

## Comparison of combination between enamel matrix derivative (EMD) with synthetic bone graft and EMD with natural bone graft in intrabony defect treatment

Perbandingan antara kombinasi *enamel matrix derivative* (EMD) dengan *bone graft* sintetik dan EMD dengan *bone graft* natural pada perawatan defek *intrabony*

Patimah, Arni Irawaty Djais, Mardiana Andi Adam

Department of Periodontology

Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

Makassar, Indonesia

Corresponding author: Patimah, Email: [ima\\_dentist@yahoo.com](mailto:ima_dentist@yahoo.com)

### ABSTRACT

**Objective:** To compare the clinical outcome of combination between EMD with synthetic bone graft and EMD with natural bone graft in intrabony defect treatment. **Methods:** Online searches have been conducted on the PubMed and Wiley website January 2009-November 2018 using the keywords "reconstructive surgical" AND "chronic periodontitis" AND "regeneration" and the keywords contained in the MeSH browser, produce 272 articles but only six articles met inclusion criteria. **Result:** At the six studies consisting of 119 subjects showed a decrease in probing depth (PD) and changes in clinical attachment loss (CAL) but not in gingival recession (REC), which one the combination of EMD with natural bone graft has greater than the synthetic bone graft. **Conclusion:** The combination of EMD with natural bone graft has more changes in PD and CAL compared to EMD with synthetic bone graft.

**Keywords:** Reconstructive surgery, chronic periodontitis, regeneration

### ABSTRAK

**Tujuan:** Untuk membandingkan penilaian klinis antara kombinasi EMD dengan *bone graft* sintetik dan EMD dengan *bone graft* alami pada perawatan defek *intrabony*. **Metode:** Pencarian secara *online* dilakukan pada website *PubMed* dan *Wiley* Januari 2009-November 2018 menggunakan kata kunci *reconstructive surgical* AND *chronic periodontitis* AND *regeneration*, dan yang terdapat dalam MeSH, menghasilkan 272 artikel tetapi hanya 6 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. **Hasil:** Enam penelitian yang terdiri atas 119 subjek memperlihatkan penurunan *probing depth* (PD), dan *clinical attachment loss* (CAL) tapi tidak pada *gingival recession* (REC). **Simpulan:** Kombinasi EMD dengan *bone graft* alami memiliki perubahan yang lebih besar pada PD dan CAL dibanding kombinasi EMD dengan *bone graft* sintetik.

**Kata kunci:** bedah rekonstruksi, periodontitis kronis, regenerasi

Received: 1 February 2019

Accepted: 1 April 2020

Published: 1 Desember 2020

### PENDAHULUAN

Periodontitis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri patogen periodontal dan ditandai dengan pembentukan poket dan hilangnya perlekatan, yang akhirnya mempengaruhi ketahanan gigi. Selain terapi antibiotik yang bertujuan untuk menghilangkan atau mengurangi flora patogen periodontal, juga merekonstruksi defek tulang yang disebabkan oleh proses infeksi. Baku emas pada perawatan periodontal adalah regenerasi jaringan pendukung gigi yaitu sementum, ligamentum periodontal dan tulang alveolar.<sup>1,2</sup>

Pada dekade terakhir, pendekatan dan teknik yang berbeda telah digunakan untuk meregenerasi jaringan periodontal yang hilang. Kemampuan *enamel matrix derivative* (EMD) untuk menginduksi pembentukan sementum, ligamen periodontal, dan tulang alveolar, memberikan konsep dasar untuk menggunakan turunan jaringan matriks email dalam terapi regeneratif periodontal. EMD berhasil digunakan dalam perawatan defek *intrabony*, lesi furkasi kelas II dan resesi gingiva.<sup>3-5</sup>

Kombinasi *bone graft* dengan EMD berpotensi untuk menghasilkan efek sinergis dari kedua bahan ter-

sebut. Asumsi ini mengacu pada fakta bahwa dua prosedur yang berbeda untuk penyembuhan luka dapat terjadi bersama-sama dalam suatu defek tulang vertikal, *graft* bertindak sebagai bahan osteokonduksi, osteoinduksi atau osteogenesis dan EMD bekerja pada permukaan akar, memicu terbentuknya sementum dan perlekatan apparatus.<sup>1,7</sup>

Terdapat dua bahan *graft* yaitu *graft* alami (*autograft*, *allograft* dan *xenograft*) dan *graft* sintetik (*alloplast*). *Autograft* merupakan bahan *graft* yang diperoleh dari individu yang sama dan ditransplantasi ke daerah yang berbeda. *Allograft* merupakan bahan yang diperoleh dari individu yang berbeda pada spesies yang sama, misalnya *fresh-frozen bone allograft* (FFBA), *freeze-dried bone allograft* (FDBA), dan *demineralized freeze-dried bone allograft* (DFDBA). *Xenograft* merupakan bahan yang diperoleh dari spesies yang berbeda, misalnya *bovine hydroxyapatite*, *porcine bone*, *equine bone*, *coralline calcium carbonate*) dan yang paling banyak digunakan *deproteinized bovine bone mineral*. *Alloplast* merupakan biomaterial sintetik yang dikembangkan untuk mengatasi kekurangan dari *autograft*,

misalnya *bioactive glasses*, *calcium phosphates*, *calcium sulphate*.<sup>6</sup>

Mekanisme biologis yang mendasari *bone graft* adalah osteokonduksi, osteoinduksi, dan osteogenesis. Osteokonduksi terjadi saat bahan *bone graft* berfungsi sebagai rangka untuk pertumbuhan tulang baru, yang berlangsung terus-menerus pada tulang alami. Osteoinduksi melibatkan stimulasi sel osteoprogenitor untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas lalu memulai pembentukan tulang baru. Tipe sel mediator osteoinduksi yang paling banyak diteliti adalah *bone morphogenic proteins* (BMPs). Osteogenesis terjadi saat osteoblas vital yang berasal dari *bone graft* berkontribusi pada pertumbuhan dengan pembentukan tulang baru.<sup>7</sup>

Adapun tujuan dari penulisan kajian sistematik ini adalah untuk membandingkan efek dari perawatan kombinasi menggunakan EMD dengan *bone graft* sintetik dan EMD dengan *bone graft* alami.

## METODE

### Protokol

Kajian dibuat menurut *preferred reporting items for systematic review and meta-analyses* (PRISMA). Untuk membuat pertanyaan dan memfasilitasi pencarian artikel digunakan *population, intervention, control, outcome* (PICO) yang pada kajian ini adalah P: pasien dengan defek *intraony*, I: prosedur pembedahan, C: perawatan kombinasi menggunakan EMD+*bone graft* alami dan EMD+*bone graft* sintetik, dan O: membandingkan hasil parameter klinis setelah 12 bulan.

### Strategi pencarian

Pencarian data dilakukan pada website *PubMed* dan *Wiley Online Library* yang terfokus pada perawatan defek *intraony* yang menggunakan kombinasi EMD dengan *bone graft* alami dan *bone graft* sintetik dan menggunakan kata kunci yang terdapat pada MeSH (NCBI PubMed) '*reconstructive surgery*' and '*chronic periodontitis*' and '*regeneration*'. Pencarian artikel dilakukan pada 10 tahun terakhir (2009-2018). Pada hasil pencarian dari website *PubMed* didapatkan 111 artikel dan 161 pada website *Wiley On Library*.

### Kriteria kelayakan

Kriteria inklusi artikel meliputi berbahasa Inggris, terbit Januari 2009-Februari 2018, *full-text*, *clinical trial* dan *clinical study* pada manusia, pasien dengan defek *intraony*, perawatan menggunakan kombinasi EMD dengan *bone graft* alami dan EMD dengan *bone graft* sintetik, penelitian menampilkan parameter klinis PD, CAL dan REC, dan penelitian yang menampilkan hasil evaluasi dalam 12 bulan.

Kriteria eksklusi artikel meliputi tersedia hanya dalam bentuk abstrak, bentuk tinjauan sistematik, *clinical trial*

dan *clinical study* pada hewan, laporan kasus, penelitian yang hanya menampilkan satu parameter klinis, penelitian yang tidak menampilkan evaluasi selama 12 bulan.

### Proses seleksi dan pengumpulan data

Hasil pencarian data sebanyak 272 artikel yang berdasarkan tahun dan artikel lengkap menghasilkan 121 artikel. Artikel berdasarkan jenis penelitian yang dilakukan dan subjek penelitian menghasilkan 81 artikel, kemudian judul dan abstrak dikaji sehingga menyisakan 8 artikel yang selanjutnya dibaca secara independen dan diidentifikasi sesuai dengan kriteria kelayakan. Hasil identifikasi menghasilkan 6 artikel yang memenuhi kriteria inklusi.

## HASIL

Pada keenam artikel yang diamati, 3 diantaranya mendapat perawatan EMD dengan *bone graft* sintetik {*Pietruzka*, *bhipasic calcium phosphate* (BCP), *Bone Ceramic@Staumann* (Hoffman dan Meyle)} dan tiga lainnya mendapat perawatan EMD dengan *bone graft* alami {*autogenous* (Yilmaz), DFDBA (Ogihara), *natural bone mineral* (NBM) (Dori)}. Dengan subjek sebanyak 119 orang, semua penelitian menyediakan parameter klinik dalam bentuk *mean±SD* dari *probing depth* (PD), *clinical attachment loss* (CAL) dan *recession* (REC) dengan periode evaluasi 12 bulan.

Yilmaz, dkk<sup>8</sup> memperlihatkan perubahan tertinggi pada PD (5,6±0,1) dan CAL (4,2±0,3) dari *baseline*, sedangkan perubahan pada PD (2,8±0,1) dan CAL (1,7±-0,2) yang terendah dari *baseline* diperlihatkan oleh penelitian yang dilakukan Meyle, dkk.<sup>3</sup> Semua penelitian memperlihatkan peningkatan *baseline* pada nilai REC.

Tabel 1 menunjukkan pada 6 penelitian yang dilakukan menampakkan penurunan pada PD dan CAL, baik EMD dengan *bone graft* sintetik maupun pada EMD dengan *bone graft* alami, tapi perawatan kombinasi antara EMD dengan *bone graft* alami memiliki perubahan yang tinggi dari *baseline* dibanding kombinasi antara EMD dengan *bone graft* sintetik. Pada nilai REC tampak kondisi berbeda, yaitu terjadi peningkatan dari *baseline*.

## PEMBAHASAN

Bosshardt menyatakan bahwa EMD mempengaruhi beberapa jenis sel termasuk sel epitel, ligamen periodontal, fibroblas gingiva dan osteoblas. EMD memodulasi sel dalam merangsang proliferasi, menginduksi hormon *growth factor-b* serta interleukin-6 dan diferensiasi sel imatur secara *in vitro*.<sup>3,8,9</sup>

Kombinasi *bone graft* dengan EMD berpotensi untuk menghasilkan efek sinergis dari kedua bahan itu.

**Tabel 1** Parameter klinik pada perawatan kombinasi EMD+bone graft sintetik/natural (Mean±SD)

Peneliti Tahun	Desain Riset	Jumlah Pasien	Umur (thn)	Defek (mm)	Intervensi		Parameter (mean±sd)	Hasil		
					Teknik	Bahan		Baseline	12 bulan	Perbedaan
Yilmaz <sup>8</sup> dkk 2010	Pararel	20	30-50	≥6	surgical flap	EMD+	PD	8,4 ±1,2	2,8 ±1,1	5,6±0,1
						AB	CAL	11,7 ±1,0	7,5 ± 0,7	4,2±0,3
						(Natural)	GR	3,3± 1,5	4,7 ±1,0	-1,4±-0,5
Ogihara <sup>10</sup> 2010	RCT, Pararel	23			surgical flap	EMD+	PD	6,13±0,35	2,75± 0,6	3,38±-0,25
						DFDBA	CAL	7,25 ±0,71	4 ± 0,53	3,25±-0,18
						(Natural)	GR			—
Meyle dkk <sup>3</sup> 2011	RCT	38		≥4	surgical flap	EMD+	PD	6,9±1,8	4,1±1,7	2,8±0,1
						SBG	CAL	9,3±2,1	7,6±2,3	1,7±-0,2
						(sintetik)	GR	2,4±1,3	3,5±1,7	-1,1±-0,4
Pietruzka <sup>2</sup> 2011	Controlled Clinical Study	12	44-62	≥6	surgical flap	EMD+	PD	8,8±1,5	4,3±0,9	4,5±0,6
						BCP	CAL	10,8±1,6	7,4±1,6	3,4±0,0
						(sintetik)	GR	2,1±1,0	3,2±1,1	-1,1±-0,1
Dori <sup>13</sup> 2013	RCT	11	34-67	≥6	surgical flap	EMD+	PD	8,0 ± 1,2	3,5 ±0,9	4,5±0,3
						NBM	CAL	8,9 ± 1,5	5,3 ± 0,9	3,6±0,6
						(natural)	GR	0,9±0,8	1,8± 0,8	-0,9±0,0
Hoffman <sup>9</sup> 2016	RCT	15	18-70	≥4	surgical flap	EMD+	PD	7,2±1,9	3,8±1,9	3,4±0,0
						BCP	CAL	9,8±2,5	7,8±2,6	2±-0,1
						(sintetik)	GR	2,6±1,5	4,1±1,9	-1,5±-0,4

## Keterangan

EMD : enamel matrix derivative      SBG : synthetic bone graft      EMD + Natural bone graft  
 AB : autogeneous bone              BCP : biphasic calcium fosfat  
 DFDBA : demineralized freeze-dried bone allograft      NBM: natural bone mineral

Asumsi ini didasarkan pada fakta bahwa dua prosedur yang berbeda untuk penyembuhan luka dapat terjadi bersamaan dalam suatu defek tulang vertikal yang diberikan. *Graft* dapat bertindak sebagai bahan osteo-konduksi, osteoinduksi atau osteogenesis dan EMD dapat bekerja pada permukaan akar, merangsang terbentuknya sementum dan perlekatan apparatus.<sup>1,7</sup>

Pada kajian sistematik ini, 3 penelitian memperlihatkan kombinasi antara EMD dengan *bone graft* sintetik (BCP (Pietruzka), Bone Ceramic®Staubmann (Hoffman dan Meyle)), dan 3 penelitian lain memperlihatkan kombinasi EMD dengan *bone graft* alami (autogeneous (Yilmaz), DFDBA (Ogihara), dan NBM (Dori)).

Kombinasi antara EMD dengan BCP/*Bone Ceramic®Staubmann* memperlihatkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan perawatan dengan EMD saja.<sup>2</sup> Namun jika dibandingkan dengan penelitian Hoffman/Meyle yang menggunakan *Bone Ceramic®Staubmann*, kombinasi EMD dengan BCP lebih tinggi pada nilai PD dan CAL.

Sculean, dkk memperlihatkan keberhasilan jangka panjang regenerasi periodontal pada defek *intrabony* yang menggunakan EMD. Pada defek yang tidak terdapat EMD, penambahan DFDBA berhasil meregenerasi jaringan periodontal.<sup>11</sup> Perawatan kombinasi EMD dengan DFDBA memperlihatkan hasil osteopromotif,

sehingga memberi efek tambahan pada pembentukan tulang.<sup>8</sup>

Penemuan terbaru menunjukkan bahwa pencampuran NBM dengan EMD meningkatkan secara signifikan perlekatan sel osteoblas dan ligamentum periodontal pada partikel NBM dan menstimulasi faktor pertumbuhan dan sitokin termasuk *morphogenetic protein 2* dan melakukan transformasi *growth factor b1*.<sup>11</sup>

Penelitian Yilmaz dkk dengan menggunakan kombinasi EMD dengan *autogenous bone graft* memiliki perubahan yang paling tinggi dari *baseline* diantara kombinasi EMD dengan *bone graft* lainnya. Hal ini karena di antara bahan yang digunakan dalam pencangkokan tulang, *graft* autogen dianggap sebagai standar emas untuk rekonstruksi karena memiliki sifat seperti osteoinduksi, osteoinduksi dan osteogenesis.<sup>6-8</sup>

Keenam penelitian yang diamati menunjukkan hasil yang buruk pada REC, karena terjadi peningkatan dari *baseline*. Hal ini diduga karena defek yang terlalu luas dan keterbatasan sifat EMD yang memiliki formulasi kental sehingga tidak menyediakan dukungan flap yang berpotensi membatasi ruang untuk proses regenerasi.<sup>2,8</sup>

Disimpulkan bahwa perawatan kombinasi EMD dengan *bone graft* alami mengalami perubahan lebih tinggi pada PD dan CAL dibandingkan dengan EMD dengan *bone graft* sintetik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Matarasso M, Blasi A, Ramaglia L, Salvi GE, Sculean A. Enamel matrix derivative and bone grafts for periodontal regeneration of intrabony defects . A systematic review and meta-analysis 2015. doi:10.1007/s00784-015-1491-7
- Pietruska M, Pietruski J, Nagy K, Brex M, Arweiler NB, Sculean A. Four-year results following treatment of intrabony

- periodontal defects with an enamel matrix derivative alone or combined with a biphasic calcium phosphate. 2012;1191-7. doi:10.1007/s00784-011-0611-2
3. Meyle J, Hoffmann T, Topoll H, Heinz B, Meiß C. A multi-centre randomized controlled clinical trial on the treatment of intra-bony defects with enamel matrix derivatives/synthetic bone graft or enamel matrix derivatives alone: results after 12 months. 2011;652-660. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01726.x
  4. Series RC, Fernandes PG, José I. Intrabony defects and the treatment with enamel matrix derivative and a synthetic bone substitute in humans: a clinical. *JBR Journal of Interdisciplinary Periodontal* 2015;3(4).doi:10.4172/2376-032X.1000185
  5. Arweiler NB, Sza E. Ten-year results following treatment matrix protein derivative combined or a  $\beta$ -tricalcium phosphate. 2013;(June):749-757. doi:10.1902/jop.2012.120238
  6. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Grynypas M, Ganss B, Glogauer M. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications : a review. 2017:1-20. doi:10.1186/s40824-017-0095-5
  7. Kumar PG, Kumar GS, Kumar SCV. Platelet rich fibrin (PRF) in regeneration of intrabony defects-a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2017;1:1-14. doi:10.1902/jop.2017.130710
  8. Yilmaz S, Cakar G, Yildirim B, Healing SA. Healing of two and three wall intrabony periodontal defects following treatment with an enamel matrix derivative combined with autogenous bone. 2010;544-50. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01567.x
  9. Hoffmann T, Al-machot E, Meyle J. Three-year results following regenerative periodontal surgery of advanced intrabony defects with enamel matrix derivative alone or combined with a synthetic bone graft. 2016:357-364. doi:10.1007/s00784-015-1522-4
  10. Ogihara S, Wang HL. Periodontal regeneration with or without limited orthodontics for the treatment of 2- or 3-wall infra-bony defects. *J Periodontol* 2010;81: 1734-42. doi:10.1902/jop.2010.100127
  11. Sculean A, Kiss A, Miliauskaite A, Schwarz F, Arweiler NB, Hannig M. Ten-years-results following treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 817-24
  12. Miron RJ, Sculean A, Arweiler N, Do F. Five-year results evaluating the effects of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with enamel matrix derivative and natural bone 2013;84(11). doi:10.1902/jop.2013.120501
  13. Dori F, Arweiler NB, Szanto E, Agics A, Gera I, Sculean A. Ten-year results following treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or a  $\beta$ -tricalcium phosphate. *J Periodontol* 2013; 84: 749-57. DOI:10.1902/jop.2012.120238