

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karies gigi menyebabkan perubahan degeneratif pada struktur gigi. Bakteri dengan produk metaboliknya akan merusak jaringan gigi yang melibatkan enamel, dentin, dan pulpa. Mikroorganisme yang berasal dari luar dapat masuk hingga ke dalam jaringan pulpa jika jaringan keras gigi rusak akibat proses demineralisasi (Cohen *et al.*, 2011).

Patogen yang masuk ke dalam kompleks dentin pulpa, merangsang sel odontoblast mengeluarkan kemokin untuk merangsang sel imun (sel dendritik dan makrofag) ke daerah jejas. Sel odontoblast adalah sel postmitotik terdiferensiasi yang terletak pada pertemuan kompleks dentin pulpa yang memiliki fungsi regulasi migrasi sel dan aktivitas dentinogenesis. Proses dentinogenesis dibagi menjadi tiga, yaitu primer, sekunder dan tersier. Dentinogenesis primer adalah pembentukan dentin oleh odontoblast selama perkembangan gigi dan sebelum pembentukan akar selesai. Setelah itu, terjadi pembentukan dentin sekunder secara fisiologis dan berkelanjutan pada kecepatan yang jauh lebih rendah daripada dentin primer. Dentin primer dan sekunder berbentuk tubulus dentin yang rapat. Kompleks dentin pulpa memiliki potensial regeneratif sehingga dapat membentuk dentin tersier. Respon sel odontoblast terhadap jejas yang ringan seperti karies tahap awal dan atrisi adalah dengan meningkatkan aktivitas sekresi untuk membentuk matriks dentin reaksioner. Di sisi lain, trauma dengan intensitas lebih besar dapat menyebabkan kematian sel

odontoblast dan memicu terbentuknya dentin reparatif. Proses pembentukan dentin reparatif dimulai dengan migrasi, proliferasi, dan diferensiasi *stem/progenitor cell* dan sel fibroblas menjadi *odontoblast-like cell* (Goldberg *et al.*, 2008).

Dalam kedokteran gigi, dikenal perawatan *pulp capping* dengan bahan biokompatibel yang dapat menutup pulpa dari penetrasi bakteri, mendorong pulpa menginisiasi pembentukan dentin tersier, dan mempertahankan jaringan pulpa yang sehat. Berbagai macam bahan telah dianjurkan sebagai bahan *vital pulp therapy* (VPT), diantaranya adalah mineral trioxide aggregate (MTA) dan kalsium hidroksida ($\text{Ca}(\text{OH})_2$). Penggunaan $\text{Ca}(\text{OH})_2$ sebagai bahan untuk VPT sudah menjadi *gold standard* dan sudah diperkenalkan ke dunia kedokteran gigi oleh Hermann sejak tahun 1920-an. Ketika berkontak dengan cairan, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ akan berdisosiasi menghasilkan ion kalsium dan ion hidroksil yang memiliki aktivitas antimikrobal, menciptakan suasana basa yang dapat meningkatkan aktivitas mineralisasi dan menginduksi pembentukan *dentinal bridge*. (Mohammadi & Dummer, 2011)

Pembentukan jembatan dentin pada pengaplikasian $\text{Ca}(\text{OH})_2$ terjadi pada pertemuan $\text{Ca}(\text{OH})_2$ dengan jaringan vital yang terinflamasi. Jaringan nekrosis terbentuk akibat pH bahan yang terlalu tinggi, sehingga menyebabkan terbentuknya *tunnel defect* pada pembentukan jembatan dentin. *Tunnel defect* yang terbentuk akan memudahkan masuknya invasi bakteri (Mohammadi & Dummer, 2011). Selain itu, kalsium hidroksida memiliki kelarutan yang tinggi terhadap air. Kekurangan dari bahan kalsium hidroksida ini menyebabkan banyak peneliti mencari bahan alternatif, salah satunya adalah bahan yang berasal dari alam.

Kerang darah (*Anadara Granosa*) adalah salah satu jenis kerang yang berpotensi dan bernilai ekonomis tinggi sebagai sumber protein dan mineral untuk memenuhi kebutuhan pangan manusia. Produksi kerang darah (*Anadara Granosa*) di Indonesia pada tahun 2011 menurut kementerian kelautan dan perikanan mencapai 34.482 ton. Melihat besarnya jumlah cangkang kerang yang dihasilkan, maka diperlukan upaya untuk memanfaatkannya dengan optimal, sebab kerap kali cangkang kerang darah hanya dimanfaatkan sebagai hiasan. Cangkang kerang darah mengandung 98% kalsium karbonat (CaCO_3) dalam bentuk aragonite polymorphs. CaCO_3 bersifat stabil dan tidak mudah larut, memiliki pH 8-9 sehingga meminimalisir terjadinya kerusakan jaringan pulpa karena pH yang terlalu tinggi (Al Omari *et al*, 2016). Karakteristik unik ini membuat cangkang kerang darah biokompatibel dan berpotensi untuk dikembangkan dalam bidang medis, farmasi, kosmetik, dan industri cat (Kamba *et al.*, 2012).

Cangkang kerang merupakan sumber kalsium tinggi yang dapat digunakan sebagai sintesis hidroksiapatit dan memiliki biokompatibilitas yang baik untuk digunakan sebagai bahan biomaterial seperti bahan pembentukan tulang (*bone repair*). Kalsium adalah salah satu *second messenger* yang memediasi respon seluler untuk berbagai macam stimuli seperti proliferasi, pergerakan, sekresi dan neurotransmisi sel. Bahan ini efektif dalam mempercepat proses penyembuhan tulang alveolar setelah pencabutan gigi (Sari & Kurniawan, 2019). Selain itu, cangkang kerang darah mengandung ion karbonat yang merupakan bahan dasar pembentukan komponen bioaktif karbonat apatit. Karbonat apatit adalah bahan biokompatibel yang

memiliki kemampuan menginduksi osteogenesis dan diteliti secara luas sebagai material pengganti tulang (Zakaria *et al.*, 2017). Kemiripan struktur tulang dan gigi dalam komposisi organik dan inorganik dapat menjadikan cangkang kerang darah sebagai alternatif bahan untuk menginduksi proses pembentukan dentin reparatif.

Pada pulpa yang terbuka akibat jejas terjadi mekanisme pertahanan imun oleh sel pulpa gigi. Saat inflamasi, terjadi reaksi pertahanan awal oleh sel imun yang ada di dalam pulpa, diantaranya adalah sel T, makrofag, dan *class II antigen-expressing cell*. Makrofag mempunyai kemampuan fagositosis dan mampu memproduksi enzim microbicidal, beberapa sitokin seperti IL-1, IL-6, dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), serta faktor pertumbuhan yang merangsang perbaikan pulpa. Faktor pertumbuhan selama proses inflamasi kronik berperan dalam peningkatan angiogenesis dan stimulasi sintesis kolagen. *Transforming growth factor beta* (TGF- β) sebagai faktor pertumbuhan berperan dalam merangsang pembentukan kolagen, fibronectin, dan proteoglikan, serta menghambat degradasi kolagen dengan menurunkan aktivitas *Matrix Metalloproteinase* (MMP) (Hargreaves *et al.*, 2012). MMP adalah kelompok enzim yang bertanggung jawab dalam degradasi substrat periseluler. Kelompok enzim ini terbagi dalam kelompok besar yaitu kolagenase, gelatinase, stromelisin, matrilisin, *membrane-type* MMP (MT-MMP), dan MMP lainnya. Kolagenase terdiri dari MMP-1 (kolagenase-1), MMP-8 (kolagenase-2), dan MMP-13 (kolagenase-3). Gelatinase (kolagenase tipe IV) terdiri dari MMP-2 (gelatinase A) dan MMP-9 (gelatinase B) (Jain & Bahuguna, 2015). Secara spesifik, MMP-1 berperan dalam degradasi kolagen dan komponen matriks ekstraseluler yang

lain pada tahap *remodelling* jaringan. MMP juga dihasilkan oleh odontoblas, fibroblas, dan makrofag, pengaturan sintesis dan sekresinya diatur oleh pelepasan sitokin. (Kumar *et al.*, 2015). Penelitian oleh Nugroho *et al.* pada tahun 2020, ekspresi MMP-1 mencapai puncaknya ada hari ke-3, dan menurun pada hari ke-7, mengindikasikan adanya inflamasi karena perforasi pulpa. Setelah aplikasi $\text{Ca}(\text{OH})_2$, ekspresi MMP-1 pada hari ke-14 sedikit meningkat karena adanya inflamasi kronis akibat nekrosis jaringan yang berkontak dengan bahan $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Nekrosis jaringan akan dianggap sebagai lesi oleh tubuh sehingga signal inflamasi diproduksi.

Pada fase penyembuhan, sel pulpa berproliferasi dan bermigrasi serta membentuk kolagen baru yang berkontak dengan daerah nekrotik. Selanjutnya terjadi endapan garam pada daerah nekrotik dan pada matriks kolagen yang baru. Pembentukan dentin reparatif dimulai, lapisan *odontoblast-like cell* terbentuk bersama dengan kalsifikasi superfisial dan matriks tubular yang termineralisasi (Tziafas, D., 2004). Penurunan aktivitas MMP dan peningkatan sintesis kolagen tipe 1 yang diinduksi oleh $\text{TGF-}\beta$ kemudian akan termineralisasi dan membentuk rangkaian sampai menutup daerah perforasi. Kolagen tipe 1 merupakan matriks dentin ekstraselular spesifik yang dihasilkan pada awal pembentukan dentin reparatif. Kolagen tipe 1 dianggap sebagai marker awal proses pembentukan dentin reparatif (He & George, 2004). Sintesis kolagen dimulai pada hari ke-3, meningkat setelah hari ke-7, dan beberapa minggu kemudian sintesis kolagen akan berhenti (Nugroho *et al.* 2020). Penelitian oleh Kunarti, S., 2008, menunjukkan bahwa sintesis kolagen

mencapai puncaknya pada hari ke-14. Sintesis kolagen setelah hari ke-14 menunjukkan peningkatan yang tidak signifikan.

Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh aplikasi kalsium karbonat dari cangkang kerang darah (*Anadara Granosa*) terhadap ekspresi MMP-1 dan kolagen tipe 1 pada sel pulpa tikus pada hari ke 3,7, dan 14.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah aplikasi cangkang kerang darah dapat meningkatkan ekspresi kolagen tipe 1 dan menurunkan ekspresi MMP-1 pada sel pulpa gigi tikus di hari ke 3, 7, dan 14 pada pembentukan dentin reparatif?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk membuktikan pengaruh aplikasi CaCO_3 dari cangkang kerang darah (*Anadara Granosa*) terhadap ekspresi MMP-1 dan kolagen tipe 1 pada sel pulpa tikus di hari ke-3, 7, dan 14 pada pembentukan dentin reparatif.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menjelaskan penurunan ekspresi MMP-1 pada sel pulpa tikus setelah aplikasi CaCO_3 dari cangkang kerang darah (*Anadara Granosa*) di hari ke-3, 7, dan 14 pada pembentukan dentin reparatif.
2. Menjelaskan peningkatan ekspresi kolagen tipe 1 pada sel pulpa tikus setelah aplikasi CaCO_3 dari cangkang kerang darah (*Anadara Granosa*) di hari ke-3, 7, dan 14 pada pembentukan dentin reparatif.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan kontribusi keilmuan mengenai pengaruh CaCO_3 dari cangkang kerang darah (*Anadara Granosa*) terhadap proses pembentukan dentin reparatif melalui ekspresi MMP-1 dan kolagen tipe 1 pada sel pulpa tikus pada hari ke-3, 7, dan 14.

1.4.2 Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar upaya pengembangan kalsium karbonat dari cangkang kerang darah (*Anadara Granosa*) sebagai bahan alternatif penginduksi pembentukan dentin reparatif.