

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gingiva merupakan bagian dari jaringan pendukung gigi atau periodonsium yang menutupi prosesus alveolaris dari rahang dan mengelilingi leher gigi, serta memiliki fungsi melindungi jaringan dibawahnya. Secara klinis, gingiva dapat terlihat di dalam rongga mulut, sedangkan struktur periodonsium lainnya yaitu ligamen periodontal, tulang alveolar dan sementum tidak terlihat, kecuali sebagian sementum apabila telah terjadi resesi gingiva.(Newman et all,2018)

Resesi gingiva adalah migrasi dari margin gingival dan junctional epithelium ke arah apikal sehingga menyebabkan sementum pada akar terbuka. Adanya resesi gingiva secara klinis dapat dilihat dengan adanya bentukan black triangle akibat dari hilangnya interdental papil sehingga terjadi penumpukan plak dan sisa makanan yang berlebihan. Masalah yang sering dikeluhkan penderita adalah gigi-giginya terlihat panjang sehingga mengganggu estetis dan sensitif terhadap rangsangan dingin terutama pada perubahan suhu akibat adanya hypersensitivitas dari dentin karena permukaan akar yang terbuka.(Newman et all,2018)

Resesi gingiva bisa merupakan suatu keadaan normal karena bertambahnya usia dan bisa merupakan suatu tanda adanya penyakit periodontal. Resesi gingiva bisa juga diakibatkan karena trauma oklusi, iritasi mekanis pada penyikatan gigi yang salah dan dengan kekuatan keras, pergerakan alat ortodontik faktor anatomi gigi, dan faktor keturunan. (Krismariono,2014)

Resesi gingiva yang diakibatkan karena penyakit periodontal cenderung bersifat irreversible sedangkan resesi gingiva yang diakibatkan oleh karena trauma oklusi dan iritasi mekanis penyikatan gigi bersifat reversible. Oleh karena itu pencegahan, pengendalian, dan perawatan resesi gingiva harus ditujukan berdasarkan etiologi dari resesi gingiva tersebut. (Albandar *et al*,2012)

Perawatan resesi gingiva bisa dilakukan secara bedah dan non bedah. Perawatan non bedah meliputi tumpatan sewarna dengan gingiva yang diaplikasikan pada daerah akar yang terbuka maupun pembuatan gingiva tiruan yang diaplikasikan pada daerah resesi gingiva. Perawatan bedah meliputi *coronally positioned flap, laterally positioned flap, semilunar coronally positioned flap, modified semilunar coronally positioned flap*, serta *free gingival graft* dan *connective tissue graft* yang mengarah kearah *tissue engineering* dengan menggunakan *growth factor*. (Trott *et al*,2014)

Tissue Engineering atau rekayasa jaringan adalah penggunaan kombinasi sel, teknik dan metode bahan, dan faktor biokimia dan fisikokimia yang cocok untuk meningkatkan fungsi atau mengganti jaringan biologis. Rekayasa jaringan pada prinsipnya membutuhkan suplai empat elemen dasar ke area defek, yaitu suplai darah yang adekuat, sel progenitor (osteoblast), *scaffold* dan *signaling molecule* seperti growth factor. (Halvorsen *et all*, 2014)

Scaffold menyediakan struktur dasar untuk mendukung perlekatan dan proliferasi sel di area defek, menstabilkan bekuan darah yang juga mencegah terjadinya kolaps dan memfasilitasi rangkaian kejadian pada fase awal proses penyembuhan dan regenerasi. (Halvorsen *et all*, 2014)

Growth factor adalah senyawa yang dapat mempengaruhi sel-sel yang bertanggung jawab dalam regenerasi jaringan yang baru yang banyak terkandung dalam platelet-rich plasma (Naik dkk., 2013).

Saat ini sedang dikembangkan bahan *growth factor* yang berasal dari *mesenchymal stem cell*. *Mesenchymal stem cell* adalah sel punca multipotensi yang dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel tulang, otot, ligamen, tendon, dan lemak. . Sumber sel punca mesenkimal/ MSC dewasa dapat berasal dari sumsum tulang belakang (*bone marrow*) dan juga jaringan lemak.(Gimble *et al*,2015)

Sumsum tulang belakang mempunyai keterbatasan dimana volume yang didapatkan cukup rendah jika dibandingkan dengan kebutuhan yang diperlukan, selain itu prosedur pengambilan yang cukup sulit sering dikaitkan dengan morbiditas atau kesakitan pasien. Hal tersebut yang membuat MSC lebih banyak diambil dari jaringan lemak, selain tersedia dalam jumlah yang banyak, pengambilannya juga tidak terlalu sulit dan limbah hasil sedot lemak tidak terbuang percuma.(Pittenger *et al*, 2009)

Jaringan lemak dapat menjadi salah satu sumber sel punca dewasa (*adult stem cell*) yang bersifat multipoten yang disebut *adiposa Mesenchymal stem* dan banyak digunakan untuk aplikasi perawatan regeneratif gingiva.(Pittenger *et al*,2009)

Adipose mesenchymal stem cell dipertimbangkan sebagai mediator dalam proses regenerasi jaringan karena mensekresi *multiple growth factor*, yaitu FGF (*Fibroblast Growth Factor*), TGF β 1 (*Transforming Growth Factor Beta 1*), EGF

(*Epidermal Growth Factor*), KGF (*Keratinocyte Growth Factor*), IGF 1 (*Insulin like Growth Factor 1*), PDGF (*Platelete Derived Growth Factor*), HGF (*Hepatocyte Growth Factor*), dan VEGF (*Vascular Endotelial Growth Factor*) (Sahalat, 2013; Zuk, 2013; Tsujiet *al*, 2014).

FGF berperan dalam proses angiogenesis dan epitelisasi melalui migrasi sel fibroblas, sel endotel, dan keratinosit pada proses regenerasi jaringan. TGF β 1 berperan untuk meningkatkan regulasi produksi matriks ekstraseluler oleh dan fibroblas serta berperan pula dalam proses angiogenesis dan sintesis protein. EGF, KGF, dan HGF menstimulasi proliferasi fibroblas serta keratinosit pada proses regenerasi jaringan. HGF dalam *adipose mesenchymal stem cell* dapat meningkatkan proliferasi sel epitel gingiva. IGF 1 dan PDGF menstimulasi migrasi fibroblas ke daerah yang mengalami *injury* dengan menginisiasi respon inflamasi serta meningkatkan produksi matriks ekstraseluler oleh fibroblas. VEGF dalam proses regenerasi jaringan berperan utama pada angiogenesis (Anusaksathien, 2002; Johnsonet *al*, 2003).

Integrin adalah reseptor glikoprotein transmembran heterodimerik yang menempel pada matriks ekstraseluler yang dibentuk oleh subunit α dan β yang sangat penting dalam sejumlah proses fisiologis dan patologis termasuk diferensiasi dan proliferasi sel dalam penyembuhan luka, adhesi sel-sel, perlekatan dan transduksi sinyal antara sel dan matriks ekstraseluler. Integrin diekspresikan oleh berbagai tipe sel termasuk sel epitel, fibroblast, osteosit, sel endotel, leukosit dan platelet. Sel epitel manusia mengekspresikan 7 jenis integrin yang berbe da α 2 β 1, α 3 β 1, α 5 β 1, α 9 β 1, α 6 β 4, α v β 1, α v β 1, α v β 1.(Hynes et *all*, 2012)

Integrin $\alpha 3\beta 1$ (*Alpha 3 Beta 1*) memiliki peran kompleks dalam epitelisasi dan meregulasi respon mediasi TGF- $\beta 1$. Integrin $\alpha 3\beta 1$ juga mempengaruhi motilitas keratinosit dengan mengurangi perlekatan keratinosit selama re-epitelisasi. Integrin $\alpha 3\beta 1$ bersama reseptor aktivator plasminogen jenis urokinase memediasi aktivasi plasmin yang sangat penting untuk invasi keratinosit ke bekuan fibrin selama penyembuhan luka dan pada epidermis, integrin $\alpha 3\beta 1$ mengatur angiogenesis dengan mengendalikan protein yang diatur oleh mitogen 3 (MRP3). (Xiong *et al*, 2013)

Proliferasi fibroblas juga memainkan peranan penting dalam penyembuhan luka dengan membentuk jaringan granulasi dan molekul ECM lainnya. Fibroblas menurunkan regulasi reseptor kolagen $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ dan meningkatkan ekspresi integrin pengikat fibronectin $\alpha 5\beta 1$ dan $\alpha 3\beta 1$ untuk memfasilitasi migrasi fibroblast. (Freundlich *et al*, 2015). Fibroblas juga merupakan elemen utama pada proses regenerasi jaringan untuk pembentukan protein struktural. (Freundlich *et al*, 2015). Fase proliferasi terjadi pada hari ke 3-14, dimana terjadi migrasi fibroblas dan deposisi matriks ekstraseluler. Migrasi fibroblas dipicu oleh Transforming growth factor betha (TGF- $\beta 1$), platelet-derived growth factor (PDGF) dan fibroblast growth factor-2 (FGF-2) yang dilepaskan oleh sel-sel inflamasi dan platelet (Reynolds *et al*, 2012). Peningkatan jumlah sel fibroblas pada daerah luka merupakan kombinasi dari proliferasi dan migrasi. Pertumbuhannya dipacu oleh sitokin TGF $\beta 1$ yang diproduksi oleh makrofag dan limfosit. (Reynolds *et al*, 2012)

Mengingat pentingnya integrin $\alpha 3\beta 1$ dan proliferasi fibroblas dalam proses regenerasi jaringan dan penyembuhan luka, peneliti ingin mengetahui

bagaimana peran *adipose mesenchymal stem cell* terhadap integrin $\alpha 3\beta 1$ dan proliferasi fibroblas pada gingiva tikus wistar melalui metode tissue engineering

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian *adipose mesenchymal stem cell* dapat meningkatkan ekspresi *alpha 3 beta 1* dan proliferasi fibroblas pada gingiva tikus wistar?

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini ialah untuk mengetahui apakah terdapat peningkatan ekspresi *alpha 3 beta 1* dan proliferasi fibroblas sesudah pemberian *adipose mesenchymal stem cell* pada gingiva tikus wistar.

1.4 Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat khususnya di bidang Periodonsia, yaitu dalam hal *tissue engineering* dan mengetahui ekspresi *alpha 3 beta 1* dan proliferasi fibroblas sebelum dan sesudah pemberian *adipose mesenchymal stem cell* terhadap gingiva tikus wistar, sehingga diharapkan *adipose mesenchymal stem cell* kedepannya dapat digunakan sebagai salah satu terapi perawatan alternatif regenerasi gingiva pada kasus resesi gingiva.