

Regenerative endodontic procedures

Prosedur endodontik regeneratif

Noor Hikmah, Endo Sadewa

Department of Conservative Dentistry, Faculty of Dentistry, Hasanuddin University
Makassar, Indonesia

Correspondence author: Noor Hikmah, e-mail: drg.noorhikmahspkg@gmail.com

ABSTRACT

Regenerative endodontic treatment (RET) has emerged as a transformative approach in the treatment of necrotic pulp in permanent teeth, aiming to regenerate the entire pulp-dentin complex to improve tooth vitality, function, and longevity. The core of regenerative endodontics lies in biologically based management strategies. Recent innovations in RET revolve around two main concepts: the implementation of tissue engineering technologies to promote pulp-dentin regeneration and revascularisation processes that induce the formation of new living tissue from existing dental tissue to continue root development. Clinical guidelines and protocols continue to evolve, encompassing various approaches such as revascularisation, the use of autologous platelet-rich plasma and scaffolds to trigger host stem cell migration and tissue formation. Literature searches were conducted via Google Scholar. It is concluded that RET is one of the treatment options for teeth diagnosed with necrosis accompanied by an open apex. The success of RET depends on case selection criteria, meticulous implementation of the treatment protocol, and careful monitoring of outcomes.

Keywords: regenerative endodontic procedures, stem cells, scaffold

ABSTRAK

Perawatan endodontik regeneratif (PER) muncul sebagai pendekatan transformatif dalam pengobatan pulpa nekrotik pada gigi permanen, bertujuan untuk meregenerasi pulpa-dentin sehingga meningkatkan vitalitas, fungsi, dan usia panjang gigi. Inti dari endodontik regeneratif terletak pada strategi manajemen berbasis biologis. Inovasi terkini dalam PER berkisar pada dua konsep utama, yaitu implementasi teknologi rekayasa jaringan untuk mendorong regenerasi pulpa-dentin dan proses revaskularisasi yang menginduksi pembentukan jaringan hidup baru dari jaringan gigi yang ada untuk melanjutkan perkembangan akar. Panduan dan protokol klinis terus berkembang mencakup berbagai pendekatan seperti revaskularisasi, penggunaan plasma kaya trombosit autologus dan scaffold untuk memicu migrasi sel induk inang dan pembentukan jaringan. Pencarian pustaka dilakukan melalui *Google Scholar*. Disimpulkan bahwa PER merupakan salah satu pilihan perawatan pada gigi dengan diagnosis nekrosis disertai apeks terbuka. Keberhasilan PER bergantung pada kriteria seleksi kasus pelaksanaan protokol perawatan yang teliti dan pemantauan hasil yang cermat.

Kata kunci: perawatan endodontik regeneratif, sel punca, *scaffold*.

Received: 10 April 2024

Accepted: 1 December 2024

Published: 1 August 2025

PENDAHULUAN

Nekrosis pulpa dan infeksi pada gigi yang belum matur bisa terjadi terutama karena karies, trauma, atau kelainan gigi seperti *dens invaginatus*. Perawatan dengan pendekatan yang berbeda ditujukan untuk merangsang atau menciptakan kondisi untuk perkembangan akar lebih lanjut atau mendorong penutupan apikal. Dinding akar gigi yang belum matur bisa jadi terlalu tipis, membuatnya rapuh dan rentan terhadap fraktur. Kondisi ini menjadi perhatian utama karena perluasan yang dihasilkan oleh preparasi saluran dan beban selama prosedur penambalan dapat melemahkan dan membuat gigi rentan terhadap fraktur akar.¹

Dalam beberapa dekade terakhir, gigi ini telah dirawat dengan prosedur apeksifikasi dengan kelemahan menghambat perkembangan akar, penebalan dentin radikuler dan dapat mengganggu pertumbuhan rasio mahkota-akar. Berdasarkan pertimbangan ini, perawatan endodontik regeneratif (PER) dideskripsikan sebagai *prosedur berbasis biologis yang dirancang untuk menggantikan struktur yang rusak dan bertujuan untuk memberikan lingkungan yang sesuai untuk mendorong regenerasi/perbaikan alami dengan dinding pulpadentin yang fungsional dan penutupan apikal sehingga PER memiliki potensi untuk meningkatkan panjang akar, menebalkan dinding akar, dan mencapai penutupan apikal*.²

Artikel ini mengkaji PER sebagai pendekatan transformatif dalam pengobatan pulpa nekrotik pada gigi permanen.

TINJAUAN PUSTAKA

PER terinspirasi oleh rekayasa jaringan yang membutuhkan interaksi penting antara sel induk/progenitor, faktor pertumbuhan, dan *scaffold* matriks ekstrasel. Tujuan dari REP adalah untuk mengganti struktur gigi yang rusak termasuk struktur dentin dan akar, serta sel pulpa-dentin. Sejak laporan klinis pertama dari REP untuk perawatan gigi permanen yang belum matur yang terinfeksi, penggunaannya telah didokumentasikan secara ekstensif pada gigi permanen yang belum matang dengan nekrosis pulpa dan periodontitis apikal atau gigi abses dan juga telah dieksplorasi pada gigi permanen yang telah matang.⁴

PER telah menunjukkan hasil yang menjanjikan, yaitu potensi untuk menstimulasi pembentukan akar yang berkelanjutan (panjang dan tebal), memperbaiki fungsi sensitif gigi, dan meningkatkan penyembuhan periodontitis apikal. Modalitas perawatan ini didasarkan pada tiga pendekatan, yaitu desinfeksi saluran akar, penyediaan *scaffold*, dan kekedapan koronal.¹

Perawatan endodontik regeneratif meliputi pembuatan dan penggantian pulpa yang bermasalah, atau mengalami trauma dengan jaringan baru, dan dijelaskan oleh Murray et al sebagai prosedur biologis yaitu struktur yang rusak diganti termasuk dentin dan struktur akar, serta sel-sel kompleks dentin pulpa. Menurut *American Association of Endodontic*, tujuan dari prosedur endodontik regeneratif adalah a) primer, yaitu penyembuhan periodontitis apikal, b) sekunder, yaitu meningkatkan

ketebalan dinding akar, dan c) tujuan tersier, yaitu mendapatkan kembali respon positif terhadap pulpa yang menentukan keberhasilan prosedur regenerasi.⁵

Regenerasi pulpa gigi adalah teknik baru dan berkembang untuk prosedur gigi yang bertujuan untuk merevitalisasi pulpa gigi yang terinfeksi, nekrotik untuk mengembalikan fungsi alami seperti mineralisasi, ketebalan pulpa, dan sensitivitas. Teknik ini menggabungkan dan menyeimbangkan 3 komponen utama yaitu sel (sebagian besar sel punca), molekul bioaktif (umumnya faktor pertumbuhan), dan perancah.⁶

Rekayasa jaringan pulpa gigi

Rekayasa jaringan adalah ilmu interdisiplin, menggabungkan prinsip-prinsip teknik dan biologi untuk menghasilkan pengganti fungsional bagi jaringan yang rusak. Dalam bidang ilmu ini, ada tiga komponen penting yang berinteraksi yaitu sel progenitor, induksi biomolekul, dan *scaffold*. Dalam mencari pulpa gigi baru yang berfungsi penuh, berbagai pendekatan telah dikembangkan seperti penggunaan biomaterial, sel hidup, faktor pertumbuhan dan, baru-baru ini, produk turunan *mesenchymal stem cells* (MSC). Teknologi baru ini berpotensi mengubah skenario terapeutik dalam kedokteran gigi regeneratif.³

Scaffold diperlukan untuk membantu regenerasi jaringan dengan stem sel gigi. Bahan biokimia tertentu dengan sifat mekanik dan struktur tertentu digunakan untuk memproduksi *scaffold*. Sel kompleks *scaffold* membutuhkan struktur yang mampu mempertahankan aktivitas proliferasi dan diferensiasi sel. Pemilihan bahan *scaffold* dan *stem cell* yang tepat penting untuk rekayasa jaringan gigi. Dengan demikian, pembentukan vaskular seperti neovaskularisasi harus menjadi langkah pertama untuk proses regenerasi jaringan. *Scaffold* harus mempertahankan komposisi sel tertentu dan menginduksi interaksi dan adesi sel. Selain itu, *scaffold* harus biokompatibel, dapat terurai secara alami, sekaligus mengkoordinasikan pembentukan jaringan, dan mampu memicu risiko peradangan atau toksisitas yang minimal.⁴

Berbagai macam biomaterial *scaffold*, baik alami maupun sintetis, menawarkan komposisi, struktur, profil degradasi, dan kemungkinan modifikasi yang unik. Saat ini, sebagian besar PER didasarkan pada penggunaan kerangka endogen atau alami, seperti bekuan darah (BC), *protein rich platelet* (PRP) dan *protein rich fibrin* (PRF), yang menguntungkan karena biaya, respon inflamasi, imun dan toksisitas.³

Saat ini, biomaterial alami seperti kolagen atau fibrin banyak digunakan dalam regenerasi jaringan yang dipandu oleh periodonsium, tetapi sulit untuk diterapkan dalam ruang endodontik yang berkurang. Karena alasan ini, hidrogel sintetis berbasis polimer telah menarik minat yang besar sebagai perancah yang dibuat khusus yang sesuai untuk dimasukkan ke dalam saluran akar. Sebagai kondisi dasar di dalam saluran akar, hidrogel harus biokompatibel, terdegradasi oleh jaringan inang, dan sifat fisik serta ketahanan mekanisnya harus sesuai dengan jaringan yang akan diregenerasi. Kerangka atau jaringan polimer hidrogel dapat disesuaikan dan diperoleh, misalnya dengan teknik pembusaan gas, serta pencuci-

an dengan garam, untuk mendapatkan perancah makropori. Sedangkan perancah berserat nano telah diproses dengan listrik, perakitan sendiri, dan pemisahan fase. Kultur sel pada hidrogel peptida yang dapat dirakit sendiri terbukti menghasilkan viabilitas sel yang tinggi dan bahkan hasil lebih baik secara signifikan dengan perancah alami.³

Studi terbaru menunjukkan bahwa matriks ekstrasel pulpa sapi yang didevaskularisasi dapat menjadi perancah yang menjanjikan dalam regenerasi pulpa gigi. Selain itu, mengingat sulitnya mendapatkan vaskularisasi baru di seluruh saluran akar melalui foramen kecil, terdapat strategi perancah yang mendukung untuk pertumbuhan pulpa baru di saluran akar. Sebagai contoh, ada kemungkinan untuk mentransplantasikan ke dalam gigi manusia tanpa pulpa sebuah konstruksi vaskularisasi berbasis sel, sebuah biomaterial yang prospektif sebagai implan untuk pulpa gigi yang sedang berkembang, sehingga memfasilitasi suplai darah dan meningkatkan regenerasi pulpa. Perancah juga dapat diisi dengan antimikroba untuk mengoptimalkan desinfeksi sebagai prasyarat regenerasi pulpa. Sebuah studi *in vivo* menggunakan perancah serat nano poli (vinil alkohol)-kitosan dengan siprofloksasin dan peptida kationik sintesis IDR-1002, memiliki aktivitas antibiofilm terhadap *E. faecalis*, *S. aureus*, dan biofilm oral multispesies. Sampai saat ini, penelitian mengenai regenerasi jaringan pulpa melalui rekayasa jaringan belum sepenuhnya mengembalikan fungsi biologis, seperti meningkatkan pembuluh darah dan suplai saraf.³

Terapi berbasis sel punca

Banyak jenis sel yang berhasil digunakan dalam penelitian regenerasi pulpa berbasis sel. MSC adalah hal yang umum karena dapat berdiferensiasi menjadi banyak jaringan khusus dan jenis sel yang sangat penting untuk mempertahankan homeostasis, termasuk odontoblas (sel yang memproduksi dentin), kondrosit, miosit, dan adiposit. Sebagian besar populasi sel punca dalam gigi memiliki sifat yang sama dengan MSC yang berasal dari sumsum tulang, yang juga disebut MSC gigi.⁶

Kelompok sel punca pertama yang berasal dari bukal diisolasi dari pulpa gigi manusia dan dikenal dengan nama *dental pulp stem cell* (DPSC). Selanjutnya, MSC lainnya telah diisolasi dari jaringan mulut, dengan nama sesuai dengan sumber asalnya SHED; ligamentum periodontal (PDLSC); papila apikal gigi yang sedang tumbuh (SCAP); folikel gigi (DFSC); gingiva (GFSC) dan bantalan lemak bukal (BFPSC). MSC jaringan yang membentuk rongga mulut memiliki fungsi utama untuk menjaga integritas dan homeostasis, serta perbaikannya jika cedera.³

DPSC pasca insersi dianggap sebagai sumber MSC, karena aksesnya yang relatif mudah dan bahkan dengan laporan isolasi pulpa yang terkena karies, pulpitis, dan gigi molar ketiga. Selain itu, karena kemampuannya yang unik untuk meregenerasi jaringan gigi, DPSC sangat diminati dalam berbagai aplikasi medis. Ada studi yang menunjukkan bahwa DPSC mempertahankan stabilitas genomnya bahkan setelah beberapa kali melewati proses *in vitro*. Sel ini mengekspresikan penanda khas

MSC dengan kemampuan proliferasi dan diferensiasi di berbagai garis keturunan, bahkan ketika berasal dari pulpa yang meradang. Meskipun diamati bahwa dalam keadaan seperti itu mereka tampaknya disfungsi, karena menunjukkan penurunan kapasitas imunomodulator dan potensi osteogenik atau dentinogenik mereka.³

DPSC merupakan kelompok sel yang sangat kecil yang umumnya terletak di zona tengah pulpa, yang jumlahnya menurun seiring bertambahnya usia. Meskipun tidak ada konsensus dalam pustaka mengenai metode isolasi dan perluasan DPSC. Metode yang paling banyak digunakan untuk mendapatkan DPSC adalah i) dari pulpa gigi sulung yang terkelupas atau gigi permanen yang telah dicabut dalam lingkungan yang steril, atau ii) melakukan pulpotomi sebelum melakukan perawatan pada gigi. Metode pengambilan yang paling banyak digunakan untuk DPSC adalah dari jaringan pulpa gigi molar ketiga yang telah dicabut. MSC pulpa menunjukkan morfologi seperti fibroblas dan mengekspresikan molekul permukaan khas yang menjadi ciri khas MSC di bawah mikroskop. Dalam kultur, DPSC menunjukkan tingkat pembentukan koloni dan kapasitas proliferasi yang tinggi, termasuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel. Secara khusus, DPSC berpotensi untuk diferensiasi osteogenik, dan diferensiasi menjadi odontoblas pembentuk dentin serta kemampuan neurogenik, mungkin karena asal puncak sarafnya. Ketika DPSC dikultur bersama dengan neuron trigeminal, tingkat ekspresi neurotropin yang tinggi menunjukkan potensi neurogenik sel-sel ini.³

Di sisi lain, mirip dengan MSC lainnya, DPSC menunjukkan aktivitas imunomodulator dengan melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan dengan aksi parakrin ke dalam lingkungannya. Mereka melakukan aksi parakrin yang menjadikannya sebagai strategi terapeutik untuk dipertimbangkan dalam konteks terapi sel.³

Dalam teknik *cell-homing*, bekuan darah dibuat di dalam pulpa untuk bertindak sebagai perancah dan merekrut sel endogen melalui faktor pertumbuhan asli (GF). Fibroblas dan fibrosit merupakan kontributor terbesar untuk respon regeneratif dan ekspresi GF. Duncan dkk mengamati bahwa revitalisasi jaringan seperti pulpa dimungkinkan dengan pelepasan GF eksogen yang dipilih dengan perancah sel punca yang ditransplantasikan. Kim dkk menggunakan bFGF, VEGF, PDGF, NGF dan BMP-7 untuk mendorong angiogenesis dan mineralisasi setelah 3 minggu. Dalam penelitiannya, gigi yang telah diendodontik, ditanamkan secara subkutan yang diisi dengan gel kolagen yang mengandung sitokin atau gel kolagen bebas sitokin ke dalam tikus jantan berusia 5-7 minggu. Pembentukan bekuan darah untuk revaskularisasi adalah yang paling umum dari strategi *cell-homing* yang diterapkan secara klinis untuk regenerasi dentin-pulp. Pada tahun 2011, ADA menyetujui penggunaan *apical revascularisation* (AR) sebagai modalitas perawatan baru. Regenerasi pulpa dirangsang dengan melokalisasi darah ke seluruh saluran akar. Prosedur ini diterapkan baik dengan instrumentasi berlebih atau menggunakan PRP, PRF atau *autologous fibrin matrix* (AFM). Instrumentasi berlebih adalah strategi bekuan darah di-

induksi untuk membentuk perancah berbasis fibrin, dan memiliki efektivitas tertinggi pada populasi orang dewasa. Meskipun teknik ini umumnya digunakan untuk mengobati nekrosis pulpa, teknik ini hanya dapat digunakan untuk gigi yang belum matang dengan apeks terbuka dan hanya dapat diterima oleh gigi dengan akar yang telah berkembang sempurna.⁶

Dengan induksi perdarahan, MSC dapat dikirim ke dalam ruang saluran akar dan irigasi seperti EDTA dapat mendorong pelepasan faktor pertumbuhan dari dentin. Dalam sebuah studi klinis, sel punca pulpa gigi yang dimobilisasi (MDPSC) ditransplantasikan ke dalam 5 pasien; 3 pasien menunjukkan pembentukan dentin berhasil, meskipun penelitian lebih lanjut masih diperlukan agar dentin dapat menutupi jaringan pulpa secara penuh dan mencegah kebocoran mikro. Studi klinis menunjukkan bahwa ketika revaskularisasi dilengkapi dengan perancah PRP yang dibawa pada spons kolagen, proses penyembuhan yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok revaskularisasi yang diinduksi. Meskipun revaskularisasi lebih mudah dilakukan di lingkungan klinis dibandingkan dengan terapi berbasis sel punca, terapi ini masih memiliki beberapa keterbatasan. Keberhasilan pelepasan faktor pertumbuhan tergantung pada banyak elemen yang berbeda, termasuk desinfeksi atau pembilasan setelah akses endodontik dan migrasi total sel punca. Selain pelepasan faktor pertumbuhan, untuk melindungi dinding saluran akar yang tipis dan vitalitas sel punca pada jaringan apikal untuk pematangan akar, konsentrasi disinfektan yang lebih rendah lebih disukai untuk aplikasi regeneratif. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa hal ini menyebabkan desinfeksi yang tidak sempurna. Terlalu sedikitnya sel yang direkrut juga dapat menghambat perkembangan akar, dan menyebabkan perdarahan yang tidak memadai.⁶

Strategi berbasis sel dan bahan perawatan endodontik menggunakan keramik tradisional

Strategi berbasis bahan secara tradisional telah merambah aplikasi klinis; sebagian besar dari strategi ini sampai saat ini berbasis keramik dan diarahkan untuk apeksifikasi, apeksogenesis dan pembatasan pulpa. Biasanya bahan-bahan ini memiliki pH yang tinggi untuk membantu menetralkan pH rendah pada rongga mulut. Kalsium hidroksit (KH) dan bahan trikalsium-silikat, terutama MTA, adalah 2 bahan yang paling sering digunakan di klinik.⁶

Secara tradisional, KH telah lama digunakan sebagai obat intrakanal dalam manajemen pencegahan dan intersepsi resorpsi pada gigi yang telah dicabut, ditanam kembali, dan gigi dewasa. KH efektif sebagai obat intrakanal antimikroba selama PER dan memungkinkan kelangsungan hidup dan proliferasi sel punca papila apikal.⁶ KH diinginkan karena keandalannya, sifat bakterisidanya dan kemampuannya untuk mendorong diferensiasi odontoblas. Namun, metode ini memiliki kekurangan, termasuk ikatan yang buruk, kegagalan jangka panjang, cacat terowongan, dan kepadatan yang tidak sempurna yang mengakibatkan kebocoran mikro.⁶

Penelitian pembatasan pulp dengan MTA juga telah berhasil karena biokompatibilitas dan sifat antibakteri yang tinggi dari MTA. Bahan ini menempel pada gigi dengan kekerasan yang signifikan dan kemudian memberikan kelarutan yang rendah, hasil jangka panjang yang lebih baik dalam studi klinis dibandingkan dengan CH. Selain itu, Tomson et al mempelajari efek dari agen penutup pulp pada pelepasan molekul bioaktif dan mengamati bahwa MTA melepaskan lebih banyak molekul bioaktif dibandingkan KH, yang membantu menjelaskan sebagian hasil yang lebih baik pada pasien dengan perawatan MTA. Kelemahan yang diketahui dari MTA termasuk biayanya yang tinggi, cenderung perubahan warna pada gigi, dan sifat mekanik yang lemah, fitur-fitur yang sedang ditangani dan diperbaiki oleh penelitian bahan saat ini.⁶

Bahan pengganti MTA yang baru-baru ini digunakan untuk menutup pulp, Biodentine adalah trikalsium silikat bioaktif dengan sifat yang mirip dengan dentin. Ketika bersentuhan langsung dengan jaringan pulp yang vital, bahan ini memfasilitasi pembentukan dentin. Sebuah studi perbandingan antara Biodentine dan KH menunjukkan bahwa Biodentine lebih efektif menciptakan jembatan dentin yang diperpanjang, tebal dan homogen, sehingga menghasilkan penghalang yang lebih baik untuk menutup jaringan pulp secara sempurna. Biodentine menunjukkan tingkat keberhasilan (82,6%) yang menjanjikan sebagai agen penutup pulp, meskipun usia pasien memengaruhi hasil yang diamati.⁶

Biomaterial dan scaffold yang berasal dari alam

Kelemahan utama dari pendekatan baru dan tradisional yang diuraikan di atas adalah kurangnya matriks ekstraseluler (ECM) atau perancah mimetik untuk mendukung proliferasi dan diferensiasi sel, yang sangat penting untuk vitalitas gigi jangka panjang dan homeostasis jaringan. Strategi berbasis bahan yang menggabungkan pendekatan sebelumnya, atau yang memberikan bioaktivitas yang melekat untuk memandu regenerasi, akan terbukti paling efektif dalam jangka panjang, dan di bawah ini disoroti contoh-contoh tepat waktu yang memanfaatkan bahan perancah yang berasal dari bahan alami.⁶

Dalam aplikasi ini, bahan yang berasal dari alam seringkali dimodifikasi secara sintetis atau dibuat sebagai komposit bahan untuk meningkatkan dan menyesuaikan sifat fisik dan biologisnya. Dalam satu contoh belum lama ini, hidroksiapatit tulang kuda cangkuk xeno yang dimodifikasi dengan poli (E-kaprolakton) dihasilkan untuk merekapitulasi fitur morfologi dan biokimia tulang asli, dan terutama tidak menginduksi infeksi atau respon imun. Para penulis melaporkan bahwa peningkatan kandungan biokeramik meningkatkan pengendapan kalsium, viabilitas sel, dan osteogenesis. *Electrospinning* dari larutan ini menghasilkan anyaman serat nano yang sejajar yang lebih mampu mendorong diferensiasi osteogenik pada DPSC daripada kontrol, sejalan dengan laporan sebelumnya yang menunjukkan struktur yang sejajar secara signifikan meningkatkan adesi dan proliferasi sel.⁶

Seiring dengan berkembangnya analisis proteomik,

semakin banyak informasi yang tersedia yang menguatkan kesamaan antara molekul matriks dentin manusia dan hewan, yang keduanya menstimulasi migrasi sel, proliferasi, diferensiasi, dan mineralisasi, memvalidasi bahan-bahan berbiaya rendah yang sudah tersedia.⁶

Regenerasi yang dipandu faktor pertumbuhan

Faktor pertumbuhan dapat digunakan untuk merangsang atau memulihkan pemunculan sel. Para penulis menggunakan DPSC CD146+ manusia yang diekstraksi yang telah diawetkan selama 3 bulan, dan kemudian memulihkan dan merawat sel dengan faktor pertumbuhan fibroblas dasar bFGF untuk meningkatkan kinerja jangka panjangnya pasca-pencairan. Dengan perawatan 7 hari, kedua faktor pertumbuhan dapat digunakan untuk memodulasi perilaku populasi sel SHED dan DPSC.⁶

Perlakuan dengan salah satu faktor pertumbuhan terlihat mempengaruhi batang relatif DPSC dan SHED, seperti yang ditunjukkan oleh penanda pluripotensi utama seperti OCT4, NANOG dan SOX2 pada tingkat gen dan protein. Kombinasi IL-17 dan bFGF bersama-sama meningkatkan ekspresi CD73 dan menurunkan ekspresi CD90, sementara masing-masing faktor secara terpisah menginduksi ekspresi IL-6. Baik SHED dan DPSC menunjukkan peningkatan proliferasi dan klonogenisitas setelah pengobatan bFGF, sementara terapi IL-17 hanya merangsang proliferasi dan klonogenisitas SHED.⁶

Hasil penelitian mereka menawarkan bukti baru yang menunjukkan bahwa bFGF dan IL-17 memediasi sifat sel punca selama tahap pertumbuhan yang berbeda, yang dapat dimanfaatkan dalam sistem terapi masa depan yang waktu pengobatan secara berbeda berdampak pada hasil pasien. Data terbaru menunjukkan bahwa faktor pertumbuhan terkonsentrasi yang baru-baru ini ditemukan dapat digunakan untuk merangsang proliferasi dan mineralisasi sel pulp gigi, selain kemampuannya yang diketahui dapat memodulasi *stemness* dan fungsi pada sel stroma sumsum tulang, sel ligamen periodontal, DPSC, dan sel punca mesenkim.⁶

Bahan sintetis

Bahan sintetis dan perancah sintetis yang diturunkan secara alami menawarkan kontrol yang tinggi terhadap sifat-sifat bahan seperti tingkat degradasi, kekakuan, reproduktivitas, tunabilitas struktural, presentasi epitope dan kepadatan muatan, dan telah diterapkan secara luas dalam aplikasi rekayasa jaringan. Polimer sintetis seperti asam polilaktat (PLA), asam polilaktatglikolat (PLGA), dan peptida yang dapat dirakit sendiri dapat direkayasa untuk terurai sebagai bentuk jaringan baru, tanpa meninggalkan benda asing yang permanen. Gugus fungsi dalam polimer sintetis dapat digabungkan untuk menarik sel atau mengikat molekul kecil seperti faktor pertumbuhan.⁶

PLA yang dapat terurai secara hayati mendukung perlekatan sel pulp gigi yang tidak berdiferensiasi dan menunjukkan komposisi kimia yang ideal untuk proliferasi pulp gigi yang matang, berkinerja lebih baik dari-

pada perancah kolagen atau kalsium fosfat.⁶

Pendekatan berbasis bahan lainnya adalah model iris-an gigi/perancah yaitu hidrogel sintesis yang tersedia secara komersial yang terdiri dari urutan 16 asam amino, Puramatrix, dikultur dengan sel SHED. Data yang menjanjikan telah menunjukkan regenerasi jaringan seperti pulpa dan pembentukan dentin baru. Perancah berlapis-lapis dan cetakan 3D telah menunjukkan kemanjuran dalam meregenerasi pulpa gigi.⁶

Bahan biomimetik sintesis

Perawatan revaskularisasi terbaru seperti yang telah diuraikan sebelumnya digunakan untuk meningkatkan angiogenesis dan berkisar pada terapi berbasis *growth factor* dan sel punca. Saat ini, *growth factor* seperti FGF dan VEGF dapat diberikan secara *in vivo* untuk menstimulasi angiogenesis. Isoform VEGF VEGF-A121 dan VEGF-A165 saat ini digunakan dalam uji klinis. Teknik berbasis RNA yang menggunakan microRNA (miRNA) telah mengembangkan obat yang berkhasiat seperti antagomir-92a, yang efek angionya secara signifikan mengurangi nekrosis jari kaki pada tikus. Peniruan yang canggih dari perancah angiogenik alami mungkin terbukti menjadi yang paling sukses, terutama dengan penggunaan hidrogel peptida yang dapat dirakit sendiri dengan epitop densitas tinggi yang meniru VEGF.⁶

Moon dkk. mengembangkan gel nanomatriks antibakteri dan biomimetik yang melepaskan oksida nitrat untuk memperbaiki prosedur endodontik regeneratif klinis saat ini. Percobaan *in vitro* memverifikasi kemanjuran antibakteri, termasuk pemeriksaan kultur bakteri endodontik multispecies yang ditantang dengan gel yang dimuat (untuk menyerap antibiotik seperti siprofloksasin dan metronidazol selain oksida nitrat). Studi ini menunjukkan nitrat oksida memperlihatkan kemanjuran antimikroba yang bergantung pada dosis, yang dapat digunakan di masa depan untuk meningkatkan hasil dalam perawatan endodontik regeneratif saat ini dan uji klinis.⁶

Muller dkk. mengembangkan hidrogel hipoksia-mimetik berbasis tanah liat sintesis (0,15-5 wt%) yang dikultur bersama dengan sel punca yang berasal dari pulpa gigi untuk meregenerasi pulpa, dan menentukan bahwa konstruk ini kompatibel secara biokimiawi dan menstimulasi produksi VEGF dalam waktu 1 jam pascakultur. Hidrogel yang dilengkapi dengan DPSC telah menunjukkan harapan besar dalam banyak penelitian; serupa dengan di atas, Luo dkk menggunakan kombinasi hidrogel DPSC/heparin-ploxamer untuk mempromosikan regenerasi jaringan yang layak.⁶

PEMBAHASAN

Pendekatan endodontik regeneratif didasarkan pada tiga komponen utama yang interaktif: a) sel punca atau sel mesenkim yang belum berdiferensiasi yang mampu berdiferensiasi menjadi fibroblas, odontoblas, dan/atau

sementoblas; b) perancah yang memungkinkan pertumbuhan dan diferensiasi sel; c) molekul pensinyalan yang merupakan faktor pertumbuhan yang dapat menstimulasi proliferasi sel dan diferensiasi sel secara langsung. Induksi darah dari area periapikal merupakan langkah utama dalam regenerasi. Darah ini mengandung banyak sel punca yang belum berdiferensiasi dan faktor pertumbuhan yang penting untuk perkembangan akar dan bertindak sebagai perancah yang memungkinkan perlekatan sel punca.⁸

Baru-baru ini, beberapa strategi, termasuk metode berbasis sel punca dan metode *cell-homing*, telah dieksplorasi untuk menghindari prosedur saluran akar dan memilih regenerasi pulpa gigi. Beberapa keuntungan dari strategi ini adalah biokompatibilitas dan proliferasi yang cukup, namun, skala waktu yang diperlukan (biasanya prosedur yang memakan waktu berbulan-bulan) menghambat kelangsungan hidup mereka dalam pengaturan klinis. Sebagai alternatif, strategi berbasis bahan tradisional telah diperluas dan dieksplorasi untuk revaskularisasi dan regenerasi jaringan gigi keras dan lunak.⁶

Secara tradisional, bahan-bahan ini bersifat *inert* atau dibuat sebagai bahan komposit, yang terakhir ini memungkinkan untuk penyesuaian meskipun validasi dan persiapannya rumit. Bahan sintesis dan bahan biomimetik menguntungkan karena revaskularisasi pulpa gigi dicapai melalui faktor pertumbuhan atau kemampuan bawaan polimer unik untuk meregenerasi pulpa gigi, yang banyak di antaranya dapat dipanen langsung dari sumber yang berbiaya rendah, atau berasal langsung dari pasien untuk memfasilitasi pilihan perawatan yang dipersonalisasi. Bahan-bahan seperti hidrogel peptida memberikan banyak sifat fisik dan biologis yang diinginkan yang ditemukan pada bahan endodontik regeneratif yang lebih umum, tanpa komplikasi dalam pembuatan dan persiapan yang timbul dari bahan komposit. Hidrogel peptida angiogenik yang baru-baru ini dikembangkan dapat disuntikkan dengan jarum suntik dan dirakit kembali untuk mengisi rongga gigi, menyederhanakan penggunaan praktis dan formulasinya, dan menunjukkan kemanjuran pada model pulpektomi gigi taring selama 1 bulan.⁶

Disimpulkan bahwa secara keseluruhan, kemajuan yang pesat telah dilaporkan dalam bidang endodontik regeneratif, yang telah mendukung dan mempromosikan PER untuk dilakukan secara klinis sementara pendekatan *cell homing* dan transplantasi sel punca masih dalam tahap praklinis. Meskipun memiliki efek yang sangat baik dalam resolusi lesi apikal, hasil dari regenerasi pulpa dengan PER belum dapat diprediksi. Transplantasi sel punca dan *cell homing* saat ini diusulkan sebagai cara potensial untuk meregenerasi jaringan pulpa yang tepat dengan validitas ilmiah. Namun, uji klinis prospektif dan evaluasi histologis diperlukan untuk mengidentifikasi aplikasinya dalam terjemahan klinis, sehingga dapat dicapai dan diprediksi dalam praktik kedokteran gigi.⁹

DAFTAR PUSTAKA

1. Lenzi R, Karen Brisson K, Baasch A, Flávio R, Rôças IN, José F. Successful regenerative endodontic treatment in a tooth with incomplete root apex and posttreatment apical periodontitis: A case report. J Clin Exp Dent 2022;14(6):e506-9.
2. Lopes LB, Neves JA, Botelho J, Machado V. Regenerative endodontic procedures: an umbrella review. Int J Environ Res

- Publ Health 2021;18:754. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020754>.
3. Costa LA, Eiro N, Vaca A, Vizoso FJ. Towards a new concept of regenerative endodontics based on mesenchymal stem cell-derived secretomes products. *Bioengineer* 2023;10:4. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10010004>.
 4. Lenzi R, Hernández SR, Alves FRF, Isabela N, José F. Regenerative endodontic therapy for management of an immature permanent tooth with recurrent post-treatment apical periodontitis: a case report. *J Int Soc Prev Commun Dent* 2022; 12(4).
 5. Farooq S, Lone N, Sidiq M, Shah H. Regenerative endodontic procedures (REPs) - Giving life to a lifeless tooth: How aware our dentists are. *Int J Dent Sci Innov Res (IJDSIR)* 2022; 5(3):30-42.
 6. Siddiqui Z, Acevedo-Jake AM, Griffitha A, Kadincesmea N, Dabek K. Cells and material-based strategies for regenerative endodontics. *Bioact Mater* 2022;14:234–49.
 7. Dadpe ASM, Shah DY, Natanasabapathy V, Sureshababu NM, Hindlekar AN, Kajal. Regenerative endodontic procedures in teeth with root resorption: a systematic review. *Eur Endod J* 2023; 8: 170-86.
 8. Abu Zeid ST, Alamoudi RA, Alothmani OS, Saleh AAM, Siddiqui AY. A prospective study of long-term regenerative endodontics outcomes of necrotic immature permanent teeth: an 8-year follow-up. *Healthcare* 2021;9:1670. <https://doi.org/10.3390/healthcare9121670>.
 9. Wei X, Yang M, Yue L, Huang D, Zhou X, Wang X, et al. Expert consensus on regenerative endodontic procedures. *Int J Oral Sci* 2022;14:55.