

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Prevalensi *oral disease* (penyakit gigi dan mulut) pada sebagian besar negara berpendapatan rendah dan menengah terus meningkat sejalan dengan urbanisasi dan perubahan gaya hidup. Menurut data *The Global Burden of Disease Study 2019* diperkirakan 3,5 milyar jiwa penduduk dunia menderita penyakit gigi dan mulut, jumlah ini mencapai hampir setengah dari populasi penduduk dunia. Dari jumlah tersebut karies gigi permanen diderita oleh 2 milyar jiwa penduduk dan karies gigi susu diderita oleh 520 juta jiwa anak-anak (Wen *et al*, 2022). Prevalensi karies gigi di Indonesia pada *survay* Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 sebesar 72,6 % dan pada Riskesdas 2018 angkanya naik menjadi 88,8 %. Proporsi penduduk perkotaan di Indonesia yang menerima pengobatan dari tenaga medis gigi hanya mencapai 12,9 % dan di pedesaan hanya 6,9 % saja. Mayoritas penduduk yang memiliki masalah gigi dan mulut memilih untuk mengobati sendiri penyakitnya sebanyak 42,2 %, dan tidak menerima pengobatan sebanyak 32,1 %. Sisanya berobat ke dokter gigi 13,9%, berobat ke tenaga medis selain gigi 5,2 %, berobat ke perawat gigi 2,9%, berobat ke dokter gigi spesialis 2,4 % dan ke tukang gigi 1,3 % (Riskesdas 2018).

Karies gigi yang tidak dirawat menyebabkan bakteri menginvasi jaringan pulpa gigi. Paparan dari serangan mikroorganisme dan hasil produk toksin bakteri terhadap pulpa gigi akan memicu terjadinya respon inflamasi lokal. Peningkatan infeksi dan peradangan lokal tersebut bila berjalan terus menerus akan

menyebabkan nekrosis pulpa serta dapat berlanjut ke jaringan periapikal yang menghasilkan lesi periapikal (Yuanita, 2017). Inflamasi jaringan pulpa atau pulpitis dan nekrosis pulpa harus dilakukan perawatan berupa perawatan saluran akar (Berman & Hargreaves, 2021). Perawatan saluran akar merupakan suatu jenis perawatan yang berpotensi mampu mempertahankan gigi yang mengalami *irreversible pulpitis* (Sampoerno *et al*, 2020).

Tujuan biologis utama dari perawatan saluran akar adalah untuk mengatasi periodontitis apikal dengan desinfeksi dan selanjutnya menutup sistem saluran akar. Meskipun istilah *cleaning and shaping* sering digunakan untuk menjelaskan prosedur perawatan saluran akar, membalik menjadi *shaping and cleaning* merupakan fakta yang menunjukkan bahwa memperbesar saluran akar akan mengarahkan dan memfasilitasi pembersihan irigan dan pengangkatan dentin yang terinfeksi (Berman & Hargreaves, 2021). Pada *irreversible pulpitis*, perawatan saluran akar diawali dengan ekstirpasi yang merupakan pengambilan jaringan pulpa terinfeksi di dalam saluran akar (Sampoerno *et al*, 2020).

Salah satu komplikasi dari perawatan saluran akar adalah *Flare up*. Istilah *Flare up* sering digunakan untuk pasien yang merasakan nyeri dan pembengkakan setelah perawatan endodontik perawatan saluran akar (Yuanita, 2019). *American Association of Endodontist* (2020) mendefinisikan *Flare up* sebagai keadaan eksaserbasi akut simptomatik yang berasal dari pulpa atau periradikuler yang patologis pada permulaan atau saat lanjutan perawatan saluran akar. *Flare up* adalah terjadinya rasa nyeri, bengkak atau keduanya selama perawatan saluran akar yang menyebabkan pasien melakukan kunjungan yang tidak terjadwal ke dokter gigi. *Interappointment emergency* (kegawatdaruratan

antar kunjungan) adalah kejadian yang tidak diinginkan dan mengganggu sehingga tahapan perawatan saluran akar tidak dapat diselesaikan (Garg, 2018).

Study komparasi yang dilakukan di Liaquat Medical University Hospital Hyderabad dari 1 Mei sampai 30 November 2010 menunjukkan 58% dari 60 pasien mengalami rasa nyeri sehari setelah perawatan saluran akar dengan intensitas ringan sampai parah (Memon, 2013). Penelitian *cross sectional* yang dilakukan Departemen Gigi Rumah Sakit Universitas Aga Khan Karachi Pakistan dari bulan Januari sampai Desember 2009 menunjukkan bahwa 42,9% dari 140 pasien mengalami *postoperative pain* (nyeri pasca perawatan) setelah obturasi dalam kurun waktu 24 jam (Durre & Muhammad, 2014). Kedua penelitian di atas menunjukkan bahwa *flare up* sering terjadi pada 24 jam setelah perawatan saluran akar.

Angka kejadian *flare up* bervariasi pada beberapa penelitian di berbagai belahan dunia menunjukkan bahwa rasa nyeri dengan intensitas ringan sampai berat selama atau setelah perawatan saluran akar masih terus terjadi. Pada penelitian prospektif untuk mengevaluasi terjadinya insiden *flare up* pada pasien setelah menerima perawatan endodontik di Klinik Sao Paulo *Dental Association*, Brazil dari Juni 2006 sampai Juni 2007 diperoleh insiden *flare up* adalah 1,71% dari 408 gigi (Alves, 2010). Menurut penelitian prospektif Gotler (2012) yang dilakukan di Israel selama 8 bulan menunjukkan bahwa 63,8% dari 274 pasien mengalami *postendodontic pain* (nyeri pasca perawatan endodontik). Insiden *flare up* berkisar antara 2% - 20% dari kasus perawatan saluran akar non bedah, penelitian *meta-analysis* menggunakan kriteria yang ketat menunjukkan frekuensi *flare up* adalah 8,4% (Berman & Hargreaves 2021). Penelitian di Indonesia

dilakukan di Rumah Sakit Khusus Gigi dan Mulut Pendidikan Universitas Airlangga didapatkan angka kejadian *flare up* pada gigi yang dilakukan perawatan saluran akar dengan diagnosa *pulpitis irreversible* mencapai 28% (Salwa, 2022) dan Nekrosis pulpa 30,1 % (Salsabila,2022).

Flare up dapat disebabkan oleh faktor mikroba, faktor mekanis dan faktor kimia. Faktor risiko *flare up* dapat dibagi menjadi 2 yaitu faktor yang berhubungan dengan pasien dan faktor yang berhubungan dengan prosedur terapi. Faktor yang berhubungan dengan pasien antara lain adalah demografi (usia, jenis kelamin), kondisi pulpa dan jaringan apikal periodontal (pulpa vital atau nekrotik, dan ukuran lesi periapikal), adanya nyeri pre-operatif, dan gigi yang dirawat. Faktor yang berhubungan dengan prosedur terapi adalah jumlah kunjungan perawatan saluran akar, medikamen intrakanal dan irigasi (Bassam *et al*, 2021).

Menurut Segura *et al* (2009) perawatan saluran akar lebih nyeri pada gigi dengan diagnosis *pulpitis irreversible* dan periodontitis apikalis akut. Perawatan saluran akar pada pulpa vital menyebabkan insiden dan intensitas *postendodontic pain* yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan perawatan pada nekrosis pulpa atau gigi yang sudah dilakukan perawatan saluran akar (Gotler, 2012). Namun pendapat lain dinyatakan oleh Garg (2018), yang mengatakan insiden *flare up* lebih tinggi pada gigi nekrosis dari pada gigi vital. Hubungan antara frekwensi terjadinya *flare up* setelah perawatan endodontik, intensitas nyeri dan kondisi pulpa (vital atau nekrosis) masih merupakan perdebatan (Sipaviciute & Maneliene, 2014). Kualitas pulpa sangat berhubungan dengan diagnosa jaringan pulpa, secara neuroimmunologi kondisi pulpa yang lebih baik lebih

berisiko mengalami *flare up* dibandingkan dengan pulpa yang kualitasnya semakin buruk. (Sampoerno *et al*, 2019).

Gram negatif diketahui mengandung LPS (*Lipopolysacharide*) yang memiliki potensi dalam penyebab peradangan pada saluran akar. Gram negatif yang paling banyak ditemukan pada diagnosis nekrosis pulpa adalah *Porphyromonas spp* yang menginfeksi jaringan periapikal (Ariwibowo *et al*, 2019). LPS merupakan substansi yang berasal dari bakteri gram negatif yang dapat memicu *innate immune response*. Pengamatan pada jaringan pulpa tikus yang diinduksi LPS dan selanjutnya dilakukan ekstirpasi pulpa menunjukkan peningkatan ekspresi *Heat Shock Protein-70* (HSP-70) ekstraseluler (Sampoerno *et al*, 2020).

Heat Shock Protein (HSP) didefinisikan sebagai protein yang proses transkripsinya diinduksi oleh adanya stres akibat suhu yang tinggi atau *heat shock*, dan dibedakan oleh struktur gen yang berkaitan dengan ukuran protein dan fungsinya. HSP merupakan protein yang memegang peranan penting dalam mempertahankan homeostasis seluler dan melindungi sel dari kondisi kronis dan akut, akibat stres yang ditimbulkan oleh faktor pencetus lain selain panas seperti anoksia, iskemia, ion logam berat, etanol, nikotin, stres bedah dan agen virus. HSP dapat berfungsi sebagai immunogen dalam memberikan respon terhadap proses inflamasi yang berikatan dengan reseptor permukaan untuk menginduksi reaksi imun adaptif. HSP-70 terlibat dalam transportasi dan sintesis protein (Novita & Zuraidah, 2017). Reseptor yang memainkan peran pada respon imun ini adalah *Toll Like Receptor 4* (TLR4). LPS terikat pada TLR4 dan mengaktifkan Myd88 (*myeloid differentiation primary response 88*). Myd88 mengiduksi sinyal

transduksi IRAK (*IL-1 receptor associated kinase*) sehingga dapat merekrut TRAF-6 (*Tumor necrosis factor receptor associated factor 6*). TRAF-6 selanjutnya mengaktifkan faktor transkripsi HSF1 (*Heat shock factor 1*) sehingga meningkatkan ekspresi HSP-70 intraseluler (Sampoerno *et al*, 2020).

TRAF-6 secara luas berpartisipasi dalam banyak respon protektif sel imun dan non imun. TRAF-6 adalah ubiquitin E3 ligase yang menjadi perantara antara berbagai tipe reseptor untuk agen eksogen atau mediator endogen dan aktivasi respon transkripsional selanjutnya melalui jalur NFKB (*Nuclear factor kappa B*) dan MAPK (*Mitogen activated protein kinase*) (Dainichi *et al*, 2019). MAPK adalah kinase *family* yang terdiri dari p38, JNK (*c-jun N-terminal kinase*) dan ERK (*Extracellular signal-regulated kinase*). TRAF-6 terlibat dalam aktivasi p38 dan JNK melalui *multiple* MAP3Ks. ASK1 (*Apoptosis signal-regulating kinase 1*) adalah MAP3K dari jalur p38 dan JNK MAPK. Selain itu TRAF-6 juga terlibat dalam aktivasi MAP3Ks lain seperti MAPK-ERK kinase – kinase (MEKK)1/3 dan TAK1 (Daichi2019 *et al*, 2019). Aktivasi jalur signaling MAPK memainkan peran penting dalam perkembangan dan persistensi nyeri. ERK dapat memodulasi aktifitas NaV-1.7 yang memainkan peran penting dalam patofisiologi nyeri (Sun *et al*, 2019).

Voltage-gated sodium (NaV) *channels* memerankan fungsi penting dalam pembangkitan dan perambatan impuls pada sel yang tereksitasi. Pada mamalia, kanal natrium bervoltase memiliki sembilan jenis subunit (NaV 1.1-1.9), dan beberapa diantaranya berhubungan dengan nyeri neuropatik (NaV 1.3, 1.7, 1.8, dan 1.9) dan sisanya dengan nyeri inflamasi (NaV-1.7, 1.8, dan 1.9) (Zheng, 2018). Beberapa *ligand-gated ion channel* dan *voltage-gated ion channel* yang

diekspresikan dalam saraf aferen utama gigi berhubungan dengan kontribusi potensial terhadap nyeri gigi (Lee, 2019). Saluran sodium (NA) tetrodotoxin-sensitif (NaV-1.7) dalam nociceptors memainkan peran sentral pada sensitivitas nosiseptif skeletal dan otot. NaV-1.7 dan ERK memainkan peran penting dalam induksi nyeri inflamasi yang disebabkan oleh pulpitis. terdapat korelasi antara level ekspresi NaV-1.7 dan ERK dan tingkat nyeri inflamasi. Jalur pensinyalan ERK dipromosikan oleh NaV-1.7 di trigeminal ganglion setelah pulpitis (Sun *et al*, 2019).

Jalur signaling NFKB dan MAPK memainkan peran penting dalam memediasi respon inflamasi yang disebabkan oleh LPS (Feng *et al*, 2019). Berdasarkan banyaknya faktor penyebab *flare up* dan berbagai hasil penelitian yang saling bertentangan mengenai diagnosa pulpa apa yang lebih sering menyebabkan *Flare up*, maka lebih lanjut perlu dilakukan penelitian secara molekuler untuk menjelaskan fenomena *flare up*. Penelitian neuroimunologi tentang *flare up* melalui jalur NFKB telah dilakukan Sampoerno *et al* (2020) pada sel saraf dan sel makrofag jaringan pulpa gigi tikus yang diberikan perlakuan trauma mekanis ekstirpasi pulpa dan LPS bakteri *Porphyromonas gingivalis*. Untuk membuktikan mekanisme *flare up* melalui jalur MAPK perlu dilakukan eksperimental berdasarkan ekspresi TRAF-6 dan NAV-1.7 pada sel saraf tikus menggunakan metode *Immuno Histo Chemistry* (IHC).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka timbul permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah ekspresi TRAF-6 sel saraf pada jaringan pulpa gigi setelah pemberian LPS dan dilakukan ekstirpasi jaringan pulpa lebih rendah dari pada tanpa pemberian LPS?
2. Apakah ekspresi NaV-1.7 sel saraf pada jaringan pulpa gigi setelah pemberian LPS dan dilakukan ekstirpasi jaringan pulpa lebih rendah dari pada tanpa pemberian LPS?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menjelaskan terjadinya *flare up* pada jaringan pulpa gigi yang dilakukan ekstirpasi dan pada pulpa gigi yang diberikan LPS + ekstirpasi melalui pendekatan neuroimunologi berdasarkan ekspresi TRAF-6 dan NaV-1.7 pada sel saraf.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan ekspresi TRAF-6 sel saraf pada jaringan pulpa gigi setelah pemberian LPS dan dilakukan ekstirpasi jaringan pulpa lebih rendah dari pada tanpa pemberian LPS.
2. Membuktikan ekspresi NaV-1.7 sel saraf pada jaringan pulpa gigi setelah pemberian LPS dan dilakukan ekstirpasi jaringan pulpa lebih rendah dari pada tanpa pemberian LPS.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan sumbangsih pemikiran bahwa setelah dilakukan ekstirpasi jaringan pulpa gigi terjadi mekanisme terjadinya *flare up* melalui reaksi inflamasi neurogenik dengan peningkatan TRAF-6 dan NaV-1.7. Konsep teori ini dapat dipakai sebagai dasar utama untuk pencegahan terjadinya *flare up*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai dasar pengembangan strategi pencegahan dan manajemen potensi terjadinya *flare up* pasca ekstirpasi jaringan pulpa gigi vital. Untuk pencegahan terjadinya *flare up* setelah ekstirpasi jaringan pulpa gigi dapat dilakukan dengan cara pemberian anti inflamasi.