

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Implan gigi memiliki keunggulan lebih dibandingkan perawatan gigi tiruan konvensional untuk rehabilitasi sebagian besar kasus kehilangan gigi dalam bidang prostodontik karena tidak melibatkan kerusakan pada gigi tetangga, kuat menahan beban kunyah tinggi, dan nyaman digunakan sehingga pasien lebih bisa beradaptasi dengan baik (Lu *et al.*, 2021). Keberhasilan implan gigi ditentukan oleh proses osseointegrasi, yaitu sebuah proses penyembuhan dan *remodeling* tulang yang terbentuk antara permukaan jaringan tulang dengan implan gigi. Setelah implan gigi dipasang, tubuh akan melepaskan molekul endogen *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPS) sebagai sinyal tanda bahaya. DAMPS akan mengaktifkan makrofag untuk menginisiasi inflamasi sebagai respon imun *innate* tubuh. Terdapat dua jenis makrofag yang berperan yaitu makrofag 1 (M1) bersifat pro inflamasi yang dapat melepaskan beberapa sitokin pro inflamasi, salah satunya TNF- α serta makrofag 2 (M2) bersifat anti inflamasi dengan menurunkan jumlah sitokin pro inflamasi dan menginisiasi penyembuhan luka. Kegagalan tubuh meregulasi inflamasi menyebabkan M1 mensekresi TNF- α terus menerus mengakibatkan peningkatan resorpsi tulang oleh osteoklas sehingga proses osseointegrasi implan gigi terganggu. Untuk itu, keseimbangan M1 dengan M2 penting dalam penyembuhan luka, regenerasi jaringan dan osseointegrasi implan gigi (Baseri *et al.*, 2020; Gong *et al.*, 2020; Amengual-Peñafiel *et al.*, 2021; Murao *et al.*, 2021; Fischer dan Haffner-Luntzer, 2022). Penyembuhan dan pembentukan tulang baru

akan terjadi setelah 4 minggu. Penyembuhan tulang sesaat setelah osseointegrasi implan gigi ditentukan oleh kualitas, kuantitas dan kapasitas penyembuhan tulang yang dipengaruhi oleh kondisi sistemik pasien diantaranya diabetes melitus dan osteoporosis (Quintero *et al.*, 2010; Sharma *et al.*, 2012; Gibreel *et al.*, 2021).

Diabetes melitus dan osteoporosis keduanya memiliki prevalensi cukup tinggi di Indonesia. Penderita diabetes melitus di Indonesia mencapai 10,7 juta tertinggi se-Asia Tenggara dan Osteoporosis mencapai 10,3%. Keduanya secara tidak langsung menurunkan osseointegrasi implan gigi (Bover *et al.*, 2018; Widarsa *et al.*, 2018; Kemenkes RI, 2021). Hiperglikemia pada kondisi diabetes melitus menyebabkan akumulasi *Advanced Glycation End Products* (AGE). AGE akan menstimulasi pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan meningkatkan jumlah *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α). ROS akan merubah metabolisme tulang melalui dua mekanisme yaitu dengan meningkatkan *Receptor for RANK Ligand* (RANKL) sehingga terjadi resorpsi dan penurunan massa tulang serta menurunkan kemampuan diferensiasi osteogenik *Mesenchymal Stem Cells* (MSC). Selain itu, AGE akan berikatan dengan *Receptor of Advanced Glycation End Products* (RAGE) meningkatkan jumlah TNF- α , akibatnya, pembentukan osteoblas menurun dan osteoklas aktif meresorpsi tulang (Jiao *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2015; Jia *et al.*, 2018; Kornicka *et al.*, 2018).

Osteoporosis ditandai dengan penurunan massa tulang akibat tingginya aktivitas osteoklas saat remodeling tulang. Osteoporosis terbagi menjadi dua yaitu primer dan sekunder. Tipe primer adalah osteoporosis *post menopause* yang berkaitan dengan defisiensi estrogen (Limbong dan Syahrul, 2015). Sama halnya dengan diabetes melitus, defisiensi estrogen pada osteoporosis menyebabkan

akumulasi ROS. ROS akan meningkatkan produksi TNF- α . TNF- α akan menyebabkan resorpsi tulang dan menurunkan diferensiasi osteogenik MSC (Liu *et al.*, 2017; Zha *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2021; Fischer dan Haffner-Luntzer, 2022). Osteoporosis akan menurunkan kontak antara tulang dengan implan gigi yang menandakan gangguan osseointegrasi implan gigi. Untuk itu, pemasangan implan gigi pada pasien osteoporosis perlu diperhatikan untuk memperoleh hasil perawatan yang maksimal (Javed dan Romanos, 2019; Gibreel *et al.*, 2021).

Saat ini banyak penelitian yang menggunakan *mesenchymal stem cells* yang berasal dari tali pusat yang dikenal dengan *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (hUCMSCs). Tali pusat yang biasa menjadi limbah medis setelah proses melahirkan justru berpotensi sebagai sumber *stem cells* yang cukup besar. Keuntungan *stem cells* tipe ini meliputi potensi tak terbatas yang bisa diambil setiap kali selesai melahirkan, prosedur pengambilan tergolong non invasif dan tidak membahayakan ibu dan bayi, merupakan limbah biologis dan memiliki risiko infeksi rendah (Ramakrishna *et al.*, 2011). Potensi terapeutik hUCMSCs lebih baik dibandingkan *stem cells* tipe lainnya, memiliki sifat anti inflamasi, imunokompatibel, dan dapat berdiferensiasi menjadi sel osteogenik (Wang *et al.*, 2014; Hendrijantini *et al.*, 2015).

Induksi hUCMSCs pada tulang mandibula osteoporosis telah terbukti dapat menstimulasi osteogenesis. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa terdapat pelebaran area dan peningkatan volume tulang trabekula pada mandibula (Hendrijantini *et al.*, 2019). hUCMSCs berpotensi meningkatkan osseointegrasi

implan gigi karena memiliki sifat anti inflamasi. Dalam kondisi tubuh normal tanpa disertai penyakit sistemik, hUCMSCs dapat mempolariasi makrofag M1 menjadi M2 pada proses inflamasi tahap awal yang terjadi ketika implan gigi dipasang. Makrofag M2 menekan aktivitas makrofag M1 dalam mengekspresikan TNF- α dan sitokin pro inflamasi lainnya sehingga inflamasi berkurang. Polarisasi makrofag M1 menjadi M2 sangat penting karena menghambat inflamasi, menginisiasi proses penyembuhan luka dan menstimulasi osseointegrasi implan gigi. (Liu *et al.*, 2013, 2017; El-Demerdash *et al.*, 2015; Xu *et al.*, 2018; Baseri *et al.*, 2020; Xie *et al.*, 2020).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah induksi hUCMSCs dapat menurunkan ekspresi TNF- α pada implan gigi model osteoporosis dan diabetes melitus?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh induksi hUCMSCs terhadap penurunan ekspresi TNF- α pada implan gigi model osteoporosis dan diabetes melitus.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui penurunan ekspresi TNF- α pada tikus model osteoporosis dan diabetes melitus pasca 4 minggu pemasangan implan gigi tanpa induksi hUCMSCs.
2. Untuk mengetahui penurunan ekspresi TNF- α pada tikus model osteoporosis dan diabetes melitus pasca 4 minggu pemasangan implan gigi dengan induksi hUCMSCs.

3. Untuk menganalisis penurunan ekspresi TNF- α pada tikus model osteoporosis dan diabetes melitus pasca 4 minggu pemasangan implan gigi tanpa induksi hUCMSCs.
4. Untuk menganalisis penurunan ekspresi TNF- α pada tikus model osteoporosis dan diabetes melitus pasca 4 minggu pemasangan implan gigi dengan induksi hUCMSCs.
5. Untuk membandingkan ekspresi TNF- α pada tikus model osteoporosis dan diabetes melitus pasca 4 minggu pemasangan implan gigi dengan dan tanpa induksi hUCMSCs.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Diharapkan penelitian ini dapat dijadikan sebagai sumber referensi ilmiah mengenai pengaruh induksi hUCMSCs terhadap penurunan ekspresi TNF- α pada implan gigi model osteoporosis dan diabetes melitus.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Sebagai dasar pengetahuan untuk pengembangan dan pemanfaatan terapi alternatif yang membantu perawatan prostodontik pada pasien yang menderita penyakit osteoporosis dan/atau diabetes melitus.
2. Sebagai pertimbangan terapi alternatif menggunakan hUCMSCs untuk meningkatkan keberhasilan perawatan implan gigi pada pasien yang menderita penyakit osteoporosis dan/atau diabetes melitus.