

BAB1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Usia harapan hidup di Indonesia saat ini terus meningkat. Jumlah penduduk berusia 60 tahun keatas atau lansia semakin meningkat sebagai konsekuensi kemajuan yang dialami suatu negara terhadap semua sektor termasuk kesehatan (Dewi, Firthy & Kreager, 2011). Di Indonesia jumlah penduduk lansia pada tahun 1996 sebesar 6,3% dari jumlah penduduk Indonesia dan diperkirakan sampai tahun 2025 meningkat menjadi dua kali lipat (Wibowo, 2004). Meningkatnya jumlah lansia ini bukan tanpa masalah, karena dengan semakin meningkatnya usia, penyakit degeneratif karena proses penuaan juga semakin meningkat dengan segala risikonya. Salah satu risiko penyakit yang menyertai lansia antara lain osteoporosis yang akan lebih cepat terjadi akibatberkurangnya hormon estrogen dari ovarium yang tidak berfungsi karena penuaan (menopause). Salah satu akibat menopause adalah penurunan massa tulang 2-5% / tahun yang disebabkan oleh gangguan pengambilan kalsium oleh estrogen yang penting untuk pertumbuhan dan perbaikan tulang sehingga memudahkan terjadinya osteoporosis (Schorge et al., 2008).

Di bidang kedokteran gigi, osteoporosis juga dapat mempengaruhi kondisi gigi dan rongga mulut berupa kehilangan gigi yang menyebabkan gangguan fungsi serta kesehatan gigi dan mulut lainnya. Hasil Riset Kesehatan Dasar 2007, menunjukkan proporsi penduduk usia 65 tahun keatas dengan fungsi gigi normal hanya 41,2% sedangkan proporsi kehilangan gigi 17,6%. Data di Indonesia,

prevalensi osteoporosis pada wanita diatas usia 50 tahun mencapai 32,3%, dan tentu akan terus meningkat dari tahun ketahun, sehingga memerlukan perhatian tersendiri dibidang gigi dan mulut (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008).

Osteoporosis terjadi tidak hanya pada tulang lumbal, femur dan radius tetapi juga terjadi pada tulang mandibula, oleh karena itu osteoporosis juga merupakan penyakit yang perlu mendapat perhatian oleh para dokter gigi karena osteoporosis juga terjadi pada tulang mandibula (Schorge et al., 2008; Fritz & Speroff, 2011). Penelitian pada tikus yang dilakukan ovariectomi, terbukti menyebabkan penurunan massa tulang alveolar (Ejiri et al., 2008). Osteoporosis menyebabkan resorpsi tulang alveolar, berkurangnya ketebalan korteks mandibula sehingga meningkatkan risiko penyakit periodontal dan kehilangan gigi (Kafadar et al., 2012). Gagalnya remodelling pada tulang mandibula menyebabkan hilangnya tulang alveolar disekitar akar gigi dengan resiko peningkatan mobilitas sampai lepasnya gigi yang disangga oleh tulang tersebut. Penelitian tentang kejadian tulang rahang edentia (tidak bergigi) kira-kira 3 kali lebih tinggi pada wanita dengan osteoporosis berat daripada wanita normal, dan penyebab kehilangan gigi adalah resorpsi tulang alveolar disebabkan oleh osteoporosis yang bersifat sistemik (Nobuhara, Carnes & Gilles, 1993). Pada wanita yang mengalami osteoporosis karena berkurangnya estrogen, menyebabkan berkurangnya densitas tulang dan diperkirakan terjadi pengurangan tulang trabekula sebanyak 50% dan tulang kortikal 35% (Keen, 2008).

Densitas tulang dapat ditentukan dengan mengukur Bone Mineral Density (BMD) sebagai golden standard. Beberapa penelitian mencoba menggunakan beberapa pengukuran yang lebih mencerminkan mikroarsitektur tulang dikarenakan

kelemahan BMD dalam menilai kondisi korteks dan trabekula (Lestari & Utari, 2013). Secara histologis, gambaran osteoporosis ditunjukkan dengan penurunan kepadatan tulang trabekula. Pada kondisi yang lebih lanjut tulang trabekula ini akan menjadi sangat tipis yang dapat dilihat secara global di berbagai tulang yang mengakibatkan inefisiensi dari tulang tersebut secara fungsional (Marcu et al., 2011).

Di bidang Prostodonsia, terjadinya osteoporosis sering menyulitkan dan sering menyebabkan kegagalan perawatan pada kasus gigi tiruan. Resorpsi tulang mandibula merupakan masalah besar bagi dokter gigi, khususnya bagi prostodontis karena dapat mempengaruhi dukungan, retensi, stabilisasi serta fungsi pengunyahan pengguna gigi tiruan. Salah satu pilihan yang cukup baru, efektif dan sangat bermanfaat untuk penggantian gigi yang hilang adalah dengan pemasangan implan. Penting sekali mengetahui densitas tulang rahang pada perempuan pasca menopause sebelum melakukan perawatan prostodontia untuk mencegah terjadinya kegagalan pada pemasangan implan.

Dental implan adalah suatu prosedur operasi dengan menanam logam seperti titanium pada tulang mandibula melalui proses biologi yang dikenal dengan osseointegration sebagai tempat pegangan gigi tiruan. Pada proses implan, densitas tulang mempunyai peran penting, tidak hanya memberikan mobilisasi mekanis dental implan selama proses penyembuhan tetapi juga memungkinkan terjadinya distribusi dan transmisi beban secara merata dari gigi tiruan ke implan yang ditanam didalam tulang. Terjadinya osteointegrasi antara implan dan tulang merupakan syarat penting untuk keberhasilan perawatan implan gigi. Misch pada penelitiannya mendapatkan terjadinya kegagalan implan hingga 35% pada tulang dengan densitas yang jelek

sehingga tidak terjadinya osseointegration antara implan dan tulang (Misch, 2008). Bagi wanita yang mengalami osteoporosis dan perlu dilakukan pemasangan implan untuk menggunakan gigi tiruan dengan nyaman, osseointegration yang diperlukan tentu memerlukan upaya yang tersendiri bagi dokter gigi.

Hormon Estrogen berfungsi mempertahankan keseimbangan aktivitas osteoklast dan osteoblas. Penurunan estrogen seperti pada menopause dapat menurunkan messenger Ribonucleic acid (mRNA) Bone morphogenetic protein (BMP)-2 yang merupakan regulator osteogenik pada tikus (Zhou et al., 2003). Pada osteoporosis juga terjadi penurunan jumlah progenitor osteoblast di sumsum tulang dan defek pada mesenchymal stem cell (MSC) yang menjadi penyebab menurunnya densitas tulang melalui mekanisme penurunan pada proses proliferasi dan diferensiasi osteoblast (Wang et al., 2006).

Sampai saat ini terapi utama osteoporosis pada wanita adalah dengan terapi medikamentosa diantaranya pemberian sulih hormon (Hormone Replacement Therapy / HRT) yang mengandung estrogen. Terapi ini efektif meningkatkan hormon sex dan massa tulang, namun memiliki efek jangka panjang yang buruk yaitu meningkatkan risiko kanker payudara, infark miokard dan stroke (Effendy et al., 2012). Terapi Osteoporosis lain yang cukup banyak digunakan adalah pemberian bifosfonat yang menghambat aktifitas osteoklast dan menghambat resorpsi tulang, namun bifosfonat dapat memberikan efek samping terjadinya osteonecrosis atau kematian tulang pada daerah tertentu. Kerusakan tulang pada osteoporosis dapat juga diterapi dengan bone graft, namun cara ini sering menyebabkan morbitas seperti malformasi dan infeksi (Wang et al., 2011). Dalam perkembangannya, beberapa

peneliti mulai memanfaatkan rekayasa jaringan menggunakan stem cells atau sel punca untuk regenerasi sel, dengan harapan terjadi pertumbuhan sel tulang dan kondisi osseointegration yang baik pada pemasangan implan kasus osteoporosis.

Sel punca adalah sel imatur yang belum terdiferensiasi. Selain kemampuannya melakukan proliferasi, sel punca juga memiliki kemampuan potensial untuk menjadi berbagai progenitor yang bisa berdiferensiasi (Minguell, Erices & Conget, 2001). Setiap tubuh manusia memiliki sel punca endogen yang berfungsi meregenerasi dan memperbaiki jaringan. Bila terjadi defek luas, populasi sel puncaendogen tidak memadai untuk meregenerasi jaringan, oleh karena itu diperlukan pendekatan rekayasa jaringan dengan pemberian MSC dari luar (Braniak & McDevitt, 2010). Penelitian Wang mendapatkan efek osteogenik dengan peningkatan massa 50% pada tulang panjang yang diinjeksi MSC (Wang et al., 2006).

Sumber sel yang ideal untuk rekayasa jaringan harus memenuhi syarat dimana untuk mendapatkannya mudah, jumlah sel mencukupi dan kemampuan imunokompabilitas yang baik. Saat ini Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell (BM- MSC) merupakan pilihan utama dari MSC sebagai sumber sel punca. Sumber penting sel punca yang lain yang banyak diteliti beberapa waktu ini adalah human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUC- MSC). Beberapa penelitian menunjukkan sel punca ini dapat berdiferensiasi menjadi ektoderm, mesoderm dan endoderm serta memiliki efek anti inflamasi dan imunogenitas yang rendah sehingga dapat menghindari rejeksi imun (Ilancheran et al., 2007). Kelebihan lain hUC- MSC yang lainnya adalah mudah didapatkan karena merupakan limbah biologis yang selalu dibuang atau tidak terpakai sehingga secara etik tidak akan ada masalah untuk

digunakan. Kemampuan ekspansi dan doubling time juga lebih cepat dari sel punca dewasa sehingga sangat dimungkinkan mendapat sel yang lebih banyak dalam waktu singkat (Wang et al., 2011).

MSC yang diberikan dari luar dapat menjadi osteoprogenitor bila dilakukan kultur dengan media osteogenik. Morfologi osteoblastik yang dihasilkan telah dibuktikan dengan peningkatan regulasi osifikasi terhadap matriks ekstraseluler. Diferensiasi osteoblas dan perubahan densitas tulang dapat diketahui dan diukur dengan menggunakan indikator ekspresi Transforming Growth Factor- β (TGF- β) 1, Runt-Related Transcription Factor (Runx)2, Alkaline Fosfatase (ALP), kolagen Tipe I, osteocalcin dan osifikasi tulang. Hal ini terjadi pada semua jenis tulang termasuk tulang mandibula, dan regenerasi tulang mandibula ini telah banyak dibuktikan pada hewan coba tikus (Barry & Murphy, 2004).

Sampai saat ini apakah sel punca hUCMSCs dapat dimanfaatkan untuk memperbaiki osteoporosis pada tulang mandibula dan bagaimana mekanismenya belum pernah diketahui dan diungkap. Hal ini penting untuk diketahui agar perbaikan osteoporosis pada tulang mandibula bisa diatasi sehingga osseointegration yang diharapkan pada pemasangan dental implan bisa berhasil dengan baik.

Hilangnya gigi pada kasus osteoporosis terutama pada wanita menopause tidak bisa dihindari dan merupakan masalah yang akan semakin banyak ditemukan dengan meningkatnya usia harapan hidup di Indonesia. Teknologi pemasangan implan merupakan pilihan yang terbaik dengan tingkat kenyamanan dan keamanan yang cukup tinggi di bidang kedokteran gigi. Penanganan osteoporosis terutama pada

tulang panjang telah banyak dilakukan termasuk terapi dengan sel punca. Selain menggunakan BM-MSC sebagai sel punca, pemanfaatan selaput ketuban, darah tali pusat dan tali pusatnya sendiri (hUCMSCs) mulai banyak dimanfaatkan untuk terapi sel punca. Gambaran osteoporosis pada tulang dan perbaikannya setelah pengobatan dapat diketahui dengan melihat diferensiasi osteoblas dan densitas tulang yang dapat diukur dengan menggunakan indikator ekspresi TGF- β 1, Runx2, ALP, kolagen tipe I, osteocalcin dan luas trabekular tulang mandibula untuk menandai adanya regenerasi tulang. Beberapa penelitian sebelumnya menggunakan eksperimen dengan hewan tikus yang dilakukan ovariektomi untuk membuat suatu model osteoporosis sehingga dapat dilanjutkan dengan pemberian terapi sel punca. Atas dasar latar belakang tersebut diatas ditemukan permasalahan yang bisa dirumuskan sebagai berikut.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekspresi TGF- β 1 pada tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs lebih tinggi dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs?
2. Apakah ekspresi Runx2 pada tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs lebih tinggi dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs ?
3. Apakah ekspresi ALP pada tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs lebih tinggi dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs ?

4. Apakah ekspresi kolagen tipe 1 pada tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs lebih tinggi dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs ?
5. Apakah ekspresi osteocalcin pada tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs lebih tinggi dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs ?
6. Apakah sel osteoblas pada tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs lebih banyak dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs?
7. Apakah trabekula tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs lebih luas dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs ?
8. Bagaimana mekanisme regenerasi tulang mandibula pada tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan potensi osteogenik hUCMSCs dan mekanisme regenerasi tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi TGF- β 1 pada tulang mandibula tikus model osteoporosis antara kelompok yang diberikan hUCMSCs dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs.

2. Menganalisis perbedaan ekspresi Runx2 pada tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs.
3. Menganalisis perbedaan ekspresi ALP pada tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs.
4. Menganalisis perbedaan ekspresi kolagen tipe 1 pada tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs.
5. Menganalisis perbedaan ekspresi osteocalcin pada tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs.
6. Menganalisis sel osteoblas pada tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs lebih banyak dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs.
7. Menganalisis perbedaan luas trabekula tulang mandibula tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs dibandingkan tanpa pemberian hUCMSCs.
8. Menganalisis mekanisme regenerasi pada tikus model osteoporosis yang diberikan hUCMSCs

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 osteogenik hUCMSCs secara in vitro maupun in vivo.
2. Memberikan kontribusi ilmiah mengenai mekanisme regenerasi tulang mandibula osteoporosis setelah pemberian hUCMSCs.
3. Sebagai dasar pengembangan ilmu terhadap penggunaan hUCMSCs pada regenerasi tulang mandibula osteoporosis.
4. Sebagai dasar pengembangan ilmu terhadap penggunaan potensi osteogenik dari hUCMSCs sebagai suatu sumber sel punca yang baru dan kemungkinannya untuk kasus osteoporosis maupun kasus non osteoporosis lainnya.

1.4.2 Manfaat praktis

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

1. Sebagai sumber rekayasa jaringan baru melalui potensi osteogenik hUCMSCs.
2. Sebagai dasar penggunaan terapi rekayasa jaringan melalui hUCMSCs pada osteoporosis tulang mandibula.
3. Sebagai salah satu penunjuang terapi dental implan pada penderita yang mengalami osteoporosis tulang mandibula.