

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gigi sulung yang persistensi dan tetap berada di dalam rongga mulut dapat menyebabkan masalah gigi dan mulut, oleh karena dapat menimbulkan maloklusi. Maloklusi didefinisikan sebagai anomali dentofasial berupa posisi gigi di lengkung rahang dan relasi antar rahang yang abnormal (Kapil *et al.*, 2021). Maloklusi dapat mempengaruhi fungsi mastikasi dan deglutasi, keseimbangan wajah, penampilan, dan aspek psikososial. Insidensi maloklusi yang disebabkan oleh persistensi gigi sulung yang ditemukan semakin meningkat (Elyashkil *et al.*, 2021).

Persistensi gigi sulung adalah keadaan gigi sulung yang masih berada di posisinya, dan tidak goyang sama sekali saat gigi permanen pengganti telah erupsi. Gigi sulung juga dikatakan persistensi ketika gigi tersebut tetap pada posisinya saat akar gigi permanen pengganti sudah mencapai 75% ukuran akhirnya yang dapat dilihat melalui pemeriksaan penunjang radiografi panoramik. Persistensi gigi sulung merupakan kondisi yang sering terjadi pada periode gigi bercampur (Taran dan Ölmez, 2019).

Penelitian Taran dan Ölmez (2019) menyatakan bahwa prevalensi kasus persistensi gigi sulung sebanyak 4,5% penduduk Turki, 11,5% India, dan di Indonesia sebanyak 20,85%. Anak-anak yang mengalami persistensi gigi sulung dengan jumlah kasus terbanyak ditemukan pada anak usia 10 tahun. Kasus

persistensi gigi sulung ini paling sering ditemukan pada rahang bawah (Oktafiani dan Dwimega, 2020).

Posisi gigi yang tidak teratur pada maloklusi menyebabkan perubahan kontak antar gigi sehingga semakin sulit untuk dibersihkan. Hal ini meningkatkan peluang akumulasi plak sehingga lebih rentan terhadap karies dan penyakit periodontal (Pacha *et al.*, 2020). Penelitian Anthony *et al.* (2018) menyatakan bahwa indeks karies DMFT (*Decayed-Missed-Filling-Teeth*) semakin meningkat seiring dengan peningkatan derajat keparahan maloklusi. Penelitian (Kolawole dan Folayan, 2019) menyatakan bahwa indeks inflamasi periodontal (*Periodontal Index*) dan indeks inflamasi gingiva (*Gingival Index*) meningkat pada subjek penelitian dengan gigi berjejal. Kondisi gingivitis pada subjek penelitian dengan maloklusi lebih parah dibandingkan dengan subjek penelitian tanpa maloklusi. Hal ini menunjukkan bahwa maloklusi merupakan faktor predisposisi dua penyakit mulut yang paling banyak di derita di dunia, yaitu karies dan penyakit periodontal (Pacha *et al.*, 2020).

World Health Organization (WHO) menetapkan maloklusi sebagai penyakit gigi dan mulut ketiga yang paling banyak dialami di dunia setelah karies dan penyakit periodontal. Kasus maloklusi dilaporkan bervariasi jumlahnya yaitu berkisar antara 39% sampai dengan 93%, yang terdiri dari maloklusi ringan, sedang, hingga berat (Cenzato *et al.*, 2021; Elyashkil *et al.*, 2021; Sharaf dan Jaha, 2017). Studi Lombardo *et al.* (2021) menyatakan prevalensi kasus maloklusi di dunia adalah 56%. Kasus maloklusi terbanyak terjadi di Afrika (81%), Eropa (72%), Amerika (53%), dan Asia (42%). Di Indonesia, berdasarkan hasil Riset Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik

Indonesia, sebanyak 80% kasus maloklusi terdeteksi, dengan prevalensi kasus maloklusi terbesar terjadi pada anak-anak usia gigi bercampur yaitu sebesar 15,6%. Sementara itu, hanya sebanyak 0,3% penduduk Indonesia, dan 0,5% di antaranya adalah penduduk Sumatera Barat yang mendapatkan perawatan ortodontik (Kemenkes RI, 2018).

Proses tanggalnya gigi sulung melibatkan mekanisme resorpsi pada daerah *dental follicle* gigi permanen. *Dental follicle* berperan penting karena mempercepat proses resorpsi akar gigi sulung dan merupakan lokasi *bone remodeling* terjadi. Syarat terjadinya erupsi gigi adalah adanya resorpsi tulang pada permukaan oklusal untuk menyediakan ruangan agar mahkota gigi dapat menembus tulang alveolar dan pembentukan tulang pada bagian basal di sekeliling akar gigi yang sedang erupsi (Nagata *et al.*, 2020).

Resorpsi akar gigi sulung juga merupakan faktor fisiologis yang dibutuhkan untuk tanggalnya gigi sulung dan erupsi gigi permanen. Resorpsi akar fisiologis diatur oleh aktivitas odontoklastik secara genetik diikuti oleh *remodeling* tulang alveolar. Odontoklas mempunyai karakteristik, sifat enzimatik dan metabolik yang sama dengan osteoklast namun lebih berperan pada proses resorpsi jaringan keras gigi seperti dentin dan sementum (Alshukairi, 2019).

Faktor lingkungan seperti tekanan fisik dari gigi permanen yang akan erupsi dapat menstimulasi resorpsi akar gigi sulung, namun resorpsi tersebut tidak dipengaruhi oleh keberadaan gigi pengganti melainkan *periodontal ligament stem cells* (PDLSCs) pada ligamen periodontal. Ligamen periodontal adalah jaringan lunak penghubung gigi dengan tulang alveolar yang bersifat mekanosensitif dan merupakan lokasi penting dimana *remodeling* tulang alveolar terjadi (Hu *et al.*,

2018). Perkembangan tulang dan otot rahang pada anak berkaitan dengan peningkatan besar gaya pengunyahan melebihi permukaan ligamen periodontal gigi sulung. Gaya pengunyahan tersebut menginduksi produksi sitokin untuk menstimulasi fibroblast ligamen periodontal mensekresikan RANKL, merekrut makrofag dan monosit untuk mengaktifkan odontoklast meresorpsi akar gigi.

Di Sumatera Barat yang mempunyai populasi mayoritas suku Minangkabau, insidensi persistensi gigi sulung juga meningkat. Etnis Minangkabau atau Minang merupakan salah satu kelompok etnis Nusantara di wilayah Sumatera Barat (Malik, 2016). Karakteristik makanan tradisional Minangkabau adalah berempah dan kaya tekstur (Waryono, 2021). Kebiasaan makan suatu masyarakat dipengaruhi oleh letak geografis, keadaan topografis, tradisi, dan kepercayaan masyarakat setempat. Masyarakat Minangkabau secara kultural merupakan masyarakat agraris pertanian padi sawah. Secara umum, pola makan masyarakat agraris adalah tiga kali sehari dengan nasi dan protein yang makanan yang berasal dari tumbuh-tumbuhan maupun yang berasal dari hewan ternak yang membutuhkan proses pengunyahan yang lebih lama (Witrianto dan Arfinal, 2011). Makanan yang bertekstur padat akan meningkatkan daya kunyah sehingga rahang dapat berkembang dengan optimal, akan tetapi insidensi persistensi gigi sulung ini tetap meningkat, diduga disebabkan oleh polimorfisme gen RANKL rs9594738.

Penelitian Ma *et al.* (2020) pada tikus yang diberikan diet tekstur padat dan keras menyatakan menyimpulkan bahwa konsentrasi OPG di tulang alveolar meningkat sedangkan RANKL menurun secara signifikan. Rasio RANKL/OPG juga menurun sehingga meningkatkan ketebalan *trabecular* tulang alveolar. Gao

et al. (2019) menyatakan bahwa gaya pengunyahan berpengaruh terhadap ekspresi faktor osteogenesis di periodontal ligamen salah satunya RANKL (*Receptor activator NF-kappaB ligand*) dan OPG (*Osteoprotegerin*). Resorpsi tulang alveolar dan akar gigi sulung melibatkan koordinasi pensinyalan antara *dental follicle* dengan sel osteoblas dan osteoklas pada tulang alveolar melalui RANK/RANKL/OPG *pathway*. Salah satu gen yang paling berperan dalam proses aktivasi dan maturasi osteoklas adalah gen RANKL (Gao *et al.*, 2019).

Gen RANKL (TNFSF11) manusia berada di kromosom 13q14 dengan ukuran DNA genomik yang terdiri dari 6 ekson Gen RANKL pada rongga mulut terdeteksi pada ligamen periodontal, epitel gingiva, dan fibroblas gingiva. Ekspresi gen RANKL meningkat di ligamen periodontal pada saat gigi tulang alveolar menerima tekanan atau stimulasi mekanik sehingga menstimulasi osteoklastogenesis dan aktivitas osteoklastik (Arid *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2020).

Ekspresi gen RANKL ditemukan pada kondisi inflamasi dan non-inflamasi. Jumlah mRNA RANKL paling banyak ditemukan pada periodontitis tahap lanjut. mRNA RANKL diekspresikan pada sel inflamasi terutama limfosit dan makrofag. Resorpsi tulang alveolar akibat periodontitis dapat dikurangi dengan menghambat pensinyalan RANK/RANKL, sehingga dapat disimpulkan bahwa RANKL berperan penting dalam resorpsi periodontal dan inhibisi pada RANKL dapat mencegah resorpsi tulang berlebihan (Brodetska *et al.*, 2020). Pada kondisi fisiologis, ekspresi RANKL terdeteksi pada proses erupsi. Penelitian Uribe (2017) menjelaskan bahwa ekspresi RANKL paling banyak berada di bagian koronal *dental follicle* dan meningkat saat gigi erupsi. Studi tersebut lebih

lanjut menyatakan bahwa tikus yang tidak mempunyai gen RANKL (*RANKL-null mice*), tidak mengalami erupsi gigi, sehingga dapat disimpulkan bahwa RANKL adalah regulator utama proses osteoklastogenesis dan resorpsi tulang untuk membentuk jalur erupsi.

Receptor activator NF-kappaB ligand (RANKL) adalah protein membran (*membrane-associated protein*) berukuran 45 kDa yang tersusun atas 317 asam amino. RANKL terdiri dari 2 tipe yaitu *membrane-associated protein* dan *soluble protein*. RANKL diproduksi oleh osteoblas, osteosit, dan organ lain seperti timus, nodus limfa, paru-paru, kelenjar mammae, limpa, sumsum tulang, dan sel T aktif, yang berfungsi sebagai regulator proses osteoklastogenesis. Penelitian Yang *et al.* (2018) membuktikan bahwa RANKL diproduksi di ligament periodontal dan sel-sel tulang di sekitarnya, berperan dalam pergerakan gigi.

RANKL merupakan regulator osteoklastogenesis utama sehingga defisiensi RANKL dapat menyebabkan osteopetrosis akibat defisiensi osteoklas, (Chen *et al.*, 2014). Penelitian Yang *et al.* (2018) pada model tikus transgenik tanpa gen RANKL menunjukkan bahwa tidak terjadi pergerakan gigi meskipun diberikan stimulus mekanik. Sebaliknya, konsentrasi RANKL yang berlebihan berkaitan dengan kondisi patologis seperti osteoporosis, *inflammatory bone loss* meliputi periodontitis dan *reumathoid arthritis* (Ono *et al.*, 2022). RANKL mengaktifkan diferensiasi osteoklas melalui ikatan dengan RANK pada permukaan sel prekursor osteoklas, sehingga terjadi resorpsi matriks tulang. Studi Hart (2012) menunjukkan konsentrasi RANKL pada ras Amerika kulit putih dan Afrika-Amerika tidak berbeda signifikan, namun ras kulit putih Amerika cenderung menunjukkan level RANKL lebih tinggi.

Osteoprotegerin (OPG) adalah *soluble protein* yang berperan pada metabolisme tulang yang mencegah resorpsi tulang. Osteoprotegerin merupakan inhibitor RANKL dan kompetitor RANK yang mencegah ikatan RANK-RANKL sehingga proses osteoklastogenesis terhambat. Osteoprotegerin dihasilkan oleh osteoblas, dan organ seperti jantung, limpa, dan ginjal. Pada rongga mulut, OPG diekspresikan pada ligamen periodontal. Osteoprotegerin dapat mengurangi kecepatan resorpsi tulang selama erupsi gigi sehingga berpengaruh terhadap susunan gigi. Protein ini juga berperan sebagai *homeostatic control* ligamen periodontal dan melindungi sementum dari resorpsi tulang yang berlebihan (Liu *et al.*, 2016). OPG pada osteosit mencegah resorpsi tulang alveolar sehingga OPG dapat digunakan sebagai *screening tool* resorpsi tulang alveolar dan *anti-bone-resorbing agent*. Konsentrasi OPG lebih tinggi pada pria daripada wanita dan menurun sejalan dengan pertambahan usia. Ras Afrika-Amerika cenderung mempunyai kadar OPG yang lebih tinggi daripada ras Kaukasia (Teodorescu *et al.*, 2019).

Alur pensinyalan RANK/RANKL menginduksi ekspresi *nuclear factor of activated T cells c1* (NFATc1) melalui aktivasi transkripsi yang memfasilitasi diferensiasi sel prekursor osteoklas. Rasio RANKL/OPG menentukan kecepatan resorpsi tulang. Konsentrasi RANK dan RANKL harus lebih tinggi daripada OPG supaya osteoklas aktif dan terjadi proses resorpsi, sebaliknya penurunan rasio RANKL/OPG menghambat aktivitas osteoklastik dan menstimulasi pembentukan tulang (Tyrovola dan Odont, 2015). Perubahan pada rasio RANKL/OPG merupakan faktor pathogenesis pada gangguan tumbuh kembang tulang (Brodetska *et al.*, 2020). Rasio RANKL/OPG yang tinggi menginisiasi resorpsi

tulang, namun rasio RANKL/ OPG yang rendah terjadi di area deposisi tulang untuk menjaga homeostasis (Teodorescu *et al.*, 2019).

Ekspresi RANKL dan OPG dipengaruhi oleh hormon dan sitokin yang mengontrol resorpsi tulang secara langsung pada osteoblast dan stromal sel meliputi *parathyroid hormone*, vitamin D, TNF- α (*Tumor Necrosis Factor-alpha*), interleukin 1, 6 and 11, M-CSF, prostaglandin E2 dan EGF (*Epidermal Growth Factor*). Rasio RANKL/OPG berfluktuasi secara bertahap dan dipengaruhi oleh PDLSCs (Teodorescu *et al.*, 2019).

Perubahan pada gen dapat terjadi, salah satunya adalah polimorfisme. Polimorfisme adalah perubahan atau mutasi pada gen yang tidak menimbulkan perubahan struktur protein, namun hanya mengakibatkan variasi fungsi protein. Polimorfisme tidak bermanifestasi klinis, tetapi bisa menentukan kerentanan terhadap penyakit. Dampak polimorfisme adalah terjadinya kerentanan suatu populasi terhadap penyakit. Polimorfisme yang terjadi akan terus diturunkan sehingga frekuensi polimorfisme pada setiap etnis dapat berbeda-beda. Polimorfisme genetik berpengaruh terhadap kronologi erupsi gigi. Manifestasi polimorfisme gen terhadap proses osteoklastogenesis bervariasi sesuai etnis dan populasi yang diteliti (Karki *et al.*, 2015).

Saat ini peran polimorfisme gen pada kasus persistensi gigi sulung telah diteliti. Adanya perubahan pada gen RANKL menyebabkan kurangnya jumlah osteoklas aktif. Perubahan pada gen RANKL ditandai dengan peningkatan jumlah osteoklas namun dengan aktivitas resorpsi yang lemah (Lorenzo, 2017). Garmash *et al.* (2020) menyatakan bahwa variasi pada gen RANKL menyebabkan terjadinya *type 2 autosomal recessive osteopetrosis*, dan variasi pada gen di titik

rs9594759 dan rs9594738 memicu kelainan tulang berupa peningkatan kepadatan tulang akibat resorpsi terlambat. Polimorfisme pada gen RANKL berperan dalam *delayed eruption*. *Homozygosity* pada alel minor RANKL rs9594759 berkaitan dengan penurunan densitas lapisan kortikal tulang yang mempengaruhi kerja otot dan kemampuan distribusi tekanan pada jaringan tulang.

Polimorfisme gen RANKL yang berada di dekat regio promoter berinteraksi dengan faktor transkripsi seperti *heat shock proteins*, vitamin D3, CCAAT/*enhancer-binding protein beta* (CEBP beta), E2F *transcription factor 1*, SP1 (*specificity protein 1*), SP3 (*Sp3 transcription*) dan *core-binding factor al* (Cbfa1), yang mempengaruhi ekspresi gen RANKL (Wang *et al.*, 2019). Polimorfisme RANKL rs9594738 meningkatkan resiko persistensi gigi sulung. Polimorfisme pada rs9594738 berhubungan dengan *bone mineral density* (BMD) berada di ~184 kb *upstream* pada regio *noncoding*, dimana penelitian SNPs pada titik ini masih sedikit ditemukan (Arid *et al.*, 2019).

Faktor endogen dan eksogen seperti pola asuh, etnis, pola menyusui, kebiasaan makan berpengaruh pada siklus erupsi gigi permanen (Garmash *et al.*, 2020). Faktor etnis berperan pada polimorfisme gen yang menyebabkan gangguan erupsi gigi. Sejalan dengan penelitian Arid *et al.* (2019) di Brazil pada ras Amerika Latin, menunjukkan bahwa polimorfisme gen RANKL menyebabkan persistensi gigi sulung. Penelitian Garmash *et al.* (2020) pada penduduk Ukraina menyimpulkan bahwa SNPs di gen RANKL meningkatkan resiko erupsi gigi yang terlambat. Waktu erupsi gigi sulung pertama dan jumlah gigi yang muncul saat usia 1 tahun pada populasi Jepang dan Korea berkaitan dengan polimorfisme gen (Taran dan Ölmez, 2019).

Memahami proses yang terjadi selama erupsi gigi bermanfaat untuk menegakkan diagnosis persistensi gigi sulung, dan menghindari komplikasi pada perawatan ortodontik. Kemajuan keilmuan biologi molekuler dapat diintegrasikan pada perawatan ortodontik. *Genetic screening* di bidang ortodontik saat ini mulai berkembang karena sangat membantu diagnosis dini sehingga dapat mengantisipasi dan mencegah maloklusi yang lebih parah (Ravindran *et al.*, 2022).

Genetik dan herediter merupakan faktor predisposisi terjadinya anomali dental, meliputi anomali jumlah, ukuran, bentuk, posisi, dan waktu erupsi gigi. Kondisi genetik dapat menghasilkan manifestasi fenotip yang berbeda seperti agenesis, pertumbuhan dan perkembangan gigi yang tertunda dan erupsi yang ektopik. Perubahan genetik juga mempengaruhi proses erupsi gigi, hal tersebut menjelaskan bahwa genetik berpengaruh terhadap *timing* erupsi dan persistensi gigi sulung (Hartsfield *et al.*, 2017).

Berdasarkan permasalahan dan teori di atas, maka penulis tertarik untuk menganalisa hubungan polimorfisme gen RANKL rs9594738 dan konsentrasi RANKL dan OPG saliva dengan kasus persistensi gigi sulung anak suku Minangkabau. Studi ini merupakan studi pertama yang meneliti mengenai peran polimorfisme gen RANKL rs9594738 terhadap persistensi gigi sulung yang menggunakan saliva sebagai media deteksi dini potensi gigi persistensi. Penelitian ini juga menyediakan data genetik suku Minangkabau terkait persistensi gigi sulung.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat polimorfisme gen RANKL rs9594738 antara kelompok persistensi gigi sulung dengan kelompok kontrol pada anak suku Minangkabau?
2. Apakah terdapat perbedaan konsentrasi RANKL antara kelompok persistensi gigi sulung dengan kelompok kontrol pada anak suku Minangkabau?
3. Apakah terdapat perbedaan konsentrasi Osteoprotegerin antara kelompok persistensi gigi sulung dengan kelompok kontrol pada anak suku Minangkabau?
4. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen RANKL rs9594738, konsentrasi RANKL, dan konsentrasi Osteoprotegerin terhadap persistensi gigi sulung anak suku Minangkabau?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan polimorfisme gen RANKL rs9594738, konsentrasi RANKL, dan konsentrasi Osteoprotegerin pada kasus persistensi gigi sulung anak suku Minangkabau.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis polimorfisme gen RANKL rs9594738 antara kelompok persistensi gigi sulung dengan kelompok kontrol pada anak suku Minangkabau.

2. Menganalisis perbedaan konsentrasi RANKL antara kelompok persistensi gigi sulung dengan kelompok kontrol pada anak suku Minangkabau.
3. Menganalisis perbedaan konsentrasi Osteoprotegerin antara kelompok persistensi gigi sulung dengan kelompok kontrol pada anak suku Minangkabau.
4. Menganalisis hubungan polimorfisme gen RANKL rs9594738, konsentrasi RANKL, dan konsentrasi Osteoprotegerin pada kasus persistensi gigi sulung anak suku Minangkabau.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan *marker biomolekuler* untuk menunjang pemeriksaan radiografi panoramik dalam penelusuran faktor risiko dalam prediksi persistensi gigi sulung.

1.4.2 Pembuat Kebijakan

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi dasar penyusunan kebijaksanaan dalam pencegahan resiko maloklusi dan peningkatan kualitas hidup usia produktif. Peningkatan pelayanan di bidang laboratorium genetik untuk deteksi dini faktor risiko yang berkaitan dengan kelainan maksilofasial yang sulit dideteksi pada anak-anak.

1.4.3 Praktisi

Kajian genomik mengenai persistensi gigi sulung bermanfaat untuk menentukan diagnosis, rencana perawatan dan prognosis yang lebih tepat dan

spesifik. Pemahaman etiologi dapat membantu klinisi dalam konsep tatalaksana perawatan ortodonti preventif dan interseptif. Identifikasi pengaruh genetik pada persistensi gigi sulung membantu klinisi memahami kronologis erupsi gigi untuk mempertimbangkan perawatan ortodonti yang lebih efektif dan personal pada pasien usia tumbuh kembang.

