

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit periodontal merupakan penyakit rongga mulut yang menempati urutan pertama dalam catatan buku rekor dunia tahun 2001 sebagai penyakit yang paling sering dialami oleh manusia (Tonneti *et al.*, 2017). Menurut data yang dihimpun oleh Global Burden of Disease tahun 1990 - 2010 menunjukkan bahwa periodontitis berat (*severe periodontitis*) merupakan penyakit dengan prevalensi tertinggi keenam (11,2%) dan diderita sekitar 743 juta jiwa di dunia serta terjadi peningkatan prevalensi sebesar 57.3% dalam kurun waktu 10 tahun (Frencken *et al.*, 2017; Tonneti *et al.*, 2017).

Periodontitis adalah peradangan yang mengenai jaringan pendukung gigi, disebabkan oleh mikroorganisme dan dapat menyebabkan kerusakan yang progresif pada ligamen periodontal, tulang alveolar dan akan berlanjut ke pembentukan poket (Widyastuti, 2009). Penyebab utama penyakit periodontal adalah adanya mikroorganisme yang berkolonisasi di dalam plak gigi (Vernino AR *et al.*, 2004). Kandungan dari plak gigi adalah berbagai jenis mikroorganisme, khususnya bakteri sisanya adalah jamur, protozoa, dan virus. Plak yang mengandung mikroorganisme patogenik ini berperan penting dalam menyebabkan dan memperparah infeksi jaringan periodontal (Wilkins EM *et al.*, 2009).

Berkembangnya pengetahuan mengenai penyakit periodontal yang berhubungan dengan patogenesa, bakteri penyebab, dan pemahaman mengenai peran dari host dalam patogenesa penyakit serta klasifikasi penyakit periodontal

telah banyak dipelajari (Levin, 2016). Data dari RISKESDAS 2018 menunjukkan persentase kasus periodontitis di Indonesia sebesar 74.1% (KEMENKES, 2018).

Periodontitis merupakan penyakit infeksi kronis pada jaringan pendukung gigi yang jika tidak dirawat, gigi akan kehilangan ligamen periodontal yang mendukung tulang alveolar, sehingga tulang alveolar akan teresorpsi dan gigi menjadi goyang dan pada akhirnya gigi tersebut akan tanggal (Faiz, 2016). Kerusakan tulang dapat juga terjadi akibat adanya trauma ataupun operasi pengangkatan lesi pada jaringan keras mulut dan maksilofasial. Tulang memiliki kemampuan untuk melakukan regenerasi, namun proses ini seringkali tidak adekuat pada kebanyakan situasi klinis dan patologis yang berat (Nandi *et al.*, 2008). Kerusakan jaringan periodontal dengan melibatkan tulang dapat diperbaiki dengan metode *bone augmentation*. *Bone augmentation* merupakan terapi regeneratif dengan tujuan untuk memulihkan jaringan periodontal. Terapi ini menggunakan *bone graft* sebagai salah satu bahan yang dapat berperan sebagai *scaffold* (Kandwal *et al.*, 2014). Proses rekonstruksi kerusakan tulang dapat dilakukan dengan pencangkokan tulang menggunakan bahan alloplastik seperti hidroksiapatit (Zipfel *et al.*, 2003).

Scaffold adalah matriks atau struktur buatan yang diperlukan untuk infiltrasi sel dan pendukung fisik sel yang mengarah kepada proliferasi dan differensiasi sel ke dalam jaringan fungsional atau organ manusia. *Scaffold* sebagai *template* untuk pembentukan jaringan baru (O'Brien, 2011). *Scaffold* dapat dikembangkan baik menggunakan polimer alam maupun sintetik. Mengingat *scaffold* memiliki fungsi yang penting, maka sebuah *scaffold* untuk rekayasa jaringan baru memiliki kriteria sebagai berikut (O'Brien, 2011 dan

Hoque *et al.*, 2015) : mampu memfasilitasi adhesi sel, membantu pertumbuhan sel serta memungkinkan terjadinya pembelahan sel, *biocompatible*, *biodegradable*, porositas harus cukup tinggi untuk tempat adhesi sel dan regenerasi matriks ekstraseluler serta struktur yang berpori memungkinkan terjadinya pembentukan jaringan yang homogen, memiliki sifat mekanik yang sesuai dengan jaringan gingiva yang diperbaiki, *template* 3D membantu pembentukan jaringan baru, permukaan sesuai untuk penempelan sel, proliferasi dan differensiasi.

Hidroksiapatit (HA) memiliki banyak keuntungan dalam aplikasi penggantian tulang dan digunakan untuk memperbaiki defek tulang pada gigi dan bidang ortopedi, *immediate tooth replacement*, augmentasi ridges alveolar, bahan pulpa capping dan rekonstruksi *maxillo-facial*, dll (Kuriakoze *et al.*, 2004).

Hidroksiapatit sintetik adalah salah satu bahan alloplastik yang berkembang pesat saat ini. Hidroksiapatit sintesis merupakan bahan bioaktif yang memiliki struktur dan komposisi yang sama dengan komponen anorganik pada tulang. Hidroksiapatit dapat meremineralisasi jaringan tulang yang hilang atau mengalami kerusakan tanpa menyebabkan reaksi penolakan oleh tubuh (Ylinen, 2006). Sifat kimia sebagai bahan pengganti tulang karena memiliki kemiripan dengan tulang alami. Komposisi utama tulang adalah mineral (69 %), matriks organik (22 %), dan air (9 %). Sifat fisika karena memiliki kemiripan dengan tulang alami. HA merupakan bahan pengganti berupa biokeramik kalsium fosfat yang paling stabil dan kurang mudah larut dengan rasio Ca/P 1,67. HA banyak digunakan sebagai bahan pengganti tulang buatan karena sifat biologinya yang menguntungkan yaitu biokompatibilitas, bioafinitas, bioaktivitas, osteokonduksi, osteointegrasi, osteoinduksi (dalam kondisi tertentu) (Kattimani *et al.*, 2016). HA

memiliki sifat-sifat menguntungkan seperti biokompatibilitas, bioaktivitas, degradasi lambat, osteokonduksi, osteointegrasi, dan osteoinduksi (Dai X *et al.*, 2007; Sebastian *et al.*, 2020). Biomaterial yang disintesis atau diproses dari alam memiliki keuntungan potensial karena biokompatibilitasnya yang baik, bersama dengan adhesi sel dan pendukung fungsi (Mondal S *et al.*, 2012; Mondal and Pal, 2019).

HA memiliki ukuran 350 mikro dan sifat tidak elastis serta mudah rapuh yang dapat membatasi kemampuan untuk mensintesis dalam bentuk atau struktur yang diinginkan, dapat mempengaruhi kapasitas regenerasi tulang. Untuk mengatasi kelemahan ini dapat dilakukan beberapa hal berikut (Bal *et al.*, 2019) : ukuran dan porositas HA dapat disesuaikan untuk meningkatkan osteokonduksi, dapat dikombinasikan dengan polimer lain untuk mengatasi kerapuhan serta untuk meningkatkan osteokonduksi lebih lanjut, dapat dikombinasikan dengan *growth factor*, sel, dan/ atau molekul untuk osteoinduktivitas yang lebih baik.

Hidroksiapatit sintetik konvensional yang banyak digunakan saat ini yaitu mikro hidroksiapatit yang memiliki struktur kristal berada dalam kisaran mikrometer. Mikro hidroksiapatit memiliki tingkat kelarutan yang rendah, sehingga tidak mudah diresorpsi. Jenis hidroksiapatit ini cara mendapatkannya masih harus import sehingga harganya relatif mahal dipasaran (Chitsazi *et al.*, 2011).

Sebuah partikel disebut sebagai nano apabila ukurannya < 100 nm. Nano hidroksiapatit terbukti lebih baik dibandingkan partikel mikro karena memiliki permukaan yang lebih halus dan luas penampang yang lebih besar. Selain itu, pada penelitian menunjukan bahwa nano hidroksiapatit menunjukan beberapa

keuntungan, antara lain toksisitas yang minimal dan ketika diaplikasikan dengan partikel biologi seperti fibroblas, osteoblas dan osteoclas juga menimbulkan reaksi yang positif dalam regenerasi jaringan periodontal (Bayani *et al.*, 2017).

Dalam tubuh makhluk hidup, semua unsur dasar tulang berada pada tingkat nano, sehingga nano kalsium fosfat diharapkan dapat meningkatkan pembentukan tulang baru lebih baik daripada bentuk mikro atau konvensional. Ada sejumlah aplikasi potensial untuk nanoteknologi dalam perbaikan tulang yang meliputi pengiriman agen farmasi seperti faktor pertumbuhan untuk menstimulasi perbaikan tulang (Bal *et al.*, 2019).

Penelitian mengenai hidroksiapatit terus berkembang dalam beberapa dekade terakhir utamanya bentuk nano dari hidroksiapatit (ukuran 10-100 nm) saat ini mendapat perhatian dari banyak peneliti terutama mengenai sifat fisik, mekanik, kimia dan biologisnya karena hidroksiapatit nanokristalin ini lebih menyerupai bentuk hidroksiapatit alami yang terdapat pada tulang dibandingkan mikro hidroksiapatit. Beberapa kelebihan HA nanokristalin ini adalah kontakannya yang lebih rapat dengan jaringan disekelilingnya, sifatnya yang lebih cepat diresorpsi dan jumlah molekul yang tinggi pada permukaannya, perlekatan osteoblas dan osteoklas lebih banyak terjadi pada hidroksiapatit nanokristalin dibandingkan hidroksiapatit konvensional, mempunyai bioafinitas yang baik, mampu mendorong terjadinya bone integrasi, ekspresi collagen I dan differensiasi osteoblas (Kasaj *et al.*, 2008).

RUNX2 merupakan faktor transkripsi dan regulator utama yang berperan dalam differensiasi osteoblas dan memiliki fungsi sebagai gen marker yang mendukung fungsi dari osteoblas. RUNX2 terlibat dalam stimulasi gen osteogenik

sehingga menjadi faktor yang sangat krusial dalam fenomena pembentukan tulang. RUNX2 adalah faktor transkripsi yang mengawali proses osteogenesis, dan bahkan dalam fase proliferasi sel progenitor didapati ekspresi signifikan atas RUNX2 (Narayanan *et.al.*, 2019). Penelitian Wu *et al* (2014) pada tikus saat terjadinya differensiasi sel osteoblas menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi RUNX2 dimulai pada hari pertama dan terus meningkat hingga hari ke 9. Setelah itu, ekspresi RUNX2 akan stabil hingga hari ke 21 dan sedikit menurun setelahnya (Wu *et al.*, 2014).

Bahan biomaterial hidroksiapatit baik mikrokristalin dan nanokristalin merupakan bahan potensial sebagai *bone graft* dan terus dikembangkan dalam berbagai penelitian. Penelitian mengenai pemberian hidroksiapatit nanokristalin dan hidroksiapatit mikrokristalin pada soket gigi dengan kondisi periodontitis masih belum diteliti dengan jelas, bagaimanapun pada penelitian ini akan dilihat ekspresi RUNX2 pada tulang alveolar pasca ekstraksi gigi dengan periodontitis. Penelitian ini akan mencermati apakah terjadi pertumbuhan ekspresi RUNX2 yang signifikan, sehingga dapat memperbaiki kerusakan tulang alveolar yang timbul akibat periodontitis.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan ekspresi RUNX2 setelah pemberian nano hidroksiapatit dan mikro hidroksiapatit pada soket gigi tikus wistar dengan periodontitis ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan ekspresi RUNX2 setelah pemberian nano hidroksiapatit dan mikro hidroksiapatit pada soket gigi tikus wistar dengan periodontitis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui perbedaan ekspresi RUNX2 setelah pemberian nano hidroksiapatit.
2. Untuk mengetahui perbedaan ekspresi RUNX2 setelah pemberian mikro hidroksiapatit.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis penelitian ini adalah sebagai berikut:

Manfaat teoritis yaitu penelitian ini diharapkan dapat menjadi suatu informasi atau acuan referensi ilmiah mengenai adanya perbedaan ekspresi RUNX2 sebagai indikator proses osteogenesis dari soket tulang alveolar yang diberikan nano hidroksiapatit dan mikro hidroksiapatit pada soket gigi tikus wistar dengan periodontitis.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah sebagai berikut :

Manfaat praktis sebagai sumbangan pemikiran penulis terhadap Universitas Airlangga, khususnya mahasiswa jurusan Pendidikan Dokter Gigi Universitas Airlangga.