

Pencabutan Gigi yang Irrasional Mempercepat Penurunan Struktur Anatomis dan Fungsi Tulang Alveolar

Zahreni Hamzah¹, Nadia Kartikasari²

¹ Staf Pengajar bidang Fisiologi – Bagian Biomedik FKG Universitas Jember

² Peserta pendidikan S2 Ilmu Kesehatan Gigi – FKG Universitas Airlangga

ABSTRACT

Tooth extraction is the most common dental treatment procedure in Indonesia. This is happened due to lack of knowledge and awareness of the effect of tooth extraction. Many patients requested dental extraction for some reason such as do not stand the pain anymore, dental treatment is expensive and long, although the fact that such cases can still be treated. This condition called irrational extraction. Irrational extraction may cause loss of important componets for bone regeneration such as periodontal ligament stem cells/PDLSC, dental pulp stem cells/DPSC, extracellular matrix/ECM and local growth factor. PDLSC has potential differentiation into osteoblast, fibroblast periodontal ligament, and sementoblast. DPSC induces odontontoblast to form reparative dentin. Local growth factors are important component for hard and soft tissue regeneration. Due to loss of important component for bone regeneration, bone became small, thin, and brittle, which allows bone fracture. The purpose of this review is to explain the effect of irrational extraction on mesenchymal stem cell, periodontal ligament, ECM, and local growth factor. This knowledge is expected to reduce irrational tooth extraction.

Keywords: stem cell, irrational tooth extraction, bone regeneration, osteoblast, tooth loss

Korespondensi (correspondence): Zahreni Hamzah. Bagian Biomedik FKG Universitas Jember. Jl. Kalimantan 37 Jember. Email. zahreni.hamzah@gmail .com

Pencabutan gigi merupakan tindakan medik dental terbanyak di Indonesia. Berdasarkan profil kesehatan di Indonesia tahun 2014, tindakan pencabutan gigi mencapai sekitar 79,6%. Pencabutan gigi lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan pria dan banyak terjadi pada usia 41-50 tahun. Gigi yang paling banyak dicabut adalah molar pertama rahang bawah.¹ Pencabutan atau ekstraksi gigi didefinisikan sebagai pelepasan gigi dari sakunya pada tulang alveolar.² Secara medik dental, pencabutan gigi (yang rasional) ditujukan untuk mencegah terjadinya problem lebih lanjut di masa depan. Beberapa alasan yang sering dikemukakan penderita yang ingin mencabut gigi antara lain karena kerusakan struktur gigi (karies, fraktur), posisi gigi yang buruk (impaksi, ektostema, berdesakan), diperlukan untuk menunjang perawatan gigi yang lain (gigi tiruan, ortodonsi), dan atau beberapa alasan pribadi yang lain.³ Namun demikian hingga saat ini, masih sering dijumpai penderita yang memaksa untuk dilakukan pencabutan gigi, walaupun belum menjadi indikasi pencabutan, dengan alasan sakit yang menyiksa, perawatan kedokteran gigi lain dipandang mahal, dan atau lama. Dengan demikian, pencabutan gigi seringkali dijadikan jalan pintas atau pilihan tercepat untuk mengatasi problem yang terjadi pada giginya. Kondisi ini menjadikan pencabutan gigi menjadi tidak rasional. Namun dari beberapa alasan pencabutan gigi yang tidak rasional ini, alasan utamanya adalah kurangnya kesadaran dan pengetahuan masyarakat Indonesia terhadap dampak pencabutan gigi.

Pencabutan gigi dapat mengakibatkan kerusakan tulang rahang, yang lebih lanjut secara terintegrasi dapat mengakibatkan gangguan sistem pencernaan makanan. Kerusakan tulang alveolar dapat menimbulkan beberapa kerusakan komponen penting dalam tulang alveolar, yang seterusnya dapat menimbulkan resorpsi tulang rahang.^{4,5,6} Pencabutan gigi akan mengakibatkan (1) penurunan jumlah sel induk/sel punca/stem cells, dan sel dewasa pada ligamen periodontal/LP, yang menurunkan kapasitas regenerasi tulang dan pembentukan ekstra seluler matriks,^{7,8} (2) penurunan jumlah reseptor proprioseptif pada jaringan periodontal, yang berperan mendeteksi beban sehingga beban yang besar pada rahang dapat dikurangi,⁹ (3) penurunan faktor pertumbuhan tulang lokal,^{10,11,12} dan (4) penurunan fungsi tulang akibat kehilangan gigi, yang menyebabkan *disuse atrophy* karena kehilangan kontak dengan gigi antagonis.^{13,14}

Penurunan jumlah sel punca/stem cells/sel induk dalam jaringan periodontal dan pulpa gigi, akan menurunkan sel induk baru dan sel fungsional/matur, seperti sel osteoblas, sementoblas, dan fibroblas.^{7,15} Dengan demikian, kapasitas regenerasi jaringan pulpa gigi, jaringan periodontal dan jaringan tulang, serta pembentukan ekstraseluler matriks akan menurun. Penurunan komponen seluler ini akan mengakibatkan tulang alveolar dan tulang rahang menjadi lebih kecil, tipis dan rapuh, sehingga tulang rahang menjadi mudah fraktur. Kondisi ini akan menurunkan fungsi rahang dan gigi setentang, sehingga fungsi

pengunyahan menurun.^{6,13} Selain itu, produksi faktor pertumbuhan/*local growth factor* (FGF-5, TGF- β , BMP, CTGF) juga akan menurun.¹⁶⁻¹⁸ Faktor pertumbuhan lokal sangat diperlukan untuk memicu terjadinya pembelahan sel yang menghasilkan sel baru untuk mengganti sel yang rusak, dan sel matur yang lain.^{10,16-18} Sekurang-kurangnya terdapat dua jenis sel punca yang terlibat dalam pertumbuhan dan pertahanan gigi dan tulang rahang, yaitu *Dental Pulp Stem Cells/DPSC*, dan *Periodontal Ligament Stem cells/PDLSC*.¹⁹⁻²¹

GIGI, TULANG RAHANG, DAN JARINGAN PENDUKUNG

Tulang rahang merupakan jaringan keras rongga mulut yang sangat dinamis. Tulang rahang secara konstan mengalami perombakan dan regenerasi. Tulang rahang terdiri dari sel tulang dan matriks ekstraselular (mineralisasi dan tidak bermineralisasi), serta rongga yang penting sebagai tempat sumsum tulang, pembuluh darah, canaliculi, dan lakuna yang berisi osteosit. Tulang juga terdiri dari 60% bahan inorganik, 25% bahan organik dan 15% air, yang berfungsi untuk membasahi jaringan (pelarut bahan organik), untuk menyediakan kekuatan dan kekenyalan tulang rahang. Tulang rahang terbagi atas tulang kortikal, spongiosus dan residual ridge alveolar.^{5,8} Residual ridge alveolar merupakan bagian dari alveolar ridge tulang rahang (maxilla/mandibula) dan jaringan lunaknya yang masih tersisa setelah terjadi kehilangan/pencabutan gigi.^{13,22} Tulang rahang memiliki dua fungsi penting yaitu fungsi struktural dan metabolik. Fungsi struktural tulang rahang sangat penting dalam melaksanakan fungsi gerak dalam pengunyahan makanan, dan untuk melindungi organ di sekitarnya. Secara struktural, tulang sebagai kerangka tubuh sangat erat hubungannya dengan sistem hematopoietik, dalam pembentukan sel dan faktor regulatori lokal. Sedang dalam fungsi metabolik, tulang berfungsi sebagai gudang penyimpanan kalsium, fosfor, karbonat, yang berperan penting sebagai bufer pertukaran ion hidrogen.^{5,6,8}

Gigi merupakan jaringan keras rongga mulut, yang tertanam dalam tulang rahang, yang dilekatkan oleh jaringan periodontal, agar gigi tetap mampu bertahan dalam soketnya. Gigi memiliki beberapa fungsi penting dalam pencernaan makanan. Gigi dapat berfungsi sebagai (1) alat pengunyahan (mastikasi), yang meliputi: menggigit, memotong, mengunyah, menyobek, dan menghaluskan makanan, sehingga menjadi partikel halus yang siap ditelan; (2) membantu proses pengucapan (fonetik), dengan memproduksi dan mempertahankan suara/bunyi; (3) berperan dalam penampilan (estetik), dan (4) melindungi jaringan penyangga gigi (periodontal), supaya tetap dalam kondisi

yang baik dan sehat, serta tetap berada dalam lengkung gigi. Berkaitan dengan fungsi gigi sebagai organ pengunyah, gigi perlu didukung oleh jaringan yang kuat, kenyal, dan mampu mendukung proses mengunyah makanan yang baik, dengan tetap mampu mempertahankan posisi gigi dalam soketnya, serta tetap mampu mempertahankan kesehatan jaringan pendukung.^{5,6,8} Jaringan periodontal meliputi gingiva, ligamen periodontal, tulang alveolar, dan sementum.^{6,8} Di dalam tulang rahang dan gigi didapat sejumlah sel punca yang mampu untuk mempertahankan keutuhan tulang dan gigi. Sel punca yang terdapat dalam tulang dan gigi antara lain sel punca ligamen periodontal dan pulpa gigi.^{7,19,23-25}

Selain faktor di atas, faktor pertumbuhan lokal juga berperan penting pada regenerasi tulang. Faktor pertumbuhan lokal merupakan hormon polipeptida yang secara biologis aktif berfungsi dalam meregulasi regenerasi, reparasi, pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, kemotaksis, angiogenesis, imunitas, dan sintesis jaringan lunak dan jaringan keras jaringan periodontal, melalui ikatan spesifik antara permukaan sel dengan permukaan reseptor tirosin kinase. Faktor pertumbuhan, terbukti bersifat pleiotropik atau mempunyai multi-efek pada penyembuhan luka di hampir semua jaringan, termasuk jaringan tulang rahang.^{10,11,26} Faktor pertumbuhan dalam jaringan periodontal disekresi oleh sel epitel gingival, fibroblas gingiva, fibroblas periodontal ligamen, makrofag, endothel, osteoblas.²⁷ Faktor pertumbuhan yang terdapat pada jaringan periodontal meliputi *insulin-like growth factors I dan II* (IGF-I, IGF-II), *transforming growth factor- β* (TGF- β 1, TGF- β 2), *platelet-derived growth factor/PDGF*, *basic and acidic fibroblast growth factor/TGF* (TGF-basic/b dan -acidic/a), and *bone morphogenetic proteins /BMPs*.^{17,18,26,27} Osteoblas telah terbukti menghasilkan banyak faktor lokal pertumbuhan tulang ini, yang diketahui berfungsi sebagai faktor lokal pertumbuhan tulang dalam situasi fisiologis maupun patologis. Perbaikan jaringan keras terjadi bersama dengan perbaikan jaringan lunak.^{3,6,8} Perbaikan jaringan lunak terjadi sebagai kombinasi dari beberapa faktor pertumbuhan ini, yaitu *connective tissue growth factor/CTGF*, *vascular endothelial growth factor/VEGF*, *Epidermal growth factor/EGF*, dan *Hepatocyte Growth Factor/HGF*.^{17,18,26,28} Hingga saat ini, faktor yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel dental belum dapat dimengerti dengan baik. Beberapa protein telah teridentifikasi berperan dalam pengaturan pertumbuhan dan diferensiasi jaringan PDL antara lain *Fibroblast Growth Factor-5/FGF-5*, *growth factor bone morphogenetic protein-7/BMP7*. *Fibroblast Growth Factor-5* dapat menginduksi jaringan periodontal untuk berdiferensiasi menjadi ligamentum non-mineral yang bergabung bersama membentuk masa

ligamen, sedang BMP-7 dilaporkan dapat menginduksi sel PDL untuk mengadakan mineralisasi di ujung ligamen yang menghubungkan tulang alveolar dengan sementum.^{10,16,26-28}

PENCABUTAN GIGI DAN PENURUNAN JUMLAH SEL PUNCA LIGAMEN PERIODONTAL

Saat terjadi sakit atau luka pada jaringan, sel juga dapat terluka atau mati. Saat hal ini terjadi, sel punca yang dalam keadaan diam menjadi aktif, karena sel punca bertugas untuk memperbaiki jaringan yang terluka atau menggantikan sel lain pada saat mereka mengalami kematian rutin. Dengan cara ini, sel punca menjaga jaringan tetap sehat.²⁸⁻³¹ Namun pada proses pencabutan gigi, sebagian besar sel punca akan ikut tercabut, sehingga pertumbuhan tulang akan menurun. Penurunan yang cepat terjadi pada 3-6 bulan pertama setelah pencabutan, selanjutnya penurunan kecepatan reduksi tulang akan menurun secara perlahan.³¹⁻³³

Penyembuhan luka pasca pencabutan terjadi melalui beberapa tahapan. Segera setelah pencabutan gigi, soket alveolar akan diisi oleh gumpalan darah kemudian digantikan oleh jaringan granulasi dalam waktu 1 minggu, dan pembentukan tulang cancellous halus di bagian dua per tiga apikal terjadi hingga minggu ke-10. Soket akan dipenuhi dengan tulang pada minggu ke-15. Pada awal penyembuhan luka, sel epitel bermigrasi ke bawah, dilindungi oleh bekuan darah. Hal sebaliknya terjadi pada penyembuhan soket, sel epitel bermigrasi ke atas jaringan granulasi untuk menutup soket yang mengalami penyembuhan. Hal ini terjadi karena jaringan inflamasi dikenali sebagai jaringan ikat oleh sel epitel, sehingga migrasi seluler terjadi di permukaannya. Jaringan granulasi cepat mengalami pemodelan ulang untuk menjadi matriks, mulai dari dinding apikal dan lateral residual tulang alveolar. Proses mineralisasi terjadi mengarah pada pembentukan anyaman tulang yang akhirnya digantikan oleh tulang pipih matang/*mature lamellar bone*. Kecepatan penulangan pasca ekstraksi sangat individual. Hal ini dipengaruhi oleh luasnya kerusakan tulang, kondisi sistemik, usia, gizi, dan kondisi lain.^{8,24,29,30}

Sel punca dewasa mempunyai dua sifat dasar yaitu *self renewal* (mampu memperbanyak diri) dan multipotensi (membentuk generasi baru). Sel punca mesenkimial LP tergolong *adult stem cell*, sebagai turunan dari sel punca mesenkimial dewasa pada *bone marrow*. Sel punca dewasa merupakan sel yang belum mengalami pematangan (*undifferentiated stem cells*), yang sering disebut dengan sel progenitor atau sel precursor yang bersifat multipoten.^{7,25} Sel ini banyak ditemukan di daerah paravasasi pada ligamen periodontal, dan dilaporkan memiliki tempat berkumpul di bagian *bone marrow* tulang

alveolar.^{28,31} Sel punca mesenkimial ligamen periodontal sangat dibutuhkan untuk regenerasi jaringan di dalam LP, dengan jalan meningkatkan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel fungsional, seperti osteoblas, fibroblas, dan sementoblas; melalui suatu rangkaian reaksi biokimia molekuler.^{21,32} Sel punca mesenkimial ligamen periodontal menunjukkan sifat yang sama dengan *Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem cells (BMMSCs)*, yaitu: (1) mampu memperbanyak diri (*self renewing*), (2) mampu mengekspresikan marker di permukaan sel, dan bersifat multipotensial untuk berdiferensiasi menjadi beberapa sel dewasa/fungsional. Jumlah sel ini dilaporkan meningkat karena radang, dan sel secara progresif akan menghilang setelah sel mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel yang matang.³³

PEMBAHASAN

Tulang maksila dan mandibula merupakan tulang yang kompleks, yang disusun oleh beberapa struktur anatomi dengan fungsi yang tepat. Tulang maksila dan mandibula, tersusun atas: (1) tulang basal, yang berkembang bersama dengan kerangka tulang secara keseluruhan membentuk badan mandibula dan maksila; (2) tonjolan tulang alveolar, yang berkembang bersama erupsi gigi, yang mengandung alveolus gigi; (3) bundel tulang, yang melapisi soket alveolar, meluas ke bagian koronal, membentuk puncak tulang bukal (*buccal crest*), dan membentuk bagian dari struktur periodontal, yang mengelilingi bagian eksternal dari serabut periodontal (serabut Sharpey's).^{6,34} Setelah gigi dicabut, bundel tulang merupakan bagian tulang yang pertama diabsorpsi, selanjutnya diikuti oleh tulang alveolar secara bertahap.^{3,13,22} Hasil proses remodeling menghasilkan pengurangan morfologi ridge pada bidang vertikal.³³ Setelah 1 tahun pencabutan gigi, pengurangan tinggi residual ridge pada bidang midsagital rata-rata 2-3 mm pada maksila dan 4-5 mm pada mandibula. Besarnya reduksi residual ridge sangat bervariasi tergantung pada kondisi sistemik, faktor resorpsi tulang lokal, dan berbanding terbalik dengan faktor pembentukan tulang lokal tertentu.³⁶

Ligamen periodontal merupakan tempat terjadinya berbagai proses metabolisme, regenerasi maupun reparasi jaringan.²⁵ Ligamen periodontal yang sehat merupakan tempat pelekatan lingkungan mikro/*niche* sel punca ligamen periodontal dan matriks ekstraseluler, yang memfasilitasi regenerasi jaringan periodontal dan tulang.^{25,28} Hal ini dapat dipahami karena sel punca mesenkimial ligamen periodontal/SPM-LP dan sel punca mesenkimial *bone marrow*/SPM-BM yang diperlukan untuk regenerasi jaringan terletak dekat pembuluh darah di daerah tulang alveolar.³⁷ Jika terjadi kerusakan di daerah prosesus alveolaris maka

sel punca jumlahnya akan sangat berkurang. Jika sel punca berkurang maka sel dewasa yang fungsional (osteoblas) juga akan berkurang.³⁶ Sebagaimana diketahui, Osteoblas merupakan sel yang bertanggung-jawab untuk pembentukan tulang. Osteoblas memiliki kemampuan untuk mensintesis matriks kolagen dan mineralisasi tulang. Ketika osteoblas diaktifkan oleh parathormon/PTH, osteoblas akan melepaskan sitokin yang secara langsung dan tidak langsung merangsang peningkatan jumlah dan aktivitas osteoklas, sehingga kerusakan tulang akan berlanjut.^{37,38} Bersama dengan itu, jumlah sel fungsional fibroblas yang juga menurun akan menurunkan kolagen, glikoprotein, glikosaminoglikan, proteoglikan, serat oksitalan, serat reticular dan elastis, serta substansi dasar pada *ekstra-seluler matrix/ECM* yang disintesisnya.^{37,38,39} Dengan demikian, aktivitas regenerasi jaringan tulang akan terhambat dan resorpsi tulang menjadi semakin besar.^{38,39,41}

Setelah pencabutan, secara anatomis, tulang alveolar akan mengalami perubahan bentuk dalam beberapa tahap. Tahap pertama terbukanya tulang alveolar akibat pencabutan. Kedua, tepi tajam sisanya akan dibulatkan oleh resorpsi osteoklastik eksternal, sehingga menyisakan residual ridge yang membulat. Ketiga, dari aspek labial dan lingual, puncak ridge akan menyempit sehingga berbentuk seperti mata pisau/*knife edge*. Keempat, bentuk mata pisanya menjadi lebih pendek karena resorpsi horizontal oleh osteoklas, dan akhirnya menghilang. Tulang alveolar menjadi pendek, membulat dan datar. Pada Akhirnya, residual ridge yang tersisa sangat terbatas.^{13,22,29} Dalam studi terpisah Tallgren, Atwood dan Coy menemukan bahwa rasio rata-rata reduksi residual ridge pada maksiladan mandibula adalah 1: 4, yang berarti resorpsi pada mandibula lebih besar daripada maksila.²²

Reduksi residual ridge juga ditentukan oleh faktor anatomis, dan metabolik. Reduksi residual ridge secara anatomis meliputi jumlah tulang dan kualitas tulang. Ridge yang besardiresorpsi lebih cepatsedang ridge yang berbentuk mata pisau diresorpsi lebih lambat dan dalam jangka waktu yang panjang. Meskipun ridge yang luas memiliki potensi yang lebih besar untuk kehilangan tulang, tetapi kecepatan kehilangan tulang vertikal sebenarnya mungkin lebih lambat daripada kehilangan tulang pada ridge yang kecil, karena lebih banyak tulang yang diresorpsi per unit waktu dan karena kecepatan resorpsi juga tergantung pada kepadatan/densitas tulang. Semakin padat tulang rahang, maka semakin lambat resorpsinya karena semakin banyak tulang yang harus diresorpsi per unit waktu. Namun demikian, kurangnya komponen pembentukan gigi dan tulang, akan menyebabkan resorpsi tulang menjadi semakin besar.^{13,22}

Selain itu, pada kondisi pasca pencabutan gigi, kontak fisiologis antara gigi rahang atas dan rahang bawah juga menghilang. Secara fisiologis, ketika gigi berkontak dengan gigi antagonis dalam proses pengunyahan, gigi dan tulang rahang akan distimulasi terus-menerus, sehingga ukuran, kekerasan, kekuatan dan kekenyalan tulang dapat dipertahankan sampai batas tertentu. Namun, bila gigi dicabut, *strain* mekanik yang memainkan peran penting dalam proliferasi, diferensiasi dan pematangan sel tulang. Reseptor sel mekanik pada osteoblas merespons terhadap stres menimbulkan kekuatan kompresi, tegangan tarik dan tegangan geser akan menghilang. Walaupun, mekanisme molekuler yang mendasari proses ini belum sepenuhnya dapat dijelaskan. Tulang yang pasif dilaporkan dapat mengakibatkan timbulnya "disuse atrophy", atau "abuse bone resorption".⁴⁰

Berdasarkan uraian di atas tampak bahwa pencabutan memiliki dampak yang sangat besar terhadap keutuhan morfologi rahang. Oleh karena itu, pencabutan yang irrasional harus dihindari agar kerusakan yang lebih besar tidak terjadi.

KESIMPULAN

Pencabutan gigi harus dilakukan dengan mempertimbangkan dampak yang ditimbulkannya, karena pencabutan gigi dapat mengakibatkan hilangnya komponen penting pertumbuhan tulang, seperti sel punca, matriks ekstra-seluler, proprioceptor dan faktor pertumbuhan lokal. Kehilangan komponen ini dapat mengakibatkan tulang rahang mengecil, tipis dan rapuh, sehingga memudahkan timbulnya fraktur, mengurangi keberhasilan tindakan perawatan dental yang lain, dan menurunkan fungsi pengunyahan dan pencernaan makanan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan R.I. *Profil Kesehatan di Indonesia Tahun 2014*. Kementerian Kesehatan R.I. Sekretaris Jenderal. 2015. Jakarta
2. Farlex. *Free Medical Dictionary*. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/> Diunduh tanggal 15 Desember 2015. Pukul 21.00.
3. Pagni G., Pellegrini G., Giannobile W.V., Giulio Rasperini G. Postextraction Alveolar Ridge Preservation: Biological Basis and Treatments. *International Journal of Dentistry* 2012: 1-13, Article ID 151030
4. Hutchinson E.F., Mauro Farella, Beverley Kramer. Importance of teeth in maintaining the morphology of the adult mandible in humans. *European Journal*

- of *Oral Sciences* 2015, 123 (issue-5): 341-349.
5. Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology*. 12th Ed., Elsevier Saunders 2010. Philadelphia, Pennsylvania.
 6. Lavelle C.L.B. *Applied of Oral Physiology*. 2nd Ed. Wright 1988. London
 7. Vishwakarma A., Sharpe P., Shi S., Ramalingam M. *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences*. Elsevier-Academic Press 2015. UK.
 8. Newman M.G., Takei H.H., Klokkevoold P.R., Carranza F.A. *Clinical periodontology*. 11th Ed. Saunders Elsevier 2012. China.
 9. Rathee M., Bhorja M., Singla S., Malik, P. Oral Proprioception for Prevention and Preservation. *RRJDS* 2014, 2 (Supplement 1): 42-46.
 10. Chen G., Deng C., Li Y. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J. Biol. Sci.* 2012, 8: 272-288.
 11. Caja L., Bertran E., Campbell J., Fauston N., Fabregat I. The transforming growth factor-beta (TGF- β) mediates acquisition of a mesenchymal stem cell-like phenotype in human liver cells. *J. Cell Physiol.* 2011, 226 (5): 1214-1223.
 12. Watabe T and Miyazono K. Roles of TGF- β Family signaling in stem cell renewal and differentiation. *Cell Research* 2009, 19: 103-115.
 13. Atwood, D.A. Bone Loss of Edentulous Alveolar Ridges. *Journal of Periodontology* 1979, 50 (4s): 11-21.
 14. Reich K.M., Huber C.D., Lippnig W.R., Ulm C., Watzek G., Tangl S. Atrophy of the residual alveolar ridge following tooth loss in an historical population. *Oral Diseases* 2011, 17 (issue-1): 33-44.
 15. Sàndor G.K.B., Lindholm T.C. Clokie C.M.L. Bone Regeneration of the Craniomaxillofacial and Dento-alveolar Skeletons in the Framework of Tissue Engineering. In *Topics in Tissue Engineering* 2003. N. Ashammakhi & P. Ferretti. 2003.
 16. Lallier T.E., Spencer A. Use of microarrays to find novel regulators of periodontal ligament fibroblast differentiation. *Cell Tissue Res.* 2007, 327: 93-109.
 17. Murakami S. Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): what role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy? *Periodontology* 2000 2011, 56: 188-208.
 18. Dereka X.E., Markopoulou C.E., and Vrotsos I.A. Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors* 2006, 24 (4): 260-267.
 19. Mitsiadis T.A., Feki A., Papaccio G., Catòn J. Dental pulp stem cells, niches, and notch signaling in tooth injury. *Adv Dent Res.* 2011, 23 (3): 275-279.
 20. Giordano G., Monaca G.L., Annibali S., Cicconetti A., Ottolenghi L. Stem cells from oral niches: a review. *Annali di Stomatologia* 2011, 11 (1-2): 3-8.
 21. Nagatomo K., Komaki M., Sekiya I., Sakaguchi Y., Noguchi K., Oda S., Muneta T., Ishikawa I. Stem cell properties of human periodontal ligament cells. *J Periodont Res.* 2006, 41: 303-310.
 22. Atwood, D.A. Reduction of residual ridges: A major oral disease entity. *J Prosthet Dent.* 1971, 26: 266-271
 23. Hidaka T., Nagasawa T., Shirai K., Kado T., Furuichi Y. FGF-2 induces proliferation of human periodontal ligament cells and maintains differentiation potentials of STRO-1+/CD146+ periodontal ligament cells. *Archives of Oral Biology* 2012, 57 (Issue 6): 830-840.
 24. Bartold P.M. *Periodontal tissue in health and diseases: Introduction*. Periodontology 2000. Blackwell Munksgaard 2006, 20: 7-10.
 25. Bartold P.M., Shi S., and Gronthos S. *Stem cells and periodontal regeneration*. Periodontology 2000. Blackwell Munksgaard 2006, 20: 29-49.
 26. Bartold P.M. and Narayanan A.S. *Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues*. Periodontology 2000. Blackwell Munksgaard 2006, 20: 29-49.
 27. Lekovic V., Kenney E.B., Weinlaender M. A Bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. *Report of 10 cases* *Periodontology* 1997, 68 (6): 563-570.
 28. Ohta S., Yamada S., Matuzaka K., Inoue T. The behavior of stem cells and progenitor cells in periodontal ligament during wound healing as observed using immunohistochemical methods. *J. Period Res.* 2008, 43: 595-603.

29. Devlin H. and Sloan P. Early bone healing events in the human extraction socket. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2002, 31 (6): 641–645.
30. Steiner G.G., Francis W., Burrell R., Kallet M.P., Steiner D.M., and Macias R. "The healing socket and socket regeneration," *Compendium of Continuing Education in Dentistry* 2008. 29(2):114–124.
31. Hsieh Y.D., Devlin H., and Roberts C. Early alveolar ridge osteogenesis following tooth extraction in the rat, *Archives of Oral Biology* 1994, 39 (5): 425–428.
32. Dangaria S.J., Ito Y., Walker C., Druzinsky R., Luan X., Diekwisch T.G.H. Extracellular Matrix-Mediated Differentiation of Periodontal Progenitor Cells. *J. Differentiation* 2009, 78 (2-3): 79–90.
33. Buduneli N. Pathogenesis and treatment of periodontitis. *Intech online publish* 2012. 200 pgs.
34. Nevins, M., M. Camelo, S. De Paoli. A study of the fate of the buccal wall of extraction sockets of teeth with prominent roots. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2006, 26(1): 19–29.
35. Trombelli L., Farina R., Marzola A., Bozzi L., Liljenberg B., Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. *Journal of Clinical Periodontology* 2008, 35 (7): 630–639.
36. Araujo M.G., Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology* 2005, 32 (2): 212–218.
37. Coura G.S., Garcez R.C., de Aguiar CBNM., Alvarez-Silva M., Magini R.S., Trentin A.G. Human periodontal ligament: a niche of neural crest stem cells. *J. Periodont Res* 2008, 43: 531-536.
38. Yan Y, Gong Y, Guo Y, Lv Q, Guo C, Zhuang Y, Zhang Y, Li R, Zhang X. Mechanical Strain Regulates Osteoblast Proliferation through Integrin-Mediated ERK Activation. *Plos* 2012. Published: April 23. DOI: 10.1371/journal.pone.0035709
39. Tan, W. L., Wong T.L.T., Wong M.C.M., Lang N.P. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clinical Oral Implants Research* 2012, 23 (supplement 5): 1–21.
40. Scanlon C.S., Marchesan J.T., Soehren S., Matsuo M., and Kapila Y.L. Capturing the regenerative potential of periodontal ligament fibroblasts. *J. Stem Cells Regen Med.* 2011, 7 (1): 54–56.
41. Frantz C., Stewart K.M., Weaver V.M. The extracellular matrix at a glance. *Journal of Cell Science* 2010, 123: 4195-4200