

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoporosis adalah kelainan skeletal yang ditandai dengan adanya kehilangan kepadatan tulang yang disebabkan ketidakmampuan tubuh untuk menjaga komposisi mineral serta ketidakseimbangan antara resorpsi tulang dengan formasi tulang yang menyebabkan hilangnya kekuatan tulang secara keseluruhan (Hendrijantini, et al, 2021). Menurut *International Osteoporosis Foundation* (IOF), prevalensi osteoporosis meningkat secara drastis dan diperkirakan akan terus mengalami peningkatan. Pada tahun 2010, terdapat kurang lebih 158 juta orang dengan risiko tinggi fraktur dan diperkirakan angka ini akan meningkat hingga dua kali lipat pada tahun 2040 (IOF, 2022).

Penyakit sistemik lainnya yang banyak ditemukan yaitu diabetes mellitus. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) Sebanyak 537 juta orang di dunia menderita diabetes dan angka ini diperkirakan akan terus naik 783 juta pada tahun 2045. Indonesia sendiri menduduki peringkat 7 dunia dengan penderita diabetes mellitus mencapai 10,7 juta pada tahun 2019. Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolisme kronis yang ditandai dengan adanya peningkatan konsentrasi gula darah akibat adanya resistensi terhadap insulin, sekresi insulin yang kurang, atau keduanya (IDF, 2021 & Herrera, et al, 2018).

Osteoporosis dan diabetes mellitus memiliki risiko kehilangan gigi yang tinggi. Berdasarkan studi pada 150 wanita diatas 50 tahun diketahui bahwa rata-rata kehilangan gigi pada pasien dengan osteoporosis lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan pasien dengan *bone mineral density* (BMD)

normal. Selain itu ditemukan bahwa kemungkinan ditemukan osteoporosis pada pasien dengan kehilangan sebanyak tiga gigi atau lebih mencapai 95%. Sedangkan pada pasien diabetes mellitus, kurang lebih sebesar 22% penderita diabetes mellitus mengalami penyakit periodontal dan jumlahnya terus meningkat seiring bertambahnya usia. Hal ini menyebabkan pasien dengan diabetes mellitus secara signifikan memiliki risiko kehilangan gigi yang lebih tinggi. Sehingga terjadi penurunan fungsi pengunyahan (Herrera, et al, 2018; Naujokat, et al, 2016; Ahmadinia, et al, 2022; Sunarto, et al, 2021).

Implan gigi adalah salah satu pilihan perawatan rehabilitatif yang dapat dipilih ketika mengalami kehilangan gigi, baik pada kasus dengan kehilangan satu ataupun beberapa gigi. Penggunaan implan gigi terus mengalami peningkatan seperti data di Amerika Serikat yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan penggunaan implant secara signifikan dari 0.7% pada tahun 2000 menjadi 5.7% pada tahun 2016. Beberapa keuntungan implan gigi yaitu tidak memerlukan pengurangan gigi tetangga dan memberikan estetik yang sangat baik sehingga implan gigi seringkali menjadi pilihan perawatan utama. Namun, pemasangan implan gigi membutuhkan kriteria tulang tertentu baik secara kualitas dan kuantitas (Hendrijantini, 2016 & Rosentiel, 2016).

Keberhasilan perawatan implan gigi sangat bergantung dengan keberhasilan osseointegrasi antara implan dan tulang. Hal ini menjadi masalah pada kasus pasien dengan kelainan sistemik seperti osteoporosis dan diabetes mellitus. Kondisi osteoporosis akan menyebabkan terganggunya proses osseointegrasi. Hal ini umumnya dikarenakan terjadinya penurunan kadar estrogen yang dapat menginduksi terjadinya resorpsi tulang dan merubah komposisi arsitektur tulang.

Kondisi ini akan menurunkan kontak antara tulang dengan implant gigi secara signifikan yang menandakan gangguan osseointegrasi implan gigi (Ferdous, et al, 2015; Javed & Romanos, 2019).

Sedangkan pada pasien diabetes mellitus umum ditemukan kondisi hiperglikemia. Kondisi tersebut akan menginisiasi pembentukan *Advanced glycation end-product* (AGE) yang dapat merangsang apoptosis osteoblast melalui jalur *mitogen-activated protein kinase*. Selain itu, kondisi hiperglikemia dapat menghambat jalur sinyal Wnt/ β -catenin dimana jalur tersebut memberikan peranan penting dalam mengatur osteogonesis yang distimulasi oleh RUNX-2. Kondisi hiperglikemik juga dapat merusak matriks tulang dan pembentukan dari ekstraseluler matriks sehingga terjadi gangguan dalam pembentukan tulang pada saat penyembuhan. (Hendrijantini, et al, 2022; Pavya & Babu, 2015).

Sampai saat ini belum ada terapi definitif yang dapat memperbaiki osseointegrasi pada pasien osteoporosis maupun diabetes mellitus. *Stem cells* adalah sel multipoten yang memiliki kemampuan untuk memperbaiki jaringan dan mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis jaringan seperti jaringan tulang. *Mesenchymal stem cells* (MSC) adalah *stem cells* yang diambil dari orang dewasa dan dianggap paling potensial untuk regenerasi jaringan. MSC dapat diperoleh dari sumsum tulang belakang, cairan amnion, periosteum, jaringan lemak, darah perifer, dan tulang. Salah satu jenis mesenchymal yang banyak diteliti saat ini yaitu *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell* (hUCMSCs). hUCMSCs adalah stem cell yang berasal dari Wharton's jelly yang didapat dari tali pusat bayi. hUCMSCs juga memiliki kemampuan ekspansi yang lebih cepat dibandingkan *stem cells* yang didapatkan dari orang dewasa sehingga

dimungkinkan untuk mendapatkan sel lebih banyak dalam kurun waktu yang lebih singkat. Pada kondisi osteoporosis, hUCMSCs memiliki aktivitas osteogenik yang tinggi, meningkatkan mineralisasi dan dapat regenerasi tulang mandibula yang mengalami osteoporosis. Sedangkan pada kondisi diabetes mellitus hUCMSCs dapat berdiferensiasi menjadi sel penghasil insulin sehingga kontrol gula darah pada pasien diabetes mellitus menjadi lebih baik (Hendrijantini, 2015 & Agus, et al., 2020; El-Demerdash, et al, 2015).

Indikator yang dapat digunakan pada regenerasi tulang mandibula diantaranya yaitu ekspresi *Alkaline Phosphatase* (ALP), osteocalcin, dan kolagen tipe I. Molekul-molekul tersebut dapat mengindikasikan adanya aktivitas differensiasi osteogenik. Osteoblas akan mengalami mineralisasi dengan mengsekresikan matriks tulang (Hendrijantini, et al, 2019).

Osteocalcin merupakan protein yang dihasilkan oleh osteoblas dan memberikan peranan penting dalam regulasi metabolik, mineralisasi tulang, dan calcium ion homeostasis. Peningkatan level serum osteocalcin berkorelasi dengan peningkatan *bone mineral density* (BMD) pada perawatan dengan obat untuk meningkatkan pembentukan tulang pasien osteoporosis. Osteocalcin sendiri merupakan marker akhir yang mengindikasikan adanya osteoblas matang. Kolagen tipe I merupakan komponen protein utama pada matriks ekstraseluler (ECM). Kolagen tipe I merupakan protein yang dihasilkan oleh osteoblas dan memiliki struktur seperti fibrin, yang penting bagi *scaffold networking* jaringan untuk melaksanakan fungsi sel. Kolagen tipe I juga berperan dalam pembentukan hidroksiapatit dari deposit kalsium dan garam fosfat (Kuo & Chen, 2017; Rathore, et al, 2016; Chowdhury, et al, 2018).

Pada penelitian ini akan dilihat ekspresi osteocalcin dan collagen tipe I pada induksi hUMSCs pada model osteoporosis dan diabetes mellitus serta diharapkan dapat digunakan sebagai dasar penentuan diagnosis dan rencana perawatan implan gigi pada pasien osteoporosis dan diabetes mellitus

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi osteocalcin pada implan model osteoporosis?
2. Apakah induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi osteocalcin pada implan model diabetes mellitus?
3. Apakah induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi collagen tipe I pada implan model osteoporosis?
4. Apakah induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi collagen tipe I pada implan model diabetes mellitus?

1.3. Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum Penelitian

Menjelaskan potensi osteogenik hUCMSCs pada implan model osteoporosis dan diabetes mellitus.

1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian

1. Membuktikan induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi osteocalcin pada implan model osteoporosis
2. Membuktikan induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi osteocalcin pada implan model diabetes mellitus
3. Membuktikan induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi collagen tipe I pada implan model osteoporosis

4. Membuktikan induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi collagen tipe I pada implan model diabetes mellitus

1.4. Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan dasar perkembangan ilmu mengenai terapi menggunakan hUCMSCs pada kondisi kelainan sistemik dan dapat menjadi referensi untuk penelitian-penelitian lain di kemudian hari.

1.4.2 Manfaat Praktikal

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar pertimbangan rencana perawatan di bidang prostodontik khususnya dalam bidang implan gigi serta dapat meminimalisir kegagalan implan gigi pada pasien DM dan osteoporosis.