

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoporosis adalah sebuah penyakit sistemik skeletal yang memperburuk kekuatan tulang dan memengaruhi mikroarsitektur tulang, sehingga meningkatkan risiko terjadinya fraktur tulang (Gibreel *et al.*, 2021). Penyakit ini dapat memengaruhi semua bagian masyarakat, sehingga biaya perawatan dan layanan medis yang harus dikeluarkan meningkat. Penelitian oleh Salari *et al.*, 2021 menunjukkan bahwa prevalensi osteoporosis sebesar 18,3% pada orang berumur 10-105 tahun di seluruh dunia. Lalu penelitian oleh Choi *et al.*, 2021 menunjukkan hasil prevalensi osteoporosis sebesar 34,8% pada wanita *post-menopausal* di seluruh dunia, dan probabilitas osteoporosis meningkat seiring bertambahnya usia. Beberapa dampak osteoporosis pada regio maksilofasial antara lain adalah menyebabkan kerusakan mikrostruktural pada tulang alveolar, pengurangan ketebalan trabekula, pengurangan ketinggian tulang alveolar, penyembuhan tulang alveolar terhambat, fraktur pada *temporomandibular joint* (TMJ), dan lain-lain. Maka dari itu, osteoporosis sangat berdampak pada keberhasilan perawatan gigi pasien, terutama di bidang prostodontik seperti gigi tiruan dan implan gigi (Koth *et al.*, 2021).

Diabetes melitus adalah sebuah kelainan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia, dan berdasarkan penyebabnya dibagi menjadi diabetes tipe 1 (sistem imun), tipe 2 (resistensi insulin), gestasional dan lain-lain (infeksi, obat-obatan, herediter, lingkungan) (Nushrat Parveen *et al.*, 2017). Pada tahun 2019, 37,3 juta

penduduk atau 11,3% populasi Amerika memiliki diabetes (CDC, 2022). Sekitar 1 dari 11 orang dewasa kini memiliki diabetes melitus tipe 2 (T2DM) di seluruh dunia, dan 75% penderita diabetes melitus tinggal di negara berkembang (Zheng *et al.*, 2018). Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 menyatakan prevalensi diabetes melitus pada umur ≥ 15 tahun sebesar 8,5%, meningkat dari 6,9% di tahun 2013. Diabetes melitus dan komplikasinya telah berkontribusi besar terhadap mortalitas dan disabilitas di seluruh dunia. Contohnya, komplikasi pada sistem kardiovaskuler dan ginjal adalah dua penyebab mortalitas terbesar pada pasien T2DM. Manifestasi T2DM pada rongga mulut salah satunya adalah penyakit periodontal yang disebabkan oleh akumulasi *advanced glycosylation end products* (AGE), menurunnya kapasitas regeneratif dan kerusakan regulasi sistem imun. Lalu T2DM juga menyebabkan xerostomia, meningkatkan risiko karies, kandidiasis, abses/nekrosis pulpa, dan menghambat penyembuhan luka sehingga meningkatkan risiko infeksi setelah pembedahan (Zheng *et al.*, 2018). Maka dari itu, T2DM juga sangat berpengaruh pada keberhasilan perawatan gigi seorang pasien, karena harus mempertimbangkan komplikasi-komplikasi tersebut.

Salah satu komplikasi dari T2DM adalah osteoporosis yang biasa disebut *diabetes-induced osteoporosis*. Meningkatnya risiko fraktur tulang panggul adalah komplikasi yang sering terjadi pada pasien T2DM. T2DM dapat berkontribusi dalam perkembangan osteoporosis melalui kombinasi deposisi lipid, suplai darah buruk, hiperglikemia dan stres oksidatif (Compston, 2018; Mohsin *et al.*, 2019).

Menurut Global Burden of Disease tahun 2019, penyakit rongga mulut dimiliki hampir 3,5 miliar orang di seluruh dunia dengan kejadian karies gigi permanen yang paling umum. Hasil RISKESDAS tahun 2018 menyatakan bahwa

masalah gigi terbesar di Indonesia adalah gigi rusak/berlubang/sakit sebesar 45,3%. Sedangkan masalah kesehatan mulut terbesar yang dialami penduduk Indonesia adalah gusi bengkak dan/atau keluar bisul (abses) sebesar 14%. Lalu, 19% orang di Indonesia mengalami gigi hilang karena dicabut atau tanggal sendiri.

Masalah kehilangan gigi merupakan masalah yang patut diperhatikan karena dapat mengganggu fungsi pengunyahan, bicara, estetik, dan kehidupan sosial masyarakat. Kehilangan gigi dapat disebabkan oleh berbagai macam faktor, seperti penyakit rongga mulut yang tidak dirawat, trauma gigi, perawatan gigi, dan sebagainya (Block, 2018). Salah satu opsi perawatan kehilangan gigi adalah dengan implan gigi. Kini, implan gigi telah sering dipilih oleh pasien karena tingkat kesuksesannya tinggi dan risiko komplikasi saat dan setelah perawatan relatif kecil (Shemtov-Yona dan Rittel, 2015). Hal ini dapat tercapai oleh karena suatu pelekatan langsung tulang dan logam implan tanpa adanya jaringan non-tulang di antaranya, atau disebut dengan proses osseointegrasi (Guglielmotti *et al.*, 2019).

Keberhasilan sebuah implan gigi juga dipengaruhi oleh kondisi sistemik pasien, penyakit diabetes dan osteoporosis. Kondisi hiperglikemia yang disebabkan diabetes meningkatkan resorpsi tulang dan risiko terjadinya infeksi sistemik atau lokal, sehingga meningkatkan risiko kegagalan implan. Diabetes juga menjadi faktor risiko terjadinya inflamasi peri-implan atau peri-implantitis. Selanjutnya, penurunan massa tulang, penipisan tulang kortikal dan perubahan struktur trabekula yang disebabkan oleh osteoporosis juga dapat meningkatkan risiko kegagalan implan (Aghaloo *et al.*, 2019; Wagner *et al.*, 2022).

Sel punca atau *stem cell* dapat digunakan sebagai terapi regeneratif karena kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi tipe-tipe sel lain dan memperbanyak

diri. *Embryonic stem cells* (ESC) merupakan tipe sel punca yang sering digunakan, namun pengambilan sel ESC dari embrio telah memuai banyak kontroversi. Maka dari itu, *mesenchymal stem cell* (MSCs) yang didapatkan dari tali pusat manusia atau disebut dengan *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (hUCMSCs) adalah sumber sel punca yang lebih mudah diakses dan lebih tidak kontroversial. Penelitian membuktikan bahwa hUCMSCs memiliki aktivitas osteogenik yang tinggi dan meningkatkan regenerasi tulang mandibula osteoporosis pada hewan tikus dengan meningkatnya ekspresi *osterix* (Osx), *bone morphogenetic protein-2* (BMP-2), *alkaline phosphatase* (ALP), osteokalsin, kolagen tipe 1, dan luas tulang trabekula dan menurunnya *tartrate-resistant acid phosphatase* (TRAP) (Ding *et al.*, 2015; Hendrijantini *et al.*, 2019, 2021). Kolagen tipe 1 adalah protein yang paling banyak ditemukan di matriks ekstraseluler jaringan hewan dan memiliki kemampuan untuk membentuk fibril. (Chowdhury *et al.*, 2018; Mienaltowski dan Birk, 2014). Dalam proses regenerasi tulang, sel osteoblas akan mengalami mineralisasi dan memproduksi matriks tulang yang protein utamanya adalah kolagen tipe 1. Maka kolagen tipe 1 dapat digunakan sebagai indikator terjadinya pembentukan dan mineralisasi tulang (Hendrijantini *et al.*, 2019).

Pada penelitian sebelumnya, pemberian hUCMSCs berhasil menunjukkan aktivitas osteogenik yang tinggi dan mendukung regenerasi tulang pada model tikus osteoporosis. Namun, seluruh penelitian tersebut dilakukan pada tulang hewan coba yang tidak dipasang implan sehingga tidak terjadi proses osseointegrasi. Pada waktu 4 minggu pasca pemasangan implan, mulai terbentuk jaringan tulang baru di permukaan implan (*contact osteogenesis*) dan menyambung dengan jaringan tulang baru di tulang *host* (*distant osteogenesis*) (Wang *et al.*, 2016). Oleh karena itu,

penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh induksi hUCMSCs terhadap ekspresi kolagen tipe 1 4 minggu pasca pemasangan implan gigi pada model tikus osteoporosis dan diabetes melitus.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi kolagen tipe 1 pada implan gigi di model osteoporosis dan diabetes melitus?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui apakah induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi kolagen tipe 1 pada implan gigi di model osteoporosis dan diabetes melitus.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui apakah induksi hUCMSCs meningkatkan ekspresi kolagen tipe 1 pada implan gigi di model osteoporosis 4 minggu pasca pemasangan implan gigi.
2. Mengetahui apakah induksi hUCMSCs meningkatkan ekspresi kolagen tipe 1 pada implan gigi di model diabetes melitus 4 minggu pasca pemasangan implan gigi.
3. Menganalisis ekspresi kolagen tipe 1 pada implan gigi di osteoporosis dan diabetes melitus 4 minggu pasca pemasangan implan gigi dengan induksi hUCMSCs.
4. Menganalisis ekspresi kolagen tipe 1 pada implan gigi di model osteoporosis dan diabetes melitus 4 minggu pasca pemasangan implan gigi tanpa induksi hUCMSCs.

5. Membandingkan ekspresi kolagen tipe 1 pada implan gigi di osteoporosis dan diabetes melitus 4 minggu pasca pemasangan implan, dengan dan tanpa induksi hUCMSCs.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi terkait apakah induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi kolagen tipe 1 pada implan gigi di model osteoporosis dan diabetes melitus.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Sebagai pertimbangan dan pengembangan terapi rekayasa jaringan, khususnya untuk perawatan implan gigi pada penderita osteoporosis dan diabetes melitus.
2. Sebagai peningkatan penelitian dan penggunaan produk tali pusat manusia.