

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Tulang merupakan salah satu jaringan yang memiliki peran penting bagi tubuh. Sebagai unsur kerangka manusia, jaringan tulang berfungsi untuk memberikan dukungan kuat bagi tubuh, melindungi organ-organ vital, menutup rongga internal (medular), menampung sum-sum tulang tempat sel sel darah dibentuk, serta sebagai cadangan kalsium, fosfat dan ion-ion lain yang dapat dilepaskan atau disimpan dengan cara terkendali untuk mempertahankan kestabilan konsentrasi cairan tubuh (Mescher, 2013). Namun, tulang juga dapat mengalami kerusakan yang disebabkan oleh trauma, cedera, infeksi, keropos tulang degenerative maupun ekstraksi gigi.

Ekstraksi gigi termasuk salah satu tindakan yang sering dilakukan oleh seorang dokter gigi. Ekstraksi gigi adalah suatu prosedur atau tindakan yang dilakukan untuk menghilangkan gigi geligi yang tidak diinginkan atau sudah tidak dapat dipertahankan (Tay *et al.*, 2018). Salah satu komplikasi yang dapat terjadi pasca ekstraksi gigi adalah resorpsi tulang, terutama pada sisi bukal, yang menyebabkan hilangnya volume tulang alveolar (Cohen & Cohen-Lévy, 2014). Adanya kerusakan tulang tersebut harus segera ditangani untuk mencegah kerusakan lebih lanjut. Pada dasarnya, tulang memiliki sifat perbaikan sendiri, namun, apabila kerusakan atau defek tulang sudah melebihi ukuran kritis, maka diperlukan implan suatu bahan yang dapat membantu

mempercepat perbaikan defek tersebut dan meregenerasinya (Rather *et al.*, 2019).

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, berbagai pengobatan alternatif telah dikembangkan untuk memperbaiki kerusakan tulang. Salah satu alternatif terapi rekonstruktif tulang yang sedang berkembang pesat saat ini yaitu teknik rekayasa jaringan tulang (*bone tissue engineering*). Rekayasa jaringan bertujuan untuk meregenerasi jaringan yang rusak dengan menggunakan pengganti biologis yang dapat memperbaiki, mempertahankan, atau meningkatkan fungsi jaringan (O'Brien, 2011). Terdapat tiga faktor utama yang berperan penting dalam teknologi rekayasa jaringan, diantaranya yaitu sinyal (*signals*), sel (*cells*) dan perancah (*scaffolds*), dimana ketiga faktor ini sangat mempengaruhi keberhasilan dari rekonstruksi jaringan (Mahanani, *et al.*, 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (AL-Salihi, 2019), menunjukkan bahwa koral laut dapat digunakan sebagai perancah dalam rekayasa jaringan tulang dan telah dipelajari sejak awal 1970-an pada hewan dan pada 1979 pada manusia. Koral laut mempunyai struktur dan sifat mekanik yang menyerupai tulang. Selain itu, koral laut juga mengandung komponen kalsium karbonat ( $\text{CaCO}_3$ ), memiliki sifat biokompatibel, osteokonduktif, dan biodegradasi (AL-Salihi, 2019). Namun, apabila koral laut digunakan secara terus menerus dalam jumlah yang besar, maka dapat menyebabkan rusaknya habitat laut dan mengganggu keseimbangan ekosistem laut. Untuk itu, diperlukan suatu koral buatan yang menyerupai koral alami dan dapat

menggantikan fungsi dari koral alami tersebut. Salah satu bahan yang dapat kita gunakan yaitu perancah koral buatan dengan bahan aloplastik, dimana bahan ini telah dikembangkan dan di desain menyerupai karang alami serta memiliki interkoneksi antar pori (Mahanani, *et al.*, 2020).

Menurut Meena *et al.*, dan Corrales *et al.*, perancah harus memenuhi beberapa kriteria tertentu untuk dapat meregenerasi tulang, diantaranya adalah meniru bentuk matriks ekstraseluler, biokompatibel, biodegradasi, osteoinduktif, angiinduktif, memiliki porositas, sifat mekanik baik, serta memfasilitasi deposisi mineral dan pembentukan hidroksiapatit (Rather *et al.*, 2019). Salah satu bahan dasar yang dapat digunakan dalam pembuatan perancah koral buatan yaitu gelatin sapi dan  $\text{CaCO}_3$ . Mahanani *et al.* (2016) menemukan bahwa perancah yang terbuat dari bahan gelatin dan  $\text{CaCO}_3$  memiliki porositas tinggi, luas permukaan besar, struktur 3 dimensi, biokompatibel dan biodegradasi. Selain itu, gelatin sapi juga halal untuk digunakan dibandingkan dengan gelatin yang terbuat dari tulang atau kulit babi sehingga dalam penggunaannya diharapkan baik untuk tubuh manusia serta dapat lebih menjangkau seluruh masyarakat. Hal ini sebagaimana dijelaskan dalam Al-Qur'an surah Al-baqarah ayat 173 yang berbunyi :

إِنَّمَا حَرَّمَ عَلَيْكُمُ الْمَيْتَةَ وَالدَّمَ وَلَحْمَ الْخِنْزِيرِ وَمَا أُهِلَّ بِهِ لِغَيْرِ اللَّهِ فَمَنْ اضْطُرَّ غَيْرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَلَا إِثْمَ عَلَيْهِ إِنَّ اللَّهَ غَفُورٌ رَحِيمٌ

Artinya : “Sesungguhnya Dia hanya mengharamkan atasmu bangkai, darah, daging babi, dan (daging) hewan yang disembelih dengan (menyebut nama) selain Allah. Tetapi barangsiapa terpaksa (memakannya), bukan karena

menginginkannya dan tidak (pula) melampaui batas, maka tidak ada dosa baginya. Sungguh, Allah Maha Pengampun, Maha Penyayang”.

Secara umum, suplai darah yang cukup dan pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) merupakan prasyarat wajib untuk regenerasi tulang (Blatt *et al.*, 2021). Pada proses regenerasi tulang, osteogenesis dan angiogenesis saling berkorelasi dan bekerja secara terkoordinasi. Karena korelasinya, vaskularisasi pada tempat defek dianggap sebagai langkah penting untuk proses perbaikan tulang. Vaskularisasi dapat mengembalikan suplai darah pada defek tulang, yang membawa nutrisi dan oksigen. Selain itu, ia juga membawa semua molekul penting yang diperlukan untuk regenerasi dan perkembangan tulang (Rather *et al.*, 2019). Untuk dapat meningkatkan potensi vaskularisasi dalam perancah, diperlukan suatu penggabungan, misalnya faktor pertumbuhan (*growth factor*) angiogenik (O’Brien, 2011).

Metode rekayasa jaringan tulang yang dapat meningkatkan sifat angiogenik secara klinis masih terbatas, terutama karena alasan regulasi. Namun, adanya konsentrat trombosit autologous seperti *platelet rich fibrin* (PRF) yang sekarang sudah banyak digunakan dalam regenerative gigi dan craniomaxillofacial dapat berpotensi mengatasi keterbatasan ini (Blatt *et al.*, 2021). PRF merupakan generasi kedua atau hasil pengembangan dari *platelet rich plasma* (PRP), yang diperoleh dari hasil sentrifugasi darah tanpa penambahan antikoagulan atau trombin (Dohan *et al.*, 2006). PRF memiliki kandungan yang kaya akan *growth factor* yang berpotensi untuk meningkatkan penyembuhan luka dan regenerasi tulang. PRF memiliki kemampuan untuk

melepaskan *growth factor* seperti *platelet derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor- $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *epidermal growth factor* (EGF), dan *insulin-like growth factor* (IGF) (Kobayashi *et al.*, 2016). Salah satu *growth factor* yang paling berperan untuk menginduksi angiogenesis dan vaskularisasi dalam perbaikan dan regenerasi tulang yaitu VEGF. VEGF berperan dalam mempromosikan migrasi dan proliferasi sel endotel, serta merangsang osteogenesis dengan mengatur faktor pertumbuhan osteogenik (Rather *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh (Blatt *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa PRF memiliki efek pro-angiogenik yang signifikan setelah dikombinasikan dengan bahan aloplastik. Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin mengetahui bagaimana pengaruh aplikasi perancah koral buatan yang di inkorporasikan dengan PRF terhadap pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) pada proses regenerasi tulang pasca ekstraksi gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*).

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut :

Bagaimanakah pengaruh penggunaan perancah koral buatan yang diinkorporasikan dengan *platelet rich fibrin* (PRF) terhadap pembentukan pembuluh darah pada proses regenerasi tulang pasca ekstraksi gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*)?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh penggunaan perancah koral buatan yang diinkorporasikan dengan *platelet rich fibrin* (PRF) terhadap pembentukan pembuluh darah dalam proses regenerasi tulang pasca ekstraksi gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*).

## 2. Tujuan Khusus

Membandingkan jumlah pembentukan pembuluh darah baru pada luka pasca ekstraksi gigi kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diaplikasikan perancah koral buatan dengan inkorporasi PRF dan kelompok yang diaplikasikan perancah gold standar.

## **D. Manfaat Penelitian**

### 1. Bagi Ilmu Pengetahuan

- a. Memberikan ilmu pengetahuan baru dalam bidang kedokteran gigi dan rekayasa jaringan.
- b. Sebagai referensi yang dapat digunakan untuk penelitian di masa mendatang.
- c. Bahan perancah koral buatan dengan inkorporasi PRF dapat dipertimbangkan penggunaannya untuk meningkatkan pembentukan pembuluh darah dalam proses regenerasi tulang.

### 2. Bagi Masyarakat

- a. Sebagai informasi mengenai perawatan alternatif yang dapat mempercepat pembentukan pembuluh darah untuk menunjang proses regenerasi tulang.

- b. Memberikan ilmu pengetahuan terbaru kepada masyarakat mengenai pengaruh perancah koral buatan dengan inkorporasi PRF terhadap pembentukan pembuluh darah.
3. Bagi Peneliti
    - a. Mendapat ilmu pengetahuan mengenai pengaruh perancah koral buatan dengan inkorporasi PRF terhadap pembentukan pembuluh darah.
    - b. Mendapatkan motivasi supaya dapat mengaplikasikan ilmu tersebut di masa yang akan datang.

#### **E. Keaslian Penelitian**

Penelitian mengenai pengaruh perancah koral buatan dengan inkorporasi *platelet rich fibrin* terhadap pembentukan pembuluh darah pada regenerasi tulang belum pernah dilakukan sebelumnya. Namun, beberapa penelitian serupa yang pernah dilakukan sebelumnya antara lain :

1. “*Platelet-rich fibrin-based matrices to improve angiogenesis in an in vitro co-culture model for bone tissue engineering*” oleh Dohle *et al.*, 2018. Penelitian ini menganalisis efek dari PRF terhadap penyembuhan luka dan aktivasi angiogenik dalam kultur bersama berkaitan dengan faktor proinflamasi, molekul adhesi dan ekspresi faktor pertumbuhan proangiogenik. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan PRF dapat menginisiasi proses penyembuhan luka untuk tujuan rekayasa jaringan dalam sistem kultur bersama melalui peningkatan proses angiogenesis. Persamaan dalam penelitian ini adalah penggunaan PRF

untuk meningkatkan proses angiogenesis untuk rekayasa jaringan tulang. Perbedaan dalam penelitian ini adalah (1) penelitian tersebut hanya menggunakan PRF saja sebagai variabel pengaruh, sedangkan penelitian yang akan dilakukan peneliti menggunakan perancah dengan inkorporasi PRF, (2) penelitian tersebut dilakukan secara *in vitro*, sedangkan penelitian kali ini akan dilakukan secara *in vivo*.

2. *“The influence of platelet-rich fibrin on angiogenesis in guided bone regeneration using xenogenic bone substitutes: A study of rabbit cranial defects”* oleh (Yoon *et al.*, 2014). Penelitian ini menilai pengaruh dari PRF terhadap angiogenesis dan osteogenesis dalam regenerasi tulang dengan menggunakan pengganti tulang xenogenik pada cacat tengkorak kelinci. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi tulang xenogenik dan PRF menghasilkan faktor angiogenik yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Namun, perbedaan tersebut tidak signifikan secara *statistic*. Selain itu kombinasi tulang xenogenik dan PRF juga tidak menunjukkan efek yang signifikan terhadap regenerasi tulang. Persamaan dalam penelitian ini yaitu angiogenesis dalam regenerasi tulang sebagai variabel terpengaruh. Perbedaan dalam penelitian ini yaitu (1) kombinasi pengganti tulang xenogenik dan PRF sebagai variabel pengaruh, sedangkan penelitian kali ini menggunakan kombinasi pengganti tulang alloplastik dan PRF, (2) penelitian tersebut dilakukan pada defek tengkorak kelinci, sedangkan penelitian yang akan dilakukan peneliti dilakukan pada soket pasca ekstraksi gigi tikus putih.