

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Tulang mandibula merupakan komponen dinamis terpenting regio oral dan kraniofasial (Çelik, 2018). Tulang mandibula dapat mengalami kerusakan hingga menimbulkan defek tulang yang besar (*critical size defect*) akibat trauma, keadaan patologis (penyakit periodontal, kista, tumor, osteomyelitis, dan infeksi), dan penyakit kongenital (Shah *et al.*, 2016; Ebrahimi, 2017). Pada defek kecil tulang dapat sembuh spontan tanpa adanya intervensi, namun apabila kerusakannya besar maka sel pembentuk tulang yang ada tidak cukup untuk mengkompensasi resorpsi tulang sehingga defek tidak akan sembuh seumur hidup bila tidak ada intervensi. Kualitas dan jumlah tulang yang ada mempengaruhi pemasangan implant atau perawatan prostodontik untuk memperbaiki estetik dan fungsional (Ebrahimi, 2017; Mahyudin, 2018). Prosedur *Guided Bone Regeneration* (GBR), yaitu pemberian membran *barrier* yang diletakkan di antara defek tulang dan jaringan lunak dapat dijadikan sebagai langkah rekonstruksi *critical size defect* tulang mandibula (Kamadjaja *et al.*, 2017; Subagio *et al.*, 2018).

Pada prosedur GBR, pemberian membran *barrier* berfungsi melindungi proses penyembuhan luka tulang di dalam defek, meningkatkan osteogenesis dengan mencegah migrasi sel non-osteogenik (sel epitel dan jaringan ikat), angiogenesis, menjaga keseimbangan *clot* dan sel pembentuk tulang, akumulasi faktor pertumbuhan, menjaga stabilisasi *bone graft* akibat tekanan, penutupan luka primer, mencegah kontaminasi dengan saliva dan mempertahankan ruang

untuk pertumbuhan tulang (Liu and Kerns, 2014; Lee *et al.*, 2017; Urban and Monje, 2019). Membran *barrier* tersebut juga dapat melindungi proses penyembuhan tulang terhadap infiltrasi fibroblas yang mampu menginduksi pembentukan jaringan fibrous pada defek (Subagio *et al.*, 2018). Penggunaan membran *barrier* dapat dikombinasikan dengan *bone graft* yang diharapkan untuk meningkatkan osteokonduksi dan densitas tulang (Liu and Kerns, 2014). *Bone graft* merupakan material pengganti tulang untuk memfasilitasi pembentukan tulang dan mendukung penyembuhan defek dengan menstimulasi osteoblas mensekresi kolagen hingga terbentuk matriks tulang baru yang nantinya akan terkalsifikasi pada saat fase remodeling (Ardhiyanto *et al.*, 2012; Kumar *et al.*, 2013). Pada membran *resorbable* yang cenderung bersifat tidak kaku, kombinasi pemberian *bone graft* dapat mencegah membran *collaps* dan untuk menjaga ruang defek (Liu and Kerns, 2014; Elgali *et al.*, 2017).

Material *bone graft* dapat berasal dari manusia (*autogenous*, *isograft* dan *allograft*), spesies lain seperti *bovine*, *porcine*, *equine*, *coralline*, dan *algae* (*xenograft*) atau bahan sintesis (*alloplast*) (Titsinides *et al.*, 2019). Jenis *bone graft* yang banyak digunakan dalam rekonstruksi tulang di bidang ortopedi dan bedah mulut yaitu, dengan bahan hidroksiapatit (HA) karena merupakan komponen utama penyusun tulang dan gigi, mengandung faktor pertumbuhan, bersifat anti-infeksi dan mikrostrukturnya menyerupai tulang manusia (*biomimetic*). Regenerasi tulang pada prosedur GBR dan *bone grafting* dapat dicapai melalui mekanisme yang berbeda, antara lain osteoinduksi, osteokonduksi, dan osteogenesis (Ardhiyanto, 2011; Titsinides *et al.*, 2019).

Membran GBR dapat bersifat *resorbable* seperti *polytetrafluoroethylene* (PTFE) dan *non-resorbable* seperti membran kolagen. Berdasarkan materialnya membran GBR dapat berasal dari bahan sintetis seperti *Poly-Lactic Acid* (PLA) dan *Poly-Glycolic Acid* (PGA) atau bahan alami seperti *bovine* atau *porcine* (Dimitriou *et al.*, 2012). Salah satu membran kolagen GBR yang sudah banyak digunakan adalah *Bovine pericardium collagen membrane* (BPCM) (Kamadajaja *et al.*, 2017; Subagio *et al.*, 2018). Aplikasi *bovine pericardium* (BP) sudah banyak digunakan pada kasus operasi jantung karena BP banyak mengandung serabut kolagen dan elastin, membran terbukti efisien sebagai GBR (Gupta and Gupta, 2014). Prosedur pembuatan membran *bioabsorbable* dan *biodegradable* membutuhkan teknologi dan biaya yang mahal, sehingga diperlukan alternatif membran kolagen GBR lainnya yang memenuhi kriteria dengan harga terjangkau oleh masyarakat Indonesia.

Dentin dan tulang manusia serta dentin *bovine* diketahui memiliki persamaan komposisi kimia yang sangat tinggi, yaitu 70% hidroksiapatit, 20% matriks organik terutama kolagen tipe 1, dan 10% air. Dentin dikatakan sebagai jaringan konektif termineralisasi dengan matriks organik kolagen yang mengandung *bone morphogenetic proteins* (BMP) dan faktor pertumbuhan seperti *transforming growth factor-beta 1* (TGF- $\beta$ 1), *fibroblast growth factor -2* (FGF-2), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *insulin like growth factor-1* (IGF-1), dan IGF-2, meskipun jumlahnya lebih rendah daripada tulang (Um, 2017; Sari *et al.*, 2018; Gao *et al.*, 2019). Berdasarkan hal ini peneliti mempertimbangkan dentin *bovine* sebagai material alternatif untuk regenerasi tulang dalam bentuk *Demineralized Dentin Material Membrane* (DDMM).

Fibroblas merupakan komponen jaringan konektif yang berasal dari *mesenchymal stem cell* (MSC) yang ditemukan sedikit pada tulang karena produsen utama kolagen tipe 1, yaitu osteoblas (Marini, 2015). Fibroblas dapat menyebabkan terbentuknya jaringan fibrous pada *critical size defect* yang dapat mempengaruhi sifat mekanik tulang (Coulibaly *et al.*, 2010). Kumpulan serabut kolagen yang dihasilkan osteoblas dan osteosit akan membentuk *woven bone*, kemudian pada fase remodeling digantikan oleh *lamellar bone* (tulang kortikal atau trabekula) (Mahyudin, 2018; Baron, 2019). Pada penyembuhan tulang melalui osifikasi intramembran, sintesis kolagen oleh osteoblas mulai ditemukan hari ke-7 dan puncaknya hari ke-14, lalu jumlahnya turun pada hari ke-21 karena adanya pengeluaran *matrix metalloproteinase* (MMPs) kolagenase oleh osteoklas yang dapat mendegradasi matriks kolagen dan menandakan mulai terjadi fase remodeling (Kurzepa *et al.*, 2014; Vieira *et al.*, 2015; Vidyahayati *et al.*, 2016). Pada osifikasi endokondral, sintesis kolagen menandakan dimulainya pembentukan kalus kartilago. Osteoklas akan meresorpsi kalus halus, lalu sel osteoblas yang memproduksi osteoid membentuk *woven bone* yang mengandung kolagen tipe 1 dan beberapa osteoblas akan terjebak dalam matriks tulang termineralisasi membentuk osteosit (Mahyudin, 2018; Sa'diyah *et al.*, 2020). Keseimbangan resorpsi dan formasi tulang secara simultan yang diperankan oleh fibroblas, osteoklas, dan kolagen penting untuk penyembuhan defek tulang.

Dari latar belakang diatas diperlukan penelitian untuk mengetahui apakah implantasi DDMM sebagai GBR pada *critical size defect* tulang mandibula tikus *Rattus norvegicus* dapat menyebabkan keseimbangan resorpsi dan formasi tulang

yang diperankan oleh fibroblas, osteoklas, dan kolagen sehingga mampu mempercepat proses penyembuhan defek tulang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana keseimbangan resorpsi dan formasi tulang pasca implantasi *Demineralized Dentine Material Membrane* sebagai *Guided Bone Regeneration* pada *critical size defect* tulang mandibula tikus *Rattus norvegicus*?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui keseimbangan resorpsi dan formasi tulang pasca implantasi *Demineralized Dentine Material Membrane* sebagai *Guided Bone Regeneration* pada *critical size defect* tulang mandibula tikus *Rattus norvegicus*.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Untuk mengetahui perubahan jumlah sel fibroblas pada hari ke-7, 14, dan 21 pasca implantasi *Demineralized Dentine Material Membrane* sebagai *Guided Bone Regeneration* pada *critical size defect* tulang mandibula tikus *Rattus norvegicus*.
- b. Untuk mengetahui perubahan jumlah sel osteoklas pada hari ke-7, 14, dan 21 pasca implantasi *Demineralized Dentine Material Membrane* sebagai *Guided Bone Regeneration* pada *critical size defect* tulang mandibula tikus *Rattus norvegicus*.

- c. Untuk mengetahui perubahan kepadatan kolagen pada hari ke-7, 14, dan 21 pasca implantasi *Demineralized Dentine Material Membrane* sebagai *Guided Bone Regeneration* pada *critical size defect* tulang mandibula tikus *Rattus norvegicus*.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Manfaat teoritis penelitian ini, yaitu memberikan informasi tentang keseimbangan resorpsi dan formasi tulang pasca implantasi *Demineralized Dentin Material Membran* (DDMM) sebagai *Guided Bone Regeneration* (GBR) pada *critical size defect* tulang mandibula.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Manfaat praktis penelitian ini, yaitu untuk mendukung dan membuktikan tentang potensi osteogenesis aplikasi *Demineralized Dentin Material Membrane* (DDMM) sebagai membran *barrier* pada prosedur *Guided Bone Regeneration* (GBR).