

The role of Stem Cells Application in Accelerating Bone Regeneration at Mandibular Fractures: Rapid Review

Arum Almalivia Saefulhadi*, Endang Sjamsudin**, Soehardjo***, Sudarmono****

*Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

**Staff Pengajar Departemen Ilmu Bedah Mulut dan Maksilofasial, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

***Staff Pengajar Departemen Radiologi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

****Mahasiswa S3 Kedokteran Gigi Militer, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

Correspondence: endang.sjamsudin@fkg.unpad.ac.id

Received 1 July 2021; 1st revision 25 September 2023; Accepted 26 March 2024; Published online 31 March 2024

Keywords:

Stem cells, bone regeneration, mandibular fracture

ABSTRACT

Background: Mandibular fractures are the most common facial bone fractures. Some various treatment methods have been used to accelerate mandibular fractures healing. Currently, Stem cells can be used as an alternative treatment for fractures because of their good ability for self-renewal and differentiation. This study aimed to analyze the role of stem cells application in accelerating bone regeneration at mandibular fractures.

Methods: Rapid review conducted from February 2021 to April 2021. The search for articles refers to PRISMA analysis guidelines with the use of PICO strategy through the PubMed, Sciences Direct, and Google Scholar databases with English inclusion criteria from 2011 to 2021 and discusses the role of presenting stem cells to bone acceleration in mandibular fractures. Articles were selected based on duplication, title, and abstract, as well as the total content of the article.

Results: 4 articles stated that the group that was given stem cells had a faster healing time and bone union.

Conclusion: This literature study shows that the role of stem cells in the process of bone regeneration can be seen from the formation of bone density and acceleration of fractures healing.

Copyright ©2022 National Research and Innovation Agency. This is an open access article under the CC BY-SA license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

DOI: <http://dx.doi.org/10.30659/medali.5.2.9-19>

2460-4119 / 2354-5992 ©2024 National Research and Innovation Agency

This is an open access article under the CC BY-SA license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

How to Cite: Saefulhadi *et al.* The role of Stem Cells Application in Accelerating Bone Regeneration at Mandibular Fractures: Rapid Review. MEDALI Jurnal: Media Dental Intelektual, v.6, n.1, p.9-19, March 2024.

PENDAHULUAN

Tulang mandibula merupakan tulang wajah yang mempunyai karakteristik besar, berat dan kuat diantara tulang wajah lainnya, namun tulang mandibula merupakan bagian yang rawan terkena fraktur akibat trauma mekanis, karena posisinya yang menonjol di tulang wajah.¹ Fraktur Mandibula merupakan fraktur yang terjadi di area rahang bawah atau mandibula serta paling sering terjadi fraktur di antara fraktur maksilofasial lainnya.² Indonesia merupakan salah satu negara yang sering terjadi fraktur mandibula akibat kecelakaan sepeda motor, terkena pukulan, terjatuh, cedera olahraga, kecelakaan bekerja, kelainan patologis dan lain-lain.^{3,4} Fraktur mandibula merupakan fraktur yang dapat terjadi pada berbagai profesi diantaranya atlet, sopir, karyawan dan bisa juga pada tentara. Salah satu faktor penyebab terjadinya fraktur mandibula pada anggota TNI disebabkan karena trauma pada saat latihan fisik serta saat perang akibat terkena pukulan, ledakan, atau tembakan senjata⁵ sehingga diperlukan berbagai metode perawatan fraktur yang dapat mempercepat proses penyembuhan kondisi fisik dan psikis agar dapat kembali prima serta mampu melakukan pekerjaan sesuai dengan profesinya.

Perawatan fraktur mandibula telah dikembangkan dengan berbagai cara diantaranya *closed reduction* dan *open reduction*. *Closed Reduction* merupakan salah satu perawatan fraktur

yang bertujuan untuk mereposisi tulang tanpa adanya tindakan pembedahan tetapi hanya mengaplikasikan *dental wiring*, *ivy loops*, atau *arch bar* sebagai stabilisator oklusi.⁶ Umumnya, *closed reduction* memerlukan waktu yang lama untuk proses imobilisasi dan penutupan mulut yaitu kurang lebih 6 sampai 8 minggu¹. Hal ini membuat pasien merasa tidak nyaman karena terdapat kawat fiksasi dalam rongga mulutnya yang mengakibatkan pasien tidak dapat membuka mulut selama proses imobilisasi dalam kurun waktu lama⁴ serta dapat menyebabkan gangguan bicara dan mastikasi.⁷ *Open reduction* merupakan perawatan fraktur konvensional yang memerlukan visualisasi langsung dan reduksi segmen tulang dengan cara pembedahan dan internal fiksasi menggunakan *wire*, *miniplat* dan *screw* pada *rigid fixation*.⁸ Perawatan menggunakan *open reduction* biasa digunakan pada kasus fraktur yang cukup parah.⁷ *Open reduction* memiliki kelebihan yaitu terdapat kestabilan rekonstruksi tiga dimensi, mendukung penyembuhan dari tulang, serta memerlukan waktu yang singkat,⁸ namun perawatan secara *open reduction* mempunyai risiko komplikasi yang lebih kompleks dibandingkan dengan perawatan *closed reduction* sebagai akibat adanya tindakan pembedahan.⁹ Komplikasi yang dapat timbul dari perawatan fraktur secara pembedahan adalah infeksi, maloklusi, deformitas, malunion, dan nonunion.^{7,10}

Teknologi *stem cells* dalam lingkup kedokteran maupun kedokteran gigi telah banyak dikembangkan. *Stem cells* merupakan sel non spesifik yang memiliki sifat regenerasi sangat baik dan mampu mengatur jenis sel lain yang ada di dalam tubuh.¹¹ *Stem cells* dapat diinduksi menjadi sel spesifik sehingga mampu memperbaiki kerusakan jaringan, sehingga saat ini *stem cells* dapat digunakan sebagai donor jaringan pada beberapa keadaan seperti diabetes, strokes, osteoarthritis, penyakit degeneratif saraf, serta trauma pada jaringan.¹² *Stem cells* dalam lingkup kedokteran gigi, dapat diperoleh dari jaringan pulpa, ligamen periodontal, dan folikel dental yang memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi osteoblas dan odontoblas sehingga dapat digunakan untuk perawatan pada fraktur rahang, defek tulang rahang, penyakit periodontal, dan penyakit *Sjogren's Syndrome* (SS), dan beberapa penyakit lainnya.¹³

Stem cells dapat dijadikan salah satu perawatan pada fraktur tulang karena mempunyai kemampuan *self-renewal* dan diferensiasi yang baik.¹² Saat fase *remodelling* dalam penyembuhan fraktur, *stem cells* akan berdiferensiasi menjadi osteoblas sehingga dapat terjadi pembentukan tulang baru.¹⁴ *Stem cells* juga memiliki kemampuan dalam mempercepat proses angiogenesis pada proses penyembuhan fraktur sehingga durasi perawatan dapat lebih cepat karena durasi fase

inflamasi yang singkat.¹⁵ Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis literatur mengenai peranan pemberian *stem cells* terhadap percepatan regenerasi tulang pada fraktur mandibula.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *Rapid review* dengan pedoman analisis PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*).¹⁶ Penelitian dimulai dari bulan Februari 2021 hingga April 2021 di Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran dengan melakukan pencarian artikel melalui basis data elektronik PubMed, *Science Direct*, dan *Google Scholar*. Pertanyaan penelitian disusun menggunakan strategi PICO (*Problem, Intervention, Comparison, Outcome*) berupa pasien fraktur mandibula (P) setelah dilakukan intervensi pemberian *stem cells* (I) dengan *outcome* berupa percepatan regenerasi tulang (O). Pencarian artikel dilakukan dengan memasukkan kata kunci pada masing-masing *search engine* seperti yang terlihat dalam (Tabel 1).

Pencarian artikel dilakukan hingga bulan April 2021. Artikel yang terduplikasi serta tidak sesuai dengan kriteria dikeluarkan, dengan kriteria inklusi yaitu artikel yang membahas mengenai peranan pemberian *stem cells* terhadap percepatan regenerasi tulang pada fraktur mandibula, artikel penelitian yang dilakukan dari tahun 2011 sampai 2021 dan artikel berbahasa Inggris atau berbahasa

Indonesia. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini, yaitu artikel yang berisi abstrak, artikel *case report*, artikel yang tidak dapat diakses dan artikel yang membahas selain jenis perawatan *stem cells* pada fraktur mandibula.

Data dikumpulkan dan diambil berdasarkan nama peneliti, tahun publikasi, lokasi penelitian, nama jurnal, judul, jenis desain studi, periode studi, tujuan penelitian, sampel penelitian, hasil penelitian, dan kesimpulan penelitian. (Tabel 2). Data tersebut selanjutnya dianalisa dengan analisis deskriptif mengenai peranan pemberian *stem cells* terhadap percepatan regenerasi tulang pada fraktur mandibula.

HASIL

Hasil Pencarian

Sebanyak 958 artikel teridentifikasi melalui pencarian pada PubMed, 131 artikel teridentifikasi melalui pencarian pada ScienceDirect, dan 488 artikel teridentifikasi melalui pencarian pada Google Scholar, sehingga total artikel teridentifikasi yang didapatkan adalah sebanyak 1577 artikel. Pemeriksaan duplikasi dilakukan sehingga didapatkan 1548 artikel. Penampisan pertama dilakukan berdasarkan tahun publikasi, sebanyak 444 artikel terseleksi karena tidak sesuai dengan kriteria sehingga didapatkan 1104 artikel untuk ditapis selanjutnya. Penampisan kedua dilakukan berdasarkan kelengkapan teks dari artikel, sebanyak 420 artikel terseleksi karena tidak

memenuhi kriteria sehingga didapatkan 684 artikel untuk ditapis selanjutnya.

Penampisan ketiga dilakukan dengan membaca judul dan abstrak, sebanyak 647 artikel terseleksi karena tidak relevan dan tidak sesuai dengan kriteria inklusi sehingga didapatkan 37 artikel. Penampisan terakhir dilakukan dengan membaca keseluruhan isi teks. Sebanyak 33 artikel terseleksi dengan alasan terlampir pada (Lampiran 2) sehingga sebanyak 4 artikel didapatkan untuk ditelaah. Hasil pencarian dan pemilihan studi dalam penelitian ini dijabarkan dalam (gambar 1)

Hasil Penelaahan

Lokasi penelitian pada keempat artikel ini terdiri dari beberapa negara. Castillo-cardiel *et al*¹⁷ melakukan penelitian di Meksiko, Matsuo *et al*¹⁸ melakukan penelitian di Jepang, Lynn *et al*¹⁹ melakukan penelitian di Amerika Serikat, dan Mannelli *et al*²⁰ melakukan penelitian di Italia. Negara lokasi penelitian ini terlihat mewakili beberapa benua yaitu Asia, Eropa, Amerika.

Penelitian dari keempat artikel ini adalah penelitian klinis dengan berbagai desain penelitian. Keempat artikel dipublikasikan pada berbagai journal yang berbeda. Empat artikel yang ditelaah, masing-masing dipublikasi oleh Dental traumatology¹⁷, Journal of Oral Maxillofacial Surgery¹⁸, Annals of Plastic Surgery¹⁹, dan Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery²⁰. Seluruh artikel yang ditelaah berjumlah empat artikel dengan

desain studi eksperimental. Satu artikel¹⁹ memiliki desain studi *randomized clinical trial*, satu artikel²⁰ memiliki desain studi *clinical trial* dan satu artikel¹⁸ memiliki desain studi retrospektif, serta sebanyak satu artikel¹⁷ memiliki desain studi *controlled clinical trial*.

Tujuan penelitian dari keempat artikel ini umumnya untuk melihat percepatan penyembuhan dan kualitas tulang pada perawatan fraktur mandibula menggunakan berbagai sumber, juga membandingkan komplikasi infeksi yang terjadi. Castillo-Cardiel, *et al.*¹⁷ melakukan penelitian terhadap pemberian *Autologous Mesenchymal Stem Cells* (AMSCs) dengan tujuan untuk menilai efektivitas penggunaan *Autologous Mesenchymal Stem Cells* (AMSCs) pada fraktur mandibula untuk mengurangi waktu regenerasi tulang dan meningkatkan kualitas dari tulang. Matsuo, *et al.*¹⁸ melakukan penelitian untuk menilai kemungkinan dari perbaikan cepat fraktur mandibula yang dirawat dengan menggunakan *tray* berisi *Particulate Cancelous Bone and Marrow* (PCBM) serta tambahan *Platelet Rich Plasma* (PRP) kemudian dibandingkan laju infeksi dan pembentukan tulang pasien baik yang dilakukan secara intraoral maupun ekstraoral. Lynn, *et al.*¹⁹ melakukan penelitian untuk memperlihatkan adanya efisiensi pemberian sel non kultur *adiposed-derived stem cells* pada proses pemulihan efek luka saat proses radiasi

penyembuhan luka fraktur, sedangkan Mannelli, *et al.*²⁰ melakukan penelitian untuk menilai keuntungan penggunaan *autologous stem cells* pada perawatan fraktur mandibula atropik.

Sampel penelitian pada keempat artikel ini berbeda beda, ada yang menggunakan binatang dan subjek manusia. Perlakuan yang dilakukan pada sampel berbeda beda tergantung tujuan penelitian. Castillo-Cardiel, *et al.*¹⁷ melakukan penelitian secara *single-blind controlled clinical trial* terhadap 20 pasien fraktur mandibula yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu: 1) kelompok studi (SG) yang menggunakan *Autologous Mesenchymal Stem Cells* (AMSCs) dan 2) kelompok kontrol (CG) yang hanya dilakukan reduksi fraktur tanpa pemberian AMSCs. Setelah operasi dilakukan pengukuran regenerasi tulang baik dari intensitas maupun kepadatan (densitas) tulang yang dilihat dari gambaran radiografi panoramik dan *CT Scan* lalu dilihat perkembangan komplikasi yang terjadi pada area tersebut. Sampel AMSCs didapatkan dari jaringan lemak sebanyak 500cc yang diproses menjadi *stem cells* sehari sebelum operasi dilakukan.

Matsuo, *et al.*¹⁸ melakukan penelitian pada 18 pasien fraktur mandibula yang mendapat prosedur perawatan menggunakan *mesh tray* dengan pengaplikasian *Particulate Cancelous Bone and Marrow* (PCBM), *platelet rich plasma* (PRP) yang kemudian dibagi menjadi dua

kelompok yaitu 1) grup A melalui *intraoral approach* yang dilakukan baik secara intraoral maupun ekstraoral, dan 2) grup B melalui *extraoral approach* yang hanya dilakukan secara ekstraoral. Selama 6-12 bulan pasca operasi, pasien diobservasi komplikasi yang terjadi melalui pemeriksaan klinis dan dinilai kemampuan pembentukan tulang melalui foto panoramik ataupun CBCT. Sampel *Particulate Cancellous Bone and Marrow* (PCBM) diambil dari puncak tulang panggul (*iliac crest*) yang telah diproses sebelumnya.

Lynn, *et al.*¹⁹ melakukan penelitian pada 44 tikus Lewis dewasa dengan berat rata-rata 350 gram yang masing-masing telah dilakukan osteotomi dan fiksasi eksternal kemudian secara acak dibagi menjadi empat kelompok yaitu 1) kelompok Fraktur Kontrol (Fx), 2) Kelompok Fraktur kontrol radiasi (XFx), 3) Kelompok Radiasi fraktur dengan sel kultur *adipose-derived stem cells* (ASC), dan 4) Kelompok radiasi fraktur dengan sel non kultur *minimally processed adipose-derived stem cells* (MP-ASC). Kemampuan mineralisasi dilakukan untuk membandingkan kemampuan antara sel kultur dan sel non kultur, kekuatan regenerasi tulang, dan peningkatan penyatuan tulang. Sampel sel kultur *adipose-derived stem cells* diambil dari bantalan lemak *inguinal* tikus Lewis, sedangkan sel nonkultur didapatkan dari *adipose-derived stem cells* yang disentrifugasi dan sel platelet diisolasi tanpa resuspensi.

Mannelli, *et al.*²⁰ melakukan penelitian pada 35 pasien fraktur yang dirawat menggunakan *open reduction* dengan atau tanpa penggunaan *bone marrow aspirated cell* (BMAC) dan dibagi secara acak menjadi dua kelompok yaitu 1) Grup A : ditambah *autologous bone marrow aspirated cells* (BMACs), dan 2) Grup B : tanpa menggunakan *autologous bone marrow aspirated cells* (BMACs). *Stem cells* yang digunakan merupakan *bone marrow cells* yang diambil dari tulang *iliac*. Evaluasi klinis pasca operasi dilakukan setelah 1 minggu, 1 bulan, 2 bulan, 3 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan, selain itu dilakukan pemeriksaan fotografi dan analisis radiografi.

PEMBAHASAN

Fraktur mandibula merupakan jenis fraktur wajah yang paling sering terjadi di seluruh dunia, dilaporkan bahwa insidensinya adalah 15,5% dari 59% keseluruhan fraktur wajah.²¹ Perawatan fraktur umumnya dilakukan dengan reduksi fraktur baik secara *open reduction* ataupun *closed reduction* menggunakan *internal fixation* mini plat, skrew, dan/atau bar.⁹ *Stem cells* merupakan sel non spesifik yang memiliki kemampuan regenerasi sel dan diferensiasi sel yang sangat baik.¹¹ *Stem cells* akan berdiferensiasi menjadi osteoblas sehingga dapat terjadi pembentukan tulang baru pada saat fase *remodelling* dalam penyembuhan fraktur.¹⁴ Selain itu juga, *stem cells* memiliki kemampuan dalam mempercepat proses angiogenesis karena

terjadi peningkatan *growth factor* berupa VEGF, TNF, TGF, PDGF, dan sitokin pada proses penyembuhan fraktur sekunder sehingga durasi perawatan dapat lebih cepat karena durasi fase inflamasi yang singkat.¹⁵ Sebanyak dua artikel^{17,19} menggunakan *stem cells* jenis *adipose mesenchymal stem cells* (AMSCs) yang diambil dari jaringan lemak dan sebanyak dua artikel^{18,20} lainnya menggunakan *stem cells* jenis *bone marrow stem cells* (BMSCs) yang diambil dari sumsum tulang panggul (*iliac*). Semua jenis *stem cells* yang digunakan dalam studi terbukti memiliki peran terhadap proses regenerasi tulang, hal tersebut dapat dilihat berdasarkan Tabel 4.1 bahwa seluruh hasil penelitian studi menunjukkan adanya peranan signifikan pada sampel yang diberi *stem cells* baik dari segi waktu penyembuhan, kepadatan tulang, gambaran klinis jaringan, tingkat penyatuan tulang, dan juga komplikasi yang ditimbulkan.

Autologous adiposed mesenchymal stem cells (AMSCs) yang digunakan pada penelitian Castillo-Cardiel *et al*¹⁷ dan Lynn *et al*¹⁹ merupakan jenis sel mesenkimal yang diambil dari jaringan lemak atau adiposa tubuh. Jaringan adiposa lebih sering digunakan karena lebih mudah didapatkan karena berada di lapisan subkutan, dapat diambil dalam jumlah besar melalui lipoaspirasi ataupun biopsi, dan lebih mudah diisolasi serta mempunyai reaksi penolakan terhadap AMSCs jaringan adiposa juga sangat minim terjadi dan lebih bisa

berproliferasi menjadi jaringan lainnya.²² Penelitian yang dilakukan oleh Castillo-cardiel *et al*¹⁷ menyatakan bahwa AMSCs berperan dalam meningkatkan proses regenerasi tulang dengan menaikkan laju osifikasi dari tulang dalam waktu yang lebih singkat. Penelitian yang dilakukan oleh Lynn *et al*¹⁹ menyatakan bahwa baik sel kultur maupun nonkultur *adiposed mesenchymal stem cells* (AMSCs) memiliki kemampuan remineralisasi tulang yang baik sehingga dapat meningkatkan tingkat penyatuan tulang mandibula pada fraktur.

Bone Marrow Stem Cells (BMSCs) yang digunakan dalam penelitian Matsuo *et al*¹⁸ dan Mannelli *et al*²⁰ merupakan jenis *stem cells* yang diambil dari sumsum tulang puncak panggul (*iliac crest bone marrow*). *Bone Marrow Stem Cells* (BMSCs) dapat meningkatkan sel osteoprogenitor yang dapat berdiferensiasi menjadi osteoblas dan berproliferasi dengan baik sehingga terjadi pembentukan tulang baru. Penelitian yang dilakukan oleh Matsuo *et al*¹⁸ menyatakan bahwa perbaikan tulang mandibula menggunakan *Particulate Cancellous Bone and Marrow* (PCBM) merupakan tindakan yang aman dan dapat diandalkan untuk trauma fraktur karena dapat membentuk tulang baru serta dapat mengurangi terjadinya komplikasi pasca operasi.

Hasil penelitian Castillo-Cardiel, *et al*¹⁷ menunjukkan nilai *gray level* radiografi panoramik *post-operative* kelompok studi (SG) pada minggu

keempat 12,61% lebih rendah dari tulang normal dan pada minggu ke-12 nilainya 24,42% lebih tinggi dari tulang normal. Kelompok kontrol (CG) pada minggu keempat 22,48% lebih rendah dari tulang normal dan pada minggu ke-12 nilainya 15,97% lebih rendah dari tulang normal. Hasil penilaian dari CT Scan kelompok studi (SG) mendapatkan nilai CT (+) atau lebih tinggi dari tulang normal sedangkan pada kelompok kontrol mendapatkan nilai CT (-) atau lebih rendah dari tulang normal. Penelitian yang dilakukan oleh Matsuo, *et al.*¹⁸ tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan dari kedua grup kecuali dari segi waktu penyembuhan, kemudian ditemukan adanya komplikasi pasca operasi seperti *wound dehiscence*, pembukaan *tray*, dan infeksi. Prosentase komplikasi pasca operasi yang terjadi pada grup 1 sebesar 30% sedangkan pada grup 2 sebesar 0%. Prosentase keberhasilan pembentukan tulang pada grup 1 yaitu 100% tetapi prosentase keberhasilan pada grup 2 hanya sebesar 87,5%.

Lynn, *et al.* melakukan penelitian dan menunjukkan bahwa sel non kultur *minimally processed adipose-derived stem cells* (MP-ASC) memperlihatkan kapasitas untuk meningkatkan penyembuhan fraktur radiasi tanpa membutuhkan proliferasi sel kultur. Prosentase keberhasilan tingkat penyatuan tulang pada kelompok Fraktur Kontrol (Fx) sebesar 100%, sedangkan pada kelompok Radiasi Fraktur Kontrol (XFx) hanya

sebesar 20%. Kemudian Prosentase keberhasilan tingkat penyatuan tulang pada Kelompok Radiasi fraktur dengan kultur *adipose-derived stem cells* (ASC) sebesar 100% dan pada kelompok Radiasi fraktur dengan nonkultur *minimally processed adipose-derived stem cells* (MP-ASC) sebesar 60%. Meskipun pada kelompok MP-ASC tidak menunjukkan tingkat keberhasilan secara sempurna, tetapi terjadi peningkatan sebesar 3 kali lipat tingkat penyatuan tulang apabila dibandingkan dengan kelompok XFx. Selain itu, apabila dibandingkan dengan kelompok ASC, kelompok MP-ASC tidak menunjukkan adanya perbedaan statistik dalam volume fraksi tulang atau kepadatan mineral tulang dan secara signifikan MP-ASC meningkatkan kepadatan mineral jaringan (765,3 vs 839,6 mg/cm³). Hal ini menunjukkan jika non kultur MP-ASC efektif memfasilitasi proses remineralisasi tulang. Mannelli, *et al.*²⁰ melakukan penelitian dan memperlihatkan bahwa komplikasi lebih sedikit terjadi pada grup A yang diberi tambahan *autologous bone marrow aspirated cells* (BMACs). Hal tersebut dibuktikan komplikasi *post-operative* hanya terjadi pada 5 pasien di grup B dengan prosentase 14,3%, selain itu infeksi lokal juga hanya terjadi pada 1 pasien di grup B, sedangkan untuk tingkat rasa sakit yang dirasakan setelah operasi, rasa sakit yang dirasakan pada grup A lebih rendah (dibawah skala 7) dibandingkan dengan grup B, meskipun demikian, pada masing-

masing grup terjadi *wound dehiscence* pada 1 pasien.

Castillo-cardiel, *et al.* menyimpulkan bahwa gambaran CT pada minggu ke-12 pengaplikasian AMSCs menunjukkan nilai osifikasi yang lebih tinggi sebesar 36,48% sehingga penggunaan AMSCs efektif untuk meningkatkan kualitas tulang. Matsuo, *et al.*¹⁸ dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa proses perbaikan tulang mandibula menggunakan *tray* yang diisi *Particulate Cancelous Bone and Marrow* (PCBM) dengan tambahan *platelet rich plasma* (PRP) merupakan tindakan yang aman dan dapat diandalkan untuk kasus trauma serta perbaikan tulang akan lebih cepat apabila menggunakan metode bedah intraoral. Lynn, *et al.*¹⁹ menyimpulkan bahwa penggunaan nonkultur *minimally processed adipose-derived stem cells* (MP-ASC) juga dapat meningkatkan tingkat penyatuan tulang dan efektif dalam memfasilitasi proses remineralisasi tulang. Sedangkan penelitian Mannelli, *et al.*²⁰ menyimpulkan bahwa perawatan menggunakan *mini-invasive open approach bone graft* dapat meningkatkan pemulihan. Perawatan fraktur atrofi mandibula menggunakan *bone marrow aspirate cell* merupakan prosedur yang aman dan bermanfaat karena memiliki tingkat komplikasi yang lebih rendah dibandingkan dengan teknik standar.

Sebanyak tiga artikel melakukan penelitian klinis langsung terhadap manusia dan sebanyak

satu artikel melakukan penelitian laboratoris terhadap tikus. Penelitian pada hewan maupun manusia tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan terhadap hasil pemberian *stem cells* pada proses penyembuhan fraktur mandibula. Parameter kesembuhan fraktur menggunakan *stem cells* dilihat dari kepadatan mineralisasi tulang, pembentukan sel tulang baru, komplikasi pasca operasi, intensitas rasa sakit pasca operasi, dan durasi penyembuhan jaringan selama fase inflamasi. Indikator kesembuhan tulang berdasarkan nilai kepadatan tulang dan pembentukan tulang baru diukur melalui skala *gray level* pada gambaran radiografi tulang berdasarkan *pixel* foto radiografi yang kemudian akan diolah oleh sebuah aplikasi algoritma dengan hasil akhir berupa satuan *Hounsfield unit* dan *Voxel*¹⁷, nilai yang dihasilkan akan terlihat lebih akurat namun diperlukan ketelitian tinggi pada teknis pemrograman dikarenakan perhitungan yang cukup rumit.

Intensitas rasa sakit pasien menunjukkan adanya proses inflamasi setelah operasi yang diukur melalui skala rasa sakit (*visual analog pain*) dari rentang skala 1-7, *visual analog pain* (VAS) dapat memudahkan pasien mengukur intensitas rasa sakit dari tingkatan rendah hingga parah namun diperlukan ketelitian dan pemahaman mendalam dari pasien sehingga hasil yang didapat akurat. Selain itu, durasi penyembuhan dilihat

berdasarkan *timelapse* hasil pemeriksaan keseluruhan selama proses *follow up* pasca operasi. Durasi penyembuhan dari masing-masing pasien berbeda, hal tersebut dikarenakan adanya perbedaan dalam kriteria inklusi dan eksklusi dari masing-masing studi. Kriteria tersebut dapat berupa usia sampel, jenis kelamin sampel, *oral hygiene* sampel, penyakit sistemik yang dialami, dan berbagai faktor lainnya. Keseluruhan artikel penelitian tidak menyebutkan adanya komplikasi akibat pemberian *stem cells*, namun hanya berupa infeksi lokal yang diakibatkan oleh pemasangan *miniplate*, *screw*, ataupun *tray* pada proses *open reduction internal fixation* yang dilakukan pada penelitian Castillo-cardiel *et al*¹⁷ dan Matsuo *et al*¹⁸. Keterbatasan dalam penelitian ini adalah masih sedikitnya artikel yang menjelaskan mengenai peran *stem cells* terhadap percepatan regenerasi tulang pada fraktur mandibula dalam jangka waktu 5 tahun terakhir serta proses penelitian hanya dilakukan oleh satu orang peninjau sehingga berpotensi adanya subjektivitas.

SIMPULAN

Hasil penelaahan terhadap empat artikel dalam penelitian ini menunjukkan bahwa *stem cells* berperan dalam proses percepatan regenerasi tulang pada fraktur mandibula karena peran dari *growth factor* yang terkandung di dalam *stem cells* tersebut. Proses regenerasi tulang yang ditandai

dengan terbentuknya kepadatan tulang, penyatuan tulang, penyembuhan luka jaringan yang lebih cepat serta minimnya risiko komplikasi. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, *Adiposed mesenchymal stem cells* merupakan jenis *stem cells* yang direkomendasikan oleh peneliti karena sifatnya yang mudah berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, mudah didapatkan, mudah diisolasi, dan dapat diambil dalam jumlah besar sehingga lebih efektif dan efisien menjadi alternatif perawatan fraktur mandibula.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Dr. drg. Hj. Winny Yohana Sp.KGA (K), drg. Jamas Ari Anggraini, M.Kes, drg. Moch. Rodian, M.Kes selaku dosen yang telah memberikan saran dan masukan dalam penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Malik N anil. Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery. New Delhi: Jaypee brother medical publisher; 2012. 425–430 p.
2. Pickrell BB, Serebrakian AT, Maricevich RS. Mandible Fractures. *Semin Plast Surg.* 2017;31(2):100–7.
3. Oktora S, Oli'i EM, Sjamsudin E. Penatalaksanaan kegawatdaruratan medis trauma maksilofasial pada anak disertai cedera kepala. *J Kedokt Gigi Univ Padjadjaran.* 2021;32(3):173.
4. Arviana N, Sjamsudin E, Yuza AT. Distribution of maxillofacial fracture treatment using a titanium plate. *Padjadjaran J Dent.* 2015;27(2):96–101.
5. Norozy A, Hosein M, Motamedi K. Maxillofacial Fracture Patterns in Military Casualties. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;19–24.
6. Stacey DH, Doyle JF, Mount DL, Snyder MC, Gutowski KA. Management of mandible fractures. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(3):48–60.
7. Koshy JC, Feldman EM, Chike-Obi CJ, Bullocks JM. Pearls of Mandibular Trauma

- Management. *Semin Plast Surg.* 2010;24(4):357–74.
8. El-Anwar MW, Sayed El-Ahl MA, Amer HS. Open Reduction and Internal Fixation of Mandibular Fracture without Rigid Maxillomandibular Fixation. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;19(4):314–8.
 9. Anggayanti NA, Sjamsudin E, Maulina T, Iskandarsyah A. The quality of life in the treatment of maxillofacial fractures using open reduction: A prospective study. *Bali Med J.* 2020;9(3):627–31.
 10. Bhagol A, Singh V, Singhal R. Management of mandibular fractures. In: *A Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery.* 2013. p. 385–414.
 11. Aly LAA. Stem cells: Sources, and regenerative therapies in dental research and practice. *World J Stem Cells.* 2015;7(7):1047–53.
 12. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem Cells: Past, Present and Future. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(68):1–22.
 13. Aly RM. Current state of stem cell-based therapies: An overview. *Stem Cell Investig.* 2020;7(8):1–10.
 14. Iaquinta MR, Mazzoni E, Bononi I, Rotondo JC, Mazziotta C, Montesi M, et al. Adult Stem Cells for Bone Regeneration and Repair. 2019;7:1–15.
 15. Bartold M, Gronthos S, Haynes D, Ivanovski S. Mesenchymal stem cells and biologic factors leading to bone formation. 2019;46:12–32.
 16. Liberati A, Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Petticrew M, et al. PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist : recommended items to address in a systematic review protocol. *Bmj.* 2015;
 17. Castillo-Cardiel G, López-Echaury AC, Saucedo-Ortiz JA, Fuentes-Orozco C, Michel-Espinoza LR, Irusteta-Jiménez L, et al. Bone regeneration in mandibular fractures after the application of autologous mesenchymal stem cells, a randomized clinical trial. *Dent Traumatol.* 2017;33(1):38–44.
 18. Matsuo A, Chiba H, Toyoda J, Abukawa H, Fujikawa K, Tsuzuki M, et al. Mandibular reconstruction using a tray with particulate cancellous bone and marrow and platelet-rich plasma by an intraoral approach. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(6):1807–14.
 19. Lynn J V., Ranganathan K, Urlaub KM, Luby AO, Stephan CJ, Donneys A, et al. Noncultured Minimally Processed Adipose-Derived Stem Cells Improve Radiated Fracture Healing. *Ann Plast Surg.* 2020;85(1):83–8.
 20. Mannelli G, Arcuri F, Conti M, Agostini T, Raffaini M, Spinelli G. The role of bone marrow aspirate cells in the management of atrophic mandibular fractures by mini-invasive surgical approach: Single-institution experience. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2017;45(5):694–703.
 21. Ahmed S, Usmani RV, Shaikh AH, Iqbal N, Hassan SMU, Ali A. Mandibular Fractures; Pattern and Presentation of Mandibular Fractures in Dow International Dental College: Five Year Review. *Prof Med J.* 2018;1596–9.
 22. Torres-torrillas M, Rubio M, Damia E, Cuervo B, Romero A, Pel P, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Promising Tool in the Treatment of Musculoskeletal Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3105):1–22.