

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 menyatakan bahwa proporsi terbesar masalah gigi di Indonesia adalah gigi rusak/berlubang/sakit (45,3%). Prevalensi karies di Indonesia sebesar 88.8% dan cenderung tinggi melebihi 70% pada semua kelompok umur. (Kementerian Kesehatan RI, 2019). Pulpa pada gigi vital dapat terbuka karena tiga penyebab yang utama yaitu karies, trauma, dan mekanik (Mostafa, 2018).

Perawatan yang dapat dilakukan dengan menghilangkan sumber infeksi yaitu dengan mengambil jaringan karies dan meninggalkan jaringan yang sehat. Untuk karies gigi yang dalam, dapat memungkinkan terbukanya pulpa secara tidak sengaja oleh operator atau faktor iatrogenik (Ingle *et.al.*, 2008). Kasus iatrogenik merupakan istilah yang digunakan karena kesalahan perawatan yang dapat mengakibatkan kegagalan pada proses restorasi gigi, perawatan endodontik dan restorasi pasca perawatan endodontik. Kondisi ini dapat disebabkan karena kesalahan dalam menentukan diagnosis, tidak tepatnya seleksi kasus dalam penentuan jenis tumpatan maupun kasus tertentu serta prosedur perawatan yang dilakukan (Prasad *et.al.*, 2015).

Menurut Lorduy *et al.*, 2018, dari 630 pasien dengan pulpitis didapatkan 54.6% disebabkan oleh bakteri, 21,42% oleh karena trauma iatrogenik. Adanya trauma pada gigi dapat menyebabkan terganggunya integritas jaringan pulpa dengan jaringan sekitarnya. Untuk mengembalikan integritas jaringan maka tubuh merespon dengan terjadinya inflamasi lokal yang bertujuan untuk melindungi

tubuh dari infeksi dan susbtansi asing serta membuang jaringan (Yu dan Abbot, 2016).

Salah satu perawatan yang dapat dilakukan pada pulpa terbuka adalah perawatan *pulp capping*. Menurut Al-Hiyasat *et al* (2006) menunjukkan bahwa dari 204 gigi pulpitis yang mengalami perforasi, 90(44,1%) perforasi disebabkan trauma mekanis sedangkan 114 (55,9%) perforasi disebabkan karena karies. Kegagalan *pulp capping* dari 204 gigi tersebut mencapai 83 gigi (40,7%). *Pulp capping* merupakan perawatan yang bertujuan untuk mempertahankan vitalitas pulpa dengan menutup pulpa dari penetrasi bakteri dan menginisiasi pembentukan dentin reparative dan mempertahankan jaringan pulpa yang sehat. *Pulp capping* dapat dilakukan secara langsung ataupun tidak langsung. Perawatan ini dilakukan dengan menggunakan bahan biokompatibel pada jaringan pulpa dan mampu menginduksi pembentukan dari dentin reparatif (Solete, 2014).

Kalsium hidroksida merupakan bahan “*gold standart*” untuk *pulp capping* karena kemampuannya untuk menstimulasi sel pulpa untuk membentuk dentin reparatif, bahan ini melepaskan hydroxyl (OH) dan kalsium (Ca), bersifat antibakteri (Solete, 2014). pH kalsium hidroksida yang tinggi sehingga mengiritasi pulpa, yang mana merangsang terjadinya perbaikan melalui protein yaitu Bone Morphogenic Protein (BMP) dan Transforming Growth Factor-Beta One (TGF- β 1) Beberapa kekurangan dari bahan ini adalah kelarutan yang tinggi dalam cairan mulut sehingga dapat meghasilkan *sealing* biologis yang buruk, seiring waktu akan mengalami degradasi, pembentukan *tunnel defects* pada *dentinal bridge* dan ketahanan mekanis yang rendah sehingga dapat menyebabkan mikrofiltrasi, serta nekrosis pada permukaan jaringan pulpa karena pH 12.5 dan kegagalan perawatan. Hasil penelitian terdahulu menunjukan bahwa kegagalan

direct pulp capping dengan menggunakan Ca(OH)_2 adalah karena adanya *tunnel defect* pada dentin reparative yang terbentuk dari *odontoblast like cells* (82% dari 135 gigi) akan memberikan jalan bagi bakteri untuk berpenetrasi ke dalam pulpa (*bacterial microleakage* 50%) sehingga mengaktifkan sel – sel imun yang semakin memperparah proses inflamasi pulpa sedang hingga berat (68%). *Tunnel defect* yaitu dentin reparatif yang terbentuk tipis dengan ditandai adanya fibroblas dan kapiler (Muray *et al.*, 2006, Prawitasari *et al.*, 2018).

Mineral Trioxide Aggregate (MTA) merupakan alternatif bahan yang dapat digunakan dalam perawatan *pulp capping*. MTA memiliki tingkat keberhasilan lebih tinggi dan sedikit yang menimbulkan inflamasi pada pulpa dan dentinal bridge yang lebih bisa di prediksi (ketebalan yang bagus dan lebih padat) daripada kalsium hidroksida. Namun MTA memiliki beberapa kekurangan yaitu waktu setting yang lama dan dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan perubahan warna gigi (Brizuela C *et al.*, 2017).

Secara ideal bahan yang dapat digunakan untuk *pulp capping* memiliki biokompatibilitas dengan kemampuan untuk menghasilkan sel proliferasi dan diferensiasi untuk menginduksi growth faktor dan menghilangkan kondisi inflamasi (Chai *et al.*, 2019). Bahan *pulp capping* yang ideal harus dapat mempertahankan vitalitas gigi, membentuk reparative dentine, mempunyai sifat mekanik yang tepat, melekat pada dentin untuk mencegah mikroleakage dan tidak menyebabkan inflamasi maupun nekrosis (Danilovic *et al.*, 2007). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan bahan *pulp capping* yang semakin ideal. Dalam bidang kedokteran gigi perkembangan bahan dan alat yang digunakan sangat dinamis, dimana pada saat ini mengarah pada pengembangan bahan kedokteran yang berasal dari bahan alami. Hal ini bertujuan untuk mendapatkan

hasil yang optimal dengan meminimalkan efek samping yang dapat ditimbulkan.

Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) adalah suatu polifenol yang banyak terdapat pada tumbuhan teh (*Camellia sinensis*) terutama teh hijau, yang mempunyai sifat antioksidan yang baik dan berperan dalam memperpendek durasi inflamasi dengan cara menghambat produksi inducible nitric oxide synthase (iNOS) sehingga sel inflamasi pada area luka akan berkurang dan reaksi inflamasi akan berlangsung lebih singkat kemudian memulai fase proliferasi sehingga proses penyembuhan dan perbaikan jaringan akan terjadi lebih cepat (Ismiyatin *et al.*, 2020). EGCG juga bersifat antikarsinogenik, antimetastatik, antihipertensi, antihiperkolesterolemia, antikaries gigi, anti bakterial dan imunomodulator atau antialergi. (Yusni, 2015). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Ismiyatin *et al.*, pada tahun 2018 menunjukkan bahwa pemberian bahan secara topikal dari *EGCG hydrogel* pada pulpa terinflamasi dapat menurunkan ekspresi TNF- α dan CGRP namun tidak pada MDA ketiga marker ini merupakan penanda inflamasi. Dalam penelitian lain yang dilakukan pada tahun 2017 menunjukkan bahwa EGCG topikal dengan konsentrasi 0,1% dapat menghambat nyeri pada pulpa yang terinflamasi dengan dilihat pada ekspresi PG-E2 dan akan menghambat TRPV1 dan SP neuropeptide. Hasil penelitian EGCG dapat digunakan sebagai anti inflamasi dapat menurunkan ekspresi TLR4 dan PG-E2 dengan signifikan dan dapat digunakan sebagai antioxidant karena kemampuannya dapat meningkatkan kemampuan ekspresi dari SOD 1 dan dapat sebagai penghambat nyeri dengan menurunkan ekspresi TRPV1 pada pulpa terinflamasi hewan coba tikus. (Ismiyatin *et al.*, 2019)

Saat ini sedang banyak dikembangkan biomaterial dalam bidang kesehatan.

Salah satu bahan yang dapat digunakan adalah hidroksiapatit yang merupakan

senyawa paling mirip dengan bagian mineral pada tulang dengan rumus molekul $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ termasuk di dalam keluarga senyawa kalsium fosfat dan dalam ukuran nanopartikel atau disebut nano hidroksiapatit (n-HA) dengan ukuran dibawah 1 mikro (Hanura *et al.*, 2017). Penggunaan partikel nano memberikan banyak keuntungan yaitu peningkatan penyerapan, pengurangan dosis yang diperlukan dan meningkatkan stabilitas dari suatu bahan. Hidroksiapatit bersifat biokompatibel dan ditoleransi dengan baik pada jaringan rongga mulut manusia dan memiliki kemampuan osteokonduktif serta mampu merangsang diferensiasi osteoblast dan pembentukan tulang, non toksisitas dan tidak menimbulkan inflamasi (Kantharia *et al.*, 2014). Bahan ini cukup banyak digunakan dalam bidang kedokteran gigi seperti rekonstruksi jaringan tulang, rekayasa jaringan lunak dan perawatan defek periodontal, pelapisan implant dental, bahan *pulp capping*, filler material restorasi seperti resin komposit dan *glass ionomer cement* (GIC) (Mozartha, 2015).

n-HA dan MTA menghasilkan *dentinal bridge* yang *continue* namun pada MTA menghasilkan *dentinal bridge* lebih teratur dengan pola tubulus dentinalis. Sedangkan n-HA tidak *continue* pembentukan tubulus dentinalis. Respon inflamasi awal dan nekrosis koagulasi superficial lebih banyak diamati pada n-HA dan $\text{Ca}(\text{OH})_2$ yang akan berkurang seiring berjalannya waktu, nekrosis koagulasi superficial lebih banyak diamati pada $\text{Ca}(\text{OH})_2$, n-HA lalu MTA secara berurutan. Sehingga dapat dikatakan bahwa n-HA mampu menghasilkan *dentinal bridge*, respon seluler dan vasular yang masih dalam kondisi baik dan dapat dipertimbangkan sebagai bahan pengganti *pulp capping* (Hanafi, 2021)

Dalam penelitian yang dilakukan Imura pada tahun 2019 menunjukkan bahwa hidroksiapatit yang digunakan sebagai scaffold dengan FGF2 sebagai *growth factor*

(GF) untuk perawatan *pulp capping* mampu menginvasi sel pulpa dan pembuluh darah. (Imura *et al.*, 2019) Hidroksiapatit juga bisa merangsang ekspresi endogen dari GF tulang seperti *Bone morphogenetic protein* (BMP) dan meningkatkan aktivitas dari *Alkaline phosphatase* (ALP) pada *Mesenchimal stem cells* (MSCs). (Turnbull *et al.*, 2018)

Growth factor (GF) merupakan molekul peptide yang bertanggung jawab untuk *signaling* berbagai proses seluler yang mengikuti inflamasi pada pulpa (Octiara, 2015). Transforming Growth Factor- β (TGF- β) and Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) yang merupakan superfamily dari TGF- β dapat membentuk dentin *bridge* (Aryal *et al*, 2021).

Bone morphogenetic protein (BMP) dapat ditemukan di dalam dentin dan menginduksi sel mesenkim berdiferensiasi menjadi sel osteogenik agar dapat menghasilkan tulang. BMP memiliki struktur 40-50% mirip dengan TGF- β karena itu BMP termasuk kedalam superfamily dari TFG- β . Growth Factor BMP-2 diekspresikan dari predentine atau dentin yang mengalami demineralisasi yang terbentuk karena karies yang dalam. BMP-2 dapat menginduksi diferensiasi odontoblast like cells yang berasal dari sel mesenkimal yang tidak terdiferensiasi (Andrei *et al*, 2019)

Odontoblast like cells (OLC) yang merupakan hasil diferensiasi sel mesenkim dental papilla sebagai respon untuk menggantikan sel odontoblast yang mati akibat iritan pada pulpa. OLC merupakan sel yang dapat membentuk dentin yang merupakan respon dari adanya karies, trauma ataupun prosedur restorasi. Penelitian yang dilakukan oleh Ikimura pada tahun 2019 pada gigi yang dilakukan *pulp capping* dengan menggunakan nHA menunjukan pembentukan OLC dan selapis tipis dentin reparatif dan pada minggu ke dua (hari ke-14) peningkatan

pembentukan OLC dan dentin reparatif meski pulpa belum tertutup. (Ikimura *et al.*, 2019)

Dengan memperhatikan manfaat yang diperoleh dari *Epigallacathecin-3-Gallate* (EGCG) dan *Nano Hidroksiapatit* (n-HA) menjadi dasar dalam penelitian yang akan dilakukan untuk mengetahui respon pemberian campuran bahan alami tersebut sebagai kandidat bahan pulp capping dengan kombinasi 1mg bubuk egcg dan 1 mg bubuk n-HA dengan 2µl aquadest menghasilkan konsistensi yang sesuai sebagai bahan pulp capping pada penelitian pendahuluan, terhadap ekspresi dari *Bone Morphogenetic Protein-2* (BMP-2) dan pembentukan *Odontoblast Like Cells* (OLC) yang dilakukan pada gigi hewan coba tikus wistar.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian campuran dari *Epigallacathecin-3-Gallate* (EGCG) dan *Nano Hidroksiapatit* (n-HA) dapat meningkatkan ekspresi BMP-2 sebagai kandidat bahan pulp capping?
2. Apakah pemberian campuran dari *Epigallacathecin-3-Gallate* (EGCG) dan *Nano Hidroksiapatit* (n-HA) dapat meningkatkan pembentukan odontoblast like cells sebagai kandidat bahan pulp capping?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Adapun tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh pemberian campuran *Epigallacathecin-3-Gallate* (EGCG) dan *Nano Hidroksiapatit* (n-HA) terhadap ekspresi dari *Bone Morphogenetic Protein-2* (BMP-2) dan pembentukan *Odontoblast Like Cells* (OLC) sebagai kandidat bahan *pulp capping*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk:

1. Membuktikan efek pemberian campuran *Epigallacathecin-3-Gallate* (EGCG) dan *Nano Hidroksiapatit* (n-HA) terhadap ekspresi dari *Bone Morphogenetic Protein-2* (BMP-2) sebagai kandidat bahan pulp capping.
2. Membuktikan efek pemberian campuran *Epigallacathecin-3-Gallate* (EGCG) dan *Nano Hidroksiapatit* (n-HA) terhadap pembentukan ekspresi *Odontoblast Like Cells* (OLC) sebagai kandidat bahan pulp capping.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis dari penelitian ini adalah sebagai landasan penelitian selanjutnya bagi mahasiswa kedokteran gigi yang akan melakukan penelitian terhadap pemberian campuran dari *Epigallacathecin-3-Gallate* (EGCG) dan *Nano Hidroksiapatit* (n-HA) dalam proses inflamasi dan penyembuhan sebagai kandidat bahan pulp capping.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah campuran dari bahan *Epigallacathecin-3-Gallate* (EGCG) dan *Nano Hidroksiapatit* (n-HA) dapat digunakan sebagai kandidat bahan *pulp capping* dan mampu menurunkan inflamasi serta membantu proses penyembuhan pada pulpa.