

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Mikroorganisme yang masuk ke dalam sistem pulpa dapat mengakibatkan kematian pada jaringan pulpa (Larasati *et al.*, 2014). Infiltrasi mikroorganisme yang berlanjut akan meluas ke jaringan periapikal dan mengakibatkan resorpsi pada jaringan periapikal sehingga menimbulkan terjadinya *bone defect* pada tulang alveolaris. Selain itu, terbentuknya kista yang mengakibatkan ekspansi tulang kortikal dan resorpsi akar juga merupakan penyebab timbulnya *bone defect* pada tulang alveolaris (Kadam *et al.*, 2014). *Bone defect* adalah hilangnya volume jaringan tulang di tubuh pada daerah tertentu. Pada umumnya daerah tersebut mengalami gangguan vaskularisasi (Smrke *et al.*, 2013). *Bone defect* pada tulang alveolar sering ditemukan pada kasus perawatan endodontik bedah seperti apeks reseksi dan hemiseksi (Kadam *et al.*, 2014).

Solusi untuk perawatan *bone defect* salah satunya adalah dengan rekayasa jaringan (*tissue engineering*). Dimana bidang *tissue engineering* ini berkembang pesat pada empat decade terakhir ini (Pramanik *et al.*, 2012 dan Holzapfel *et al.*, 2013). Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi dalam bidang sel khususnya *bone graft substitute* saat ini mengarah pada *tissue engineering*, yang dalam bidang endodontik dikenal dengan *regenerative endodontic*. Merupakan prosedur biologis yang dirancang bertujuan untuk mengembalikan, mempertahankan, atau memperbaiki jaringan yang rusak atau hilang, dan atau mengalami trauma

termasuk dentin dan struktur akar serta sel-sel kompleks pulpa-dentin oleh karena kondisi fisiologis, patologis, dan mekanis dengan cara mengembangkan substitusi atau pengganti biologis atau dengan merekonstruksi jaringan (Dhandayuthapani *et al.*, 2011). *Tissue engineering* terdiri dari tiga faktor penting yaitu *scaffold/ matrix*, sel punca (*stem cells/ progenitor cells*) dan faktor pertumbuhan (*growth factor/ morphogens/ signaling molecule*) (Garg, 2014). Ketiga faktor penting tersebut dikenal sebagai triad rekayasa jaringan karena merupakan tiga faktor yang tidak dapat dipisahkan.

Dalam 3 dekade terakhir yang dianggap sebagai *clinical gold standard* perawatan *tissue engineering* untuk *bone defect* adalah *autogenous bone graft*, namun sumber *autogenous* yang digunakan cenderung terbatas dan klinisi telah beralih ke substitusi tulang *allogenic* seperti matriks tulang terdeminalisasi yang terdiri dari protein matriks ekstraselular dan faktor pertumbuhan tanpa sel. Namun pelepasan *growth factor* dalam penggunaan substitusi tulang *allogenic* ini terbatas untuk digunakan dalam jangka waktu yang lama. Kekurangan metode tersebut menunjukkan kebutuhan untuk menggabungkan sel-sel yang dapat membentuk tulang (Grottkau & Lin, 2013).

*Mesenchymal Stem Cells* (MSC) merupakan sumber sel yang potensial dalam *tissue engineering* berbasis *scaffold* karena memiliki kemampuan untuk diferensiasi multipoten dan meregenerasi jaringan (Zhang *et al.*, 2017). *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) banyak ditemukan di sumsum tulang, dikenal sebagai *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* (BMMSC). Namun, proses aspirasi sumsum tulang yang invasif menimbulkan rasa nyeri dan trauma serta

jumlah sel yang diperoleh sedikit, menjadikan BMMSC menjadi sumber yang kurang baik untuk memperoleh MSC (Zhu & Liang, 2015). *Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell* (HADMSC) pertama kali didokumentasikan pada tahun 2001 dari lipoaspirasi sebagai sumber *stem cell* (Liao dan Chen, 2014). Kelebihan HADMSC dibandingkan BMMSC yaitu dapat disimpan secara *in vitro* dalam waktu yang lebih lama dengan penggandaan populasi yang stabil, kapasitas proliferasi yang lebih besar dan tingkat penuaan yang rendah dibandingkan BMMSC. Menurut Chen *et al.* (2012) dan Wu *et al.* (2013), potensi osteogenik dan potensi proliferasi sel BMMSC menurun seiring usia, sedangkan potensi osteogenik dan potensi proliferasi HADMSC tidak terlalu dipengaruhi usia.

Pengaplikasian HADMSC pada *bone defect* membutuhkan *scaffold* agar jaringan HADMSC tidak mengalami denaturasi. Bidang ilmu material telah menyumbang peran besar untuk proses rekayasa jaringan (*tissue engineering*) yaitu dengan mengembangkan perancah (*scaffold*) (Galler et al, 2011). Dimana *Scaffold* merupakan kerangka atau media yang berfungsi untuk membantu rekonstruksi, menstabilkan struktur dan ikatan pada tulang serta menstimulasi proses osteogenesis dan penyembuhan kerusakan tulang dengan menyediakan lingkungan untuk membangun dan membantu *stem cell* yang akan melakukan adhesi, proliferasi dan diferensiasi yang pada akhirnya menghasilkan jaringan yang diharapkan (Chang *et al.*, 2017 dan Zhang *et al.*, 2013). *Scaffold* perlu didesain agar mempunyai sifat-sifat yang diharapkan sehingga dapat menjalankan fungsinya dengan baik, selain itu permukaan *scaffold* juga harus mempunyai morfologi yang tepat untuk mendukung perlekatan dan diferensiasi sel. Pemilihan

*stem cell* merupakan faktor yang sama pentingnya dengan dengan mengeksplorasi dan menentukan biomaterial *scaffold* yang cocok untuk menyerupai matriks ekstraseluler dari jaringan yang digantikan karena biomaterial akan mempengaruhi nasib dari *stem cell* (Zhang *et al*, 2013 dan Martino *et al*, 2012).

*Chitosan* memiliki struktur kimia yang mirip dengan glikosaminoglikan, dimana glikosaminoglikan merupakan salah satu komponen utama yang terhubung dengan serat kolagen dalam *extracellular matrix* (ECM) (Shavandi *et al.*, 2015). Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan membuktikan bahwa HADMSC pada *chitosan scaffold* dapat digunakan sebagai bahan alternatif alami yang digunakan untuk regenerasi jaringan tulang alveolaris yang mampu membuat defek tulang dapat tertutup dengan baik. Salah satu persyaratan material dapat digunakan sebagai *scaffold* adalah tidak toksik terhadap *stem cells*. Sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai sitoksisitas *chitosan scaffold* terhadap HADMSC agar dapat digunakan sebagai *scaffold* dalam *bone tissue regeneration*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah *chitosan scaffold* bersifat toksik terhadap *human adipose-derived mesenchymal stem cell* (HADMSC)?