

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kasus kehilangan gigi seringkali ditemukan pada orang lanjut usia (Lansia) yang merupakan kategori usia 65 ke atas (United Nations, 2019). Menurut *Centers for Disease Control* (CDC), 12.9% orang dewasa berusia 65 tahun ke atas mengalami kehilangan gigi dan terus meningkat seiring bertambah usia. CDC melaporkan orang yang berusia 75 tahun ke atas dua kali lebih mungkin untuk mengalami kehilangan gigi daripada mereka yang berusia 65 hingga 74 tahun (CDC, 2020). Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menunjukkan adanya peningkatan kasus kehilangan gigi sebanyak 10,1% pada kelompok usia 65 tahun ke atas. Kehilangan gigi yang terjadi pada lansia berkaitan erat dengan proses penuaan, yaitu penurunan fungsi sel dan jaringan secara fisiologis yang dapat mempengaruhi kinerja sistem organ termasuk sistem imun (Ananda *et al.*, 2017). Penurunan fungsi organ tubuh menyebabkan orang dalam kategori lansia lebih rentan terkena penyakit kronis (Zaenurrohman & Rachmayanti, 2017). Kondisi tersebut akan sangat mempengaruhi perawatan gigi, terutama pada regenerasi tulang yang merupakan bagian penting dalam penggunaan implan gigi sebagai salah satu alternatif perawatan yang paling sering digunakan dalam menggantikan gigi hilang (Alghamdi & Jansen, 2020; Warreth *et al.*, 2017).

Salah satu faktor penting dalam perawatan implan gigi adalah untuk mencapai dan mempertahankan hubungan antara tulang dengan implan, sebuah proses yang dinamakan osseointegrasi (Hupp, 2017). Osseointegrasi adalah hubungan struktural

dan fungsional langsung antara tulang dan permukaan implan tanpa adanya pertumbuhan jaringan lunak antara implan dan tulang (Ebenezer *et al.*, 2021). Proses osseointegrasi terdiri dari tiga fase, yaitu fase inflamasi yang terjadi segera setelah pemasangan implan, fase granulasi yang dimulai setelah 2 hingga 3 minggu pemasangan implan, dan fase pembentukan tulang yang dimulai setelah 4 hingga 16 minggu pemasangan implan (Saptaswari *et al.*, 2019). Pada fase pembentukan tulang, mineralisasi tulang yang optimal akan menghasilkan *Bone-Implant Contact* (BIC) yang tinggi sehingga dapat memberikan implan gigi dengan stabilitas implan jangka panjang (Alghamdi & Jansen, 2020). Stabilitas implan terdiri dari dua fase, yaitu stabilitas primer dan stabilitas sekunder. Stabilitas primer terjadi segera setelah pemasangan implan, di mana terjadi fiksasi pasif mekanis implan dengan tulang di sekitarnya untuk mencegah pembentukan jaringan ikat diantaranya hingga tercapai regenerasi dan pembentukan tulang yang disebut dengan stabilitas sekunder. Stabilitas primer yang baik memiliki korelasi positif dengan stabilitas sekunder (Javed *et al.*, 2013). Stabilitas primer dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti kuantitas dan kualitas tulang, desain geometrik implan, dan teknik pembedahan (Cobo-Vázquez *et al.*, 2018).

Diabetes melitus adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia dan ketidakmampuan untuk memproduksi dan/atau menggunakan insulin (Ghimire *et al.*, 2022). Kondisi hiperglikemia menyebabkan peningkatan konsentrasi *Advanced Glycation End products* (AGEs) dan reseptornya, *receptor for advanced glycation end products* (RAGEs), di banyak jaringan, termasuk matriks tulang. Akumulasi AGEs pada jaringan dapat meningkatkan inflamasi dan produksi *reactive oxygen species* (ROS), yang mengakibatkan terjadinya kerusakan

jaringan tulang (Wang *et al.*, 2020). Osteoporosis adalah gangguan metabolik tulang yang ditandai dengan kerusakan jaringan tulang, penurunan massa tulang, dan gangguan mikroarstektur sehingga meningkatkan kerapuhan tulang (Sözen *et al.*, 2017). Osteoporosis menyebabkan peningkatan pergantian tulang, dengan laju resorpsi tulang melebihi laju pembentukan tulang sehingga menyebabkan kehilangan tulang (Venkatakrishnan *et al.*, 2017). Peningkatan aktivitas osteoklastik yang terjadi pada osteoporosis diikuti dengan peningkatan produksi ROS (Zhao *et al.*, 2021). Peningkatan produksi ROS pada diabetes melitus atau osteoporosis dapat mengganggu metabolise tulang dengan menghambat diferensiasi osteogenik pada *mesenchymal stem cells* (MSCs) (Lin *et al.*, 2018).

Terganggunya metabolisme tulang pada kondisi diabetes dan osteoporosis dapat menyebabkan penurunan kapasitas osteogenik pada tulang, sehingga dianggap sebagai faktor risiko pada pemasangan implan. Penurunan kapasitas osteogenik dapat menurunkan kualitas dan kuantitas tulang sehingga dapat mempengaruhi proses osseointegrasi implan secara negatif (Dereka *et al.*, 2018; Javed & Romanos, 2019). Penurunan kapasitas osteogenik tulang dipengaruhi oleh penurunan fungsi osteogenik MSCs dalam diferensiasi osteogenik (Arjmand *et al.*, 2020; Fijany *et al.*, 2019). Sehingga, terapi *stem cell* eksogen dapat digunakan sebagai pilihan terapi untuk meningkatkan regenerasi tulang (Garg *et al.*, 2017).

Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUCMSCs), yaitu sel mesenkim yang didapat dari tali pusat bayi, telah menjadi alternatif terbaru terapi *stem cell* yang berperan dalam menginduksi dan mendorong pembentukan tulang. Kelebihan hUCMSCs dibandingkan dengan jenis MSCs lainnya yaitu prosedur isolasi yang lebih mudah, jumlah sel mesenkim yang lebih banyak, tidak invasif,

dan minim isu bioetik (Hendrijantini *et al.*, 2018; Yin *et al.*, 2019). Penggunaan terapi sel mesenkim dapat mempromosikan diferensiasi osteoblas. Selama diferensiasi osteogenik, MSCs mengekspresikan gen spesifik seperti ALP, osteopontin, kolagen tipe 1, dan osteokalsin (Hendrijantini *et al.*, 2019).

Osteokalsin, atau *bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein* (BGLAP), adalah protein non-kolagen terbanyak yang ditemukan pada tulang. Osteokalsin memiliki peran penting dalam regulasi metabolisme, mineralisasi tulang, dan homeostasis ion kalsium (Kuo & Chen, 2017). Osteokalsin merupakan penanda diferensiasi akhir atau *end-marker* dari osteoblas dan banyak diproduksi pada saat osteoblas matur (Gittens *et al.*, 2014). Osteokalsin disekresi oleh osteoblas matur di mana residu *Gama Carboxyglutamic Acid* (GLA) mengikat ke hidroksiapatit dalam matriks tulang yang lalu mengarah ke mineralisasi tulang (Hendrijantini *et al.*, 2016). Ekspresi osteokalsin menandakan proses mineralisasi dalam pembentukan tulang, sehingga pemeriksaan osteokalsin merupakan parameter baik pada saat pembentukan tulang (Rubert & De la Piedra, 2020; Rathore *et al.*, 2016).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hendrijantini *et al.* (2019) menunjukkan adanya peningkatan ekspresi osteokalsin pada tulang mandibula tikus yang diovariectomi setelah diberikan injeksi hUCMSCs, namun dalam penelitian tersebut tidak ada pemasangan implan gigi. Serta, belum ada penelitian mengenai penggunaan hUCMSCs pada tulang model diabetes yang diberikan implan gigi. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh induksi hUCMSCs pasca 4 minggu pemasangan implan gigi pada tulang model osteoporosis dan model diabetes melitus melalui pemeriksaan ekspresi osteokalsin.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi osteokalsin pada implan gigi model osteoporosis dan diabetes melitus?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh induksi hUCMSCs terhadap peningkatan ekspresi osteokalsin pada implan gigi model osteoporosis dan diabetes.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui peningkatan ekspresi osteokalsin pada tikus model osteoporosis dan diabetes melitus 4 minggu pasca pemasangan implan gigi tanpa induksi hUCMSCs.
2. Untuk mengetahui peningkatan ekspresi osteokalsin pada tikus model osteoporosis dan diabetes melitus 4 minggu pasca pemasangan implan gigi dengan induksi hUCMSCs.
3. Untuk menganalisis peningkatan ekspresi osteokalsin pada tikus model osteoporosis dan diabetes melitus 4 minggu pasca pemasangan implan gigi tanpa induksi hUCMSCs.
4. Untuk menganalisis peningkatan ekspresi osteokalsin pada tikus model osteoporosis dan diabetes melitus 4 minggu pasca pemasangan implan gigi dengan induksi hUCMSCs.
5. Untuk membandingkan ekspresi osteokalsin pada tikus model osteoporosis dan diabetes melitus 4 minggu pasca pemasangan implan gigi dengan dan tanpa induksi hUCMSCs.

1.4 Manfaat Penelitian

1.3.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan dapat dijadikan sebagai referensi ilmiah mengenai induksi hUCMSCs terhadap ekspresi osteokalsin pada implan gigi model osteoporosis dan diabetes melitus.

1.3.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan dan pengetahuan yang lebih luas mengenai induksi hUCMSCs terhadap ekspresi osteokalsin pada implan gigi model osteoporosis dan diabetes melitus serta pertimbangan perawatan pemasangan implan pada pasien osteoporosis dan diabetes melitus.