

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Resorpsi tulang alveolar merupakan salah satu komplikasi *post* ekstraksi gigi dimana terjadi pengurangan dimensi dan kualitas dari tulang alveolar. Resorpsi tulang alveolar ini akan sangat menyulitkan perawatan tahap rehabilitasi dari kehilangan gigi *post* ekstraksi terutama pada saat pemasangan gigi tiruan. Hal ini disebabkan karena gigi tiruan membutuhkan penempatan pada lokasi 3 dimensi yang baik pada rongga mulut. Resorpsi tulang alveolar diketahui berjalan sepanjang waktu, namun resorpsi pada beberapa bulan pertama dari ekstraksi gigi diketahui sangat signifikan (Horowitz *et al.*, 2012). Penelitian *systematic review* yang dilakukan oleh Tan *et al.* (2011) menunjukkan bahwa resorpsi tulang horizontal mencapai 29% - 36% dan resorpsi tulang vertikal mencapai 11% - 22% pada 6 bulan pertama setelah pencabutan gigi. Hal ini menunjukkan bahwa resorpsi tulang alveolar yang tidak dicegah dan dirawat dengan baik *post* ekstraksi gigi akan memiliki dampak yang sangat merugikan (Darby *et al.*, 2008).

Teknik rekayasa jaringan untuk mempercepat penyembuhan dan mencegah resorpsi berlebihan dari tulang alveolar disebut juga dengan preservasi tulang alveolar. Preservasi tulang alveolar pada umumnya menggunakan bahan cangkok tulang (*bone graft*) memiliki manfaat dalam pembentukan tulang baru sehingga mencegah resorpsi berlebihan dari tulang alveolar. Bahan cangkok tulang yang digunakan dalam preservasi tulang alveolar masih menjadi topik yang sangat banyak diteliti hingga saat ini dalam rangka mendapatkan material yang efektif (Horowitz *et al.*, 2012, Bassir *et al.*, 2018, Zhou *et al.*, 2017, Titsinides *et al.*, 2018).

Hidroksiapatit (HA) / $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ sintetik merupakan bahan cangkang tulang yang dikenal memiliki biokompatibilitas baik dan kemampuan untuk membentuk ikatan kimia yang kuat dengan jaringan tulang, selain itu material ini juga diketahui bersifat biointegrasi dan osteokonduktif. (Mateus *et al.*, 2013, Pokhrel, 2018, Khotib *et al.*, 2019). Bentuk nanokristalin dari hidroksiapatit (10-100 nm) sangat menyerupai bentuk hidroksiapatit alami pada tulang, memiliki kontakannya yang rapat dengan jaringan disekelilingnya, sifat yang dapat diresorpsi dan jumlah molekul yang tinggi pada permukaannya (Kasaj *et al.*, 2008).

Hidroksiapatit nanokristalin (nHA) dapat dibuat secara sintetik menggunakan metode sol-gel dimana prekursor kalsium (dalam larutan kalsium nitrat) direaksikan dengan prekursor fosfor. Prekursor kalsium yang digunakan pada sintesis hidroksiapatit dapat diperoleh dari bahan alam seperti cangkang kerang, batu kapur, cangkang telur dan lainnya. Penggunaan bahan alam memiliki beberapa keuntungan seperti memiliki kandungan rasio Ca/P tinggi, jumlahnya yang berlimpah, biaya produksi material lebih murah dan dapat berperan dalam mengurangi dan memanfaatkan limbah biomassa (Alif *et al.*, 2018, Pokhrel, 2018, Labanni, 2019). Hidroksiapatit yang digunakan pada penelitian ini di sintesis menggunakan prekursor kalsium yang diperoleh dari cangkang pensil (*Corbicula Moltkiana*) dan prekursor fosfor menggunakan $(NH_4)_2HPO_4$. Penelitian tentang pembuatan hidroksiapatit dari cangkang pensil sebelumnya telah dilakukan oleh Alif *et al.* (2018) dan Labanni (2019). Hasil Penelitian Alif *et al.* (2018) menunjukkan bahwa limbah cangkang kerang pensil (*Corbicula Moltkiana*) dapat diolah menjadi hidroksiapatit.

Bahan cangkok tulang yang ideal seharusnya memiliki sifat osteokonduktif, osteogenik dan osteoinduktif serta kestabilan mekanik dan bebas dari penyakit. Osteokonduktif merupakan sifat fisik suatu bahan yang menyediakan suatu kerangka untuk pertumbuhan pembuluh darah dan sel osteoprogenitor pada pembentukan tulang. Osteoinduktif merupakan kemampuan menstimulasi stem sel untuk berdeferensiasi di dalam sel matur melalui stimulasi oleh faktor pertumbuhan lokal. Osteogenik merupakan kemampuan untuk berdeferensiasi ke dalam osteoblast dengan adanya faktor-faktor pertumbuhan tulang pada cangkok tulang (Sándor, 2003, Zipfel *et al.*, 2003, Jo *et al.*, 2018).

Bahan *bone graft* nHA bersifat sebagai osteokonduktif namun memiliki sifat osteoinduktif yang sangat kurang, oleh karena itu salah satu usaha untuk meningkatkan kemampuan bahan ini adalah dengan memadukannya dengan *injectable platelet rich fibrin* (iPRF). *Platelet rich fibrin* (PRF) merupakan kosentrat platelet generasi kedua yang diperkenalkan oleh peneliti Perancis bernama Choukroun pada tahun 2001. Biomaterial ini diambil dari darah secara autogenous dan telah secara luas digunakan untuk memacu pembentukan jaringan lunak dan keras. *Platelet rich fibrin* kaya dengan sitokin dan *growth factor* yang dapat meningkatkan proliferasi dan differensiasi sel, meningkatkan angiogenesis, berperan sebagai matrix untuk pertumbuhan jaringan, meregulasi reaksi inflamasi dan antiinfeksi. *Growth factor* dari PRF seperti *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor* (TGF) dan *Insulin Growth Factor* (IGF) diketahui berperan besar dalam penyembuhan dan regenerasi tulang sehingga dapat mencegah resorpsi berlebihan alveolar post ekstraksi gigi (Simon *et al.*, 2009, Liu *et al.*, 2019, Kapse *et al.*, 2018).

Bentuk PRF yang memiliki potensi sangat baik untuk penyembuhan jaringan adalah *injectable-platelet rich fibrin* (iPRF). *Injectable-platelet rich fibrin* adalah PRF yang dibentuk melalui konsep *low speed centrifugation* dimana PRF yang terbentuk adalah berupa cairan yang dapat diinjeksikan. *Injectable-platelet rich fibrin* mengandung lebih banyak sel trombosit, *growth factor* dan leukosit dibandingkan dengan PRF konvensional. *Injectable-platelet rich fibrin* diketahui juga mengandung efek antibakteri dan antiinflamasi (Choukroun and Ghanaati, 2017, Miron *et al.*, 2017, Shah *et al.*, 2018, Jasmine *et al.*, 2019, Thanasrisuebwong, *et al.*, 2019, Zhang *et al.*, 2019, Karde *et al.*, 2020).

Proses penyembuhan tulang pada implantasi biomaterial post pencabutan gigi berjalan mengikuti tahapan penyembuhan socket post ekstraksi gigi dan interaksi seluler dimulai segera setelah biomaterial tersebut diimplantasikan. Penyembuhan pada socket post ekstraksi gigi terdiri dari 4 fase yaitu fase hemostasis dan koagulasi, fase inflamasi, fase proliferasi serta fase modeling dan remodelling. Fase hemostasis dan koagulasi terjadi segera setelah pencabutan gigi. Socket gigi akan terisi darah akibat kerusakan mikrovaskular dan proses pendarahan. Partikel *bone graft* yang diimplantasikan kedalam socket gigi akan terperangkap dalam jaring fibrin. *Blood clot* dan platelet selain memiliki fungsi hemostasis juga sangat berperan dalam penyembuhan jaringan karena kehadiran banyak sitokin, kemokin, *interleukin family* dan banyak *growth factor* (Larjava, 2012, Gomes *et al.*, 2019).

Fase inflamasi mulai berlangsung sejak terjadinya luka hingga sekitar hari kelima post ekstraksi. Leukosit berperan dalam melakukan debridement bakteri dan jaringan nekrotik. Kehadiran neutrofil meningkatkan aktivitas osteoklas yang akan mengikis permukaan dinding tulang socket gigi post ekstraksi. Neutrofil berada

pada daerah luka dalam waktu yang relatif singkat (24-48 jam) kemudian akan digantikan oleh monosit. Monosit berubah menjadi makrofag dalam 48 hingga 96 jam selanjutnya. Makrofag bertanggung jawab atas kelanjutan fagositosis dan efektif melepaskan *growth factor* (TGF- β , FGF dan EGF) yang kemudian akan mengaktifasi perekrutan fibroblast dan osteoblast. Migrasi sel inflamasi dan osteoklas pada permukaan bone graft akan terjadi pada fase ini dan menyebabkan terjadinya pembuangan minimal dan lambat dari permukaan bone graft. (Gomes *et al.*, 2019).

Fase proliferasi ditandai dengan terisinya socket gigi dengan jaringan granulasi (makrofag, fibroblas matriks, pembuluh darah baru) kolagen matang, dan osteoblast. Pembentukan tulang woven baru dapat terdeteksi 14 hari setelah pencabutan gigi dimana sebagian besar socket gigi berisi matriks provisional. Pembentukan tulang yang termineralisasi juga mulai tampak pada hari ke 14. Sekitar 1 bulan setelah pencabutan sebagian besar socket gigi akan terisi dengan tulang woven baru yang mengandung banyak osteon primer. tulang woven ini akan terlihat berkontak dengan tulang lama pada dinding socket. Keberadaan bone graft pada fase ini dapat mempromosikan pertumbuhan tulang baru (Gomes *et al.*, 2019, Sculean, *et al.*, 2019).

Fase akhir dari penyembuhan socket gigi post ekstraksi mencakup modeling dan remodeling. Modeling yaitu perubahan struktur dan jaringan tulang yang terjadi dengan modifikasi arsitektur dan bentuk sementara remodeling terjadi tanpa modifikasi arsitektur dan bentuk. Fase remodeling ditandai dengan ossifikasi intramembran dari jaringan yang baru terbentuk sehingga membuat socket gigi terisi dengan tulang baru. Proses modeling dan remodeling merupakan hasil

interaksi antara osteoblas dan osteoklas yang sangat di modulasi oleh keberadaan beberapa faktor seperti *macrophag colony stimulating factor* (M-CSF), *receptor activator of nuclear factor kappa B* (RANK), *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* (RANKL) dan *osteoprotogerin* (OPG) (Gomes *et al.*, 2019).

Osteoklas akan mensekresikan *tartrate-resistant acid phosphatase* (TRAP) selama resorpsi tulang. *Tartrate-resistant acid phosphatase* merupakan suatu enzim yang mengandung besi yang umumnya ditemukan pada tulang dan sistem imun. *Tartrate-resistant acid phosphatase* merupakan biomarker yang paling spesifik dan sensitif yang dihasilkan oleh osteoklas yang meresorpsi tulang (Linder *et al.*, 2017, Albeshri *et al.*, 2018). Osteoblas mensintesis dan mensekresikan kolagen tipe I, *alkaline phosphatase* (ALP) dan protein matrix tulang ekstraseluler nonkolagen lainnya seperti *osteocalcine* (OCN), *osteopontin* (OPN), *osteonectin* (ONC), dan sialoprotein tulang selama proses osteogenesis. Kolagen tipe I diekspresikan selama periode awal proliferasi dan biosintesis matriks ekstraseluler, sedangkan ALP diekspresikan selama periode post proliferasi dari maturasi matriks ekstraseluler. OCN, OPN dan sialoprotein tulang diekspresikan selanjutnya selama periode mineralisasi matriks ekstraseluler (Barrere *et al.*, 2006). *Alkaline phosphatase* merupakan indikator prediktif yang digunakan oleh banyak literatur untuk menentukan remodeling aktif dari tulang sementara OCN memegang peranan penting pada pembentukan matriks ekstra seluler dan mineralisasi osteoid melalui mekanisme umpan balik. (Ho *et al.*, 2015, Albeshri *et al.*, 2018).

Berdasarkan latar belakang diatas penulis tertarik untuk meneliti tentang pengaruh implantasi kombinasi nHA dengan iPRF pada penyembuhan tulang post ekstraksi gigi. Penelitian mengenai pengaruh implantasi kombinasi nHA dengan

iPRF terhadap ekspresi TRAP, ALP, OCN dan pembentukan tulang baru pada penyembuhan tulang post ekstraksi gigi sepengetahuan penulis belum pernah dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dari uraian di atas maka dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat pengaruh implantasi kombinasi hidroksiapatit nanokristalin dan *injectable platelet rich fibrin* terhadap ekspresi *Tartrate-resistant acid phosphatase* pada penyembuhan tulang post ekstraksi gigi pada hari ke-14 dan hari ke-28 ?
2. Apakah terdapat pengaruh implantasi kombinasi hidroksiapatit nanokristalin dan *injectable platelet rich fibrin* terhadap ekspresi *alkaline phosphatase* pada penyembuhan tulang post ekstraksi gigi pada hari ke-14 dan hari ke-28 ?
3. Apakah terdapat pengaruh implantasi kombinasi hidroksiapatit nanokristalin dan *injectable platelet rich fibrin* terhadap ekspresi *osteocalcine* pada penyembuhan tulang post ekstraksi gigi pada hari ke-14 dan hari ke-28 ?
4. Apakah terdapat pengaruh implantasi kombinasi hidroksiapatit nanokristalin dan *injectable platelet rich fibrin* terhadap pembentukan tulang baru secara histologis pada penyembuhan tulang post ekstraksi gigi pada hari ke-14 dan hari ke-28 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

menganalisis pengaruh implantasi kombinasi hidroksiapatit nanokristalin – *injectable platelet rich fibrin* terhadap ekspresi *tartrate-resistant acid phosphatase*, *alkaline phosphatase*, *osteocalcine* dan pembentukan tulang baru pada penyembuhan tulang post ekstraksi gigi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh implantasi kombinasi hidroksiapatit nanokristalin dan *injectable platelet rich fibrin* terhadap ekspresi *tartrate-resistant acid phosphatase* pada penyembuhan tulang post ekstraksi gigi pada hari ke-14 dan hari ke-28.
2. Menganalisis pengaruh implantasi kombinasi hidroksiapatit nanokristalin dan *injectable platelet rich fibrin* terhadap ekspresi *alkaline phosphatase* pada penyembuhan tulang post ekstraksi gigi pada hari ke-14 dan hari ke-28.
3. Menganalisis pengaruh implantasi kombinasi hidroksiapatit nanokristalin dan *injectable platelet rich fibrin* terhadap ekspresi *osteocalcine* pada penyembuhan tulang post ekstraksi gigi pada hari ke-14 dan hari ke-28.
4. Menganalisis pengaruh implantasi kombinasi hidroksiapatit nanokristalin dan *injectable platelet rich fibrin* terhadap pembentukan tulang baru secara

histologis pada penyembuhan tulang post ekstraksi gigi pada hari ke-14 dan hari ke-28.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan penjelasan ilmiah mengenai mekanisme penyembuhan tulang post ekstraksi gigi yang diimplantasikan kombinasi hidroksiapatit nanokristalin - *injectable platelet rich fibrin*.
2. Berkontribusi dalam pengembangan rekayasa medis untuk preservasi socket gigi *post* ekstraksi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Membantu perancangan biomaterial alternatif untuk preservasi tulang alveolar menggunakan material lokal dan harga yang relatif lebih murah dibandingkan produk impor yang selanjutnya diharapkan dapat digunakan secara klinis setelah melewati berbagai pengujian