

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tulang merupakan jaringan ikat yang terdiri atas sel dan substansi dasar seperti jaringan ikat lainnya, namun perbedaannya matriks ekstraseluler pada tulang mengalami kalsifikasi menjadi substansi keras, oleh karena itu tulang memiliki fungsi sebagai jaringan penyokong dan pelindung (Bloom & Fawcett, 2002). Sel-sel tulang terdiri atas sel osteoprogenitor, osteoblas, osteosit dan osteoklas. Sel tersebut terletak di antara matriks tulang yang terkalsifikasi dan mempunyai peran yang berbeda-beda (Leslie & Hiatt, 2014).

Sebagaimana Allah SWT berfirman yang tercantum dalam Q.S. Al-Mu'minun :14

ثُمَّ خَلَقْنَا النُّطْفَةَ عَلَقَةً فَخَلَقْنَا الْعَلَقَةَ مُضْغَةً فَخَلَقْنَا
الْمُضْغَةَ عِظْمًا فَكَسَوْنَا الْعِظْمَ لَحْمًا ثُمَّ أَنْشَأْنَاهُ خَلْقًا آخَرَ
فَتَبَارَكَ اللَّهُ أَحْسَنُ الْخَالِقِينَ

“Kemudian air mani itu Kami jadikan segumpal darah, lalu segumpal darah itu Kami jadikan segumpal daging, dan segumpal daging itu Kami jadikan tulang belulang, lalu tulang belulang itu Kami bungkus dengan daging. Kemudian Kami jadikan dia makhluk yang (berbentuk) lain. Maka Maha sucilah Allah, Pencipta Yang Paling Baik.” (Q. S. Al-Mu'minun : 14)

Berdasarkan Q.S. Al-Mu'minun: 14 menjelaskan bahwa tubuh manusia tersusun oleh tulang. Tulang diciptakan oleh Allah SWT mempunyai peran yang sangat penting terutama untuk melindungi organ-organ tubuh manusia dan membentuk tubuh menjadi sedemikian rupa.

Penyakit pada dunia kedokteran gigi erat kaitannya dapat menyebabkan kerusakan tulang terutama pada tulang alveolar. Kerusakan tulang alveolar dapat disebabkan oleh berbagai faktor yang berasal dari dalam maupun luar tubuh. Trauma, penyakit degeneratif, pengangkatan tumor dan juga kecacatan pada masa pertumbuhan atau pembentukan tulang dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan tulang (Mahanani, 2013). Meskipun tulang terlihat tidak dapat bereaksi atau *inert* tetapi tulang adalah materi hidup yang sangat dinamis. Tulang dapat mengalami *remodeling* secara berkala berupa proses resorpsi dan formasi (*neoformed*) (Florencio *et al.*, 2015). Respon penyembuhan secara alami yang dimiliki tulang sangat penting dalam regenerasi tulang namun jika kerusakan yang terjadi cukup besar seringkali menyebabkan tulang tidak dapat melakukan regenerasi dengan baik dan dapat berakibat fatal (Ardhiyanto, 2012).

Alternatif terapi rekonstruktif tulang menggunakan teknik rekayasa jaringan (*bone tissue engineering*) saat ini telah berkembang pesat. Teknik ini bertujuan untuk mengembalikan, mempertahankan atau memperbaiki fungsi dari jaringan yang rusak atau hilang oleh karena kondisi fisiologis, patologis dan mekanis atau trauma (Herda & Puspitasari, 2016). Terdapat tiga faktor penting dalam rekayasa jaringan yaitu perancah (*scaffold*), sel punca (*stem cell*) dan signal molekul (*molecule signal*) (Mahanani *et al.*, 2018). Perancah atau *scaffold*

merupakan struktur tiga dimensi yang berfungsi sebagai media atau kerangka untuk membantu sel melakukan aktivitas adhesi, proliferasi dan diferensiasi agar terjadi proses regenerasi dan menghasilkan jaringan yang diharapkan (Herda & Puspitasari, 2016).

Berdasarkan dari bahan yang digunakan perancah dibagi menjadi dua yaitu bahan alami (*autograft*, *allograft* dan *xenograft*) dan sintetis (*alloplastic graft*). *Autograft* merupakan perancah yang berasal dari donor sendiri dan hanya dipindah dari satu tempat ketempat lainnya. *Autograft* mampu melakukan aktivitas osteogenik, osteoinduksi, dan osteokonduksi namun penggunaan *autograft* dapat menimbulkan morbiditas pada area donor dan terbatasnya kuantitas dari tulang yang dapat diambil sebagai material donor menyebabkan perlu dikembangkan material perancah lainnya. *Allograft* merupakan material perancah yang berasal dari pendonor hidup atau tulang kadaver dan dapat melakukan aktivitas osteoinduksi, osteokonduksi namun kelemahan material ini adalah berisiko menimbulkan reaksi imun walaupun sebelum digunakan sudah disterilkan tetapi penularan penyakit tidak dapat sepenuhnya dihilangkan. *Xenograft* merupakan material yang berasal dari donor spesies yang berbeda dari penerima misalnya dari kuda, babi, alga, dan koral laut. Material ini mampu melakukan aktivitas osteokonduksi. Salah satu kerugian dari penggunaan bahan ini adalah dapat berdampak pada sifat *physico*-kimia dan menstimulasi reaksi imun serta penularan penyakit. Bahan sintetis (*Alloplastic graft*) dapat dibuat dari kalsium fosfat, kalsium karbonat, kalsium sulfat, kaca bioaktif (*bioactive glass*) dan polimer. *Alloplastic* dapat digunakan untuk regenerasi tulang dan jaringan lunak. Karakteristik bahan ini adalah mampu meniru lingkungan alami

pertumbuhan osteoblas dan mampu melakukan aktivitas osteoinduksi, osteokonduksi, dan osteointegrasi (Titsinides *et al.*, 2018).

Sejak awal tahun 1970, koral laut telah digunakan sebagai material perancah untuk mendukung regenerasi tulang. Koral laut mengandung kalsium karbonat (CaCO_3) dan memiliki struktur pori yang saling terhubung menyerupai porus pada tulang trabekular. Porositas tulang trabekular berukuran 200-400 μm sedangkan perancah koral disebutkan memiliki ukuran porositas 150-1000 μm dengan tingkat porositas 20%-60% sehingga dapat menjadi kerangka yang ideal dalam proses pembentukan tulang (Manassero *et al.*, 2016). Namun penggunaan koral laut sebagai material perancah dapat mengganggu keseimbangan ekosistem laut dan mengakibatkan kerusakan habitatnya. Perancah koral buatan dikembangkan sebagai alternatif material dengan meniru sifat dan karakter yang mirip dengan koral laut. Perancah koral buatan terdiri dari campuran kalsium karbonat (CaCO_3) dan gelatin yang mempunyai sifat biokompatibilitas yang baik sehingga mampu menyediakan lingkungan mikro atau sebagai kerangka untuk kehidupan sel. Gelatin merupakan hasil denaturasi dari kolagen sehingga tidak menyebabkan reaksi imunogenik dan mengandung *integrin binding protein* untuk membantu perlekatan sel (Mahanani *et al.*, 2016).

Platelet mempunyai peran penting sebagai *reservoir* dari *growth factor* dan sitokin yang merupakan faktor penting terjadinya regenerasi tulang dan maturasi jaringan lunak. Platelet juga mensekresikan fibrin, fibronektin, dan vitronektin, yang dapat bertindak sebagai matriks untuk jaringan ikat dan sebagai molekul adhesi untuk migrasi sel yang lebih efisien. *Platelet rich*

plasma (PRP) dan *platelet rich fibrin* (PRF) adalah konsentrat *platelet autologous* yaitu derivat darah yang berasal dari darah pasien itu sendiri (Preeja & Arun, 2014).

Platelet rich fibrin tidak mengandung antikoagulan dan tidak mengalami modifikasi biokimia buatan seperti PRP (Grecu *et al.*, 2019). *Platelet rich fibrin* mensekresikan *growth factor* seperti interleukin-1 β , interleukin-4, *transforming growth factor- β* (TGF- β), *platelet derived growth factor* (PDGFs), *insulin-like growth factor* (IGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *epidermal growth factor* (EGF) dan *bone morphogenic protein* (Canellas *et al.*, 2018). Penambahan konsentrat platelet ke dalam material perancah berfungsi sebagai molekul sinyal untuk menstimulasi proliferasi dan diferensiasi dari sel osteoprogenitor dan osteoblas di sekitar area kerusakan tulang (Rustam *et al.*, 2017). PRF mengandung fibrin yang dapat berfungsi sebagai material *scaffold autologous* dan tidak menyebabkan reaksi toksik. Fibrin dapat dikombinasikan dengan material perancah lain untuk meningkatkan sifat mekaniknya yang terbatas. Inkorporasi PRF pada perancah koral buatan dapat meningkatkan sifat mekanik PRF yang terbatas, kurang stabil, dan cepat terdegradasi yang dapat mengganggu proses pembentukan tulang. Sifat mekanik yang stabil pada material *bone graft* penting selama proses perbaikan tulang dan waktu degradasi perancah menjadi lebih lambat membuat proses dapat berjalan lebih optimal (Mahanani *et al.*, 2020).

Proses osifikasi tulang tidak hanya terjadi pada jaringan asalnya namun dapat terjadi pada jaringan *non-osseous* sehingga disebut sebagai *ectopic bone formation*. Pembentukan tulang ektopik (*ectopic bone formation*) adalah proses

pembentukan tulang yang terjadi pada jaringan *non-osseous* misalnya *subcutaneous* dan *intramuscular* (Scott *et al.*, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al.*, (2014) menunjukkan PRF mampu mendukung dan menutrisi pertumbuhan, proliferasi dan diferensiasi serta secara signifikan dapat meningkatkan kapasitas osteogenik pada penelitian *in vitro* dan *in vivo*. Perkembangan penelitian mengenai material perancah ataupun PRF menunjukkan bahwa material tersebut dapat memacu proliferasi dan diferensiasi dari sel untuk menghasilkan regenerasi tulang. Berdasarkan uraian diatas peneliti ingin mengetahui apakah inkorporasi *platelet rich fibrin* pada perancah koral buatan dapat menginduksi proses pembentukan tulang pada *non-osseous implantation*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut, apakah inkorporasi *platelet rich fibrin* pada perancah koral buatan dapat menginduksi proses pembentukan tulang pada *non-osseous implantation*.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran pertumbuhan tulang yang diinduksi dengan inkorporasi *platelet rich fibrin* pada perancah koral buatan.

2. Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh inkorporasi *platelet rich fibrin* pada perancah koral buatan terhadap pembentukan tulang dengan implantasi di subkutan tikus (*Rattus Norvegicus*).

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Ilmu Pengetahuan
 - a. Memberi informasi baru dan ilmu pengetahuan baru dalam bidang kedokteran dan kesehatan.
 - b. Sebagai referensi bagi peneliti selanjutnya.
2. Bagi Masyarakat
 - a. Sebagai pilihan terapi alternatif dalam perawatan penyembuhan tulang.
 - b. Dapat meningkatkan hasil yang maksimal pada perawatan kerusakan jaringan tulang.
3. Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut dengan metode dan subjek yang lebih representatif sehingga didapatkan hasil penelitian yang bisa di generalisasikan dan dapat menambah ilmu pengetahuan baru dari penelitiannya.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang pengaruh inkorporasi *platelet rich fibrin* pada perancah koral buatan terhadap pembentukan tulang (*non-osseous implantation*) belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya antara lain:

1. *Osteoblastic mesenchymal stem cell sheet combined with Choukroun platelet rich fibrin induces bone formation at an ectopic site* yang dilakukan oleh Wang *et al.*, 2014. Penelitian ini menunjukkan manfaat dari PRF untuk meningkatkan potensi osteogenik dengan *MSC sheets in vitro* dan *in vivo*. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa membran PRF mampu

meningkatkan kapasitas osteogenik dari *MSC sheets in vitro dan in vivo*. Persamaan dengan penelitian yang akan dilakukan peneliti adalah (1) lokasi transplantasi PRF terletak pada subkutan hewan coba, (2) menggunakan PRF untuk menginduksi pembentukan tulang. Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan peneliti adalah (1) penelitian tersebut menggunakan PRF dan *MSC sheets* sedangkan peneliti menggunakan inkorporasi PRF pada perancah koral buatan, (2) *Platelet rich fibrin* dan *MSC sheets* yang digunakan dalam bentuk sediaan injeksi dan diinjeksikan pada subkutan tanpa melakukan irisan pada kulit hewan coba sedangkan peneliti menggunakan sediaan berbentuk lembaran yang diimplantasi dengan melakukan irisan pada kulit hewan coba.

2. *Platelet rich fibrin promotes periodontal regeneration and enhances alveolar bone augmentation* yang dilakukan oleh Li *et al.*, 2013. Penelitian ini menunjukkan karakteristik dari PRF sebagai *bioactive scaffold* untuk meningkatkan regenerasi jaringan lunak dan keras periodontal dan pembentukan tulang pada *in vitro*, *in vivo* dan studi klinis. Hasil dari penelitian ini menunjukkan kelompok PRF mampu bertindak sebagai agen untuk proliferasi sel, migrasi sel dan penyembuhan luka dan dapat membantu diferensiasi osteoblas serta pembentukan tulang baru. Persamaan dengan penelitian yang akan dilakukan peneliti adalah (1) lokasi transplantasi PRF terletak pada subkutan hewan coba, (2) menggunakan PRF dalam membantu proses pembentukan tulang baru. Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan peneliti adalah (1) peneliti menggunakan inkorporasi PRF pada perancah koral buatan sedangkan penelitian tersebut

hanya menggunakan PRF saja, (2) peneliti mengidentifikasi pembentukan tulang dengan menggunakan pengamatan histologis dengan pewarnaan HE sedangkan penelitian tersebut menggunakan pengamatan histologis dengan menggunakan pewarnaan *Mallory*.

3. *Study of platelet rich fibrin combined with rat periodontal ligament stem cells in periodontal tissue regeneration* yang dilakukan oleh Duan *et al.*, 2018. Penelitian ini menginvestigasi PRF dalam rekayasa jaringan dan efek dari PRF pada rat PDLSCs. Hasil dari penelitian ini menunjukkan PRF secara signifikan mendorong mineralisasi sel dan diferensiasi osteogenetik, PRF juga meningkatkan ekspresi dari protein kinase dan osteoprotegerin yang berpotensi mendorong pembentukan tulang baru. Persamaan dengan penelitian yang akan dilakukan peneliti adalah menggunakan PRF sebagai bahan untuk membantu pembentukan tulang. Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan peneliti adalah (1) peneliti tidak menggunakan rat PDLSCs, (2) lokasi pemberian PRF pada mandibula hewan coba sedangkan peneliti pada subkutan hewan coba