

Mussel adhesive proteins as surgical sealants in post-extraction: Literature review

Mussel adhesive proteins sebagai *surgical sealant* pada pasca pencabutan gigi: Kajian pustaka

¹Hasmawati Hasan, ²Ramadhan Alfitrah Syamsir Dewang

Departemen Bedah Mulut

Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Makassar

Makassar, Indonesia

Corresponding author: **Ramadhan Alfitrah Syamsir Dewang**, E-mail: ramadhanalfitrahdewang@gmail.com

ABSTRACT

Background and objective: Tooth extraction is a dental procedure of removing a tooth from its socket, causing an injury. Dental socket wounds that are directly exposed to the oral environment allow the entry of pathogenic micro-organisms that can cause post-extraction bleeding, alveolar osteitis, oroantral fistula, and others. Recent studies have shown that the use of mussel adhesive proteins (MAPs) without sutures or staples can accelerate socket wound closure or stop bleeding after tooth extraction. **Conclusion:** MAPs that have been synthesized into injectable citrate-based mussel-inspired bioadhesive have the potential as surgical sealants after tooth extraction because they have strong adhesive properties in wet environments, good esthetics, atraumatic, and short operating time.

Keywords: mussel adhesive proteins, injectable citrate-based mussel-inspired bioadhesive

ABSTRAK

Masalah dan tujuan: Ekstraksi gigi adalah suatu prosedur dental mengeluarkan gigi dari soketnya yang menyebabkan terjadi suatu perlukaan. Luka soket gigi yang terpapar secara langsung terhadap lingkungan rongga mulut memungkinkan masuknya organisme mikro patogen yang dapat menyebabkan perdarahan pasca ekstraksi, alveolar osteitis, fistula oroantral, dan lain-lain. Penelitian terkini telah menunjukkan penggunaan *mussel adhesive proteins* (MAPs) tanpa *suturing* atau *staples* dapat mempercepat penutupan luka soket atau berhentinya perdarahan setelah pencabutan gigi. **Simpulan:** MAPs yang telah disintesis menjadi *injectable citrate-based mussel-inspired bioadhesive* berpotensi sebagai *surgical sealant* pasca pencabutan gigi karena memiliki sifat adesif yang kuat di lingkungan basah, estetik yang baik, atraumatik, dan waktu operasi yang singkat.

Kata kunci: *mussel adhesive proteins*, *injectable citrate-based mussel-inspired bioadhesive*

Received: 10 December 2021

Accepted: 12 March 2022

Published: 1 August 2022

PENDAHULUAN

Salah satu jenis perawatan dalam menangani masalah gigi dan mulut adalah pencabutan atau ekstraksi.¹ Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, proporsi tindakan pencabutan gigi di Indonesia adalah sebesar 7,9% dari jenis tindakan untuk mengatasi masalah gigi dan mulut. Provinsi Sulawesi Selatan menduduki peringkat 3 terbanyak dalam tindakan pencabutan gigi, yaitu sebesar 14,7%.²

Pencabutan gigi adalah suatu prosedur dental mengeluarkan gigi dari soketnya.³ Pasca pencabutan gigi akan terbentuk suatu luka atau lubang yang disebut soket,⁴ yang jika terpapar secara langsung dengan lingkungan rongga mulut memungkinkan masuknya organisme mikro patogen yang dapat menyebabkan *post extraction bleeding* (PEB), alveolar osteitis, fistula oroantral dan beberapa kondisi lainnya.⁵

Respon dasar terhadap kerusakan atau luka pasca pencabutan gigi adalah peradangan, yang akan berlanjut ke proses perbaikan jaringan, yaitu penggantian sel mati oleh sel hidup atau jaringan fibrosa. Sel utama yang terlibat dalam proses penyembuhan luka ialah fibroblas. Saat jaringan mengalami radang, maka fibroblas akan segera bermigrasi ke arah luka, berproliferasi dan memproduksi matriks untuk memperbaiki jaringan yang rusak. Walaupun proses penyembuhan luka secara normal

dapat sembuh sendiri, namun proses penyembuhan luka membutuhkan waktu 3-4 minggu hingga stase inflamasi sampai fibroblas berakhir dan diperlukan kondisi tertentu yang mendukung berlangsungnya proses penyembuhan luka seperti usia, hormon, nutrisi, konsumsi obat-obatan, alkohol, dan rokok. Untuk itu, proses penyembuhan luka merupakan hal yang perlu diperhatikan oleh dokter gigi karena efeknya menimbulkan nyeri dan rasa ketidaknyamanan dalam rongga mulut.^{4,6}

Penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dapat dilakukan dengan teknik invasif seperti *suturing* dan *staples*; namun, penggunaannya kurang efisien karena memerlukan waktu yang lama dan keterampilan yang tinggi terutama pada area yang sulit diakses, serta sering menghasilkan kerusakan jaringan sekunder di sekitar luka, infeksi mikroba dan kebocoran cairan.^{7,8} Dalam dua dekade terakhir, stabilisasi jaringan tanpa *suturing* dengan menggunakan *surgical sealant* atau bahan perekat seperti *fibrin glue*, *cyanoacrilate* serta *sealant* berbasis protein dan kolagen dapat mengontrol perdarahan secara efektif dan cepat, sehingga mengurangi risiko komplikasi akibat kehilangan darah yang parah. *Fibrin glue* memiliki kemampuan biodegradasi, *fast curing* dan biokompatibilitas namun kekuatan adhesi relatif rendah terutama pada daerah yang basah, serta dapat memicu reaksi alergi pada beberapa pasien karena mengguna-

kan trombin sapi. *Cyanoacrylate* memiliki waktu degradasi yang lambat, terjadi reaksi polimerisasi ekso-termik serta toksisitas produk akibat degradasi membatasi aplikasinya.⁹

Suatu penelitian telah menunjukkan penggunaan *mussel adhesive proteins* (MAPs) dapat membantu pengembangan perekat dengan daya adesi basah yang kuat, *setting time* yang singkat, antibakteri, biokompatibel dan mampu terdegradasi.¹⁰ MAPs merupakan kerang yang mensekresikan protein pada kaki yang membuatnya dapat menjangkar dengan kuat pada semua permukaan. Dengan demikian, penggunaan MAPs tanpa suturing atau staples dapat mempercepat penutupan luka soket atau perdarahan setelah pencabutan gigi.⁹

Pada artikel kajian pustaka ini disajikan informasi mengenai potensi *mussel adhesive proteins* sebagai *surgical sealant* pada pasca pencabutan gigi.

TINJAUAN PUSTAKA

Pencabutan gigi merupakan suatu tindakan pembedahan yang melibatkan jaringan tulang dan jaringan lunak dari rongga mulut yang dibatasi oleh bibir, pipi. Pencabutan gigi adalah suatu prosedur dental mengeluarkan gigi dari soketnya. Pencabutan gigi disebut ideal jika dalam pelaksanaannya tidak disertai rasa nyeri, dan trauma yang terjadi pada jaringan sekitar gigi seminimal mungkin, luka pencabutan sembuh secara normal dan tidak menimbulkan masalah pasca pencabutan.^{1,3,11}

Prevalensi

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 di bidang kesehatan gigi dan mulut, prevalensi tindakan pencabutan gigi di Indonesia adalah sebesar 7,9% dari jenis tindakan yang diterima dalam mengatasi masalah gigi dan mulut. Di provinsi Sulawesi Selatan, menduduki peringkat 3 terbanyak dalam tindakan pencabutan gigi, yaitu sebesar 14,7%.² Pada penelitian yang dilakukan di Puskesmas Kaluko Bodoa Kota Makassar, prevalensi pencabutan gigi berdasarkan jenis kelamin, perempuan sebanyak 45 orang (60%) lebih banyak melakukan tindakan pencabutan gigi permanen dibandingkan dengan laki-laki sebanyak 30 orang (40%).³

Penatalaksanaan

Perawatan komplikasi perdarahan setelah pencabutan gigi merupakan keterampilan penting bagi praktisi dental. Pengambilan keputusan klinis tentang cara mengontrol PEB tergantung pada beberapa faktor, antara lain lokasi pembedahan dan tempat perdarahan, ukuran luka, luas perdarahan, aksesibilitas lokasi perdarahan, dan waktu perdarahan. Selanjutnya pemilihan strategi intervensi untuk mencapai hemostasis di lokasi cedera pembuluh darah juga tergantung pada apakah pasien sedang minum obat atau menderita penyakit siste-

temik, seperti sirosis yang dapat menyebabkan perdarahan dan koagulasi.

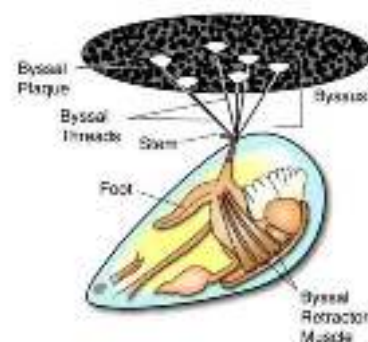
Secara umum, intervensi untuk mengobati PEB dapat dikategorikan secara luas menjadi intervensi lokal dan sistemik. Intervensi lokal dibedakan atas intervensi bedah yang terutama melibatkan penjahitan pasca ekstraksi, dan tindakan hemostatik non-bedah, atau *styptics*, meliputi berbagai farmakoterapi, *sealant*, perekat, agen dapat diserap, biologi, dan produk kombinasi. Sedangkan intervensi sistemik sangat penting pada pasien yang memiliki penyebab sistemik terkait perdarahan. Peran hemostatika lokal terbatas karena hanya menghasilkan penghentian perdarahan sementara.¹¹

Mussel adhesive proteins

MAPs merupakan kerang yang mensekresikan protein pada kaki yang membuatnya dapat menjangkar dengan kuat pada semua permukaan. Sebagian besar melalui kerang, seperti *Mytilus edulis*, mengeluarkan bahan perekat atau MAPs yang memungkinkan melekat kuat pada berbagai permukaan bawah air seperti batuan laut dan lambung kapal, serta menahan lepasnya bahkan dalam kondisi laut yang keras dan bergelombang.⁹

Mekanisme MAPs

Mekanisme adesi organisme yang menempel pada permukaan basah dapat membantu pengembangan perekat dengan daya rekat jaringan basah yang kuat untuk digunakan dalam lingkungan biologis.⁹ Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1, kerang terhubung ke lingkungan luar melalui benang byssal dan plak, yang keduanya disekresikan dari kelenjar kaki. Sekresi kerang ini terdiri atas protein polifenol, kolagen, dan polifenol oksidase pengaturannya memberikan ketahanan air yang sangat baik dan kekuatan tinggi.¹²



Gambar 1 Anatomi *Mytilus edulis* struktur kerang dan byssus (Sumber: Quan WY, Hu Z, Liu HZ, Ouyang QQ, Zhang DY, Li SD, et al. Mussel-inspired catechol-functionalized hydrogels and their medical applications. Molecules 2019:1-2).

Sebuah penelitian telah menunjukkan bahwa adesi basah yang kuat ini disebabkan oleh asam amino yang mengandung katekol, yang disebut L-3,4 dihydroxyphenylalanine (L-DOPA), hidrosilasi tirosin pasca-

translasi, dalam struktur protein perekat kerang yang tersekresi. Meskipun mekanisme adesi dan *crosslink* dari MAPs tidak diketahui secara lengkap, dianggap bahwa gugus hidroksil dari DOPA mampu menghasilkan adsorpsi kimia ke permukaan polar seperti pembentukan ikatan hidrogen ke permukaan hidrofilik. Selain itu, di bawah kondisi oksidasi atau alkaline, DOPA membantu reaksi *crosslink* dari MAPs melalui oksidasi gugus hidroksil catechol menjadi ortho-quinone, yang memicu *crosslink* intermolekul diantara MAPs, memberikan sifat kohesi dan elastik terhadap protein ini.⁹

Kelebihan dan kekurangan

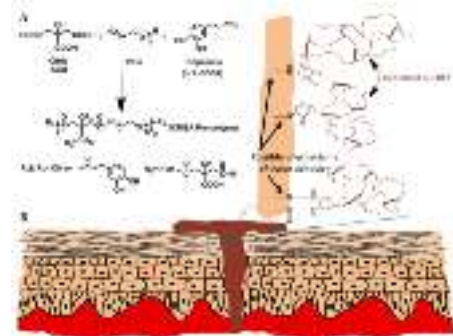
Mempertimbangkan sifat unik dari adesif mussel, maka kelebihan terkait MAPs ini, yaitu 1) *fast curing* atau pengawetan cepat; 2) pada kondisi basah, daya rekat atau adesif tetap kuat terhadap permukaan non spesifik; 3) estetis yang baik; 4) secara cepat dan efektif dapat dilakukan untuk aplikasi klinis potensial seperti rekayasa jaringan lunak, menutup luka dan menghentikan perdarahan tanpa *suturing* atau *staples*; dan 5) cukup aman untuk digunakan dalam tubuh manusia, tanpa efek merugikan selama aplikasi dan degradasi.

Mengetahui kelebihanannya, maka MAPs dapat digunakan sebagai *surgical sealant* pasca pencabutan gigi karena membantu pengembangan perekat dengan daya adesi basah yang kuat, *setting time* yang singkat, antibakteri, biokompatibel dan mampu terdegradasi.⁹ Namun, kekurangan MAPs yaitu aplikasi praktis cukup terbatas karena produksinya yang sangat sedikit. Meskipun ekstraksi alami awalnya digunakan untuk mengisolasi MAPs untuk tujuan komersial, proses ini sulit, intensif dan tidak efisien, membutuhkan sekitar 10.000 mussels untuk 1 g MAPs.⁹

Potensi MAPs sebagai *surgical sealant*

Mehdizadeh, et al pada tahun 2013, melaporkan hasil penelitiannya telah berhasil mensintesis dari perekat jaringan basah yang dapat terurai dan kuat berdasarkan strategi perekat kerang dengan kekuatan adesi 2,5-10 kali lebih kuat daripada *fibrin glue* komersial (Gambar 2). Bioadesif yang terinspirasi dari kerang berkemampuan sitrat ini, iCMBAs, disintesis menggunakan reaksi polikondensasi mudah menggunakan bahan yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* dan murah termasuk asam sitrat, PEG, L-DOPA. Penggabungan kelompok katekol ke dalam struktur iCMBAs membuatnya memiliki adesi yang kuat ke permukaan jaringan basah serta kapasitas *crosslink* untuk kekuatan kohesif massal. Selain itu, kehadiran ikatan ester yang dapat terdegradasi secara hidrolis di tulang belakang polimer iCMBAs membuat kelompok *sealant* ini dapat terdegradasi tanpa memerlukan modifikasi lebih lanjut. Bahan ini memberi iCMBAs keuntungan yang signifikan

dibandingkan bioadesif lain yang terinspirasi dari kerang, yang biasanya memerlukan modifikasi struktural kompleks tambahan untuk membuatnya dapat terurai secara hayati. Selain itu, sifat iCMBAs, seperti kekuatan ikatan, sifat mekanik, dan laju degradasi dapat diatur sesuai dengan kebutuhan; iCMBAs juga menunjukkan kompatibilitas *sito in vitro* yang baik. Studi *in vivo* menunjukkan bahwa iCMBAs dengan cepat dan efektif menghentikan pendarahan dan menutup luka terbuka yang dibuat pada dorsum model hewan tikus tanpa bantuan alat penutup luka lainnya seperti jahitan atau *staples* (Gambar 3). iCMBAs tidak menyebabkan respon inflamasi yang signifikan, tetapi terdegradasi dan diserap sepenuhnya pada tikus (Gambar 3E).⁹



Gambar 2 Sintesis dan mekanisme adesi iCMBAs; **A** diagram skematis sintesis iCMBAs menggunakan polimerisasi kondensasi antara asam sitrat, poli (etilen glikol), dan dopamin atau L-DOPA; **B** representasi skematis dari adesi iCMBAs ke jaringan dan kemungkinan mekanisme (Sumber: Mehdizadeh M, Weng H, Gyawali D, Tang L, Yang J. Injectable citrate-based mussel-inspired tissue bioadhesives with high wet strength for sutureless wound closure. *J Biomaterials* 2012; 7 (55): 7972-83).



Gambar 3 Studi iCMBAs dalam model tikus. Luka yang dibuat pada dorsum tikus dan ditutup dengan perekat dan jahitan iCMBAs pada hari ke-7, dan ke-28 pasca operasi. Jaringan kulit tikus yang dikorbankan pada lokasi luka yang dirawat dengan iCMBAs dan dijahit **A** 7 hari, **B** 28 hari pasca operasi. **C** sisi berlawanan dari **B**, **D** iCMBAs menunjukkan sifat hemostatis dan perawatan luka yang lebih baik daripada jahitan. Mehdizadeh M, Weng H, Gyawali D, Tang L, Yang J. Injectable citrate-based mussel-inspired tissue bioadhesives with high wet strength for sutureless wound closure. *J Biomater* 2012; 7(55): 7972-83).¹³

Biodegradasi terkendali dan bioabsorpsi merupakan persyaratan penting untuk sebagian besar biomaterial, yang menyediakan perancah untuk pertumbuhan kembali atau regenerasi jaringan saat bahan mengalami degradasi bertahap. Sifat iCMBA membuatnya menjanjikan untuk aplikasi klinis potensial seperti penutupan luka tanpa suturing dan rekayasa jaringan lunak.⁹

Disimpulkan bahwa fase penyembuhan luka pasca

pencabutan gigi sangat dipengaruhi dengan adanya peran fibroblas melalui berbagai jenis reseptor adesi yang meliputi protein perekat atau *sealant*. *Mussel adhesive proteins* yang telah disintesis menjadi *injectable citrate-based mussel-inspired bioadhesive* berpotensi sebagai *surgical sealant* pada pasca pencabutan gigi karena bersifat adhesif yang kuat di lingkungan basah, estetik yang baik, atraumatik, dan waktu operasi yang singkat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fachriani Z, Novita CF, Sunnati. Distribusi frekuensi faktor penyebab ekstraksi gigi pasien di Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin Banda Aceh periode Mei-Juli 2016. *J Caninus Dent* 2016; 1(4): 32.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan nasional Riskesdas 2018. h.188.
3. Nurhaeni H, Asridiana. Prevalensi pencabutan gigi permanen di Poliklinik Gigi Puskesmas Kaluku Bodoa di Kota Makassar. *Media Kesehatan Gigi* 2020; 19(1): 12-3.
4. Oroh CG, Pangemanan DHC, Mintjelungan CN. Efektivitas lendir cecicot (*Achatina fulica*) terhadap jumlah sel fibroblas pada luka pasca pencabutan gigi tikus wistar. *J E-Gigi* 2015; 3(2): 516.
5. Ningsih JR, Haniastuti T, Handajani J. Re-epitelisasi luka soket pasca pencabutan gigi setelah pemberian gel getah pisang raja (*Musa sapientum* L) kajian histologis pada marmut (*Cavia cobaya*). *Jurnal Ilmu Kedokteran Gigi* 2019; 2(1): 2.
6. Tamara AHJ, Rochmah YS, Mujayanto R. Pengaruh aplikasi virgin coconut oil terhadap peningkatan jumlah fibroblas pada luka pasca pencabutan gigi pada *Rattus novergicus*. *ODONTO Dent J* 2014; 1(2): 29.
7. Annabi N, Zhang YN, Assmann A, Sani ES, Cheng G, Lassaletta AD, et al. Engineering a highly elastic human protein-based sealant for surgical applications. *Sci Transl Med* 2017; 9(7): 1.
8. Annabi N, Tamayol A, Shin SR, Ghaemmaghami AM, Peppas NA, Khademhosseini A. Review surgical materials: current challenges and nano-enabled solutions. *J Nantod* 2014; 9(5): 1-2.
9. Mehdizadeh M, Yang J. Design strategies and applications of tissue bioadhesives. *Macromol Biosci* 2013; 13(3): 1, 7, 9, 11-3, 24-6.
10. Bhagat V, Becker ML. Degradable adhesives for surgery and tissue engineering. *Biomacromolecules* 2017: 3009, 3012.
11. Nagraj SK, Prashanti E, Aggarwal H, Lingappa A, Muthu MS, Krishanappa SKK, et al. Interventions for treating post-extraction bleeding (Review). *Cochrane Library*; 2018. p. 4-5.
12. Quan WY, Hu Z, Liu HZ, Ouyang QQ, Zhang DY, Li SD, et al. Mussel-inspired catechol-functionalized hydrogels and their medical applications. *Molecules* 2019:1-2.
13. Mehdizadeh M, Weng H, Gyawali D, Tang L, Yang J. Injectable citrate-based mussel-inspired tissue bioadhesives with high wet strength for sutureless wound closure. *J Biomater* 2012; 7(55): 7972-83.