

**PENGARUH APLIKASI GEL METFORMIN 1% DAN XENOGRAFT
TERHADAP PEMBENTUKAN *WOVEN BONE* PADA TINDAKAN
*SOCKET PRESERVATION***

TESIS



LAETITIA EVANGELINE ANA TUKAN

J035202006

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

2023

**PENGARUH APLIKASI GEL METFORMIN 1% DAN
XENOGRAFT TERHADAP PEMBENTUKAN *WOVEN BONE*
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:

LAETITIA EVANGELINE ANA TUKAN
J035202006

Pembimbing:

1. Prof. Dr. A. Mardiana Adam, drg., M.S.
2. Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes

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

**PENGARUH APLIKASI GEL METFORMIN 1% DAN XENOGRAFT
TERHADAP PEMBENTUKAN *WOVEN BONE* PADA TINDAKAN
*SOCKET PRESERVATION***

OLEH:

**LAETITIA EVANGELINE ANA TUKAN
J035202006**

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

Makassar, 13 November 2023

Pembimbing 1


Prof. Dr. A. Mardiana Adam, drg., M.S.
NIP. 19551021 198503 2 001

Pembimbing 2


Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes
NIP. 19661229 199702 1 001

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


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

PENGESAHAN UJIAN TESIS

PENGARUH APLIKASI GEL METFORMIN 1% DAN XENOGRAFT TERHADAP PEMBENTUKAN *WOVEN BONE* PADA TINDAKAN *SOCKET PRESERVATION*

OLEH:

LAETITIA EVANGELINE ANA TUKAN
J035202006

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

Makassar, 13 November 2023

Pembimbing 1

Prof. Dr. A. Mardiana Adam, drg., M.S.
NIP. 19551021198503 2 001

Pembimbing 2

Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes
NIP. 19661229 199702 1 001

Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS

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

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



Irfan Samant, drg., M.Med.Ed., Ph.D
NIP. 19681015 200801 1 009

TESIS

PENGARUH APLIKASI GEL METFORMIN 1% DAN XENOGRAFT TERHADAP PEMBENTUKAN *WOVEN BONE* PADA TINDAKAN *SOCKET PRESERVATION*

OLEH:

LAETITIA EVANGELINE ANA TUKAN

J035202006

Telah disetujui

Makassar, 13 November 2023

- | | | |
|------------------|---|---|
| 1. Pembimbing I | : Prof. Dr. A. Mardiana Adam, drg., M.S. | :  |
| 2. Pembimbing II | : Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes | : |
| 3. Penguji I | : Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K) | :  |
| 4. Penguji II | : Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio (K) | : |
| 5. Penguji III | : Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp.Perio (K) | : |

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


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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Laetitia Evangeline Ana Tukan

NIM : J035202006

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



Laetitia Evangeline Ana Tukan

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus, Bunda Maria atas berkat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis yang berjudul **“Pengaruh Aplikasi Gel Metformin 1% dan Xenograft Terhadap Pembentukan *Woven Bone* 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. **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. **Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes** sebagai Penasehat Akademik dan Pembimbing II yang senantiasa memberi dukungan dan motivasi demi kelancaran penyelesaian pendidikan di PPDGS Periodonsia.
5. **Prof. Dr. A. Mardiana Adam, M.S** sebagai pembimbing I 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)** dan **Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp.Perio(K)**, sebagai penguji I dan III yang telah banyak memberikan arahan, masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini.
7. **Surijana Mappangara, drg., M.Kes., Sp.Perio(K)**, **Dian Setiawaty, drg., Sp.Perio (K)** dan **Sitti Raodah Juanita Ramadhan, drg., Sp.Perio, Supiaty, drg., M.Kes** sebagai dosen Departemen Periodonsia yang telah memberikan ilmu, bimbingan dan dukungan selama proses pendidikan.
8. Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi UNHAS, Klinik Hewan Doc Pet, 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 **Fransiskus Keri Tukan** dan ibunda **Theresia Bina Assan** atas segala doa dan dukungan selama ini.
10. **Djunaidi Watuwetan** my support sistem, terima kasih untuk segalanya sayang untuk semangat dan doanya, serta selalu sabar dan setia mendampingi selama masa pendidikan ini.

11. Kedua kakakku dan iparku **Kakak Achy, Kakak Silce, Kakak Ota** dan **Kakak Sisko** serta ponakan-ponakanku tersayang **Evan, Gerry, Allan, Tristan, Andra** dan **Kenri** yang selalu mensupport mancu lewat canda dan tawanya, terima kasih sudah menjadi penyemangat.
12. Teman seperjuangan dalam menyelesaikan penelitian ini, **drg. Rahmawati Dian Puspitasari** dan **drg. Patrisia Seroja Ningrum** terimakasih atas pengertian, bantuan dan kesabarannya selama penelitian berlangsung.
13. Teman seperjuanganku **NEMESIX, Kak Abel, Kak Ai, Kak Mia, Kak Oja dan Kak Nanna**, terimakasih untuk kebersamaanya selama kurang lebih 3 tahun ini baik dalam suka maupun dalam duka , terimakasih sudah menjadi kakak-kakakku yang baik sekali, ah i'm nothing without kalian, terimakasih untuk selalu membantu, mendukung, dan memberi semangat selama menempuh pendidikan bersama, aku sayang bettt sama kalian berlima.
14. **Theresia Paskaedith Lodang Hurint** teman baikku, terimakasih untuk supportnya, untuk adik **Sri Hardiyati** dan **Jade M Lolong** saudara seataiku , terimakasih sister untuk dukungan kalian. Semoga lancer jaya menuju Sp.KG dan Sp.Ort
15. Kepada senior, Titu, Sigma, S07 dan adek adek junior Dextra, Venom, Phoenix, Falcon, dan Vision yang telah memberi dukungan dan semangat selama menempuh pendidikan.

16. 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. Tuhan Yesus memberkati kita semua, Amin

Makassar, 13 November 2023

Laetitia Evangeline Ana Tukan

**PENGARUH APLIKASI GEL METFORMIN 1% DAN XENOGRAFT
TERHADAP PEMBENTUKAN *WOVEN BONE* PADA TINDAKAN
*SOCKET PRESERVATION***

ABSTRAK

Latar belakang. Pencabutan gigi dapat memberikan perubahan besar pada tulang alveolar, yaitu perubahan kuantitatif dengan penyusutan dimensi ridge dan perubahan kualitatif yaitu dilihat dari penyembuhan soket yang tidak menentu. Kombinasi metformin dan xenograft bovine dalam tindakan soket preservation dapat mempertahankan perubahan yang terjadi diatas. *Woven bone* adalah matriks tulang sementara yang terbuat dari tulang imatur yang akan diganti dengan tulang dewasa. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh aplikasi gel metformin 1% dan xenograft bovine terhadap pembentukan woven bone pada *socket preservation*.

Bahan dan metode: Gel metformin 1% yang telah didispersikan, dipertahankan, dan dilarutkan dari zat aktif metformin, dilarutkan menghasilkan konsentrasi 1%. Sebanyak 27 ekor marmut dilakukan pencabutan gigi insisivus mandibula dan dibagi menjadi tiga kelompok yaitu (1) kelompok perlakuan soket gigi diisi dengan kombinasi gel metformin 1% dan xenograft bovine, (2) kontrol positif soket hanya diisi dengan xenograft bovine hidroksiapatit, (3) kontrol negatif soket diisi dengan gel plasebo. Pada hari ke-7, 14 dan 28 dilakukan *sacrificed* untuk pengambilan jaringan soket dan pemeriksaan histologi woven bone. Analisis data dilakukan dengan uji *Shapiro wilk*, *independent sample t-test*, dan ANOVA.

Hasil: Pada hari ke-7, 14 dan 28 terjadi peningkatan jumlah woven bone yang signifikan ($p < 0.05$) pada kelompok perlakuan kombinasi gel metformin 1% dan xenograft bovine dibandingkan dengan kelompok kontrol positif xenograft bovine dan kelompok kontrol negatif gel plasebo.

Pembahasan: Kombinasi gel metformin 1% dan xenograft bovine mampu mempercepat regenerasi tulang melalui pembentukan woven bone, hal ini karena metformin dapat meningkatkan differensiasi osteogenik, memfasilitasi proliferasi, migrasi, serta melindungi sel punca ligament periodontal dari stress oksidatif. Selain itu, kitosan juga bersifat hidrofilik sehingga mendukung adhesi dan proliferasi sel-sel osteogenik salah satunya melalui peningkatan jumlah osteosit yang terbentuk.

Kesimpulan: Kombinasi gel metformin 1% dan xenograft bovine mampu mempercepat regenerasi tulang melalui pembentukan woven bone pada tindakan *socket preservation*.

Kata kunci: Gel metformin 1%; *socket preservation*; regenerasi tulang; pencabutan gigi; woven bone

THE EFFECT OF 1% METFORMIN GEL AND XENOGRAFT APPLICATION ON WOVEN BONE FORMATION IN SOCKET PRESERVATION ACTIONS

ABSTRACT

Background. Tooth extraction can cause major changes in the alveolar bone, namely quantitative changes by shrinking the dimensions of the ridge and qualitative changes, namely seen from erratic socket healing. The combination of metformin and bovine xenograft in socket preservation procedures can maintain the changes that occur above. Woven bone is a temporary bone matrix made from immature bone which will be replaced with adult bone. This study aims to see the effect of application of 1% metformin gel and bovine xenograft on the formation of woven bone in socket preservation.

Material and methods. 1% metformin gel which has been dispersed, maintained and dissolved from the active substance metformin, is dissolved to produce a concentration of 1%. A total of 27 guinea pigs had their mandibular incisors extracted and were divided into three groups, namely (1) treatment group, tooth sockets filled with a combination of 1% metformin gel and bovine xenograft, (2) positive control, sockets only filled with bovine hydroxyapatite xenograft, (3) control negative socket filled with placebo gel. On days 7, 14 and 28, the socket tissue was harvested and the woven bone was examined for histology. Data analysis was carried out using the Shapiro Wilk test, independent sample t-test, and ANOVA.

Results. On days 7, 14 and 28, there was a significant increase in the number of woven bones ($p < 0.05$) in the combination treatment group of 1% metformin gel and bovine xenograft compared to the positive control group of bovine xenograft and the negative control group of placebo gel.

Discussion: The combination of 1% metformin gel and bovine xenograft is able to accelerate bone regeneration through the formation of woven bone, this is because metformin can increase osteogenic differentiation, facilitate proliferation, migration, and protect periodontal ligament stem cells from oxidative stress. Apart from that, chitosan is also hydrophilic so it supports the adhesion and proliferation of osteogenic cells, one of which is by increasing the number of osteocytes formed.

Conclusion. The combination of 1% metformin gel and bovine xenograft is able to accelerate bone regeneration through the formation of woven bone in socket preservation procedures.

Keywords: Metformin gel 1%; socket preservation; bone regeneration; tooth extraction; woven bones

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERSETUJUAN.....	v
Pernyataan Keaslian Karya Tulis.....	vi
Kata Pengantar	vii
Abstrak	xi
Daftar Isi	xiii
Daftar Gambar	xvi
Daftar Tabel	xvii
Daftar Lampiran.....	xviii
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II.....	7
TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Pencabutan Gigi	7
2.1.1 Fase Penyembuhan Luka	7
2.1.2 Perubahan Dimesi Tulang.....	13
2.2 Socket Preservation.....	14
2.3 Terapi Bonegraft	15
2.4 Pembentukan Woven Bone.....	19
2.5 Metformin	23

BAB III	30
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA	30
3.1. Kerangka Teori	30
3.2. Kerangka Konsep.....	31
3.3. Hipotesa	32
BAB IV	33
METODE PENELITIAN.....	33
4.1 Rancangan Penelitian	33
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	33
4.2.1Lokasi penelitian.....	33
4.2.2Waktu penelitian	33
4.3 Subjek Penelitian	33
4.3.1 Kriteria subjek penelitian.....	33
4.3.2 Jumlah sampel penelitian.....	34
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	35
4.4.1 Variabel Penelitian	35
4.4.2 Definisi Operasional	35
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	36
4.5.1 Alat Penelitian	36
4.5.2 Bahan penelitian.....	37
4.6 Metode Pengumpulan Data.....	38
4.6.1 Persiapan Penelitian	38
4.6.2 Pelaksanaan Penelitian.....	39
4.7 Analisa Data	41
4.8 Alur penelitian	43
BAB V	44
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	44
5.1 Hasil Penelitian.....	44
5.1.1 Uji Karakteristik Metformin	44
5.1.2 Hasil Pemeriksaan Woven Bone dengan Uji Statistik.....	45
5.2 Pembahasan.....	52
BAB VI	63

PENUTUP.....	61
6.1 Simpulan	61
6.2 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Grafik Fase Penyembuhan Luka	8
Gambar 2. Ilustrasi Tahapan <i>Socket Preservation</i>	15
Gambar 3. Histologi menunjukkan daerah perkembangan tulang, periosteum, dan alur <i>Ranvier</i> , dan <i>woven bone</i> menonjol.....	22
Gambar 4. Histologi menunjukkan menunjukkan urutan perkembangan <i>woven bone</i> dalam periosteum embrionik.....	22
Gambar 5. Struktur Kimia Metformin.....	24
Gambar 6. Metformin menginduksi pembentukan nodul mineralisasi yang mengandung kalsium pada iPSC-MSCs	26

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbedaan histologis woven bone dan tulang lamellar	20
Tabel 2. Jenis, golongan, manfaat metformin	25
Tabel 3. Beberapa penelitian tentang dampak metformin.....	27
Tabel 4. Perbandingan jumlah <i>woven bone</i> pada setiap kelompok	45
Tabel 5. Perbandingan jumlah <i>woven bone</i> hari ke 7.....	46
Tabel 6. Perbandingan jumlah <i>woven bone</i> hari ke 14.....	47
Tabel 7. Perbandingan jumlah woven bone hari ke 28	48
Tabel 8. Perbandingan <i>woven bone</i> berdasarkan kelompok perlakuan pada hari ke 7, hari ke-14 dan hari ke-28.....	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Etik penelitian.....	70
Lampiran 2. Foto-foto penelitian	71
Lampiran 3. Output SPSS	75
Lampiran 4. Lembar Perbaikan.....	82

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kesehatan gigi dan mulut merupakan bagian integral dari kesehatan secara umum, artinya seseorang yang sakit gigi akan terganggu kesehatan secara umum. Menurut hasil penelitian Departemen Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan pada tahun 2018, sebanyak 57,6 persen populasi Indonesia mengalami masalah kesehatan gigi mulut, dan pencabutan gigi merupakan tindakan kedua tersering setelah pemberian obat untuk mengatasi masalah gigi dan mulut yaitu sebesar 7.9%.⁽¹⁾

Pencabutan gigi adalah proses mengeluarkan gigi dari socketnya, setelah pencabutan gigi soket alveolar mengalami perubahan besar, yang terbagi menjadi 2 bagian utama yaitu perubahan kuantitatif, yang dapat digambarkan dengan penyusutan dimensi ridge dan perubahan kualitatif yaitu dilihat dari penyembuhan soket yang tidak menentu. Pada jurnal *Socket Preservation Procedure after Tooth Extraction* yang ditulis oleh Cena Dimova, menjelaskan bahwa saat gigi dicabut, tulang dan gusi di sekitarnya bisa menyusut dengan sangat cepat setelah pencabutan yang mengakibatkan rata-rata 50% dari lebar ridge berkurang. Jumlah rata-rata kehilangan tulang alveolar adalah antara 5-7 mm, dan 2/3 dari kehilangan tulang ini terjadi dalam 3 bulan pertama dan menunjukkan pola yang sama di semua area rongga mulut.^(2,3)

Kehilangan tulang alveolar setelah pencabutan gigi ini akan mempengaruhi stabilitas, retensi, dan dukungan protesa gigi dan penempatan implan gigi, dan pada akhirnya menyebabkan rasa kurang nyaman pada pasien. Waktu yang paling baik untuk mempersiapkan ridge alveolar adalah pada saat pencabutan, untuk itu dapat dilakukan tindakan *socket preservation*. *Socket Preservation* adalah penggunaan material graft di dalam soket pencabutan gigi diharapkan dapat memperlambat resorpsi dinding soket dan meregenerasi jaringan lunak dan keras.^(4,5) Terdapat berbagai macam bahan *graft* tulang yang dapat dimasukkan ke dalam soket untuk mencegah terjadinya kehilangan struktur dan volume tulang, antara lain bahan autograft, allograft, xenograft, dan alloplast. Akan tetapi, masing-masing bahan memiliki kekurangan masing-masing.⁽⁶⁾

Xenograft merupakan bahan graft dari spesies berbeda, misalnya hewan. Salah satu xenograft yang sering digunakan adalah *deproteinized bovine bone mineral* yang berasal dari sapi. Pada penelitian ini, peneliti menggunakan bahan *xenograft* karena bahan ini memiliki kandungan mineral yang sebanding dengan tulang manusia, dan tidak mudah diresorpsi. Xenograft telah lama diteliti karena memiliki struktur dan morfologi yang mirip dengan tulang manusia. Sifatnya biokompatibel, bioaktif, dan osteokonduktif sehingga sering digunakan dalam regenerasi jaringan keras selain memiliki keunggulan juga memiliki kekurangan yaitu bersifat rapuh dan relatif sulit diresorpsi oleh tubuh.^(7,8) Untuk meningkatkan sifat

biokompatibel ini, perlu ditambahkan bahan untuk meningkatkan penyembuhan luka dan regenerasi tulang serta jaringan lunak.

Metformin merupakan obat diabetes yang sudah lama digunakan, dan terbukti memberikan efek yang baik bagi penderita diabetes tanpa efek samping yang signifikan. Efek samping metformin berupa lactic acidosis, yang merupakan kejadian sangat langka ($\leq 10/100.000$ pasien per tahun).^(9,10) Beberapa penelitian juga menunjukkan potensi metformin sebagai agen anti-aging, anti-kanker, antiinflamasi dengan cara mengubah jalur pensinyalan NF- κ B dan TNF- α , antibakteri pada lingkungan gastrointestinal, dan membantu regeneratif jaringan, khususnya jaringan periodontal. Metformin dapat meningkatkan differensiasi osteogenik, memfasilitasi proliferasi, migrasi, serta melindungi sel punca ligament periodontal dari stress oksidatif.

Metformin juga dapat mengurangi kehilangan tulang alveolar, meningkatkan differensiasi osteoblast, dan menginduksi differensiasi osteoblastic pada sel punca pluripotent, turunan dari sel punca mesenkimal.^(11,12) Pada tahun 2010, Bak et al menemukan bahwa metformin dapat mengurangi kehilangan tulang alveolar secara signifikan pada tikus dalam kasus periodontitis dengan cara menyebabkan mineralisasi sel MC3T3-E1 dua kali lebih banyak sehingga meningkatkan osteoblast.⁽¹³⁾ Dalam dua tahun terakhir, penelitian dengan metformin difokuskan pada tingkat sel. Pada penelitian yang dilakukan Yang et al pada tahun 2019 menunjukkan peningkatan viabilitas PDLSCs melalui jalur AMPK/mTOR

yang meningkatkan efek osteogenik pada penggunaan kombinasi tHA dan metformin. Metformin juga meningkatkan differensiasi 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.^(14,15)

Secara klinis, dalam kedokteran gigi metformin telah digunakan sebagai *local drug delivery*, dicampurkan resin komposit untuk menginduksi sel punca pulpa, dan medikamen intrakanal untuk perawatan periodontitis apikal. Metformin dengan konsentrasi 1% terbukti memberikan efek terbaik pada regenerasi tulang dan jaringan lunak.⁽¹⁶⁾ Aktivitas regenerasi tulang dari gel metformin 1% dan xenograft dapat diamati pada prosedur socket preservation, yang bertujuan untuk mempertahankan tulang alveolar yang adekuat setelah pencabutan gigi.

Woven bone adalah jenis tulang sementara yang tidak memiliki kapasitas menahan beban. Pada fase proliferasi, woven bone mulai terbentuk dari dinding soket hingga ke tengah soket, di dalam matriks jaringan ikat yang terbuat dari serat kolagen, dengan struktur yang tidak teratur. Pada fase tersebut, terdapat peningkatan ekspresi komponen utama dari matriks ekstraseluler, seperti kolagen tipe I yang dikodekan oleh gen COL1A1 dan COL1A2.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ Osteoblas woven bone berperan aktif, terdapat dalam jumlah yang lebih besar daripada sel-sel tulang lamellar per satuan luas dan tertanam di dalam matriks kolagen yang mengelilinginya dalam susunan lingkaran 360°. Woven bone yang terbentuk berfungsi sebagai

scaffold untuk sintesis tulang matur. Woven bone kemudian dihilangkan oleh osteoklas setelah perannya sebagai scaffold untuk deposisi tulang lamelar selesai.

Peneliti ingin mengamati pembentukan woven bone yang berperan sebagai scaffold tulang matur. Pembentukan woven bone ini kemudian akan mempengaruhi lingkungan tempat beraktivitasnya sel osteoblast dan vaskularisasi tulang, yang kemudian akan mempengaruhi pembentukan tulang matur. Pemeriksaan pembentukan woven bone dilakukan dengan pemeriksaan histologi.^(20,21)

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis tertarik untuk meneliti pengaruh aplikasi gel metformin 1% dan xenograft bovine terhadap pembentukan *woven bone* pada prosedur socket preservation.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah aplikasi kombinasi gel metformin 1% dengan *xenograft* dapat meningkatkan pembentukan *woven bone* pada tindakan socket preservation?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk melihat pengaruh kombinasi gel metformin 1% dan *xenograft* dalam meningkatkan pembentukan *woven bone*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk melihat pembentukan *woven bone* pada soket pencabutan gigi marmut setelah aplikasi bahan kombinasi gel metformin dengan *xenograft* pada hari ke-7, 14 dan 28
2. Untuk melihat pembentukan *woven bone* pada soket pencabutan gigi marmut setelah aplikasi *xenograft* bovine pada hari ke7, 14 dan 28
3. Untuk melihat perbedaan pembentukan *woven bone* antara kelompok kombinasi gel metformin dengan *xenograft*, kelompok *xenograft* bovine, dan kelompok kontrol negatif pada hari ke-7, 14 dan 28.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan kontribusi pengetahuan ilmiah mengenai potensi kombinasi gel metformin dengan *xenograft* pada bidang periodontal.
2. Menambah pengetahuan ilmiah mengenai potensi kombinasi gel metformin dengan *xenograft* terhadap pembentukan *woven bone*.
3. Menjadi pertimbangan dalam perawatan regenerasi tulang khususnya tulang alveolar.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pencabutan Gigi

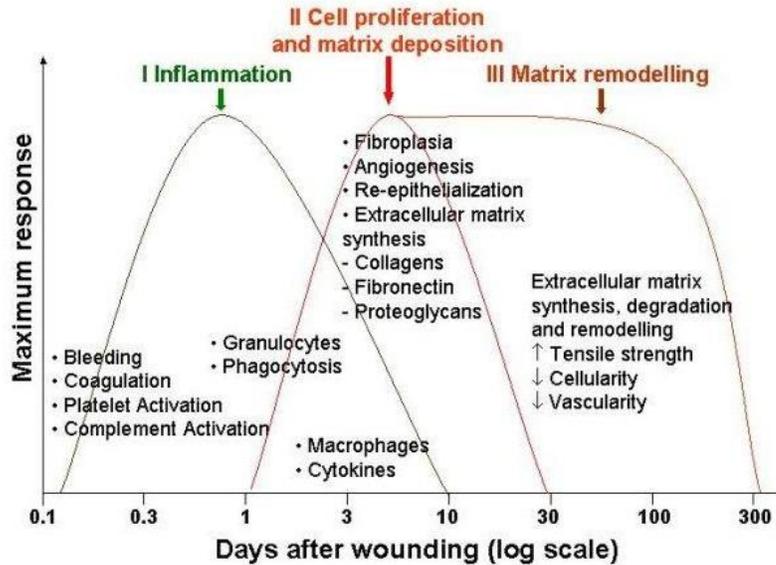
Pencabutan gigi adalah suatu tindakan mengangkat atau mencabut gigi dari soketnya pada tulang alveolar. Pencabutan gigi merupakan prosedur yang umum dilakukan di bidang kedokteran gigi. Pencabutan gigi yang ideal adalah pencabutan tanpa rasa sakit satu gigi utuh atau akar gigi dengan trauma minimal terhadap jaringan pendukung gigi sehingga bekas pencabutan dapat sembuh dengan sempurna dan tidak menimbulkan masalah prostetik paska operasi.^(22,23) Tujuan utama dari perawatan gigi adalah untuk mempertahankan keberadaan gigi selama mungkin di rongga mulut, namun terkadang pencabutan gigi diindikasikan sebagai tindakan terbaik untuk mencegah keadaan yang lebih buruk.⁽²⁴⁾

2.1.1 Fase Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka pencabutan gigi pada dasarnya tidak berbeda dengan penyembuhan luka pada bagian tubuh lainnya. Penyembuhan luka secara normal terjadi dengan beberapa proses yang kompleks dan melibatkan sel radang serta faktor pertumbuhan yang saling mempengaruhi pada setiap fase penyembuhan⁽²⁵⁾

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.^(25,26)



Gambar 1. Grafik Fase Penyembuhan Luka.⁽³³⁾

A. Fase Hemostasis dan Koagulasi

Ketika gigi dicabut, soket gigi yang kosong yang terdiri dari tulang kortikal (secara radiografik terlihat sebagai lamina dura) ditutupi oleh ligamen periodontal yang terputus, dengan sejumlah epitel mukosa yang tertinggal di bagian korona. Segera setelah ekstraksi soket gigi akan diisi dengan darah dari pembuluh darah yang terputus, yang mengandung protein dan sel-sel yang rusak. Sel-sel yang rusak bersama dengan platelet memulai serangkaian peristiwa yang akan mengarah pada pembentukan jaringan fibrin, kemudian membentuk gumpalan

darah atau koagulum dalam 24 jam pertama. Gumpalan ini bertindak sebagai matriks yang mengarahkan perpindahan sel mesenkimal dan *growth factors*. Neutrofil dan makrofag masuk ke daerah luka dan melawan bakteri serta sisa jaringan untuk mensterilkan luka. ^(26,27)

Bekuan darah awalnya mengisi volume soket hingga ke margin jaringan lunak, bersentuhan langsung dengan ligamentum periodontal yang cedera. Pembentukan gumpalan darah bertujuan untuk mencegah kehilangan darah, dan menyediakan *scaffold* terstruktur untuk adhesi sel yang akan mengatur penyembuhan pada fase 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.⁽²⁸⁾ 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 (misalnya TNF- α , TGF- β , FGFF, EGF, dan faktor individu seperti PDGF, VEGF, GM-CSF, dan CTGF). Sitokin dan faktor pertumbuhan ini dapat memodulasi

proses seluler selanjutnya (migrasi sel, proliferasi, dan diferensiasi) untuk merangsang proses angiogenesis dan regenerasi tulang.^(18,29)

B. Fase Inflamasi

Inflamasi merupakan respon vaskuler dan seluler terhadap luka. Fase inflamasi berlangsung sejak terjadinya luka sampai hari kelima. Pada fase ini tampak kemerahan, pembengkakan, adanya rasa hangat yang diiringi dengan rasa nyeri. Berdasarkan waktu terjadinya, fase inflamasi dibagi menjadi dua, yaitu peradangan akut dan kronis. Peradangan akut adalah respon yang terjadi segera setelah adanya jejas, berlangsung singkat beberapa jam sampai beberapa hari. Respon akut ditandai dengan eksudasi sel plasma keluar bersama-sama sel limfosit dan makrofag. Sebagai respon dari peradangan akut tersebut, sel neutrofil bergerak dari mikrosirkulasi ke dalam jaringan yang terluka, memfagosit benda asing dan jaringan nekrotik. Selanjutnya akan terbentuk gumpalan fibrin yang memacu pembentukan sel epitel, diikuti dengan munculnya agen kemotaksis lain termasuk *fibroplastic growth factor*, *transforming growth factor-beta* (TGF- β), PDGF. Makrofag melakukan fagositosis dengan cara yang sama dengan PMN sebagai proses inflamasi dan menghasilkan berbagai macam *growth factor* selama 3-5 hari.^(30,31)

Selanjutnya, makrofag yang berasal dari maturasi fenotip monosit, bermigrasi dan melanjutkan fagositosis dan pelepasan faktor pertumbuhan (TNF- α , TGF- β , FGF, dan EGF) yang memicu aktivitas

fibroblast dan osteoblast. Limfosit bermigrasi paling akhir sebagai respon terhadap interleukin-1 dan produk sisa molekul lokal.⁽³²⁾ Kombinasi sel inflamasi, vaskularisasi, dan fibroblast 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.
(18,31)

C. Fase Proliferasi

Fase proliferasi penyembuhan luka adalah ketika luka dibangun kembali dengan jaringan baru yang terdiri dari kolagen dan matriks ekstraseluler. Pada fase proliferasi, luka berkontraksi saat jaringan baru dibangun. Pada fase ini terjadi penurunan jumlah sel – sel inflamasi, tanda – tanda radang berkurang, munculnya sel fibroblast yang berproliferasi, pembentukan pembuluh darah baru, epitelialisasi dan kontraksi luka. Matriks fibrin yang dipenuhi platelet dan makrofag mengeluarkan growth factor yang mengaktifasi fibroblast. Fibroblast bermigrasi ke daerah luka dan mulai berproliferasi hingga jumlahnya lebih dominan dibandingkan sel radang pada daerah tersebut. Fase ini terjadi pada hari ketiga sampai hari kelima.^(21,27)

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.^(29,32)

D. Fase *Modelling* dan *Remodelling*

Jaringan tulang bersifat tidak statis dan tulang sehat memerlukan *remodeling* dan *modeling* yang terus – menerus untuk beradaptasi terhadap peran gandanya sebagai pendukung kerangka dan regulator homeostatis mineral. *Remodeling* adalah proses pembangunan ulang tulang kortikal dan trabekular yang diawali oleh resorpsi dan diikuti oleh formasi tulang baru pada waktu yang bersamaan dengan resorpsi. *Modeling* adalah proses ketika resorpsi berlangsung disatu tempat dan formasi berjalan di tempat yang lain. Dengan demikian, modeling bertujuan untuk formasi tulang baru tanpa didahului oleh resorpsi pada lokasi formasi. Selain itu, modeling juga terlibat pada penebalan tulang kortikal untuk membentuk tulang periosteal baru.^(21,25)

Modelling terjadi pada tulang bukal dan lingual, tetapi karena tulang bukal lebih tipis, terdapat kehilangan tulang vertikal yang lebih banyak.

Modelling terjadi lebih awal daripada *remodeling* tulang. Dua pertiga proses *modelling* terjadi selama tiga bulan pasca pencabutan gigi. *Remodeling* tulang didefinisikan sebagai perubahan yang terjadi tanpa perubahan bermakna pada bentuk dan arsitektur tulang, misalnya pada penggantian *woven bone* dengan tulang lamellar atau sumsum tulang. *Remodeling woven bone* sempurna menjadi tulang lamellar dan sumsum tulang dapat terjadi dalam hitungan bulan bahkan tahun.^(30,31,34)

2.1.2 Perubahan Dimensi Tulang

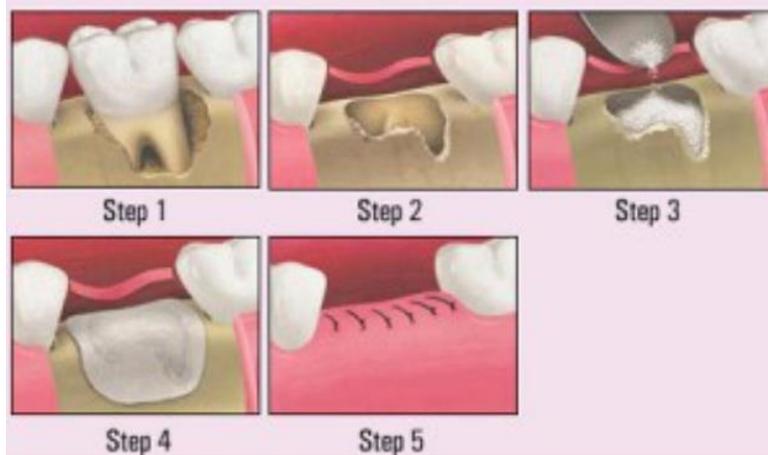
Setelah pencabutan gigi, soket alveolar mengalami perubahan besar, yang terbagi menjadi 2 kategori utama, perubahan kuantitati yang dapat diilustrasikan dengan penyusutan dimensi *ridge*; Dan perubahan kualitatif, seperti penyembuhan soket yang tidak menentu. Kecepatan resorpsi tulang alveolar lebih cepat terjadi pada enam bulan pertama setelah pencabutan gigi, dan berlanjut rata-rata 0,5-1,0 % per tahun selama masa kehidupan. Tinggi tulang pada soket pencabutan tidak akan mencapai tinggi tulang koronal sebelum pencabutan, dan resorpsi horizontal terjadi lebih banyak pada daerah molar dibandingkan daerah premolar. Penelitian Schropp et al. menunjukkan bahwa sebagian besar resorpsi tulang terjadi selama 3 bulan pertama setelah ekstraksi, menghasilkan penyusutan dimensi 50% dan kehilangan rata-rata 6,1 mm bucco secara lingual. Botticelli melaporkan kehilangan tulang horizontal sebesar 56% secara bukal dan 30% secara lingual setelah pencabutan gigi.^(2,35,36)

2.2. *Socket Preservation*

Socket Preservation adalah suatu prosedur yang dilakukan pada saat atau setelah ekstraksi yang dirancang untuk meminimalkan resorpsi eksternal ridge dan memaksimalkan pembentukan tulang di dalam soket. Ketika gigi dicabut, tulang alveolar atau bagian tulang rahang yang menahan gigi di mulut, tidak lagi menerima rangsangan yang diperlukan, sehingga mengalami kerusakan atau penyusutan. Oleh karena itu, dalam beberapa tahun terakhir, pengisian soket dengan biomaterial dan rekonstruksi tulang setelah pencabutan gigi disarankan. Meskipun berbagai metode dan biomaterial telah digunakan, tetap terjadi beberapa tingkat kehilangan volume tulang. Dengan demikian, diperlukan bahan dan teknik yang lebih baik yang dapat mencegah perubahan volume tulang secara optimal.^(4,5,37)

Regenerasi tulang, seperti yang dijelaskan sebelumnya, membutuhkan migrasi sel tertentu ke area penyembuhan untuk berproliferasi dan menyediakan substrat biologis untuk pembentukan jaringan baru. Migrasi, proliferasi, dan diferensiasi sel diatur oleh sejumlah faktor yang berkoordinasi dengan sinyal ekstraseluler, *scaffold*, dan suplai darah yang memadai. 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.^(4,38)



Gambar 2. Ilustrasi tahapan *socket preservation*.

Sumber: <https://www.implantdenturecare.com/tooth-extractions/socket-preservation/>

2.3. Terapi Bonegraft

Bone graft atau bahan cangkok tulang merupakan materi pengganti tulang yang telah banyak digunakan dalam pencangkokan tulang yang rusak. Bahan cangkok tulang atau yang dikenal dengan istilah *bone graft* ini adalah suatu bagian jaringan yang diambil dari suatu tempat dan ditransplantasikan ke tempat lain, baik pada individu yang sama maupun yang berlainan. Tujuannya adalah untuk memperbaiki suatu cacat yang disebabkan oleh penyakit, kecelakaan, atau anomali pertumbuhan dan perkembangan. Secara garis besar bahan *graft* ini dikelompokkan menjadi empat golongan yaitu autograft, allograft, xenograft, dan alloplast. Penggunaan bahan graft tulang dalam kedokteran gigi sangat meluas dalam beberapa tahun ini, sehingga terdapat berbagai produk

baru yang masuk ke pasaran dari tahun ke tahun, masing-masing dengan keunggulan berbeda 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.^(39,40)

1. Osteogenik,

yaitu mengandung sel progenitor osteogenik pada *scaffold bone graft* sehingga dapat mendeposisi matriks tulang yang baru. Osteogenesis merupakan pembentukan tulang baru oleh sel sel osteoprogenitor donor yang berasal dari *host* atau *bone graft*. Sel yang terlibat dalam proses ini termasuk *mesenchymal stem cell* (MSC), osteoblas, dan osteosit. Hanya bahan autograft yang terlibat dalam proses ini karena memiliki sel sel osteoblas dan prekursornya.

2. Osteoinduktif,

yaitu berpotensi untuk memicu dan menginduksi sel punca mesenkimal untuk berdiferensiasi menjadi osteoblast dewasa untuk pembentukan tulang. Bahan *bone graft* yang osteokonduktif dan osteoinduktif tidak hanya berfungsi sebagai *scaffold* untuk osteoblas tetapi juga akan memicu pembentukan osteoblas baru, meningkatkan integrasi yang lebih cepat pada *graft*.

3. Osteokonduktif,

yaitu menyediakan *scaffold* yang memfasilitasi pertumbuhan jaringan secara tiga dimensi. Osteokonduktif terjadi ketika *bone graft* berfungsi sebagai *scaffold* untuk pertumbuhan tulang baru yang didukung oleh tulang asli. Osteoblas dari defek margin yang sedang digraft menggunakan bahan *bone graft* sebagai kerangka untuk menyebarkan dan menghasilkan tulang baru. Osteokonduktif merupakan proses di mana *scaffold* yang ditanamkan secara pasif memicu pertumbuhan kapiler *host*, jaringan perivaskular, dan sel induk mesenkim

Secara umum *bone graft* dapat digolongkan menjadi 4 yaitu sebagai berikut : ⁴¹

1. Autograft

Autograft merupakan bahan yang diambil dari bagian anatomi dan ditransplantasikan ke bagian lain dalam individu yang sama, biasa disebut dengan *bone graft* autologus. Graft ini dianggap sebagai *gold standar* karena memiliki sifat osteokonduktif, osteoinduktif dan osteogenik, serta dapat berintegrasi ke tulang *host* dengan lebih cepat dan lengkap.

2. Allograft

Jaringan tulang yang diambil dari satu individu dan ditransplantasikan ke individu lain yang satu spesies. Allograft dapat bersifat imunogenik dan menunjukkan tingkat kegagalan

yang lebih tinggi, disebabkan oleh aktivasi antigen *major histocompatibility complex* (MHC).

3. Xenograft

Graft yang berasal dari spesies yang berbeda selain manusia, seperti sapi, babi dan karang. Ketiga sumber ini dapat menghasilkan produk yang biokompatibel dan secara struktural mirip dengan tulang manusia. Xenograft bersifat osteokonduktif, mudah diperoleh, dan bebas dari resiko transmisi penyakit. Namun *graft* ini memiliki kekurangan sifat mekanik yang cukup buruk sehingga menyebabkan resorpsi partikel yang lambat. Terdapat beberapa jenis xenograft antara lain seperti *anorganic bovine derived bone xenograft* (BDX), *anorganic porcine derived bone xenograft*, dan *coralline calcium carbonate*. Penggunaan sumber xenograft dalam bidang periodontal telah dilakukan oleh Hasanuddin⁸³ dkk yang meneliti bagaimana pengaruh penggunaan xenograft tulang ikan gabus terhadap ekspresi osteocalcin (OCN) yang menunjukkan terdapat peningkatan ekspresi OCN setelah pemakaian bahan *graft* tersebut.

4. *Graft* yang berasal dari bahan sintetik inorganik yang biokompatibel. Yang termasuk dalam jenis alloplast adalah Polimer Polymethylmethacrylate and Polyhydroxyethylmethacrylate (PMMA-PHEMA),

Demineralized Dentin Matrix (DDM), hidroksiapatit (HA), Calcium Phosphate Cement (CPC), β -Tricalcium Phosphate (TCP), Calcium Sulfate, Bioactive Glasses (BG), Oily CaOH₂ Suspension, Porous Titanium Granules.

2.4. Pembentukan *Woven Bone*

Woven bone matriks tulang sementara yang terdiri dari tulang imatur yang digantikan oleh tulang matur . Pembentukan *woven bone* mulai muncul pada fase proliferaatif, yang dapat dilihat sebagai jaringan yang terlihat di sekitar pembuluh darah. *Woven bone* adalah tulang sementara yang tidak dapat hidup dan oleh karena itu harus diganti dengan jenis tulang dewasa (tulang pipih dan sumsum tulang). *Woven bone* dapat diidentifikasi sedini 2 minggu setelah pencabutan gigi. Pada fase pemodelan dan remodeling, *woven bone* digantikan oleh tulang pipih atau sumsum tulang .⁽³⁷⁾

Woven bone muncul sebagai proyeksi radial dari jaringan mineral di dalam matriks jaringan ikat. Tonjolan ini meluas secara progresif dari dinding plasenta ke pusat plasenta di dalam matriks jaringan ikat serat kolagen dengan struktur yang tidak teratur. Tonjolan ini mengelilingi pembuluh darah dan menyebabkan pembentukan sistem Haversian (osteon primer), yang terkadang diperkuat oleh tulang fibrosa paralel. Resorpsi aktif dari bundel tulang menciptakan hubungan langsung antara

struktur mesh baru yang termineralisasi secara teratur dan sumsum tulang dari septum gigi tetangga pada titik-titik tertentu. .

Kemampuan osteoblas mesenkim untuk membentuk *woven bone* de novo di mana tulang sebelumnya tidak ada menunjukkan kapasitas sintetik yang kuat.⁽³⁷⁾ *Woven bone* memiliki memiliki efek penting pada pembentukan tulang secara keseluruhan dengan menyediakan *Scaffold*. Ada dua jenis sel osteoblastik yang mensintesis *woven bone* dan tulang pipih ^(37,42)

1. Osteoblas mesenkim, yang disebut sebagai *mesenchymal osteoblast* (MOBL) tersusun melingkar dalam kolagen yang tersusun acak untuk membentuk *woven bone*;
2. Osteoblas permukaan, disebut sebagai *surface osteoblast* (SOBL), tersusun secara linier pada permukaan *woven bone* (atau tulang lamellar yang berdekatan) untuk mensintesis tulang lamellar berserat paralel.

Tabel 1. Perbedaan histologis *woven bone* dan tulang lamellar⁽⁴²⁾

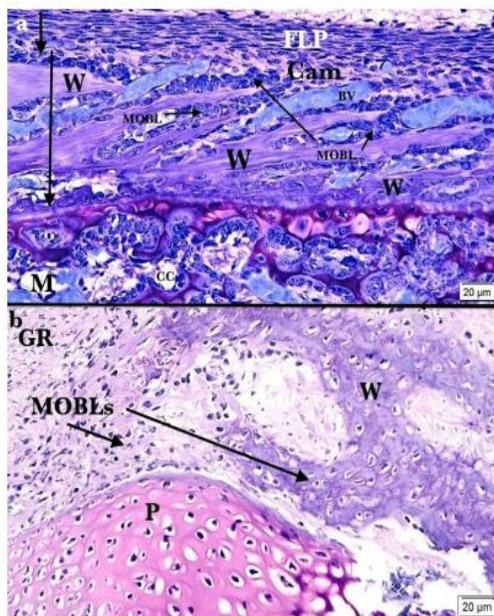
Sifat histologis	<i>Woven bone</i>	Tulang lamelar
Susunan matriks	serat kolagen yang tersusun secara acak	serat dalam susunan paralel
Transmisi cahaya terpolarisasi	bersifat isotropik ketika diperiksa dengan mikroskop cahaya terpolarisasi, tidak mentransmisikan cahaya terlepas dari bidang pengamatan	anisotropik, mentransmisikan cahaya yang sejajar dengan dua polariser paralel, karena serat tulang berada dalam susunan paralel.

Bentuk, jumlah dan posisi osteoblas/osteosit	berbentuk bulat hingga oval, terdapat dalam jumlah yang lebih besar daripada sel-sel tulang lamellar per satuan luas dan tertanam di dalam matriks kolagen yang mengelilinginya dalam susunan lingkaran 360°.	Osteoblas berjajar pada permukaan <i>woven bone</i> , membentuk tulang hanya pada permukaan yang ditutupinya, bersentuhan satu sama lain dan berkomunikasi melalui <i>gap junction</i> dan, umumnya, hanya setebal satu lapis sel. Osteosit tulang lamellar memanjang dan berbentuk elips, jumlah per satuan luas lebih sedikit daripada osteoblas <i>woven bone</i> dan sumbu panjangnya sejajar dengan lamella. Sel-sel <i>woven bone</i> hanya disebut sebagai osteosit ketika <i>woven bone</i> terbungkus oleh tulang lamellar.
Kepadatan dan orientasi vaskularisasi tulang	tanpa pola yang spesifik	sistem Havers (osteon) terbentuk secara melingkar di sekitar pembuluh intrakortikal longitudinal
Kecepatan dan posisi sintesis matriks	disintesis dengan cepat dan secara <i>de novo</i> di tempat yang tidak terdapat jaringan tulang	disintesis lebih lambat dan hanya pada <i>scaffold</i> yang telah ada sebelumnya

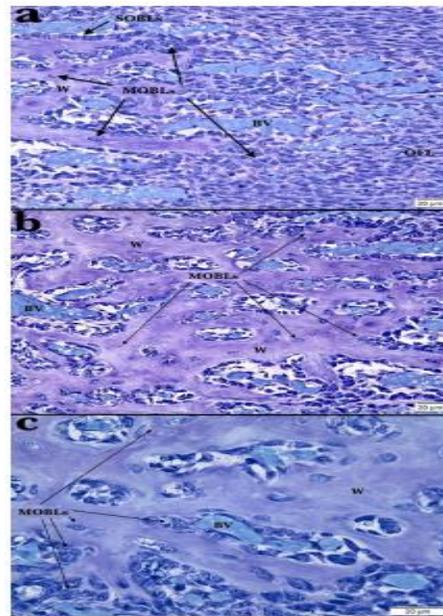
Terdapat empat tahapan pembentukan *woven bone*:⁽⁴²⁾

1. Tahap I: terdapat akumulasi sel pre-osteoblas padat yang sangat seluler secara *de novo* pada tempat yang tidak terdapat jaringan tulang. Sel pre-osteoblas ini berdifferensiasi dari sel mesenkim
2. Tahap II: Osteoblas mesenkim tersusun membentuk lingkaran dengan serat matriks yang terletak secara acak. Terdapat 3 jenis skenario;
 - a) luas sel lebih besar dari luas matriks,

- b) luas sel sama dengan luas matriks,
 - c) luas matriks lebih besar dari luas sel
3. Tahap III: Matriks dengan jumlah cukup bertindak sebagai *scaffold* tempat osteoblas permukaan mulai mensintesis tulang.
 4. Tahap IV: Terdapat penurunan jumlah *woven bone* dalam kompleks tulang. Pengurangan *woven bone* secara relatif terjadi karena peningkatan sintesis tulang lamelar dan absolut karena resorpsi oleh osteoklas. Pembentukan tulang lamellar bergantung pada tiga skenario pada tahap II:
 - a) *woven bone* lebih banyak dari pada tulang lamellar,
 - b) *woven bone* sama dengan tulang lamellar,
 - c) tulang lamellar lebih dari *woven bone*
 5. Tahap V: semua tulang yang terlihat merupakan tulang lamellar.



Gambar 3. Histologi menunjukkan daerah perkembangan tulang, periosteum, dan alur Ranvier, dan *woven bone* menonjol⁽⁴²⁾



Gambar 4. Histologi menunjukkan urutan perkembangan *woven bone* dalam periosteum embrionik⁽⁴²⁾

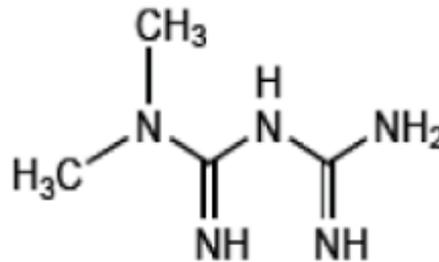
Pada penelitian hewan coba yang dilakukan Cardaropoli dkk (2003) pada anjing, soket pencabutan diisi oleh *woven bone* setelah 4 minggu dan setelah 2 bulan tulang telah diganti dengan tulang lamellar dan sumsum tulang.^(42,43) Studi lain dengan hewan coba tikus menunjukkan bahwa pada periode waktu 7 hari *woven bone* yang baru terbentuk dengan osteoblas yang baru berdiferensiasi serta matriks tulang yang sedang berkembang dengan proporsi osteosit yang tinggi muncul pada lapisan dinding soket dan meluas ke wilayah tengah soket dengan pola sentripetal.^(42,43)

Woven bone yang terbentuk berfungsi sebagai *scaffold* untuk sintesis tulang lamellar. *Woven bone* jarang terdapat sendirian dalam akumulasi besar; secara histologis terlihat selalu ditutupi oleh osteoblas permukaan (SOBL). *Woven bone* diresorpsi oleh osteoklas setelah perannya sebagai *scaffold* telah selesai.⁽⁴²⁾

2.5. Metformin

Metformin adalah obat yang paling banyak digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2 secara global. Di Australia, kira-kira dua pertiga pasien dengan diabetes tipe 2 diresepkan metformin, baik sendiri atau dikombinasikan dengan pil lain, atau dengan suntikan insulin. Di

samping diet dan olahraga, metformin dianggap sebagai obat pilihan pertama untuk memperbaiki kontrol glukosa pada diabetes tipe 2.⁽⁴⁴⁾



Gambar 5. Struktur Kimia Metformin

Menurut American Diabetes Association, “Diabetes adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kerusakan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya”. Resistensi insulin berkembang sebagai akibat dari penghancuran autoimun sel β pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin. Literatur menunjukkan bahwa penderita diabetes memiliki risiko besar terkena periodontitis.⁽⁴⁵⁾

Metformin (dimethyl biguanide) bertindak sebagai hipoglikemik dengan menurunkan produksi glukosa hati. Selain itu, ini dianggap sebagai agen hipoglikemik darah oral lini pertama untuk pengoxenograft bovine diabetes tipe 2. Telah terbukti bahwa obat antidiabetes seperti metformin memiliki efek menguntungkan pada jaringan tulang, mempengaruhi osteoblas, dan mengurangi risiko patah tulang pada pasien diabetes.

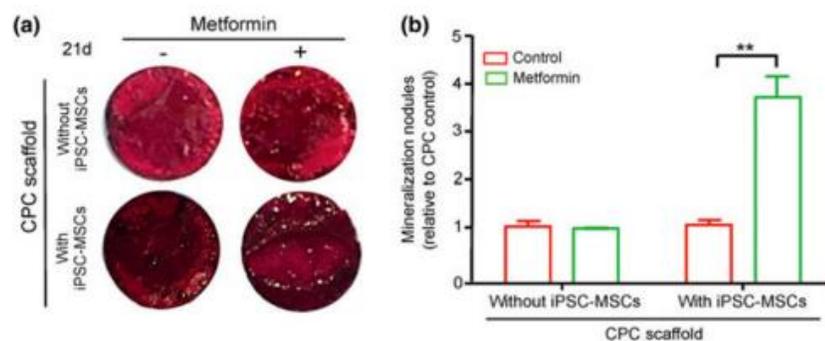
Tabel 2. Jenis, golongan, manfaat metformin

Jenis obat	Obat antidiabetes biguanid
Golongan	Obat resep
Manfaat	Menurunkan kadar gula darah yang tinggi pada pengidap diabetes tipe 2
Dikonsumsi oleh	Dewasa dan anak-anak berusia 10 tahun ke atas
Bentuk Obat	Tablet dan cairan yang diminum
Kategori kehamilan	Kategori B: Studi pada binatang percobaan tidak memperlihatkan adanya risiko terhadap janin, namun belum ada studi terkontrol pada wanita hamil

Dalam studi kasus-kontrol Denmark yang dilakukan untuk mengevaluasi hubungan antara penggunaan MF dan sulfonilurea, hasilnya menunjukkan penurunan risiko patah tulang; sedangkan penurunan risiko patah tulang yang terkait dengan penggunaan insulin tidak signifikan. Produksi osteoblas osteoprotegerin (OPG) dan aktivator reseptor ligan faktor kappa B nuklir (RANKL) keduanya diatur oleh metformin. Dengan menurunkan aktivitas osteoklas, rasio RANKL/OPG menstimulasi pertumbuhan tulang dan mencegah resorpsi tulang.^(46,47) Hasil terapi periodontal bedah dan nonbedah telah meningkat sebagai hasil penggunaan MF sebagai perawatan adjuvant. Araujo dkk. pada tahun 2017 menjelaskan keterlixenograft bovine Adenosine

monophosphate-activated protein kinase/nuclear factor- κ B (AMPK/NF- κ B p65) dan kelompok mobilitas tinggi (HMGB1) pada penyakit periodontitis, serta efek metformin pada stres oksidatif, peradangan, dan keropos tulang pada model tikus. Penggunaan aplikasi gel metformin topikal dengan konsentrasi berbeda (0,5-1%) untuk pengoxenograft bovine periodontitis telah dilaporkan dalam berbagai studi klinis.

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 pengoxenograft bovine 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 pengoxenograft bovine.^(77, 78)



Gambar 6. Metformin menginduksi pembentukan nodul mineralisasi yang mengandung kalsium pada *induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells* (iPSC-MSCs)⁽⁷⁶⁾

Tabel 3. Beberapa penelitian tentang dampak metformin pada kesehatan periodontal.

No	Penulis	Tahun	Judul	Metode	Kesimpulan
1	Pereira et al.	2018	Metformin Hydrochloride-Loaded PLGA Nanoparticle in Periodontal Disease Experimental Model Using Diabetic Rats	Tikus Diinduksi ligatur periodontitis kemudian dilakukan intervensi dengan pemberian PLGA yang memiliki kandungan metformin	PLGA yang mengandung metformin mengurangi peradangan terkait periodontitis pada tulang tikus diabetes.
2	Xu et al.	2021	Metformin-Loaded β -TCP/CTS/SBA-15 Composite Scaffolds Promote Alveolar Bone Regeneration in a Rat Model of Periodontitis	Tikus Diinduksi ligatur periodontitis diberikan bahan <i>Composite scaffold</i> yang mengandung metformin pada defek tulang alveolar	Metformin memiliki dampak positif pada tulang alveolar tikus periodontitis dengan membantu regenerasi tulang.
3	Araújo et al.	2017	Effects of Metformin on Inflammation, Oxidative Stress, and Bone Loss in a Rat Model of Periodontitis	Tikus Diinduksi periodontitis kemudian dilakukan intervensi dengan pemberian PLGA yang memiliki kandungan metformin	Metformin mengurangi peradangan, stres oksidatif, serta keropos tulang.
4	Patil et al.	2022	Efficacy of 1.5% metformin gel as an adjuvant to scaling, root	Sulcus Bleeding Index, Plak Index, ,Pocket probing, Clinical	Aplikasi lokal MF 1,5% meningkatkan hasil klinis

			planning, and curettage for the treatment of infrabony defects in chronic periodontitis patients	Attachment Level(CAL). 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 pengoxenograft bovine cacat infraboni (IBD) pada pasien periodontitis kronis.	pengoxenograft bovine tradisional (SRP) dan kuretase dan harus dipertimbangkan terutama sebagai tambahan untuk itu.
5	Kominato et al.	2022	Metformin Accelerates Wound Healing by Akt Phosphorylation of Gingival Fibroblasts in Insulin-resistant Prediabetes Mice	Tikus Diinduksi periodontitis, dan defect gingiva diberikan intervensi menggunakan metformin	Metformin membantu mempercepat prose penyembuhan luka pada <i>defect</i> gingiva yang tertunda prose penyembuhan karena resistensi insulin pradiabetes.
6	Malta et al.	2020	Impact of Hyperglycemia and Treatment with Metformin on Ligature-Induced Bone Loss,	Tikus Diinduksi periodontitis diberikan metformin oral	Metformin dapat memperbaiki pengaruh negative tulang pada tikus hiperglikemia.

			Bone Repair and Expression of Bone Metabolism Transcription Factors		
7	Bak et al.	2010	Effect of Metformin on Alveolar Bone in Ligature-induced Periodontitis in Rats	Tikus Diinduksi periodontitis diberikan metformin oral	Metformin dapat meningkatkan diferensiasi osteoblastik pada periodontitis, yang dapat memberikan dampak yang menguntungkan pada tulang alveolar