

***LITERATUR REVIEW***

**PERAWATAN ENDODONTIK REGENERATIF PADA GIGI**

**IMATUR**

**SKRIPSI**



**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat untuk  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi**

**CHATARINA RANNU ALLOLINGGI**

**J011171523**

**DEPARTEMEN KONSERVASI GIGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**



*LITERATUR REVIEW*

**PERAWATAN ENDODONTIK REGENERATIF PADA GIGI IMATUR**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin**

**Sebagai Salah Satu Syarat**

**untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi**

**CHATARINA RANNU ALLOLINGGI**

**J011171523**

**DEPARTEMEN KONSERVASI GIGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**



**HALAMAN PENGESAHAN**

Judul : Perawatan Endodontik Regeneratif pada Gigi Imatur

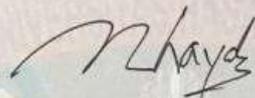
Oleh : Chatarina Rannu Allosinggi / J011 17 1523

Telah Diperiksa dan Disahkan

Pada Tanggal 2 Oktober 2020

Oleh:

Pembimbing



drg. Nurhavaty Natsir, Ph.D., Sp.KG(K)

NIP. 19640518 199103 2 001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin



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

NIP. 19730702 200112 1 001



## SURAT PERNYATAAN

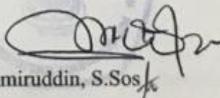
Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum di bawah ini :

Nama : Chatarina Rannu Allosinggi  
NIM : J011 17 1523  
Judul : Perawatan Endodontik Regeneratif pada Gigi Imatur  
(Literatur Review)

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 2 Oktober 2020

Koordinator Perpustakaan FKG-UH



Amiruddin, S.Sos.k

NIP. 19661121 199201 1 003



## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa oleh karena berkat, tuntunan, kekuatan serta kasih dan rahmat-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul ”**Perawatan Endodontik Regeneratif pada Gigi Imatur**”. Penyusun menyadari sepenuhnya kesederhanaan dari segi bahasa terlebih pada pembahasan materi ini.

Semoga dengan terselesaikannya literature review ini dapat memberikan manfaat kepada kita semua, dan penulis sangat mengharapkan adanya kritik dan saran dari pembaca untuk dijadikan sebagai bahan perbaikan kedepannya.

Dengan penuh kerendahan hati, penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak sehingga penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Orang tua tercinta **Ir. Dominicus Ony Allolinggi** dan **drg. Juniati Bandaso**, serta kedua saudara **Theresia Ratte Allolinggi** dan **Veronika Marampa Allolinggi** atas segala doa, dukungan, nasihat, motivasi serta perhatian yang sangat besar dan berharga yang telah diberikan kepada penulis hingga saat ini.
2. **drg. Nurhayaty Natsir, Ph.D., Sp.KG(K)** selaku pembimbing skripsi yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan bimbingan, saran, dan motivasi kepada penulis selama penyusunan skripsi.
3. **drg, Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)** selaku Dekan

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

**drg. Fuad Husain Akbar, M.Kes, Ph.D** selaku penasehat akademik yang

selalu memberi motivasi dan dukungan selama perkuliahan.



5. **Segenap Dosen/Staf Pengajar dan Staf Pegawai Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin** yang telah memberikan ilmu dengan tulus dan sabar kepada penulis sehingga bisa sampai pada tahap sekarang ini.
6. Teman-teman seperjuangan literature review bagian konservasi gigi (**UBI Jenisa, Gele, dan Indang**) yang telah banyak mendukung dan membantu dalam penyelesaian literature ini.
7. Teman-teman seperjuangan **Bea, Anita, Kezia, Reni, Mega, Michelle, Yosi, Kak Yuri, Aurel, Nia, Ilen, Dion, Rafly, Arya, Melati, Uni, Agum, Hujar dan Yandra** yang selalu mendampingi dan memberi semangat selama proses penyelesaian literatur review ini.
8. Teman-teman **Obturasi 2017** yang selalu mendukung dalam penyelesaian literatur review.
9. **Korps Asisten Oral Biology** yang selalu memberi masukan-masukan dan motivasi dalam penyelesaian literature review ini.
10. Dan pihak-pihak lainnya yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga Tuhan memberkati kita semua dan membalas kebaikan lebih dari hanya sekedar ucapan terima kasih dari penulis. Mohon maaf atas segala kesalahan yang disengaja maupun tidak disengaja dalam rangkaian pembuatan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu kedokteran gigi kedepannya.

Makassar, 2 Oktober 2020

Penulis



## ABSTRAK

### PERAWATAN ENDODONTIK REGENERATIF PADA GIGI IMATUR

*(Literature Review)*

Chatarina Rannu Allolinggi

Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

**Latar belakang:** Kematian pulpa akibat karies atau trauma dapat menyebabkan berhentinya pertumbuhan akar yang menghasilkan saluran akar yang tipis dan apikal yang lebar. Kondisi tersebut akan menyulitkan dilakukannya perawatan endodontik konvensional. Perawatan apeksifikasi dengan menggunakan  $\text{Ca(OH)}_2$  dan MTA merupakan salah satu pilihan perawatan untuk gigi imatur dan terbukti berhasil menutup apikal gigi tetapi tidak membantu pertumbuhan akar dan tidak mengembalikan vitalitas dari pulpa. Oleh karena itu sebuah alternatif perawatan yaitu *Regenerative Endodontic Treatment (RET)* telah diperkenalkan untuk perawatan gigi imatur. Secara klinis prosedur ini menggunakan material biologis untuk meregenerasi jaringan, mengembalikan vitalitas, dan membantu melanjutkan proses pembentukan akar. **Tujuan:** Menjelaskan perkembangan terbaru perawatan pada gigi imatur dengan endodontik regeneratif. **Metode:** *Literature review*. **Hasil:** *RET* mampu membantu melanjutkan pertumbuhan akar, penyembuhan lesi dan mengembalikan vitalitas pulpa pada gigi imatur. Keberhasilan *RET* dipengaruhi oleh diameter apikal dan disinfeksi serta pemilihan *scaffold*. Terdapat tiga metode *RET* yaitu revaskularisasi apikal, transplantasi sel dan *chemotaxis-induced cell homing*. **Kesimpulan:** Perawatan endodontik regeneratif pada gigi imatur memiliki keuntungan mampu memberikan pertumbuhan akar, penutupan apikal dan penyembuhan lesi. Revaskularisasi apikal merupakan perawatan yang disarankan untuk gigi imatur karena prosedur klinik yang mudah dan biaya perawatan yang lebih efisien.

**Kata kunci:** Endodontik regeneratif, gigi imatur, revaskularisasi apikal.



## ABSTRACT

### REGENERATIVE ENDODONTIC TREATMENT IN IMMATURE TEETH

*(Literature Review)*

Chatarina Rannu Allolinggi

Undergraduate Student of Faculty of Dentistry Hasanuddin University

**Background:** Pulp death due to caries or trauma can lead to a halt in root growth resulting in thin root canals and wide apical. The condition will make it difficult for conventional endodontic treatments to be carried out. Apexification treatment using Ca(OH)<sub>2</sub> and MTA is one of the treatment options for immature teeth and is proven to successfully close the tooth apical but does not help root growth and does not restore vitality of the pulp. Therefore an alternative treatment namely Regenerative Endodontic Treatment (RET) has been introduced for immature dental care. Clinically this procedure uses biological material to regenerate tissue, restore pulp vitality, and help continue the root formation process. **Objective:** Explains the latest development of treatments on immature teeth with regenerative endodontics. **Method:** Literature review. **Result:** RET is able to help continue root growth, healing lesions and restoring the vitality of the pulp in the tooth of the tooth. The success of the RET is influenced by apical diameter and disinfection as well as scaffold selection. There are three RET methods: apical revascularization, cell transplantation and chemotaxis-induced cell homing. **Conclusion:** Regenerative endodontic treatment of immature teeth has the advantage of being able to provide root growth, apical closure and lesion healing. Apical revascularization is a recommended treatment for immature teeth due to easy clinical procedures and more efficient treatment costs.

**Keywords:** Regenerative endodontics, immature teeth, apical revascularization.



## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
SURAT PERNYATAAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
ABSTRAK.....	vi
DAFTAR ISI .....	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan Penulisan .....	2
1.3 Manfaat Penulisan .....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	1
2.1 Endodontik Regeneratif.....	1
2.2. Indikasi dan Kontraindikasi.....	1
2.3 Komponen Endodontik Regeneratif .....	6
2.3.1. Disinfeksi.....	6
2.3.2 <i>Stem cell</i> .....	8
2.3.3 <i>Scaffold</i> .....	10
2.3.4 <i>Growth Factor</i> .....	13
2.4 Teknik Perawatan Endodontik Regeneratif.....	13
2.4.1 Transplantasi sel .....	14
2.4.2 <i>Chemotaxis-induced cell homing</i> .....	15
2.4.3 Revaskularisasi Apikal .....	16
BAB III PEMBAHASAN .....	18
BAB IV KESIMPULAN .....	22
BAB V DAFTAR PUSTAKA.....	26



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kematian pulpa akibat karies atau trauma dapat menyebabkan berhentinya pertumbuhan akar yang menghasilkan saluran akar yang tipis dan apikal yang lebar. Kondisi tersebut akan menyulitkan pada saat akan dilakukan perawatan endodontik terutama pada preparasi saluran akar dan obturasi. Hal ini menjadi tantangan bagi dokter gigi dalam melakukan perawatan endodontik pada gigi imatur.<sup>1</sup>

Perawatan apeksifikasi merupakan salah satu pilihan perawatan untuk gigi imatur.<sup>2</sup> Apeksifikasi menggunakan bahan kalsium hidroksida ( $\text{Ca(OH)}_2$ ) terbukti berhasil menutup apikal pada gigi imatur.<sup>3</sup> Akan tetapi penggunaan bahan ini memiliki banyak kekurangan seperti membutuhkan waktu perawatan yang panjang dan tidak memiliki kemampuan untuk melanjutkan pertumbuhan akar. Selain itu penggunaan  $\text{Ca(OH)}_2$  dalam jangka waktu yang lama dapat mengakibatkan pelemahan dan kerapuhan pada dentin.<sup>3</sup>

Untuk mengatasi kekurangan bahan kalsium hidroksida  $\text{Ca(OH)}_2$ , peneliti-peneliti sebelumnya telah mengembangkan alternatif perawatan dengan menggunakan bahan *mineral trioxide aggregate* (MTA).<sup>2</sup> Bahan ini mampu membuat penutupan apikal yang lebih baik daripada  $\text{Ca(OH)}_2$ , dan memiliki kemampuan untuk menyembuhkan periodontitis apikalis.<sup>1</sup> Namun, kesulitan dalam memanipulasi bahan, dan biaya yang tidak murah membuat penggunaan bahan ini jarang digunakan.<sup>1-2</sup>

Perawatan apeksifikasi dengan menggunakan  $\text{Ca(OH)}_2$  dan MTA terbukti berhasil menutup apikal gigi tetapi tidak membantu pertumbuhan akar dan tidak mengembalikan vitalitas dari pulpa.<sup>4</sup> Oleh karena itu sebuah alternatif perawatan berbasis biologi yaitu perawatan *Regenerative Endodontic Treatment (RET)* telah diperkenalkan untuk perawatan gigi imatur.<sup>3</sup> Secara klinis prosedur ini

akan material biologis untuk meregenerasi jaringan, mengembalikan dan membantu melanjutkan proses pembentukan akar.<sup>5</sup>

Perawatan endodontik regeneratif pada gigi imatur dapat dilakukan melalui strategi yaitu, transplantasi sel, *chemotaxis-induced cell homing* dan



revaskularisasi apikal. Akan tetapi penggunaan perawatan endodontik regeneratif masih jarang dilakukan secara klinis karena kesulitan dalam memprediksi hasil perawatan serta protokol perawatan yang optimal masih dalam tahap perkembangan.<sup>5</sup> Oleh karena itu penulis berharap dapat memberikan informasi terkait penggunaan perawatan endodontik regeneratif pada gigi imatur yang dapat berguna dimasa yang akan datang.

## **1.2 Tujuan Penulisan**

Adapun tujuan dari kajian literatur ini adalah untuk menjelaskan perkembangan terbaru perawatan pada gigi imatur dengan endodontik regeneratif.

## **1.3 Manfaat Penulisan**

Adapun manfaat dari penulisan kajian literatur ini adalah memberikan informasi mengenai perkembangan terbaru perawatan endodontik regeneratif pada gigi imatur.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Endodontik Regeneratif

*The American Association of Endodontists (AAE)* mendefinisikan *Endodontic Regenerative Treatment (RET)* sebagai prosedur yang dirancang berdasarkan prinsip biologi yang secara fisiologis memiliki tujuan untuk mengganti struktur gigi yang mengalami kerusakan, termasuk dentin dan struktur akar, begitu juga sel-sel yang terdapat pada jaringan pulpa. Tujuan utama dari endodontik regeneratif adalah untuk mengeliminasi gejala dan terjadinya perbaikan pada tulang sedangkan tujuan lainnya yaitu meningkatnya ketebalan dan panjang akar, serta mengembalikan respon vitalitas pulpa.<sup>6</sup>

Pertimbangan klinis dalam prosedur endodontik adalah disinfeksi sistem saluran akar, pelibatan *scaffold*, dan restorasi koronal yang adekuat untuk menghindari infeksi kembali.<sup>6</sup> Prosedur ini berdasar kepada prinsip rekayasa jaringan yang terdiri oleh tiga elemen yaitu *stem cell*, *scaffold* dan *growth factor*. Ketiga elemen ini harus diikuti oleh disinfeksi saluran akar. Eliminasi bakteri dari saluran akar sangat dibutuhkan untuk mendapatkan penyembuhan pada pulpa dan jaringan periapikal.<sup>7</sup>

#### 2.2. Indikasi dan Kontraindikasi

##### 2.2.1 Indikasi

Berdasarkan "*Clinical Considerations for a Regenerative Procedure*" yang dikeluarkan oleh AAE, perawatan endodontik regeneratif direkomendasikan untuk gigi dengan pulpa nekrotik dengan apikal terbuka. Perawatan endodontik regeneratif diindikasikan berdasarkan klasifikasi perkembangan akar menurut Cvek yaitu:

Tahapan pertumbuhan akar pertama (Gambar 1.a) dimana pertumbuhan akar kurang dari 1/2 dengan apeks terbuka.

Tahapan pertumbuhan akar kedua (Gambar 1.b) dimana pertumbuhan akar telah mencapai 1 / 2 panjang akar dengan apeks terbuka

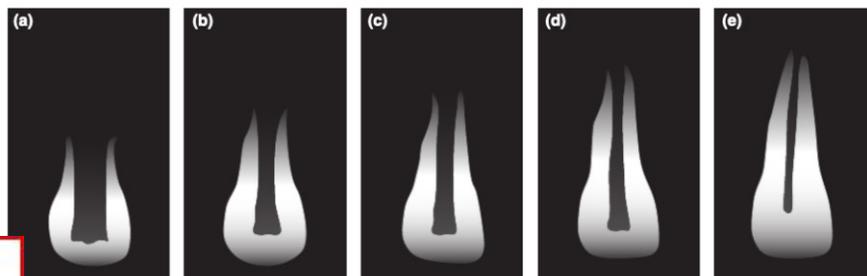


- Tahapan pertumbuhan ketiga (Gambar 1.c) dimana 2/3 dari pengembangan akar telah tercapai dan apeks terbuka. Pada tahapan ini gigi memiliki akar yang pendek, dinding saluran akar tipis, dan apeks terbuka lebar.
- Tahapan perkembangan keempat (Gambar 1.d) memiliki kondisi akar yang pertumbuhannya hampir sempurna. Oleh karena itu pada tahap perkembangan ini baik perawatan endodontik regeneratif maupun apeksifikasi dengan MTA dapat diberikan.

Diameter apikal yang disarankan dalam perawatan ini adalah 0,5-1,0 mm. Ukuran ini didukung oleh banyak penelitian yang menyebutkan bahwa sel dapat memasuki saluran akar dengan mudah karena umumnya ukuran sel manusia berkisar 10 hingga 100 mikron. Sedangkan usia yang disarankan untuk perawatan ini adalah 9 hingga 18 tahun.<sup>8</sup>

### 2.2.2 Kontraindikasi

- Perawatan endodontik regeneratif tidak disarankan pada gigi imatur dengan nekrosis pulpa yang membutuhkan restorasi pasak sebagai restorasi koronalnya.
- Pasien tidak mampu menjalani perawatan dalam jangka waktu yang panjang.
- Tidak disarankan perawatan endodontik regeneratif pada gigi anterior. Hal ini diakibatkan oleh tingginya risiko terjadinya perubahan warna akibat bahan medikasi.
- Anak dibawah 8 tahun, karena penggunaan bahan medikasi terutama minosiklin dapat menginduksi terjadinya diskolorisasi, reduksi pertumbuhan tulang dan *amelogenesis imperfecta*.<sup>3,7</sup>



Gambar 1. Klasifikasi pengembangan akar berdasarkan Cvek (1992)



Sumber : ( Kim SG, Malek M, Sigurdsson A, Lin LM, Kahler B. Regenerative Endodontics: A comprehensive review. International Endodontic Journal 2018;51:1367-81)

## 2.3 Komponen Endodontik Regeneratif

### 2.3.1. Disinfeksi

Berbagai tantangan dijumpai dalam perawatan endodontik regeneratif terutama pada gigi imatur dengan apikal terbuka. Adapun tantangan-tantangan tersebut adalah instrumen mekanik yang sulit digunakan karena bentuk anatomi dari gigi imatur, tidak adanya batas apikal yang menyulitkan penggunaan bahan pengisi tradisional, dan dinding saluran akar yang tipis sehingga mudah mengalami fraktur. Oleh karena itu disinfeksi saluran akar sangat bergantung kepada bahan irigasi dan medikamen intracanal.<sup>9</sup>

Terdapat bukti yang kuat bahwa bahan disinfeksi yang digunakan mempengaruhi viabilitas dan potensi diferensiasi dari *stem cell* dan mempengaruhi keberadaan *growth faktor* dan mengubah properti *scaffold*. Oleh karena itu, penggunaan bahan disinfeksi yang biokompatibel terhadap *stem cell* merupakan hal yang menjamin keberhasilan dalam perawatan endodontik regeneratif.<sup>10</sup>

#### 2.3.1.1 Bahan Irigasi

Perawatan endodontik pada gigi imatur sangat bergantung terhadap debridemen kimiawi, hal ini disebabkan oleh dinding saluran akar yang tipis dan apikal terbuka yang menyulitkan debridemen mekanik.<sup>4 = 11,7=6</sup>

- Sodium hipoklorit (NaOCl) : Merupakan bahan irigasi yang paling banyak digunakan dalam perawatan endodontik. Protokol perawatan endodontik regeneratif yang dikeluarkan oleh AAE menggunakan NaOCl 1.5% sebanyak 20 ml sebagai debridemen kimiawi yang diikuti oleh penempatan medikamen yang dapat berupa DAP, TAP atau Ca(OH)<sub>2</sub>.<sup>11</sup> Bahan irigasi ini memiliki beberapa karakteristik yang diinginkan termasuk: 1) kemanjuran bakterisida yang sangat baik. 2) kapasitas disolusi jaringan dan 3) pelumasan yang efektif untuk instrumen endodontik.<sup>12</sup>



- Asam etilenadiamina-tetraasetat (EDTA) : merupakan bahan yang digunakan untuk menghilangkan *smear layer* dalam perawatan endodontik. Dalam perawatan endodontik regeneratif EDTA digunakan karena menyebabkan pengeluaran *growth factor* dari matriks dentin. Hal ini disebabkan karena EDTA berperan dalam demineralisasi dentin dan mengekspos matriks dentin untuk melepaskan *growth factor*.<sup>6</sup>

Prosedur klinis yang dikeluarkan oleh AAE merekomendasikan penggunaan 1.5% NaOCl yang diikuti oleh 17% EDTA untuk perawatan endodontik regeneratif. Kombinasi ini dianjurkan karena adanya sifat merusak dari NaOCl. Dengan penambahan EDTA dapat diperoleh peningkatan kemampuan hidup SCAP. Penggunaan NaOCl sebelum EDTA akan mengurangi transformasi *growth factor* (TGF) - $\beta$ 1 secara signifikan.<sup>13</sup>

### 2.3.1.2 Medikamen Intrakanal

- *Triple Antibiotic Paste* (TAP) : Agen antimroba pertama kali yang digunakan dalam endodontik regeneratif adalah *Triple Antibiotic Paste* (TAP). Penelitian yang dilakukan oleh Windley *et al*, telah menunjukkan bahwa TAP mampu menghilangkan 75% dari jumlah total patogen. Meskipun TAP telah digunakan secara luas namun, campuran tiga jenis antibiotik ini dapat menodai gigi, memicu perubahan warna yang kuat dan masalah estetika. Hal ini merupakan konsekuensi penggunaan minosiklin. Untuk menghindari masalah ini penggunaan minosiklin telah diganti dengan amoxicillin / asam klavulanat, clarithromycin / Fosfomycin, dan cefaclor.<sup>4</sup>
- *Double Antibiotic Paste* (DAP) : Pasta antibiotik yang merupakan campuran ciprofloxacin dan metronidazole. Meskipun tidak mengandung minosiklin, kemampuan untuk mengeliminasi bakteri DAP kurang optimal dibandingkan TAP.<sup>4</sup>

*3D Antibiotic* : Merupakan antibiotik yang mengandung nanofiber yang berfungsi sebagai badan 3D yang akan dimasukkan kedalam saluran akar. Pemberian antibiotik dalam konsentrasi yang rendah dan proses



pelepasan obat yang lambat akan mengatasi infeksi dan dengan demikian menciptakan keadaan yang bebas bakteri.<sup>4</sup>

- Kalsium Hidroksida : Memiliki kemampuan antimikroba yang baik, karena memiliki pH yang tinggi dan menciptakan lingkungan dimana sebagian besar bakteri sulit bertahan hidup.<sup>4,6</sup>

### 2.3.2 *Stem cell*

Stem cell didefinisikan sebagai sel yang memiliki kemampuan untuk terus membelah dan memproduksi sel progenitor yang akan berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel dan jaringan. Semua jaringan berasal dari *stem cell*. Secara umum *stem cell* dibedakan menjadi *stem cell* embrionik dan dewasa (*postnatal*). Sel-sel ini memiliki potensi berbeda untuk berkembang menjadi berbagai sel.<sup>14</sup>

*Stem cell* embrionik diambil dari embrio pada fase blastosit (5-7 hari setelah pembuahan) sedangkan *postnatal stem cell* terdapat pada seluruh jaringan tubuh manusia. *Stem cell* ini bertanggung jawab untuk pembaruan jaringan normal serta untuk regenerasi dan penyembuhan setelah cedera. Penggunaan *postnatal stem cell* dalam praktik kedokteran lebih dikembangkan dibandingkan *stem cell* embrionik karena tidak memiliki komplikasi etik dan lebih mudah dikontrol.<sup>14</sup>

Salah satu bagian dari *postnatal stem cell* adalah *stem cell* mesenkimal (MSC). *Stem cell* ini dapat ditemukan pada stroma sum-sum tulang belakang, periosteum, lemak, dan kulit. Sel ini bersifat *multipotent* yang dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel tulang, otot, ligamen, tendon, lemak dan jaringan gigi. *Stem cell* gigi (DSC) mudah untuk diperoleh dan memiliki potensi diferensiasi yang besar. Adapun beberapa DSC yang telah berhasil ditemukan adalah :<sup>14-16</sup>

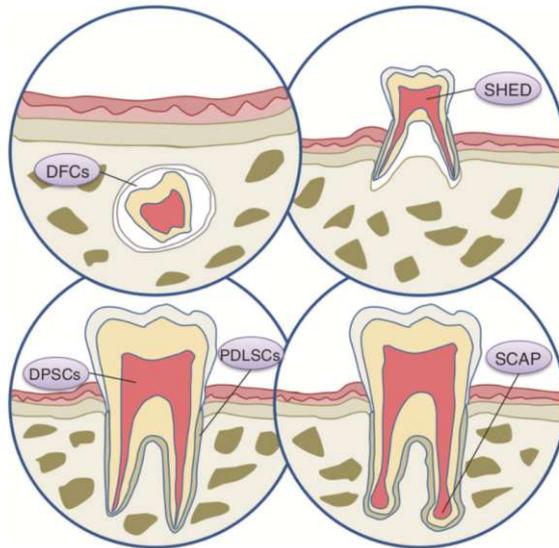
1. *Dental Pulp Stem cells* (DPSC) : pertama kali diisolasi dari molar ketiga manusia oleh Gronthos *et al*. Pada ruang pulpa, DPSC tidak aktif, menjadi aktif setelah cedera. Ketika cedera dentin terjadi, sel-sel ini bermigrasi ke daerah yang rusak, berkembang biak dan mampu berdiferensiasi menjadi sel-sel yang menyerupai osteoblas untuk



membentuk dentin reparatif. Secara *in vitro*, sel-sel ini memiliki kapasitas untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas, adiposit, chondroblast, odontoblas, otot sel, sel saraf, sel endotel, hepatosit, dan melanosit.<sup>14-16</sup>

2. *Stem cell from Apical Papilla* (SCAP) : *Stem cell* yang dipertimbangkan dalam regenerasi pada gigi imatur. Sel ini merupakan MSC yang terdapat sekitar papilla apikal pada akar gigi imatur.<sup>10</sup> SCAPs berdiferensiasi menjadi osteoblas, adiposit, dan odontoblas secara *in vitro*, tetapi potensi diferensiasi kondrogenik belum ditunjukkan. Ketika dikaitkan dengan *scaffold* hidroksiapatit dan ditanamkan pada tikus yang mengalami *immunocompromised*, pembentukan jaringan mineral (seperti tulang dan gigi) ditemukan. Selain itu, sel-sel ini memiliki potensi proliferasi dan mineralisasi yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan DPSCs.<sup>14-16</sup>
3. *Stem cell from Human Exfoliated Deciduous Teeth* (SHED) : Pada tahun 2003, Miura . mengisolasi populasi MSC dari jaringan pulpa mahkota gigi sulung yang akan tanggal berbeda dari DPSC dan menamakannya SHED. Sel ini mampu berdiferensiasi menjadi adiposit, kondroblas, osteoblas, odontoblas, dan sel-sel otot secara *in vitro*.<sup>14-16</sup>
4. *Periodontal Ligament Stem cells* (PDLSC) : pertama kali diisolasi oleh Seo *et al* dari molar ketiga manusia yang telah diekstraksi. PDLSC menunjukkan kapasitas pembaruan diri dan mengekspresikan penanda permukaan sel yang mirip dengan MSC yang berasal dari sumsum tulang. Mereka mampu berdiferensiasi terhadap osteoblas, odontoblas, adiposit, sel saraf, sementoblas, dan kondroblas secara *in vitro*.<sup>14-16</sup>
5. *Dental Follicle Stem cells* (DFSC) : Folikel gigi adalah jaringan ikat longgar yang mengelilingi mahkota gigi yang tidak erupsi. DFSC pertama kali diperoleh dari molar ketiga manusia oleh Yao *et al*, yang menunjukkan sifat pembaharuan diri, potensi klonogenik dan diferensiasi osteogenik.<sup>14-16</sup>





Gambar 2. Populasi *stem cell* didapatkan dari berbagai jaringan pada gigi.

Sumber : ( Zheng et al, Stem cell-based bone and dental regeneration: a view of microenvironmental modulation. International Journal of Oral Science 2019;11:23 )

### 2.3.3 Scaffold

*Scaffold* adalah rangka fisik yang berfungsi untuk menciptakan spasial lokasi sel yang tepat dan mengatur diferensiasi, proliferasi, atau metabolisme sel serta membantu pertukaran nutrisi dan gas. Molekul-molekul matriks ekstrasel dikenal dapat mengendalikan diferensiasi *stem cell*, dan *scaffold* yang tepat akan berikatan secara selektif dan melokalisasi sel-sel, yang mengandung *growth factor*, dan mengalami biodegradasi seiring waktu.<sup>17</sup>

#### 2.4.2.1 Jenis-jenis *scaffold*

*Scaffold* digolongkan dalam 2 jenis yaitu alami dan sintetis.. Jenis-jenis *scaffold* alami adalah : <sup>16</sup>

1. *Platelet-rich plasma* (PRP) : PRP merupakan sumber *growth factor* yang dapat membentuk fibrin untuk menstimulasi penyembuhan jaringan lunak. *Growth factor* yang terdapat pada PRP seperti PDGF, TGF- $\beta$ , *insulin growth factor*, VEGF, *epidermal growth factor* dan *epithelial cell growth factor*. Kerugian dalam penggunaan PRP adalah



penggunaan secara klinis membutuhkan alat khusus dan reagen untuk mempersiapkan PRP yang otomatis meningkatkan biaya perawatan, Untuk meningkatkan sifat fisiknya, PRP dapat dikombinasikan dengan kolagen untuk membuatnya lebih padat dan mengatur kecepatan degradasinya.<sup>16</sup>

2. *Platelet-rich fibrin* (PRF) : merupakan rangka fibrin yang mengantung platelet sitokin dan *growth factor*, yang berperan sebagai *scaffold* yang biodegradabel. Secara klinis PRF lebih efisien jika dibandingkan dengan PRP. Kerugian dari penggunaan PRF adalah volume produk yang terbatas karena disintesis langsung dari hidrogel darah. <sup>4</sup>
3. Kolagen : merupakan protein fibrous yang paling banyak di matriks ekstraselular. Kolagen memberikan gaya hydro, mengatur adhesi sel dan mendukung kemotaksi dan migrasi sel. Kekurangan dari kolagen adalah cepatnya degradasi mengakibatkan menyusutnya struktur *scaffold*.<sup>16</sup>
4. *Collagen-glycosaminoglycan* (CG) : dalam perawatan regeneratif *scaffold* ini telah digunakan terutama untuk kulit, saraf perifer, tulang dan kartilago. Komponen CG terbentuk dari suspensi kolagen yang dibekukan dan dikeringkan serta *glycosaminoglycans* (GAGs) Kombinasi ini menghasilkan material berpori seperti *sponge*. Asam hyaluronik (HA) merupakan salah satu GAGs yang memegang peran penting dalam mempertahankan morfologi dan menahan *pro-inflammatory citokines* dari makrofag. Kekurangan dari bahan ini adalah tingginya tingkat kelarutan dalam air yang membuat cepatnya didegradasi oleh enzim seperti enzim hyaluronidase. Oleh karena itu HA tidak memiliki integritas mekanik dalam lingkungan berair.<sup>16</sup>
5. Kitosan : Kitosan dibentuk oleh deasetilasi kitin dan merupakan polisakarida biokompatibel. Kitin merupakan kopolimer yang tersusun dari *N-acetyl-glucosamine* dan *N-glucosamine subunits*, yang merupakan komponen utama dari dinding sel pada fungi dan *eksoskeleton krustasea* seperti kepiting atau udang. Kitosan



merupakan produk non-toksin, yang dapat diserap dan bersifat antibakteri. Kitosan dapat membentuk struktur gel dan merangsang aktivitas *fosfatase alkali hydrogel*, fibroblast dan proliferasi sel pulpa. Kekurangan dari produk ini adalah kesulitan dalam mengendalikan ukuran pori-pori hidrogel serta modifikasi kimia kitosan.<sup>16</sup>

6. *Silk fibroin* (SF) : Merupakan material biomekanis yang menjanjikan. Kekuatan mekanik, biokompatibilitas dan laju degradasinya yang lambat memungkinkan pengantiannya secara bertahap dengan jaringan yang baru terbentuk. Hal ini menunjukkan SF memiliki potensial untuk meregenerasi jaringan keras.<sup>16</sup>
7. Alginat : merupakan polisakarida natural, biokompatibel dan tidak beracun. Kemampuan mekaniknya dapat ditingkatkan dengan meningkatkan kandungan kalsium dan *cross-linking* densitas. Hidrogel alginat dan *arginine-glycine- aspartic acid* (RGD) akan menstimulasi adhesi, proliferasi dan diferensiasi sel. Kerugian dari alginat adalah kekakuan mekaniknya yang rendah. <sup>16</sup>

Jenis-jenis *scaffold* sintetik adalah :

1. Polimer : banyak polimer sintetik seperti asam *polylactic* (PLA), asam *poly-l-lactic* (PLLA), asam *polyglycolic* (PGA), PLGA and *poly-epsilon-caprolactone* (PCL) telah digunakan sebagai material untuk regenerasi pulpa. Kerugian utama dalam penggunaan polimer ini adalah laju degradasi yang lebih panjang daripada *scaffold* alami lainnya.<sup>16</sup>
2. Biokeramik : telah digunakan untuk penyembuhan kerusakan pada tulang. Memiliki sifat biokompatibilitas, imunogenisitas rendah, osteokonduktivitas, dapat mempersatukan tulang dan memiliki kesamaan kimia dengan jaringan termineralisasi. Kerugiannya adalah laju degradasi yang lambat, yang membatasi penggunaannya sebagai *scaffold* untuk tujuan regenerasi jaringan.<sup>16</sup>
3. *Non-rigid/Soft Biomaterials*; Synthetic Extracellular Matrix (ECM) : contoh ECM sintetik adalah hidrogel, yang menghadirkan jaringan tiga dimensi (3D), dibangun dengan homopolimer hidrofilik atau



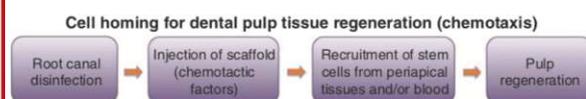
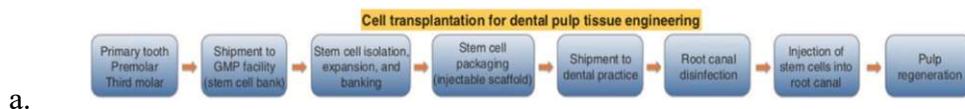
kopolimer yang saling berhubungan untuk membentuk matriks polimer yang tidak larut. Hidrogel mampu menyerap sejumlah besar air atau cairan biologis. Hidrogel dapat berubah bentuk dari sol ke gel, yang membuatnya memungkinkan untuk diinjeksikan dan memberikan kemudahan untuk dimasukkan ke dalam ruang yang sempit dan sulit dijangkau. Kerugian utama dari penggunaan ECM adalah kekuatan mekaniknya yang rendah.<sup>16</sup>

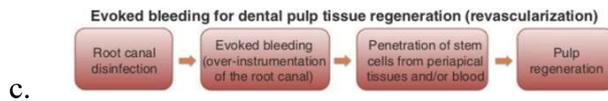
### 2.3.4 Growth Factor

*Growth factor* merupakan protein yang berikatan dengan reseptor pada sel dan merangsang proliferasi dan atau diferensiasi seluler. Saat ini, ada berbagai macam *growth factor* dengan fungsi tertentu yang dapat digunakan sebagai bagian *stem cell* dan terapi rekayasa jaringan. Penggunaan *growth factor* bertujuan untuk mengendalikan aktivitas *stem cell*, misalnya dengan meningkatkan kecepatan proliferasi, yang menyebabkan diferensiasi sel-sel menjadi tipe jaringan lainnya, atau memediasi *stem cell* untuk mensintesis dan mensekresi matriks yang termineralisasi.<sup>16</sup>

## 2.4 Teknik Perawatan Endodontik Regeneratif

Teknik endodontik regeneratif berkembang menjadi tiga strategi yaitu, transplantasi sel, *chemotaxis-induced cell homing* dan revaskularisasi apikal.<sup>4</sup>





Gambar 3. Strategi pendekatan regeneratif pada perawatan endodontik. (a) transplantasi sel, (b) *chemotaxis-induced cell homing*, (c) revaskularisasi.

Sumber: ( Duncan HF, Cooper PR, In Ed. Clinical approaches in endodontic regeneration current and emerging therapeutic perspectives. Switzerland: Springer; 2019)

### 2.4.1 Transplantasi sel

Metode paling sederhana untuk memasukan sel yang memiliki potensi regeneratif adalah dengan meninjeksikan *postnatal stem cell* kedalam saluran akar yang telah didisinfeksi. *Postnatal stem cell* didapatkan dari beberapa jaringan seperti kulit, mukosa bukal, lemak dan tulang. Pendekatan yang mungkin dilakukan adalah dengan menggunakan *stem cell* pulpa yang berasal dari (1) sel-sel pasien (sendiri) yang telah diambil dari sel-sel induk tali pusat yang telah disimpan secara kriogenik sejak lahir, (2) *stem cell* pulpa alogenik yang bebas penyakit dan patogen, atau (3) *stem cell* pulpa (binatang) yang telah dikembangkan di laboratorium.<sup>14</sup>

Penggunaan *stem cell* autologus sangat disarankan karena memiliki beberapa keuntungan. Pertama, *stem cell* autologus mudah didapatkan, dan memiliki kemampuan untuk meregenerasi pulpa. Kedua, pendekatan ini telah dilakukan dalam pengobatan regeneratif. Ketiga, dengan penggunaan *stem cell* yang berasal dari individu yang sama risiko terjadinya penolakan imun dan transmisi patogen berkurang.<sup>17</sup>

Penelitian klinis mengenai transplantasi sel autologus pada endodontik regeneratif pertama kali dilakukan oleh Dr. Nakashima. Penelitian ini menunjukkan kelayakan dan keamanan pendekatan berbasis *stem cell* untuk regenerasi pulpa, tetapi masih tidak sepenuhnya menunjukkan keberhasilan. Terdapat kesulitan dalam prosedur perawatan ini, khususnya pada tahap, pengumpulan / ekstraksi gigi, transportasi ke laboratorium, proses kultur / ekspansi sel dan pembekuan dan pencairan



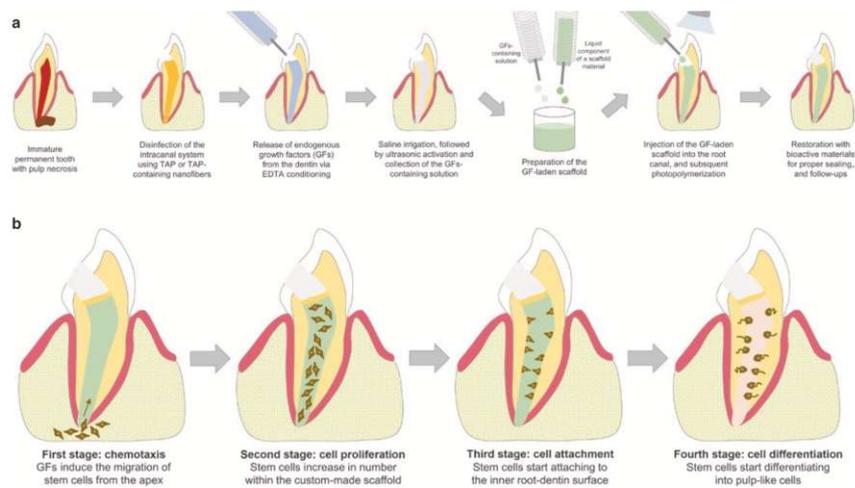
sel. Penelitian sebelumnya dilakukan dengan infrastruktur yang disiapkan khusus untuk perawatan ini. Hal ini berpengaruh terhadap biaya perawatan.<sup>18</sup>

#### 2.4.2 *Chemotaxis-induced cell homing*

Strategi ini dilakukan dengan menggunakan agen kemotaksis untuk memanggil MSC pada periapikal yang dapat memulai regenerasi jaringan pulpa. Adapun prosedur *cell homing* diawali dengan disinfeksi saluran akar untuk mengeliminasi bakteri, lalu diikuti oleh pemberian dentin kondisioner menggunakan EDTA selama 10 menit yang berkontribusi terhadap pelepasan *growth factor* (GF). Selanjutnya, pembilasan dengan larutan saline dilakukan di bawah aktivasi *ultra sonic*. Setelah itu dilakukan pencampuran solusi yang mengandung GF dengan komponen cair dari *scaffold* yang akan menghasilkan *scaffold* / hidrogel yang kaya akan GF. *Scaffold* ini kemudian diinjeksikan ke dalam saluran akar dan dilanjutkan dengan *photopolimerisation*. Pemberian restorasi dengan menggunakan bahan bioaktif untuk menjaga ruang pulpa tertutup. Akhirnya *follow up* dilakukan dengan memeriksa secara klinis dan radiografi.<sup>18</sup>

Terdapat empat tahapan yang terjadi dalam perawatan ini. Tahapan pertama adalah kemotaksis, dimana *stem cell* bermigrasi dari apikal. Hal ini terjadi karena diinduksi oleh *scaffold* yang berisi GF. Setelah tahapan kemotaksis sel mulai berproliferasi dengan meningkatnya jumlah *scaffold* berisi GF, ini merupakan tahap kedua. Pada tahap ketiga sel-sel telah menempel pada permukaan saluran akar dan pada tahap keempat sel-sel berdiferensiasi menjadi *pulp-like cells*.<sup>4,18</sup>





Gambar 4. Proses *cell homing*

Sumber: ( Duncan HF, Cooper PR, In Ed. Clinical clinical approaches in endodontic regeneration current and emerging therapeutic perspectives. Switzerland: Springer; 2019)

### 2.4.3 Revaskularisasi Apikal

Revaskularisasi dilakukan dengan membuat pendarahan yang dikenal sebagai revaskularisasi apikal.<sup>19</sup> Pedoman perawatan revaskularisasi apikal pada gigi imatur telah dikeluarkan oleh AAE. Pada kunjungan pertama dilakukan pemberian anestesi lokal, isolasi dengan *rubber dam* dan pembukaan akses ke saluran akar. Lalu dilakukan irigasi dengan menggunakan 20ml NaOCl yang dilakukan dengan perlahan untuk meminimalisir kemungkinan menyebarnya irigan ke ruang periapikal. Jarum irigasi diposisikan sekitar 1 mm dari ujung akar. Selanjutnya dilakukan penempatan  $\text{Ca(OH)}_2$  atau pasta antibiotik berkonsentrasi rendah, dengan mencampurkan ciprofloxacin, metronidazole, minocycline dengan perbandingan 1:1:1 hingga mencapai konsentrasi akhir 0,1mg/ml. Setelah pemberian antibiotik, diberikan tumpatan sementara.

Kunjungan kedua dijadwalkan sekitar 1 hingga 4 minggu setelah kunjungan pertama. Pada kunjungan ini harus dilakukan evaluasi ada/tidak tanda dan gejala infeksi akut. Jika tidak ada maka perawatan



dilanjutkan dengan memberikan anestesi lokal, lalu irigasi dengan 20 ml EDTA 17% dan dikeringkan dengan paper points. Setelah itu membuat pendarahan pada saluran akar dengan memasukkan file hingga melewati foramen apikal. Pendarahan dihentikan ketika darah mencapai 3 mm dari CEJ. Selanjutnya, penempatan matriks di atas darah, dan MTA/Ca(OH)<sub>2</sub> sebagai material *capping*. Akhirnya dilakukan restorasi, dapat menggunakan GIC setebal 3-4 mm.

Monitoring dilakukan dengan dua pemeriksaan, yaitu pemeriksaan klinis dan radiografi. Keberhasilan dapat dilihat jika pada pemeriksaan klinis tidak ditemukan rasa sakit, pembengkakan atau *sinus tract*. Untuk pemeriksaan radiologis dilakukan dalam jangka waktu minimal 12-18 bulan setelah dilakukan perawatan. Keberhasilan dapat dilihat pada pemeriksaan radiografi jika ditemukan peningkatan ketebalan dinding akar, peningkatan panjang akar, dan tingkat resolusi pada apikal.<sup>3</sup>

