

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kehilangan gigi menjadi salah satu masalah kesehatan rongga mulut yang banyak dialami oleh lansia (Gavali *et al.*, 2019). Lebih dari 20% penduduk Eropa dan 30% penduduk AS diperkirakan berusia lebih dari 65 tahun pada tahun 2030 (Roberts *et al.*, 2018). Sedangkan di Indonesia, penduduk lanjut usia menurut Badan Pusat Statistik (BPS) pada tahun 2021 adalah 29,3 juta jiwa (BPS, 2021). Perawatan implan gigi merupakan perawatan yang banyak dipilih oleh sebagian besar pasien kehilangan gigi dengan pertimbangan implan gigi dapat mengurangi kerusakan pada gigi yang berdekatan dan mengurangi dampak pada tulang alveolar dibandingkan dengan perawatan *fixed bridge* dan gigi tiruan lepasan (Roberts *et al.*, 2018).

Keberhasilan penempatan implan gigi ditandai dengan sebuah proses osseointegrasi yang dikenalkan pertama kali oleh Dr. Per-Ingvar Brånemark pada tahun 1950-an (Kligman *et al.*, 2021). Osseointegrasi merupakan kontak langsung antara tulang dan permukaan implan gigi (Aghaloo *et al.*, 2019). Setelah implan gigi dipasang, terjadi sebuah rangkaian respon inflamasi diikuti oleh angiogenesis dan akhirnya osteogenesis yang melibatkan sebuah proses remodeling tulang sehingga dapat mencapai sebuah osseointegrasi yang baik (Insua *et al.*, 2017). Remodeling tulang melibatkan sel osteoklas yang akan meresorpsi tulang dan sel osteoblas yang akan menggantikannya dengan pembentukan matriks tulang baru. Gen yang mengatur osteoklas untuk berdiferensiasi adalah *Nuclear factor of activated T-cell cytoplasmic-1* (NFATc1). NFATc1 merupakan gen dari famili

NFAT yang merupakan faktor transkripsi dengan beberapa fungsi pengaturan dalam sebuah ekstrak inti sel T yang teraktivasi (Hong *et al.*, 2021). NFATc1 yang merupakan faktor transkripsi diaktifkan oleh pensinyalan kalsium, pengaktifan Ca^{2+} ini dapat mengaktifkan kalsineurin, yang kemudian dapat mendefosforilasi beberapa fosfoserin pada NFAT sehingga mempengaruhi translokasi dan aktivasi nuklirnya (Fierro *et al.*, 2017). NFATc1 dapat merangsang pematangan prekursor osteoklas serta meningkatkan aktivitas protein terkait osteoklas. Untuk menjalankan fungsinya, NFATc1 berada di bawah kendali RANKL (*receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*), pensinyalan NF- κ B dan FOS (Kalkan *and* Tosun, 2021).

Keberhasilan osseointegrasi dalam implan gigi dipengaruhi oleh teknik bedah dan proses biologis di sekitar implan gigi seperti adanya infeksi atau gangguan metabolisme tubuh. Diabetes, osteoporosis, obesitas, dan penggunaan obat-obatan merupakan beberapa faktor penyebab kegagalan implan gigi (Alghamdi *and* Jansen, 2020).

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yaitu kenaikan glukosa plasma dalam darah akibat dari kerusakan sekresi insulin, resistensi insulin ataupun keduanya. Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021, sebanyak 537 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun menderita diabetes dan diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada 2030 serta 783 juta pada 2045. Peringkat pertama ditempati oleh China dengan total kasus 140,9 juta penderita sedangkan Indonesia menempati peringkat ke 5 dengan total kasus adalah 19,5 juta penderita (IDF, 2021).

Kriteria diagnostik dari diabetes mellitus dapat ditegakkan dari pemeriksaan glukosa plasma darah yaitu glukosa plasma acak $\geq 200\text{mg/dl}$, glukosa plasma puasa selama 8-12 jam $\geq 126\text{mg/dl}$ (7.0mmol/l), TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) 2 jam setelah makan $\geq 200\text{mg/dl}$ ($\geq 11.1\text{mmol/l}$), dan dapat diindikasikan dengan hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) $\geq 6.5\%$ ($\geq 48\text{mmol/mol Hb}$) sebagai indikator paling baik untuk mengukur kadar glukosa dalam enam hingga delapan minggu sebelum pemeriksaan (Petersmann *et al.*, 2019).

Pada penderita diabetes, hiperglikemia menghasilkan akumulasi *Advanced Glycation End Products* (AGEs) lewat pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang akan mempengaruhi kualitas struktur kolagen sebagai matriks tulang organik. Selain itu AGEs dapat mengurangi proliferasi dan fungsi osteoblas dan meningkatkan resorpsi oleh osteoklas. Hiperglikemia dapat menyebabkan pembentukan tulang yang menurun serta kualitas tulang baru yang buruk yang juga berpengaruh pada berkurangnya kepadatan tulang dan osteokonduksi pada tahap osseointegrasi di sekitar implan gigi (King *et al.*, 2016).

Osteoporosis merupakan penyakit yang ditandai dengan massa tulang yang rendah serta gangguan arsitektur tulang yang berakibat pada penurunan kekuatan tulang dan peningkatan risiko patah tulang (Chitra and Evelyn Sharon, 2021; C. B. Johnston and Dagar, 2020; Pouresmaeili *et al.*, 2018). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2018 prevalensi osteoporosis mencapai 24,4%. Prevalensi osteoporosis pada wanita adalah 24,4% sedangkan prevalensi pada pria adalah 20,5% (Salari *et al.*, 2021).

Menurut kriteria WHO, definisi operasional dari osteoporosis adalah berdasarkan dari pengukuran *Bone Mineral Density* (BMD) dan *T-score*. *T-*

score mewakili standar deviasi (SD) yang menghitung rata-rata kepadatan mineral tulang orang dewasa muda yang sehat. Osteoporosis didefinisikan dengan *T-score* <-2,5 (C. B. Johnston *and* Dagar, 2020).

Osteoporosis pascamenopauze merupakan osteoporosis yang disebabkan oleh penurunan sekresi estrogen disertai dengan penurunan fungsi ovarium. Estrogen mempertahankan kepadatan tulang dengan menekan resorpsi tulang sehingga aktivitas resorpsi tulang akan meningkat seiring dengan menurunnya estrogen (Saito *et al.*, 2018). Defisiensi estrogen dapat meningkatkan laju pengeroposan tulang dengan merangsang sintesis sitokin inflamasi yang mengatur pembentukan osteoklas, seperti IL-1, IL-2, IL-6, dan prostaglandin (Buckner *et al.*, 2016). Efek estrogen ditemukan pada diferensiasi osteoklas dan didapatkan bahwa induksi estrogen dapat menyebabkan kegagalan apoptosis dan menghambat aktivasi NFATC1 (Gavali *et al.*, 2019).

Mesenchymal stem cells (MSCs) merupakan sel progenitor dewasa yang bersifat multipoten dengan kemampuan pembaruan diri dan diferensiasi menjadi berbagai sel spesifik seperti osteosit, kondosit, dan adiposit. Sumber utama MSC adalah berasal dari *Bone Marrow* (BM), namun karena prosedur pengambilan jaringan yang invasif, jumlah sel yang terkumpul sedikit, dan pada kondisi pascamenopause ditemukan bahwa kemampuan regeneratif dari BM-MSCs dapat dilemahkan sehingga dikembangkan sumber alternatif yaitu *umbilical cord* (Hassan *et al.*, 2017). *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (hUCMSCs) merupakan MSCs yang berasal dari tali pusat bayi dan bersifat multipoten yang dapat berdiferensiasi menjadi osteoblas, kondrosit, adiposit, odontoblas, serta fibroblas (Dahlan *et al.*, 2020). MSCs pada *umbilical cord* dapat

diisolasi dari beberapa bagian dari tali pusat seperti darah, sub-endotel vena umbilikalis, *Wharton's Jelly* (Hassan *et al.*, 2017). Dibandingkan dengan MSC lain, hUCMSCs menjadi pilihan dalam regenerasi jaringan karena keuntungannya yaitu biaya rendah, invasif minimal, isolasi nyaman, menghasilkan sel yang banyak, dan imunogenisitas rendah.

Penelitian mengenai pemanfaatan hUCMSCs untuk terapi osteoporosis dan diabetes mellitus pada tulang sudah banyak dilakukan. Namun, ekspresi NFATc1 yang merupakan faktor transkripsi utama pada diferensiasi osteoklas pada penderita osteoporosis dan diabetes mellitus yang diinduksi oleh hUCMSCs masih belum diketahui. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk melihat ekspresi NFATc1 pasca 4 minggu pemasangan implan gigi dengan induksi hUCMSCs pada hewan coba model osteoporosis dan diabetes mellitus.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pengaruh induksi hUCMSCs terhadap penurunan ekspresi NFATc1 pada implan gigi model osteoporosis dan diabetes mellitus?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh induksi hUCMSCs terhadap penurunan ekspresi NFATc1 pada implan gigi model osteoporosis dan diabetes mellitus.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui ekspresi NFATc1 pada tikus model osteoporosis dan diabetes mellitus pasca 4 minggu pemasangan implan gigi dengan dan tanpa induksi hUCMSCs.
2. Untuk menganalisis ekspresi NFATc1 pada tikus model osteoporosis dan diabetes melitus pasca 4 minggu pemasangan implan gigi dengan dan tanpa induksi hUCMSCs.
3. Untuk membandingkan ekspresi NFATc1 antar kelompok pada tikus model osteoporosis dan diabetes melitus 4 minggu pasca pemasangan implan gigi dengan dan tanpa induksi hUCMSCs

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan menjadi rujukan penelitian selanjutnya mengenai pengaruh induksi hUCMSCs terhadap penurunan ekspresi NFATc1 pada implan gigi model osteoporosis dan diabetes mellitus.

1.4.2 Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi penulis dan pembaca mengenai pengaruh induksi hUCMSCs terhadap penurunan ekspresi NFATc1 pada implan gigi model osteoporosis dan diabetes mellitus serta sebagai bahan pertimbangan dalam perawatan pemasangan implan gigi pada pasien yang mengalami osteoporosis dan diabetes mellitus.