

Kombinasi perancah silk-fibroin dari kepompong ulat sutera (*Bombyx mori*) dan konsentrat platelet sebagai inovasi terapi regenerasi tulang alveolar

Silk-fibroin scaffold from silkworm cocoon (Bombyx mori) and platelet concentrate-based mineralized plasmatic matrix as innovation in alveolar bone regeneration therapy

¹Adrian Rustam, ¹Fransiske Tatengkeng, ¹Andi Muh. Fahrudin, ²Arni Irawaty Djais

¹Mahasiswa klinik

²Departemen Peridontologi

Fakultas kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

E-mail: Adrian12j@student.unhas.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Destruksi tulang alveolar secara progresif akan berdampak buruk pada aspek fungsional, estetik, dan prognosis perawatan prostetik. Upaya regenerasi diperlukan untuk mengembalikan fungsi tulang alveolar. Dewasa ini, penggunaan konsentrat platelet seperti *platelet-rich fibrin* (PRF) dan *platelet-rich plasma* (PRP) terbukti mampu memicu pembentukan tulang alveolar. Namun, proses penyembuhan tulang memakan waktu lama. Selain itu, volume tulang yang terbentuk sulit dipertahankan sehingga konsentrat platelet perlu dimodifikasi. Penambahan *scaffold bone-graft* terbukti dapat meningkatkan efektivitas konsentrat platelet. Kandungan silk-fibroin dalam kepompong ulat sutera (*Bombyx mori*) berpotensi sebagai material *scaffold* yang ideal karena memiliki sifat mekanis dan biokompatibilitas yang unggul. **Tujuan:** Mengkaji potensi *scaffold* silk-fibroin kepompong ulat sutera yang dikombinasikan dengan konsentrat platelet sebagai inovasi terapi regenerasi tulang alveolar. **Pembahasan:** *Mineralized plasmatic matrix* (MPM) merupakan terobosan terbaru yang mengkombinasikan *scaffold bone-graft* dengan PRP dan PRF. Konsentrat platelet dalam MPM kaya akan *growth factor* (PDGF, TGF- β , VEGF, IGF), monosit, dan serabut fibrin yang berperan dalam menstimulasi proliferasi, diferensiasi, dan migrasi sel-sel osteoprogenitor, dan osteogenik pada area kerusakan. Penggunaan *scaffold* silk-fibroin yang disintesis dari kepompong ulat sutera mampu meningkatkan efektivitas konsentrat platelet dengan cara mempercepat proses osteogenesis dan menyediakan matriks ekstraseluler yang akan memandu migrasi sel osteogenik saat proses pematangan tulang. Selain itu, silk-fibroin mampu menginduksi angiogenesis, memfasilitasi osteokonduksi, dan mengoptimalkan proses osteoinduksi. Dengan sifat mekanisnya yang unggul, silk-fibroin mampu mempertahankan volume tulang. **Simpulan:** Perpaduan *scaffold* silk-fibroin kepompong ulat sutera dengan konsentrat platelet berpotensi dalam menstimulasi dan mempercepat proses pembentukan serta mempertahankan volume tulang alveolar. **Kata kunci:** *mineralized plasmatic matrix*, silk-fibroin, kepompong ulat sutera, konsentrat platelet, terapi regenerasi tulang alveolar

ABSTRACT

Background: Progressive alveolar bone destruction would significantly impact on functional aspects, aesthetic and prosthetic treatment prognosis. Noticing the impact of the damage, regeneration effort is necessary to regain alveolar bone function. Nowadays, the used of platelet concentrates like *platelet-rich fibrin* (PRF) and *platelet-rich plasma* (PRP) is evidently able to induce alveolar bone formation. However, the healing process takes a long time. In another hand, created bone volume is hardly conserved therefore platelet concentrates need modification. Addition of bone-graft scaffold has been proposed to improve platelet concentrates effectiveness. The content of silk-fibroin in silkworm cocoons (*Bombyxmori*) can act as an ideal scaffold material due to its excellence mechanical properties and biocompatibility. **Objective:** to review the potency of silk-fibroinscaffold from silkworm cocoon combined with platelet concentrates as innovation in alveolar bone regeneration therapy. **Literature Review:** *Mineralized plasmatic matrix* (MPM) is the latest breakthrough that combines bone graft-scaffold with PRP and PRF. Platelet concentrates are rich in growth factor (PDGF, TGF- β , VEGF, IGF), monocytes and fibrin fibers that play a critical role in stimulating proliferation, differentiation and migration of osteogenic and osteoprogenitor cells within defect sites. The use of silk-fibro in scaffold synthesized from silkworm cocoon can improve platelet concentrates effectiveness by

accelerating osteogenesis process and providing extracellular matrix which will guide osteogenic cells migration during bone maturation phase. Moreover, silk-fibroin is able to induce angiogenesis, facilitate osteoconduction and optimize osteoinduction process. With its excellent mechanical properties, silk-fibroin is able to maintain bone volume. Conclusion: the combination of silk-fibroin scaffold from silkworm cocoon with platelet concentrates can stimulate bone formation and accelerate bone maturation and maintain the volume of alveolar bone

Keywords: *mineralized plasmatic matrix, silk-fibroin, silkworm cocoon, platelet concentrates, bone regeneration*

PENDAHULUAN

Destruksi tulang alveolar ialah suatu keadaan substansi jaringan tulang yang hilang baik secara fisiologis ataupun patologis. Pada umumnya, destruksi ini disebabkan oleh beberapa faktor seperti kondisi patologis pulpa, trauma pascaekstraksi gigi, penyakit periodontal kronis, kegagalan perawatan implan, tumor, malformasi kongenital, dan sebagai manifestasi penyakit sistemik.¹⁻³

Destruksi tulang alveolar secara progresif akan berdampak buruk pada aspek fungsional seperti masalah fonetik, estetik, dan prognosis perawatan prostetik di masa yang akan datang.² Mengetahui dampak kerusakan yang terjadi, kedokteran gigi modern saat ini telah bergerak ke arah upaya regenerasi untuk mengembalikan fungsi tulang alveolar.³

Regenerasi tulang alveolar melibatkan berbagai proses biokimia, fisiologis, seluler, dan molekuler sehingga dokter gigi perlu menyusun kerangka kerja yang menjadi dasar pertimbangan klinis untuk mengoptimalkan respon pembentukan tulang. Salah satu metode regenerasi tulang alveolar saat ini adalah penggunaan konsentrat platelet seperti *platelet-rich plasma* (PRP) dan *platelet-rich fibrin* (PRF). Kedua generasi konsentrat platelet tersebut merupakan derivat darah yang diambil dari pasien yang sama dan mengandung platelet, *growth factor*, dan sitokin.^{4,5} Beberapa literatur telah membuktikan bahwa kandungan konsentrat platelet mampu mendukung regenerasi jaringan keras maupun jaringan lunak, tetapi bahan autologus ini memiliki kekurangan, yakni dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas. Selain itu, sifat mekanis yang buruk dan tekanan mastikasi yang besar dapat mengakibatkan volume tulang yang terbentuk tidak dapat dipertahankan.^{6,7}

Perisse⁷ memperkenalkan modifikasi konsentrat platelet generasi ketiga yang mengkombinasikan *growth factor* dari konsentrat platelet dan *bone graft* sebagai *scaffold* yang disebut sebagai *mineralized plasmatic matrix* (MPM). Bahan ini merupakan cara alternatif untuk mempersiapkan partikel *bone graft* sehingga mudah dibentuk, stabil dan meningkatkan penetrasi faktor pertumbuhan dalam bahan *graft*.⁸

Saat ini, *scaffold bone graft* yang dikombinasi dengan MPM berasal dari sapi maupun babi. Namun, kedua material ini memiliki potensi untuk mentransmisikan penyakit dan penggunaan babi tidak diperbolehkan dalam agama Islam.^{9,10} Hal ini mendorong para peneliti untuk mengembangkan *scaffold* alternatif dari bahan alami yang memiliki sifat biokompatibilitas tinggi, toksisitas rendah, optimal dalam meregenerasi tulang alveolar, dan halal serta mudah ditemukan.

Silk-fibroin merupakan salah satu polimer organik yang berpotensi diolah menjadi bahan *scaffold* alternatif karena silk-fibroin memiliki sifat mekanis yang baik, fleksibel, dan biokompatibel.¹¹ Silk-fibroin dapat diekstraksi dari kepompong ulat sutera (*Bombyx mori*) yang mudah ditemukan di Sulawesi Selatan karena berdasarkan data Statistik Direktorat Jenderal Bina Pengelolaan DAS dan Perhutanan Sosial (BPDASPS) dari tahun 2010 sampai 2014, Provinsi Sulawesi Selatan tercatat sebagai penghasil kepompong ulat sutera terbesar di Indonesia yakni rata-rata mencapai 110.307 kg tiap tahunnya.¹² Selain itu, silk-fibroin telah terbukti lebih unggul dibandingkan dengan *scaffold* yang sering digunakan seperti *scaffold* yang terbuat dari kolagen, kitosan, *polylactic-co-glycolic acid* (PLGA) dan *poly-L-lactic acid* (PLLA)¹³ sehingga pemakaian silk-fibroin sebagai *scaffold* dinilai lebih ideal untuk dikombinasikan dengan MPM dalam terapi regenerasi tulang alveolar.

Penulisan karya studi literatur ini bertujuan untuk mengkaji potensi *scaffold* silk-fibroin kepompong ulat sutera yang dikombinasi dengan konsentrat platelet sebagai inovasi terapi regenerasi tulang alveolar.

TINJAUAN PUSTAKA

Destruksi tulang alveolar

Destruksi tulang alveolar merupakan suatu keadaan hilangnya material jaringan tulang yang terjadi secara fisiologis ataupun patologis.¹ Pada umumnya, kerusakan dan deformitas tulang alveolar yang cukup luas dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti kondisi patologis periapikal, trauma pasca ekstraksi gigi, resorpsi akibat kehilangan gigi,

penyakit periodontal, kegagalan perawatan implan, tumor, malformasi kongenital, dan manifestasi penyakit sistemik.^{7,14,15}

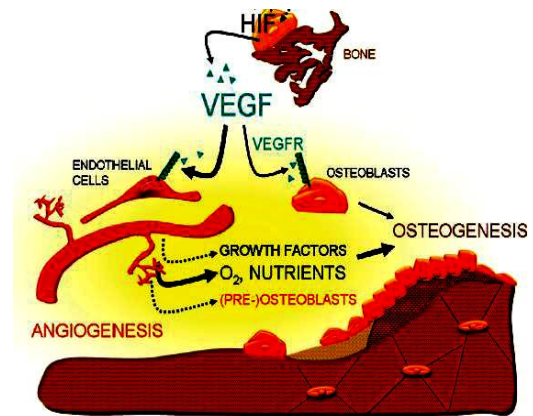
Besarnya kehilangan tulang ditaksir mencapai 40-60% selama tiga tahun pertama setelah kehilangan gigi dan setelah itu menurun menjadi 0,25-0,5% per tahun. Destruksi tulang alveolar secara progresif akan berdampak buruk pada aspek fungsional, masalah fonetik dan *food impaction*, estetika (seperti hilangnya papila interdental, hilangnya kontur aspek bukal dan tekstur gingiva yang tidak estetik), dan memperburuk prognosis perawatan prostetik di masa yang akan datang.¹⁶

Regenerasi tulang

Tulang dibentuk oleh matriks ekstraseluler yang kaya akan serat kolagen dan elastin yang saling melekat dengan hidroksiapatit.¹⁴ Regenerasi tulang alveolar umumnya dapat terjadi pada kondisi normal, pada proses tersebut sel-sel yang berperan penting terdiri dari sel pendukung (osteoblas dan osteosit) dan sel *remodeling* (osteoklas dan matriks non-mineral, yaitu kolagen serta protein non-kolagen yang disebut osteoid).^{14,17} Proses regenerasi tulang merupakan proses kompleks dan dinamis dari perbaikan struktur sel dan jaringan.¹⁴ Tahap-tahap regenerasi tulang alveolar terdiri dari fase inflamasi, reparatif, dan *remodeling*. Dalam fase-fase tersebut terjadilah proses- proses osteogenesis, osteoinduksi, osteokonduksi, dan angiogenesis.¹⁸⁻²⁰

Fase inflamasi (gambar 1)

Fase ini dimulai sejak awal kerusakan tulang, dimulai dengan terjadinya kerusakan pada pembuluh darah di area kerusakan, kemudian terbentuk bekuan darah. Pelepasan sel trombosit akibat kerusakan pembuluh darah ini yang akan mengirimkan sinyal ke *host* untuk melepaskan makrofag ke area kerusakan. Makrofag akan mengabsorpsi dan menghancurkan jaringan nekrotik sekaligus merangsang osteoklas untuk membersihkan fragmen tulang yang rusak. Setelah itu, jaringan granulasi terbentuk untuk menyediakan dukungan struktural pada area tersebut. Sementara itu, sel endotel membentuk pembuluh darah kapiler baru untuk menyediakan nutrisi di area penyembuhan. *Growth factor* yang dilepaskan dari area lokal meliputi, *insuline growth factor* (IGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor β* (TGF-β), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *epidermal growth factor* (EGF) berperan penting dalam proliferasi dan diferensiasi sel osteoprogenitor seperti *mesenchymal stem cell* (MSC).^{18,19}



Gambar 1 Proses angiogenesis dan osteogenesis (Sumber: Schipani E, Maes C, Carmeliet G, Semenza GL. Regulation of osteogenesis-angiogenesis by HIFs and VEGF. *J Bone Min Res* 2009; 24(8):1-7).

Fase reparatif

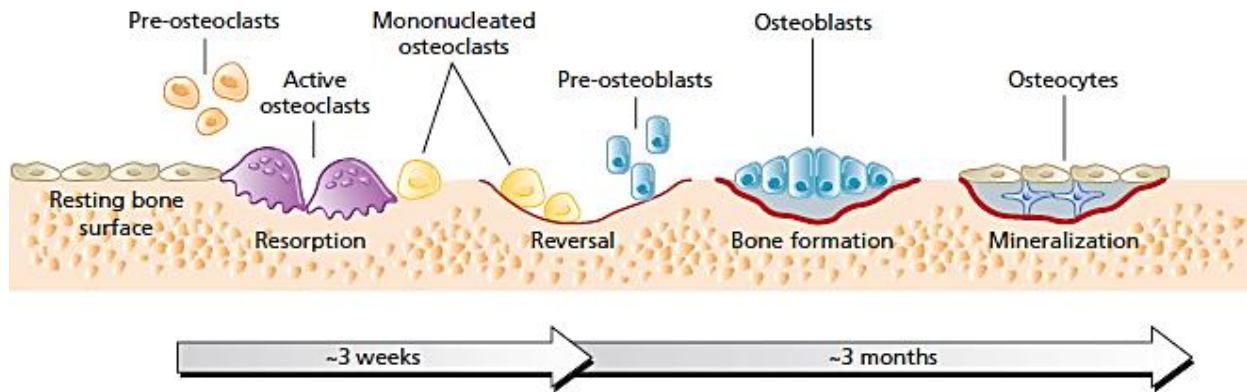
Pada fase ini *mesenchymal stem cell* (MSC) yang berdiferensiasi menjadi sel osteogenik mulai membentuk jaringan kalus. Fase ini membutuhkan protein kolagen dan non-kolagen seperti *bone morphogenetic protein* (BMP), *osteopontin* (OPN) dan *osteocalcin* (OCN) serta beberapa protein lainnya. Kolagen bertugas menyediakan osteoid sebagai protein dasar untuk biomineralisasi. Proses mineralisasi memasuki dua jalur yang berbeda yakni jalur kondrogenesis dan jalur pembentukan tulang intramembranous. Hal ini berujung pada inisiasi osteogenesis. Namun pada fase kedua ini kolagen fiber tidak terbentuk secara sempurna, sehingga terbentuk *woven bone* yang belum matang.^{18,19}

Fase remodeling (gambar 2)

Pada fase ini, tulang rawan yang belum matang (*lamellar bone*) akan digantikan dengan tulang yang lebih matang (*woven bone*). Proses ini menandakan terjadi restorasi tulang. Proses *remodeling* dipandu oleh ekspresi gen-gen tertentu dan protein. Faktor gen seperti *macrophage colonystimulating factor* (M-CSF), *receptor activator of nuclear factor kb* (RANK), ligannya (RANKL), dan *osteoprotegerin* (OPG). RANK dan RANKL bertindak untuk mengaktifkan osteoklas, kemudian OPG bertindak untuk menghentikan aktivitas osteoklas sedangkan *parathyroid hormone* (PTH) dan lipopolisakarida (LPS) memberi signal untuk mengaktifasi osteoblas untuk membentuk jaringan tulang baru.^{18,19}

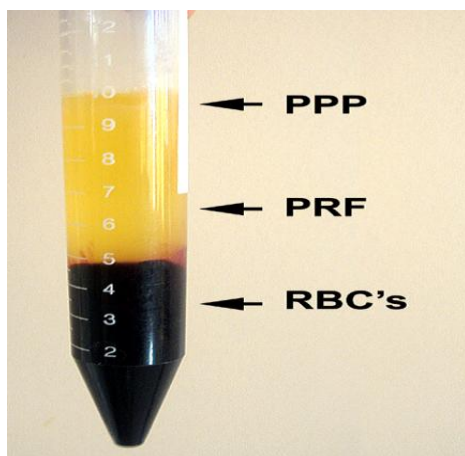
Terapi regenerasi dengan *mineralized plasmatic matrix* (MPM)

Konsentrat platelet merupakan bahan autologus yang dimanfaatkan sebagai bahan regenerasi. Bahan



Gambar 2 Proses remodeling tulang (Sumber: Jan L, Niklaus P, Karring T. Clinical periodontology and implant dentistry. 5th Ed. Oxford: Blackwell Publisher; 2008. p. 87-90)

ini diperoleh dengan cara mengisolasi derivat darah dari tubuh pasien sebagai sumber *growth factor*.^{7,21,22} Pada tahun 1997, Whitman dkk²³ pertama kali memperkenalkan *platelet-rich plasma* (PRP) sebagai konsentrat platelet generasi pertama, kemudian pada tahun 2001 Choukron dkk²⁴ memperkenalkan *platelet-rich fibrin* (PRF) sebagai konsentrat platelet generasi kedua. PRP dan PRF biasanya digunakan untuk mengakselerasi regenerasi jaringan lunak, penyembuhan luka, pertumbuhan tulang, dan revitalisasi pulpa.²⁵ Namun, penggunaan PRF sendiri tidak dapat mempertahankan volume tulang yang terbentuk akibat besarnya tekanan pengunyahan dan aktivitas otot wajah selama fase penyembuhan.²¹ Hal ini membuat Perisse mengembangkan konsentrat platelet kombinasi *bone graft* dan dimodifikasi oleh El Moheb.⁷ Temuan ini merupakan generasi ketiga dari konsentrat platelet yang disebut dengan *mineralized plasmatic matrix* (MPM).^{7,21}



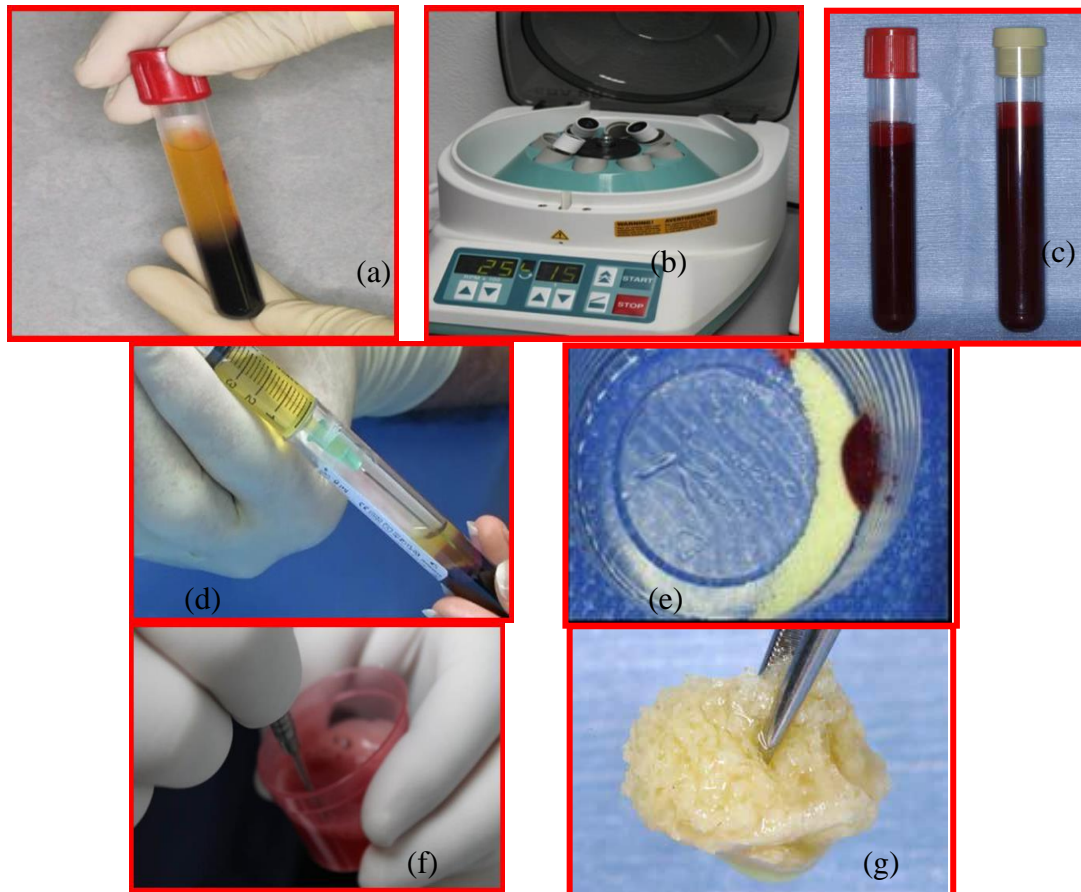
Gambar 3 Tiga lapisan berbeda terbentuk setelah sentrifugasi darah pasien; *platelet poor plasma* (PPP), *platelet rich fibrin* (PRF), *red blood cells* (RBC's) (Sumber: Bhandari S, Ashwini T, Naik R. Regenerative periapical surgery: A case report. Dental Hypotheses 2013; 4(2): 1)

MPM merupakan modifikasi antara PRP dan PRF dengan *scaffold bone graft*, yang prosesnya dimulai dari pengambilan darah dari tubuh manusia sekitar 36 ml, lalu dibagi ke dalam empat tabung uji, kemudian disentrifugasi selama 12-15 menit dengan kekuatan 2500 RPM, lalu akan terbentuk tiga lapisan (gambar 3) yaitu lapisan pertama yang berada pada dasar tabung yang berwarna merah mengandung sel darah merah. Lapisan kedua yang mengandung gumpalan fibrin berwarna kekuningan yang disebut *platelet rich fibrin* (PRF) sementara lapisan ketiga merupakan plasma aseluler yang disebut *platelet poor plasma* (PPP).^{7,21,26} Lapisan kedua yang berwarna kuning dipisahkan, lalu dicampur dengan material *scaffoldbone graft*. Hasil campuran ini akan membentuk sediaan MPM yang homogen dan semi-padat yang siap diaplikasikan (gambar 4).⁸

MPM kaya akan platelet, fibrinogen, leukosit, dan monosit, serta *mesenchymal stem cell*. Fibrinogen berperan dalam proses pembentukan dan pematangan tulang. Integrasi pada MPM tidak terdapat pada kedua generasi konsentrat platelet sebelumnya. Platelet mengandung *growth factor* (TGF, PDGFs, dan IGFs), sitokin, dan monosit, yang saat diaktifkan oleh interleukin akan merangsang pembentukan BMP-2 untuk menginduksi pembentukan tulang dan penyembuhan luka. Penggunaan MPM mempercepat proses penyembuhan dan menunjukkan integrasi volume tulang alveolar yang lebih baik daripada PRF.^{7,8,21}

Scaffold bone graft

Scaffold merupakan kerangka polimer tiga dimensi yang menyediakan lingkungan mikro secara fisikokimia dan biologi yang berperan dalam memfasilitasi *stem cell* dan *growth factor* untuk melekat, tumbuh, bermigrasi, dan berdiferensiasi.¹⁴ Pembuatan material *scaffold* untuk terapi regenerasi



Gambar 4 Tahapan pembuatan *mineralized plasmatic matrix* (MPM) yang mengkombinasikan PRF dan *bone graft*, (a) darah pasien diambil dari pembuluh vena di lengan, (b) darah tersebut lalu dimasukkan pada alat sentrifugasi selama 12-15 menit pada 2500 RPM, (c) hasil sentrifugasi didapatkan tiga lapisan (bening, kekuningan dan merah), (d) bagian tengah yang berwarna kekuningan (PRF) diambil menggunakan syringe, (e) wadah plastik berisi bahan *bone graft* disediakan, (f) PRF tersebut kemudian dicampur selama beberapa menit pada wadah plastik berisi *bone graft material*, (g) didapatkan MPM yang siap diaplikasikan.

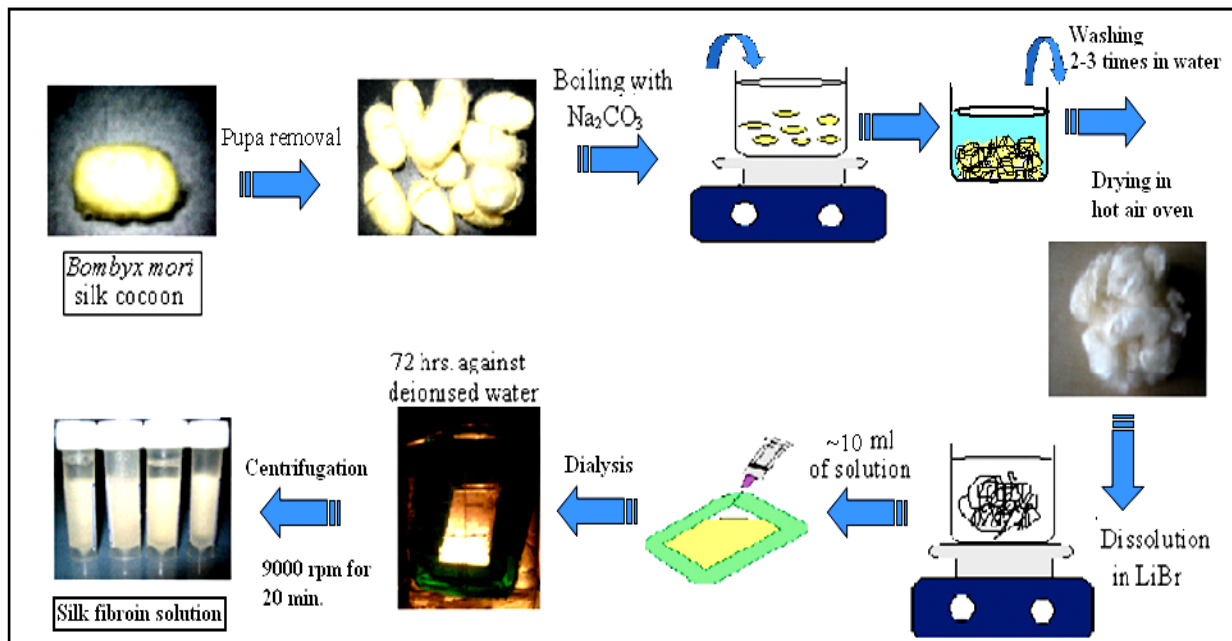
tulang harus mempertimbangkan syarat-syarat ideal *scaffold* seperti struktur, morfologi dan biokimia yang dapat mendukung proses adesi, proliferasi, migrasi, dan diferensiasi serta viabilitas sel osteoblas dan osteoprogenitor.^{27,28} Selain itu, porositas bahan juga dianggap penting karena bermanfaat untuk mendukung pertumbuhan sel dan menyuplai nutrisi dan hasil metabolisme. *Scaffold bone graft* dapat diolah menjadi bentuk *sponge*, *porous*, jaring nano fibrous, dan film. Pengolahan *scaffold* biasanya memakai metode *electrospinning*, *lyophilization*, atau *solution casting*.²⁷

Silk-fibroin kepompong ulat sutera

Ulat sutera merupakan serangga dari famili *bombycidae* dan *saturniidae* yang mempunyai keuntungan ekonomis bagi manusia sebab dapat menghasilkan kokon (kepompom) sebagai sumber sutera alam.^{27, 29} Kepompom ulat sutera merupakan salah satu komoditas andalan sektor perhutanan di Sulawesi Selatan. Survei statistik dari Dirjen Bina

Pengelolaan DAS dan Perhutanan Sosial (BPDASPS) dari tahun 2010-2014 menunjukkan bahwa Provinsi Sulawesi Selatan tercatat sebagai provinsi penghasil kepompom ulat sutera terbesar di Indonesia dengan rata-rata produksi sekitar 110.307 kg/tahun.³⁰ Sampai saat ini, kepompom ulat sutera hanya dimanfaatkan untuk bidang industri tekstil, sedangkan potensinya di bidang kedokteran gigi masih perlu dikaji lebih lanjut.²⁸

Kepompom ulat sutera sebagian besar tersusun oleh 70-80% silk-fibroin, 20-30% serisin, 0,4-0,8% materi lilin, dan 1,2-1,5% karbohidrat.³¹ Silk-fibroin murni dapat diekstraksi langsung dari kepompom ulat sutera (gambar 5). Silk-fibroin merupakan protein makromolekul yang mengandung lebih dari 5000 macam asam amino esensial diantaranya serin, glisin, dan alanin. Komponen asam amino ini membentuk suatu struktur kristalin β -Sheet yang berkontribusi dalam memberikan sifat mekanis yang baik untuk silk-fibroin. Komponen lain yaitu glikoprotein p25 berperan dalam mempertahankan integritas silk-



Gambar 5 Prosedur ekstraksi protein silk-fibroin dari kepompong ulat sutera (Sumber: Sah MK, Pramanik K. Regenerated silk-fibroin from *b. mori* silk cocoon for tissue engineering applications. *Int J Env Scie Dev* 2010; 1(5): 404-8).

fibroin.²⁸ Virlan dkk⁹ juga menemukan bahwa silk-fibroin memiliki sifat-sifat biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang tinggi, fleksibel dan stabil dalam lingkungan biologis, serta mampu berinteraksi dengan *growth factor*.^{9,27}

Keunggulan yang dimiliki oleh silk-fibroin menyebabkan material ini berpotensi dimanfaatkan dalam aplikasi biomaterial kedokteran gigi seperti *scaffold* rekayasa jaringan dan sebagai penghantar obat.⁹

PEMBAHASAN

Pada dasarnya, tulang alveolar yang rusak akan mengalami proses regenerasi atau *remodeling* secara fisiologis. Namun, proses tersebut memiliki kemampuan reparatif yang terbatas sebab proses regenerasi selalu diikuti oleh proses resorpsi tulang yang menyebabkan kurangnya tinggi dan volume tulang alveolar. Kondisi ini menimbulkan masalah estetik dan fungsional terutama jika perawatan prostetik diindikasikan dikemudian hari sehingga penggunaan biomaterial *bone graft* sebagai pemandu regenerasi tulang sangat diperlukan dengan tujuan untuk mengembalikan kontur tulang alveolar yang hilang baik dari segi kuantitas maupun kualitas.^{7,14}

Keberhasilan *bone graft* dalam meregenerasi tulang alveolar sangat ditentukan oleh stabilitas *bone graft*, mempertahankan ruang, dan angiogenesis. Dewasa ini, bahan autograft masih menjadi sistem baku emas dalam terapi regenerasi tulang alveolar.

Namun, dibalik keuntungan yang ditawarkan, bahan *autograft* bersifat invasif karena pengambilannya memerlukan intervensi pembedahan.³² Tidak hanya itu, Finkemeier dkk³³ menyebutkan bahwa bahan *autograft* dapat memicu reaksi imun dan penolakan dari jaringan *host* serta meningkatkan risiko infeksi yang dapat mengganggu proses penyembuhan, sehingga diperlukan upaya untuk menemukan bahan *bone graft* alternatif yang dapat meminimalkan keterbatasan tersebut.

Seiring dengan meningkatnya pemahaman tentang proses regenerasi tulang baik pada tingkat molekuler maupun seluler, para peneliti akhirnya menemukan suatu terobosan baru yang disebut dengan *mineralized plasmatic matrix* (MPM). MPM merupakan modifikasi material konsentrat platelet generasi terbaru yang dikembangkan sebagai bahan alternatif *bone graft*. Material ini dibuat dengan mengkombinasikan antara bahan platelet autologus dengan *scaffold bone graft*. Komponen konsentrat platelet dalam MPM kaya akan *growth factor*, monosit, dan serabut fibrin yang berperan dalam meregulasi proliferasi dan diferensiasi sel-sel pembentuk tulang. Sementara itu, partikel *scaffold*-nya berperan sebagai penyedia dukungan mekanis dan stabilitas yang diperlukan selama proses regenerasi. Selain itu, *scaffold* bertindak sebagai kerangka tiga dimensi yang menyediakan lingkungan mikro untuk perlekatan dan pertumbuhan sel serta sekaligus mewadahi *growth factor* untuk mengarahkan

proses diferensiasi sel dan pembentukan jaringan di sekitar area kerusakan tulang.^{8,21}

Agar dapat berfungsi dengan optimal, *scaffold* harus memenuhi beberapa kriteria esensial *scaffold* yang bersinergis dengan prinsip terapi regenerasi tulang yakni biokompatibilitas, biodegradabilitas, kekuatan fisik dan mekanis yang adekuat, memiliki struktur yang dapat mendukung adhesi, migrasi, proliferasi, dan diferensiasi sel serta vaskularisasi.^{8,28}

Silk-fibroin murni disintesis dari kepompong ulat sutera, tersusun atas lebih dari 5000 asam amino dan memiliki karakteristik fisik dan biologis yang memiliki potensi untuk diolah menjadi biomaterial *scaffold*. Proporsi silk-fibroin di dalam kepompong ulat sutera sangat dominan yakni mencakup 70-80% dari berat total kepompong. Komponen utama silk-fibroin tersusun atas glisin, serin, dan alanin yang berperan penting dalam proses pemulihan jaringan, termasuk jaringan tulang. Struktur kristalin β -Sheet dari silk-fibroin menyediakan kekuatan mekanis yang adekuat. Beberapa studi biomedis juga membuktikan silk-fibroin memiliki biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang tinggi, tidak memicu respon imunologis, serta mudah dimanipulasi. Jika dibandingkan dengan *scaffold* berbahan kolagen, PLLA, atau PLGA, *scaffold* silk-fibroin mampu memberi stabilitas mekanis yang lebih baik dengan durasi degradasi yang lambat. Dengan berbagai keunggulannya tersebut, kini silk-fibroin dianggap sebagai biomaterial *scaffold* yang potensial untuk terapi regenerasi jaringan.^{9,28}

Regenerasi tulang alveolar meliputi tahap penyembuhan tulang yang terdiri atas tiga fase yakni fase inflamasi, reparatif, dan *remodeling*. Dalam ketiga fase tersebut terjadi proses osteogenesis, osteoinduksi, osteokonduksi, dan angiogenesis.¹⁹ Pada fase inflamasi, leukosit dari konsentrat platelet akan mengontrol respon inflamasi di sekitar area kerusakan tulang, sementara VEGF mengaktifasi sel endotel yang selanjutnya akan dipandu oleh PDGF dan TGF- β untuk berproliferasi dan berdiferensiasi membentuk pembuluh darah kapiler baru, yang menandakan terjadinya proses angiogenesis. Proses ini kemudian didukung oleh *scaffold* silk-fibroin sebagai matriks ekstraseluler dan lingkungan mikro bagi pembuluh kapiler untuk menyuplai nutrisi pada area penyembuhan tulang.¹⁹

Pada fase reparatif, silk-fibroin berfungsi untuk mengoptimalkan proses osteoinduksi dengan cara membantu diferensiasi sel osteoprogenitor (BMSC) menjadi sel-sel pembentuk tulang yaitu osteoblas. Setelah itu, silk-fibroin akan memandu migrasi sel osteogenik ke seluruh area kerusakan tulang. Silk-fibroin juga meningkatkan ekspresi gen-gen spesifik

seperti TGF-1, kolagen tipe I, Runx2, TGF- β reseptor tipe III yang berperan untuk menstimulus diferensiasi osteoblas menjadi komponen dasar matriks tulang. *Growth factor* dari konsentrat platelet mengantar sinyal pada sel sebagai stimulator untuk terjadinya proliferasi dan diferensiasi sel. IGF-1 dan TGF- β , yang bersifat kemotaktik terhadap osteoblas, mengatur proses migrasi, proliferasi, diferensiasi dan sintesis kolagen sementara monosit akan meningkatkan produksi BMP-2 untuk menginduksi pembentukan tulang. Matriks organik tulang yang terbentuk kemudian akan mengalami mineralisasi, deposisi, dan maturasi hingga fase *remodeling*.^{19,34,35}

Pada fase *remodeling*, *scaffold* silk-fibroin akan memperlambat perautan fibrin untuk mempercepat proses regenerasi tulang. Dengan sifat mekanisnya yang unggul, silk-fibroin mampu mempertahankan volume dan kepadatan tulang selama proses pematangan tulang. Sementara itu, osteoblas dan osteoklas mensekresikan metalloproteinase yaitu enzim protease yang akan meresorpsi *scaffold* silk-fibroin melalui proses enzimatik.^{34,35}

Pada kajian literatur ini, penambahan konsentrat platelet ke dalam material *scaffold* dimaksudkan untuk menstimulus sekaligus memacu proliferasi dan diferensiasi sel-sel osteoblas dan osteoprogenitor di sekitar area kerusakan tulang. Konsentrat platelet seperti PRF dan PRP sangat sering digunakan pada terapi regenerasi tulang alveolar. Walaupun demikian, sifat mekanisnya yang buruk, stabilitas yang rendah dan derajat degradasinya yang sangat cepat ditambah lagi besarnya tekanan pengunyahan menyebabkan proses pembentukan tulang menjadi terganggu. Akibatnya volume tulang yang terbentuk tidak dapat dipertahankan. Maka dari itu, penambahan material *scaffold* dari silk-fibroin diharapkan dapat memberi kekuatan mekanis dan mempertahankan stabilitas bahan *bone graft* selama proses pemulihan tulang. Disamping itu, waktu degradasi *scaffold* silk-fibroin cukup panjang sehingga fase pemulihan yang terjadi secara lambat dapat berjalan lebih optimal. Porositas *scaffold* silk-fibroin yang tinggi akan dipenuhi oleh jaringan platelet yang kaya akan *growth factor*. *Scaffold* akan memandu migrasi sel-sel osteogenik ke dalam porosnya untuk berikatan dan bereaksi langsung dengan *growth factor* untuk menginisiasi proliferasi dan diferensiasi sel. Pada awalnya, sel-sel hanya terdistribusi pada permukaan *scaffold*, lama-kelamaan sel-sel terdistribusi hingga mencapai sentral defek tulang.³⁶

Penambahan *growth factor* dapat meningkatkan kemampuan osteoinduktif dan angioinduktif *scaffold* sehingga dapat mempercepat proses regenerasi. Penyediaan nutrisi sangat penting untuk menjamin

kelangsungan hidup sel di dalam matriks *scaffold*. Hal ini dapat ditunjang oleh peran *growth factor* yang mendistribusikan pembuluh kapiler untuk menyuplai nutrisi didalam matriks *scaffold*.³⁷

Kombinasi antara fungsi silk-fibroin dengan konsentrat platelet dapat saling mendukung satu sama lain. Perpaduan tersebut memiliki kemampuan angioinduktif, osteoinduktif, sekalian osteokonduktif yang dapat ditandai dengan terjadinya deposisi

matriks protein tulang, aktivitas alkalin fosfat, dan deposisi komponen kalsium, serta pertumbuhan sel endotel.⁹

Berdasarkan kajian sebelumnya, disimpulkan bahwa perpaduan *scaffold* silk-fibroin kepompong ulat sutera (*Bombyxmori*) dengan konsentrat platelet berpotensi dalam menstimulasi dan mempercepat proses pembentukan serta mempertahankan volume tulang alveolar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sumawinata N. Senarai istilah kedokteran gigi. Jakarta: EGC; 2004. p.153.
2. Lakshmaiahenkatesh MP, Suryaprakash MS, Varadan KB. Pre-prosthetic reconstruction of alveolar ridge. J Int Clin Dent Res Org 2011; 3(2): 78-9.
3. Newman MG, Takei HH, Klokkevoold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. 12th ed. St Louis: Elsevier (Saunders); 2015. p. 294.
4. Oliveira MR, Gabrielli MA, Gabrielli MF, Mariano RC. Do platelet concentrates promote bone regeneration. Musculoskeletal Regeneration 2015; 2(895): 148
5. Rodella LF, Bonazza V. Platelet preparations in dentistry: why, where, when. World J Stomatol 2015; In press.
6. Sohn DS, Huang B, Kim J, Park E. Utilization of autologous concentrated growth factors (CGF) enriched bone graftmatrix (Sticky Bone) and CGF-enriched fibrin membrane in implant dentistry. J Imp Adv Clin Dent 2015; 7(10): 11-4, 28.
7. Ayoub AH, Ramadan O, Agbor MA. Tissue engineering, platelets concentrates and its role in dental implant treatment. Ec Dental Science 2016; 5(1): 969-80.
8. Mohamad EM. Growth factor and fibrin network to improve the particle bone grafting: case report. IJO CR 2014; 2(3): 45-6.
9. Virlan MJR, Calenic B, Zaharia C, Greabu M. Silk-fibroin and potential uses in regenerative dentistry - A systematic review. Stoma Edu J 2015; 1(2): 32-9
10. Hoque ME, Shehryar M, Islam KM. Processing and characterization of cockle shell calcium carbonate biceramic for potential application in bone tissue engineering. J Mater Sci Eng 2012; 2(4):1-2.
11. Sadapotto A. Kerjasama dalam pengembangan sutera di Sulawesi Selatan. Makalah Pribadi Falsafah Sains (PPS 702). 2014. p: 3-5.
12. Kumaidi A, Ekastuti DR. Pertumbuhan dan produktivitas ulat sutera bombyx mori L. yang diberi pakan ayam broiler. Acta Veterinaria Indonesiana 2013;1(1): 1-7.
13. Sah MK, Pramanik K. Regenerated silk-fibroin from b. mori silk cocoon for tissue engineering applications. Int J Env Sci Dev 2010; 1(5): 404-8.
14. Sugiaman VK. Pemanfaatan sel punca dalam mengembalikan ketinggian tulang alveolar melalui teknologi tissue engineering. Prosiding Temu Ilmiah Manado Dentistry. Manado; 13 – 14 Februari 2015. p.72-8.
15. Sándor GKB, Lindholm TC, Clokie CML. Bone regeneration of the craniomaxillofacial and dento-alveolar skeletons in the framework of tissue engineering. Topics in Tissue Engineering: Canada; 2003. p.4.
16. Munivenkatapa P, Suryaprakash M, Varadan K. Pre prosthetic reconstruction of alveolar ridge. J Int Clin Dent Res Organ 2011; 3(2): 78-83
17. Florence B, Clemens A, Klaas DG. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. Int J Nanomed 2006; 1(3): 5.
18. Jan L, Niklaus P, Karring T. Clinical periodontology and implant dentistry. 5th Ed. Oxford: Blackwell Publisher; 2008. p. 87-90.
19. Ko CC, Somermn MJ, An KN. Motion and bone generation. Engineering of Functional Skeletal Tissues. 2007: 111-4.
20. Schipani E, Maes C, Carmeliet G, Semenza GL. Regulation of osteogenesis-angiogenesis by HIFs and VEGF. J Bone Min Res 2009; 24(8): 1-7.
21. Mohamad EM. The use of growth factors fibrin network to enhance architecture, mechanical and biological aspect of the graft particles. I J Pre Clin Dent Res 2014; 1(2):41-2.

22. Kaur P, Puneet, Dahiya V. Platelet-rich plasma: a novel bioengineering concept. *Trends Biomater artif organs* 2011;25(2): 86-7.
23. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55:1294-9.
24. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunit  en paro-implantologie: PRF. *Le Implantodontie* 2001; 42:55-62.
25. Narang I, Mittal N, Mishra N. A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: A clinical study. *Contemp Clin Dent* 2015; 6(1): 63-8.
26. Kiran NK, Mukunda KS, Tilak RTN. Platelet concentrates: a promising innovation in dentistry. *J Dent Sci Res* 2011; 2(1): 50-8.
27. Varkey A, Venugopal E, Sugumaran P, Janarthanan G, Pillai MM, Rajendran S, et al. Impact of silk fibroin based scaffold structures on human osteoblast MG63 cell attachment and proliferation. *Int J Nanomed* 2015;10:43-5.
28. Zafar M, Khalid H, Al-Samadani K. Potential use of natural silk-fibroin for bio-dental applications. *J Taibah Univ Med Sci* 2014;9(3); 171-3.
29. Surijana. Morfometri dan keanekaragaman genetik ulat sutera *cricula trifenestrata* helper (Lepidoptera: saturniidae) [Dissertation] Bogor: FMIPA, Institut Pertanian Bogor; 2011. P.30-5
30. Kementerian Kehutanan Direktorat Jenderal BPDASPS. Statistik Direktorat Jenderal BPDASPS Tahun 2014. 2014. Available from: <http://www.sipdas.menlhk.go.id/documents/792/download.pdf>. Accessed November 8, 2016
31. Nurwenda H, Lestari F, Hazar S. uji aktivitas hemostatik ekstrak protein fibroin kepompong ulat sutera (*Bombyx mori*) pada mencit jantan galur swiss-webster. *Prosiding SNaPP2011 Sains, Teknologi, dan Kesehatan*. 2011; 2(1): 165-72.
32. Dimitriou R, Jones E, Mcgonagle D, Giannoudis GV. Bone Regeneration: current concepts and future directions. *BMC Medicine* 2011; 9(66).
33. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84(3):454-64.
34. Neve A, Cantatore FP, Maruotti N, Carrado A, Ribatti D. Extracellular matrix modulates angiogenesis in physiological and pathological conditions. *BioMed Res Int*.2014; 1: 1-10.
35. Fogelman I, Gnanasegaran G, Van der wall H. Radionuclide and hybrid bone imaging. 14th ed. Verlag Berlin Heidelberg-Springer; 2012. p.29-57.
36. Bi F, Shi Z, Liu A, Guo P, Yan S. Anterior cruciate ligament reconstruction in a rabbit model using silk-collagen scaffold and comparison with autograft. *Plos ONE* 2015; 10(5): 1-15.
37. Zhang Q, Yan S, Li M. Silk fibroin based porous materials. *Materials* 2009; 2: 2276-95.