

MEMBRAN *GUIDED TISSUE REGENERATION* UNTUK REGENERASI PERIODONTAL

(*Guided Tissue Regeneration Membrane for Periodontal Regeneration*)

Agus Susanto*, Susi Susannah**, Bambang Pontjo Priosoeryanto***, Mieke Hemiawati Satari****

*Bagian Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran

E-mail : agus.susanto@fkg.unpad.ac.id

**Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

***Bagian Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor

****Bagian Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran

ABSTRAK

Berbagai tehnik bedah dan bahan terus dikembangkan untuk meningkatkan regenerasi periodontal. Salah satu metode bedah yang sering digunakan pada defek periodontal adalah menggunakan *barrier* membran *guided tissue regeneration* (GTR) atau *guided bone regeneration* (GBR). Prinsip GTR/GBR adalah menggunakan *barrier* membran untuk menutupi tulang dan ligamen periodontal, kemudian memisahkannya sementara dari epitel gusi. Fungsi membran ini meningkatkan dan menjaga bekuan darah dan bertindak sebagai *scaffold* untuk perlekatan dan proliferasi sel, terdapat dua jenis membran yaitu membran *non resorbable* dan *resorbable*. Membran *non resorbable* pada umumnya terbuat dari *polytetrafluoroethylene*, membran ini sifatnya stabil, *nondegradable* dan biokompatibel, tetapi penggunaannya memerlukan bedah kedua untuk mengambil membran. Membran *resorbable* berasal dari bahan sintetik seperti asam poliglikolik, asam polilaktat dan bahan alami seperti kolagen dan tulang laminar. Pembuatan membran yang ideal masih terus dikembangkan, membran kolagen saat ini lebih sering digunakan karena mempunyai *biocompatibility* yang optimal walaupun tingkat resorpsi membran sulit untuk diprediksi.

Kata kunci : membran *resorbable*, membran *non resorbable*, *guided tissue regeneration*.

ABSTRACT

Various surgical techniques and materials continue to be developed to improve periodontal regeneration. One surgical method that is often used in periodontal defects is to use barrier membrane guided tissue regeneration (GTR) or guided bone regeneration (GBR). The principle of GTR / GBR consists of placing barrier membrane to cover the bone and periodontal ligament, thus temporarily separating them from gingival epithelium. Barrier membrane can also help to stabilize the clot and to act as a scaffold for cell attachment and proliferation, they are divided into two types of membrane : non-resorbable and resorbable membrane. Non-resorbable membrane is generally made of polytetrafluoroethylene, there are stable, nondegradable and biocompatible, but its use requires a second surgery to take out the membrane. Resorbable membrane derives from synthetic materials such as polyglycolic, polylactic acid and natural materials such as collagen and laminar bone. Manufacture of membranes that is ideal still being developed, collagen membrane is the most popular due to its optimal biocompatibility although the rate of resorption of the membrane is difficult to predict.

Keywords : resorbable membrane, non-resorbable membrane, *guided tissue regeneration*.

PENDAHULUAN

Periodontitis adalah inflamasi jaringan periodontal yang menyebabkan kerusakan perlekatan jaringan di sekitar gigi, ditandai dengan pembentukan poket periodontal, resesi gusi, kehilangan perlekatan klinis (*clinical attachment loss/CAL*), dan kerusakan

tulang alveolar.¹ Apabila sudah sampai menyebabkan kerusakan tulang alveolar di sekitar gigi dan kegoyangan, diperlukan perawatan komprehensif dan metode tertentu, meliputi perawatan non bedah maupun bedah periodontal.²

Perbaikan klinis hasil perawatan non bedah dan bedah periodontal dapat diamati dengan mengevaluasi berkurangnya inflamasi dan kedalaman poket serta penambahan perlekatan klinis. Setelah perawatan umumnya terbentuk *long junctional epithelium*, bukan merupakan perlekatan baru (*new attachment*).³ Perlekatan baru terjadi apabila terdapat pembentukan sementum baru disertai dengan adanya ikatan dengan fiber kolagen, pembentukan ligamen periodontal, dan tulang alveolar baru. Pada pembentukan *long junctional epithelium* bakteri dan produknya dapat dengan mudah masuk dan menyebabkan kerusakan jaringan sehingga berisiko untuk rekurensi penyakit periodontal. Berbagai bahan cangkok tulang dan metode bedah periodontal dikembangkan untuk mengatasi masalah *long junctional epithelium*.^{3,4}

Berbagai perawatan bedah regeneratif telah digunakan dalam perawatan penyakit periodontal, dan terus dikembangkan dalam hal berbagai pendekatan bedahnya maupun penggunaan bahan-bahan yang dapat membantu regenerasi jaringan, seperti penggunaan *barrier* membran, *bone graft* (cangkok tulang), bahan *osteoconductive/osteoinductive*, dan *growth factor*. Salah satu pendekatan bedah yang sering digunakan dan telah terbukti berhasil meningkatkan regenerasi jaringan yaitu metode atau cara *guided tissue regeneration* (GTR) dan *guided bone regeneration* (GBR).⁵

Pada metode GTR dan GBR digunakan *barrier* membran yang tersusun dari bahan material yang biokompatibel. Kriteria atau syarat suatu *barrier* membran GTR atau GBR adalah *biocompatibility*, *cell exclusion*, mampu memertahankan ruang, integrasi jaringan

dan mudah digunakan.^{5,6} *Biocompatibility* artinya bahan tersebut aman dan tidak menimbulkan kerusakan jaringan. *Cell exclusion* adalah bahan membran dapat memisahkan koagulum pada daerah luka dengan epitelium gingiva. Selain syarat-syarat tersebut, sekarang ini suatu membran diharapkan mempunyai aktivitas biologis (*biological activity*) yaitu bahan tersebut mampu merangsang sel-sel regenerasi jaringan.^{6,7}

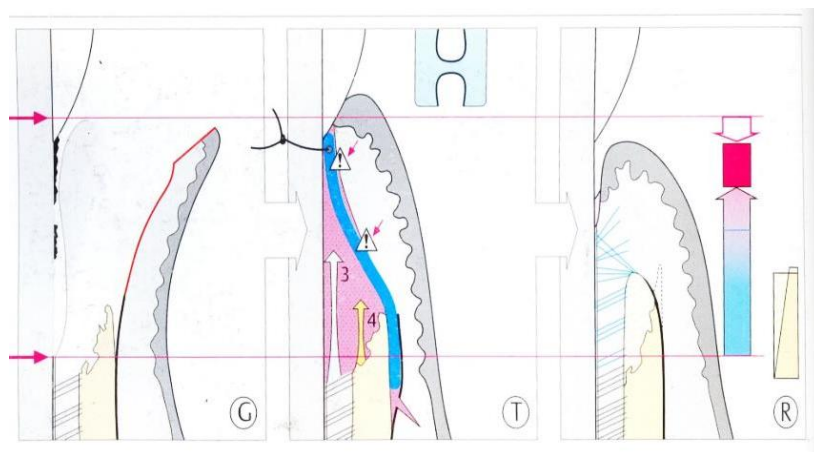
Secara umum, membran dikelompokkan menjadi 2 yaitu membrane *non resorbable* dan *resorbable*. Membran *non resorbable* adalah membran yang tidak dapat diserap tubuh sehingga membran ini harus dilepaskan setelah 3-6 minggu pascabedah. Sementara itu penggunaan membran *resorbable* tidak memerlukan bedah kedua untuk mengangkat membran karena membran ini diserap oleh tubuh. Berbagai studi klinis menunjukkan pengurangan kedalaman poket dan peningkatan perolehan tingkat perlekatan klinis dengan terapi GTR yang menggunakan membran *resorbable* dan *non resorbable*.^{6,7,8} Tujuan penulisan artikel ini yaitu menjelaskan penggunaan berbagai jenis *barrier* membran, karakteristik, dan perannya dalam regenerasi jaringan.

PRINSIP GUIDED TISSUE REGENERATION (GTR) DAN GUIDED BONE REGENERATION (GBR)

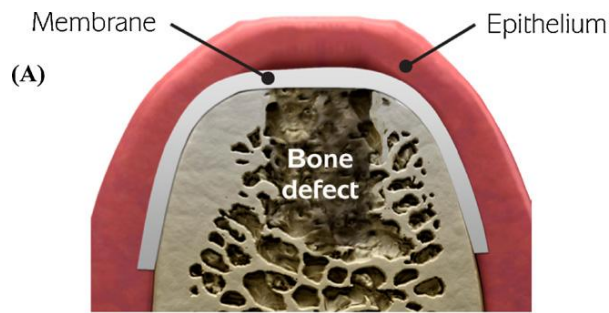
Penelitian yang pertama kali tentang potensi biologis metode GTR dilakukan oleh Gottlow dkk, penelitiannya memperlihatkan regenerasi perlekatan jaringan ikat dan tulang alveolar dengan menggunakan membran *non resorbable expanded polytetrafluoroethylene* (ePTFE). Prinsip biologis metode GTR/GBR adalah menggunakan membran untuk mencegah masuknya sel sel jaringan epitel dan jaringan

ikat masuk ke permukaan akar atau defek tulang, dengan kata lain mencegah jaringan yang tidak diinginkan, yaitu sel-sel non osteogenik berproliferasi pada defek tulang.^{9,10}

Metode GTR adalah penggunaan *barrier* membran untuk memisahkan jaringan epitel gingiva dan jaringan ikat dengan ligamen periodontal atau tulang alveolar untuk meningkatkan regenerasi jaringan periodontal (Gambar 1). Sel-sel progenitor yang berasal dari ligamen periodontal, tulang alveolar dan darah, dapat berdiferensiasi menjadi jaringan pendukung periodontal baru, terjadi pembentukan tulang alveolar baru, ligamen periodontal dan sementum. Indikasi penggunaan membran dengan metode GTR antara lain: perawatan defek infrabony, keterlibatan furkasi (*furcation involment*) dan resesi gusi. Aplikasi membran lainnya yang penting, pada kasus untuk mempertahankan lebar tulang alveolar untuk penempatan implant (*ridge preservation*), konsep ini dinamakan *guided bone regeneration (GBR)*^{5,11,12} (Gambar 2).



Gambar 1. Penyembuhan setelah metode GTR. (G) setelah dilakukan bedah flep. (T) Membran (warna biru) memisahkan jaringan epitel dan jaringan ikat dari permukaan gigi, ligament periodontal dan tulang. Ligament periodontal (3), dan tulang (4) dapat melakukan regenerasi tanpa adanya gangguan. (R) penyembuhan/ regenerasi jaringan.¹²



Gambar 2. Skematik metode *Guided Bone Regeneration*⁷

KRITERIA *BARRIER* MEMBRAN

Pada tahun 1994, Hardwick dkk merumuskan daftar kriteria *barrier* jaringan untuk GTR, hal ini juga dapat diaplikasikan untuk *barrier* yang dipakai untuk GBR. Kriteria dan syarat membran tersebut adalah *biocompatibility*, *cell exclusion*, *space maintenance*, integrasi dengan jaringan dan mudah digunakan. Membran harus dapat diterima jaringan sekitarnya, tidak menyebabkan toksisitas terhadap jaringan, dapat memisahkan jaringan lunak dengan tulang, mampu mempertahankan ruang untuk pertumbuhan tulang baru dan dapat berinteraksi atau menyatu dengan jaringan. Persyaratan tambahan lain perlu dipenuhi yaitu bahwa reaksi jaringan yang disebabkan resorpsi membran dan produk sampingnya haruslah minimal.^{6,7}

Ada sejumlah faktor yang penting untuk keberhasilan GTR/GBR, di antaranya stabilitas membran, lama fungsi *barrier*, akses yang baik untuk sel yang berasal dari tulang dan sumsum tulang ke ruangan tersebut, suplai darah pada daerah regenerasi dan pencegahan dehisensi jaringan melalui membran. *Barrier* membran jaringan bisa diklasifikasikan menurut beberapa kriteria, dibagi menjadi dua kelompok utama yaitu membran *non resorbable* dan *resorbable*.¹³

MEMBRAN *NON RESORBABLE*

Membran *non resorbable* dibuat dari bahan lembaran tipis, terutama polimer. Sifatnya stabil, *nondegradable* dan biokompatibel. Membran *non resorbable* yang paling awal dipasarkan dan paling terkenal adalah membran *expanded polytetrafluoroethylene* (ePTFE), bahan ini menjadi standar untuk regenerasi tulang tak lama setelah GBR dikenal dan diterima dalam terapi kedokteran gigi. Keterbatasan utama dari membran *non resorbable* adalah kebutuhan akan bedah tambahan untuk mengambil membran. Penggunaan membran *polytetrafluoroethylene* pada suatu penelitian klinis menunjukkan penurunan kedalaman poket dan perbaikan tingkat perlekatan yang secara statistik signifikan setelah 6 bulan pada perawatan kelainan furkasi molar bawah, tetapi perbaikan tulang tidak menunjukkan bukti yang cukup kuat.^{6,10}

Komplikasi yang sering terjadi yang berhubungan dengan membran *non resorbable* adalah dehisensi jaringan dan terbukanya membran, hal tersebut diikuti oleh infeksi. Percobaan pada binatang memperlihatkan bahwa paparan membran yang prematur dan luka dehisensi merusak regenerasi tulang. Berkaitan dengan perkembangan membran *resorbable*, dan meningkatkannya bukti berkaitan dengan efektifitasnya, pemakaian membran *non resorbable* menjadi terbatas dan indikasinya hanya kasus tertentu saja.⁷

MEMBRAN *RESORBABLE*

Membran *resorbable* memiliki banyak keunggulan dibandingkan bahan *non resorbable*. Terlepas dari fakta bahwa tidak ada keharusan untuk pembedahan kedua untuk mengangkat bahan membran, bahan ini memperlihatkan penyembuhan jaringan yang baik, integrasi membran dengan jaringan dan cepat teresorpsi jika terdapat luka yang terbuka karena adanya kontaminasi bakteri. Bahan pembuatan membran yang

digunakan berasal dari polimer alami atau sintetik. Kelompok yang paling sering digunakan untuk tujuan medis adalah *aliphatic polyester* dan kolagen. Kualitas berbagai membran *resorbable* telah diteliti secara eksperimental dan klinis, pada umumnya para peneliti dan klinisi setuju bahwa dibandingkan dengan membran *non resorbable*, tempat yang dirawat dengan membran *resorbable* memperlihatkan komplikasi lebih rendah, sehingga menjadi standar untuk berbagai keadaan klinis dan menjadi pengganti membran e-PTFE *non resorbable*.⁶

Jenis membran *resorbable* yang banyak digunakan adalah membran kolagen yang diambil dari kolagen kulit, tendon, usus hewan (sapi atau babi). Kolagen telah banyak digunakan dibidang kedokteran gigi karena dapat diterima oleh tubuh, tidak menimbulkan reaksi yang membahayakan bagi tubuh, dan berperan pada penyembuhan. Kolagen juga mempunyai aktivitas biologis seperti berperan pada pembentukan koagulum, kemotaksis dan mengaktifkan netrofil dan sel sel fibroblas ligamen periodontal dan gingiva, serta mempunyai imunogenesis yang rendah. Alasan inilah mengapa kolagen dipilih sebagai salah satu bahan dalam pembuatan membran *resorbable*. Fungsi membran kolagen ini adalah meningkatkan dan menjaga pembentukan bekuan darah dan bertindak sebagai *scaffold* untuk adhesi dan pertumbuhan sel.^{10,11}

Membran kolagen *resorbable* harus memfasilitasi perlekatan dan proliferasi sel pada permukaan membran dan menutupi defek tulang. Perlekatan sel pada permukaan membran merangsang regenerasi jaringan dan perlekatan tersebut dapat menstabilkan bekuan darah dan integrasi membran dengan jaringan. Penelitian Kasaj dkk menyebutkan bahwa proliferasi sel fibroblas dan osteoblas lebih banyak menggunakan membran yang berasal dari kolagen. Penggunaan membran kolagen pada prosedur

GTR/GBR dapat mempengaruhi proliferasi sel dalam proses regenerasi jaringan dan tulang.⁵

Membran kolagen yang berasal dari kolagen sapi (BioGide®) teresorpsi dalam 8 minggu, membran tersebut dapat meningkatkan regenerasi periodontal. Membran kolagen tipe I dari tendon sapi (BioMend®), membran ini adalah semi-oklusif (ukuran pori 0.004 µm) dan resorbs dalam 4 sampai 8 minggu. Studi klinis menunjukkan efektivitas membran tersebut dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran defek. Jenis lain membran kolagen tipe I yang berasal dari pericardium dan *cross-linked* oleh *diphenolphosphorylazide* telah dievaluasi untuk membran GTR, percobaan pada hewan anjing menunjukkan potensi lemah regeneratif, namun studi klinis menunjukkan hasil yang efektif.⁶

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KEBERHASILAN PERAWATAN

Faktor yang mempengaruhi regenerasi periodontal seperti yang telah dibahas pada *World workshop in Periodontics* pada tahun 1996, berbagai faktor yang mempunyai implikasi atau menunjukkan pengaruh yang merugikan pada terapi regeneratif periodontal adalah kontrol plak yang buruk, merokok, faktor defek tulang atau gigi, dan penatalaksanaan bedah. Kontrol plak dan kemampuan pasien untuk membersihkan gigi merupakan hal yang penting untuk memperoleh hasil perawatan yang maksimal. Motivasi dan pemeliharaan kebersihan mulut setelah bedah harus terus ditingkatkan. Merokok merupakan faktor resiko yang tidak hanya menyebabkan progresifitas penyakit, tetapi juga mempengaruhi hasil perawatan. Merokok mempunyai pengaruh yang mengganggu penyembuhan luka periodontal dan berhubungan dengan respon penyembuhan yang tidak baik pada perawatan *guided tissue regeneration*.³

Seringkali defek endo-perio yang kronis memperlihatkan gambaran yang sama sebagai defek *intrabony*. Perawatan defek endo-perio tanpa melakukan perawatan endodontik terlebih dahulu akan menyebabkan kegagalan terapi. Karakteristik defek seperti lebar, kedalaman defek dan dinding tulang yang tersisa dapat mempengaruhi respon hasil perawatan klinis pada bedah regeneratif. Semakin lebar defek tulang berhubungan dengan penurunan perbaikan tulang dan respon penyembuhan klinis. Karakteristik defek *intrabony* dengan tiga atau dua dinding mempunyai respons yang positif pada prosedur bedah regeneratif. Selain itu, pada bedah regeneratif yang harus diperhatikan saat penatalaksanaan bedah, hal yang penting untuk memastikan sebelum bedah yaitu tersedianya jaringan yang cukup untuk melakukan penutupan luka secara komplit.³

PEMBAHASAN

Membran kolagen merupakan jenis membran *resorbable* yang sering digunakan. Kolagen telah banyak digunakan di kedokteran gigi karena dapat diterima oleh tubuh, tidak menimbulkan reaksi yang membahayakan bagi tubuh, dan berperan pada penyembuhan.^{10,11} Kekurangan kolagen adalah cepat mengalami degradasi dalam beberapa hari sampai beberapa minggu. Padahal untuk berfungsi sebagai *barrier*, membran tersebut harus bertahan dalam periode waktu tertentu. Lamanya fungsi *barrier* membran merupakan hal penting untuk keberhasilan perawatan. Hilangnya struktur integritas membran kolagen disebabkan oleh biodegradasi kolagen yang cepat oleh makrofag dan polimorphonuclear leukosit melalui aktivitas enzimatis menjadi masalah utama pada tipe membran kolagen *resorbable*. Berbagai cara dilakukan untuk meningkatkan stabilitas membran kolagen, secara kimia dengan memperkuat struktur kolagen pada proses pembuatan membran. Penggunaan *multilayer* membran, imersi

membran dengan antibiotik tetrasiklin merupakan usaha untuk meningkatkan stabilitas membran.^{5,7} Fungsi *barrier* membran pada prosedur GTR untuk regenerasi periodontal dalam waktu 4-6 minggu, sementara untuk prosedur GBR memerlukan waktu yang lebih panjang (> 6 bulan).^{7,11}

Beberapa studi klinis, Vourus dkk, menunjukkan pengurangan kedalaman poket dan perolehan perlekatan klinis dengan metode GTR menggunakan *barrier* membran *resorbable*.^{8,14} Penelitian histologis pada subjek manusia oleh Aurer, dkk mengindikasikan bahwa membran ini dapat meningkatkan regenerasi jaringan periodontal setelah 3 bulan waktu penyembuhan.⁶ Tetapi penelitian Khoshkhoonejad, dkk menyimpulkan penggunaan membran kolagen tidak memiliki keuntungan dalam regenerasi jaringan pada defek tulang intrabony.¹⁴ Efektivitas membran *resorbable* menunjukkan beberapa keterbatasan dalam regenerasi jaringan dan penelitian klinis lebih lanjut diperlukan untuk menilai perannya dalam regenerasi tulang.^{14,15}

Pendekatan baru regenerasi jaringan untuk regenerasi periodontal terfokus pada dua pendekatan utama, dengan menggunakan mediator biologis untuk meningkatkan populasi sel pada luka/defek periodontal. Pendekatan pertama dengan menggunakan berbagai peptides, preparasi protein dan *growth factor* untuk regenerasi jaringan, seperti penggunaan enamel matriks, *platelet rich plasma* dan *growth factor (Platelet derived growth factor)*. Pendekatan kedua dengan menggunakan faktor diferensiasi pertumbuhan untuk meningkatkan regenerasi periodontal. *Bone morphogenic protein* (BMP) dan *transforming growth factor* (TGF- β 1) merupakan faktor diferensiasi yang telah secara luas digunakan untuk regenerasi periodontal dan tulang.^{3,6} Penggunaan membran GTR/GBR dapat meningkatkan regenerasi jaringan periodontal, walaupun regenerasi secara komplit sulit untuk dicapai. Keuntungan membran *resorbable* tidak memerlukan

bedah kedua untuk mengambil membran karena membran terabsorpsi dalam jangka waktu tertentu. Membran kolagen mempunyai keuntungan tambahan yang berhubungan dengan aktivitas biologis dari kolagen yaitu: bersifat hemostatis, menarik dan mengaktifkan sel fibroblas gingiva dan ligamen periodontal, berpotensi menambah ketebalan jaringan, mempercepat penyembuhan luka.^{10,15}

Berdasarkan uraian diatas dapat disimpulkan bahwa pada saat ini membran kolagen lebih sering digunakan, karena dapat diterima dengan baik oleh jaringan, tidak menimbulkan reaksi yang merugikan dan dapat mempercepat penyembuhan luka. Fungsi membran kolagen bertindak sebagai *scaffold* untuk perlekatan dan pertumbuhan sel. Proses pembuatan membran terus diteliti dan dikembangkan dengan memperbaiki struktur dan karakteristik fisik membran maupun dengan menambahkan antibiotik dan faktor pertumbuhan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hinrich JE, Novak MJ. Classification of diseases and condition affecting the periodontium. In : Newman MG, Takei N, Klokkevold P, Carranza FA, eds. Carranza's clinical periodontology 11th ed. St. Missouri: Elsevier Saunders, 2012 :34-64.
2. Haghigati F, G Saaveh. Essentials in periodontal regeneration. J Dentistry 2007; 4(2):78-88.
3. Kao RT, Conte G, Nishimine D and Dault S. Tissue engineering for periodontal regeneration. J CDA 2005;33(3):205-15.
4. Alhaezaimi K, Al-shalan, O'Neil R, Shapurian T, Naghshabandi J, Leni P *et al.* Connective tissue-cementum regeneration. A New histologic regeneration following the use of enamel matrix derivative in dehiscence type defects. The International J Periodontic & Restorative dentistry 2009; 29(4): 425-33.
5. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G, Vohra YK, Gabriel Chu, Kowolik MJ *et al.* Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration. Dent Material 2012: 703-21.

6. Aurer A, Jorgic K. Membrane for periodontal regeneration. *Acta Stomatol Croat.* 2005; 39(1):107-12.
7. Haim Tal, Ofer Moses, Avital K, Carlos N. Bioabsorbable collagen membrane for guided bone regeneration. *Bone regeneration.* 2012 :111-38.
8. Vourus I, Aristodimou E, Konstantinidis A. Guided tissue regeneration in intrabony periodontal defect following treatment with two bioabsorbable membranes in combination with bovine bone mineral graft. *J Clin Periodontol* 2004; 31:908-17.
9. Hagi TT, Laugisch O, Ivanovic A, Sculean A. Regenerative periodontal therapy. *Quintessence Int Periodontology.* March 2014;45(3): 185-91.
10. Khan R, Khan MH, Bey A. Use of collagen as an implantable material in the reconstructive procedure – an overview. *Biology and Medicine* 2011;3 (4):25-32.
11. Behring J, Junker R, Walboomers XF, Chessnut B, Jansen JA. Toward guided tissue and bone regeneration: morphology, attachment, proliferation and migration of cells cultured on collagen barrier membrane. A systematic review. *Odontology* 2008; 96:1-11.
12. Wolf HF, Rateitschak KH, Hassell TM. Regenerative method. In: Rateitschak KH, Wolf HF eds. *Colour atlas of dental hygiene-periodontology.* 3rded. New York: Thieme Stuttgart, 2006: 323-54.
13. Rothamel D, Benner M, Fienitz, Happe A, Kreppel M, Joachim H, Biodegradation pattern and tissue integration of native and cross linked porcine collagen soft tissue augmentation matrices – an experimental study in the rat. *Head and Face Medicine* 2014; 10:10.
14. Khoshkhoonejad AA, Miremandi A, Rokn AR, Eslami B, Dehghan M, Kalbasi H. Effect of GBR in combination with deproteinized bovine bone mineral on the healing of calvarial defects in rabbit. *J Dentistry* 2006;3(2): 77-86.
15. Kyun lee C, Tae Koo K, Il Kim T, Jo Seol Y, Moo Lee Y, Chul Rhyu I, *et al.* Biological effect of porcine-derived collagen membrane on intrabony defects. *J Periodontal Implant Sci* 2010;40:232-8.