

**PENGARUH PENAMBAHAN ASAM HIALURONAT PADA
DEMINERALIZED FREEZE-DRIED BOVINE BONE
XENOGRAFT TERHADAP KEBERHASILAN
PERAWATAN KERUSAKAN INTRABONI**

Richard Akin*, Dahlia Herawati**, Kwartarini Murdiastuti**

*Program Studi Ilmu Periodonsia, Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Fakultas Kedokteran Gigi Universitas
Gadjah Mada Yogyakarta

**Bagian Ilmu Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

ABSTRAK

Terapi regenerasi periodontal dapat dilakukan dengan menggunakan bahan cangkok tulang. Asam hialuronat adalah glikosaminoglikan natural non sulfat yang banyak ditemukan pada matriks ekstraseluler dan berkontribusi pada proliferasi serta migrasi sel. Tujuan penelitian ini untuk melihat pengaruh penambahan asam hialuronat pada Demineralized Freeze-Dried Bovine Bone Xenograft (DFDBBX) terhadap keberhasilan perawatan kerusakan intraboni.

Penelitian dilakukan terhadap 4 pasien periodontitis kronis disertai kerusakan intraboni dengan probing depth > 4 mm yang dibagi dalam 2 kelompok perlakuan. Kelompok I diberi perlakuan bedah flap dengan DFDBBX ditambahkan(+) asam hialuronat dan kelompok II diberi perlakuan bedah flap dengan DFDBBX ditambahkan(+) cairan fisiologis. Pengukuran data sebelum dan 3 bulan setelah perawatan meliputi probing depth (PD), clinical attachment loss (CAL), dan intrabony pocket depth (IBPD). Data PD, CAL, dan IBPD dianalisis menggunakan uji-Mann Whitney dengan tingkat kemaknaan 95%.

Hasil pengurangan PD pada kelompok DFDBBX+asam hialuronat sebesar 3,593±1,448 mm dibandingkan kelompok DFDBBX+cairan fisiologis sebesar 3,136±0,888 mm ($p>0,05$). Pengurangan CAL pada kelompok DFDBBX+asam hialuronat sebesar 3,259±1,631 mm dibandingkan kelompok DFDBBX+cairan fisiologis sebesar 1,773±1,192 mm ($p<0,05$). Pengurangan IBPD pada kelompok DFDBBX+asam hialuronat sebesar 1,333±0,91 mm dibandingkan kelompok DFDBBX+cairan fisiologis sebesar 0,708±0,450 mm ($p<0,05$).

Kesimpulan penelitian ini tidak terdapat perbedaan pengurangan PD antara DFDBBX+asam hialuronat dengan DFDBBX. Terdapat perbedaan pengurangan CAL dan IBPD antara DFDBBX+asam hialuronat dengan DFDBBX.

Kata kunci DFDBBX, asam hialuronat, regenerasi jaringan periodontal

ABSTRACT

Periodontal regeneration treatment can be performed using bone graft material. Hyaluronic acid is a natural non- sulfate glycosaminoglycan found in the extracellular matrix and contribute to proliferation and migration of cells. The aim of this study to find out effect hyaluronic acid-supplemented Demineralized Freeze-Dried Bovine Bone Xenograft (DFDBBX) to correction intrabony defects.

This study was done toward 4 patients chronic periodontitis with intrabony defect and probing depth > 4 mm were divided into 2 groups treatment. First group was treated by flap operation with DFDBBX added(+) hyaluronic acid and second group was treated by flap operation with DFDBBX added(+) physiological fluids. Data were obtained at baseline before treatment and 3 months after treatment include Probing Depth (PD), Clinical Attachment Loss (CAL), and Intrabony Pocket Depth (IBPD). Data PD, CAL, and IBPD analyzed using the Mann-Whitney test with a significance level of 95 % .

The results showed PD reduction in group DFDBBX+hyaluronic acid was 3,593±1,448 mm compared group DFDBBX+physiological fluid was 3,136±0,888 mm ($p>0,05$). CAL reduction in group DFDBBX+hyaluronic acid was 3,259±1,631 mm compared group DFDBBX+physiological fluid was 1,773±1,192 mm ($p<0,05$). IBPD reduction in group DFDBBX+hyaluronic acid was 1,333 ± 0,912 mm compared group DFDBBX+physiological fluid was 0,708±0,450 mm ($p<0,05$). The conclusion of this study there were no differences between PD reduction of DFDBBX+hyaluronic acid compared DFDBBX. There are differences between CAL and IBPD reduction of DFDBBX+hyaluronic acid compared DFDBBX

Key words DFDBBX, hyaluronic acid, periodontal tissue regeneration

PENDAHULUAN

Periodontitis adalah suatu penyakit infeksi kronis yang menstimulasi munculnya respon imun sehingga mengakibatkan hilangnya struktur pendukung gigi 1. Tujuan perawatan penyakit periodontal adalah menghentikan atau mengontrol proses dari penyakit. Terapi regenerasi periodontal adalah suatu proses perbaikan jaringan periodontal pendukung gigi yang telah rusak akibat cedera atau penyakit periodontal².

Goldman mengidentifikasi prosedur regeneratif memberikan hasil yang baik pada perawatan kerusakan intraboni, terutama kerusakan intraboni yang melibatkan dua atau tiga dinding. Hal ini terjadi karena topografi dari tulang yang sedemikian rupa mampu menahan bekuan darah dengan atau tanpa bahan cangkok tulang. Bekuan darah yang ada dapat menjadi media pertumbuhan bagi pembuluh darah dan sel-sel tulang dari dinding lateral³.

Terapi dengan menggunakan cangkok tulang untuk memperbaiki kerusakan tulang pada jaringan periodontal telah banyak diteliti⁴. Demineralized Freeze-Dried Bovine Bone Xenograft (DFDBBX) merupakan bahan xenograft yang telah dilakukan proses demineralisasi. Bahan cangkok ini memiliki sifat osteoinduksi dan osteokonduksi dengan mediator bovine BMP 5.

Mekanisme bahan cangkok tulang yang ditempatkan pada daerah kerusakan tulang dapat dibagi

menjadi 5 tahap yaitu (1) Tahap pembentukan hematoma, pada proses ini dilepaskan faktor induksi tulang dan sel-sel. (2) Tahap inflamasi dan perkembangan jaringan fibrovascular. (3) Tahap invasi pembuluh darah ke dalam bahan cangkok tulang. (4) Tahap resorpsi bahan cangkok tulang oleh osteoklas. (5) Tahap pembentukan tulang baru⁶.

Asam hialuronat merupakan komponen penting dari matriks ligamen periodontal dan berperan penting dalam berbagai adesi, migrasi dan diferensiasi sel yang dimediasi oleh berbagai protein pengikat dan permukaan sel reseptor seperti CD44. Asam hialuronat juga memiliki efek bakteristatik dan anti-inflamasi yang memainkan peran penting dalam proses penyembuhan luka¹.

Asam hialuronat juga berperan dalam osteokonduktif, dalam hal ini asam hialuronat mempercepat regenerasi tulang dengan cara kemotaksis, proliferasi dan diferensiasi sel mesenkim. Asam hialuronat bersama dengan substansi osteogenik membentuk karakteristik yang bersifat menginduksi tulang⁷.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian eksperimental semu, dengan variabel-variabel

1. Variable pengaruh :

a. Asam hialuronat dan DFDBBX pada perawatan kerusakan intraboni

b. DFDBBX+cairan fisiologis pada perawatan kerusakan intraboni

2. Variable terpengaruh :

a. Pengurangan probing depth (PD)

b. Pengurangan clinical attachment loss (CAL)

c. Pengurangan kedalaman poket intraboni (IBPD).

Penelitian dilakukan terhadap pasien dengan periodontitis yang datang berobat ke Klinik Periodonsia RSGM Prof Soedomo Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Empat orang pasien yang bersedia menandatangani informed consent dipilih dengan kedalaman poket periodontal > 4 mm. Sampel yang didapat dari subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok

Kelompok I adalah kelompok perlakuan, dengan jumlah sampel untuk kelompok I pada pengukuran PD dan CAL adalah 27 sampel dan jumlah sampel untuk IBPD adalah 12 sampel. Kelompok II adalah kelompok kontrol, dengan jumlah sampel untuk kelompok II pada pengukuran PD dan CAL adalah 22 sampel dan jumlah sampel untuk IBPD adalah 12 sampel. Penelitian dilakukan dengan cara sebagai berikut : Subjek . dilakukan tindakan pemeriksaan klinis, pengukuran indeks plak dan terapi awal yang terdiri dari skaling dan root planning, serta Dental Health Education. Penyesuaian oklusi bila terdapat trauma oklusi dan splinting bila ada kegoyahan gigi dengan

mobilitas lebih besar dari derajat 1. Pengukuran PD dan CAL dilakukan dengan probe periodontal UCN 15 di 6 titik berbeda pada setiap gigi yang akan dilakukan perawatan. Pengukuran

IBPD dilakukan dengan radiografis periapikal digital. Radiografis periapikal diambil dengan cara long cone paralleling technique menggunakan film holder.

Semua hasil pengukuran dicatat sebagai data awal penelitian. Sampel yang dibagi dalam 2 kelompok diberi perlakuan bedah regeneratif periodontal. Kelompok I dilakukan bedah flap dengan aplikasi DFDBBX+asam hialuronat. Kelompok kedua dilakukan bedah flap dengan aplikasi DFDBBX+cairan fisiologis.

Prosedur bedah periodontal dilakukan pada sampel penelitian dengan desain insisi sulkuler dan vertikal membentuk trapezium dengan full thickness flap. Flap dielevasi dan dilakukan debridement pada daerah kerusakan dengan skaler ultrasonik dan manual. Selanjutnya area bedah diaplikasi larutan tetrasiklin HCl kemudian diirigasi dengan akuades dan diberikan bahan DFDBBX+cairan fisiologis atau DFDBBX+ asam hialuronat sesuai dengan kelompok perlakuan.

Kontrol 3 bulan sesudah perawatan, dilakukan pengukuran ulang PD, CAL, dan IBPD. Semua data pengurangan PD, CAL, dan IBPD sebelum dan sesudah 3 bulan sesudah perawatan dianalisis dengan uji-Mann Whitney dengan tingkat kemaknaan 95% untuk melihat

pengaruh penambahan asam hialuronat pada DFDBBX terhadap keberhasilan perawatan kerusakan intraboni

HASIL PENELITIAN

Data selisih hasil pengukuran PD, CAL, dan IBPD saat sebelum dan 3 bulan setelah perawatan pada masing masing kelompok dan hasil analisis ditunjukkan pada tabel.

Tabel 1. Rerata dan simpangan baku pengurangan PD pada bedah flap dengan menggunakan DFDBBX+asam hialuronat dan DFDBBX+cairan fisiologis diukur sebelum dan 3 bulan sesudah perawatan

N	Selisih Pengukuran PD (mm) X ± SB	
DFDBBX + Asam Hialuronat	27	3.593 ± 1.448
DFDBBX+cairan fisiologis	22	3.136 ± 0.888

N	Selisih Pengukuran PD (mm) X ± SB	
DFDBBX + Asam Hialuronat	27	3.593 ± 1.448
DFDBBX+cairan fisiologis	22	3.136 ± 0.888

Tabel 1 menunjukkan rerata dan simpangan baku pengurangan PD pada 3 bulan setelah perawatan bedah flap dengan menggunakan DFDBBX+asam hialuronat sebesar 3,593 mm, sedangkan pengurangan PD pada 3 bulan setelah perawatan bedah flap dengan menggunakan DFDBBX+cairan fisiologis sebesar 3,136 mm.

Tabel 2. Hasil uji-Mann Whitney pengurangan PD pada kelompok DFDBBX+ asam hialuronat dengan DFDBBX+cairan fisiologis

Pengurangan PD(mm)	
Mann-Whitney U	267.000
Wilcoxon W	520.000
Z	-.634
Asymp. Sig. (2-tailed)	.526

Berdasarkan tabel 2 terlihat bahwa p = 0,526 berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal pengurangan PD antara kelompok DFDBBX+asam hialuronat dibandingkan kelompok DFDBBX+cairan fisiologis. Kelompok DFDBBX+asam hialuronat tidak berbeda mengurangi PD daripada kelompok DFDBBX+cairan fisiologis.

Tabel 3. Rerata dan simpangan baku pengurangan kehilangan perlekatan klinis pada bedah flap dengan menggunakan DFDBBX+asam hialuronat dan DFDBBX+cairan fisiologis diukur sebelum dan 3 bulan sesudah perawatan

N	Selisih Pengukuran CAL (mm) X ± SB	
DFDBBX + Asam Hialuronat	27	3.259 ± 1.631
DFDBBX+cairan fisiologis	22	1.773 ± 1.192

Tabel 3 menunjukkan rerata dan simpangan baku pengurangan CAL pada 3 bulan setelah perawatan bedah flap dengan menggunakan DFDBBX+asam hialuronat sebesar 3,259 mm, sedangkan pengurangan CAL pada 3 bulan setelah perawatan bedah flap dengan menggunakan DFDBBX+cairan fisiologis sebesar 1,773 mm.

Tabel 4. Hasil uji-Mann Whitney pengurangan CAL pada kelompok DFDBBX+asam hialuronat dengan DFDBBX+cairan fisiologis

Pengurangan CAL(mm)	
Mann-Whitney U	143.500
Wilcoxon W	396.500
Z	-3.195
Asymp. Sig. (2-tailed)	.001

Berdasarkan tabel 4 terlihat bahwa $p = 0,001$ berarti terdapat perbedaan yang bermakna pengurangan CAL antara kelompok DFDBBX+asam hialuronat dibandingkan kelompok DFDBBX+cairan fisiologis. Kelompok DFDBBX+asam hialuronat secara bermakna lebih mengurangi CAL daripada kelompok DFDBBX+cairan fisiologis.

Tabel 5. Rerata dan simpangan baku kedalaman poket intraboni pada bedah flap dengan menggunakan DFDBBX+asam hialuronat dan DFDBBX+cairan fisiologis diukur sebelum dan 3 bulan sesudah perawatan

N	Selisih Pengukuran IBPD (mm) $X \pm SB$	
DFDBBX +asam Hialuronat	12	1.333 ± 0.912
DFDBBX+cairan fisiologis	12	0.708 ± 0.450

Tabel 5 menunjukkan rerata dan simpangan baku pengurangan IBPD pada 3 bulan setelah perawatan bedah flap dengan menggunakan DFDBBX+asam hialuronat sebesar 1,333 mm, sedangkan pengurangan IBPD pada 3 bulan setelah perawatan bedah flap dengan menggunakan DFDBBX+cairan fisiologis sebesar 0,708 mm

Tabel 6. Hasil uji- Mann Whitney pengurangan IBPD pada kelompok DFDBBX+asam hialuronat dengan DFDBBX+cairan fisiologis.

Pengurangan IBPD(mm)	
Mann-Whitney U	41.000
Wilcoxon W	119.000
Z	-1.961
Asymp. Sig. (2-tailed)	.049

Berdasarkan tabel 6 terlihat bahwa $p = 0,049$ berarti terdapat perbedaan yang bermakna pengurangan IBPD antara kelompok DFDBBX+asam hialuronat dibandingkan kelompok DFDBBX+cairan fisiologis. Kelompok DFDBBX+asam hialuronat secara bermakna lebih menurunkan nilai IBPD daripada kelompok DFDBBX+cairan fisiologis.

PEMBAHASAN

Tidak adanya perbedaan PD kelompok DFDBBX+asam hialuronat dibandingkan DFDBBX+cairan fisiologis (tabel 1) karena pengurangan PD pada kelompok DFDBBX lebih banyak terjadi karena penambahan resesi, sedangkan pengurangan PD pada kelompok DFDBBX+asam hialuronat lebih banyak terjadi akibat peningkatan perlekatan klinis tanpa adanya penambahan resesi. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Prato dkk. yang menggunakan asam hialuronat pada perawatan resesi gingiva. Hal ini disebabkan oleh sifat asam hialuronat yang mampu mendukung pertumbuhan keratinosit dan fibroblas

sehingga penyembuhan luka lebih cepat⁸. Menurut El-sayed dkk. aplikasi asam hialuronat sebagai terapi tambahan dalam bedah periodontal dapat meningkatkan clinical attachment level dan mengurangi resesi gingiva. Hal ini terjadi karena efek asam hialuronat yang membantu pembentukan matriks ekstraseluler, migrasi sel pada matriks luka, proliferasi sel dan menstabilkan jaringan granulasi dengan cara menghancurkan sel radikal bebas serta menghambat enzim sel perusak matriks ekstraseluler protein⁹. Hasil ini juga sesuai dengan penelitian

Gupta dkk. (2007) yang menyatakan penggunaan xenograft, efektif mengurangi kedalaman poket pada perawatan kerusakan intraboni¹⁰.

Terdapat perbedaan CAL kelompok DFDBBX+asam hialuronat dibandingkan DFDBBX+cairan fisiologis (tabel 3) diduga karena efek dari asam hialuronat yang mampu meningkatkan adesi, migrasi, proliferasi serta aktivasi sel sekaligus penghantar growth factor. Asam hialuronat juga ikut serta membentuk matriks ekstraseluler dan stabilisasi jaringan granulasi sehingga terjadi perlekatan kembali lapisan basal epitel gingival ke lamina basal⁹.

Pengaruh asam hialuronat terhadap migrasi sel diakibatkan oleh interaksi dengan reseptor hyaluronan (CD44, ICAM-1 dan RHAMM). Molekul CD44 merupakan molekul adesi multifungsi yang mempunyai fungsi sebagai reseptor untuk asam hialuronat, kolagen tipe 1 dan

fibronektin. Semakin banyak reseptor yang mengikat asam hialuronat, akan semakin banyak juga migrasi fibroblas ke daerah luka. Jumlah fibroblas yang banyak akan meningkatkan produksi kolagen¹¹. Produksi kolagen ini akan membantu peningkatan perlekatan klinis melalui perlekatan baru terhadap permukaan akar dan sementum¹².

Terdapat perbedaan IBPD kelompok DFDBBX+asam hialuronat dibandingkan DFDBBX+cairan fisiologis (tabel 5). Hasil penelitian ini sesuai beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa asam hialuronat dengan substrat osteogenik yaitu BMP, bekerja bersama-sama dalam menginduksi tulang¹³. Menurut Ballini dkk. asam hialuronat mampu meningkatkan sifat osteogenik dan osteoinduktif dari bahan cangkok tulang untuk menstimulasi osteoblas. Selain itu sifat psikokimia dan biologikal asam hialuronat berperan penting dalam fase penyembuhan luka¹⁴.

Penelitian Kim dkk., tahun 2007 memperlihatkan bahwa asam hialuronat dengan BMP-2 dan human mesenchymal stem cell merupakan carrier yang baik bagi sel dan growth factor untuk regenerasi jaringan. Radomsky dkk., tahun 1999 mendokumentasikan efek osteostimulative dari bFGF dengan asam hialuronat sebagai carrier. Mereka menemukan peningkatan pembentukan callus pada daerah osteotomy. Study lain memperlihatkan osteoblastic bone formation meningkat

secara in-vitro melalui peningkatan diferensiasi dan migrasi sel mesenkim. Asam hialuronat menunjukkan mampu mendukung migrasi dan diferensiasi sel mesenkim secara in-vivo¹⁵. Menurut Martinez-Sanz dkk. asam hialuronat juga menginduksi migrasi mesenchymal stem cell melalui ikatannya dengan reseptor CD44¹⁶.

Mesenchymal stem cell berperan penting dalam proses penyembuhan kerusakan tulang. Sel ini banyak ditemukan pada sumsum tulang belakang. Pada saat tulang mengalami kerusakan atau fraktur yang juga disertai perdarahan maka cytokin dilepaskan dari matrik tulang. Cytokin ini menyatu dengan degranulated thrombocytes membentuk suatu protein aktif yang mempengaruhi khemotaksis Mesenchymal stem cell sehingga terjadi pergerakan Mesenchymal stem cell yang berasal dari periosteum dan sumsum tulang menuju ke daerah kerusakan tulang kemudian berdiferensiasi menjadi sel osteoblas, kondroblas dan fibroblas. Protein BMP berperan penting dalam proses diferensiasi Mesenchymal stem cell untuk perbaikan kerusakan tulang. Protein BMP 2, BMP 4 dan BMP 7 berperan dalam pembentukan osteoblas sedangkan BMP 12, BMP 13 dan BMP 14 berperan dalam pembentukan kondroblas¹⁷.

Menurut Kisiel dkk. BMP 2 yang paling berperan penting dalam proses regenerasi jaringan tulang tetapi BMP 2 memiliki kelemahan yaitu short half-life dan kurang stabil. Asam hialuronat sebagai bahan yang dapat

berikatan dengan BMP 2 (carrier BMP) mampu menghantarkan dan mempertahankan BMP 2 di daerah kerusakan tulang sehingga BMP 2 lebih efektif dalam proses pembentukan tulang¹⁸. Penentuan radiografis sebagai hasil evaluasi minimal 3 bulan setelah bedah flap dengan cangkok tulang adalah berdasarkan penelitian yang dilakukan Schropp dkk. yang menyatakan pembentukan tulang setelah 3 bulan dapat dilihat secara radiografis¹⁹. Menurut Groeneveld dan Burger penyembuhan kerusakan tulang terjadi setelah satu bulan pencangkokan dan terlihat jelas pada radiografis setelah 3 bulan pencangkokan, sedangkan tingkat mineralisasi dan kepadatan tulang akan meningkat secara signifikan pada 6 bulan setelah pencangkokan²⁰.

Penelitian ini mendukung pernyataan yang perawatan cangkok tulang akan menghasilkan regenerasi jaringan periodontal yang rusak karena penyakit dengan adanya penurunan kedalaman poket periodontal, perbaikan perlekatan klinis, pengisian tulang pada area kerusakan dan regenerasi tulang baru, sementum dan ligamen periodontal²¹. Hasil penelitian ini juga mendukung beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa penambahan asam hialuronat pada bahan cangkok tulang mempercepat penyembuhan terhadap jaringan lunak maupun jaringan keras^{9,22}.

KESIMPULAN

Hasil penelitian tentang pengaruh penambahan asam

hialuronat pada DFDBBX terhadap keberhasilan perawatan kerusakan intraboni dapat disimpulkan:

1. Tidak terdapat perbedaan pengurangan Probing Depth antara DFDBBX+asam hialuronat dan DFDBBX.

2. Terdapat perbedaan pengurangan Clinical Attachment loss antara DFDBBX+asam hialuronat dan DFDBBX.

3. Terdapat perbedaan pengurangan Intrabony Pocket Depth antara DFDBBX+asam hialuronat dan DFDBBX.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jangka evaluasi yang lebih lama untuk menunjang hasil penelitian

2. Penelitian lebih lanjut untuk pengukuran regenerasi tulang dapat dilakukan dengan surgical re-entry untuk memperoleh hasil yang lebih akurat dengan penglihatan langsung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sukumar, S., and Drizal, I.: Hyaluronic Acid and Periodontitis. *ACTA MEDICA*, 2007; 50(4): 225-228.
2. Windisch, P., Szendroi, D., Horvath, A., Suba, Z., Gera, I., and Sculean, A.: Reconstructive Periodontal Therapy with Simultaneous Ridge augmentation. *Clin. Oral Invest.*, 2008; March;21(12):257-26.
3. Cohen, E.S.: Atlas of Cosmetic and Reconstructive Periodontal Surgery. 3rd ed., People's Medical Publishing House 2009; hal 129 - 139

4. Newman, M.G., Takei, H.H., Carranza, F.A., and Klokkevoold, P.R.: Carranza's Clinical Periodontology, 10th ed., W.B.Saunders Co., Philadelphia 2006; hal 67, 336-337, 358-363, 812

5. Ripamonti, U., and Renton.: Bone Morphogenic Protein and The Induction of Periodontal Tissue Regeneration, *Periodontology* 2000, 2006;22(44);73-87:88-103

6. Elsalanty M.E., and Genecov, D.G.: Bone Graft in Craniofacial Surgery. *Craniofacial Trauma Reconstr.* 2009;Oct; 2(3): 125-134

7. Bansal, J., Kedige, S.D., and Anon, S.: Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration. *Indian J. Dent. Res.* 2010;21:575-8

8. Prato, G.P., Rotundo R., Magnani C., Soranzo C., Muzzi L., and Cairo F.: An Autogenous Cell Hyaluronic Acid Graft Technique for Gingival Augmentation : a Case Series. *J. Periodontol.* 2003;74:262-267.

9. El-sayed, K.M.F., Dahaba, M.A., Ela, S.A., and Darhous, M.S.: Lokal Application of Hyaluronan Gel in Conjunction with Periodontal Surgery: a Randomized Controlled Trial. *Clin. Oral Invest.* 2011;Oct;20(4): 1229-1236

10. Gupta, R., Pandit, N., Malik, R., and Sood, S.: Clinical and Radiological Evaluation of an Osseous Xenograft for the Treatment of Infrabony Defects. *Journal of Canadian Dental Association*, 2007; 73(6): 513-513f

11. Brown, J.A.: The Role of Hyaluronic Acid in Wound Healing Proliferative Phase, *Journal Of Wound Care.* 2004;13:2

12. Eka, Y.: Perbedaan Efektifitas antara Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft dan Demineralized Freeze-Dried Bone Xenograft pada Perawatan Kerusakan Intraboni, *Periodonsia.* 2007; Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.

13. Aslan, M., Simsek, G., and Dayi, E.: The effect of Hyaluronic Acid-supplemented Bone Graft in Bone Healing: Experimental Study in Rabbits, *J. Biomater. Appl.*, 2006; 20:209-220.

14. Ballini, A., Cantore, S., Capodiferro, S., and Grassi, F.R.: Esterified Hyaluronic Acid and Autologous Bone in the Surgical Corecction of the Infra- Bone Defects. *Int. J. Med. Sci.*, 2009;Feb;6(2):65-71

15. Maus, U., Andereya, S., Gravius, S., Siebert, C.H., Ohnsorge, J.A.K. and Niedhart, C.: Lack of effect on Bone Healing of Injactable BMP-2 Augmented Hyaluronic Acid. *J. Arch Orthop Trauma Surg.* , 2008;128: 1461-1466.
16. Martinez-Sanz, E., Ossipov, D.A., Hilborn, J., Larsson, S., Jonsson, K.B. and Varghese, O.P., 2011. Bone Reservoir: Injectable Hyaluronic Acid Hydrogel for Minimal Invasive Bone Augmentation. *J. of Controlled Release* 152: 232-240.
17. Crha, M., Necasi, A., Smec, R., Janovec, J., Stehlik, L., Rausen, P., Urbanova, L., Planka, L., Jancar, J., Amler, E.: Mesenchymal Stem Cells in Bone Tissue Regeneration and Application to Bone Healing. *ACTA VET*, 2009;78: 635-642.
18. Kisiel, M.: Bone Enhancement with BMP-2 for Safe Clinical Translation. *Polymer chemistry*. 2013;Sweden: Acta Universitatis Upsaliensis
19. Schropp L., Wenzel A., and Kostopoulos L.: Bone Healing and Soft Tissue Contour Changes Following Single-Tooth Extraction: A Clinical and Radiographic 12- Month Prospective Study. *The international journal of Periodontics and Restorative Dentistry* , 2003;23: 313-323.
20. Groeneveld, E.H.J., and Burger, E.H., 2000, Bone Morphogenetic Proteins in Human Bone Regeneration, *European Journal of Endocrinology*, 142:9-21.
21. Lindhe, J., Lang, N.P., and Karring, T., 2008, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 5th ed., Blackwell Munksgaard, Hongkong, 500-650.
22. Johansen, A., Tellefsen, M., Wikesjo, U., and Johannsen, G., 2009. Local Delivery of Hyaluronan as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis. *J. Periodontol.* Sept:80: 1493-1497.