

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Perawatan implan merupakan salah satu *treatment* pilihan yang sangat diminati dan sudah dikenal sejak 30 tahun yang lalu. Pemasangan *dental implant* ini merupakan salah satu perawatan terbaik yang dapat dilakukan pada kasus *edentulous area* (Valente & Andreana, 2016).

Peningkatan kebutuhan perawatan implan seringkali disertai dengan komplikasi jangka pendek maupun jangka panjang yang meningkat. Salah satunya adalah terjadinya *periimplantitis*, yaitu suatu peradangan yang terjadi disekitar implan, *periimplant disease* secara umum disebut sebagai *periimplantitis*. Malo & Nobre (2017) mendapatkan sebanyak 13,9% dari 22.009 pasien yang diamati menderita *periimplantitis*. Pengamatan pada 662 pasien, 184 orang diantaranya mengalami *periimplantitis*, yang ditandai dengan *progressive bone loss* pada satu atau lebih implan yang terpasang dan dari 3.413 implan yang dipasang dijumpai sebanyak 423 (12,4%) kasus implan yang terlepas dari tulang (Valente & Andreana, 2016). Menurut Cosgarea *et.al* 2019, angka keberhasilan pemasangan implan selama 25 tahun menunjukkan sebesar 83,8% sedangkan angka keberhasilan pemasangan implan selama 10 tahun sebesar 96,1%.

Periimplant tissue hampir memiliki aspek yang serupa dengan *periodontal tissue*, yang membedakan hanyalah keberadaan *ligament periodontal* yang masih vital pada jaringan periodontal. Vaskularisasi pada *peri implant tissue* lebih sedikit dibandingkan *periodontal tissue*, dan disertai lapisan tipis *proteoglycan* yang berada

diantara implan dan permukaan tulang (Smeets *et al.*, 2014). Pada kasus periodontitis kronis akan terlihat adanya penurunan tulang alveolar yang dapat dilihat dengan *dental radiografi* dan radiografi *mikro-CT* (*μ-CT*) dengan parameter *scan source voltage* 80 kV, *source current* 50 [A, *image pixel size* 24,2 [m, *exposure* 125 ms (Bruker Sky Scan 1173, High Energi Micro-CT, FMIPA ITB) (Sari *et al.*, 2018).

Periimplantitis adalah komplikasi biologis dari pemasangan *dental implant* yang didefinisikan sebagai reaksi inflamasi dari *soft tissue* disekitar implan, dan biasanya disertai dengan terjadinya kehilangan tulang yang melebihi proses remodeling dari fisiologis normal (Froum, 2018). Mombelli mengatakan penyebab utama *periimplantitis* disebabkan karena infeksi bakteri yang dimulai dari adanya akumulasi plak (Mombelli & Juodzbals, 2016). Bakteri penyebab *periimplantitis* yang terbanyak adalah bakteri plak anaerob *Gram negative* yang memiliki karakteristik khusus sehingga dapat menimbulkan efek berlawanan terhadap kesehatan jaringan periimplan. Bakteri yang dapat menyebabkan *periimplantitis* salah satunya adalah *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*). Bakteri tersebut mengalami kolonisasi yang dimulai 30 menit setelah pemasangan implan (Valente & Andreana, 2016). Bakteri tersebut merupakan kelompok bakteri *Gram negative* anaerob yang terdeteksi pada pasien yang mengalami *periimplantitis*. *Periimplantitis* juga merupakan *poly-microbial* anaerob infeksi yang memiliki gambaran klinis serupa pada kondisi periodontitis, dimana pada daerah peri implan merupakan tempat berkumpulnya bakteri (Smeets *et al.*, 2014).

Bakteri *Gram negative* memiliki endotoksin pada dinding sel. Komposisi endotoksin terdiri dari polisakarida (*polymerized sugars*), lipids (*complexes containing fatty acids*) dan protein (Leonardo *et al.*, 2004). Endotoksin pada bakteri

Porphyromonas gingivalis sering disebut dengan *lipopolysaccharide* (LPS) (Dixon & Darveau, 2005; Bainbridge *et al.*, 2008). LPS pada bakteri tersebut dapat menyebabkan destruksi yang cepat yang diawali dengan adanya berkumpulnya *multiple bacteria* (Graves, Oates, & Garlet, 2011). Adanya organisme patogen yang menghuni biofilm rongga mulut menjadi pencetus penyakit tersebut, kerusakan jaringan menjadi akibat dari tidak mampunya *host* menstimuli respon imun melawan biofilm patogen. (Prathapachandran, 2012). Kerusakan tulang pada periodontitis diawali dengan adanya bakteri plak yang terdapat pada *sulcus gingiva* dan permukaan gigi, berakhir sampai terjadinya destruksi perlekatan *connective tissue* implan terhadap tulang secara permanen (Graves, Oates, & Garlet, 2011).

Gambaran klinis terjadinya *periimplantitis* pada jaringan peri implan adalah adanya *mucositis* yang merupakan proses awal induksi bakteri, kemudian diikuti proses terjadinya inflamasi yang ditandai adanya kemerahan, pembengkakan dan *bleeding on probe* (BOP) yang merupakan tanda klinis dari *periimplant disease* (Smeets *et al.*, 2014). Menurut Charalampakis (2014), *periimplantitis* juga merupakan *irreversible inflammatory* yang menyebabkan kerusakan jaringan disekitar implan dengan disertai adanya kerusakan tulang. Secara mikroskopis dan level molekuler tampak perbedaan menyolok antar *periimplant tissue* dan periodontium yang sehat. Terjadi penurunan vaskularisasi dan orientasi paralel dari jaringan kolagen, sehingga pada daerah *periimplant tissue* lebih rentan daripada jaringan periodontal yang normal (Smeets *et al.*, 2014).

Kondisi *periimplantitis* pada pasien yang mengakibatkan terjadinya *bone loss* membutuhkan regenerasi tulang. Sampai saat ini belum ada prosedur *gold standart* untuk terapi *periimplantitis*, terapi yang biasa digunakan sampai saat ini hanya

difokuskan untuk terapi kehilangan tulangnya saja, baik secara bedah maupun non bedah (kuret) (Prathapachandran, 2012). Berbagai bahan dan teknik rekayasa jaringan sampai saat ini masih berkembang sebagai terapi regeneratif untuk mengatasi terjadinya kerusakan tulang yang disebabkan berbagai macam faktor penyebab salah satunya adalah kerusakan tulang yang disebabkan oleh *periimplantitis* (Newman *et al.*, 2012). Terapi regenerasi tulang dengan menggunakan *stemcell* yang berasal dari tali pusat (hUCMSCs) pada mandibula pada tikus osteoporosis dapat meningkatkan jumlah sel osteoblas secara signifikan, sehingga menyebabkan densitas tulang mandibula meningkat seperti tulang normal (Hendrijantini *et al.*, 2018). Penggunaan hUCMSCs selain meningkatkan sel osteoblas juga dapat berfungsi sebagai antimikroba dengan adanya indikator LL-37 yang juga memiliki peran sebagai *immunomodulatory*. LL-37 juga mempunyai peran menginduksi makrofag pro inflamasi dan anti inflamasi untuk memodulasi lingkungan mikro. (Kahlenberg & Kaplan, 2013).

Teknik *tissue engineering* dengan menggunakan *stemcells* disarankan dalam perbaikan tulang yang mengalami kerusakan (Liang *et al.*, 2014). Berdasarkan teori rekayasa jaringan, maka dimungkinkan untuk membuat jaringan baru yang diinginkan dengan menggabungkan 3 komponen, yaitu *stemcell*, *scaffold matriks ekstraseluler* dan *growth factors*, yang disebut sebagai konsep *Triad of Tissue Engineering* (Reddi, 2007).

Kelebihan lain hUCMSC adalah mudah didapatkan karena merupakan limbah biologis yang selalu dibuang atau tidak terpakai sehingga secara etik tidak akan ada masalah untuk digunakan. Pengambilan hUCMSC dilakukan melalui prosedur *caesar* dan kondisinya aseptik untuk mencegah terjadinya kontaminasi yang berlebihan.

hUCMSC secara *in vitro* memiliki kemampuan osteogenesis sehingga mampu digunakan sebagai *bone cell* terapi. MSC adalah sel imatur yang belum terdiferensiasi. Selain kemampuannya melakukan proliferasi, MSC juga memiliki kemampuan potensial untuk menjadi berbagai progenitor yang bisa berdiferensiasi (Minguell, Erices & Conget, 2001). Setiap tubuh manusia memiliki MSC endogen yang berfungsi meregenerasi dan memperbaiki jaringan. Bila terjadi defek luas, populasi MSC endogen tidak memadai untuk meregenerasi jaringan, oleh karena itu diperlukan pendekatan rekayasa jaringan dengan pemberian MSC secara eksogen (Braniak & McDevitt, 2010). Penggunaan hUCMSC dengan pelarut gelatin dan α -MEM dirasa lebih aman dan lebih efektif sebagai medium pembawa hUCMSC pada proses *in vivo* untuk regenerasi tulang (Hendrijantini *et al.*, 2015).

Terapi hUCMSCs digunakan untuk pembentukan regenerasi tulang yang memiliki waktu penyembuhan di minggu ke-4 (Hendrijantini *et al.*, 2015), untuk mempercepat proses dari penyembuhan diperlukan suatu kerangka atau *scaffold* yang berfungsi sebagai tempat menempelnya sel-sel. *Scaffold* merupakan struktur tiga dimensi yang digunakan sebagai media penyangga untuk mendukung proses pertumbuhan dan perkembangan jaringan tulang baru (Laurencin, 2008). *Scaffold* digunakan untuk menginduksi pembentukan jaringan yang diinginkan, menginduksi pertumbuhan sel didaerah sekitarnya. *Scaffold* harus memiliki pori yang saling terkoneksi dan terintegrasi, memiliki *neovascularisasi* untuk pertumbuhan tulang. Idealnya *scaffold* memiliki sifat *biocompatible*, *biodegradable* dan *nontoxic* (Patil *et al.*, 2013).

Bahan *bone graft* ideal harus memiliki sifat-sifat umum seperti osteoinduktif, osteokonduktif, osteointegrasi dan osteogenensis (Rucci, 2008). Salah satu bahan

alami yang berpotensi untuk digunakan sebagai kandidat *bone substitute material* yaitu berupa *scaffold* yang berasal dari cangkang kerang darah (*Anadara granosa*). Pada penelitian awal tentang senyawa yang terdapat pada cangkang kerang darah yang diambil dari limbah rumah makan (*seafood*) yang sudah dibersihkan mengandung CaCO_3 100%. Setelah melalui serangkaian proses sintesis dengan menggunakan metode *hydrothermal* maka didapatkan adanya kandungan *Hydroksiapatite* (HA) sebesar 72% dan TCP sebesar 21% (Prananingrum & Revianti, 2017). *Scaffold* kombinasi HA-TCP dapat digunakan sebagai pengganti tulang karena bersifat biokompatibel, dapat meningkatkan pembentukan tulang baru, melalui efek osteokonduksi dapat menambah massa tulang di area defek (Rimawati *et al.*, 2016)

Penggabungan antara terapi pemberian sel punca hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP pada kasus *periimplantitis* diharapkan dapat memperbaiki kondisi *bone loss* pada tulang mandibula lebih cepat dan optimal dengan cara terjadinya *osseointegration*.

Penelitian ini menggunakan hewan coba yang dipasang implan di femur lalu dibuat kondisi *periimplantitis* dengan induksi LPS. Pemasangan implan di femur dilakukan karena struktur tulang femur menyerupai tulang mandibula tikus dan mampu menghasilkan proses osteogenesis (Barry & Murphy, 2004). Kemampuan hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP diharapkan dapat menstimulasi *growth factor* dan molekul biokatif untuk bergerak lebih cepat ke arah defek tulang dan berproliferasi serta berdiferensiasi membentuk jaringan tulang alveolar yang baru

1.2 Rumusan Masalah:

1. Apakah pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat meningkatkan ekspresi LL-37 sebagai antibakteri untuk menghambat inflamasi pada kasus *periimplantitis*?
2. Apakah pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat menurunkan ekspresi TNF- α pada proses inflamasi yang terjadi pada *periimplantitis*?
3. Apakah pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat menurunkan ekspresi IL -1 β pada proses inflamasi yang terjadi pada *periimplantitis*?
4. Apakah pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat meningkatkan ekspresi RunX2 pada proses *remodelling* tulang model *periimplantitis*?
5. Apakah pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat meningkatkan ekspresi COL-1 pada proses *remodelling* tulang model *periimplantitis*?
6. Apakah pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat meningkatkan jumlah Osteoblas pada proses *remodelling* tulang model *periimplantitis*?
7. Apakah pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat menurunkan jumlah Osteoklas pada proses *remodelling* tulang model *periimplantitis* ?
8. Apakah pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat meningkatkan jumlah BIC pada proses regenerasi tulang model *periimplantitis*?
9. Bagaimana penjelasan proses inflamasi yang berhubungan dengan *remodelling* tulang melalui analisa jalur pada minggu ke-2?
10. Bagaimana penjelasan proses inflamasi yang berhubungan dengan *remodelling* tulang melalui analisa jalur pada minggu ke-4?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui mekanisme terjadinya penghambatan proses inflamasi dan meningkatkan percepatan regenerasi tulang melalui terapi kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP pada kasus *bone loss* model *periimplantitis*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat mengekspresikan LL-37 sebagai antibakteri untuk menghambat inflamasi pada kasus *periimplantitis*
2. Menganalisis pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat menurunkan ekspresi TNF- α pada proses regenerasi tulang model *periimplantitis*
3. Menganalisis pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat menurunkan ekspresi IL -1 β pada proses regenerasi tulang model *periimplantitis*
4. Menganalisis pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat meningkatkan ekspresi RunX2 pada proses regenerasi tulang model *periimplantitis*
5. Menganalisis pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat meningkatkan ekspresi Col-1 pada proses regenerasi tulang model *periimplantitis*
6. Menganalisis pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat meningkatkan jumlah osteoblas pada regenerasi tulang model *periimplantitis*

7. Menganalisis pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat menurunkan jumlah osteoklas pada regenerasi tulang model *periimplantitis*
8. Menganalisis pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP dapat meningkatkan BIC pada kasus regenerasi tulang model *periimplantitis*
9. Menganalisis mekanisme jalur inflamasi terhadap proses regenerasi tulang pada *periimplantitis* di minggu ke-2
10. Menganalisis mekanisme jalur inflamasi terhadap proses regenerasi tulang pada *periimplantitis* di minggu ke-4

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Dengan hasil penelitian yang didapat dari penelitian ini, diharapkan dapat :

1. Memberikan kontribusi ilmiah tentang potensi pemberian kombinasi hUCMSCs dengan *scaffold* HA-TCP secara *in vitro* maupun *in vivo*
2. Memberikan kontribusi ilmiah mengenai mekanisme regenerasi tulang pada model *periimplantitis* setelah pemberian terapi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP
3. Sebagai dasar pengembangan ilmu terhadap penggunaan hUCMSCs pada regenerasi tulang model *periimplantitis*
4. Sebagai dasar pengembangan ilmu terhadap penggunaan terapi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP sebagai salah satu alternatif perawatan kasus *periimplantitis* non bedah.

1.4.2. Manfaat Praktis

Dengan hasil penelitian yang didapat dari penelitian ini, diharapkan dapat :

1. Sebagai sumber rekayasa jaringan baru melalui potensi pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP
2. Pemanfaatan pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP sebagai perawatan *periimplantitis*
3. Pemberian kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP mampu diaplikasikan sebagai penanganan *bone defect*