

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Salah satu masalah di bidang biomedis yang disebabkan oleh adanya trauma yang meningkat dalam bidang kedokteran gigi adalah adanya defek tulang. Hal ini juga bisa disebabkan oleh adanya beberapa faktor yaitu adanya infeksi, tumor, pembedahan, dan adanya kelainan konginetal (Fernandez *et al.* 2018, p. 1). Proses penyembuhan pada defek tulang melibatkan adanya interaksi antara sel osteoblas, osteoklas, dan osteosit serta berbagai faktor seperti hormon, nutrisi, *growth factor* dan sitokin inflamasi (Domazetovic 2017, p. 210). Pada proses penyembuhan tulang, jaringan tulang akan mengalami proses regenerasi dan didapatkan jaringan tulang yang baru. Bahan yang ideal untuk menggantikan jaringan tulang yang baru harus memenuhi syarat seperti adanya sifat biokompatibel, *bioresorbable*, osteokonduktif, osteoinduktif, secara struktural mirip seperti tulang, tahan secara mekanis, mudah digunakan, aman, dan biaya yang relatif murah (Fernandez *et al.* 2018, p. 2).

Proses penyembuhan tulang dapat dipercepat melalui suatu material yaitu *bone graft*. Penggunaan material *bone graft* menjadi pilihan utama dalam mempercepat proses penyembuhan tulang melalui adanya proses osteogenesis, osteoinduksi dan osteokonduksi. Material yang digunakan dalam *bone graft* dibagi menjadi beberapa macam yaitu *autograft*, *allograft*, serta *xenograft* dengan kelebihan dan kekurangan masing-masing (Oryan *et al.* 2014, p. 1). Penelitian ini menggunakan *xenograft* yaitu *graft* yang didapatkan pada spesies yang berbeda. Keuntungan penggunaan

xenograft adalah dapat diperoleh dengan mudah, harga yang relatif terjangkau, dan waktu prosedur bedah yang relatif cepat (Seyler *et al.* 2017, p. 374; Oryan, Alidadi & Moshiri 2013, p. 2).

Hidroksiapatit (HA) merupakan salah satu *xenograft* yang berasal dari *bovine bone* dan merupakan material inorganik dengan rumus $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ yang akhirnya ini banyak diteliti dalam bidang biomedis karena memiliki komposisi mineral yang hampir sama dengan tulang dan gigi. Hidroksiapatit memiliki keuntungan dari segi biologisnya yaitu adanya sifat biokompatibilitas, bioafinitas, bioaktivitas, osteokonduksi, osteointegrasi dan osteoinduksi. Material ini hanya mengandung kalsium dan fosfat sehingga tidak terdapat toksisitas lokal maupun sistemik (Kattimani, Kondaka & Lingamaneni 2016, p. 10). Oleh karena itu, material ini banyak digunakan sebagai bahan implan dalam kedokteran gigi, bedah maksilofasial, dan bedah ortopedi untuk memperbaiki defek tulang (Ratnayake, Mucalo & Dias 2016, p. 6).

Proses penyembuhan tulang bisa terjadi optimal ketika terjadi keseimbangan antara pembentukan tulang dan resorpsi tulang oleh sel osteoblas, osteoklas dan osteosit (Silva *et al.* 2015, p. 1). Fase yang pertama terjadi pada proses penyembuhan tulang adalah adanya fase inflamasi yang mengakibatkan sel monosit berdiferensiasi menjadi sel osteoklas yang berperan dalam proses resorpsi tulang (Baht, Vi & Alman 2018, p. 141). Penggunaan *xenograft* pada penelitian ini memiliki kekurangan yaitu dapat mengakibatkan reaksi inflamasi yang intens. Untuk menekan adanya suatu inflamasi supaya tidak menjadi inflamasi kronis, maka diperlukan suatu bahan yang akan dikombinasikan dengan HA pada *graft* tulang sehingga akan mempercepat proses *bone healing*.

Salah satu bahan ekstrak herbal yang dapat digunakan untuk mempercepat proses *bone healing* adalah *ellagic acid* (EA). EA merupakan suatu senyawa polifenol alami yang ditemukan dalam kacang-kacangan, ekstrak tanaman dalam bentuk ellagitanin dan ditemukan paling banyak pada buah delima dan buah anggur (García & Zazueta 2015, p. 85; obaidine & Mirsane 2017, p. 226). EA mengandung senyawa fenol yang telah dianggap sebagai senyawa bioaktif paling penting yang bertanggung jawab dalam kesehatan tulang. Penelitian ini menggunakan EA yang berasal dari ekstrak buah delima yang memiliki banyak keuntungan karena adanya sifat anti-inflamasi, aktivitas antioksidannya yang efektif, penangkal radikal bebas, antiapoptosis, antivirus, dan kemopreventif. EA memiliki kemampuan untuk menurunkan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , IL-6, menghambat aktivasi Nf-k β dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi yaitu IL-10 dan IL-4 serta produksi kolagen, sel fibroblas, dan memicu sintesis protein (Al-Obaidi *et al.* 2014, p.2; Asgary, Javanmard & Zarfeshany 2014, p. 6; Chatterjee *et al.* 2012, p. 572).

Suatu proses osteogenesis sangat erat kaitannya dengan adanya proses angiogenesis dalam homeostasis tulang. Adanya angiogenesis berperan penting dalam suplai nutrisi, oksigen, dan mineral yang penting dalam proses osteogenesis serta menginduksi migrasi sel punca mesenkim ke lokasi defek tulang (Grosso *et al.* 2017, p. 3). Marker seluler yang dapat diamati pada proses osteogenesis dan merupakan faktor angiogenesis yang kuat adalah *Fibroblast Growth Factor-2* (FGF-2) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).

Fibroblast Growth Factor-2 merupakan salah satu anggota dari FGF *family* yang memiliki efek pleiotropik pada perkembangan organ secara *in vivo* dan *in*

vitro. FGF-2 diproduksi oleh berbagai sel termasuk sel fibroblas, sel endotel dan sel osteoblas dan disimpan dalam matriks ekstraseluler. FGF-2 merupakan faktor mitogenik yang kuat untuk berbagai jenis sel termasuk sel fibroblas dan sel osteoblas. FGF-2 menginduksi adanya proses angiogenesis melalui faktor autokrin dan parakrin yang merangsang proliferasi sel endotel, migrasi, dan ekspresi protease, *growth factor*, dan integrin yang terlibat dalam proses angiogenesis yang penting dalam fase proliferasi pada mekanisme perbaikan pada tulang (Fei *et al.* 2011, p. 40575; Chim, *et al.* 2013, p.5). Ekspresi beberapa *growth factor* seperti FGF, PDGF, TGF- β , dan BMP telah menunjukkan stimulasi terhadap penyembuhan tulang, sedangkan peran VEGF dapat membantu meningkatkan ekspresi BMP-2 dan diferensiasi osteoblas sehingga proses penyembuhan tulang dapat berlangsung dengan cepat (Yang *et al.* 2012, p. 66).

Penelitian terdahulu dengan pemberian hidroksi apatit dan *ellagic acid* dengan perbandingan HA 97% dan EA 3% menunjukkan peningkatan ekspresi *osteocalcin* (OSC), osteoprotegrin (OPG) dan jumlah osteoblas serta penurunan ekspresi dari osteoklast dan *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa β Ligand* (RANKL) pada proses penyembuhan defek tulang tikus *strain* Wistar jantan pada hari ke-7 dan ke-14 (Wardhana *et al.* 2020, p. 1-6). Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan penelitian mengenai pemberian kombinasi hidroksiapatit dan *ellagic acid* terhadap ekspresi *fibroblast growth factor-2* dan *vascular endothelial growth factor* yang merupakan salah satu biomarker penting untuk proses angiogenesis dan osteogenesis. Penelitian dilakukan pada hari ke-7 dan ke-14 karena pada hari tersebut *bone marker* pada proses *bone healing* sudah dapat diamati.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian kombinasi *ellagic acid* dan hidroksiapatit pada defek tulang tikus Wistar dapat meningkatkan ekspresi *Fibroblast Growth Factor-2* dan *Vascular Endothelial Growth Factor* pada proses regenerasi tulang dalam rentang waktu 7 dan 14 hari?

1.3. Tujuan Penelitian

Menganalisis pemberian kombinasi *ellagic acid* dan hidroksiapatit pada defek tulang tikus *strain* Wistar terhadap ekspresi *Fibroblast Growth Factor-2* dan *Vascular Endothelial Growth Factor* pada proses regenerasi tulang dalam rentang waktu 7 dan 14 hari.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis yaitu penelitian ini diharapkan dapat menjadi suatu informasi atau acuan referensi ilmiah mengenai *Fibroblast Growth Factor-2* dan *Vascular Endothelial Growth Factor* sebagai marker seluler pada proses regenerasi tulang pada defek tulang tikus *strain* Wistar dengan aplikasi kombinasi EA dan HA.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai pengembangan lebih lanjut di bidang biomaterial sebagai penanganan masalah kerusakan tulang.