

BAB 1

PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang

Penatalaksanaan berbagai kelainan pada regio maksilofasial sangat penting karena berkaitan langsung dengan estetika serta daerah wajah memiliki banyak struktur penting yang mempengaruhi berbagai fungsi seperti fungsi pengunyahan, penglihatan, dan pernapasan. Berbagai kelainan serta tindakan operasi pada regio maksilofasial seperti tindakan enukelasi kista, reseksi tumor mandibula, trauma, celah palatum dan alveolar pada kelainan kongenital dapat menyebabkan dan menyisakan defek tulang wajah dan rahang. Defek ini akan mengakibatkan kehilangan tulang yang luas sehingga menimbulkan gangguan estetika dan masalah dalam rekonstruksinya.

Salah satu cara untuk merekonstruksi defek pada tulang adalah dengan tandur tulang (*bone graft*). Tulang yang digunakan dapat diambil dari tulang penderita sendiri (*autogenous bone graft*), dari penderita lain (*allograft*), ataupun dari tulang hewan (*xenograft*). Tandur tulang autogenous merupakan *gold standard* untuk tandur tulang karena memiliki tiga sifat biologis yaitu osteogenik, osteokonduktif dan osteoinduktif. Tetapi terdapat beberapa kekurangan pada tandur tulang jenis ini, antara lain morbiditas terhadap pasien, bertambah panjangnya waktu dan biaya operasi, meningkatnya resiko infeksi, kurangnya kekuatan tulang pada bagian yang diambil (Singh, *et.al.*, 2016).

Dengan adanya kekurangan-kekurangan tersebut, dilakukan berbagai penelitian untuk mencari bahan tandur tulang pengganti (*bone graft substitute*).

Beberapa penulis menggunakan tulang sapi (*bovine bone xenograft*) pada penelitiannya dengan alasan kuantitas sapi yang tidak terbatas, struktur fisik dan kimia mirip tulang manusia serta dapat diperoleh dengan harga yang murah. *Xenograft* bersifat osteokonduktif yang merupakan proses resorpsi *graft*, kemudian diganti oleh tulang baru dari resipien secara bertahap (Agarwal, *et.al.*, 2015).

Tulang dapat dibentuk melalui dua cara, yaitu melalui mineralisasi langsung pada matriks yang disekresi oleh osteoblas atau melalui penimbunan matriks tulang pada matriks tulang rawan sebelumnya (osifikasi endokondral). Sebagian besar pembentukan tulang pada regio maksilofasial adalah dengan cara osifikasi intramembranosa. Sel yang membentuk tulang berasal dari sel mesenkim dan sel punca hematopoetik. Melalui proses proliferasi dan diferensiasi, kedua sumber tulang ini menghasilkan berbagai jenis sel yang berfungsi untuk membentuk dan menyerap jaringan tulang secara terus-menerus. Proliferasi dan diferensiasi sel mesenkim dan sel punca hematopoetik ini menjadi berbagai jenis sel tulang yang terjadi secara terus menerus dan dirangsang oleh berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan yang disekresi oleh platelet, makrofag, dan sel tulang itu sendiri. Osteoblas membangun tulang dengan membentuk kolagen tipe I dan proteoglikan sebagai matriks tulang (Soares, *et.al.*, 2019).

Pengganti tulang sintetik seperti hidroksiapatit (HA) hingga saat ini masih menjadi pilihan sebagai pengisi perbaikan defek tulang., namun salah satu kelemahan dari HA sintetik adalah kurang *porous* dan *non biodegradable*. Untuk mengatasi kelemahan HA maka dipilih alternatif lain yaitu menggunakan hidroksiapatit yang berasal dari tulang sapi (*bovine hydroxyapatite/ BHA*). BHA

mempunyai beberapa kelebihan diantaranya yaitu lebih porus (porositas antara 250 -450 μm). BHA yang porus bersifat osteokonduktif dapat berfungsi sebagai kerangka (*scaffold*) menyebabkan sel-sel jaringan disekitarnya akan bergerak masuk kedalamnya. Sel berdiferensiasi membentuk matrik ekstraselular yang memfasilitasi neovaskularisasi, memungkinkan molekul bioaktif melekat dan mencapai sel untuk berintegrasi dengan sel sekitarnya (Dewi dan Ana, 2018). Di Indonesia, BHA sudah di produksi oleh Bank Jaringan RSUD Dr Soetomo Surabaya dan telah dibuktikan menggunakan analisis x-ray yang menunjukkan kemiripan dengan HA manusia dan sebagai *scaffold* dari sel punca mesenkimal yang menghasilkan regenerasi defek tulang pada femur kelinci dalam waktu 8 minggu. Sehingga BHA dapat menggantikan HA manusia, dimana ketersediaan HA manusia sangat kurang karena donor tulang manusia sangat terbatas (Mahyudin *et al*, 2011).

Beberapa cara menjadikan tulang sapi sebagai bahan tandur tulang selain BHA antara lain melalui proses *deproteinizing*, *freeze drying*, *demineralized freeze drying* (Mahyudin *et al*, 2017). Proses *deproteinizing* dilakukan dengan menghilangkan seluruh kandungan protein dan menyisakan komponen mineral tulang. Proses *freeze drying* atau *freeze dried bovine bone xenograft* (FDBBX) dilakukan dengan menyisakan komponen organik dan anorganik dari tulang sapi. *Demineralized freeze dried bovine bone xenograft* (DFDBBX) diproses dengan menghilangkan semua komponen mineral di dalamnya sehingga mengandung kolagen tipe I murni. Potensi *xenograft* sebagai bahan tandur tulang untuk perbaikan defek tulang wajah dan rahang masih perlu penelitian pengembangan lebih lanjut sebagai upaya untuk meningkatkan kualitas pasien-pasien dengan

defek tulang di regio maksilofasial di masa mendatang. Potensi osteoinduksi dalam proses tandur tulang dapat dievaluasi dengan marker protein *Runt-Related Transcription factor 2* (RUNX-2). RUNX-2 merupakan faktor transkripsi pertama yang diperlukan untuk diferensiasi osteoblas. Protein ini pertama kali terdeteksi pada preosteoblas dan memicu ekspresi gen matriks tulang utama selama tahap awal diferensiasi osteoblas (Xu, 2015).

Pada saat proses awal diferensiasi osteoblast, menurut Bruderer *et al* (2014), akan terlihat adanya ekspresi RUNX-2 yang menunjukkan dimulainya proses sekresi matriks tulang. BMP 2 merupakan faktor pertumbuhan yang sering digunakan untuk meningkatkan diferensiasi osteoblast. RUNX-2 akan mengekspresikan pengkoordinasian osteoblast, termasuk *osteocalcin*, sialoprotein tulang, *osteopontin*, dan *alkaline phosphatase*. Ekspresi RUNX-2 dibutuhkan dalam diferensiasi osteoblast dan ossifikasi endochondral. Ekspresi RUNX-2 juga akan meningkatkan pembentukan mineral matriks dan pembentukan tulang secara *in vitro*. Tahap awal diferensiasi osteoblas menghasilkan kolagen tipe Iα 1 (COL 1) yang merupakan struktur utama matriks tulang.

Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan efektivitas antara penggunaan bahan FDBBX dengan kombinasi DFDBBX-BHA sebagai bahan tandur tulang dalam mempengaruhi ekspresi kolagen tipe I dan ekspresi RUNX-2 pada defek tulang mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*).

1. 2. Rumusan Masalah

1.2.1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi RUNX-2 pada penanaman *graft* FDBBX dibandingkan tanpa penanaman *graft*?

1.2.2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi RUNX-2 pada penanaman *graft* DFDBBX-BHA dibandingkan tanpa penanaman *graft*?

1.2.3. Apakah terdapat perbedaan ekspresi RUNX-2 pada penanaman *graft* DFDBBX-BHA dibandingkan penanaman *graft* FDBBX?

1.2.4. Apakah terdapat perbedaan ekspresi kolagen tipe I pada penanaman *graft* FDBBX dibandingkan tanpa penanaman *graft*?

1.2.5. Apakah terdapat perbedaan ekspresi kolagen tipe I pada penanaman *graft* DFDBBX-BHA dibandingkan tanpa penanaman *graft*?

1.2.6. Apakah terdapat perbedaan ekspresi kolagen tipe I pada penanaman *graft* DFDBBX-BHA dibandingkan penanaman *graft* FDBBX?

1.2.7. Apakah terdapat perbedaan jumlah osteoblast pada penanaman *graft* FDBBX dibandingkan tanpa penanaman *graft*?

1.2.8. Apakah terdapat perbedaan jumlah osteoblast pada penanaman *graft* DFDBBX-BHA dibandingkan tanpa penanaman *graft*?

1.2.9. Apakah terdapat perbedaan jumlah osteoblast pada penanaman *graft* DFDBBX-BHA dibandingkan penanaman *graft* FDBBX?

1. 3. Tujuan Penelitian

1. 3.1 Tujuan Umum

Membandingkan efektivitas antara penggunaan bahan FDBBX dan kombinasi DFDBBX-BHA sebagai bahan tandur tulang dalam mempengaruhi ekspresi RUNX-2, ekspresi kolagen tipe I dan jumlah osteoblast pada defek tulang mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*).

1. 3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan ekspresi RUNX2 pada penanaman FDBBX dan kombinasi DFDBBX-BHA dibandingkan dengan kontrol tanpa penanaman *graft*.
2. Mengetahui perbedaan ekspresi kolagen tipe I pada penanaman FDBBX dan kombinasi DFDBBX-BHA dibandingkan dengan kontrol tanpa penanaman *graft*.
3. Mengetahui perbedaan jumlah osteoblast pada penanaman FDBBX dan kombinasi DFDBBX-BHA dibandingkan dengan kontrol tanpa penanaman *graft*.

1. 4. Manfaat Penelitian

1. 4.1 Teoritis

Memberikan kontribusi keilmuan di bidang Kedokteran Klinis dalam pengetahuan penggunaan FDBBX serta kombinasi DFDBBX-BHA sebagai bahan tandur tulang dalam mempengaruhi ekspresi kolagen tipe I dan ekspresi RUNX-2 pada defek tulang mandibula kelinci.

1. 4.2 Praktis

Memberikan informasi tentang efektivitas penggunaan FDBBX dan kombinasi DFDBBX-BHA sebagai bahan tandur tulang sehingga dapat menjadi bahan pertimbangan untuk diaplikasikan secara klinis pada pasien di masa mendatang.