

Utilization of Mesenchymal Stem Cells in Therapy in the Oral Cavity

Vinna Kurniawati Sugiaman

*Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Maranatha Christian University,
Jl. Prof. Drg. Surya Sumantri 65, Bandung 40164, West Java, Indonesia
Email: vinna.ks@dent.maranatha.edu*

Abstract

Therapy by using stem cells has recently been considered a scientific breakthrough for the world of medicine and dentistry, and is considered an important weapon in combating various diseases. Mesenchymal stem cells are cells that have the ability to renew themselves, are multipotent, capable of differentiating and proliferating, and are immunosuppressive, so that they can be used to repair and regenerate various tissues through regenerative therapy. The purpose of this paper is to provide a brief overview of various sources of stem cells and the latest findings and also their implications for improving the health of the oral cavity through regeneration of various tissues in the oral cavity. The use of mesenchymal stem cells in the field of dentistry is considered that the new era of dentistry is being started and is expected to change the paradigm in carrying out treatment of diseases in the oral cavity. Mesenchymal stem cells can be isolated from various tissues that can be used in regenerative therapy through tissue engineering to repair and regenerate tissue in the oral cavity. In utilizing this technology, stem cells, regulators, and matrices are needed as a framework that can facilitate cells to cling to, differentiate, proliferate, form matrices, and increase specific interactions between cells. Conclusions, mesenchymal stem cells can be used in regenerative therapy in the oral cavity to repair and regenerate damaged tissue through tissue engineering technology.

Keywords: *mesenchymal stem cells; regenerative therapy; tissue engineering technology*

Abstrak

Terapi dengan memanfaatkan sel punca belakangan ini dianggap menjadi terobosan ilmiah untuk dunia kedokteran dan kedokteran gigi, serta dianggap sebagai senjata penting dalam memerangi berbagai macam penyakit. Sel punca mesenkimal merupakan sel yang memiliki kemampuan untuk memperbaharui dirinya sendiri, bersifat multipoten, mampu berdiferensiasi dan berproliferasi, serta bersifat immunosupresif, sehingga dapat dimanfaatkan dalam memperbaiki dan meregenerasi berbagai jaringan melalui terapi regenerative.

Tujuan dari makalah ini adalah untuk memberikan gambaran singkat mengenai berbagai sumber sel punca dan temuan terbaru serta implikasinya untuk meningkatkan kesehatan rongga mulut melalui regenerasi berbagai jaringan di rongga mulut. Pemanfaatan sel punca mesenkimal di bidang kedokteran gigi dianggap bahwa era baru kedokteran gigi sedang dimulai dan diharapkan dapat merubah paradigma dalam melakukan perawatan terhadap penyakit di rongga mulut. Sel punca mesenkimal dapat diisolasi dari berbagai jaringan yang dapat digunakan dalam terapi regenerative melalui teknologi rekayasa jaringan untuk memperbaiki dan meregenerasi jaringan di rongga mulut. Pada pemanfaatan teknologi ini,

diperlukan sel punca, regulator, dan matriks sebagai kerangka yang dapat memfasilitasi sel untuk melekat, berdiferensiasi, berproliferasi, membentuk matriks, dan meningkatkan interaksi spesifik antar sel.

Simpulan, sel punca mesenkimal dapat dimanfaatkan dalam terapi regenerative di rongga mulut untuk memperbaiki dan meregenerasi jaringan yang rusak melalui teknologi rekayasa jaringan.

Kata kunci: sel punca mesenkimal; terapi regenerative; teknologi rekayasa jaringan

Pendahuluan (*Introduction*)

Trauma, penyakit jaringan periodontal, dan karies merupakan kelainan yang akan mempengaruhi gigi dan jaringan periodontal. Kelainan ini akan menjadi tantangan klinis karena keterbatasan kemampuan jaringan dalam melakukan proses regenerasi. Oleh karena itu, belakangan ini dikembangkan terapi dengan memanfaatkan sel punca, terapi ini dilakukan karena dapat menyebabkan terjadinya proses penyembuhan yang baru dan perawatan paliatif. Awal mula perkembangan sel punca mesenkimal dimanfaatkan dalam terapi di bidang kedokteran dan kedokteran gigi adalah karena kemampuannya untuk memperbaiki dirinya sendiri dan bersifat multipoten. Penelitian dengan memanfaatkan sel punca memiliki implikasi klinis dengan mempertimbangkan perbaikan sel, penggantian atau regenerasi untuk meningkatkan fungsi organ.¹⁻³

Oleh karena itu, penelitian dimasa depan akan membutuhkan kolaborasi para peneliti dari berbagai spesialisasi yang berbeda, termasuk biologi sel punca, ilmu material, dan ilmu kedokteran gigi. Sel punca adalah sel prekursor yang dapat membentuk berbagai tipe jaringan dan dapat dibedakan mejadi: sel punca totipoten dan sel punca multipoten. Sel punca dapat diisolasi dari berbagai sumber, seperti sumsum tulang belakang, tali pusat, jaringan lemak, folikel rambut, bahkan pada beberapa dekade belakangan ini diketahui bahwa sel punca dapat diisolasi dari jaringan di dalam mulut.^{1,2}

Secara morfologis, sel punca mesenkimal memiliki bentuk spindel seperti sel fibroblast

dan dapat dikarakteristikkan dengan terekspresinya CD44, CD73, dan CD105 dan pemilihan STRO-1 dengan menggunakan *flow cytometry* menjadi standar emas dalam isolasi sel punca mesenkimal. Sel punca mesenkimal juga bersifat immunosupresif, sehingga sel punca dapat dimanfaatkan dalam meregenerasi jaringan secara allogenik dan memfasilitasi pengobatan penyakit degeneratif.^{1,4}

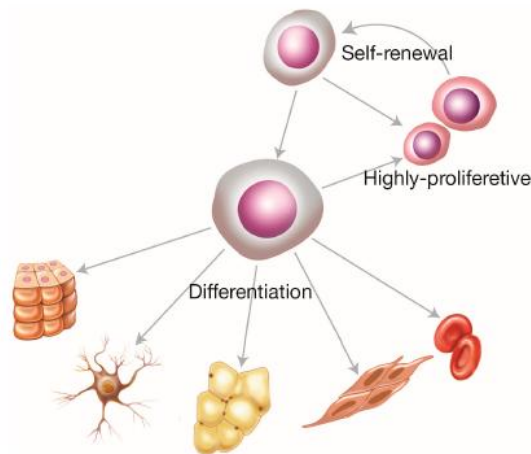
Pemanfaatan sel punca mesenkimal di bidang kedokteran gigi terletak pada potensi penggunaannya dalam meregenerasi jaringan di dalam rongga mulut. Regenerasi dapat didefinisikan dengan mengembalikan bagian yang kurang dengan regenerasi lengkap arsitektur dan fungsinya. Di dalam rongga mulut, pemanfaatan sel punca dapat dimanfaatkan untuk: pembentukan dentin reparatif dalam pulpa gigi, revitalisasi pulpa, rekayasa jaringan pulpa untuk regenerasi kompleks pulpa-dentin.^{1,2}

Rekayasa jaringan adalah bidang ilmu multidisiplin yang berfokus pada pengembangan bahan, teknik, dan strategi untuk meningkatkan atau mengganti fungsi dari jaringan biologis yang mengalami kerusakan. Pada gigi yang mengalami trauma berat, sel punca akan memicu terjadinya regenerasi sel untuk menggantikan sel yang mengalami kerusakan, hal ini terjadi karena adanya molekul pensinyalan yang dilepaskan dari daerah yang mengalami kerusakan. Belakangan ini teknologi dengan memanfaatkan sel punca sangat menjanjikan, oleh karena itu disertai dengan berkembangnya kemajuan ilmu di bidang kedokteran gigi pada dekade terakhir ini, maka diharapkan pemanfaatan teknologi ini akan membawa perubahan revolusioner dalam cara memahami dan mengobati penyakit.^{3,5,6}

Tinjauan Literatur

Sel punca mesenkimal merupakan sel jaringan ikat dewasa yang berasal dari mesoderm, merupakan sel yang belum terspesifikasi bersifat multipoten yang memiliki kemampuan untuk memperbaiki dirinya sendiri, bersifat multilineage yang mampu berdiferensiasi

menjadi sel yang berasal dari lapisan mesoderm, dan berproliferasi. Sel punca mesenkimal mampu untuk bermigrasi menuju daerah yang mengalami peradangan dan berperan sebagai antiinflamasi yang kuat, serta bersifat immunosupresif. Hal ini lah yang membuat sel punca menjadi sel yang memiliki karakteristik yang unik.^{1,4,5,7-9}



Gambar 1 Karakteristik Sel Punca Mesenkimal⁹

Jenis Sel Punca

Sel punca merupakan tipe sel yang unik dan dikarakteristikan oleh kemampuannya yang tidak terbatas untuk memperbaiki dirinya sendiri dan kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi tipe sel lain tergantung kepada kemampuan replikasinya. Menurut kemampuannya untuk berdiferensiasi, sel punca dapat diklasifikasikan menjadi:^{4,10,11-14}

- Totipoten

Sel yang dapat membentuk organisme secara utuh

- Pluripoten

Sel yang dapat memunculkan setiap sel dalam suatu organism

- Multipoten

Sel punca dewasa yang hanya menghasilkan garis keturunan sel tertentu

Sel punca memiliki kemampuan untuk memperbaharui dirinya sendiri dan berdiferensiasi paling tidak menjadi dua jenis sel yang berbeda. Jenis sel punca dapat dibedakan berdasarkan sumbernya menjadi.^{4,8,15}

- Sel punca embrionik (*Embryonic Stem Cell*)

Sel punca embrionik merupakan sel punca yang diperoleh dari embrio, yaitu sel yang berasal dari massa sel dalam blastokista (embrio tahap awal, berumur 4-5 hari, terdiri atas 50-150 sel), oleh karena itu pemanfaatan sel ini biasanya akan bertentangan dengan masalah moral dan etik.

Sel punca embrionik bersifat pluripoten yang dapat berdiferensiasi menjadi hampir semua garis keturunan sel termasuk endoderm, mesoderm, dan ektoderm.¹⁶

- Sel punca dewasa (*Adult Stem Cell*)

Sel punca ini dikenal juga dengan sel punca somatik atau sel punca post natal. Sel punca dewasa dapat diperoleh dari individu, bersifat multipotent, dan dapat digunakan untuk meregenerasi jaringan dengan transplantasi secara autologous atau alogenik.

- Sel punca pluripotent terinduksi (*Induced Pluripotent Stem Cell*)

Sel punca dewasa yang berpotensi untuk menjadi sumber sejumlah besar sel untuk membentuk berbagai organ dan jaringan.⁶

Peranan Sel Punca Mesenkimal dalam Regenerasi Jaringan

Sel punca mesenkimal dapat bermigrasi ke jaringan melalui mekanisme kemotaksis dan sel punca ini dapat berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel yang berbeda, mampu mensekresikan berbagai sitokin, menunjukkan aktivitas anti-inflamasi, dan menciptakan lingkungan mikro anabolik. Peranan sel punca dalam meregenerasi jaringan dapat terjadi melalui berbagai cara karena kemampuannya untuk berdiferensiasi secara langsung menjadi

sel-sel spesifik jaringan yang akan menggantikan sel-sel yang rusak atau hilang. Selain itu, sel punca juga secara tidak langsung mempengaruhi regenerasi jaringan melalui sekresi faktor terlarut, serta melalui kemampuannya untuk memodulasi respons inflamasi. Oleh karena itu sel punca dapat secara efektif meningkatkan vaskularisasi, proliferasi sel, diferensiasi sel, dan memodulasi proses inflamasi.^{1,2}

Oleh karena sel punca memiliki kemampuan tersebut, maka sel ini sangat penting dan cocok untuk dikembangkan melalui teknologi inovatif yang dimanfaatkan melalui rekayasa jaringan untuk meregenerasi jaringan atau organ yang mengalami kerusakan di bidang kedokteran ataupun kedokteran gigi.^{10,15}

Regenerasi Kompleks Dentin Pulpa

Kompleks dentin pulpa mampu untuk beradaptasi terhadap berbagai macam rangsangan sebagai respon pertahanan untuk mempertahankan vitalitasnya. Kompleks dentin pulpa memiliki respon pertahanan terhadap rangsangan dari luar atau *injury* yang mengenai gigi (karies/taruma), yang diawali dengan proses inflamasi atau pembentukan barrier proteksi berupa dentin tersier. Selama terjadinya *injury* pada gigi (seperti: karies, trauma, atau pemakaian), respon pulpa akan dimulai. Repon pulpa bervariasi tergantung pada intensitas dan durasi terjadinya *injury*. Kondisi inflamasi pulpa atau yang dikenal dengan pulpitis dapat disebabkan karena karies ataupun trauma. Pada kondisi ini biasanya gigi memerlukan perawatan saluran akar, yang akan menyebabkan gigi menjadi nonvital, kehilangan nutrisi, dan perubahan sifat struktur email dan dentin. Tantangan modern di bidang kedokteran gigi adalah mempertahankan pulpa gigi dalam keadaan vital dan mencegah kehilangan gigi, dimana perawatan saluran akar biasanya akan mempertahankan gigi dengan menghasilkan devitalisasi gigi secara permanen. Teknologi rekayasa jaringan dalam bidang endodontik

dikenal dengan endodontik regeneratif, yang merupakan suatu perkembangan baru dibidang endodontik.¹⁷⁻¹⁹

Oleh karena itu, perawatan endodontik regeneratif akan menjadi perawatan baru pada kompleks dentin pulpa, karena berfokus pada pembentukan kembali vitalitas pulpa yang akan menyebabkan terbentuknya kembali vaskularisasi dan persyarafan pada jaringan yang kehilangan kemampuannya akibat penyakit, kerusakan, cacat genetik, dan penuaan. Terapi regeneratif ini bertujuan untuk menyediakan jaringan yang hidup, fungsional, dan biokompatibel.^{3,4,16,20}

Revitalisasi Pulpa

Pulpa gigi memiliki peranan yang penting sebagai berier untuk melawan bakteri, stimulus kimia, dan juga stimulus fisik. Ketika barrier ini rusak karena *injury* traumatik ataupun karies, kompleks dentin pulpa memiliki kemampuan untuk memperbaiki diri dan berregenerasi. Pendekatan secara tradisional pada pulpa gigi yang mengalami kerusakan yaitu dengan mengganti pulpa dengan bahan anorganik seperti gutta-percha setelah perawatan saluran akar yang menyebabkan gigi menjadi non vital. Oleh karena itu, mempertahankan vitalitas pulpa gigi sangatlah penting dan hal ini disoroti oleh munculnya suatu teknik baru berbasis sel punca untuk meregenerasi jaringan pulpa.^{3, 6, 21, 22}

Berdasarkan hasil penelitian terbaru dibuktikan bahwa proses revitalisasi gigi yang mengalami nekrotik dapat terjadi melalui prosedur endodontik regeneratif, sehingga prosedur ini akan sangat bermanfaat bagi gigi yang belum matur, karena proses revitalisasi ini akan memungkinkan terjadinya pertumbuhan dan perkembangan akar gigi secara berkelanjutan dan pada akhirnya akan memfasilitasi untuk terjadi penutupan formen apikal.^{1,3,8}

Hal ini tidak akan terjadi pada perawatan konvensional (apeksifikasi), yang secara permanen menahan perkembangan akar, sehingga pada hasil penelitian akan tampak

peningkatan panjang dan ketebalan akar yang signifikan pada gigi setelah revitalisasi apabila dibandingkan dengan gigi yang mendapatkan perawatan konvensional apeksifikasi.¹

Teknologi Rekayasa Jaringan Pulpa

Revitalisasi gigi permanen yang mengalami nekrotik dengan apeks yang telah menutup dapat dilakukan dengan memanfaatkan teknologi rekayasa jaringan pulpa. Rekayasa jaringan melibatkan bidang ilmu interdisipliner yang menerapkan prinsip-prinsip biologi dan kedokteran yang bertujuan memulihkan, mempertahankan, dan meningkatkan fungsi normal jaringan.^{1,4}

Teknologi rekayasa jaringan memerlukan tiga elemen kunci yaitu:^{1,4,6}

- Sel punca
- Matriks/perancah/*scaffold*

Matriks merupakan kerangka tiga dimensi yang akan memfasilitasi proliferasi dan diferensiasi sel punca untuk membantuk jaringan. Matriks ini diperlukan untuk perlekatan dan migrasi sel dan menyediakan oksigen yang cukup untuk terjadinya proses metabolisme sel.

- Regulator

Regulator yang dimanfaatkan dapat berupa faktor pertumbuhan yang berperan untuk merangsang proliferasi dan diferensiasi sel dari sel yang belum terspesialisasi menjadi sel terspesialisasi, seperti: menjadi odontoblas, osteoblast, sementoblas, fibroblast, dll. Contoh dari regulator yang dapat digunakan adalah: TGF- β , BMP-7, dan bFGF.

Pada proses regenerasi pulpa, proses ini juga memungkinkan terbentuknya jaringan keras baru yang dapat membantu memperkuat stabilitas struktur gigi. Keuntungan lain dari

rekayasa jaringan pulpa yaitu mengembalikan mekanisme pertahanan tubuh dan persarafan untuk rangsangan, termasuk perubahan suhu, beban yang berlebihan, dan invasi bakteri.^{1,4}

Regenerasi Tulang Alveolar

Ekstraksi gigi, periodontitis yang berat, tumor, atau anomali kongenital dapat menyebabkan defisiensi tulang alveolar. Teknik regenerasi dapat digunakan untuk mengoptimalkan pendekatan terapeutik untuk regenerasi tulang alveolar. Terapi dengan cangkok tulang memiliki beberapa keterbatasan, diantaranya: peningkatan waktu operasi untuk pengambilan cangkok tulang, morbiditas lokasi donor, dan resorpsi graft. Belakangan ini kombinasi baru terapi protein, terapi gen dan terapi sel serta rekayasa jaringan telah berhasil dikembangkan dan dianggap sebagai sistem terapeutik yang lebih efisien dan lebih aman untuk regenerasi tulang dan jaringan lunak.^{2,3,8}

Oleh karena itu, pilihan terapi dengan memanfaatkan sel punca melalui teknologi rekayasa jaringan diharapkan dapat menyediakan kemampuan yang baru dalam meregenerasi jaringan periodontal. Sel punca mesenkimal mampu mengatur sel lain di dalam tubuh dan memainkan peran penting dalam proses regenerasi, karena sel-sel yang belum berdiferensiasi ini memiliki sifat prekursor, yang mampu membentuk banyak jenis sel yang berbeda dan dapat memperbaharui diri secara tidak terbatas. Oleh karena itu dibidang kedokteran gigi, dapat dimanfaatkan untuk menumbuhkan kembali tulang alveolar.^{2, 15, 23}

Regenerasi Ligamen Periodontal

Jaringan periodontal disusun oleh ligamen periodontal yang berperan dalam menstabilkan gigi dengan menghubungkan sementum pada akar gigi dengan tulang alveolar. Apabila terjadi kelainan pada ligament periodontal, maka sel punca mesenkimal membuka kemungkinan untuk dapat terjadinya regenerasi ligament periodontal pada permukaan akar

gigi yang diekstraksi atau gigi yang mengalami avulsi. Secara konvensional, gigi yang mengalami avulsi dan replantasi memiliki kelangsungan hidup jangka panjang yang buruk akibat resorpsi akar dan ankylosis, serta telah dibuktikan bahwa 68% gigi yang direplantasi mengalami resorpsi akar. Resorpsi akar pada kasus avulsi-replantasi atau replantasi atau transplantasi gigi yang disengaja dapat dicegah dengan proses regenerasi ligament periodontal dengan memanfaatkan sel punca mesenkimal.^{1,3}

Dasar Proses Regenerasi

Dasar teori untuk regenerasi jaringan di rongga mulut adalah adanya aktivitas sel punca mesenkimal. Sel punca mesenkimal adalah sel yang memiliki morfologi seperti fibroblas dengan kemampuan untuk membentuk koloni yang berasal dari sel tunggal dengan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel dewasa yang berasal dari jaringan mesenkimal. Sel ini juga bersifat immunosupresif.^{3,4}

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan mengenai sifat terapeutik sel punca mesenkimal, sel ini akan melakukan homing secara langsung, berdiferensiasi dan berproliferasi pada daerah yang mengalami kerusakan. Terapi dengan memanfaatkan sel punca mesenkimal dapat dilakukan secara eksogen, dimana sel punca akan berjalan menuju lokasi yang mengalami cedera dan akan berdiferensiasi menjadi sel dewasa. Saat terjadinya proses regenerasi, sel punca akan mensekresikan faktor larut seperti sitokin, kemokin, interleukin, molekul messenger sekunder dan faktor fisik yang tidak larut untuk terjadinya kelangsungan hidup sel.^{3,4,24}

Diskusi

Rekayasa jaringan dan pengobatan regeneratif adalah ilmu interdisiplin yang mengaplikasikan prinsip *engineering* dan ilmu hidup secara bisologis yang akan mengganti

jaringan rusak, mempertahankan, dan meningkatkan fungsi jaringan dengan tujuan akhir untuk meningkatkan proses penyembuhan dan regenerasi secara alami melalui mekanisme bioseluler, biomolekuler, dan biomaterial dengan teknik minimal *invasive*. Salah satu temuan penting dalam teknologi ini adalah adanya kontrol angiogenesis dan biologi sel punca yang meliputi sumber sel, interaksi sel, dan kontrol imunologi. Tiga elemen kunci pada teknologi rekayasa jaringan dan morfogenesis adalah sel yang bersifat responding (sel punca), sinyal induktif (morfofen / biomolekul regulator), dan juga matriks ekstraseluler (*scaffold*). Morfofen berperan dalam meregulasi proliferasi dan diferensiasi sel, sedangkan matriks akan berperan sebagai tempat dan media pengirim morfofen yang secara simultan dan aktif akan memproduksi dan mempengaruhi lingkungan mikro.^{25,26}

Penelitian yang dilaporkan oleh Acarturk T.O (2009), sel punca mesenkimal derivat adiposa dapat berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel seperti sel adiposa, sel odontoblas, kondrosit, sel otot, sel darah, dan sel endothelial. Begitu juga penelitian yang dilakukan oleh Eva KP, Agnes C, Zoltan G, Gyula B, Antal S, Farkas S, dkk (2017), membuktikan bahwa sel punca dapat berdiferensiasi menjadi osteosit, kondrosit, dan adiposit.^{25,26}

Beberapa penelitian lain juga telah membuktikan bahwa sel punca mesenkimal dapat dimanfaatkan untuk meregenerasi berbagai jaringan, karena kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi sel adiposit, kondrosit, osteosit, kardiomyosit, dan sel syaraf. Proses diferensiasi sel punca mesenkimal biasanya dapat terjadi dalam dua tahapan, yaitu:^{27,28}

- *Lineage commitment*: pada kondisi ini sel punca mesenkimal membentuk sel progenitor yang spesifik
- *Maturasi*: merupakan tahap akhir, dimana sel progenitor berubah menjadi sel yang spesifik dan mengalami pematangan.

Karena kemampuannya tersebut maka sel punca mesenkimal dapat dimanfaatkan dalam merekayasa hampir semua jaringan, termasuk tendon, ligament, dan ligament periodontal.²⁹

Pemanfaatan sel punca mesenkimal dapat dilakukan dengan cara transplantasi sel atau ditanam pada matriks. Aplikasi sel punca secara allogenik ataupun autologous memiliki tujuan untuk meregenerasi jaringan dan organ yang mengalami kerusakan, karena sel ini memiliki peranan dalam mempertahankan homeostasis jaringan dan regenerasi jaringan.^{26,30}

Pada teknologi rekayasa jaringan proses pensinyalan terjadi melalui transduksi sinyal yang didasari oleh keperluan setiap sel untuk berkomunikasi satu sama lain dengan tujuan untuk mengkoordinasikan proses pertumbuhan dan diferensiasi. Jalur transduksi pensinyalan biasanya terjadi pada inti sel, dimana faktor transkripsi akan mengatur ekspresi gen. Kecepatan proses diferensiasi berbagai tipe sel selama proses organogenesis dan aksinya dalam membentuk jaringan dikoordinasikan oleh sejumlah molekul pensinyalan secara autokrin dan parakrin. Semua ini akan memediasi komunikasi antara sel mesenkimal dan komponen seluler lainnya.^{25,26}

Pada tahap biomolekuler proses ini ditandai dengan perkembangan sel, termasuk proses pensinyalan yang kompleks untuk membentuk berbagai macam molekul pensinyalan yang akan mempengaruhi reseptor pada permukaan sel dan juga sistem transkripsi. Proses tumpang tindih antara ekspresi faktor transkripsi dan *growth factor* pada proses perkembangan organ memiliki hubungan, dimana faktor transkripsi akan mengaktifkan ekspresi *growth factor* sebagai respon terhadap proses pensinyalan dari *growth factor*.^{31,32}

Growth factor yang dilepaskan biasanya akan berefek untuk mengaktifasi modulator sehingga akan berdampak pada regulasi sel yang meliputi faktor yang dapat menstimulasi atau menghambat adhesi, migrasi, proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis. Kemampuan pensinyalan molekul untuk menstimulasi pembentukan jaringan baru biasanya tergantung pada jaringan yang tersedia, kemampuan sel untuk merespon sinyal, dan memproduksi

jaringan yang diinginkan. Namun, faktor penting yang mempengaruhi regenerasi jaringan adalah faktor vaskuler dan lingkungan mekanis.²⁵

Simpulan (Conclusion)

Sel punca merupakan sel yang belum terspesialisasi dengan karakteristik yang unik karena dapat memperbaiki dirinya sendiri, dapat berproliferasi dan berdiferensiasi secara multilineage. Oleh karena itu, seiring dengan perkembangan teknologi maka pemanfaatan sel punca dapat dikembangkan sebagai terapi alternatif untuk memperbaiki dan meregenerasi jaringan di rongga mulut yang mengalami kerusakan melalui teknologi rekayasa jaringan.

Referensi

1. Kim N, Cho S. Clinical applications of mesenchymal stem cells. 2013;387-402.
2. Abdel L, Aly A. Stem cells : Sources , and regenerative therapies in dental research and practice. 2015;7(7):1047-1053. doi:10.4252/wjsc.v7.i7.1047
3. Mitsiadis TA, Orsini G, Development O, Faculty M. STEM CELL-BASED APPROACHES IN DENTISTRY. 2015. doi:10.22203/eCM.v030a17
4. Gopal KS, Madhubala E. Stem cell and the regenerative dentist. 2015. doi:10.15713/ins.ijcdmr.60
5. Paz AG, Maghaireh H, Mangano FG. Review Article Stem Cells in Dentistry : Types of Intra- and Extraoral Tissue-Derived Stem Cells and Clinical Applications. 2018;2018.
6. Rosa V. What and where are the stem cells for Dentistry? *Singapore Dent J*. 2013;34(1):13-18. doi:10.1016/j.sdj.2013.11.003
7. Kim RH., Mehrazarin S., Kang MK. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Oral and Systemic Diseases. *Dent Clin North Am*. 2012 July ; 56(3): 651–675. doi:10.1016/j.cden.2012.05.006.
8. Prabhu N., Issrani R. The role of stem cells in dentistry : Biological solutions to biological problems. 2014;5(3):190-194. doi:10.4103/0976-433X.138749
9. Hern B, Santiago-osorio E, Monroy-garc A. Mesenchymal Stem Cells of Dental Origin for Inducing Tissue Regeneration in Periodontitis : doi:10.3390/ijms19040944
10. Egusa H., Sonoyama W., Nishimura M., Atsuta I., Akiyama K. Stem cells in dentistry – Part II: Clinical applications. *J Prosthodont Res*. 2012;56(4):229-248.

doi:10.1016/j.jpbr.2012.10.001

11. Sethi. M, Amit. D, & Vidya. D. Stem Cell: A Window to Regenerative Dentistry. *Int J Pharm Biomed.* [serial online] 2012 [cited 17 September 2013]; 3(3): 175-180. Available from: URL: <http://www.pharmscidirect.com/Docs/IJPBR-2012-03-117.pdf>
12. Wang JS, Peng C, & Kai T. The Application Prospects of Adipose-Derived Stem Cell in Periodontal Tissue Reconstruction. *E-Journal of Dentistry.* [serial online] 2013 [cited 17 September 2013]; 3 (1): 292-301. Available from URL: <http://www.ejournalofdentistry.com/articles/e-JOD7BD5F6F930-02FB-4209-8A03-D82012.pdf>
13. Ranganathan K & Vidya L. Stem Cell of the Dental Pulp. *Indian Journal of Dental Research.* [serial online] 2012 [cited 14 November 2013]; 23 (4): Available from URL: <http://www.ijdr.in/article.asp?issn=0970-9290;year=2012;volume=23;issue=4;spage=558;epage=558;aulast=Ranganathan>
14. Das UK, Aditya M, & Nabanita B. Crossing Horizon in regeneration. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention.* [serial online] 2013 [cited 25 Oktober 2013]; 2 (6): 1-8. Available from URL: <http://www.ijpsi.org/Papers/Vol2%286%29/Version-1/A02610108.pdf>
15. Egusa H., Sonoyama W., Nishimura M., Atsuta I., Akiyama K. Stem cells in dentistry – Part I: Stem cell sources. *J Prosthodont Res.* 2012;56(3):151-165. doi:10.1016/j.jpbr.2012.06.001
16. Hu L., Liu Y., Wang S. Stem cell-based tooth and periodontal regeneration. 2018. 24:696-705. doi:10.1111/odi.12703
17. Sharma. S, Vimal. S, Neel. K. S, Vivek. M. Regeneration of Tooth Pulp and Dentin: Trends and Advances. *Annals of Neurosciences.* [serial online] 2010 [cited 13 September 2013]; 17(1). Available from: URL: <http://annalsofneurosciences.org/journal/index.php/annal/article/viewArticle/ans.0972-7531.2010.170104>
18. Kitamura C, Tatsuji N, Masamichi T, Yasuhiko T, Eijiro J, Ayako W, et all. Regeneration Approaches for Dental Pulp and Periapical Tissues with Growth Factor, Biomaterials, and Laser Irradiation. *Journal Polimers.* [serial online] 2011 [cited 25 September 2013]; 3: 1776-1793. Available from: URL: <http://www.mdpi.com/journal/polimers>.
19. Colombo JS, Amanda NM, Jeffrey DH, & Rena ND. Scaffold to Control Inflammation and Facilitate Dental Pulp Regeneration. *Journal of Endodontic.* [serial online] 2014 [cited 15 Desember 2014]; 40 (4s): s6-s12. Available from URL: <http://www.jendodon.com/article/S0099-2399%2814%2900080-6/pdf>
20. Yang B, Qiu Y, Zhou N, Ouyang H, Ding J, Cheng B. Application of Stem Cells in Oral Disease Therapy: Progresses and Perspectives. 2017;8(April). doi:10.3389/fphys.2017.00197
21. Simon SRJ, Berdal A, Cooper PR, Lumley PJ, Tomson PL, & Smith AJ. Dentin Pulp

- Complex Regeneration: from Lab to Clinic. *Adv dent Res.* [serial online] 2011 [cited 25 September 2013]; 23 (3): 340-345. Available from: URL:<http://www.endoexperience.com/documents/DentinPulpComplexRegeneration-fromLabtoClinic2011.pdf>
22. Cooper PR, Michelle JH, & Anthony JS. Inflammation and Regeneration in the Dentin Pulp Complex: A Double-edge Sword. *Journal of Endodontic.* [serial online] 2014 [cited 15 Desember 2014]; 40 (4s): s46-s51. Available from: URL: <http://www.jendodon.com/article/S0099-2399%2814%2900082-X/pdf>
 23. Kanwal, A., D'souza, J., Muthiah, L. and Srividya, S. (2017) The Current Status of Stem Cell Regeneration in Intra Oral Applications - A Systematic Review. *Open Journal of Stomatology*, 7, 197-224. <https://doi.org/10.4236/ojst.2017.74015>
 24. Chandramoorthy HC., Radhakrishnan VB., Gurusamy N. Mesenchymal Stem Cells: A Future Option for Intervening Disease Management. 2017. Chapter 6. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68515>
 25. Lynch. S. E, Robert. J. G, & Robert. E. M. *Tissue Engineering: Application in Maxillofacial Surgery and Periodontics.* China: Quintessence Publishing Co, Inc; 1999: 3-13, 185-200.
 26. Meyer U, Meyer T, Handschel J, & Hans PW. *Fundamentals of Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* 2009. Heidelberg: Springer.
 27. Chen Q, P Shou, C Zheng, M Jiang, G Cao, Q Yang, et all. Fate Decision of Mesenchymal Stem Cells: Adipocyt or Osteoblast. *Cell Death and Differentiation.* [serial online] 2016 [cited 16 Oktober 2017]; 23: 1128-1139. Available from: URL:<http://www.nature.com/cdd>
 28. Almalki SA and Devendra KA. Key Transcription Factor in the Differentiation Mesenchymal Stem Cell. [serial online] 2016 [cited 19 Januari 2017]; 92 (1-2): 41-51. Available from: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>
 29. Nosrat A, Jong RK, Prashant V, & Priya SC. Tissue Engineering Considerations in Dental Pulp Regeneration. *Iranian Endodontic Journal.* [serial online] 2014 [cited 01 Juni 2015]; 9(1): 30-40. Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24396373>
 30. Lanza R, Langer R, & Vacanti J. *Principles of Tissue Engineering.* 4th ed. USA: Elsevier; 2013.
 31. Zhang YD, Zhi C, Yi QS, Chao L, & Yi PC. Making a Tooth: Growth Factor, Transcription Factor, and Stem Cells. *Cell Research.* [serial online] 2005 [cited 06 Januari 2015]; 15 (5): 301-316. Available from: URL: <http://www.cell-research.com>
 32. Casagrande L, Jacques EN, & Mabel MRC. Dental Pulp Stem Cells in Regenerative Dentistry. *Odontology.* [serial online] 2011 [cited 06 Januari 2017]; 99: 1-7. Available from: URL: <http://www.researchgate.net/publication/49789254>