

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penatalaksanaan berbagai kelainan pada regio maksilofasial berkaitan erat 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 mengakibatkan defek tulang wajah dan rahang. Defek ini akan mengakibatkan kehilangan tulang yang luas sehingga menimbulkan gangguan estetika dan masalah dalam rekonstruksinya (Weijden *et al.*, 2009, Irinakis, 2006, Araujo dan Lindhe, 2005).

Rekonstruksi tulang yang digunakan dapat diambil dari tulang penderita sendiri (*autogenous bone graft*), dari penderita lain atau tulang cadaver dari bank tulang (*allograft*), dari tulang hewan (*xenograft*) (Hallmandan Thor, 2008). Tander 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 prosedur rumit, bertambah panjangnya waktu dan biaya operasi besar, meningkatnya resiko infeksi, kurangnya kekuatan tulang pada bagian yang diambil (Greenwald, 2001; Nguyen, 2012). Selain itu, pengambilan jaringan seperti tulang krista iliaka dapat

meningkatkan morbiditas terhadap pasien yaitu sekitar 19,37% (Dimitriou *et al.*, 2011).

Dengan adanya kekurangan-kekurangan tersebut, dilakukan berbagai penelitian untuk mencari bahan tandur tulang pengganti (*bone graft substitute*). Pengganti tulang sintetik seperti *hidroksiapatit* (HA) sebagai *graft* populer yang sampai saat ini digunakan untuk pengisi perbaikan defek tulang, namun 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) (Hillig *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2005). 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 (Callan dan Rohrer, 1993).

BHA mempunyai beberapa kelebihan diantaranya yaitu lebih porus (porositas antara 250-450 μm), stabil meskipun terkena radiasi dibanding biomaterial lain. 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 (Hillig *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2005). Beberapa studi histologi *Bovine Derived Bone Xenograft* menunjukkan proses osteokonduktif yang merupakan proses resorpsi *graft*, kemudian diganti oleh tulang baru dari resipien secara bertahap (Sculean *et al.*, 2004, Nevins, 2003).

Di Indonesia, BHA sudah di produksi oleh Bank Jaringan RSUD Dr Soetomo Surabaya. Ferdiansyah (2011) membuktikan hasil analisis *X-ray* menunjukkan kemiripan dengan HA manusia dan sebagai *scaffold* stem sel mesenkimal menunjukkan regenerasi *bone defect* pada femur kelinci dalam waktu 8 minggu (Abe *et al.*, 2008). Pada pengembangan *bovine xenograft*, beberapa proses tulang sapi yang dikembangkan berdasarkan proses pembuatannya, antara lain; *freeze drying* dan *demineralized freeze drying*. Proses *freeze drying* yang disebut pula *freeze dried bovine bone xenograft* (FDBBX) diharapkan dapat mendekati *gold standart* suatu tandur tulang, sebab proses tersebut menyisakan komponen organik dan anorganik dari tulang sapi. Proses ini mempertahankan kandungan mineral dan protein tulang. kalsium dan fosfor yang merupakan mineral yang dominan terkandung dalam FDBBX, sedangkan protein yang dipertahankan dalam tulang setelah proses ini diharapkan terkandung *growth factor*, *bone morphogenetic protein* (BMP).

Demineralized freeze dried bovine bone xenograft (DFDBBX) diproses dengan menghilangkan semua komponen mineral di dalamnya sehingga mengandung kolagen tipe I murni (Shruti *et al.*, 2013). DFDBBX berperan sebagai *osteoconductive factor* sekaligus menyediakan *osteoconductive surface*. DFDBBX mengandung protein tulang (BMP) seperti BMP2,4,7 yang dapat menstimulasi osteoinduksi sehingga merangsang pembentukan tulang (Grover, 2012). Penelitian Zefry (2019) mengenai *bone healing* antara DFDBBX dan BHA minggu ke-2 dan 4 menunjukkan DFDBBX lebih efektif dibandingkan BHA karena minggu ke-2 terlihat peningkatan osteoblas, Alkalin phosphatase (ALP) dan Collagen-1 (Coll-1)

(Zefry, 2019). Struktur dan kandungan inorganik matriks tulang dari BHA menjadikannya lebih bersifat osteokonduksi guna memfasilitasi proses pembentukan tulang (Ghamdi *et al*, 2007). Diketahui hidroksi apatit merupakan material osteokonduktif yang dapat menjadi osteoinduktif dengan penambahan stem sel dan *growth factor*, sehingga dianggap sebagai bahan *graft* yang ideal karena memiliki kemampuan osteokonduksi dan osteoinduksi, biokompabilitasnya sempurna, solubilitas rendah dan tidak memiliki efek samping terhadap manusia (Kini & Nandeesh, 2013; Krishnamurty, 2013). Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan DFDBBX yang dikombinasikan dengan BHA untuk mengisi defek sehingga *scaffold* mengandung material organik.

Tulang merupakan jaringan aktif yang secara metabolik mengalami *remodeling* secara kontinyu oleh dua proses, yaitu resorpsi dan pembentukan tulang. Proses *remodeling* berlangsung konstan, sel yang berperan selama proses *remodeling* antara lain sel progenitor, osteoblas, osteosit dan osteoklas (Seibel, 2005). Dalam keadaan normal, proses *remodeling* akan menunjukkan keseimbangan antara resorpsi dan formasi tulang, pada keadaan sakit, maka resorpsi tulang akan menjadi dominan, menyebabkan destruksi tulang patologi (Lerner, 2004). Resorpsi tulang terjadi dalam 2-3 minggu, sedangkan pembentukan tulang dalam waktu 3 bulan. *Remodeling* tulang diatur oleh faktor pertumbuhan (Fonseca, 2007). Pada implantasi *graft*, mekanisme seluler dasar pengganti tulang dapat dijelaskan dalam beberapa tahapan. Pertama, bentuk hematoma di sekitar *graft* yang ditanamkan. Kedua, degradasi dari *graft* terjadi oleh respon inflamasi dan pembentukan stroma fibrovaskular. Ketiga, pembuluh darah dan sel prekursor

osteogenik menginfiltrasi *graft*. Akhirnya, dan resorpsi tulang dimulai pembentukan tulang baru, yang menunjukkan *remodeling graft*. Pada tingkat molekuler, aktivasi osteoblas dimediasi melalui transkripsi terkait faktor osteoblas (contoh RUNX2). Aktivasi osteoklas secara langsung terkait dengan fungsi osteoblas dan juga respon imun yang dimediasi oleh sitokin (RANKL) (Schilling *et al.*, 2004).

Awal tahun 1980-an, Rodan dan Martin menyatakan bahwa osteoblas membantu meregulasi pembentukan osteoklas melalui berbagai faktor yang diekspresikan oleh osteoblas di dalam tulang. Pada pertengahan hingga akhir 1980-an ditemukan pensinyalan *receptor activator of nuclear factor $\kappa\beta$ ligand* (RANKL), *receptor activator of nuclear factor $\kappa\beta$* (RANK) dan *Osteoprotegerin* (OPG) sehingga dapat menjelaskan peran osteoblas dalam proses osteoklastogenesis. Untuk melihat adanya tingkat resorpsi tulang dapat dilakukan pemeriksaan penanda melalui RANKL dan OPG (Boyce, 2008; Martin dan Sims, 2005; Rodan dan Martin, 1981). Penelitian terkait proses resorpsi penggunaan FDBBX, DFDBBX dan BHA sebagai bahan tandur tulang masih sedikit karena sebagian besar berfokus pada proses pembentukan tulang sedangkan proses resorpsi merupakan hal yang penting dalam proses pembentukan tulang baru.

Pada penelitian ini defek dibuat pada angulus mandibula kelinci didasarkan tulang mandibula merupakan jenis tulang intramembranosa. Pembentukan tulang mandibula berasal dari *Meckel's cartilage* yang ditemukan Johann Friedrich Meckel pada tahun 1820, pembentukan mandibula dimulai dari minggu ke-4 masa embriologi yang pertumbuhan dan osifikasi terjadi pada membran yang menutupi

permukaan luar *Meckel's cartilage* dan setiap bagian tulang dibentuk dari satu pusat yaitu pada regio bifurkasi pada nervus alveolaris inferior yaitu percabangan nervus mentalis dan nervus insisivus. Mandibula berkembang dari pertumbuhan osifikasi melebar oleh mesenkim arkus brankial pertama menjauhi *Meckel's cartilage* membentuk panjang mandibula sehingga menyisakan *condylar cartilage*, dimana arah pertumbuhan selanjutnya membentuk tinggi ramus mandibula (Marzena dan Agnieszka, 2011; Marx, 2007)

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas maka peneliti ingin membandingkan osteoklas, ekspresi RANKL, dan ekspresi OPG antara penanaman kombinasi DFDBBX dengan BHA dengan FDBBX sebagai bahan tandur tulang. Penelitian ini dilakukan menggunakan penelitian eksperimental secara *in vivo* dengan subyek penelitian kelinci.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah jumlah osteoklas dan ekspresi RANKL pasca penanaman *Demineralized Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* (DFDBBX) dan *Bovine Hidroxyapatite* (BHA) lebih rendah dan ekspresi OPG lebih tinggi dibandingkan dengan *Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* (FDBBX) terhadap defek angulus mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membandingkan jumlah osteoklas, ekspresi RANKL dan ekspresi OPG pasca penanaman kombinasi *Demineralized Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* (DFDBBX) dan *Bovine Hidroxyapatite* (BHA) dengan *Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* (FDBBX) pada defek angulus mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*).

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini antara lain :

1. Membandingkan jumlah osteoklas pasca penanaman kombinasi *Demineralized Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* dan *Bovine Hidroxyapatite* dengan *Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* pada defek angulus mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*) minggu ke-2, ke-4 dan ke-8.
2. Membandingkan ekspresi RANKL pasca penanaman kombinasi *Demineralized Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* dan *Bovine Hidroxyapatite* dengan *Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* pada defek angulus mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*) minggu ke-2, ke-4 dan ke-8.
3. Membandingkan ekspresi OPG pasca penanaman kombinasi *Demineralized Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* dan *Bovine Hidroxyapatite* dengan *Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* pada defek angulus mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*) minggu ke-2, ke-4 dan ke-8.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Teoritis

Memberikan kontribusi keilmuan di bidang bedah mulut dan maksilofasial tentang hasil perbandingan jumlah osteoklas, ekspresi RANKL dan OPG pasca penanaman kombinasi *Demineralized Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* (DFDBBX) dan *Bovine Hidroxyapatite* (BHA) dengan *Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* (FDBBX) pada defek angulus mandibula kelinci putih (*New Zealand white rabbit*) minggu ke-2, ke-4 dan ke-8.

1.4.2 Praktis

Memberikan informasi potensi aplikasi *Demineralized Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* (DFDBBX), *Bovine Hidroxyapatite* (BHA) dan *Freeze Dried Bovine Bone Xenograft* (FDBBX) sebagai bahan *bone substitute* pada defek tulang di bidang bedah mulut dan maksilofasial.