

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### 1.1. Latar Belakang Masalah

Kerusakan tulang dan masalah periodontal adalah penyakit dengan prevalensi yang tinggi di Indonesia dan semakin meningkat sepanjang tahunnya dalam dekade ini. Menurut data Riskesdas pada tahun 2007, prevalensi penyakit ini sebesar 23,4% (Riskesdas, 2007), lalu meningkat menjadi 25,9% melalui hasil Riskesdas 2013, dan hasil terbaru pada Riskesdas 2018 menunjukkan nilai 57,6% (Riskesdas, 2013 dan Riskesdas, 2018). Newman *et al.* (2012), menyebutkan bahwa 50% populasi dewasa di Amerika Serikat menderita kerusakan tulang dan jaringan periodontal, sedangkan pada survei Kesehatan Rumah Tangga Kemenkes RI pada tahun 2011 menyebutkan bahwa kerusakan tulang dan periodontal mencapai 60% dari kasus gigi dan mulut di Indonesia.

Proses kerusakan tulang dapat terjadi dalam kondisi patologis maupun fisiologis. Penyakit periodontal, trauma yang disertai fraktur, pencabutan gigi, infeksi, tumor, proses alveolektomi dan juga resorpsi pada penderita dengan protesa atau riwayat kehilangan gigi merupakan penyebab utama kerusakan tulang. Prosedur ini, terutama dengan trauma yang besar, menyebabkan masalah dalam proses penyembuhan tulang dan terjadi defek tulang. Defek tulang merupakan masalah utama dalam perawatan protesis, selain itu juga akan menyebabkan masalah estetis dan fungsional (Ferdiansyah *et al.* 2011; Ponzoni *et al.* 2015; Dewi and Ana 2018). Kanker, osteoporosis, gangguan keseimbangan resorpsi-formasi tulang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan tulang secara patologis (Intini *et*

al. 2014). Proses kerusakan tulang alveolar juga terjadi pada pemakai gigi tiruan lengkap, terutama pada regio mandibula daerah anterior, yang empat kali lebih besar daripada resorpsi alveolar pada maksila (Kuč *et al.* 2017). Terapi yang lazim digunakan, terutama dalam kasus kerusakan tulang yang besar, adalah dengan menggunakan *graft* atau cangkok tulang dengan berbagai jenis, baik *autograft*, *allograft* maupun *xenograft* (Lan Levengood and Zhang 2015).

*Autograft* dianggap sebagai metode yang paling baik, karena didapatkan dari tubuh penderita sendiri. Metode ini memiliki aktivitas osteogenik dan osteokonduktif yang sangat baik. Namun demikian, metode ini memiliki beberapa kekurangan, yaitu rasa sakit di daerah donor, kehilangan darah, infeksi, kematian jaringan donor, dan terbatasnya jumlah organ yang diambil (Lovati *et al.* 2016).

Tipe *graft* selanjutnya adalah tipe *allograft*, dimana jaringan diambil dari *cadaver* atau donor dalam spesies yang sama. Tipe *graft* ini memiliki keuntungan tidak ada resiko morbiditas donor dan jumlah dapat diambil hingga kebutuhan terpenuhi. Namun kekurangan metode ini adalah aktivitas osteogenik yang kurang baik, terjadi resiko infeksi silang serta kemungkinan terjadi penolakan secara imunologis. Jenis *graft* yang dapat digunakan selain itu adalah *xenograft*, yaitu *graft* yang diambil dari spesies lain, yang biasa digunakan adalah *bovine bone* (sapi). Tulang sapi dilakukan prosesing hingga didapatkan mineral hidroksi apatit murni. Bahan ini memiliki tingkat osteokonduktif yang baik, rasio kalsium dan fosfat yang baik dan cocok digunakan pada manusia. Namun jenis *graft* ini memiliki kekurangan yaitu kemungkinan terjadinya penularan penyakit dan infeksi (Hashemi 2011; Polo-Corrales *et al.* 2014; Kattimani *et al.* 2016)

Saat ini, permintaan pemakaian *bone graft* semakin tinggi, bahkan diperkirakan akan meningkat dua kali lipat pada tahun 2020 seiring dengan rendahnya aktivitas fisik manusia dan pola hidup yang kurang sehat. Oleh karena itu, perlu dikembangkan strategi baru untuk membuat bahan pengganti tulang tersebut melalui bahan alam atau buatan (Matsuura *et al.* 2009; Lovati *et al.* 2016; De Witte *et al.* 2018).

Hidroksi apatit (HA) merupakan salah satu material yang lazim digunakan dalam bidang pencangkokan tulang dan mudah didapatkan melalui tulang, gigi maupun dari mineral alam. Hal ini dikarenakan HA merupakan senyawa anorganik yang terdapat dalam tulang dan gigi manusia. Bahkan hampir 95% penyusun enamel gigi adalah HA dalam bentuk kristal kalsium hidroksiapatit (Medina *et al.* 2016). Penggunaan HA dalam bidang regenerasi tulang sudah dilakukan sejak tahun 1950. Hidroksi apatit digunakan dalam bentuk *graft* ataupun *scaffold* inert untuk penyembuhan tulang. Hidroksi apatit menjadi pilihan terbaik untuk material substitusi tulang karena memiliki struktur kimia yang menyerupai tulang alami. Selain itu HA memiliki sifat biokompatibilitas, bioafinitas, bioaktivitas, osteoinduksi, osteokonduksi dan osteointegrasi yang baik. HA mudah ditemukan dan tersedia dalam sediaan bubuk, kubus padat berpori maupun tablet (Kattimani *et al.* 2016; Dewi and Ana 2018).

Terjadinya kerusakan tulang akan memicu proses penyembuhan tulang yang dimulai dengan inflamasi. Proses inflamasi ini menyebabkan meningkatnya aktivitas sel osteoklas yang berperan dalam resorpsi tulang. Dengan menekan inflamasi, diharapkan aktivitas sel osteoklas akan menurun, sehingga proses pembentukan tulang baru akan semakin cepat (McKee *et al.* 2011). Untuk

menambahkan efek anti-inflamasi dalam bahan graft tulang, dapat ditambahkan *Ellagic Acid* (EA). EA merupakan senyawa yang banyak terdapat dalam buah delima, bersama dengan senyawa polifenol lain seperti *gallotannin*, antosianin dan lainnya (Primarizky *et al.* 2018). Beberapa peneliti mengungkapkan bahwa komponen fenol merupakan bahan bioaktif terpenting dalam kesehatan tulang. *Ellagic acid*, telah terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, pencegah radikal bebas, antiapoptosis, antimutagen, antivirus serta antifibrosis dan antiinflamasi. Bahkan dalam suatu penelitian, telah terbukti EA mampu mempercepat proses penyembuhan tulang pada tikus setelah dilakukan pencabutan gigi (Al-Obaidi *et al.* 2014).

Sejauh ini belum ada penelitian yang memadukan efektivitas EA serta kombinasinya dengan HA dalam proses penyembuhan tulang. Oleh karena itu, peneliti bermaksud untuk menguji kemampuan osteogenesis kombinasi EA dan HA dalam defek tulang pada tikus. Untuk mengetahui osteogenesis, dapat dilihat melalui berbagai biomarker pertumbuhan tulang diantaranya adalah osteokalsin, osteoprotegerin (OPG) dan RANK-L (*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa  $\beta$  Ligand*). Osteokalsin merupakan komponen penting yang berperan dalam pembentukan tulang dan RANK-L yang berikatan dengan OPG merupakan sitokin yang diproduksi oleh osteoblast yang berperan sebagai *decoy* reseptor untuk RANKL. Dari hasil penelitian ini akan didapatkan hasil dan data yang akan berguna bagi perkembangan ilmu pengetahuan di bidang biomaterial dan regenerasi jaringan.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah aplikasi kombinasi *Ellagic Acid* dengan Hidroksi Apatit dapat meningkatkan osteogenesis pada defek tulang tikus?

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis peningkatan osteogenesis pada defek ulang tikus dengan aplikasi kombinasi *Ellagic Acid* dengan Hidroksi Apatit.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan bahwa pemberian EA dalam kombinasi dengan HA dapat meningkatkan osteogenesis pada defek tulang melalui peningkatan ekspresi osteokalsin, penurunan ekspresi RANKL dan peningkatan ekspresi OPG.
2. Membuktikan bahwa pemberian EA dalam kombinasi dengan HA dapat meningkatkan osteoblas
3. Membuktikan bahwa pemberian EA dalam kombinasi dengan HA dapat menurunkan osteoklas

## 1.4. Manfaat Penelitian

### 1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah dan wawasan dalam bidang kedokteran gigi mengenai ekspresi osteokalsin, RANKL, OPG, serta jumlah osteoblast dan osteoklas pada defek tulang tikus dengan aplikasi