

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Prevalensi terjadinya penyakit pulpa gigi di Indonesia dapat dikategorikan tinggi. Pada tahun 2011 Data Kesehatan Indonesia mencatat penyakit pulpa dan periapiks terdapat pada urutan ke 7 penyakit rawat jalan di Indonesia. Kemudian rumah sakit umum pemerintah daerah DKI Jakarta mencatat kasus penyakit pulpa dan periapiks sebanyak 12.961 kasus pada 2006, 9.929 kasus pada 2007, 29.273 kasus pada 2008, dan 11.290 kasus pada 2010. Namun, masih belum ada data lengkap mengenai distribusi penyakit pulpa (Larasati, Kamizar and Usman, 2013).

Terpaparnya pulpa gigi oleh serangan mikroorganisme dan hasil produk toksin bakteri menyebabkan terjadinya respon inflamasi lokal. Apabila terus menerus meningkat maka akan menyebabkan nekrosis pada pulpa lalu menyebabkan lesi periapikal. Terjadinya inflamasi jaringan pulpa atau pulpitis dan nekrosis pulpa harus dilakukan perawatan saluran akar (Cookson and Stirk, 2019).

Komplikasi yang dapat terjadi pada perawatan saluran akar adalah *Flare-up*. *Flare-up* merupakan keadaan eksaserbasi akut simptomatik yang berasal dari pulpa atau periradikuler yang patologis pada permulaan atau saat lanjutan perawatan saluran akar. *Flare-up* adalah terjadinya rasa nyeri, bengkak atau keduanya selama atau setelah perawatan saluran akar. Hal tersebut menyebabkan pasien melakukan kunjungan yang tidak terjadwal ke dokter gigi. *Mid treatment flare-up* (perawatan pertengahan *flare-up*) adalah keadaan kegawatdaruratan yang sebenarnya dan menjadi lebih parah dengan kedatangan pasien yang tidak terjadwal dan membutuhkan perawatan segera. *Interappointment emergency* (kegawatdaruratan antar kunjungan) merupakan suatu kejadian yang tidak diinginkan sehingga tahapan

dari perawatan saluran akar tidak dapat diselesaikan (Garg and Garg, 2019). Studi yang telah dilakukan di Liaquat Medical University Hospital Hyderabad dari menunjukkan 58% dari 60 pasien di rumah sakit tersebut mengalami rasa nyeri sehari setelah perawatan saluran akar dengan intensitas ringan sampai parah (Memon, Memmon and Ali, 2013).

Faktor-faktor yang dapat memberikan kontribusi terjadinya *flare-up* adalah *instrumentation*, pembersihan yang tidak adekuat, masuknya debris ke jaringan periapikal, lesi periapikal, *overfilling*, perawatan berulang dan *host factor*. Faktor mikrobiologi dan imunologi yang dapat bertanggung jawab pada terjadinya *flare-up* adalah adanya perubahan sindrom adaptasi lokal, perubahan pada tekanan jaringan periodontal, faktor mikroba, pengaruh mediator kimia, perubahan putaran nukleotida, respon dari imunologi dan faktor psikologi (Garg and Garg, 2019).

Nyeri yang terjadi setelah dilakukannya perawatan endodontik atau *post endodontic pain* telah menunjukkan bahwa perawatan saluran akar akan lebih nyeri pada gigi dengan pulpitis irreversible (Segura-Egea *et al.*, 2009). Perawatan saluran akar yang dilakukan pada pulpa vital dapat menyebabkan intensitas dan terjadinya *post endodontic pain* yang lebih tinggi daripada perawatan pada nekrosis pulpa (Gotler, Bar-Gil and Ashkenazi, 2012)

Beberapa bakteri yang menjadi penyebab utama terjadinya penyakit pulpa adalah bakteri *Streptococcus mutans* dan *Lactobacillus* spp. Iritasi dari bakteri *Lactobacillus* spp dan *Streptococcus mutans* tersebut ternyata tidak begitu berperan aktif dalam perkembangan terjadinya pulpitis ireversibel dan nekrosis pulpa. Bakteri Gram negatif mengandung LPS (Lipopolysaccharide) yang menjadi penyebab peradangan pada saluran akar. Bakteri Gram negatif yang paling banyak ditemukan pada penyakit nekrosis pulpa adalah *Porphyromonas* spp yang menginfeksi jaringan

periapical (Ariwibowo, Wangidjaja and Faudah Amin, 2020). Lipopolisakarida Lipopolisakarida (LPS) adalah molekul yang terdiri dari komponen lipid (lipid A) dan komponen polisakarida yang menimbulkan terjadinya inflamasi secara asimtomatik. Yaitu inflamasi berupa dolor atau nyeri yang diakibatkan melalui rangsangan kimiawi dari LPS yang mengaktifkan nosiseptor serabut saraf tubulus dentin. Dapat dikenali dengan beberapa gejala klinis yaitu adanya riwayat nyeri spontan dan respon berlebihan terhadap panas atau dingin dan juga responsive terhadap tes listrik dan termal. Lipopolysacharide merupakan substansi yang berasal dari bakteri gram negatif yang dapat memicu *innate immune response*. Pengamatan yang dilakukan pada jaringan pulpa tikus yang telah diinduksi LPS lalu dilakukan ekstirpasi jaringan pulpa menunjukkan peningkatan ekspresi HSP70 ekstraseluler (Sampoerno, Sunariani and Kuntaman, 2020).

HSP merupakan protein yang dapat berperan penting untuk mempertahankan homeostasis seluler dan memiliki peran dalam perlindungan sel dari kondisi akut dan kronis. HSP70 merupakan protein yang berperan dalam sintesis dan transportasi protein (Novita and Zuraidah, 2016) Respon imun ini dijalankan oleh reseptor yaitu *Toll Like Receptor 4* (TLR4). LPS terikat pada TLR4 Dan mengaktifkan Myd88. Lalu Myd88 menginduksi sinyal transduksi IRAK sehingga dapat mengaktivasi TRAF6. Lalu TRAF6 mengaktifkan faktor transkripsi HSF1 sehingga meningkatkan ekspresi HSP70 intraseluler (Sampoerno, Sunariani and Kuntaman, 2020).

MAPK adalah kinase family yang terdiri dari ERK, p38, dan JNK. TRAF6 terlibat dalam aktivasi p38 dan JNK melalui multiple MAP3Ks. ASK1 adalah MAP3K dari jalur p38 dan JNK MAPK. Selain itu TRAF6 juga terlibat dalam aktivasi MAP3Ks lain seperti MAPK-ERK kinase – kinase (MEKK)1/3 dan TAK1 (Dainichi *et al.*, 2019). TRAF6 secara luas berpartisipasi dalam banyak respon protektif sel imun dan non imun. TRAF6 adalah ubiquitin E3 ligase yang merupakan

perantara antara berbagai tipe reseptor untuk agen eksogen atau mediator endogen dan aktivasi respon transkripsional selanjutnya melalui jalur NFKB dan MAPK (Dainichi *et al.*, 2019).

Voltage-gated sodium (Nav) channels memerankan fungsi penting dalam pembangkitan dan perambatan impuls pada sel yang tereksitasi. Pada mamalia, kanal natrium bervoltase memiliki sembilan jenis subunit (Nav 1,1-1,9), dan beberapa diantaranya berhubungan dengan nyeri neuropatik (Nav 1.3, 1.7, 1.8, dan 1.9) dan sisanya dengan nyeri inflamasi (Nav 1.7, 1.8, dan 1.9) (Zheng *et al.*, 2018). Beberapa ligand-gated ion channel dan voltage-gated ion channel yang diekspresikan dalam saraf aferen utama gigi berhubungan dengan kontribusi potensial terhadap nyeri gigi. Saluran sodium (NA) tetrodotoxin-resistant (Nav1.8) distribusinya terbatas pada neuron aferen primer. Sebagian besar aferen yang mengandung NaV 1.8 dalam nociceptors memainkan peran sentral pada sensitasi nosiseptif ke area pemrosesan nyeri dari sumsum tulang belakang. Saluran Nav 1.8 diekspresikan secara signifikan lebih di bawah kontrol temporal sehingga dikaitkan dengan keparahan peradangan selama pulpitis. Perubahan ekspresi dan redistribusi Nav1.8 setelah peradangan atau cedera saraf dianggap sebagai kontributor utama sensitasi saraf aferen dan timbulnya nyeri (Schuelert & McDougall, 2012). Distribusi eksklusif saluran ini pada neuron nosiseptif menjadikannya target yang menarik untuk pengobatan nyeri. Penargetan saluran natrium Nav1.8 dengan penghapusan genetik dan pengobatan antisense telah mengkonfirmasi bahwa saluran ini berkontribusi pada nosisepsi normal dan patologis. Karena Nav 1.8 telah dianggap memiliki peran dalam nyeri neuropatik, ekspresinya dalam pulpa gigi dapat berkontribusi pada patofisiologi nyeri gigi (Zheng *et al.*, 2018).

Jalur signaling MAPK dan NFKB berperan penting dalam memediasi respon inflamasi yang disebabkan oleh LPS (Feng *et al.*, 2019). Karena ada

banyaknya faktor penyebab *flare-up* dan berbagai hasil penelitian yang saling bertentangan di atas, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara molekuler untuk menjelaskan fenomena *flare-up*. Penelitian neuroimunologi tentang *flare-up* melalui jalur NFKB telah dilakukan Sampoerno et al (2020) pada sel saraf dan sel makrofag jaringan pulpa gigi tikus yang diberikan perlakuan trauma mekanis dan bakteri. Untuk membuktikan mekanisme *flare-up* melalui jalur HSP 70 perlu dilakukan eksperimental berdasarkan ekspresi MAPK dan NAV-1.8 pada sel saraf menggunakan metode Immuno Histo Chemistry (IHC)

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekspresi MAPK dan NaV-1.8 sel saraf pada jaringan pulpa gigi setelah pemberian LPS dan dilakukan ekstirpasi jaringan pulpa pada saluran akar gigi lebih rendah dari pada tanpa pemberian LPS?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisa terjadinya *flare-up* secara imunohistokimia pada jaringan pulpa gigi vital dengan ekstirpasi jaringan pulpa dan dengan pemberian LPS dilanjutkan dengan ekstirpasi jaringan pulpa melalui pendekatan neuroimunologi berdasarkan ekspresi MAPK dan NaV-18 pada sel saraf

1.3.2 Tujuan Khusus

Menganalisa penurunan ekspresi MAPK dan NaV-1.8 pada sel saraf pada jaringan pulpa gigi setelah pemberian LPS dan dilakukan ekstirpasi jaringan pulpa pada saluran akar gigi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa setelah dilakukan ekstirpasi jaringan pulpa gigi terjadi mekanisme untuk terjadinya *flare-up* melalui reaksi inflamasi