

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Defek tulang merupakan salah satu permasalahan yang dapat terjadi dalam bidang kedokteran gigi. Defek tulang terjadi karena adanya kerusakan tulang, beberapa kejadian yang menyebabkan kerusakan tulang yaitu trauma, gangguan kongenital, periodontitis, dan tumor. Defek tulang umumnya dapat terjadi dalam berbagai situasi klinis, misalnya seperti fraktur dengan kehilangan tulang, trauma karena energi tinggi, infeksi yang memerlukan *debridement* tulang, defek pada *alveolar ridge* setelah ekstraksi gigi, dan kondisi lainnya. Perawatan yang dapat dilakukan untuk memperbaiki defek tulang adalah *bone graft* (Schemitsch, 2017, p. 20; Maryani, Rochmah, Parmana, 2018, p. 89).

Bone graft terdiri dari 4 jenis, yaitu *allograft*, *autograft*, *alloplast*, dan *xenograft*. *Xenograft* merupakan salah satu jenis *bone graft* berasal dari donor berbeda spesies. *Xenografi* yang berasal dari tulang hewan memiliki struktur zat anorganik seperti kalsium dan fosfat yang sama seperti manusia. Penelitian yang dilakukan oleh Agustina *et al* (2018, p. 117-119) menunjukkan bahwa, *xenograft* dapat meningkatkan jumlah osteoblast dalam proses *bone remodeling*. Penelitian ini menggunakan *xenograft* yang berasal dari *bovine bone*.

Hidroksiapatit (HA) dengan rumus kimia $\text{Ca}(\text{PO}_4)(\text{OH})$ adalah suatu jaringan keras tubuh yang terdapat dalam tulang dan gigi. Hidroksiapatit merupakan senyawa bioaktif yang sangat kaya akan kalsium dan fosfat, sehingga mampu memperoleh respon biologi spesifik antara jaringan dan material (Vidyahayati, *et al.*, 2016, p. 158-159). Hidroksiapatit memiliki sifat biokompatibilitas yang sangat

baik. Hidroksiapatit juga dapat melakukan proses remineralisasi jaringan tulang yang telah hilang yang disebabkan oleh defek tanpa mengakibatkan adanya reaksi penolakan oleh tubuh (Pascawinata, *et al.*, 2013, p. 237). Hidroksiapatit yang berasal dari tulang hewan salah satunya adalah *xenograft*.

Terjadinya defek tulang akan menyebabkan trauma. Trauma menyebabkan reaksi inflamasi dan memicu terjadinya proses penyembuhan pada jaringan. Selain itu, pada sebuah studi komparatif didapatkan hasil bahwa *xenograft* yang berasal dari *bovine bone* menyebabkan reaksi inflamasi yang lebih intens dibandingkan dengan *autogenous bonegraft* (Silva RA, *et al.*, 2008, p. 141). Oleh sebab itu, untuk mengontrol inflamasi agar tidak menjadi kronis dan mempercepat proses penyembuhan tulang, maka perlu diberikan *ellagic acid* yang berfungsi sebagai anti-inflamasi. Penelitian ini menggunakan *ellagic acid* murni 98% yang berasal dari buah delima.

Ellagic acid (EA) adalah senyawa yang ditemukan di berbagai macam kacang-kacangan dan buah-buahan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa EA mampu memodulasi sitokin pro-inflamasi dan produksi anti-inflamasi. EA secara signifikan mengurangi sitokin pro-inflamasi dan *growth factor* seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α serta meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-4 dan IL-10 (Allam, *et al.*, 2016, p. 350).

Penelitian yang dilakukan oleh Al-Obaidi *et al* tahun 2014, menunjukkan bahwa EA dapat mempercepat proses penyembuhan tulang pada tikus. Studi ini telah mengidentifikasi bahwa EA adalah senyawa alami yang efektif dalam mencegah *bone loss* karena peningkatan level ekspresi ALP dan FGF-2 (Al-Obaidi, *et al.*, 2014, pp. 5-6).

Fase yang terjadi dalam proses penyembuhan tulang pada umumnya sama dengan fase yang terjadi dalam proses penyembuhan luka. Fase inflamasi dan proliferasi berlangsung 1-3 minggu setelah terjadinya defek tulang. Sedangkan fase *remodeling* berlangsung hingga bulanan sampai tahunan (Hardhani, *et al.*, 2014, p. 344). Proses penyembuhan tulang dimulai dari fase inflamasi dan terjadi pembentukan bekuan darah dan hematoma. Fase inflamasi terjadi setelah terjadinya trauma dan berlangsung hingga 72 jam. Pada tingkat seluler, prostaglandin akan menstimulasi neutrofil, makrofag, fagosit, serta fibroblas untuk menginfiltrasi daerah yang mengalami defek atau trauma. Sel-sel tersebut dibantu oleh osteoklas akan membersihkan dan meresorpsi jaringan nekrotik. Infiltrasi dari sel-sel yang berperan akan membentuk jaringan granulasi, meningkatkan vaskularisasi serta migrasi sel-sel mesenkimal ke area yang mengalami trauma untuk mendapatkan suplai oksigen dan nutrisi dengan baik (Ardhyanto, 2011, pp. 119-120). Siklus *remodeling* tulang terdiri dari 5 tahap, yaitu aktivasi, resorpsi, reversal, formasi dan mineralisasi (Katsimbri, P., 2017, p. 3).

Alkaline phosphatase (ALP) merupakan suatu enzim yang melekat pada membran luar dari osteoblast yang sebagian besar beredar dalam sirkulasi. Selain pada tulang, ALP juga banyak ditemukan di hati dan organ lainnya. *Alkaline phosphatase* yang terdapat di tulang merupakan regulator utama dalam mineralisasi tulang. *Alkaline phosphatase* dianggap sebagai *biomarker* yang penting untuk proses pembentukan tulang (Szulc & Bauer, 2013, p. 1574).

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 osteoblast serta penurunan ekspresi dari

osteoklast dan *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa β Ligand* (RANKL) pada proses penyembuhan defek tulang tikus *strain* Wistar pada observasi hari ke-7 dan ke-14 (Wardhana, *et al.*, 2020, pp. 3-4). Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian mengenai pemberian kombinasi hidroksiapatit dan *ellagic acid* terhadap ekspresi *alkaline phosphatase* yang merupakan salah satu *biomarker* penting untuk proses pembentukan tulang. Pemeriksaan ekspresi ALP dilakukan pada hari ke-7 dan ke-14 karena pada hari tersebut *bone marker* penyembuhan tulang sudah dapat diamati.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian kombinasi *Ellagic acid* dan hidroksiapatit pada defek tulang tikus *strain* Wistar dapat meningkatkan ekspresi *Alkaline Phosphatase*?

1.3. Tujuan Penelitian

Menganalisis pemberian kombinasi *ellagic acid* dan hidroksiapatit pada defek tulang tikus *strain* Wistar terhadap ekspresi *alkaline phosphatase*.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi suatu informasi atau acuan referensi ilmiah dalam bidang kedokteran gigi mengenai pemberian kombinasi *Ellagic Acid* dengan hidroksiapatit pada defek tulang terhadap ekspresi *Alkaline Phosphatase*.