
TERAPI GEN PADA PERAWATAN PERIODONTITIS DAN PERI-IMPLANTITIS: SEBUAH TINJAUAN DAN IMPLIKASI MASA DEPAN

Muhammad Yudin*, Sri Oktawati**

*Residen Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia FKG Universitas Hasanuddin,

**Departemen Periodonsia FKG Universitas Hasanuddin,

Makassar, Indonesia

email: muhammadyudin30@gmail.com

KATA KUNCI

Regenerasi, Terapi
Gen, Periodontitis,
Peri-implantitis

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit periodontal adalah kondisi peradangan kronis yang mempengaruhi jaringan pendukung di sekitar gigi, yang mengakibatkan kerusakan jaringan periodontal. Jika tidak diobati, penyakit periodontal dapat menyebabkan kehilangan gigi. Bila kondisi ini terjadi di sekitar implan gigi, penyakit ini disebut peri-implantitis. Seiring perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, ditemukan juga berbagai macam perawatan penyakit periodontitis maupun peri-implantitis, salah satunya yaitu terapi gen. Terapi gen merupakan pengobatan yang ditawarkan dan terbukti memberikan hasil yang maksimal. Oleh karena itu dalam ulasan ini, kami menyajikan terapi gen dalam perawatan jaringan periodontal dan regenerasi peri-implan. Makalah ini bertujuan untuk meninjau literatur tentang terapi gen saat ini dalam pengobatan periodontitis dan peri-implantitis. **Tinjauan pustaka:** Pengobatan periodontitis dan peri-implantitis dengan terapi gen didasarkan pada pengobatan dengan mentransfer materi genetik untuk mengenalkan, menekan, atau memanipulasi gen tertentu yang mengarahkan seseorang untuk memiliki sel sendiri untuk menghasilkan agen terapeutik. Terapi gen dapat mencapai bioavailabilitas yang lebih besar dari faktor pertumbuhan pada luka periodontal sehingga memiliki potensi regeneratif yang lebih besar, baik pemberiannya secara in-vivo maupun ex-vivo dengan vector virus maupun non-virus. **Simpulan:** Dalam keterbatasan tinjauan ini, ditunjukkan bahwa terapi gen dapat menjadi alternatif dalam mengatasi kelemahan berbagai faktor pertumbuhan dan menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam regenerasi jaringan periodontal.

KEYWORDS

Gene Therapy,
Periodontitis,
Peri-implantitis,
Regeneration

ABSTRACT

Introduction: Periodontal disease is a chronic inflammatory condition that affects supporting tissue around the teeth which results in periodontal tissue damage. If left untreated, periodontal disease can cause tooth loss. When this condition occurs around dental implants, the disease is called peri-implantitis. Along with the development of science and technology, various treatments for periodontitis and peri-implantitis have also been found. One of them is gene therapy. Gene therapy is a treatment that is offered and is proven to provide maximum results. Therefore, in this review, we present gene therapy in the application of periodontal tissue and peri-implant regeneration. The purpose of this article is to review the literature on the current of gene therapy in treatment of periodontitis dan peri-implantitis. **Review:** Periodontitis and peri-implantitis treatment with gene therapy is based on treatment by transferring genetic material to introduce, suppress, or manipulate

*certain genes that direct a person to have his own cells to produce therapeutic agents. Gen therapy can achieve greater bioavailability of growth factors in periodontal wound so that they have greater regenerative potential, both in-vivo and ex-vivo with viral and non-viral vectors. **Conclusion:** Within the limitation of this review, it was shown that gene therapy could be an alternative in overcoming the weakness of various growth factors and showed promising results.*

PENDAHULUAN

Penyakit periodontal merupakan penyakit rongga mulut yang sering terjadi dan merupakan salah satu faktor penyebab paling sering terjadinya kehilangan gigi pada manusia. Umumnya penyakit ini menyebabkan kerusakan pada jaringan pendukung gigi meliputi tulang alveolar, sementum, dan ligamen periodontal.^{1,2,3} Peri-implantitis juga menjadi tantangan bagi klinisi pada saat melakukan perawatan implant dimana mikroorganisme penyebab penyakit periodontal dapat menyebabkan lesi inflamasi pada jaringan lunak di sekitar dental implant.⁴

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, ditemukan berbagai macam perawatan penyakit periodontitis maupun peri-implantitis, salah satunya yaitu terapi gen. Terapi gen merupakan pengobatan penyakit atau gangguan dengan mentransfer bahan genetik untuk mengenalkan, menekan atau memanipulasi gen spesifik yang mengarahkan sel-sel individu sendiri untuk menghasilkan agen terapeutik sehingga diharapkan dapat menjadi alternatif perawatan periodontitis dan peri-implantitis di masa yang akan datang. Sehingga pada literatur review kali ini akan membahas

terapi gen pada perawatan periodontitis dan peri-implantitis.⁴

TINJAUAN PUSTAKA

Periodontitis dan peri-implantitis

Periodontitis merupakan penyakit inflamasi kronis pada jaringan periodontal yang menyebabkan kerusakan pada bagian perlekatan gigi, meliputi tulang alveolar, sementum, dan ligamen periodontal (PDL).^{1,2,3} Periodontitis biasanya diawali sebagai respon terhadap kolonisasi bakteri pada permukaan gigi dan servikal gingiva.⁴ Umumnya kerusakan yang terjadi pada jaringan periodontal adalah reaksi imun inflamasi yang dianggap sebagai mekanisme pertahanan *host* untuk melindungi terhadap infeksi, namun, pelepasan sitokin inflamasi yang terus menerus menyebabkan resesi gingiva dan kehilangan tulang alveolar.⁵ Selain itu, banyak faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan dan keparahan periodontitis, meliputi usia, merokok, diet, defisiensi hormon, bakteri, diabetes, obesitas dan epigenetic.⁴

Peri-implantitis merupakan penyakit yang diinduksi oleh mikroorganisme yang diketahui patogen terhadap periodontal, menyebabkan lesi inflamasi dalam jaringan lunak di sekitar dental implant. Saat ligamen periodontal tidak

ada di sekeliling implant, jaringan peri-implan menjadi kurang tervascularisasi, dan kurang terlindungi secara imunologi, kemudian berdampak pada jaringan periodontal. Hal ini menyebabkan kerusakan yang semakin cepat, meluas yang diamati pada peri-implantitis dibandingkan pada kasus periodontitis.⁴

Regenerasi dan rekayasa jaringan periodontal dan peri-implan

Terapi rekonstruktif periodontal/ peri-implan bertujuan mengembalikan jaringan pendukung yang bermasalah seperti tulang alveolar, sementum dan ligamen periodontal.^{2,4} Saat ini, regenerasi dari jaringan periodontal/ peri-implan yang rusak sebagian besar bergantung pada penempatan cangkok tulang atau penggantian tulang berhubungan dengan teknik *Guided Tissue Regeneration (GTR)*.⁶ Selama beberapa dekade terakhir berbagai biomaterial seperti *autograft*, *allograft*, *xenograft*, *membrane*, aplikasi autogenous dan rekombinan faktor pertumbuhan dan diferensiasi misalnya *Enamel Matrix Derived (EMD)*, *Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)*, *Transforming Growth Factor (TGF)*, *Bone Morphogenetic Protein (BMP)*, *Platelet Rich Plasma (PRP)* dan kombinasinya yang telah dikembangkan dan diujikan untuk meregenerasi jaringan periodontal dengan berbagai tingkat keberhasilan. Setiap teknik dan bahan masing-masing memiliki kelebihan.^{3,4,6} Seperti halnya *TGF* selain

memiliki faktor pertumbuhan juga memiliki sifat anti inflamasi.⁷

Rekayasa jaringan/ pengobatan regeneratif (*TE/RM*) merupakan bidang penelitian terbaru yang menggabungkan terapi sel, biomaterial, rekayasa biomedis dan seluruh genetika dengan tujuan untuk menstimulasi regenerasi jaringan dan organ dengan cara menanamkan biomaterial untuk regenerasi in-vivo atau dengan membangun pengganti secara in-vitro.⁴ Proliferasi, migrasi, dan maturasi sel-sel jaringan yang tepat tergantung pada interaksi yang terkoordinasi dengan faktor terlarut, sel, dan matriks ekstraselular (*ECM*). Secara umum, *TE/RM* meniru proses penyembuhan alami untuk merekonstruksi dan meregenerasi jaringan yang rusak.²

Tantangan klinis utama untuk *TE/RM* adalah pemberian faktor pertumbuhan yang terkontrol dan efisiensi untuk memperbaiki permukaan jaringan karena degradasi protein yang cepat.⁸ Aktivitas biologis dari faktor pertumbuhan yang mendukung pembentukan tulang secara in-vivo dibatasi oleh difusi dan degradasi, menyebabkan waktu hidup yang pendek. Beberapa bahan, meliputi hidroksiapatit, tri-kalsium fosfat, matriks tulang yang terdemineralisasi, homo dan heterodimer asam polilaktat, dan kolagen yang telah diuji sebagai agen pembawa dan pengirim untuk faktor ini secara berkelanjutan dan tepat, namun, pemberian lokal yang tepat masih menjadi masalah. Batasan utama dari sistem pemberian ini

adalah ketidakmampuan untuk pemberian berkelanjutan, pelepasan faktor pertumbuhan secara terus-menerus, biodegradabilitas, reaksi inflamasi, penolakan imunologi, dan kemungkinan transmisi penyakit.⁹

Selain untuk mengatasi masalah ini, pendekatan alternatif telah dikembangkan seperti aplikasi terapi gen yang memanfaatkan pengkodean gen protein faktor pertumbuhan untuk diberikan kepada sel target.¹⁰ Sebagai kesimpulan, rekayasa jaringan periodontal meliputi tiga pendekatan: (1) Terapi berbasis protein (pemberian faktor pertumbuhan), (2) terapi berbasis sel (pemberian stem sel), dan (3) terapi berbasis gen (pemberian gen).⁴

Terapi Gen

Gen merupakan urutan nukleotida yang berbeda yang membentuk bagian kromosom dari DNA sel atau kromosom RNA. Gen merupakan unit fungsional terkecil dari sistem genetik dengan dua jenis fungsi utama: Menentukan struktur dari ribuan protein yang berbeda yang terdapat pada tubuh manusia dan mengontrol dimana, kapan, dan berapa banyak setiap protein yang dibuat.⁴

Terapi gen didefinisikan sebagai pengobatan penyakit atau gangguan dengan mentransfer bahan genetik untuk memperkenalkan, menekan atau memanipulasi gen spesifik yang mengarahkan sel-sel individu sendiri untuk menghasilkan agen terapeutik. Saat ini, vektor yang digunakan untuk terapi gen

dapat dibagi menjadi viral dan non-viral, dan ada batasan variabel untuk masing-masing jenis. Meskipun efisiensi transduksi rendah dibandingkan dengan vektor virus, vektor plasmid memiliki keuntungan, karena vektor ini, misalnya, non-imunogenik dan non-patogen, dan tanpa masalah mutagenesis insersional.¹⁰

Konsep utama dari terapi gen didasari pada transfer informasi genetik pada sel target selain untuk mengubah gen spesifik dalam sel individu untuk memproduksi efek terapeutik yang diinginkan. Umumnya, fragmen/gen DNA/RNA yang dipilih berisi instruksi untuk membuat protein yang berguna yang dikemas dalam vektor, biasanya virus, bakteri, atau plasmid.⁴ Metode ini dapat digunakan bersamaan dengan *scaffold*, stem sel serta faktor pertumbuhan untuk meningkatkan regenerasi tulang.^{6, 11}

Salah satu cara untuk mengatasi kekurangan faktor pertumbuhan dan memastikan pelepasan lokal yang berkelanjutan adalah dengan mengirimkan sel yang mampu menghasilkan faktor pertumbuhan ke daerah periodontal yang rusak. Hal ini dapat dicapai dengan terapi gen, yang melibatkan manipulasi genetik sel untuk meningkatkan kemampuan faktor pertumbuhan untuk menghasilkan protein tertentu, dalam hal ini, faktor pertumbuhan atau diferensiasi. Lebih khusus, strategi ini menggunakan vektor untuk memasukkan bahan genetik ke dalam sel yang kemudian dimasukkan ke dalam

kerusakan periodontal, memunculkan transkripsi gen-gen ini dan selanjutnya pertumbuhan dan diferensiasi sel inang yang hancur, yang mengarah pada pembentukan perlekatan baru.⁶

Prinsip Umum Terapi Gen

Konsep utama dari terapi gen didasari pada transfer informasi genetik pada sel target selain untuk mengubah gen spesifik dalam sel individu untuk memproduksi efek terapeutik yang diinginkan. Umumnya, fragmen/gen DNA/RNA yang dipilih berisi instruksi untuk membuat protein yang berguna yang dikemas dalam vektor, biasanya virus, bakteri, atau plasmid.^{3,4}

Pemberian DNA atau RNA

Terapi gen berdasarkan vektor virus atau non-virus digunakan untuk pengiriman DNA. Terapi gen virus menggunakan sifat bawaan virus untuk menembus dan memasukkan DNA ke dalam sel. Vektor virus ini berperan sebagai perantara dan saat berada di dalam sitoplasma sel, vektor ini dimasukkan ke dalam vesikel. Kemudian, vesikel ini pecah dan melepaskan vektor ke dalam inti sel.^{3,4}

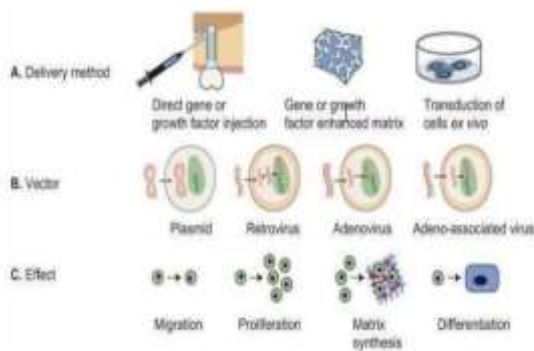
Terapi pemberian RNA memiliki beberapa keuntungan dibandingkan pemberian DNA, seperti tidak memiliki resiko mutagenesis insersi dan tidak memiliki tahapan yang kompleks. Sehingga, pemberian RNA merupakan sarana molekular yang kuat untuk menyintesis protein intra-selular.

Kekhawatiran utama untuk penggunaan mRNA dibandingkan DNA termasuk ketidakstabilan yang melekat dan imunogenisitas. Terapi RNA membutuhkan beberapa modifikasi secara in-vitro untuk mengurangi sifat-sifat ini sebelum digunakan untuk aplikasi klinis.^{3,4}

Agen pembawa: Vektor Virus atau Non-Virus

Secara singkat, strategi pemberian DNA dapat dibagi menjadi transduksi virus dan transfeksi non-virus, keduanya dapat berperan secara in-vivo/ ex-vivo. Keberhasilan terapi gen utamanya tergantung pada vektor yang membawa transgen ke sel target pada level yang tepat dan durasi pelepasan transgen yang tepat.^{3,4}

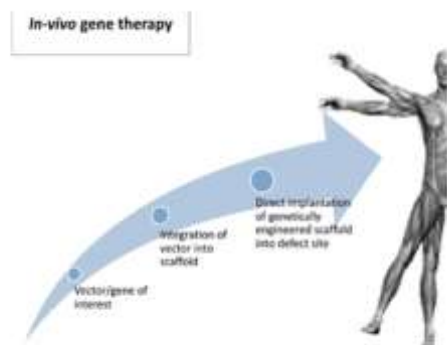
Ketidaksesuaian vektor masih menjadi salah satu kunci kegagalan jangka pendek dan pemilihan vektor yang tepat untuk transfer gen tergantung pada sejumlah faktor, meliputi: (1) Durasi pelepasan protein (sementara atau jangka panjang), (2) morfologi dari area target, (3) jalur pemberian gen (ex-vivo atau in-vivo), (4) sel target (membelah atau tidak membelah, kemudahan transduksi, pelepasan reseptor), (5) regulasi sementara yang diinginkan dari pelepasan transgen (diinduksi atau konstitutif), dan (6) ambang batas maksimum respon imun yang diinduksi oleh vektor dapat diterima oleh *host*.^{3,4}



Gambar 1. Pendekatan terapi Gen.¹

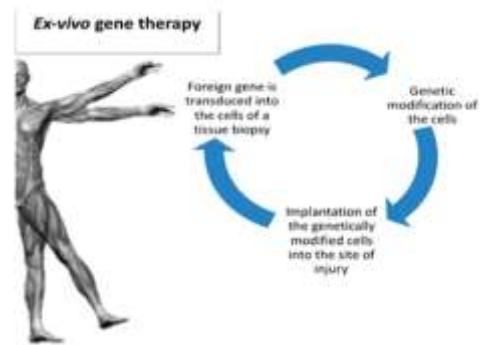
Jalur Pemberian Gen: Ex-Vivo atau In-Vivo

Ada dua metode utama transfer gen untuk jaringan regenerasi: (1) transfeksi MSCs ex-vivo dan transplantasi selanjutnya ke daerah defek dan (2) aplikasi langsung gen osteogenik ke daerah defek in-vivo.¹¹ Pemberian gen in-vivo merupakan satu tahapan proses yang mungkin diperlukan untuk gangguan yang segera membutuhkan pengobatan (Gambar 2). Salah satu tantangan dari pendekatan ini adalah rendahnya efisiensi transduksi dan kemungkinan menyebabkan respon imun/inflamasi. Batasan lain adalah sulitnya dalam menargetkan populasi sel yang diinginkan.^{3,4}



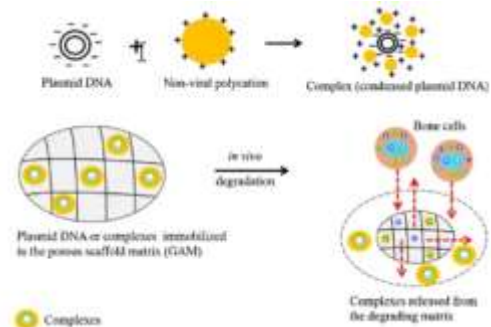
Gambar 2. Terapi Gen secara in-vivo

Sedangkan pada transfer gen ex-vivo, gen asing ditransduksi ke dalam sel pada biopsy jaringan, diikuti dengan modifikasi genetik dari sel ini dibawah kondisi in-vitro (Gambar 3). Setelah tahapan persiapan ini dilakukan diluar tubuh, sel ini kemudian ditanamkan ke dalam area luka.⁴

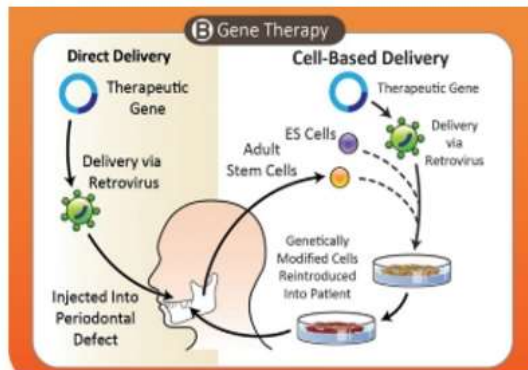


Gambar 3. Terapi Gen secara ex-vivo

Pemberian melalui perantara gen ex-vivo dapat dipertimbangkan sebagai metode paling aman, karena sel-sel dapat dinilai untuk tumorigenitas sebelum penanaman ke dalam *host*. Namun, tahapan awal ini seringkali dilakukan dengan intensif, rumit dan melibatkan biaya yang signifikan.⁴



Gambar 4. Skematik *Gen-activated Matrices (GAMs)* menunjukkan mekanisme regenerasi tulang.¹¹



Gambar 5. Terapi *gene delivery*

Terapi *gene delivery* melalui vektor retrovirus diinjeksikan langsung ke jaringan periodontal yang rusak dan alternatif lain dapat dimasukkan terlebih dahulu kedalam sel induk embrionik (ES) atau sel induk dewasa baru diinjeksikan ke dalam jaringan periodontal yang rusak.¹²



Gambar 6. Strategi *gene delivery*

Strategi *gene delivery* untuk rekayasa jaringan: pendekatan ex-vivo, biopsi jaringan dari daerah donor memiliki sel terisolasi dan diperluas dalam kultur sel. Vektor dapat berupa adenovirus atau plasmid yang digunakan untuk mentransduksi sel in-vitro. Sel kemudian campur dengan *scaffold biodegradable* yang diinjeksikan kedalam daerah luka. Dalam pendekatan in-vivo, gen

secara langsung diinjeksikan ke dalam luka menggunakan gel kolagen sebagai carier.¹

PEMBAHASAN

Penyembuhan periodontal tergantung pada serangkaian peristiwa meliputi proliferasi selular, migrasi, perlekatan terhadap komponen matriks ekstraselular seperti sintesis matriks organik dan mineralisasi. Rekonstruksi dari jaringan yang hilang meliputi tulang alveolar, ligamen dan sementum. Rekayasa jaringan dalam merekonstruksi jaringan periodontal/ peri-implan untuk meregenerasi jaringan fungsional melalui pemberian molekul pensinyalan, sel-sel, *scaffold* matriks pada defek periodontal. *TE/RM* telah digunakan dalam bidang periodontal, dengan seluruhnya bertujuan untuk mengatasi kelemahan dari biomaterial konvensional dan protein rekombinan.^{4,6}

Prinsip umum dari penyembuhan diamati dari pergantian jaringan sehat dapat juga diterapkan pada proses penyembuhan yang terjadi pada jaringan periodontal. Aktivitas selular dan molekular dari proses penyembuhan jaringan yang hilang tergantung pada interaksi terus-menerus antara faktor pertumbuhan dan sitokin baik untuk proses inisiasi dan regulasi. Bukti saat ini menunjukkan bahwa gambaran tepat dari beberapa sinyal regulator yang dipilih dalam hal retensi dan dosis yang dioptimalkan diperlukan untuk regenerasi yang efektif. *TE/RM* dapat diaplikasikan untuk

meningkatkan regenerasi jaringan periodontal, namun pada kasus faktor pertumbuhan, tidak ada strategi regeneratif saat ini yang mampu mengatasi masalah dengan stabilitas protein atau cara pemberian.^{4,6}

Pendekatan rekayasa jaringan saat ini untuk tujuan terapi khususnya melibatkan pemberian satu kali dari satu faktor pertumbuhan, dan selain untuk mengatasi masalah yang terlibat dalam pendekatan berbasis protein, terapi gen telah dikembangkan yang memberikan paparan jangka panjang dari banyak faktor pertumbuhan pada luka dan memelihara tingkat protein yang konstan pada area defek. Pada pendekatan terapi gen, metode pemberian dapat disesuaikan pada karakteristik spesifik area luka. Infiltrasi sel dapat menyerap gen-gen dan terus-menerus menghasilkan protein terapeutik di lingkungan sekitar. Secara singkat, rasionalitas pemberian gen yang dikode untuk terapi molekuler bagi aplikasi rekayasa jaringan periodontal tergantung pada strategi terapinya untuk melepaskan protein secara langsung, berkelanjutan dan teratur.^{3,4,6}

Pada 2003, Jin dkk. mengujikan vektor adenovirus untuk BMP-7 ex-vivo dan transfer gen *noggin* untuk menstimulasi rekayasa jaringan pada defek tulang mandibular yang besar pada tikus. *Noggin* merupakan lawan dari bioaktivitas BMP yang mengikat BMP tertentu dan menghalangi ikatan BMP-2, -4, dan -7 ke

reseptor permukaan sel. Lesi tulang yang dirawat dengan pemberian gen AV/BMP-7 menunjukkan kondrogenesis yang cepat, dengan kemudian osteogenesis, sementogenesis dan menyatukan defek tulang periodontal yang dapat diprediksi. Hasil dari percobaan ini menunjukkan bukti keberhasilan pertama dari rekayasa jaringan periodontal menggunakan transfer gen ex-vivo dari BMP.¹³

Hall., dkk. pada 2007, mengevaluasi pembentukan tulang lokal di titanium permukaan implan berpori teradsorpsi dengan BMP 2 manusia rekombinan. Lutz., dkk. pada tahun 2008 mengevaluasi tingkat pembentukan tulang dan osseointegrasi setelah pengiriman gen topikal dengan sistem vektor liposom yang membawa BMP 2cDNA dalam kombinasi dengan pembawa kolagen dalam defek tulang peri implan yang baru dibuat. Park., dkk. pada tahun 2015 mengevaluasi pengiriman gen BMP 2 ex-vivo menggunakan *canine periodontal ligament stem cell* untuk menghasilkan cacat peri-implantitis.^{13,14,15}

Chen dkk. mengevaluasi regenerasi bagian perlekatan periodontal pada penelitian kelinci, menggunakan kombinasi stem sel mesenkim (*MSC*) sumsum tulang autologous ex-vivo dan AV untuk pemberian gen BMP-2. Hasilnya menunjukkan bahwa transfer gen ex-vivo menggunakan stem sel sebagai vektor dapat memberikan keuntungan pada pelepasan BMP-2 yang lebih lambat, meningkatkan sementogenesis. Pada

penelitian yang serupa, pemberian gen AV/BMP-2 secara *ex-vivo* menggunakan stem sel ligament periodontal (*PDLSC*) gigi kaninus untuk regenerasi defek peri-implan pada anjing diuji. Kesimpulannya, pemberian gen BMP-2 secara *ex-vivo* menggunakan *PDLSC* meningkatkan pembentukan tulang dan osteointegrasi kembali pada defek peri-implantitis.¹⁶

Cirelli dkk. (2009) menunjukkan penggunaan tipe pseudo dari vektor *adeno-associated viral* berdasarkan pada serotipe-1 (AAV 2/1) untuk membawa immunoglobulin Fc-reseptor *TNF* (*TNFR: Fc*) ke model tikus yang terkena *Porphyromonas gingivalis* (P.g.). Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa AAV 2/1-TNFR: Fc menimbulkan potensi penghambatan progress penyakit periodontal.¹⁶ Terapi gen dianggap sebagai sarana yang efektif untuk memberikan faktor pertumbuhan secara berkelanjutan sambil mengatasi keterbatasan penggunaan dosis protein tinggi. Pengiriman gen lebih hemat biaya daripada pengiriman protein bolus dan dapat dikontrol dengan baik. Lebih lanjut, pengiriman multipel gen secara simultan dimungkinkan dan kustomisasi relatif mudah. Kami sebelumnya telah mengevaluasi kelayakan dan kemanjuran gen penyampai penyandian yang mengkode FGF-2 dan BMP-2 untuk mempromosikan osteogenesis pada sel batang mesenkim turunan adiposa manusia (*hADMSCs*). Kami menunjukkan bahwa ketika dibandingkan dengan pengiriman pDNA (FGF-2) atau

pDNA (BMP-2) saja, co-pengiriman kedua gen menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam sekresi protein BMP-2 dari *hADMSCs* yang ditransfeksi. Pasca-transfeksi, ekspresi penanda osteogenik yang lebih tinggi secara signifikan, seperti *runx-2* dan *osteocalcin*, diamati pada *hADMSC* yang secara bersamaan ditransfeksi dengan gen FGF-2 dan BMP-2, dibandingkan dengan pengiriman gen tunggal. Data mineralisasi *in-vitro* selanjutnya mengkonfirmasi efek sinergis dari penyampaian gen FGF-2 dan BMP-2. Secara keseluruhan, terapi gen dianggap sebagai alternatif yang efektif untuk terapi protein. Tiga komponen bahan penting terapi gen termasuk pDNA yang mengkode protein terapeutik yang diinginkan, vektor untuk memfasilitasi penyerapan seluler pDNA, dan jaringan target *in situ* atau *ex-vivo* atau sel yang menghasilkan protein yang diinginkan saat transfeksi.¹¹

SIMPULAN

Terapi gen dapat dipertimbangkan sebagai alternatif pada perawatan periodontitis dan peri-implantitis. Meskipun pendekatan pemberian gen kini dapat dipercaya dan konsisten dalam hal efisiensi transduksi/ transfeksi dan menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam regenerasi jaringan periodontal, tapi masih ada kesulitan dalam

mengaplikasikan teknologi ini pada tingkatan klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sood S, Gupta S, Mahendra A. Gene therapy with growth factors for periodontal tissue engineering-A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(2):301–10.
2. Padial-Molina M, Rios HF. Stem Cells, Scaffolds and Gene Therapy for Periodontal Engineering. *Curr Oral Heal Reports*. 2014;1(1):16–25.
3. Thomas SJ, Pr A, Abraham S, Author C, Thomas ST. Current Concepts and Future Aspects of Gene Therapy in Periodontics. 2018;2(7):118–26.
4. Goker F, Larsson L, Del Fabbro M, Asa'ad F. Gene Delivery Therapeutics in the Treatment of Periodontitis and Peri-Implantitis: A State of the Art Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14).
5. Liu Z, Chen X, Zhang Z, Zhang X, Saunders L, Zhou Y, et al. Nanofibrous Spongy Microspheres to Distinctly Release miRNA and Growth Factors to Enrich Regulatory T Cells and Rescue Periodontal Bone Loss. *ACS Nano*. 2018;12(10):9785–99.
6. Ivanovski S, P. Mark Bartold2, Stan Gronthos3 and DWH. *Tissue Engineering and Regeneration in Dentistry*. Waddington RJ, Sloan AJ, editors. British; 2017. 132–146 p.
7. Astuti LA, Hatta M, Oktawati S, Natzir R, Dwiyanti R. Change of TGF- β 1 gene expression and tgf- β 1 protein level in gingival crevicular fluid and identification of plaque bacteria in a patient with recurrent localized gingival enlargement before and after gingivectomy. *Case Rep Dent*. 2018;2018:7–14.
8. Hao J, Cheng KCK, Kruger LG, Larsson L, Sugai J V., Lahann J, et al. Multigrowth Factor Delivery via Immobilization of Gene Therapy Vectors. *Adv Mater*. 2016;28(16):3145–51.
9. Fischer J, Kolk A, Wolfart S, Pautke C, Warnke PH, Plank C, et al. Future of local bone regeneration - Protein versus gene therapy. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2011;39(1):54–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2010.03.016>
10. Tang H, Mattheos N, Yao Y, Jia Y, Ma L, Gong P. In-vivo osteoprotegerin gene therapy preventing bone loss induced by periodontitis. *J Periodontal Res*. 2015;50(4):434–43.
11. D'Mello S, Atluri K, Geary SM, Hong L, Elangovan S, Salem AK. Bone Regeneration Using Gene-Activated Matrices. *AAPS J* [Internet]. 2017;19(1):43–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-016-9982-2>
12. Rios HF, Lin Z, Oh B, Park CH, Giannobile W V. Cell- and Gene-Based Therapeutic Strategies for Periodontal Regenerative Medicine. *J Periodontol*. 2011;82(9):1223–37.
13. Atasoy-Zeybek A, Kose GT. Gene therapy strategies in bone tissue engineering and current clinical applications. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1119:85–101.
14. Hall J, Soransen RG, Wozney JM, Wikesjö UME. Bone formation at rhBMP-2-coated titanium implants in the rat ectopic model. *J Clin Periodontol*. 2007;34(5):444–51.
15. Park SY, Kim KH, Gwak EH, Rhee SH, Lee JC, Shin SY, et al. Ex-vivo bone morphogenetic protein 2 gene delivery using periodontal ligament stem cells for enhanced re-osseointegration in the regenerative treatment of peri-implantitis. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2015;103(1):38–47.
16. Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile W V. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. *J Dent Res*. 2016;95(3):255–66.