

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penggantian gigi hilang di bidang kedokteran gigi dapat dicapai dalam berbagai macam perawatan dengan beragam bahan. Pemasangan gigi tiruan cekat, gigi tiruan sementara, hingga penggantian dengan pemasangan implan gigi menjadi alternatif perawatan yang ditawarkan. Implan gigi telah memberi kontribusi besar bagi dunia kedokteran gigi karena revolusinya dalam mengganti gigi yang hilang dengan angka keberhasilan yang tinggi (Warreth, 2018). Implantasi oral memberikan retensi yang baik untuk gigi palsu dan memiliki ciri-ciri menyerupai geligi asli (*lifelike*), estetis, dan nyaman. Untuk pasien dengan kehilangan gigi, implant gigi juga meningkatkan status mental dan kualitas hidup (Han, *et.al.*, 2019).

Beberapa dekade terakhir, desain dan penggunaan implan sering didasari oleh keputusan berdasarkan data objektif, dan kurang didasari dengan kemajuan dalam bidang biomaterial, biomekanik, atau biologi tulang. Resorpsi tulang sering terjadi pada penggunaan implan logam, khususnya titanium, karena ketidaksesuaian modulus yang signifikan antara titanium dan jaringan tulang di sekitarnya. Bahan non-logam lainnya seperti zirkonia juga mengalami masalah yang sama dalam hal ketidaksesuaian modulus antara titanium dan jaringan tulang (Liu *et. al.*, 2021). Banyak variabel yang mempengaruhi performa implan dan prediksi pengembangan implan, dimana hal tersebut dapat mulai dikembangkan dari peran penggunaan implan dengan dukungan data maupun informasi dari

kemajuan ilmu biomaterial dan biomekanik (Brunski, *et.al.*, 2000). Segala kemajuan dan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi tidak dapat dilepaskan dalam pengembangan penggunaan bahan implan untuk memaksimalkan efisiensi, kompatibilitas, dan ketahanan implan. Pilihan bahan untuk aplikasi implan tertentu umumnya akan menjadi pertimbangan dalam memenuhi banyaknya perbedaan fungsi yang secara spesifik dibutuhkan dalam pembuatan sebuah *design* implan. Terlepas dari keberagaman kebutuhan penciptaan sebuah implan, salah satu aspek yang selalu menjadi perhatian utama adalah bagaimana respon jaringan di sekitar daerah implan terhadap respon yang ditimbulkan oleh kontak antar jaringan dengan implan, karena pada awal pemasangan, implan akan diterima sebagai bahan asing oleh jaringan. (Ananth, *et.al.*, 2015)

Setelah implan dimasukkan ke dalam tubuh inang, bahan asing dan jaringan hidup akan selalu bereaksi satu sama lain (Okumura et al. 2001). Jalur reaksi bilateral ini tergantung pada intensitas iritasi mekanik dan fisika-kimiawi sel dari jaringan yang terlibat (Kubies, *et.al.*, 2011). Fakta ini menyatakan bahwa kesuksesan pemasangan implan akan bergantung pada kemampuan material implan untuk berintegrasi dengan jaringan di sekitarnya (Warreth, 2018).

Metabolisme jaringan tulang pada kontak antara implan dengan tulang dikenal sebagai osseointegrasi. Osseointegrasi merupakan salah satu faktor terpenting yang berkontribusi pada keberhasilan implan gigi (Jiang, 2020). Keadaan ini menuntut pemahaman akan interaksi antara material dengan jaringan sebagai hal yang penting dalam mengembangkan strategi optimal untuk dapat mengontrol osseointegrasi (Brunski, *et.al.*, 2000). Osseointegrasi juga menjadi

standar dalam penerapan material implan dan efektifitas klinis, dimana dalam prosesnya osseointegrasi membutuhkan aktivasi jalur regulasi yang dapat mempengaruhi osteoblastogenesis, promosi diferensiasi dan pematangan osteoblas, hingga perbaikan atau regenerasi tulang (Hayes, *et.al.*, 2010). Selain itu, osseointegrasi bergantung pada prinsip dasar regenerasi tulang dan osteokonduktivitas dari biomaterial yang digunakan (Gruber dan Bosshardt, 2015).

Dibutuhkan bahan yang biokompatibel terhadap tulang dalam pembuatan implan. Peran biomaterial sebagai salah satu material implan perlu dipahami terkait pengembangan implan di masa mendatang karena sifat biokompatibilitasnya. Definisi biomaterial sendiri adalah bahan yang bersifat kompatibel dengan jaringan hidup. Sifat fisik bahan, permukaannya, induksi jaringan dan potensinya untuk menimbulkan respons peradangan atau penolakan jaringan merupakan faktor-faktor yang penting dalam proses interaksi antara bahan dengan jaringan. Biomaterial dibagi menjadi dua kelompok, yakni berdasarkan komposisi kimia bahan (contoh: logam, keramik), dan aktivitas biologisnya (respon biologis bahan terhadap jaringan: biotoleran, bioinert, bioaktif) (Muddugangadhar, *et.al.*, 2011).

Salah satu bahan yang telah banyak digunakan sebagai bahan pengganti implan pada tulang adalah *Polymethylmethacrylate* (PMMA) karena PMMA termasuk material keramik yang sangat terkenal digunakan di bidang medis sebagai bahan pengganti tulang (Agung, *et.al.*, 2018). PMMA memiliki beberapa sifat yang kurang maksimal dalam interaksinya dengan jaringan tulang, sehingga penambahan bahan lain seperti hidroksiapatit (HA) bertujuan untuk meningkatkan

sifat biokompatibilitas, proses regenerasi, dan osteointegrasi implan pada tulang. Dengan demikian, diharapkan PMMA dengan campuran HAP dapat digunakan sebagai kandidat implan. Penambahan HAP ke semen tulang berbasis PMMA konvensional dapat menghasilkan polimer biokeramik yang diperkuat dengan sifat mekanik dan biologis yang lebih baik. Fase polimer dari komposit PMMA / HA, juga dapat ~~menyediakan suatu cara untuk~~ mengikat molekul bioaktif lain secara kimiawi yang telah terbukti merangsang fungsi osteoblas dan meningkatkan pembentukan tulang (Moursi, 2002).

Tulang memiliki tiga tipe sel yang berbeda: osteoblas (sel pembentuk tulang), osteoklas (sel penyerap tulang), kedua fungsi ini terkait erat satu sama lain, dan osteosit, yang merupakan osteoblas yang terperangkap di dalam lakuna. Dalam keadaan normal menyeimbangkan pembentukan tulang dan proses resorpsi, osteoblas akan mengeluarkan faktor-faktor yang mengatur diferensiasi osteoklas, sedangkan osteosit mengeluarkan faktor-faktor yang mengatur aktivitas osteoblas dan osteoklas (Lopes *et.al.*, 2007). Pembentukan dan resorpsi tulang akan terus berjalan secara konstan, dan keadaan ini dikenal dengan istilah remodeling tulang. Osteoklas memulai inisiasi resorpsi tulang, sedangkan osteoblas berperan dalam proses pembentukan tulang baru (Rinaldo *et.al.*, 2015).

Osteoblas merupakan sel osteogenik yang berasal dari mesenkim sel induk, diinduksi untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas dewasa oleh *Runt-Related Transcription Factors 2* (RUNX2), dan memodulasi konsentrasi inhibitor kalsifikasi (fosfat inorganik) lokal melalui alkaline fosfatase (ALP; lebih spesifiknya oleh TNAP, yaitu ALP yang berperan pada tulang) (Nakamura *et.al.*,

2020). Kedua marker regenerasi tulang ini, RUNX2 dan ALP, memiliki peran penting dalam proliferasi osteoblas (Zhao *et.al.*, 2018).

RUNX2 terlibat dalam stimulasi gen osteogenik sehingga menjadi faktor yang sangat krusial dalam fenomena pembentukan tulang, sebagai faktor transkripsi yang mengawali proses osteogenesis, dan bahkan dalam fase proliferasi sel progenitor didapati peningkatan ekspresi RUNX2, diikuti oleh Col-I dan ALP (Narayanan *et.al.*, 2019). RUNX2 sering digambarkan sebagai pengatur utama osteoblastogenesis. RUNX2 juga memiliki peran utama dalam lingkup yang sangat luas, yakni mengontrol induksi, diferensiasi, proliferasi, dan pematangan osteoblas, serta mengatur ekspresi banyak gen osteoblas seperti ColIA1, ALP, BSP, BGLAP, and OCN (Rinaldo F.S. *et.al.*, 2015; Zhao *et.al.*, 2018).

RUNX2 mendukung mineralisasi tulang dengan mengaktifkan ekspresi ALP (Selvaraj Vimalraj, 2020). ALP adalah marker spesifik dari osteoblasts, ~~ALP digunakan~~ sebagai penanda osteoblas dan indikator pembentukan tulang karena diekspresikan dengan kuat dalam osteoblas dan vesikel matriks di dalam tulang. Level ALP terekspresi dalam sel prekursor osteoblas, karena berhubungan dengan diferensiasi osteoblas, dan meningkatkan proses kalsifikasi (Schumacher *et.al.*, 2015; Zhao *et.al.*, 2018; Takashi *et.al.*, 2020). Rendahnya konsentrasi ALP akan menurunkan konsentrasi fosfor sehingga mengganggu proses penulangan, yang secara klinis terlihat sebagai *dental dysplasia* dan fusi tulang tengkorak (*skull fusion*) (Katrina *et.al.*, 1995; Takashi *et.al.*, 2020). Selanjutnya, aktivitas ALP akan meningkat pada osteoblas yang telah matang dalam proses maturasi (Schumacher *et.al.*, 2015).

Sejauh ini, sedikit yang diketahui tentang respon seluler dari osteoblas terhadap bahan PMMA / HAP (Moursi, 2002), terlebih lagi respon spesifik osteoblas yang terpapar PMMA / HAP yang diekspresikan oleh marker RUNX2 dan ALP. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti ingin mengetahui ekspresi marker RUNX2 dan ALP pada kultur sel osteoblas yang dipapar dengan PMMA-HAPBBK (Balai Besar Keramik) maupun PMMA-HAPGMP (bank jaringan).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah penggunaan material PMMA-HAPBBK dapat mempengaruhi ekspresi RUNX2 dan ALP pada kultur sel osteoblas yang dipapar dengan PMMA-HAPBBK maupun PMMA-HAPGMP?
2. Apakah penggunaan material PMMA-HAPGMP dapat mempengaruhi ekspresi RUNX2 dan ALP pada kultur sel osteoblas yang dipapar dengan PMMA-HAPBBK maupun PMMA-HAPGMP?

1.3 Tujuan Penulisan

1. Untuk mengetahui apakah penggunaan material PMMA-HAP dapat mempengaruhi ekspresi RUNX2 dan ALP pada kultur sel osteoblas yang dipapar dengan PMMA-HABBK.
2. Untuk mengetahui apakah penggunaan material PMMA-HAP dapat mempengaruhi ekspresi RUNX2 dan ALP pada kultur sel osteoblas yang dipapar dengan PMMA-HAPGMP.

1.3.1. Tujuan Umum :

Mengetahui ekspresi RUNX2 dan ALP pada kultur sel osteoblas yang dipapar dengan PMMA-HAPBBK maupun PMMA-HAPGMP.

1.3.2. Tujuan Khusus :

1. Mengetahui ekspresi RUNX2 pada kultur sel osteoblas yang dipapar dengan PMMA-HABBK.
2. Mengetahui ekspresi ALP pada kultur sel osteoblas yang dipapar dengan PMMA-HAPGMP.

1.4 Manfaat**1.4.1 Manfaat Teoritis**

Memberikan informasi ilmiah mengenai ekspresi RUNX2 dan ALP pada kultur sel osteoblas yang dipapar dengan PMMA-HAPBBK maupun PMMA-HAPGMP.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai bahan pertimbangan dan kandidat dalam pemilihan bahan cangkok tulang dalam kedokteran gigi.