

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penatalaksanaan berbagai kelainan pada regio maksilofasial sangat penting karena berkaitan langsung dengan estetika serta daerah wajah memiliki banyak struktur penting yang mempengaruhi berbagai fungsi seperti fungsi pengunyahan, penglihatan, dan pernapasan. Berbagai kelainan serta tindakan operasi pada regio maksilofasial seperti tindakan enukleasi kista, reseksi tumor mandibula, trauma, celah palatum dan alveolar pada kelainan kongenital dapat menyebabkan dan menyisakan defek tulang wajah dan rahang. Defek ini akan mengakibatkan kehilangan tulang yang luas sehingga menimbulkan gangguan estetika dan masalah dalam rekonstruksinya.

Salah satu cara untuk merekonstruksi defek pada tulang adalah dengan metode tandur tulang (*bone grafting*). *Bone grafting* didefinisikan sebagai teknik operasi untuk mengganti tulang yang hilang menggunakan material bahan *bone graft*. Material bahan cangkok tulang yang ideal harus memiliki potensi untuk mempertahankan sel tetap hidup, tidak menimbulkan reaksi imunologik, mudah didapat, memberi kekuatan sekeliling tulang, dan tidak menyebarkan penyakit. Bahan *bone graft* dapat berfungsi sebagai osteokonduktor karena berperan sebagai jembatan (*scaffold*) yang akan membantu pembentukan tulang, osteoinduktor karena berperan dalam merangsang pembentukan tulang baru, dan osteogenesis karena mengandung bahan yang berperan membantu produksi bahan pembentuk tulang (Greenwald, 2001).

Tulang yang digunakan dapat diambil dari tulang penderita sendiri (*autogenous bone graft*), dari penderita lain (*allograft*), ataupun dari tulang hewan (*xenograft*). Tandur tulang autogenous merupakan *gold standard* untuk tandur tulang karena memiliki tiga sifat biologis yaitu osteogenik, osteokonduktif dan osteoinduktif. Tetapi terdapat beberapa kekurangan pada tandur tulang jenis ini, antara lain morbiditas terhadap pasien, bertambah panjangnya waktu dan biaya operasi, meningkatnya resiko infeksi, kurangnya kekuatan tulang pada bagian yang diambil (Singh, *et.al.*, 2016). Kekurangan-kekurangan tersebut menjadi latar belakang dilakukan berbagai penelitian untuk mencari bahan tandur tulang pengganti (*bone graft substitute*).

Beberapa penulis menggunakan tulang sapi (*bovine bone xenograft*) pada penelitiannya dengan alasan kuantitas sapi yang tidak terbatas, struktur fisik dan kimia mirip tulang manusia serta dapat diperoleh dengan harga yang murah. *Xenograft* bersifat osteokonduktif yang merupakan proses resorpsi *graft*, kemudian diganti oleh tulang baru secara bertahap (Agarwal, *et.al.*, 2012). Berdasarkan proses pembuatannya, *bovine bone xenograft* dapat dibagi menjadi *bone graft* yang dihilangkan kandungan mineralnya yaitu *Demineralized freeze-dried bovine bone xenograft* (DFDBBX) dan *bone graft* yang tidak dihilangkan mineralnya seperti *freeze-dried bovine bone xenograft* (FDBBX) dan *bovine hydroxyapatite* (BHA). Proses *freeze drying* pada FDBBX dilakukan dengan menisakan komponen organik dan anorganik dari tulang sapi. DFDBBX diproses dengan menghilangkan semua komponen mineral di dalamnya sehingga mengandung kolagen tipe I murni (Shruthi *et.al.*, 2013).

Penelitian Purnomo dan Adji (2012) menunjukkan bahwa hasil evaluasi histopatologis pasca aplikasi grafting menggunakan DFDBBX pada fraktur femur hewan coba tikus membuktikan proses perbaikan dalam kaitannya dengan proliferasi sel dan jaringan terbaca dimulai dari minggu 2 lanjut hingga minggu ke-4, 6 dan 8 dengan ditemukannya antigen *Bone Morphogenetic Protein-2* (BMP-2) menggunakan teknologi immunohistokimia. Kondisi tersebut menggambarkan bahwa BMP -2 terekspresi pada akhir fase radang dan terus bekerja sampai semua jaringan tulang sudah tersambung dengan baik (Purnomo dan Adji, 2012). Penelitian Ferdiansyah (2010) menunjukkan bahwa BHA dapat berfungsi sebagai scaffold dari sel punca mesenkimal yang menghasilkan regenerasi defek tulang pada femur kelinci dalam waktu 8 minggu. BHA dapat menggantikan HA manusia, dimana ketersediaan HA manusia sangat kurang karena donor tulang manusia sangat terbatas (Agata, 2007).

Penelitian pendahuluan yang belum terpublikasi, Abidin (2018) menunjukkan bahwa pasca implantasi DFDBBX pada defek mandibula kelinci menginduksi proses osteogenik lebih tinggi dibandingkan pasca implantasi BBHAX pada pengamatan minggu ke-2, sedangkan pada minggu ke-4 menunjukkan osteogenik yang sama dengan pasca implantasi BBHAX. Pada penelitian pendahuluan oleh Kamadjaja et al (2018), FDBBX digunakan dalam penelitian karena memiliki kandungan mineral dan protein tulang. Dalam protein tulang terdapat BMPs yang dapat menginduksi sel mesenkimal untuk berproliferasi dan berdiferensiasi membentuk osteoblas yang dibutuhkan dalam formasi tulang.

Potensi osteoinduksi dalam proses tandur tulang dapat dievaluasi dengan *bone marker* yaitu *osteocalcin* dan *alkaline phosphatase*. *Osteocalcin* adalah protein yang disintesis oleh osteoblas yang mengikat hidroksiapatit dalam matriks tulang. *Alkaline phosphatase* berperan dalam proses mineralisasi tulang yaitu menyiapkan suasana alkalis (basa) pada jaringan osteoid yang terbentuk, supaya kalsium dapat mudah terdeposit pada jaringan tersebut. Terdapat hubungan antara aktivitas osteoblas dengan konsentrasi *alkaline phosphatase* di dalam plasma. Pemeriksaan *osteocalcin* dan *alkaline phosphatase* sering dipakai sebagai *biomarker* awal pada pembentukan tulang dan untuk menilai efektivitas suatu bahan. Hasil pemeriksaan *osteocalcin* dan *alkaline phosphatase* cukup akurat dan stabil dalam menilai proses pembentukan tulang (Blackwell, 2009).

Penelitian ini memberikan perlakuan pada defek di daerah ramus mandibula kelinci didasarkan oleh tulang mandibular, tulang wajah dan tulang kalvaria kelinci merupakan jenis tulang intramembranosa yang dalam pertumbuhan dan proses penyembuhannya melalui ossifikasi langsung dari sel-sel mesenkimal (Marx, 2007). Osifikasi mandibular terjadi pada membrane yang menutupi permukaan luar *Meckel's cartilage* dan setiap bagian tulang dibentuk dari satu pusat, pada regio bifurkasi cabang nervus mentalis dan nervus insisivus pada minggu ke-6 kehidupan embrio. Osifikasi tumbuh ke arah media di bawah nervus insisivus dan melebar ke atas antara *Meckel's cartilage* dan nervus tersebut. Ramus mandibula berkembang dari pertumbuhan osifikasi ke arah posterior oleh mesenkim arkus brankial pertama melebar menjauhi *Meckel's cartilage* yang dibatasi oleh foramen mandibularis (Amano *et al.*, 2010)

FDBBX mengandung mineral, sementara DFDBBX tidak mengandung mineral (Eduardo, 2006). Hal tersebut menjadi latar belakang untuk dilakukan suatu penelitian tentang FDBBX yang mengandung mineral apabila dibandingkan dengan DFDBBX yang tidak mengandung mineral dikombinasikan dengan BHA yang dapat berdiferensiasi membentuk matriks ekstraseluler. Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan efektivitas antara penggunaan bahan FDBBX dengan kombinasi DFDBBX - BHA sebagai bahan *bone graft* yang dilihat melalui ekspresi *osteocalcin* dan *alkaline phosphatase* pada defek tulang mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*).

## **1. 2. Rumusan Masalah**

Apakah ekspresi *osteocalcin* dan *alkaline phosphatase* pasca aplikasi kombinasi DFDBBX – BHA lebih tinggi dibandingkan dengan FDBBX pada defek tulang mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*)?

## **1. 3. Tujuan Penelitian**

### **1. 3.1 Tujuan Umum**

Membandingkan ekspresi *osteocalcin* dan *alkaline phosphatase* pasca aplikasi kombinasi DFDBBX - BHA dengan FDBBX sebagai bahan tandur tulang pada defek tulang mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*).

### **1. 3.2 Tujuan Khusus**

1. Membandingkan ekspresi *osteocalcin* pasca aplikasi antara kombinasi DFDBBX - BHA dan FDBBX sebagai bahan *bone graft* pada defek tulang mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*)

2. Membandingkan ekspresi *alkaline phosphatase* pasca aplikasi antara kombinasi DFDBBX - BHA dan FDBBX sebagai bahan *bone graft* pada defek tulang mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*).
3. Membandingkan jumlah sel osteoblas pasca aplikasi antara kombinasi DFDBBX - BHA dan FDBBX sebagai bahan *bone graft* pada defek tulang mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*).

#### **1. 4. Manfaat Penelitian**

##### **1. 4.1 Teoritis**

Memberikan kontribusi keilmuan di bidang bedah mulut dan maksilofasial dalam pengetahuan penggunaan FDBX serta kombinasi DFDBBX-BHA sebagai bahan tandur tulang dalam mempengaruhi ekspresi osteocalcin dan alkaline phosphatase pada defek tulang mandibula kelinci.

##### **1. 4.2 Praktis**

Memberikan informasi tentang efektivitas penggunaan FDBBX dan kombinasi DFDBBX-BHA sebagai bahan tandur tulang sehingga dapat menjadi bahan pertimbangan untuk diaplikasikan secara klinis pada pasien di masa mendatang.