

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tulang merupakan jaringan ikat keras yang terdiri dari sel dan matriks yang termineralisasi. Matriks tulang mengandung materi organik dan anorganik. Materi organik mengandung protein, kolagen, dan molekul organik lainnya. Materi anorganik pada tulang mengandung hidroksiapatit yang mengandung kalsium dan fosfat (VanPutte *et al.*, 2017). Sel tulang terdiri dari osteoblas, osteosit, dan osteoklas. Osteoblas merupakan sel yang bertanggung jawab dalam proses mineralisasi yang disebut osteogenesis. Osteosit berfungsi untuk mempertahankan konsentrasi mineral pada matriks. Sedangkan osteoklas berfungsi untuk resorpsi tulang pada proses *remodeling* (Setiawati dan Rahardjo, 2019).

Tulang mengalami proses *remodeling* secara terus menerus untuk memperbaiki kerusakan dan mempertahankan homeostasis ketersediaan kalsium dan fosfor (Kenkre dan Bassett, 2018). Proses *remodeling* berlangsung dalam tiga fase yaitu: (1) Inisiasi resorpsi tulang oleh osteoklas, (2) Transisi resorpsi ke formasi tulang yang baru, (3) Pembentukan tulang oleh osteoblas. Apabila ada ketidakseimbangan resorpsi dan pembentukan tulang, maka dapat terjadi berbagai penyakit tulang. Jika terlalu banyak resorpsi tulang oleh osteoklas maka akan terjadi penurunan densitas tulang (Florencio-Silva *et al.*, 2015).

Menurut hadist riwayat Imam Bukhari, bahwa Rasulullah shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

“Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia juga menurunkan penawarnya.” (HR Bukhari). Hadist tersebut menjelaskan bahwa Allah menjajikan setiap penyakit memiliki penawar atau ada pengobatannya. Salah satu penyakit yang terjadi pada kedokteran gigi adalah periodontitis yang dapat menyebabkan resorpsi tulang alveolar. Resorpsi tulang alveolar dapat menyebabkan gigi goyang dan tanggal (Stegeman dan Boyd, 2008). Alternatif pengobatan yang dapat dilakukan untuk mengembalikan fungsi tulang alveolar salah satunya adalah *bone graft*.

Bone graft adalah prosedur bedah untuk menggantikan tulang yang hilang dengan bahan dasar material dari tubuh pasien, buatan, sintetis, atau bahan alami. *Bone graft* memiliki kemampuan untuk meregenerasi tulang jika diberikan ruang untuk tumbuh. Seiring dengan pertumbuhan tulang, material *graft* akan digantikan dan menghasilkan bidang tulang baru (Kumar *et al.*, 2013). *Bone graft* merupakan perawatan rekonstruksi tulang yang termasuk dalam teknik rekayasa jaringan. Komponen-komponen dasar dalam rekayasa jaringan adalah sel, perancah, dan *signaling molecule* (Hollinger, 2005)

Perancah adalah salah satu komponen yang menentukan keberhasilan regenerasi jaringan. Hal ini dikarenakan perancah menyediakan lingkungan bagi sel untuk melekat, berproliferasi, dan memicu proses regenerasi (Mahanani *et al.*, 2016). Permukaan topografi, mikrostruktur, serta properti

mekanis perancah memiliki pengaruh terhadap sifat sel dan bioaktivitas perancah dalam proses regenerasi jaringan (Chang dan Wang, 2011). Perancah harus memiliki struktur porus agar memungkinkan adesi dan proliferasi sel, difusi oksigen dan nutrisi untuk sel, serta degradasi sisa produk. Kecepatan degradasi harus setara dengan kecepatan pembentukan jaringan baru dan properti mekanis harus kompatibel dengan tulang. Material laut seperti koral memiliki konstruksi yang berpotensi untuk mendukung pertumbuhan tulang. Koral memproduksi kalsium karbonat sehingga mudah diserap dan digantikan oleh pertumbuhan tulang baru, dan mudah terdegradasi bila terkena cairan tubuh (Neto dan Ferreira, 2018).

Selain perancah, komponen lain yang dibutuhkan untuk keberhasilan regenerasi jaringan adalah *signaling molecule*. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa simvastatin dapat digunakan sebagai *signaling molecule* dalam rekayasa jaringan. Simvastatin merupakan obat untuk menurunkan kadar kolesterol yang memiliki banyak efek pleiotropik, salah satunya adalah menstimulasi osteoblast untuk perbaikan dan pertumbuhan tulang. Penelitian sebelumnya menunjukkan simvastatin menstimulasi pertumbuhan tulang *in vivo*. Injeksi lokal simvastatin mendukung pertumbuhan tulang mandibula dan meningkatkan massa tulang osteoporosis (Song, 2015).

Perancah koral buatan dibuat dari perpaduan gelatin dan kalsium karbonat (CaCO_3) dengan perbandingan 5:5 (Mahanani *et al.*, 2018). CaCO_3 merupakan material substitusi kalsium tulang yang sering digunakan dan dianggap ideal karena dapat memberikan dukungan biomekanis yang baik,

bersifat *biocompatible*, dan dapat menginduksi osteokonduktivitas untuk pembentukan tulang (Woldetsadik *et al.*, 2017). Gelatin merupakan denaturasi dari kolagen sehingga tidak adanya reaksi imunogenik dan memiliki *integrin binding protein* untuk perlekatan sel (Mahanani, Herningtyas, *et al.*, 2016). Gelatin memiliki kemampuan sebagai adsorben (Pal *et al.*, 2017), sehingga memungkinkan terjadinya inkorporasi suspensi simvastatin pada perancah koral buatan.

Berdasarkan uraian data di atas didapatkan pertanyaan mengenai penambahan simvastatin pada perancah. Apakah inkorporasi atau pemuatan simvastatin pada perancah koral buatan apakah dapat menstimulasi pembentukan tulang.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut, “Apakah terdapat pengaruh inkorporasi simvastatin pada perancah koral buatan terhadap pertumbuhan tulang pada implantasi *non-osseus*?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh inkorporasi simvastatin pada perancah koral buatan terhadap pembentukan tulang.

2. Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh inkorporasi simvastatin pada perancah koral buatan terhadap pembentukan tulang yang diimplantasikan pada subkutan *Rattus norvegicus*.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberi informasi baru bagi bidang kedokteran dan kesehatan khususnya di bidang rekayasa jaringan.

2. Bagi Masyarakat

Sebagai alternatif pilihan terapi penyembuhan tulang.

3. Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan baru bagi penulis, serta hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya yang lebih komprehensif dengan subjek penelitian yang lebih besar.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang efek penambahan simvastatin pada perancah koral sintetik untuk menginisiasi pertumbuhan tulang ektopik yang diuji secara *non osseus* belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya antara lain:

1. *Evaluation of the Efficacy of Simvastatin in Bone Regeneration after Surgical Removal of Bilaterally Impacted Third Molars—A Split-Mouth Randomized Clinical Trial* yang dilakukan oleh Saikrishna Degala dan Nikita A. Bathija pada tahun 2018 meneliti tentang efek simvastatin pada proses regenerasi tulang setelah dilakukan tindakan bedah pengambilan gigi molar tiga yang impaksi. Perbedaan dengan penelitian yang akan diteliti oleh penulis adalah bahan yang diberi penambahan simvastatin, cara penggunaan simvastatin, dan subjek

penelitian. Penelitian tersebut menggunakan campuran Gelfoam dan simvastatin secara topikal pada manusia, sedangkan penulis menggunakan perancah yang diinkorporasi simvastatin pada tikus.

2. *Combination of a Bioceramic Scaffold and Simvastatin Nanoparticles as a Synthetic Alternative to Autologous Bone Grafting* yang dilakukan oleh Chau-Zen Wang, Yan-Hsiung Wang, Che-Wei Lin, Tien-Ching Lee, Yin-Chih Fu, Mei-Ling Ho dan Chih-Kuang Wang pada tahun 2018 membahas tentang kombinasi *bioceramic scaffold* dan nanopartikel simvastatin sebagai alternatif sintetik dari *autologous bone graft*. Perbedaan dengan penelitian yang akan diteliti oleh penulis adalah jenis perancah dan bentuk komponen simvastatin yang digunakan. Pada penelitian tersebut menggunakan perancah jenis bioceramic dan nanopartikel simvastatin, sedangkan penulis menggunakan perancah koral sintetik dengan inkorporasi simvastatin.