblas menghasilkan berbagai macam sitokin yang membantu meregulasi metabolisme sel. Faktor kunci pada kecepatan pertumbuhan sel tulang adalah perluasan jumlah faktor pertumbuhan dari osteoblast, precursor, atau keduanya. Osteoblas menghasilkan sejumlah *bone morphogenetic* (BMP) superfamily, yaitu BMP-2, BMP-7, dan perubahan faktor β , dengan tambahan *insulin growth factor* (IGF-I dan IGF-II), *platelet-derived growth factors* (PDGF) dan *fibroblastic growth factors* (FGF). Walaupun waktu dari sekresi dan interaksi kompleks pada faktor pertumbuhan ini masih harus diklarifikasi lagi, kombinasi IGF-I, TGF- β dan PDGF meningkatkan kecepatan dari formasi tulang dan perbaikan tulang, serta berguna dimasa yang akan datang pada terapi dental. Kombinasi ini dapat digunakan untuk kecepatan penyembuhan dan pertumbuhan tulang setelah *periodontal surgery* atau untuk mencegah penyakit periodontal pada perawatan awal dari poket periodontal.^{33,35}

Sel Osteoklas

Osteoklas adalah sel multinukleat berdiameter hingga 100 μm , dengan jumlah rata-rata nucleus sebanyak 10-12 dan berasal dari precursor makrofag-granulotik yang ditemukan dalam sumsum tulang. Diameter selnya bervariasi dari 30 hingga 100 μm . Osteoklas terdapat di sepanjang permukaan tulang tempat terjadinya resorpsi, *remodelling* dan perbaikan tulang. Berbeda dengan makrofag polikaryon, osteoklas memiliki batas yang berkerut (*ruffled border*) yang berfungsi untuk membangun wilayah resorptif dari osteoklas dimana terjadi penghancuran enzimatik pada permukaan tulang. Zona perlekatan antara batas berkerut dan tulang mengisolasi permukaan lingkungan mikro, menyediakan enzim tambahan, seperti karbonik anhidrase untuk menurunkan pH, lalu membangun solubilisasi dari matriks inorganik dari kalsium dan fosfatase dan memaparkan matriks organik pada enzim proteolitik ini. Mengikuti proses selular dari konstituen organik, terbentuklah kavitas resorptif, yaitu lacuna Howship.^{33,3}

Sel Osteosit dan Sel Tulang Tepi

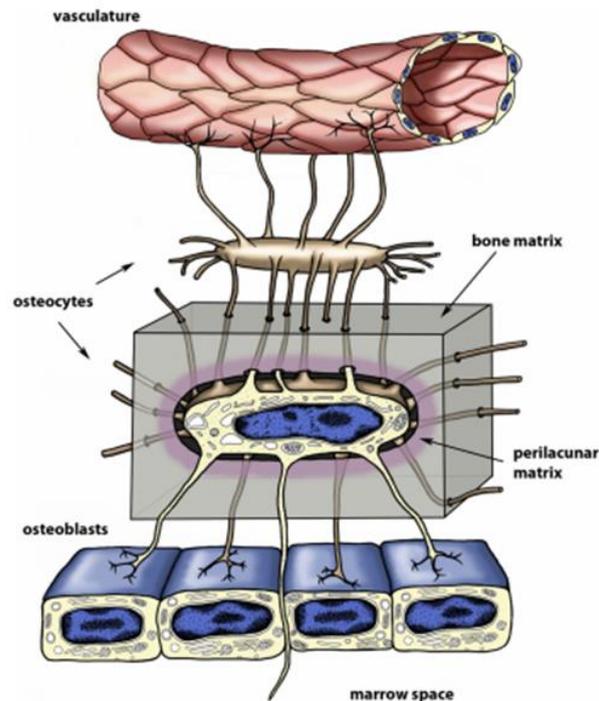
Osteosit merupakan osteoblast dewasa yang melekat dalam matriks tulang dan juga berkontribusi dalam produksi tulang. Osteosit relatif merupakan sel yang tidak aktif, namun penekanan aktivitas metabolik mereka penting dalam viabilitas sel dan untuk memelihara homeostasis (pemeliharaan kondisi internal yang konstan dalam tubuh). Proses kompleks dari homeostasis diatur oleh interaksi fisiologis diantara sel, jaringan, organ, dan faktor pemberi tanda seperti hormon dan faktor pertumbuhan. Vitalitas tulang dipastikan melalui sebuah jaringan dari proses sitoplasmik osteositik

yang melewati kanalikuli (jaring-jaring dsari saluran inter koneksi yang melalui tulang). Sistem ini memungkinkan osteosit untuk berinteraksi melalui *gap junction* dan membiarkan transmisi sinyal ke osteoblast dan dari osteoblast ke osteosit, dan terkadang osteoklas. Jangka waktu hidup osteosit pada manusia adalah beberapa tahun hingga beberapa dekade. Sel tulang tepi masih merupakan keluarga osteoblast yang memiliki tugas untuk mengontrol pergantian ion antara ruang ekstraselular dengan cairan tulang. Sel tepi juga berfungsi untuk menjaga hubungan sitoplasmik. Selain itu juga sel tepi bertanggung jawab untuk melepaskan faktor pengaktivasi osteoklas dan dengan kontraksi aktif, dimana diperkirakan untuk memaparkan permukaan tulang sehingga menjadi tempat perlekatan osteoklas.³⁵

2.1.3 Osteosit dalam Penyembuhan Soket Pasca Pencabutan

Jaringan tulang terdiri dari sel osteoblas, osteoklas, dan osteosit. Osteoklas adalah *multinucleated, bone-resorbing cells*, yang diregulasi oleh mekanisme hormonal dan seluler. Sel ini berperan dalam resorpsi tulang. Pada proses 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.^{36,37} Selama proses osteositogenesis, morfologi dan karakteristik osteoblas berubah menjadi stelata dari osteosit. Proses ini juga ditandai dengan terjadinya proses autofagi yang dimediasi dengan pengurangan area retikulum endoplasma, jumlah mitokondria, dan pengembangan sitoplasma.³⁸ Selama diferensiasi osteoblas menjadi osteosit, terjadi perubahan besar dalam transkripsi dan translasi ekspresi dalam molekul osteosit yang mengatur homeostasis tulang dan

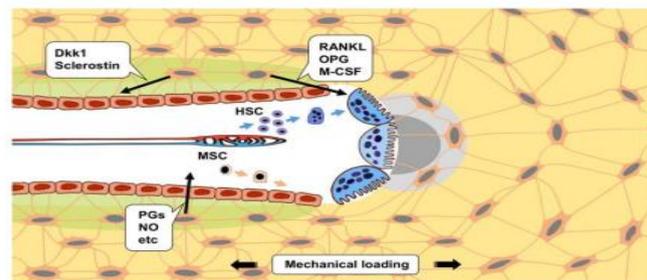
metabolisme fosfat. Gen yang berbeda telah diidentifikasi berperan atas perubahan morfologi sel dan pembentukan sel kompleksitas jaringan lakuno-kanalikular.³⁹



Gambar 5. Osteosit. Terlihat bahwa beberapa proses osteosit dapat melewati lapisan osteoblast berpotensi berinteraksi dengan sel-sel di sumsum dan sel dendrit osteosit juga berkontak dekat dengan pembuluh darah. Komposisi matriks perilakunar berbatasan langsung dengan osteosit (warna lembayung muda) berbeda dengan osteosit sisa matriks tulang (warna abu-abu), yang dapat mempengaruhi besarnya strain mekanik dirasakan oleh osteosit.³⁹

Osteosit mencakup sekitar 90-95% dari volume sel di dalam tulang (20.000 sampai 80.000 sel/mm³ jaringan tulang). Kepadatan osteosit telah dievaluasi pada 31.900 dan 93.200 sel/mm³ pada bovine sapi.⁴⁰ Pada tulang manusia, Frost memperkirakan waktu paruh rata-rata osteosit adalah 25 tahun. Proses remodeling tulang menginduksi pergantian jaringan tulang 4% sampai 10% per tahun, sehingga durasi yang diharapkan dari waktu paruh osteosit tidak mudah ditentukan dan tidak mungkin selama ini. Daya tahan osteosit lebih tinggi daripada osteoblas, yang diperkirakan 3 bulan pada tulang manusia, dan 10–20 hari pada *woven bone* tikus.⁴¹ Beberapa tahun terakhir, kemajuan besar dalam konsep dan teknologi di banyak

bidang telah membantu menginterpretasikan fungsi osteosit dalam metabolisme tulang. Saat ini osteosit diakui sebagai pengatur utama homeostasis tulang, termasuk proses mekanis dan transduksi sinyal mekanis menjadi sinyal kimia melalui sistem lakunakanalikularnya untuk mengatur pembentukan dan resorpsi tulang selama remodelling tulang. Remodelling tulang terjadi sepanjang hidup dan merupakan proses penting untuk menjaga keseimbangan homeostasis tulang. Sebagai pengatur utama tulang, osteosit mengatur remodelling tulang secara langsung dan tidak langsung. Osteosit dapat merasakan rangsangan mekanik dan perubahan stres serta mengatur remodelling matriks secara langsung dan juga dapat mengatur aktivitas osteoklas dan osteoblas, sehingga secara tidak langsung mengatur resorpsi tulang dan pembentukan tulang, sehingga dapat menghasilkan keseimbangan homeostasis tulang.⁴²



Gambar 6. Kontrol osteosit pada lingkungan tulang lokal. Osteosit mengatur resorpsi tulang dan deposisi tulang dengan mengendalikan aktivitas osteoklas dan osteoblas. Osteosit melepaskan Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANKL) untuk menginduksi diferensiasi osteoklas, serta OPG (osteoprotegerin) untuk menurunkan regulasi osteoklastogenesis. Osteosit juga melepaskan FGF-23 (Fibroblas growth factor-23), BMPs (protein morfogenetik tulang), dan sklerostin untuk mengatur aktivitas osteoblas. Antibodi Denosumab dan sklerostin adalah dua antibodi yang berinteraksi dengan biologi sel tulang untuk meningkatkan massa tulang.

Osteosit juga bertindak sebagai sensor mekanik secara adaptif mengontrol respon terhadap beban mekanik tulang rangka, dan menjadi sel target utama untuk aksi PTH dalam tulang. Oleh karena itu, osteosit berfungsi sebagai pengatur sinyal hormonal

dan pengatur sinyal mekanis dalam massa tulang. Osteosit juga berfungsi dalam pengaturan sistem endokrin pada homeostasis fosfat melalui sekresi ke dalam sirkulasi *fibroblast growth factor 23* (FGF 23).¹⁸ Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa osteosit berkomunikasi dengan sel lain melalui ekspresi berbagai molekul pensinyalan, seperti pengangkut oksida nitrat, pengangkut glutamat, dan faktor pertumbuhan seperti respon insulin terhadap regangan mekanik.⁴³ Proses penyembuhan tulang bila terjadi fraktur membutuhkan banyak jenis sel, ekspresi berbagai faktor pertumbuhan dan molekul pensinyalan. Osteosit diposisikan di dalam matriks tulang sebagai sensor fisik dan sinyal biokimia yang mengatur metabolisme tulang, regenerasi dan remodeling. Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa osteosit dan faktor sekretori memainkan peran pengaturan kunci dalam perbaikan fraktur. Osteosit di lokasi fraktur melepaskan osteopontin (OPN) untuk perekrutan seluler yang kuat dari berbagai jenis sel, *callus* periosteal, pembentukan tulang rawan dan regenerasi tulang selama penyembuhan fraktur tulang.⁴⁴ Penyembuhan fraktur tulang adalah proses kompleks yang melibatkan respon seluler, regulasi jalur pensinyalan, dan ekspresi penanda spesifik. Dishowitz et al di tahun 2013 melakukan penelitian pada tikus sebagai hewan coba menemukan terjadi peningkatan densitas osteosit pada daerah fraktur tulang.⁴⁵ Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Neagu et al di tahun 2016 pada open fraktur femur, menunjukkan terjadi peningkatan jumlah sel osteosit pada hari ke 56 post fraktur.⁴⁶ Kedua penelitian ini menunjukkan terjadi penurunan jumlah osteosit setelah fraktur seperti yang ditunjukkan oleh jumlah sel dan ekspresi penanda apoptosis diikuti oleh peningkatan bertahap osteosit seiring dengan kemajuan penyembuhan.

2.2. *Socket Preservation*

Socket preservation adalah tindakan yang dilakukan dengan tujuan mempertahankan volume dan dimensi ridge alveolar pada jaringan keras di daerah pencabutan. Hammerle dkk, mendefinisikan tindakan *ridge preservation* sebagai tindakan untuk mempertahankan volume *ridge* pada saat dilakukan pencabutan gigi, dan untuk kondisi bila penempatan immediate implant tidak dapat dilakukan. Pencabutan gigi dapat mengakibatkan hilangnya fungsi pendukung dari tulang alveolar dan menyebabkan volume tulang tidak memadai untuk persiapan penempatan protesa diposisi yang benar serta dapat mengganggu estetik. Setelah pencabutan gigi, terjadi proses penyembuhan dan remodeling. Proses remodeling dimulai setelah pencabutan gigi, dan setelah 2 tahun rata-rata 40%–60% terjadi kehilangan tulang pada dimensi vertikal dan horizontal.⁴⁷ Pencabutan gigi juga mengakibatkan terjadinya perubahan homeostasis jaringan periodontal secara cepat dan menyebabkan atrofi ridge alveolar. Fenomena fisiologis ini diakibatkan oleh proses peradangan lokal sebagai respon trauma bedah, yang menyebabkan terjadinya proses osteoklastogenesis.⁴⁸ Resorpsi ridge alveolar setelah pencabutan gigi menyebabkan hilangnya lebar tulang sebesar 50% dalam periode 1 tahun, yang ditandai dengan hilangnya 5-7 mm, terutama dari aspek bukal dan dari aspek palatal/lingual kehilangan tinggi tulang sebesar 0,7 mm. Beberapa tahun terakhir telah dikembangkan beberapa metode untuk augmentasi socket untuk meminimalisir pengurangan volume ridge alveolar.⁴⁹ Tetapi tindakan socket preservation ini tidak efektif bila dilakukan pada jaringan yang mengalami inflamasi karena periodontitis karena akan menghambat penyembuhan tulang. Idealnya tindakan ini dilakukan pada volume socket dengan ketebalan dinding bukal dengan ketebalan ≤ 1 mm. Tidak semua kasus pencabutan gigi memerlukan tindakan socket preservation. Socket preservation dapat dilakukan dengan beberapa

pertimbangan, yaitu : estetik, kerusakan tulang pada dinding socket pasca pencabutan, dan untuk kebutuhan perawatan implant gigi.⁵⁰ Penyembuhan setelah dilakukan tindakan socket preservation ditandai dengan terjadinya pembentukan koagulum, diikuti pembentukan woven bone dan jaringan keras. Proses pembentukan tulang akan terjadi secara alami apabila dinding alveolar di sekitarnya tetap utuh, namun kontraksi volumetrik ridge alveolar tetap terjadi secara signifikan. Beberapa teknik pencabutan telah dilakukan untuk mengurangi kehilangan tulang, misalnya dengan membatasi pembukaan flap serta mengurangi trauma ketika melakukan pencabutan gigi. Pembukaan flap dapat mengurangi kemampuan sel periosteal untuk meregenerasi tulang, karena terganggunya lapisan sel osteogenik pada periosteum.⁵¹ Kemajuan penelitian dalam biomaterial mengungkap mekanisme perubahan molekuler dengan menggunakan *autologous stem cell* dan *growth factor*. *Growth factor* merupakan regulator kunci untuk proses migrasi, proliferasi, dan perlekatan sel, tetapi sampai saat ini untuk pemakaian klinis masih dalam proses pengembangan. *Growth factor* adalah molekul polipeptida yang merangsang kemositaksis, dan diferensiasi sel produk matriks, beraksi melalui reseptor spesifik pada membrane sel dan hanya diperlukan dalam konsentrasi yang sangat rendah. Berperan dalam *cell signaling*, dimana penghantaran sinyal ke dalam inti sel melalui membrane dan tirosin kinase yang telah diaktivasi sehingga memulai proses transkripsi untuk menekan atau menginduksi pertumbuhan sel. Growth factor dibagi menjadi 3 tipe yaitu *mitogen factor*, *chemoattractant factor*, dan *transforming factor*. Terdapat sekelompok protein yang berperan penting dalam regenerasi jaringan periodontal, yaitu : *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor* (TGF), dan *Epidermal Growth Factor*. Mumford dkk dalam penelitiannya menunjukkan bahwa PDGF-BB berperan dalam meningkatkan migrasi

dan proliferasi sel-sel jaringan periodontal. Secara invitro PDGF-BB dikombinasi dengan matriks kolagen akan terserap dalam waktu 1 menit dan mampu merangsang proliferasi sel osteoblast. Saygin dkk dalam penelitiannya menunjukkan bahwa kombinasi PDGF-BB, IGF-I dan TGF beta mempengaruhi mitogenesis, ekspresi gen dan biomineralisasi sementoblas, sehingga diperlukan untuk mencapai regenerasi jaringan periodontal. *Growth factor* yang paling poten merangsang tulang adalah TGF- β , tetapi TGF- β bukan kemotaktik untuk sel fibroblast pada ligament periodontal sehingga hanya terjadi pertumbuhan tulang yang cepat tanpa pembentukan ligament periodontal (ankylosis). PDGF adalah kemotaktik untuk osteoblast dan fibroblast sehingga meningkatkan migrasi koronal sel-sel ligament periodontal. Penelitian invitro menunjukkan kombinasi PDGF dan IGF-I meningkatkan proliferasi fibroblast, osteoblast dan pembentukan matriks tulang. Dengan demikian kombinasi PDGF dan IGF-I berinteraksi secara sinergis dalam bentuk gel digabung dengan *demineralized freeze dried bone*. Dalam Analisa histometric ternyata PDGF dan IGF-I merangsang osteogenesis dan cementogenesis dengan cepat sehingga terbentuk ligament periodontal baru yang fungsional. Efek ini dibantu oleh peningkatan jumlah osteoblast dan sementoblas pada jaringan ikat di koronal defek tulang. Tindakan socket preservation memerlukan penambahan bahan graft ke dalam soket. Berbagai macam bahan atau teknik yang digunakan untuk memaksimalkan volume tulang dan jaringan lunak setelah pencabutan gigi diharapkan dapat meningkatkan hasil perawatan. Berdasarkan konsep ini, socket preservation seringkali dilakukan dengan cara *guided bone regeneration* yaitu dengan menggunakan membran, baik resorbable maupun non-resorbable, kombinasi bone graft dengan atau tanpa membran, atau dengan penggunaan molekul bioaktif untuk regenerasi tulang pada daerah soket. Menutup soket pasca ekstraksi dengan membran

melindungi bahan graft di dalam ruang bekas pencabutan dan mempertahankan jaringan lunak berkualitas tinggi di wilayah tersebut. Selanjutnya akan terbentuk ruang yang secara biologik dapat diperluas untuk membantu regenerasi. Membran non-resorbable menghambat pertumbuhan sel epitel gingiva yang cepat dan secara bersamaan mempertahankan ruang di mana sel-sel tulang lainnya dapat mengisi kembali area soket, untuk merangsang proses pembentukan tulang baru. Generasi pertama dari membran adalah membran non-resorbable yang dikembangkan pada tahun 1969, dengan tujuan mencapai kombinasi sifat fisik yang sesuai dengan jaringan yang diganti, serta respon toksik minimal. Membran pertama dari selulosa astat (Millipore) digunakan oleh Nyman dkk pada tahun 1982. Meskipun membran ini sesuai dengan tujuannya, membran ini tidak ideal untuk aplikasi klinis. Penelitian selanjutnya telah menggunakan membran polytetrafluoroethylene (e-PTFE) yang dikembangkan pada tahun 1990-an dan menjadi bahan standar e-PTFE memiliki lapisan ganda dengan pori-pori antara 5 dan 20 mikron. Di satu sisi adalah mikro terbuka setebal 1mm dengan porositas 90%, yang menghambat pertumbuhan epitel, dan di sisi lainnya adalah membran setebal 0,15mm dengan porositas 30%, yang memberi ruang bagi tulang baru. Keberhasilan e-PTFE terbukti dalam banyak penelitian, tetapi memiliki kelemahan memiliki porositas yang tinggi, sehingga pada tahun 1993 dikembangkan membran PTFE densitas tinggi (dPTFE) dengan ukuran pori yang lebih kecil (kurang dari 0,3 mikron). Namun, d-PTFE masih memiliki kelemahan, yaitu memiliki sifat mekanik yang rendah. Membran nonresorbable lainnya yang dikembangkan adalah ti-d-PTFE atau titanium mesh (Ti mesh). Dalam beberapa penelitian, Ti-dPTFE menunjukkan kemampuan mempertahankan ruang yang lebih tinggi dan stabilitas yang lebih baik daripada e-PTFE. Beberapa studi merekomendasikan Ti mesh sebagai dukungan mekanik yang tepat seperti

augmentasi tulang vertikal yang memiliki kekakuan, elastisitas, stabilitas, dan plastisitas yang tinggi, serta vaskularisasi yang baik pada ruang luka. Kelemahan utama membran non-resorbable ini adalah perlunya operasi kedua untuk menghilangkan membran. Penggunaan membrane barrier dalam tindakan socket preservation dapat meningkatkan proses penyembuhan pada daerah bekas pencabutan gigi. Melcher dkk berhipotesis bahwa kolonisasi sel non osteogenic pada daerah luka bekas pencabutan, sel dari jaringan ikat gingiva, dapat mencegah terjadinya migrasi sel osteogenic dan mempengaruhi pembentukan tulang. Berdasarkan hipotesis ini, Nyman dkk menggunakan cellulose acetat filter paper sebagai barrier membrane untuk meneliti tentang perlekatan pada permukaan akar gigi yang terkena defek. Hasil penelitian ini menyatakan bahwa dengan mencegah kerusakan jaringan epitel dan sel jaringan ikat gingiva agar tidak bersentuhan dengan permukaan akar gigi yang mengalami kerusakan, maka sel-sel ligament periodontal dapat mengisi area defek, membentuk sementum dan serat periodontal yang baru. Generasi kedua dari membran dirancang dengan bahan yang dapat diserap (bioresorbable) sehingga tidak diperlukan lagi operasi kedua untuk mengeluarkan membran tersebut. Ada dua tipe membran bioresorbable, yaitu membran alami dan membran sintetik. Membran alami terbuat dari kolagen dan kitosan dari sumber hewani. Membran kolagen yang berasal dari jaringan terbuat dari kulit manusia, tendon sapi kulit babi dan kuda. Membran kolagen memiliki aktivitas biologis seperti hemostatis, biokompabilitas dan biodegradabilitas yang baik. Kolagen adalah unsur pokok dari ekstraselular matrik alami (ECM). Kolagen diketahui sebagai material yang paling menjanjikan dan telah ditemukan pada berbagai aplikasi dalam rekayasa jaringan karena memiliki sifat biokompatibilitas yang baik, biodegradable, dan antigenisitas yang rendah. Material ini merupakan salah satu material yang cocok dalam memperbaiki kerusakan jaringan

dan organ. Kolagen dapat dibuat menjadi scaffold yang berguna untuk regenerasi tulang karena dapat diserap oleh tubuh serta memiliki perlekatan yang baik dengan sel. Membran dengan bahan dasar tissue-derived collagen dari kulit manusia (Alloderm®, Lifecell, Branchburg, NJ, USA), tendon Achiller sapi (Cytoplast® RTM Collagen, City, State, USA) atau kulit babi (BioGide®, Osteohealth, Shierly, NY, USA) adalah alternatif-alternatif penting dari sintetik polimer dalam prosedur GTR/GBR karena sel afinitas dan biokompatibilitasnya yang sangat baik. *Collagen-based membrane* menunjukkan performa yang sangat lemah secara in vivo sebagai membran yang dimulai dari degradasi. Keberhasilan perawatan dengan membran ini telah terbukti. Tetapi hasil penelitian bervariasi karena ditemukannya beberapa komplikasi, seperti pertumbuhan epitel yang menurun di sepanjang membran, resorpsi membran dini dan terdapat resiko agen infeksi dari produk hewani yang dapat ditularkan ke manusia, meskipun masih sangat sedikit penelitian yang melaporkan. Sebagai tambahan, terdapat resiko transmisi penyakit karena penggunaan kolagen dari manusia atau hewan memiliki pengaturan atau keterbatasan lain, seperti kepercayaan religi pada penggunaannya. Sifat biomekanikal dan stabilitas matriks kolagen dapat ditingkatkan dengan proses potong silang fisikal/kemikal menggunakan radiasi ultraviolet (UV), genipin (Gp), glutaraldehyde, 1-ethyl -3-(3-dimethylaminopropyl) carbodi-imide hydrochloride (EDC). Dilaporkan bahwa agen seperti Genipin tidak hanya meningkatkan stabilitas collagen-based tissues secara signifikan, tetapi juga mengurangi efek antigennya. Pembentukan ikatan tambahan secara inter atau intramolekul dalam serat-serat kolagen meningkatkan sifat mekanikal dari jaringan biologi. Membran sintetik terbuat dari polyester seperti asam poliglikolat (PGA), asam polilaktat (PLA), polycaprolactone (PCL) dan kopolimernya. Membran ini umum digunakan dan evaluasi penelitian dilakukan pada

hewan dan manusia. Bahan-bahan ini biokompatibel, biodegradabilitas, dan dapat menghidrolisis produk akhir dari air dan karbondioksida dan lebih mudah digunakan dibandingkan dengan membran e-PTFE. Secara umum, membran harus mempertahankan fungsinya selama lebih dari 4-6 minggu untuk keberhasilan regenerasi periodontal, dan resorpsi membran setidaknya 6-12 bulan setelah penempatan. Beberapa keuntungan dari membran resorbable adalah (1) morbiditas pasien menurun, (2) operasi tahap kedua tidak diperlukan, (3) prosedur bedah disederhanakan, (4) tingkat paparan rendah. Sedangkan kerugian dari membran resorbable adalah (1) durasi fungsi barrier tidak terkontrol, (2) ditemukan sisa-sisa membran pada luka, (3) adanya micromovement dari membran dan bahan graft menyebabkan gangguan bekuan darah. Generasi Ketiga Membran generasi ketiga merupakan konsep rekayasa jaringan yang telah berkembang dan berevolusi. Tidak hanya berfungsi sebagai barrier tetapi juga memiliki fungsi tambahan, yaitu melepaskan zat yang bermanfaat seperti antibiotik, *growth factor* dan *factor adhesi* pada luka. Membran berlapis antibiotik. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil GTR adalah spesies bakteri, jumlah bakteri dan daerah kontaminasi bakteri pada membran GTR. Bakteri Gram-positif (*Streptococcus*) dan periodontal patogen (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, dll.) ditemukan pada membran. Membran generasi ketiga merupakan konsep rekayasa jaringan yang telah berkembang dan berevolusi. Tidak hanya berfungsi sebagai barrier tetapi juga memiliki fungsi tambahan, yaitu melepaskan zat yang bermanfaat seperti antibiotik, *growth factor* dan *factor adhesi* pada luka. Keberhasilan-keberhasilan penggunaan membran sebagai scaffold untuk meregenerasi jaringan periodontal, tidak lepas dari berbagai prasyarat yang harus dipersiapkan, dari pemilihan kasus, pemilihan jenis membran yang sesuai dengan karakteristik,

kelebihan dan kekurangan masing-masing membran, pemilihan jenis material bone graft, sekaligus keadaan sosial ekonomi termasuk keberatan-keberatan secara religious dari pasien yang dirawat. Masih dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut untuk menemukan membran yang 'ideal' yang dapat meregenerasi jaringan periodontal.⁵²

2.3 Bone Graft

Bone graft merupakan salah satu bahan yang 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. Penggunaan bahan graft tulang dalam kedokteran gigi sangat meluas dalam beberapa tahun ini, dengan berbagai keunggulan dalam meregenerasi jaringan. 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 :⁵³

Osteogenik, yaitu suatu proses pembentukan tulang baru yang mengandung sel progenitor pada scaffold bone graft sehingga dapat mendeposisi matriks tulang yang baru. Graft osteogenic berasal dari jaringan yang terlibat dalam pertumbuhan dan perbaikan tulang. Sel osteogenic dapat mendorong pembentukan tulang dalam jaringan lunak atau mengaktifasi pertumbuhan tulang yang lebih cepat pada area tulang.

Osteoinduktif, yaitu proses peningkatan pembentukan tulang dengan pengumpulan Mesenchymal Stem Cell (MSC) dari jaringan host dan dapat berdiferensiasi menjadi osteoblas dewasa untuk pembentukan tulang. Graft osteoinduktif dapat digunakan

untuk meningkatkan regenerasi tulang, dan tulang dapat bertumbuh atau membesar ke dalam area dimana pertumbuhan tidak ditemukan normal.

Osteokonduktif, yaitu suatu tahap ketika bahan bone graft berperan sebagai scaffold dan dapat memfasilitasi pertumbuhan jaringan secara tiga dimensi. Osteokonduksi menyediakan matriks fisik atau scaffold yang memadai untuk deposisi tulang baru. Graft osteokonduktif kondusif untuk pertumbuhan tulang dan membiarkan aposisi tulang dari tulang yang sudah ada, namun mereka tidak memproduksi pembentukan tulang saat ditempatkan dalam jaringan lunak., untuk mendorong pertumbuhan tulang melewati permukaannya, graft osteokonduktif memerlukan adanya tulang yang sudah ada atau sel mesenkim yang terdiferensiasi.

Beberapa bahan graft harus memiliki sifat osteoinduktif yang tinggi untuk memfasilitasi pertumbuhan tulang vertikal atau horisontal (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.(54) Klasifikasi bahan graft secara umum antara lain :

1. Autogenous/autograft

Autograft biasanya diperoleh dari bagian intraoral dan ekstraoral pada individu yang sama, seperti simfisis mandibula, ramus mandibula, external oblique ridge, *iliac crest*, proksimal ulna, atau distal radius, karena dapat dijadikan sumber graft yang baik dari tulang kortikal dan tulang cancellous dari individu yang sama. Resorpsi yang mengikuti transplantasi dilaporkan lebih sedikit dengan graft tulang mandibular dibandingkan dengan graft *iliac crest*. Bone graft yang diperoleh

secara intraoral umumnya lebih kecil menghasilkan keadaan yang tidak sehat. Namun, daerah donor intraoral menyediakan volume tulang yang lebih kecil dibandingkan dengan iliac crest. Daerah donor biasanya tergantung pada volume dan tipe tulang yang diinginkan dan diperlukan. 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 osteoblas untuk menghasilkan tulang baru (osteokonduksi), autograft juga dianggap dapat menyediakan kondisi optimal untuk penetrasi pembuluh darah baru dan migrasi sel osteoprogenitor. Kekurangan dari autograft adalah diperlukannya waktu dan biaya serta prosedur operasi tambahan, daerah donor terbatas, dan penambahan morbiditas pasien, sehingga memacu perkembangan *allograft* dan *alloplast* sebagai material *grafting* alternatif.

- 2. *Allograft***, disebut juga graft tulang allogenic atau homograft, merupakan bahan *graft* yang didapat dari individu lain dari spesies yang sama, dapat diperoleh dari donor hidup yang kompatibel atau dari sumber tulang cadaver. Bahan allograft dapat disiapkan dalam tiga bentuk yaitu tulang segar beku, *Freeze-dried Bone Allograft* dan *Demineralized Freeze-dried Bone Allograft* (DFDBA). Proses beku-kering (*freeze-drying*) dan demineralisasi pada tulang bovine menghasilkan partikel FDBX dan DFDBX. Partikel FDBX mengandung komponen organik dan inorganik, sedangkan partikel DFDBX merupakan matriks organik yang mengandung *growth factors* termasuk BMP2, tetapi tidak memiliki kekuatan mekanis akibat proses demineralisasi. Mengingat sifat biologis dan mekanis dari

ketiga jenis partikel tulang bovine tersebut maka secara teoritik partikel FDBX memiliki kapasitas regenerasi tulang yang sebanding dengan kombinasi DBBM-DFDBX. Baik FDBX maupun DFDBX terbukti secara in vitro dan in vivo tidak menimbulkan respon imun yang abnormal. Partikel FDBX merupakan osteokonduktor yang baik dan mempunyai potensi osteoinduksi karena mengandung matriks inorganik dan organik. Partikel DFDBX yang bersifat osteoinduktif bila digabungkan dengan partikel DBBM yang osteokonduktif, disebut dengan Komposit DBBM-DFDB, akan mempunyai sifat yang saling melengkapi. Walaupun FDBX bersifat osteokonduktif dan berpotensi osteoinduktif, tetapi protein dan growth factors tidak terlepas dengan segera setelah ditanam pada defek. Pelepasan growth factor dapat terjadi setelah fase mineral mengalami proses dekalsifikasi oleh aktifitas asidik osteoklas dan degradasi matriks organik oleh makrofag. Sedangkan pada graf komposit partikel DFDBX yang tidak mengandung komponen inorganik relatif lebih cepat melepaskan protein terlarut dan growth factor yang diperlukan untuk proses osteogenesis. Sementara itu, partikel DBBM yang lama diserap oleh tubuh berfungsi sebagai scaffold yang baik untuk tempat pembentukan tulang baru yang stabil dan merata di seluruh bagian defek tulang. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa penggabungan DBBM dan DFDBX merupakan graf yang bersifat osteokonduktif dan osteoinduktif. Bahan allograft segar dan beku memiliki sifat osteoinduktif yang unggul tetapi jarang digunakan saat ini karena risiko yang lebih tinggi dari respons imun host serta adanya peningkatan risiko transmisi penyakit. Graft tulang allograft tidak memiliki sifat osteogenic sehingga pembentukan tulang memakan waktu yang lebih panjang dan menghasilkan volume yang lebih kecil dibandingkan dengan yang ditemukan dengan graf

autogenus. Beberapa keunggulan allograft dibandingkan graft komersial lainnya adalah adanya potensi osteoinduktif, terutama pada allograft yang telah didemineralisasi, eliminasi kebutuhan untuk daerah donor, mengurangi anastesia dan waktu bedah. Kerugiannya berkaitan dengan penggunaan jaringan dari individu lain, sehingga tulang yang ditransplantasi tersebut dapat menginduksi respon imun host. Selain itu juga, telah terdapat laporan bahwa terjadi transmisi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) melalui penggunaan allograft dan kualitas graft tulang dan kelangsungan kesehatan resipien bergantung pada sejarah medis donor. Allograft merupakan bahan ideal untuk penyembuhan soket ekstraksi, augmentasi ridge alveolar, prosedur elevasi sinus, GBR, dan dalam prosedur implan. Penelitian yang dilakukan oleh Kao dkk, menyebutkan bahwa allograft memiliki keberhasilan yang tinggi ketika dikombinasikan dengan xenograft untuk tindakan Guided Bone Regeneration (GBR) pada perawatan augmentasi tulang

3. Alloplast

Merupakan bahan graft yang dibuat secara sintesis yang diturunkan dari berbagai kombinasi HA, β -TCP, polimer, dan/atau kaca bioaktif. Meskipun alloplast memiliki permukaan osteokonduktif yang memungkinkan perlekatan dan proliferasi sel serta pertumbuhan tulang, alloplast secara umum menunjukkan kemampuan regenerasi tulang yang lebih rendah dibandingkan bahan *graft* lainnya. Sejumlah produk alloplast telah dikombinasikan dengan berbagai faktor pertumbuhan rekombinan yang mampu memfasilitasi regenerasi tulang dan periodontal. Material alloplast tersedia dalam beragam tekstur, ukuran dan bentuk. Berdasarkan porositasnya, alloplast dapat diklasifikasikan sebagai padat (*dense*), makroporus atau mikroporus dan dapat juga sebagai kristalin atau amorfus. Yang termasuk pengganti tulang adalah material tulang porus yang berasal dari bovine,

keramik kalsium fosfat, sintetis (HA dan TCP), kalsium karbonat, polimer hard tissue replacement (HTR), keramik kaca bioaktif dan faktor pertumbuhan, sitokin dan BMPs. Alloplast yang paling sering digunakan adalah xenograft (tulang bovine) material kalsium fosfat sintetis (HA dan TCP) dan material yang berasal dari sumber alami (koral). Mekanisme dari material-material ini adalah osteokonduksi, digunakan untuk merekonstruksi defek tulang dan menggantikan ridge alveolar yang teresorpsi dengan menyediakan penyangga untuk meningkatkan perbaikan dan pertumbuhan jaringan tulang.

4. *Xenograft*

Dikenal juga dengan sebutan graft tulang *xenogenik* atau *heterograft*. Graft ini telah digunakan sejak abad ke-17. *Xenograft* adalah bahan *graft* tulang yang berasal dari spesies lain (biasanya sapi dan babi) dan ditransplantasikan pada manusia. Bersifat osteokonduktif, biokompatibel dan secara struktural mirip dengan tulang manusia. Sumber donor *graft* dapat berasal dari tulang bovine sapi muda, equine porcine dan koral alami yang dapat digunakan untuk sebagai bahan *xenograft*.⁵⁵ Tulang bovine yang paling banyak digunakan untuk prosedur *graft* karena memiliki kesamaan struktural dengan tulang kancellus manusia.⁵⁶ *Graft* anorganik tulang bovine dibuat secara alami dari mineral tulang sapi yang dideproteinisasi dengan komposisi mineral dan struktur mikro menyerupai tulang manusia asli. Penggunaan bahan *graft* ini menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam tingkat perlekatan klinis dan jaringan keras dalam memperbaiki defek intrabony manusia sebanyak 78% sehingga baiknya digunakan sebagai material untuk mengisi defek yang kecil pada rahang. Mekanisme dari material-material ini adalah osteokonduksi dapat digunakan untuk merekonstruksi defek tulang dan menggantikan ridge alveolar yang teresorpsi dengan menyediakan

penyangga untuk meningkatkan perbaikan dan pertumbuhan jaringan tulang.⁵⁵Keuntungan dari jenis *graft* ini adalah hanya memerlukan satu kali prosedur bedah.⁵⁷

Tulang Bovine Sapi

Graft hidroksiapatit tulang bovine yang berasal dari sapi bertindak sebagai scaffold yang bersifat osteokonduktif. Kandungan mineral *graft* ini mirip dengan tulang manusia, sehingga dapat terjadi osseointegrasi yang baik dengan tulang host. Hidroksiapatit (HA) adalah senyawa inorganik $(Ca_3(PO_4)_2)_3$. $Ca(OH)_2$ yang ditemukan dalam matriks tulang dan gigi yang memberikan kekuatan pada struktur tersebut. *Graft* HA ini telah digunakan untuk pengobatan defek intrabony dan dalam prosedur ridge augmentasi, dan telah mendapat perhatian khusus karena memiliki struktur tulang yang stabil, biokompatibilitas yang baik dan cepat bergabung dengan jaringan tulang. Selain itu, HA juga dapat diperoleh tanpa ada Batasan kuantitas dan bentuk, tidak menunjukkan respon penolakan imun, dan memiliki sifat osteokonduktif.⁵⁸ Baldini et al (2011) dalam penelitiannya menganalisis hasil histologis dan klinis tulang bovine deproteinized dalam berbagai prosedur periodontal. Ini termasuk prosedur seperti regenerasi periodontal, *socket preservation*, bedah peri implan dan augmentasi tulang alveolar.⁵⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Cosyn (2012) mengevaluasi klinis serta hasil estetika terapi regeneratif periodontal menggunakan minimal invasif operasi dan xenograft bovine sapi yang diperkaya kolagen menunjukkan hasil yang memuaskan.⁵⁹ Bruyckere et al (2018) melakukan penelitian untuk menilai hasil klinis dari terapi periodontal regenerative dalam 5 tahun, menggunakan operasi invasif minimal bersama dengan xenograft bovine sapi yang diperkaya kolagen. Penelitian ini juga mengidentifikasi prediktor untuk tingkat perlekatan klinis serta

peningkatan massa tulang radiografi secara vertikal. Disimpulkan bahwa pasien dengan kebersihan mulut yang sempurna bersama dengan kepatuhan yang baik menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan saat dirawat dengan menggunakan xenograft.⁶⁰ Kollati et al (2019) melakukan penelitian untuk menganalisis efisiensi hidroksiapatit sapi yang diturunkan secara alami dikombinasikan dengan *platelet rich fibrin* (PRF) dalam tindakan socket preservasi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa PRF dikombinasikan dengan xenograft dan membran kolagen dapat mengurangi terjadinya resorpsi tulang.⁶¹ Matteo et al (2020) melakukan penelitian retrospektif dalam kurun waktu 10 tahun dengan penempatan implant pada ridge menggunakan *graft* autogenous mandibular dan xenograft bovine sapi dan membrane kolagen, disimpulkan bahwa implan ditempatkan di daerah yang telah direkonstruksi menggunakan *graft* tulang bovine menunjukkan tingkat keberhasilan yang baik. Tersedia di pasaran dalam bentuk blok, *wedges*, dan granul. Di Indonesia sendiri xenograft diproduksi oleh Badan Tenaga Nuklir Nasional (BATAN) dengan bahan utamanya adalah bovine sapi muda yang didemineralisasi, telah mengalami pembersihan semua komponen bahan organik dan patogennya. Graft ini bertindak sebagai scaffold untuk mendukung pertumbuhan jaringan baru dan selanjutnya akan digantikan dengan jaringan host. Perkembangan terkini dalam bahan pengganti tulang berbasis HA telah mengarah pada produksi HA berukuran nano, yang menghasilkan peningkatan sifat biomekanik yang lebih mendekati komposisi tulang alami. Alasan pengembangan material berukuran nano ini mencakup kemiripan yang lebih dekat dengan matriks ekstraseluler tulang; lebih cepat merespons terhadap rangsangan lingkungan eksternal; peningkatan pengiriman dan pelepasan

terkontrol molekul bioaktif, seperti faktor pertumbuhan, memungkinkan peningkatan sifat osteo-regeneratif.⁶²

Porcine Derived

Jaringan *graft* yang berasal dari tulang babi tidak mengandung komponen organik. Kalsium fosfat adalah komposisi utamanya dan memiliki kemiripan struktur dengan tulang manusia. Bahan *graft* tulang ini diproduksi dengan menghilangkan semua zat-zat organik, dan bersifat biokompatibel.⁽⁶³⁾ Giovanna Orsini et al (2006) melakukan penelitian terkait dengan evaluasi histologis dan ultrastruktural biomaterial *graft* yang berasal dari tulang babi berupa butiran dalam augmentasi sinus maksilaris, menunjukkan biomaterial tulang antarmuka menunjukkan ikatan yang baik antara bahan *graft* dengan tulang host. Terdapat peningkatan jumlah osteosit pada tulang matur. Disimpulkan bahwa biomaterial bersifat biokompatibel, dan dapat digunakan dalam perawatan periodontal seperti prosedur augmentasi sinus maksilaris.⁶⁴ Antonio Scarano et al (2010) melakukan penelitian secara klinis retrospektif untuk mengevaluasi penggunaan *graft* yang berasal dari tulang babi dalam augmentasi sinus maksilaris. Penelitian melibatkan seratus dua puluh satu orang sehat. Tidak ada komplikasi utama yang dilaporkan selama fase penyembuhan dalam prosedur *graft* sinus. Disimpulkan bahwa *graft* tulang babi dapat digunakan berada dalam prosedur augmentasi sinus.⁶⁵ Jung-Im Park et al (2014) melakukan penelitian dengan tujuan menentukan kemanjuran dari *crosslinked collagenated porcine bone* untuk perbaikan intrabony satu dinding yang disiapkan dengan pembedahan defek intrabony. Disimpulkan bahwa dengan proses silang, tulang babi kolagenasi memiliki efek megatasi defek selama periode luka penyembuhan. *Graft* tulang babi bersama dengan penggunaan kombinasi membran menghasilkan lebih banyak regenerasi periodontal yang efektif

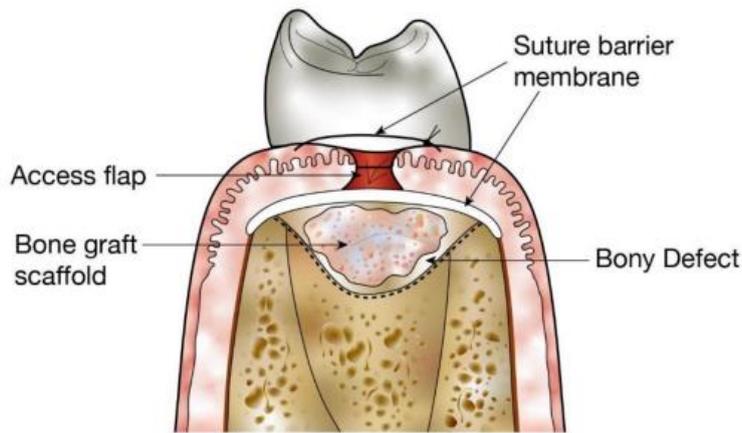
dibandingkan saat diterapkan tanpa membran.⁶⁶ Pada tahun 2017 Renzo Guarnieri melakukan penelitian pada manusia menggunakan implant menggunakan *graft* yang berasal dari tulang babi, menunjukkan terjadi pengurangan resorpsi tulang vertikal dan horizontal setelah pencabutan gigi.⁶⁷

Coral Derived

Bahan graft tulang yang berasal dari kerang laut bersumber dari eksoskeleton dan telah dilakukan evaluasi potensi kerang yang digunakan sebagai graft tulang dimulai di awal tahun 1970-an karena memiliki kemiripan dengan tulang kancellus baik secara struktural dan mekanis.⁶⁸ Graft ini diproduksi dengan meletakkan cangkang kerang kedalam dalam larutan fosfat dengan tekanan suhu ekstrim sehingga menghasilkan pembentukan kalsium hidroksiapatit. Ukuran pori bahan graft ini rata-rata berdiameter sekitar 200 μm , dengan porositas 50 - 60%.⁶⁹ Graft kalsium karbonat kerang laut memiliki potensi osteokonduktif yang tinggi sehingga menyebabkan pembentukan tulang baru dengan cepat pada tempat implantasi. Bahan graft ini dapat mengisi defek periodontal dengan sangat baik dan tidak mengalami enkapsulasi.⁷⁰ Pada awal pembentukan tulang, bahan graft cangkang kerang alami tidak bertransformasi menjadi karbonat. Dengan demikian, graft ini memulai pembentukan tulang lebih cepat. Bahan graft ini memiliki potensi osteokonduktif yang tinggi. Kerugian dari bahan graft ini adalah teksturnya yang rapuh, *low tensile*, dan sulit dimanipulasi. Kalsium karbonat dari cangkang kerang memberikan perbaikan perlekatan klinis yang signifikan, pengurangan kedalaman probing dan dapat mengisi defek periodontal.⁷¹ Puvaneswary et al (2013) melakukan penelitian untuk menilai morfologi dan komposisi kimia coral graft (CG) dan juga potensi diferensiasi osteogeniknya, dengan menggunakan mesenchymal sel punca kelinci secara in vitro. Graft

cangkang kerang terbukti memiliki kekasaran permukaan yang lebih baik, dan memiliki penanda diferensiasi osteogenik termasuk alkaline phosphatase, Osteocalcin dan Osteonektin.⁷² Yoshifum Matuda et al pada tahun 2019 melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengevaluasi regenerasi periodontal menggunakan scaffold kerang yang dibudidayakan pada defek furkasi klas II dan terbukti mampu membentuk tulang baru serta sementum pada daerah furkasi.⁷³ Erlina Mahanani dkk (2020) melakukan penelitian untuk mengetahui porositas dan biokompatibilitas scaffold kerang saat berikatan dengan gingiva manusia.⁷⁴

Bahan-bahan ini dapat dikategorikan secara luas ke dalam kelompok bahan dengan resorpsi cepat dan bahan yang diresorpsi secara lambat. Bahan graft dengan resorpsi lambat dapat mempertahankan keberadaannya dalam jangka waktu yang panjang, bahkan terkadang seterusnya, dan partikel *graft* perlahan berintegrasi dengan tulang dan memiliki kontak langsung dengan tulang baru. Bahan dengan resorpsi lambat antara lain mineral tulang deproteinasi yang berasal dari berbagai sumber, dan bentuk lain kalsium fosfat (misalnya hidroksiapatit alami maupun sintesis). Sifatnya yang permanen dengan resorpsi lambat dapat mempertahankan ruang dan berfungsi sebagai *scaffold* untuk pertumbuhan tulang baru. Aplikasi klinis dapat digunakan dalam prosedur augmentasi sinus, defek tulang periodontal, dan restorasi ridge alveolar.⁷⁴



Gambar 7. Penggunaan scaffold untuk memperbaiki defek tulang, menunjukkan peletakkan graft sebagai scaffold pada defek tulang yang diikuti tindakan pembedahan dengan flap.

2.4 Scaffold

Scaffold merupakan kerangka yang mendukung perlekatan dan proliferasi sel pada daerah kerusakan, menstabilisasi pembekuan darah untuk mencegah gagalnya pembedahan jaringan, dan sebagai inti diawalinya proses regenerasi. *Scaffold* adalah *template* sel yang digunakan untuk pertumbuhan jaringan baru. *Scaffold* memberikan lingkungan fisikokimia dan biologis tiga dimensi untuk pertumbuhan sel dan diferensiasi, merangsang adhesi, dan migrasi sel. Selain itu *scaffold* juga dapat meregulasi fenotip dari sel. Scaffold 3 dimensi (3D) dengan struktur berpori memainkan peran penting dalam memanipulasi fungsi sel dan mendukung pembentukan organ baru. Kriteria desain scaffold untuk rekayasa jaringan harus memenuhi beberapa hal, sebagai berikut: (1) permukaan harus dapat menjadi tempat adhesi sel, merangsang pertumbuhan sel, dan menjadi retensi sel yang telah berdiferensiasi; (2) scaffold harus biokompatibel; (3) scaffold harus biodegradable dan pada akhirnya akan tereliminasi; (4) porositas harus cukup tinggi untuk memberikan ruang yang cukup untuk adhesi sel, regenerasi matriks ekstraselular, dan

struktur pori harus memungkinkan pemerataan sel melalui scaffold untuk memfasilitasi pembentukan jaringan yang homogen; (5) material dapat dibuat menjadi struktur 3D, dan memiliki sifat mekanik yang kuat. Fungsi penting *scaffold* adalah penghantaran rangsangan *growth factor*. *Scaffold* harus efektif untuk transport nutrisi, oksigen dan sampah metabolic. *Scaffold* juga harus secara bertahap terdegradasi digantikan dengan jaringan regenerative dan selanjutnya mempertahankan struktur akhir jaringan. *Scaffold* berperan juga sebagai pembawa faktor pertumbuhan osteokonduktif. Sel-sel berkembang biak, bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi jaringan khusus dan dengan bantuan faktor pertumbuhan sel akan menghasilkan komponen matriks ekstraseluler yang diperlukan dalam pembentukan jaringan. Selanjutnya fungsi *scaffold* ini akan diambil alih oleh matriks ekstraseluler yang dihasilkan oleh komponen sel. *Scaffold* harus biokompatibel, tidak toksik, serta memberikan kekuatan mekanik dan fisik kepada stem sel. *Scaffold* harus menjadi pendukung terbentuknya sel *odontoblast-like* pada regenerasi dentin. Untuk tujuan ini, secara khusus *scaffold* harus bersifat bioresorbable dan bioaktif. Mediasi interaksi antara scaffold dan sel pulpa untuk memfasilitasi diferensiasi stem pulpa gigi memerlukan ketepatan permukaan geometri *scaffold* pada skala nano. Pemilihan bahan *scaffold* adalah penting untuk menginduksi dan memberi bentuk optimal matriks dentin. Oleh karena itu, kecocokan *scaffold* tergantung pada sifat fisik maupun mekanis bahan, seperti struktur geometris. Telah diketahui bahwa keberhasilan regenerasi periodontal tergantung pada interaksi antara material scaffold dan elemen kunci lain seperti faktor-faktor pertumbuhan, sel dan suplai darah. Tujuan menggunakan scaffold untuk regenerasi jaringan tulang adalah untuk memperkuat dan mengontrol konsentrasi elemen yang ditemukan secara alami dalam tulang autogenous yang menyebabkan perbaikan tulang lebih cepat dan respon lebih kuat.

Dalam scaffold, protein yang osteogenik atau komponen osteoinduktif (misalnya, sel-sel batang mesenkimal dari sumsum tulang atau growth factor) dapat terkonsentrasi dan menuju pada scaffold akibat sifat osteokonduktif. Sifat kemampuan resorpsi dari scaffold harus sesuai dengan tingkat yang diharapkan saat regenerasi pada daerah defek. Dengan cara ini, matriks osteokonduktif bertindak sebagai perantara dari agen bioaktif, fungsi matriks bukan sekedar sebagai scaffold pasif namun juga permukaan kimia pada scaffold menunjukkan efek langsung pada daerah defek serta memperantarai molekul bioaktif seperti growth factor dan molekul adhesi. Faktor pertumbuhan seperti platelet rich plasma PRP dan *bone morphogenetic proteins*-BMPs telah menunjukkan peningkatan penyembuhan periodontal dan regenerasi dengan memodulasi aktivitas selular dan menyediakan stimuli pada sel untuk berdiferensiasi dan sintesis ECM untuk mengembangkan jaringan baru. Sementara itu penggunaan enamel matrik derivative secara klinis (EMD, Emdogain®, Staumann AG, Basel, Switzerland dan protein komponennya seperti amelogenin dan ameloblastin diperkirakan meningkatkan pembentukan perlekatan baru dengan terjadinya aselular/selular sementum baru dengan serat kolagen tertaut dan tulang alveolar baru. Menurut data terbaru, di luar dari kemampuan untuk menstimulasi angiogenesis, kegunaan EMD juga memainkan peran secara signifikan dalam ekspresi gen, produksi protein, proliferasi dan diferensiasi osteoblas dan sel ligament periodontal.

2.5 Metformin

Metformin merupakan obat diabetes, golongan biguanide, agen sensitisasi insulin dengan potensi antihiperglikemi yang kuat. Khasiatnya dalam menurunkan hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2 serupa dengan sulfonilurea, thiazolidindiones, dan insulin. Obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak

menurunkan gula darah pada orang sehat. Terapi kombinasi berbasis metformin lebih baik dibandingkan dengan terapi dengan agen hipoglikemik tunggal. Sifat antihiperlikemik metformin menekan produksi glukosa hepatic, terutama gluconeogenesis hepatic, dan meningkatkan sensitivitas insulin jaringan perifer.³⁵

Penggunaan metformin disertai diet mampu mengurangi konsentrasi glukosa puasa sebesar 2,78 hingga 3,90 mmol/L (50 hingga 70 mg/dL), yang sesuai dengan pengurangan 1,3% hingga 2,0% dalam nilai hemoglobin A1c. Efektivitas metformin telah terbukti aman lintas usia, berat badan, etnis, durasi diabetes, tingkat insulin dan rantai C-peptida.^{75,76}

Metformin memberikan manfaat pada penderita diabetes tipe 2 disertai obesitas karena tidak mempengaruhi *body mass index* atau mengurangi berat badan pada pasien obesitas dengan atau tanpa diabetes. Penurunan total lemak tubuh dan lemak visceral secara signifikan telah diamati pada pasien Wanita yang dirawat menggunakan metformin. Kelebihan lemak yang terlokalisir pada regio paraintestinal adalah contributor pathogenesis utama pada sindrom metabolic kardiovaskular. Penurunan berat badan dalam penggunaan metformin terjadi karena pengurangan intake kalori melalui mekanisme penekanan nafsu makan sebagai efek samping metformin pada saluran gastrointestinal seperti mual dan diare.^{77,78}

Dalam dosis 500 hingga 1500 mg, metformin memiliki bioavailabilitas oral absolut sebesar 50% hingga 60%. Zat metformin tidak terikat protein dan karena itu memiliki distribusi volume yang meluas, dengan akumulasi maksimal pada dinding usus kecil. Metformin tidak mengalami modifikasi dalam tubuh dan disekresikan oleh ginjal melalui ekskresi (filtrasi glomerulus dan sekresi tubular). Gangguan fungsi ginjal memperlambat eliminasi dan dapat menyebabkan akumulasi metformin. H2-

blocker simetidin secara kompetitif menghambat tubulus ginjal untuk mensekresi metformin, secara signifikan meningkatkan bioavailabilitasnya.⁷⁹

Terapi metformin harus dimulai dengan dosis obat tunggal 500 mg diminum bersamaan dengan waktu makan utama pasien untuk mencegah efek pada saluran gastrointestinal. Dosis obat dapat ditingkatkan sebesar 500 mg bertahap setiap 1 sampai 2 minggu, diikuti dengan kontrol glikemik, sampai kadar glukosa darah yang diinginkan atau metformin harian maksimal yang direkomendasikan sebesar 2550 mg tercapai. Efek samping metformin sebagian besar terjadi pada saluran cerna, seperti diare, perut kembung, dan perut tidak nyaman. Gejala ini tergantung pada dosis pemberian dan biasanya dapat dihindari dengan titrasi lambat dan dalam beberapa kasus dilakukan pengurangan dosis. Sebanyak 5% pasien tidak dapat mentolerir pengobatan karena efek samping gastrointestinal, terkait dengan akumulasi metformin dalam jumlah besar dalam jaringan usus.³⁵

Efek utama metformin yaitu untuk mengurangi produksi glukosa hepatic. Selain itu, metformin meningkatkan penggunaan glukosa insulin yang diperantarai oleh jaringan perifer (seperti otot dan hati), terutama setelah makan, dan memiliki efek antilipolitik yang menurunkan konsentrasi serum asam lemak bebas, sehingga mengurangi ketersediaan substrat untuk glukoneogenesis. Metformin juga meningkatkan penggunaan glukosa usus melalui metabolisme tanpa penggunaan oksigen. Laktat yang dihasilkan oleh proses ini sebagian besar dimetabolisme di hati sebagai substrat untuk gluconeogenesis. Efek yang terakhir bisa melindungi terhadap hipoglikemia. Mekanisme molekuler dari metformin tidak sepenuhnya diketahui. Aktivasi enzim AMP yang diaktivasi oleh protein kinase (AMPK) tampaknya menjadi mekanisme yang menurunkan serum lipid dan konsentrasi glukosa darah. Hal tersebut kemudian menekan lipogenesis dan menurunkan lemak seluler sintesis

asam di hati dan otot, yang pada gilirannya meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi kadar glukosa darah.⁸⁰

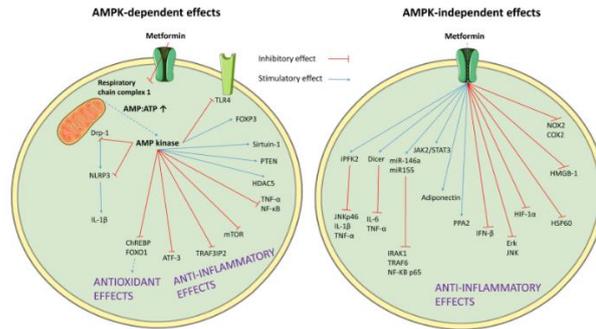
Metformin dapat diterima baik oleh pasien dengan hanya sedikit gangguan gastrointestinal yang biasanya bersifat sementara. Hal ini umumnya dapat dihindari apabila metformin diberikan bersama makanan atau dengan mengurangi dosis secara sementara. Biasanya efek samping telah lenyap pada saat diabetes dapat dikontrol. Bila tampak gejala-gejala intoleransi, penggunaan Metformin tidak perlu langsung dihentikan, biasanya efek samping demikian tersebut akan hilang pada penggunaan selanjutnya. Efek samping lainnya adalah anoreksia, mual, muntah, diare, serta berkurangnya absorpsi vitamin B12. Selain gejala-gejala di atas, efek samping metformin yang paling ditakutkan adalah terjadinya *metformin-associated lactic acidosis* (MALA). Kejadian tersebut sangat jarang terjadi, tetapi bersifat fatal jika tidak ditangani segera. MALA terutama terjadi pada pengguna metformin yang mengalami gangguan fungsi ginjal. Salah satu mekanisme kerja metformin adalah menghambat siklus Cori yaitu perubahan asam laktat kembali menjadi glukosa di hati. Pada pasien tanpa gangguan ginjal, asam laktat berlebih tersebut akan diekskresi melalui ginjal sehingga tidak menimbulkan masalah.⁷⁹

Metformin memiliki potensi sebagai agen anti kanker. Mekanisme antikanker metformin berdasarkan penelitian menunjukkan metformin merusak metabolisme seluler sel kanker dan menekan jalur sinyal sel kanker termasuk reseptor tyrosin kinase, P13K/Akt dan mTOR. Metformin juga digunakan dalam pengobatan pada berbagai model kanker termasuk kanker payudara, pancreas, prostat, dan usus besar, dan menunjukkan metformin memiliki efek menghambat sel induk kanker yang mengatur metastase tumor, resistensi obat, dan kegagalan pengobatan.⁷⁹

Selain sebagai anti kanker, metformin juga memiliki potensi sebagai anti penuaan dini karena menyebabkan penurunan tingkat insulin, penghambat aktivasi ROS atau reactive oxygen species dari AMP- activated kinase, metformin mempengaruhi metabolisme seluler yang berhubungan dengan usia, peradangan, autofagi, dan penuaan seluler.²¹

Metformin juga memiliki potensi sebagai anti inflamasi karena mampu menurunkan tingkat sirkulasi marker inflamasi. Pada tingkat sel, metformin secara konsisten menunjukkan potensi anti-inflamasi sebagian besar karena pengaruhnya untuk memodulasi fungsi mitokondria dan dengan demikian menaikkan tingkat AMP intraseluler dan mengaktifkan AMPK.²²

Target dari metformin adalah protein kinase teraktivasi AMP (AMPK), sebuah sensor energi seluler yang aktif saat terjadi stress metabolik.⁽⁸¹⁾ Aktivasi AMPK menghambat produksi glukosa hati, meningkatkan sensitivitas insulin dan penyerapan glukosa oleh otot, menginduksi oksidasi asam lemak. Metformin mengaktifkan AMPK dengan penurunan ATP dan secara bersamaan meningkatkan konsentrasi AMP. Diketahui bahwa aktivasi AMPK oleh metformin tidak tergantung pada perubahan rasio AMP/ATP, dan terjadi melalui penghambatan kompleks rantai pernapasan mitokondria I dan peningkatan *reactive nitrogen species* (RNS). Foretz et al dalam penelitiannya menunjukkan bahwa metformin mengurangi tingkat cyclic AMP (cAMP) dan aktivitas protein kinase A (PKA), dan menghambat glukosa yang bergantung pada glukagon dari hepatosit tikus.⁽⁸²⁾ Efek metformin sebagai anti inflamasi dalam mekanisme molekuler dilompokkan menjadi efek yang bergantung pada AMPK dan tidak bergantung pada AMPK.⁸³



Gambar 8. Efek seluler metformin yang bergantung pada AMPK dan AMPK. Metformin memasuki sel melalui transporter kation organik dan menghambat kompleks rantai respiratory 1 dalam mitokondria yang mengarah ke peningkatan rasio AMP, ATP intraseluler. Ini mengaktifkan AMP kinase dan mengarah ke beberapa efek anti-inflamasi hilir, terutama termasuk penghambatan jalur pensinyalan TNF- α / NF- κ B dan mTOR. Selain dimediasi oleh AMPK efek, beberapa efek telah dijelaskan yang tampaknya tidak bergantung pada aksi AMPK. Ini termasuk aktivasi Dicer, iPPK2 dan miRNA yang mengarah ke ekspresi yang lebih rendah dari beberapa sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6. AMPK, AMP kinase; ATF3, mengaktifkan faktor transkripsi 3; ChREBP, protein pengikat elemen responsif karbohidrat; COX2, siklooksigenase 2; Drp-1, protein terkait dinamin 1; Erk, kinase yang diatur sinyal ekstraseluler; FOXO1, protein kotak forkhead O1; FOXO3, kotak forkhead P3; HDAC5, histon deasetilase 5; HIF-1 α , faktor yang diinduksi hipoksia-1 α ; HMGB1, mobilitas tinggi kotak kelompok 1; HSP60, protein kejut panas 60; IFN- β , interferon- β ; IL-1 β , interleukin-1 β ; IL-6, interleukin-6; iPPK2, fosfofruktokinase 2 yang dapat diinduksi; IRAK1, interleukin-1 terkait reseptor kinase 1; JAK2, Janus kinase 2; JNK, c-Jun N-terminal kinase; mTOR, target mekanistik rapamycin; NF- κ B, nuklir faktor-kappa B; NLRP3, domain pyrin keluarga NLR yang berisi 3; NOX2, NADPH oksidase 2; PPA2, pirofosfatase 2; PTEN, fosfatase dan tensin homolog; TLR4, reseptor seperti tol 4; TRAF3IP2, TRAF 3 berinteraksi dengan protein 2; TRAF6, faktor terkait reseptor TNF 6.⁸³

Dalam dua tahun terakhir, penelitian dengan metformin difokuskan pada tingkat sel. Yang et al (2019) menunjukkan peningkatan viabilitas PDLSCs melalui jalur AMPK/mTOR yang meningkatkan efek osteogenik pada penggunaan kombinasi tHA dan metformin. Hal ini diperkuat oleh Zheng et al (2019) yang menunjukkan bahwa metformin meningkatkan diferensiasi osteoblast tikus, mengurangi apoptosis, menghambat ekspresi TLR4, MyD88, dan NF- κ B, meningkatkan sekresi ALP dan OCN, ekspresi BMP-2 serta memperbaiki kepadatan mineral tulang.⁸⁴

Pada tahun 2020, Jia et al juga menunjukkan bahwa metformin meningkatkan differensiasi osteoblast pada PDLSCs melalui pensinyalan Akt, dan juga melindungi PDLSCs dari kerusakan akibat reactive oxygen species. Penelitian oleh Zhang et al juga menunjukkan efek maksimal 50 μ M metformin pada migrasi, aktivitas ALP, dan deposisi mineral, serta peningkatan ekspresi gen ALP, BSP, OPN, OCN, dan Runx2. Semua penelitian pada tingkat sel membuktikan bahwa metformin memfasilitasi proliferasi, migrasi dan differensiasi osteogenik PDLSCs dan osteoblast. Selain itu, Tan et al⁴¹ juga membuktikan efek metformin dalam mengurangi respon inflamasi terhadap aktivitas inflammasome NLRP3.^{84,85}

Metformin juga dapat menurunkan inflamasi dan mengurangi kehilangan tulang alveolar. Namun, belum pernah dilakukan penelitian untuk mengamati efek kombinasi gel metformin 1% dan xenograft deproteinized bovine mineral pada regenerasi jaringan lunak dan tulang serta pengaruhnya terhadap dimensi tulang khususnya dalam prosedur socket preservation.⁸⁶ Dari beberapa penelitian yang telah disebutkan sebelumnya dapat disimpulkan bahwa metformin dengan konsentrasi 1% dapat meningkatkan perbaikan klinis pada manusia, dan metformin mampu meregenerasi jaringan keras dan lunak yang ditunjukkan melalui proliferasi, differensiasi, dan migrasi osteogenik, serta penurunan reactive oxygen species pada penelitian in vitro. Metformin juga dapat menurunkan inflamasi dan mengurangi kehilangan tulang alveolar. Namun, belum pernah dilakukan penelitian untuk mengamati efek kombinasi gel metformin 1% dan xenograft deproteinized bovine mineral pada regenerasi jaringan lunak dan tulang serta pengaruhnya terhadap dimensi tulang khususnya dalam prosedur *socket preservation*.⁸⁷

No	Judul dan Publikasi	Penulis	Tahun	Tujuan	Metode Dan Parameter Klinis	Kesimpulan
1	Evaluation of subgingivally delivered 1.2% rosuvastatin and 1% metformin gel in treatment of intrabony defects in chronic periodontitis : a randomized controlled.	Pradeep et al	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	Evaluation of subgingivally. - Delivered 1% metformin and Aloe vera gel in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis patients : A randomied, controlled.	Kurian et al	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 et al	2017	Untuk menyelidiki 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. Namun, dalam batas studi ukuran sampel yang lebih sedikit dan jangkanya pendek tindak lanjut, itu menunjukkan bahwa metformin memiliki efek pada jaringan periodontal tetapi tidak signifikan ketika dibandingkan dengan placebo.
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 et al	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 infrabony (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	Pundir et al	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 et al	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.