

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tindakan rekonstruksi defek tulang di regio oral dan maksilofasial pada kasus trauma, kelainan kongenital, proses infeksi, tumor rahang dan resorpsi tulang alveolar merupakan tantangan yang sering dihadapi oleh ahli bedah mulut dan maksilofasial. Penatalaksanaan berbagai kelainan atau defek pada regio oral dan maksilofasial sering menjadi problema karena berkaitan langsung dengan estetika wajah, fungsi stomatognatik dan mastikasi (Alfotawi *et al.*, 2012).

Tindakan rekonstruksi defek tulang di regio maksilofasial dapat dilakukan dengan *vascularized graft* maupun dengan *nonvascularized graft*. *Vascularized graft* memiliki angka keberhasilan rekonstruksi mencapai 90% tetapi memiliki keterbatasan yaitu membutuhkan keahlian operator yang terlatih dan dapat menyebabkan morbiditas sisi donor dan durasi operasi yang lama (Rana *et al.*, 2011). *Nonvascularized bone graft* dikategorikan menjadi *autograft*, *allograft* dan *xenograft*. *Gold standard* untuk rekonstruksi defek adalah *autograft* karena memiliki sifat osteoinduktif, osteokonduktif dan osteogenik serta tidak ada reaksi penolakan dari sel *host*. *Nonvascularized graft* memiliki keterbatasan dalam hal bentuk, ukuran, ketersediaan (Singh *et al.*, 2016). *Allograft* yang dianggap sebagai alternatif yang baik juga memiliki kekurangan yaitu resiko transmisi penyakit, resiko reaksi penolakan dari resipien serta masalah etik dan sosio-ekonomi (Perreira *et al.*, 2020). Bahan *Xenograft* yang berasal dari tulang hewan seperti sapi dan babi memiliki resiko terjadinya penularan penyakit dari hewan ke manusia (*zoonosis*) dan reaksi penolakan oleh

resipien. Rekayasa jaringan dapat menjadi solusi dan alternatif untuk mengatasi defek tulang di bidang Bedah Mulut dan Maksilofasial (Susarla *et al*, 2011).

Rekayasa jaringan memiliki beberapa keuntungan yaitu tidak menyebabkan morbiditas sisi donor dan memiliki kemampuan untuk menghasilkan sel yang diharapkan (Rai *et al.*, 2015). Perkembangan dari rekayasa jaringan tulang ditunjukkan oleh data yang menunjukkan bahwa tandur tulang merupakan prosedur kedua yang paling sering dilakukan setelah transfusi darah. Data dari Bank Jaringan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya menunjukkan bahwa penggunaan tandur tulang (*bone graft*) meningkat dari 62 penggunaan pada tahun 2010, menjadi 75 penggunaan pada tahun 2011 dan menjadi 178 penggunaan pada tahun 2012 (Mahyudin *et al*, 2017). Rekayasa jaringan memiliki tiga prinsip yang disebut dengan trias rekayasa jaringan yaitu osteokonduktif, osteoinduktif dan osteogenik. *Scaffold* adalah biomaterial sintetik atau natural berbentuk kerangka tiga dimensi yang bersifat osteokonduktif. *Signalling molecules* yang terdiri dari *Growth Factor* seperti *Bone Morphogenetic Protein* (BMP) dan *Transforming Growth Factor β* (TGF- β) yang bersifat osteoinduktif. Sel adalah komponen yang bersifat osteogenik (Rai *et al.*, 2015).

Perkembangan rekayasa jaringan tulang dengan *bioactive scaffold* telah banyak diteliti untuk memenuhi kriteria *scaffold* ideal yaitu memiliki biokompatibilitas baik, sifat imunogenisitas minimal serta bersifat osteoinduktif dan osteokonduktif. (Perreira *et al.* 2020). Penggunaan *scaffold xenograft* yang berasal dari *bovine* atau sapi telah banyak diteliti karena memiliki struktur biomekanik menyerupai tulang manusia serta bioavailabilitas yang tinggi dengan

harga yang terjangkau di pasaran, tidak menyebabkan *donor site morbidity* erta memiliki sifat osteokonduktif yang baik (Gaillie *et al.*, 2010). Reaksi penolakan atau transmisi penyakit dari hewan ke manusia dapat diminimalisir dengan perkembangan metode pemrosesan *xenograft* (Mahyudin *et al.*, 2017).

Berdasarkan metode pemrosesan, *scaffold xenograft* dibagi menjadi 3 tipe yaitu *Demineralized Freeze-Dried Bovine Bone* (DFDBB) yang memiliki kelebihan yaitu bersifat osteoinduktif karena memiliki kandungan protein BMP, tetapi memiliki sifat osteokonduktif lebih lemah karena sudah dilakukan demineralisasi sehingga mudah teresorbsi (Mahyudin, *et al.*, 2017). *Deproteinized Bovine Bone Material* (DBBM) memiliki kelebihan sebagai *scaffold* dengan sifat osteokonduktif dan biokompatibilitas yang baik karena memiliki struktur yang kuat dan solid dengan resiko *rejection* rendah (Agarwal, *et al.*, 2012). DBBM memiliki kelemahan terkait sifat osteoinduktif akibat proses deproteinisasi dan tidak *biodegradable* atau tidak dapat di resorbsi secara sempurna oleh tubuh sehingga menyisakan suatu residu yang menghambat proses osteogenesis. Berdasarkan hal tersebut perlu dikembangkan suatu biomaterial untuk mengakomodir kekurangan dari DBBM (Mahyudin *et al.*, 2017). *Freeze Dried Bovine Bone* (FDBB) dapat menjadi kandidat *scaffold* ideal untuk rekonstruksi defek maksilofasial karena memiliki potensi osteoinduktif yang baik dengan komponen BMP-2 dan matriks ekstraseluler sehingga dapat memicu proses diferensiasi dan perlekatan sel (Septyaningtyas *et al.*, 2016) selain itu FDBB juga memiliki sifat osteokonduktif yang baik karena proses *freeze drying* masih mempertahankan komponen anorganik dari tulang (Mahyudin, *et al.*, 2017). Salah satu kelemahan dari FDBB adalah adanya resiko

rejection, sehingga dilakukan proses deselularisasi (dc) menghasilkan dc-FDBB. Proses deselularisasi dilakukan untuk eliminasi substansi imunogenik dan mempreservasi *Extracellular Matrix* (ECM) sehingga menyerupai suatu *native microenvironment* yang akan memfasilitasi proses osteodiferensiasi (Ansari *et al.* 2019)

Permasalahan yang terjadi adalah FDBB hingga saat ini masih dalam tahap penelitian pada hewan dan selanjutnya akan diaplikasikan pada manusia. Penelitian berbasis *xenograft* untuk regenerasi defek tulang maksilofasial sedang dikembangkan di departemen Bedah Mulut dan Maksilofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga dan penelitian ini merupakan bagian dari pohon penelitian yang bertujuan untuk menganalisis potensi osteoinduksi dari *scaffold* FDBB dan DBBM melalui ekspresi gen *Runt Related Transcription Factor-2* (RUNX2) dan *osterix* (OSX) yang berperan sebagai *master regulator of bone formation* dan *early phase bone marker* pada proses osteogenesis. RUNX2 dan OSX diekspresikan oleh mRNA, maka untuk mengukur secara kuantitatif ekspresi gen diperlukan pemeriksaan menggunakan *Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) (Kanwanarongkul, 2018).

1.2 Rumusan masalah

Bagaimana perbandingan ekspresi RUNX2 dan OSX antara FDBB, dc-FDBB, dan DBBM pada kultur hUCMSC hari ke-6 dan ke-12 ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan perbandingan potensi osteoinduksi *scaffold* FDBB, dc-FDBB dan DBBM pada kultur *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell* (hUCMSC) melalui analisis ekspresi gen RUNX2 dan OSX pada hari ke-6 dan ke-12 ?

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis peningkatan ekspresi gen RUNX2 pada kultur hUCMSC pasca paparan *scaffold* FDBB, dc-FDBB dan DBBM pada hari ke-6 dan hari ke-12
2. Menganalisis peningkatan ekspresi gen OSX pada kultur hUCMSC pasca paparan *scaffold* FDBB, dc-FDBB dan DBBM pada hari ke-6 dan hari ke-12

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi ilmiah tentang potensi osteoinduksi *scaffold* FDBB melalui ekspresi gen transkripsi OSX dan RUNX2 secara *in vitro*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan informasi potensi aplikasi klinis bahan FDBB sebagai kandidat *scaffold* ideal rekayasa jaringan dengan sifat osteoinduktif dan osteokonduktif untuk rekonstruksi defek tulang maksilofasial yang aman dan tidak menimbulkan morbiditas sisi donor.