
PENGGUNAAN MEMBRAN *POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC) ACID (PLGA)* YANG DIPERKUAT OLEH NANOSULOSA UNTUK PROSEDUR *GUIDED BONE REGENERATION (GBR)*

Nathasya Kurniawati*, Yunia Dwi Rakhmatia**, Lisda Damayanti**

*Bachelor Programme, Faculty of Dentistry, Universitas Padjadjaran

**Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Universitas Padjadjaran

e-mail: rakhmatia@unpad.ac.id

KEYWORDS

guided bone regeneration (GBR), membrane, nanocellulose, polymer, Poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)

ABSTRACT

Introduction: Poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) was developed as a bone regeneration membrane due to its biocompatibility and biodegradability, despite its inherent lack of mechanical strength. One method of enhancing the mechanical strength of PLGA is through its combination with nanocellulose, which possesses high mechanical strength. Nevertheless, nanocellulose exhibits rigidity that renders it challenging to manage in a clinical setting. **Aim:** The objective of this study was to ascertain the potential of PLGA membranes reinforced by nanocellulose as a bone regeneration material. **Method:** A review of the literature was conducted through online databases PubMed, Science Direct, SCOPUS, and MDPI for the past 10 years. **Result:** The results of the search yielded four articles discussing the use of synthetic polymers, particularly PLGA reinforced by nanocellulose as a membrane. Of the four articles identified, two solely addressed the biological properties of the membrane, one solely the mechanical properties, and one reported both. The articles found support the theory regarding the advantages and disadvantages of PLGA and nanocellulose as membranes. **Conclusion:** The utilisation of PLGA membranes reinforced by nanocellulose merits further investigation, as these membranes demonstrate the potential to satisfy the design criteria for a mechanical barrier membrane in bone regeneration.

PENDAHULUAN

Regenerasi tulang terpandu atau *guided bone regeneration (GBR)* dapat didefinisikan sebagai suatu prosedur bedah menggunakan membran penghalang dengan atau tanpa *bone grafts* dan/atau *bone substitutes*.¹ Membran atau penghalang mekanis ini bekerja dengan menjaga atau menutup daerah defek tulang dari jaringan ikat lunak di sekitarnya untuk mencegah masuknya jaringan ikat lunak ke dalam defek sehingga sel-sel tulang memungkinkan untuk bermigrasi.² Suatu

membran dapat dikatakan ideal apabila memenuhi karakteristik tertentu, yaitu memiliki biokompabilitas yang baik, meningkatkan kemampuan membuat ruang, dapat berintegrasi dengan jaringan sekitar, memiliki oklusivitas, dan dapat dikelola di klinis dengan mudah, sehingga membran PLGA yang diperkuat dengan nanoselulosa dapat membentuk regenerasi tulang yang optimal.²

Biokompatibilitas penting karena interaksi antara membran dan jaringan harus dapat

berpengaruh baik ke jaringan sekitar dan tidak membahayakan pasien.³ Kemampuan membran GBR dalam pemeliharaan ruang berhubungan dengan stabilitas mekanis produk yang dibutuhkan untuk menghindari kolapsnya membran ke dalam defek selama proses penyembuhan dan harus dapat melindungi ruang defek untuk pembentukan tulang baru.⁴ Oklusivitas berhubungan dengan porositas yang berarti membran harus dapat mencegah pertumbuhan jaringan lunak ke daerah regenerasi tetapi pada saat yang bersamaan memungkinkan oksigen, cairan dan zat bioaktif untuk sel tumbuh dan mencapai ke area defek.³ Berintegrasi dengan jaringan dapat menstabilisasi proses penyembuhan dan membantu membentuk *seal* antara tulang dan membran.² Maka dari itu, suatu membran harus berasal dari material yang memiliki karakteristik tersebut agar dapat menghasilkan regenerasi tulang yang optimal.

Bahan yang sudah banyak digunakan sebagai membran salah satunya adalah polimer, khususnya polimer sintetik seperti poly (lactic acid) (PLA), poly (glycolic acid) (PGA), dan poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA).⁵ Untuk degradasi polimer yang baik, polimer PLA umumnya dikombinasikan dengan polimer PGA sebagai kopolimer, dan menjadikan PLGA sebagai material yang pada bidang kedokteran gigi dapat digunakan untuk sintesis membran pada perawatan *guided bone regeneration* (GBR).⁶ PLGA adalah bahan polimer *biodegradable* yang

penggunaannya klinisnya telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA).^{5,7}

Sampai saat ini sudah banyak dilakukan penelitian terhadap penggunaan PLGA sebagai membran untuk regenerasi jaringan. Kawasaki et al. (2018) menyarankan bahwa *GC membrane®* yang berbahan PLGA dapat diaplikasikan tidak hanya untuk GTR, tetapi juga untuk GBR dimana pada 13-30 minggu seluruh implan memperoleh osteointegrasi yang cukup dan dapat bertahan lama untuk perawatan implan yang sukses.⁸ Penelitian lain yang dilakukan oleh Furuhashi et al. (2022) menunjukkan kombinasi membran titanium mesh-dan PLGA dengan fluvastatin meningkatkan volume tulang dibandingkan dengan perawatan dengan menggunakan membran PLGA saja.⁹ Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa membran PLGA dapat mendukung proses regenerasi tulang karena memiliki biokompatibilitas dan kemampuan terdegradasi yang baik. Meskipun demikian, kurangnya kekuatan mekanis yang dimiliki maupun karena produk asam hasil degradasi, penggabungan atau modifikasi dengan material lain dapat memperbaiki karakteristik dari membran PLGA. Penggabungan atau modifikasi PLGA dengan bahan lain dilakukan agar membran dapat berfungsi lebih baik untuk meningkatkan regenerasi tulang.⁷

Salah satu bahan yang dapat digunakan untuk memodifikasi membran PLGA adalah nanoselulosa. Selulosa adalah polimer linear glukosa dan merupakan biopolimer yang

paling melimpah di dunia, yang dapat diproduksi oleh tumbuhan, fungi, alga, dan bakteri.^{10,11} Nanoselulosa merupakan bahan selulosa berdimensi nano, yang menggabungkan sifat-sifat penting selulosa dengan fitur nanomaterials.¹⁰ Secara umum, semua tipe nanoselulosa merupakan bahan biokompatibel yang bersifat tidak beracun, non-inflamasi, non-alergik, dan dapat mendukung adhesi, proliferasi, pertumbuhan, migrasi, dan diferensiasi sel.¹² Nanoselulosa memiliki sifat kekuatan mekanis yang sangat tinggi, memiliki efek antimikroba dan biokompatibilitas tanpa toksisitas atau toksisitas rendah dengan imunogenisitas rendah.¹⁰ Berdasarkan asal selulosanya, nanoselulosa dapat diklasifikasikan menjadi *cellulose nanocrystals* (CNC), *cellulose nanofibers* (CNF), dan *bacterial nanocellulose* (BNC).¹³

Penelitian mengenai penggunaan nanoselulosa pada bidang medis sudah cukup banyak dilakukan. Evaluasi *in vivo* terhadap defek tulang non-kritis pada tibiae tikus pada membran BNC menunjukkan tidak ada reaksi inflamasi dengan defek terisi penuh oleh jaringan tulang baru setelah empat minggu.¹⁴ Penelitian lain yang dilakukan dengan menggunakan anjing *Beagle* jantan menunjukkan penyembuhan lokasi implan tanpa ada bukti reaksi inflamasi dan kegagalan implan pada sampel bakterial nanoselulosa yang disinari oleh berkas elektron.¹⁵ Karakteristik nanoselulosa menjadikan membran berbahan ini dapat

digunakan sebagai bahan *dressing*, rekayasa jaringan, *topical drug delivery system*, juga pada regenerasi jaringan tulang. Penelitian ini menunjukkan bahwa biasanya bahan yang dikombinasikan dengan nanoselulosa akan lebih unggul dalam hal kekuatan mekanis, hidrofilitas, dan sifat fisik yang akan sangat mendukung apabila digunakan sebagai membran pada regenerasi tulang.

Penjelasan diatas menunjukkan bahwa membran PLGA dan nanoselulosa keduanya sudah banyak diteliti dalam pengaplikasiannya di bidang medis, khususnya pada regenerasi tulang. Hal ini dikarenakan keduanya memiliki kelebihan dan kekurangan yang saling melengkapi. Berdasarkan kelebihan dan kekurangan sifat membran PLGA dan nanoselulosa, diharapkan penggunaan membran PLGA yang didukung nanoselulosa dapat memperbaiki karakteristik dan memenuhi persyaratan dari desain ideal untuk perawatan regenerasi jaringan, lebih khusus lagi regenerasi tulang. Kini studi dan penelitian mengenai penggunaan membran PLGA yang didukung nanoselulosa juga mulai banyak dikembangkan, akan tetapi penulis belum menemukan *review* mengenai hal ini. Maka dari itu, penulis berkeinginan untuk membuat *review* mengenai perkembangan penggunaan membran PLGA yang didukung oleh nanoselulosa pada regenerasi tulang.

METODE

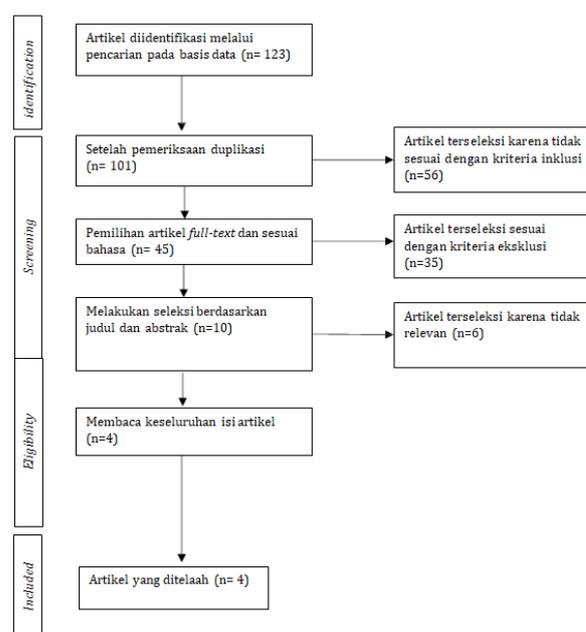
Review yang dilakukan pada penelitian ini berpedoman pada PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis extension*). Pencarian data dilakukan dengan menggunakan beberapa *database* yang telah ditentukan yaitu PubMed, Science Direct, SCOPUS, dan MDPI. Kata kunci yang digunakan pada pencarian adalah (“PLGA” OR “Poly (lactic-co-glycolic) Acid” AND “Nanocellulose” AND “GBR”), (“PLGA” OR “Poly (lactic-co-glycolic) Acid” AND “Bone” AND “Nanocellulose”), (“PLGA” OR “Poly (lactic-co-glycolic) Acid” AND “Bone” AND “BNC”), (“PLGA” OR “Poly (lactic-co-glycolic) Acid” AND “Bone” AND “CNC”), (“PLGA” OR “Poly (lactic-co-glycolic) Acid” AND “Bone” AND “CNF”), dan (“PLGA” OR “Poly (lactic-co-glycolic) Acid” AND “Bone” AND “cellulose nanomaterial”).

Kriteria inklusi literatur yang dapat digunakan adalah artikel yang dipublikasikan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, artikel dalam bahasa Inggris dan dalam bentuk *full text*, artikel dengan fokus membran PLGA dengan nanoselulosa, dan artikel yang merupakan *original research*. Sedangkan untuk kriteria eksklusinya merupakan literatur yang tidak sesuai dengan kebutuhan penelitian seperti artikel dengan desain penelitian *systematic review* atau *meta-analysis*, dan artikel yang membahas PLGA nanoselulosa dalam bentuk *scaffold*. Data yang diambil masing-masing meliputi tahun publikasi dan nama penulis, judul, tipe studi, tipe membran PLGA dan

nanoselulosa, metode analisis, hasil properti mekanis, hasil properti biologis, dan kesimpulan.

HASIL

Pencarian data menggunakan langkah di atas menghasilkan hasil sebagai berikut, pada tahapan identifikasi, pencarian dilakukan dengan mengumpulkan dan mengidentifikasi artikel menggunakan kata kunci disertai dengan *filter* tahun publikasi 2013-2023 pada basis data, yang kemudian dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan, sehingga didapatkan jumlah artikel yang akan ditelaah dalam penelitian ini berjumlah 4 artikel. Hasil pencarian dan pemilihan artikel dijabarkan pada bagan di Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Prisma

Hasil penelitian mengenai penggunaan PLGA yang didukung oleh nanoselulosa pada regenerasi tulang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Penggunaan membran berbahan polimer khususnya PLGA yang didukung oleh nanoselulosa

No	Tahun Publikasi, Penulis	Judul	Tipe Studi	Tipe PLGA dan Nanoselulosa	Metode Analisis	Hasil Properti mekanis	Hasil Properti Biologis	Kesimpulan
1.	2018, Zhang et al ²⁴	<i>A bilayered PLGA/multiwall carbon nanotubes/bacterial cellulose composite membrane for tissue regeneration of maxillary canine periodontal bone defects</i>	In vivo	<i>Bilayered PLGA / multiwall carbon nanotubes / bacterial cellulose composite membrane</i>	- Morfologi (SEM dan LAS) - Efek ke jaringan	Tidak ada data	- Proliferasi aktif osteoblas setelah 12 minggu - Tidak ada tanda inflamasi - Tidak ada resorpsi tulang alveolar sekitar defek yang abnormal dan tidak ditemukan residual membran	Memberikan pengaruh positif dalam mendukung regenerasi jaringan periodontal
2.	2015, Mo et al ²⁵	<i>Preparation and properties of PLGA nanofiber membranes reinforced with cellulose nanocrystals</i>	In vitro	<i>PLGA/CNC composite nanofiber membranes</i>	- Morfologi (SEM) - Sifat termal (TGA, DSC) - Sifat mekanis (DMA) - hidrofilitas (WCA) - Viabilitas sel - Cytoskeletal - (CLSM)	- Sifat termodinamis dan kekuatan mekanis lebih tinggi - <i>Water contact angle</i> - membran PLGA 135.08 ± 3.50, (hidrofobik) yang lebih tinggi dibandingkan - PLGA/CNC - Sitotoksitas lebih rendah	Mendukung proliferasi fibroblas 3T3 yang berkelanjutan, (biokompabilitas yang sangat baik); fibroblas melekat dengan baik dan tersebar luas pada membran	Membran berpotensi menjadi kandidat untuk rekayasa jaringan
3.	2019, Yang et al ²⁶	<i>Morphological, Mechanical and Thermal Properties of Poly(lactic acid) (PLA)/Cellulose Nanofibrils (CNF) Composites Nanofiber for Tissue Engineering</i>	In vitro	<i>PLA/CNF composite nanofiber membranes</i>	- Morfologi (FE- SEM) - Sifat termal (TGA dan DSC) - Hidrofilitas (WCA) - Sifat mekanis	- Viskositas dan konduktivitas PLA/CNF > PLA - Seluruh PLA/CNF sample memiliki young's modulus yang hampir sama dengan tulang kanelus manusia - Young's modulus tertinggi pada PLA/CNF3 = 106.59 - Mpa dan tensile strength 264 Mpa	Tidak ada data	Hidrofilitas, stabilitas termal, kristalinitas meningkat karena adanya CNF
4.	2018, Zheng et al ²⁷	<i>Neurotensin-loaded PLGA/CNC composite nanofiber membranes accelerate diabetic wound healing</i>	In vivo, in vitro	PLGA/CNC/ NT	- Morfologi (SEM) - Analisis - histologi	Tidak ada data	- PLGA/CNC nanofiber membranes memiliki sitokompabilitas yang lebih baik dari PLGA nanofiber membran - Membran PLA/CNC/NT nanofiber efektif mempercepat deposisi kolagen dan <i>re-epithelialization</i> luka diabetes	Membran PLGA/CNC/NT nanofiber untuk <i>sustained delivery</i> NT dapat secara efektif mempromosikan regenerasi jaringan

Keterangan: PLGA (Poly(lactic-co-glycolic acid)), SEM (Scanning Electron Microscope), LAS (Leica Application Suite - Image Analysis System), CNC (Cellulose nanocrystals), TGA (Thermogravimetric Analysis), DSC (Differential Scanning Calorimetry), DMA (Dynamic Mechanical Analysis), WCA (Water Contact Angle), CLSM (Confocal Laser Scanning Microscopy), PLA (Poly(lactic acid), CNF (Cellulose Nanofibrils), FE-SEM (Field Emission Scanning Electron Microscope), NT (Neurotensin)

PEMBAHASAN

Seiring berjalannya waktu, penggunaan membran pada regenerasi tulang telah mengalami perkembangan dalam hal materialnya. Pada regenerasi tulang, membran akan berperan sebagai penghalang mekanis dengan menjaga atau menutup daerah defek tulang untuk mencegah masuknya jaringan ikat lunak ke dalam area defek dan merangsang regenerasi tulang.² Salah satu bahan polimer yang sudah banyak digunakan untuk regenerasi jaringan maupun tulang adalah polimer sintesis Poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA). Kawasaki, et al melakukan penelitian klinis *single cohort* pada *GC membrane* yang merupakan membran PLGA yang sudah banyak digunakan untuk *guided tissue regeneration* (GTR). Hasilnya menunjukkan bahwa membran ini tidak hanya dapat diaplikasikan untuk GTR, tetapi juga untuk GBR karena dapat memberikan augmentasi tulang yang cukup untuk perawatan implan.⁸ Penelitian Hoornaert A., et al menyimpulkan bahwa membran PLGA merupakan alternatif yang lebih aman dan lebih dapat diprediksi untuk GBR daripada produk kolagen yang berasal dari hewan.¹⁶ Meskipun demikian, membran dapat menunjukkan sifat dan hasil yang lebih unggul jika dibandingkan dengan PLGA yang dimodifikasi dengan bahan lain, dikarenakan membran PLGA memiliki kemampuan degradasi yang cepat dan sifat mekanis yang kurang baik sebagai aplikasi penahan beban.¹ Hal ini yang menyebabkan penggunaan

membran PLGA seringkali dimodifikasi dengan bahan lain.

Modifikasi membran PLGA cenderung menghasilkan hasil yang lebih baik dan menguntungkan proses regenerasi tulang. Gupta *et al* melakukan modifikasi membran PLGA dengan simvastatin. Pada percobaan *in vivo* di hari ke-10, *CT-scan* pada tikus dengan membran PLGA saja belum menunjukkan tanda-tanda sembuh, sedangkan pada kelompok membran PLGA yang didukung dengan simvastatin, menunjukkan adanya peningkatan radiodensitas pada bagian tengah defek. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa membran PLGA tanpa modifikasi kurang memiliki kekakuan yang dibutuhkan untuk pemeliharaan ruang, juga membutuhkan sifat kekuatan tarik dan kemampuan *moldability*.¹⁷ Penelitian yang dilakukan Wei *et al* mengungkapkan kondisi asam yang terbentuk karena degradasi PLGA dapat semakin mempercepat proses degradasinya sendiri.¹⁸ Penelitian penggunaan membran PLGA sebelumnya menunjukkan kondisi yang relatif konstan awalnya, namun beberapa hari atau minggu akan turun menjadi asam dan konstan setelahnya.^{9,16} Maka dari itu, pada penelitian Higuchi *et al*, dilakukan penambahan nHA untuk mengurangi keasaman, karena ion kalsium yang lepas dari *layer* HA pada serat polimer dapat berkontribusi dalam membantu menetralisasi produk degradasi polimer asam.¹⁹

Salah satu material yang cukup kuat untuk membantu melengkapi kekurangan membran

PLGA pada regenerasi jaringan adalah nanoselulosa karena sifat biokompatibel dan kekuatan mekanik tinggi yang dimilikinya.¹⁰ Queiros *et al* mengungkapkan percobaan inkubasi *bacterial nanocellulose* (BNC) selama 63 hari yang menghasilkan BNC yang tidak dioksidasi belum terdegradasi, sedangkan BNC yang dioksidasi menunjukkan tingkat degradasi yang sedikit lebih cepat. Hal ini menunjukkan bahwa BNC merupakan material yang dapat memodifikasi material lain untuk memperlambat waktu degradasi.²⁰ Piaia *et al* melakukan penambahan *Aloe vera* ke dalam BNC. Hasilnya, membran BNC-*Aloe vera* menyediakan kondisi yang menguntungkan untuk pertumbuhan sel, adhesi, dan proliferasi.²¹ Penelitian yang dilakukan Antolin-Ceron *et al* mengungkapkan bahwa hidrofilitas dapat semakin meningkat dengan penambahan CNC.²² Membran berbahan nanoselulosa dapat digunakan pada bidang medis seperti pada rekayasa jaringan dan regenerasi jaringan maupun tulang, karena bersifat elastis, tidak toksik, dan memiliki kekuatan mekanis yang tinggi.²³ Berdasarkan penelitian diatas, dapat dirumuskan bahwa kekurangan yang dimiliki polimer khususnya membran PLGA, dapat didukung oleh kelebihan dari material nanoselulosa dan diaplikasikan dalam bidang medis. Zhang *et al* melakukan penelitian *in vivo* pada defek anjing *beagle* menggunakan *bilayered PLGA/multiwall carbon nanotubes/bacterial cellulose composite*

membrane. Setelah 12 minggu, hasil mengindikasikan bahwa terjadi proliferasi aktif osteoblas, tidak menunjukkan tanda-tanda inflamasi atau tidak toksik, dan tidak ditemukannya residual membran. Hal ini menunjukkan bahwa membran ini dapat berintegrasi dengan jaringan, memiliki biokompatibilitas yang baik, dan dapat terdegradasi dengan baik.²⁴

Mo *et al* melakukan penelitian *in vitro* pada PLGA/CNC *composite nanofiber membranes*. Hasilnya menunjukkan bahwa dukungan dari CNC dapat meningkatkan sifat mekanis membran. Tes hidrofilitas membran nanofiber PLGA menunjukkan hasil yang hidrofobik, sedangkan membran dengan dukungan CNC mengindikasikan peningkatan hidrofilitas pada membran nanofiber PLGA.²⁵ Hidrofilitas merupakan salah satu karakteristik permukaan yang penting sebagai bahan biomedis dikarenakan sifat ini mempengaruhi adhesi dan proliferasi sel.²⁶ Penelitian ini menyimpulkan bahwa membran ini memiliki biokompatibilitas yang baik, kemampuan terdegradasi, sifat mekanis, fungsionalitas yang stabil, dan sitotoksitas yang rendah sehingga dapat dijadikan sebagai kandidat yang sangat berpotensi untuk rekayasa jaringan.²⁷ Zhen *et al* melakukan penelitian *in vivo* dan *in vitro* PLGA/CNC/NT (Neurotensin) untuk mengobati luka penyembuhan diabetes. Penggabungan material ini menunjukkan aktivitas anti-inflamasi sehingga dapat beintegrasi dengan jaringan dengan baik, dan jika dibandingkan

dengan membran PLGA nanofiber, membran PLGA/CNC nanofiber memiliki sitokompatibilitas yang lebih baik. Penelitian ini menyimpulkan bahwa membran PLGA/CNC/NT nanofiber dapat mendukung regenerasi jaringan yang efektif untuk pengobatan *Diabetic Foot Ulcers* (DFUs).²⁷ *Cellulose nanofibrils* (CNF) merupakan salah satu nanoselulosa yang memiliki sifat baik yaitu luas permukaan tinggi, ekspansi termal rendah, kekuatan dan modulus spesifik tinggi, juga biodegradabilitas yang baik dan ramah lingkungan, yang membuatnya menarik untuk dikombinasikan dengan polimer sintetik.²⁶ Penelitian Yang *et al* mengungkapkan suhu degradasi inisial PLA/CNF *composite nanofiber* adalah lebih tinggi dibandingkan dengan serat PLA, yang mengindikasikan bahwa stabilitas termal *composite nanofiber* dapat meningkat karena adanya CNF. Kristalinitas membran PLA/CNF *composite nanofiber* juga lebih tinggi dibanding membran PLA fiber saja. Hasil WCA mengindikasikan bahwa hidrofilitas membran meningkat dengan peningkatan konten CNF.²⁶ Meskipun demikian, masih perlu dilakukan penelitian *in vivo* lebih lanjut untuk melihat respon terhadap jaringan.

SIMPULAN

Hasil pembahasan di atas memberikan data bahwa PLGA dan nanoselulosa masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing. Penggabungan keduanya dapat memenuhi kriteria ideal suatu membran,

yaitu bersifat biokompatibilitas, kemampuan pemeliharaan ruang, oklusivitas, dapat berintegrasi dengan jaringan dengan baik, dan mudah dalam penanganannya. Meskipun demikian, penelitian mengenai penggunaan membran PLGA yang didukung nanoselulosa masih sangat minimal, padahal potensi yang dihasilkan ketika menggabungkan kedua bahan tersebut dapat memberikan hasil yang optimal untuk regenerasi tulang. Oleh sebab itu, penelitian mengenai penggunaan membran PLGA yang didukung oleh nanoselulosa pada aplikasi regenerasi tulang patut dikembangkan, khususnya secara *in vivo* pada model binatang maupun klinis pada manusia agar dapat dipastikan efektifitas penggunaannya sebagai membran penghalang mekanis.

REFERENSI

1. Liu J, Kerns DG. Mechanisms of Guided Bone Regeneration: A Review. *Open Dent J*. 2014;8(1):56–65.
2. Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *J Prosthodont Res*. 2013;57(1):3–14.
3. Caballé-Serrano J, Munar-Frau A, Ortiz-Puigpelat O, Soto-Penaloza D, Peñarrocha M, Hernández-Alfaro F. On the search of the ideal barrier membrane for guided bone regeneration. *J Clin Exp Dent*. 2018;10(5):e477–83.
4. Aprile P, Letourneur D, Simon-Yarza T. Membranes for Guided Bone Regeneration: A Road from Bench to Bedside. *Adv Healthc Mater*. 2020;9:1-24
5. Lanao RPF, Jonker AM, Wolke JGC, Jansen JA, Van Hest JCM, Leeuwenburgh SCG. Physicochemical properties and applications of poly(lactic-co-glycolic acid) for use in bone regeneration. *Tissue Eng - Part B Rev*.

- 2013;19(4):380–90.
6. Lee SW, Kim SG. Membranes for the Guided Bone Regeneration. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2014;36(6):239–46.
7. Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, Hatton P V. An overview of poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering. *Int J Mol Sci*. 2014;15(3):3640–59.
8. Kawasaki T, Ohba S, Nakatani Y, Asahina I. Clinical study of guided bone regeneration with resorbable polylactide-co-glycolide acid membrane. *Odontology*. 2018;106(3):334–9.
9. Furuhashi A, Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Koyano K. Titanium membrane layered between fluvastatin-loaded poly (lactic-co-glycolic) acid for guided bone regeneration. *Regen Biomater*. 2022;9:1-11.
10. Kumar A, Han SS. Efficacy of bacterial nanocellulose in hard tissue regeneration: A review. Vol. 14, *Materials*. 2021;14:1-28.
11. Bacakova L, Pajorova J, Tomkova M, Matejka R, Broz A, Stepanovska J, et al. Applications of nanocellulose/nanocarbon composites: Focus on biotechnology and medicine. *Nanomaterials*. 2020;10(2):1–32.
12. Khan S, Siddique R, Huanfei D, Shereen MA, Nabi G, Bai Q, et al. Perspective Applications and Associated Challenges of Using Nanocellulose in Treating Bone-Related Diseases. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:1–19.
13. Nicu R, Ciolacu F, Ciolacu DE. Advanced functional materials based on nanocellulose for pharmaceutical/medical applications. *Pharmaceutics*. 2021;13(8).
14. Saska S, Teixeira LN, Tambasco De Oliveira P, Minarelli Gaspar AM, Lima Ribeiro SJ, Messaddeq Y, et al. Bacterial cellulose-collagen nanocomposite for bone tissue engineering. *J Mater Chem*. 2012;22(41):22102–12.
15. Lee SH, An SJ, Lim YM, Huh JB. The efficacy of electron beam irradiated bacterial cellulose membranes as compared with collagen membranes on guided bone regeneration in peri-implant bone defects. *Materials (Basel)*. 2017;10(9).
16. Hoornaert A, D'Arros C, Heymann MF, Layrolle P. Biocompatibility, resorption and biofunctionality of a new synthetic biodegradable membrane for guided bone regeneration. *Biomed Mater*. 2016;11(4).
17. Gupta S, Gopalkrishna P, Nayak UY, Ginjupalli K, Hrishika TS, Chandrashekar C, et al. Simvastatin in polymer bioscaffold for bone regeneration. An in vitro and in vivo analysis. *Stomatologija*. 2021;23(4):114–20.
18. Wei YW, Sayed SM, Zhu WW, Xu KF, Wu FG, Xu J, et al. Antibacterial and Fluorescence Staining Properties of an Innovative GTR Membrane Containing 45S5BGs and AIE Molecules In Vitro. *Nanomaterials*. 2022;12(4).
19. Higuchi J, Fortunato G, Woźniak B, Chodara A, Domaschke S, Męczyńska-Wielgosz S, et al. Polymer membranes sonocoated and electrosprayed with nano-hydroxyapatite for periodontal tissues regeneration. *Nanomaterials*. 2019;9(11).
20. Queirós EC, Pinheiro SP, Pereira JE, Prada J, Pires I, Dourado F, et al. Hemostatic Dressings Made of Oxidized Bacterial Nanocellulose Membranes. *Polysaccharides*. 2021;2(1):80–99.
21. Piaia L, Pittella CQP, De Souza SS, Berti FV, Porto LM. Incorporation of Aloe vera extract in bacterial nanocellulose membranes. *Polimeros*. 2022;32(1).
22. Antolín-Cerón VH, González-López FJ, Astudillo-Sánchez PD, Barrera-Rivera KA, Martínez-Richa A. High-Performance Polyurethane Nanocomposite Membranes Containing Cellulose Nanocrystals for Protein Separation. *Polymers (Basel)*. 2022;14(4).
23. Halib N, Perrone F, Cemazar M, Dapas B, Farra R, Abrami M, et al. Potential applications of nanocellulose-containing materials in the biomedical field. *Materials (Basel)*. 2017;10(8):1–31.
24. Zhang H, Wang J, Wang K, Xu L. A bilayered PLGA/multiwall carbon nanotubes/bacterial cellulose composite membrane for tissue regeneration of maxillary canine periodontal bone defects. *Mater Lett*. 2018;212:118–21.
25. Mo Y, Guo R, Liu J, Lan Y, Zhang Y, Xue W, et al. Preparation and properties of PLGA nanofiber membranes reinforced with cellulose nanocrystals. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2015;132:177–84.
26. Yang Z, Li X, Si J, Cui Z, Peng K. Morphological, Mechanical and Thermal Properties of Poly(lactic acid) (PLA)/Cellulose Nanofibrils (CNF) Composites Nanofiber for Tissue Engineering. *J Wuhan Univ Technol Mater Sci Ed*. 2019;34(1):207–15.
27. Zheng Z, Liu Y, Huang W, Mo Y, Lan Y, Guo R, et al. Neurotensin-loaded PLGA/CNC composite nanofiber membranes accelerate diabetic wound healing. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol*. 2018;46:493–501.