

KK
KKA
KG.169/11
Har
e

**EFEK PEMBERIAN TAMBAHAN KALSIMUM TERHADAP
PERTUMBUHAN MANDIBULA TIKUS PUTIH JANTAN
(*Rattus norvegicus strain Wistar*)**

SKRIPSI



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Oleh:

RICHARD FRITZGERALD HARSONO
NIM: 020710133

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA BHMN
SURABAYA
2011**

LEMBAR PENGESAHAN

**EFEK PEMBERIAN TAMBAHAN KALSIMUM TERHADAP
PERTUMBUHAN MANDIBULA TIKUS PUTIH JANTAN
(*Rattus norvegicus strain Wistar*)**

SKRIPSI

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Menyelesaikan
Pendidikan Dokter Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga Surabaya

Oleh:

RICHARD FRITZGERALD HARSONO

NIM: 020710133

Menyetujui :

Pembimbing Utama



(Christian Khoswanto, drg., M.Kes., PAH)

NIP. 19750415 199903 1002

Pembimbing Serta



(Yuliati, drg., M.Kes)

NIP. 19740724 200312 2001

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA BHMN
SURABAYA**

2011

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 21 Januari 2011

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Prof. Dr. Jenny Sunariani, drg., MS**
- 2. Dr. Theresia Indah Budhy S, drg., M.Kes**
- 3. Bambang Sumaryono, drg., M.Kes**
- 4. Christian Khoswanto, drg., M.Kes., PAH**
- 5. Yuliati, drg., M.Kes**

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur atas rahmat Allah Yang Maha Kuasa dengan segala karunia-Nya, sehingga penelitian ini dapat diselesaikan pada waktunya. Dalam kesempatan ini, perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Coen Pramono D, drg., SU., Sp.BM (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga dan Prof. Dr. H. Ruslan Effendy, drg., MS., Sp.KG (K) selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Jenny Sunariani, drg., MS selaku Ketua Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberi ijin untuk pembuatan skripsi.
3. Christian Khoswanto, drg., M.Kes., PAH selaku Dosen Pembimbing I yang telah meluangkan waktu, memberi masukan serta membimbing selama pembuatan skripsi.
4. Yuliati, drg., M.Kes selaku Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan waktu, memberi masukan serta membimbing serta membimbing selama pembuatan skripsi.
5. Prof. Dr. Jenny Sunariani, drg., MS; Dr. Theresia Indah Budhy S, drg., M.Kes; dan Bambang Sumaryono, drg., M.Kes selaku Panitia penguji skripsi.
6. Kedua orang tua tercinta, Ir. Sonny Harsono dan Dra. Isabelle Roselind, MM yang telah mendukung dan membiayai pembuatan skripsi ini.

7. Kedua adik tercinta, Danny Harsono dan Michael Forbes Harsono yang telah mendukung pembuatan skripsi ini.
8. Bapak Herry Soemantoro selaku karyawan laboratorium Ilmu Biokimia Fakultas Kedokteran Unair yang telah banyak membantu dalam penyediaan dan pemeliharaan hewan coba.
9. Pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu dan mendukung pembuatan skripsi ini.

Diharapkan skripsi ini memberi manfaat bagi semua pihak yang memerlukan dan dengan segenap kerendahan hati penulis mohon maaf atas segala kekurangan.

Surabaya, Januari 2011

Penulis

ABSTRACT

THE EFFECT OF CALCIUM APPLIED TOWARDS THE MANDIBULAR GROWTH OF WHITE MALE RATS (*Rattus norvegicus* strain Wistar)

Background : Calcium applied always connected with bone density and long bone growth. Growth of mandibular as one structure which arrange oral-facial area besides maxilla, need have attention too. Unperfect jaw bone growth can caused malocclusion, that is why giving calcium since growing time is very important to prevent malocclusion affected by growth disorder jaw. **Purpose :** This study is to know the effect of calcium applied towards mandible growth of white male rats (*Rattus norvegicus* strain Wistar). **Method :** This study is done to male *Rattus norvegicus* strain Wistar 1,5 months and in good condition by applied calcium lactate for 4 weeks. **Result :** There is difference growth of mandibular which is found from the curve length ($p=0,01$) and the mass of mandibular ($p=0,00$) between group with calcium addition and control group. **Conclusion :** This study can be concluded that the effect of calcium applied forwards rats mandibular, cause length curve and mass of rats mandibular increase.

Keyword : calcium, curve of mandibular, mass of mandibular

DAFTAR ISI

Sampul Dalam	i
Lembar Pengesahan	ii
Penetapan Panitia Penguji	iii
Ucapan Terima Kasih	iv
Abstract	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar	xi
Daftar Lampiran	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan	3
1.4. Manfaat	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Struktur Anatomi Tulang	5
2.1.1 Tulang Kompakta dan Spongiosa	6
2.1.2 Tulang Rahang	7
2.2. Sel-Sel Pada Tulang	8
2.2.1 Osteoblas	8
2.2.2 Osteosit	10
2.2.3 Osteoklas	12
2.3. Pertumbuhan dan Mineralisasi Tulang	14
2.3.1 Pertumbuhan Tulang	14
2.3.2 Mineralisasi	15
2.3.2.1 Kolagen	17
2.3.2.2 Protein Non Kolagen	18

2.3.3	Hidroksiapatit	20
2.4	Remodeling Tulang	21
2.4.1	Proses Remodeling Tulang	21
2.4.2	Fase Remodeling Tulang	22
2.5	Kalsium	24
2.5.1	Mekanisme Absorpsi Kalsium	25
2.5.2	Kebutuhan Kalsium	26
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	28
3.1	Kerangka Konseptual	28
3.2	Keterangan Kerangka Konseptual	29
3.3	Hipotesis Penelitian	29
BAB 4	METODOLOGI PENELITIAN	30
4.1	Jenis Penelitian	30
4.2	Populasi, Sampel dan Besar Sampel	30
4.3	Variabel Penelitian	31
4.3.1	Variabel Bebas	31
4.3.2	Variabel Tergantung	31
4.3.3	Variabel Kendali	31
4.4	Definisi Operasional	31
4.4.1	Pemberian Tambahan Kalsium	31
4.4.2	Pertumbuhan Mandibula	32
4.4.2.1	Cara Pengukuran Panjang Lengkung Mandibula	32
4.4.2.2	Cara Pengukuran Massa Mandibula	32
4.5	Bahan dan Instrumen Penelitian	32
4.5.1	Bahan Penelitian	32
4.5.2	Bahan Perlakuan	33
4.5.3	Alat dan Instrumen Penelitian	33
4.6	Cara Kerja	34

4.7	Analisis Data	35
4.8	Skema Pelaksanaan Penelitian	36
BAB 5	HASIL PENELITIAN	37
5.1	Data Penelitian	37
5.2	Analisis dan Hasil Penelitian	38
BAB 6	PEMBAHASAN	40
BAB 7	SIMPULAN DAN SARAN	44
7.1	Simpulan	44
7.2	Saran	44
	DAFTAR PUSTAKA	45
	LAMPIRAN	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 : Nilai Rata-rata dan Simpangan Baku Panjang Lengkung Mandibula	37
Tabel 5.2 : Nilai rata-rata dan Simpangan Baku Massa Mandibula	37
Tabel 5.3 : Nilai Signifikansi Hasil Uji Normalitas Kolmogorov Smirnov Pada Kelompok Penelitian	38

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 : Diferensiasi Osteoblas dan Osteoklas	9
Gambar 2.2 : Hubungan Osteoblas, Osteoklas, dan Osteosit Pada Matriks Tulang	13
Gambar 2.3 : Deposisi Matrik Tulang Oleh Osteoblas	16
Gambar 2.4 : Fase Remodeling Tulang	24
Gambar 4.1 : Cara Pengukuran Panjang Lengkung Mandibula	32

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Sertifikat Laik Etik	48
Data Perkembangan Berat Badan Tikus	49
Data Hasil Pengukuran Lengkung dan Massa Mandibula	50
Uji Statistik	51
Pemberian Dosis Kalsium	55



BAB 1
PENDAHULUAN



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kepadatan tulang ditentukan oleh besarnya kandungan mineral pada matrik tulang yang terutama tersusun oleh kalsium. Kepadatan dan tebal tulang menentukan kekuatan tulang. Penggunaan tambahan kalsium untuk meningkatkan kepadatan tulang banyak dipromosikan di masyarakat. Tambahan pemasukan kalsium telah diketahui sebagai upaya untuk mencegah penurunan kepadatan tulang (Mader, 1998; National Dairy Council, 2001). Akesson (1998) mendapatkan bahwa penambahan kalsium membantu peningkatan kepadatan tulang. Kepadatan tulang merupakan bagian dari hasil pertumbuhan tulang selain berat, panjang dan tebal tulang (Ganong, 1999; National Dairy Council, 2001).

Tebal dan massa tulang setiap saat selalu mengalami perubahan penambahan dan pengurangan melalui proses remodeling (Bostrom, 2000; Manolagas, 2000). Atas dasar proses tersebut, maka diperlukan upaya untuk menjaga kekuatan tulang antara lain melalui pemberian tambahan kalsium. Berbagai penelitian tentang pengaruh pemberian kalsium terhadap massa tulang banyak dilakukan dengan menggunakan berbagai desain penelitian dan pendekatan yang berbeda. Beberapa pendekatan melalui diet telah dipelajari sehubungan dengan pembentukan massa tulang. Intervensi melalui makanan difokuskan pada pemasukan kalsium sebab

merupakan mineral utama penyusun tulang. Kekurangan kalsium akan menyebabkan kompensasi tubuh yang berupa peningkatan resorpsi tulang (Akesson, 1998; O'Brien, 1998).

Selama masa pertumbuhan terjadi aktivitas pembentukan tulang yang besar. Pada awal masa pertumbuhan, pertumbuhan ke arah longitudinal terjadi lebih cepat dibanding proses deposisi mineral (Bostrom, 2000). Pertumbuhan tulang juga meliputi proses pematangan untuk menyusun matrik tulang. Kekuatan tulang ditentukan oleh ketebalan dan kepadatan tulang (Paturusi, 2001).

Menurut White et al (1976) maloklusi adalah suatu keadaan terdapat hubungan yang menyimpang relasi normal pada geligi, baik pada lengkung yang sama maupun antar rahang. Ackerman dan Profit (1975) mengemukakan bahwa maloklusi tidak dapat diartikan sebagai kondisi patologis tetapi lebih menyerupai sebagai variasi morfologi manusia. Gigi berdesakan dan gigi-gigi dengan diastema terjadi tergantung pada hubungan antara lengkung geligi dengan ukuran gigi-gigi. Pengukuran lebar mesio-distal gigi dan membandingkannya dengan tempat yang tersedia dalam lengkung geligi dapat diperhitungkan apakah semua gigi dapat tertampung dalam lengkung geligi dalam posisi yang baik. Maloklusi akan terjadi apabila tidak ada keseimbangan antara lebar mesio-distal gigi geligi dengan lebar lengkung rahang yang akan ditempati.

Pemberian kalsium banyak dikaitkan dengan kepadatan tulang dan pertumbuhan tulang panjang. Pertumbuhan mandibula sebagai salah satu struktur

yang menyusun daerah orofacial selain maksila perlu mendapat perhatian juga. Pertumbuhan tulang rahang yang kurang sempurna dapat mengakibatkan maloklusi, oleh karena itu pemberian kalsium sejak masa pertumbuhan sangat penting untuk mencegah maloklusi oleh karena gangguan pertumbuhan rahang.

1.2 Rumusan masalah

Apakah terdapat efek pemberian tambahan kalsium terhadap pertumbuhan mandibula tikus putih jantan ?

1.3 Tujuan umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian tambahan kalsium pada tikus terhadap pertumbuhan mandibula tikus.

Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian tambahan kalsium pada tikus terhadap pertambahan panjang lengkung mandibula tikus.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian tambahan kalsium pada tikus terhadap pertambahan massa mandibula tikus.

1.4 Manfaat

1. Diharapkan dapat menambah pengetahuan di bidang kedokteran gigi maupun masyarakat tentang pengaruh pemberian tambahan kalsium terhadap pertumbuhan tulang rahang.

2. Diharapkan dapat membantu mencegah pertumbuhan geligi yang berdesakan pada anak karena pertumbuhan rahang yang kurang sempurna.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Struktur Anatomi Tulang

Secara anatomis, tulang skeletal dibedakan atas tulang pipih dan tulang pipa yang berasal dari 2 tipe histogenesis yang berbeda, yaitu melalui proses yang terjadi berurutan intramembran dan endokondral. Gambaran anatomis tulang pipa menunjukkan 2 ujung yang lebih lebar (epifise), sebuah tabung berbentuk kurang atau lebih silindris pada pertengahan (diafise) dan saluran dari satu ujung ke ujung lain (metafise). Pada tulang pipa yang sedang tumbuh, epifise dan metafise dipisahkan oleh lapisan kartilago (kartilago epifisial), yang terdiri atas sel-sel memproliferasikan matriks yang nantinya akan dikalsifikasi (Vigorita, 1999).

Lapisan sel yang berproliferasi dan hasil perkembangan matriks kartilago bertanggung jawab pada pertumbuhan longitudinal tulang. Bagian tersebut seluruhnya akan terkalsifikasi dan diremodeling saat masa pertumbuhan berakhir. Bagian luar tulang terbentuk dari lapisan tebal dan padat yang terkalsifikasi, bagian ini disebut korteks (pada diafise) yang menutupi rongga tengah tempat sumsum tulang hematopoetik berada. Pada arah metafise dan epifise korteks secara progresif menipis dan ruang di dalamnya terisi oleh jaringan yang tipis, bagian ini disebut trabekula atau tulang spongiosa. Ruang ini ditutup oleh trabekula tipis yang juga terisi sumsum tulang hematopoetik dan berhubungan dengan rongga tengah diafise. Ujung-ujung permukaan tulang yang berperan pada

persendian tadi dibungkus oleh lapisan kartilago yang tidak mengalami kalsifikasi. Oleh sebab itu terdapat dua permukaan tulang yaitu permukaan luar (periosteal) dan permukaan dalam (endosteal). Permukaan itu dibatasi oleh sel osteogenik yang tersusun secara berurutan dari lapisan periosteum dan endosteum (Vigorita, 1999).

2.1.1 Tulang Kompakta dan Spongiosa

Tulang kompakta dan spongiosa tersusun dari sel dan matriks yang sama tapi secara struktural dan fungsional berbeda. 80-90% tulang kompak terkalsifikasi dibandingkan 15-25% pada tulang trabekula (volume sisanya diisi oleh sumsum tulang, pembuluh darah, dan jaringan ikat) tetapi 70-85% yang bersentuhan dengan jaringan lunak terletak pada permukaan endosteal. Perbedaan fungsional adalah konsekuensi dari perbedaan struktural dan juga sebaliknya. Tulang kortikal berfungsi dalam fungsi mekanis dan protektif sedangkan tulang trabekula lebih banyak berfungsi metabolis (Ganong, 2003).

Tulang kompak terdiri atas banyak unit struktur berbentuk silinder yang disebut osteon atau sistem Havers. Tiap osteon dikelilingi oleh kanal yang berjalan membujur. Terdapat 4 struktur yang menyusun osteon yaitu:

- a. Lamela. Lamela merupakan lapisan matrik terkalsifikasi berbentuk silinder yang terletak konsentris.
- b. Lakuna. Lakuna merupakan celah kecil berisi cairan, didalamnya terdapat sel tulang yang terperangkap diantara jaringan keras lamela.

- c. Kanalikuli. Kanalikuli adalah kanal berukuran sangat kecil berasal dari lakuna yang memancar ke segala penjuru. Kanalikuli saling berhubungan satu sama lain dan berhubungan ke dalam kanal Havers.
- d. Kanal Havers. Kanal Havers membujur dari masing-masing sistem Haversian. Berisi pembuluh darah, pembuluh limfe dan saraf. Kanal Havers saling berhubungan melalui kanal Volkmann yang berisi saraf dan pembuluh darah yang membawa darah dan limfe dari permukaan luar tulang ke osteon (Thibodeau, 1994; Sankaran, 2000).

Tulang spongiosa terdiri dari lempengan tulang yang bersebelahan membentuk rongga kecil, yang tidak berturan yang berisi sumsum tulang merah. Lempengan tulang disebut trabekula. Kanalikuli, sebagai pengganti yang menghubungkan suatu saluran haversian pusat, menghubungkan rongga yang bersebelahan untuk menerima suplai darah (Applegate, 1995). Secara makroskopis terlihat berlubang-lubang (*spongy*) dan secara mikroskopis kanal Havers tulang spongiosa terlihat lebih besar dan mengandung lebih sedikit lamela (Watson, 2002). Nutrisi mencapai osteosit melalui difusi sepanjang kanalikuli yang membuka permukaan trabekula (Martini, 2001).

2.1.2 Tulang Rahang

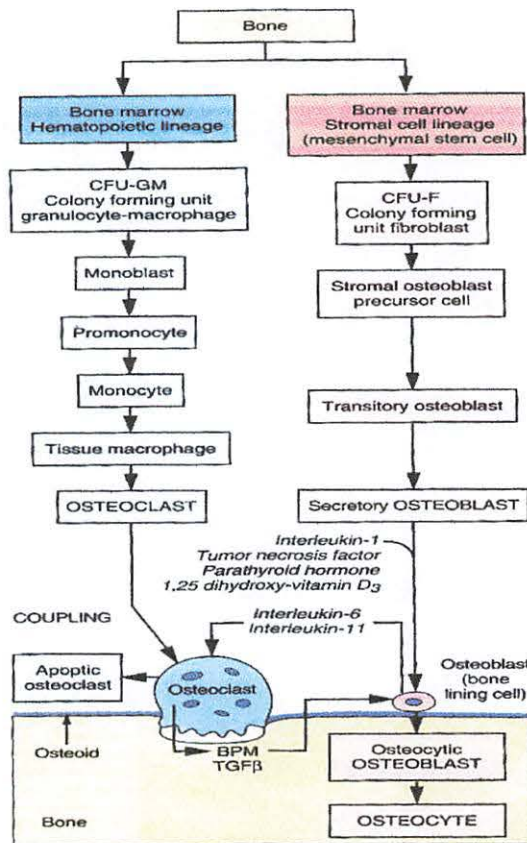
Tulang rahang dapat dibedakan berdasarkan densitasnya yaitu tulang kompakta (kortikal) dan tulang spongiosa (trabekular) (Berkovitz, 2002). Tulang kompakta memiliki struktur yang padat, sedangkan tulang spongiosa memiliki struktur berongga yang akan diisi dengan jaringan lunak. Lapisan tipis tulang rahang kompakta (tulang alveolar proprium / lamina kribrosa) bagian dalam

mengelilingi soket gigi yang akan berikatan dengan serat-serat ligamen periodontal, dan bagian luar tulang kompakta yang tebal membentuk bagian luar dari dalam tulang alveolar serta berfungsi sebagai penyangga soket gigi (Fedi P, 2000). Tulang maksila memiliki perbedaan dengan tulang mandibula. Tulang maksila mempunyai porsi tulang trabekular lebih banyak daripada tulang kortikal (lebih porus), sedangkan tulang mandibula mempunyai porsi tulang kortikal lebih banyak daripada tulang trabekular (Berkovitz, 2002; Takaishi, 2005).

2.2 Sel-Sel Pada Tulang

2.2.1 Osteoblas

Terdapat beberapa macam sel tulang, yaitu: osteoblas, osteosit, dan osteoklas. Osteoblas dan osteosit berfungsi untuk membentuk sel-sel pembentuk tulang, tetapi kedua sel ini berbeda fungsi khusus dan lokasi. Osteoblas merupakan sel yang memproduksi osteoid atau matriks tulang. Osteoblas membuat kolagen tipe 1, yang berhubungan dengan hormon paratiroid, dan osteokalsin dan sialoprotein tulang, protein matriks ekstraselular dalam sel tulang dan dentin. Osteoblas menyusun permukaan tulang dan di sekitar osteoklas. Osteosit adalah osteoblas yang terdapat dalam matriks yang mengeras. Faktor yang mempengaruhi proses diferensiasi sel tulang masih dalam penelitian, termasuk *bone morphogenetic proteins* (BMPs), faktor-faktor pertumbuhan yang lain dan sitokin. Interleukin, faktor pertumbuhan terkait turunan insulin dan keping darah, secara *in vitro* dapat mempengaruhi diferensiasi osteoblas (Bostrom, 2000).



Gambar 2.1 : Diferensiasi Osteoblas dan Osteoklas (Vigorita, 1999).

Ciri yang sangat menonjol dari osteoblas ialah terluminasi di bawah terang cahaya dan mikrograf elektron yang berdekatan dengan tulang yang baru terbentuk. Dengan mikroskop cahaya, terlihat pewarnaan basofil yang kuat dalam osteoblas aktif, dan tampaknya terpolarisasi oleh inti sel yang terletak hampir pada permukaan sel permukaan tulang. Bentuk yang nampak dari osteoblas adalah sebuah fungsi orientasi sel yang sedang diamati. Dalam sitoplasma sel terdapat inti sel, badan golgi, dan retikulum endoplasma kasar. Nukleus osteoblas lebih besar daripada inti sel lain. Retikulum endoplasma yang besar merupakan ciri sel

penghasil protein. Badan golgi, yang terletak dekat dengan nukleus, berfungsi untuk sekresi protein. Mitokondria dan elemen sitoskeleton tersebar dalam sitoplasma (Bostrom, 2000).

Bentuk osteoblas tergantung derajat aktivitasnya. Pada keadaan aktif memproduksi matrik osteoblas berbentuk kuboid atau kolumnar dan pada saat tidak aktif berproduksi bentuknya pipih dan memanjang. Bentukan osteoblas pada saat tidak aktif disebut *resting lining cell (lining cell)*. *Resting lining cell* terletak pada permukaan endosteal yaitu pada bagian matrik yang tidak termineralisasi dan berfungsi melindungi tulang terhadap proses resorpsi. *Lining cell* menutup permukaan matrik tulang setebal 1-2 μ m (Bostrom, 2000; Manolagas, 2000).

2.2.2 Osteosit

Ketika osteoblas dikelilingi oleh matriks tulang yang akan mengeras, sel tersebut memiliki rasio nukleus-sitoplasma yang lebih tinggi dan organel yang lebih sedikit. Osteosit merupakan salah satu contoh dari sel ini, osteosit merupakan sel terbanyak dalam tulang yang mungkin menerima perhatian yang paling kecil. Gambaran mikroskop cahaya memperlihatkan bahwa osteosit tersusun secara konsentris di sekitar lumen tengah sebuah osteon dan diantara lamela. Sel-sel tersebut tersusun secara seragam dengan memperhatikan sumbu longitudinal dan radial lamela. Osteosit mempunyai tonjolan sel yang melewati kanalikuli dan mengadakan kontak dan komunikasi dengan osteosit di dekatnya dan kanalis sentralis dengan menggunakan *gap junction*. Kanalikuli yang terletak dalam arah radial mengeilingi saluran Havers. Elektron mikrograf dari osteosit dewasa menunjukkan konsentrasi organel yang menurun, rasio nukleus yang lebih

besar daripada sitoplasma, dan beberapa tonjolan sel melewati kanalikuli (Bostrom, 2000).

Osteosit dapat memanipulasi lingkungannya secara metabolis secara kurang atau lebih tergantung pada resorpsi dan sekresi. Kemampuan ini sangat penting pada regulasi seluler pertukaran kalsium. Kristal tulang sangat kecil dan mempunyai luas permukaan kira-kira $100\text{m}^2/\text{gram}$ atau 100 are dalam tubuh manusia dewasa. Kebanyakan dari kristal-kristal ini terpendam dalam endosteal dan periosteal permukaan tulang, tampaknya tidak berpengaruh oleh proses pertukaran mineral dengan cairan ekstraseluler. Luas permukaan saluran Havers dan dinding lakuna lebih besar daripada luas permukaan dinding kanalikuli. Pada orang dewasa dapat mencapai 300 m^2 , merupakan daerah pertukaran mineral tulang dengan cairan ekstraseluler terjadi. Metabolisme dan bentuk struktural osteosit masih belum diketahui, tetapi gambaran 3 dimensi yang rumit dan adanya *gap junction* menunjukkan bahwa osteosit telah diatur secara sempurna untuk membuat sistem yang mengatur komunikasi sinyal tarikan dan regangan dan metabolisme jaringan secara keseluruhan (Bostrom, 2000).

Osteosit berhubungan dengan osteoblas pada permukaan tulang (*bone lining cell*) melalui proses yang terdapat pada sistim kanalikuli. Proses osteosit berupa mikrofilamen berdiameter 5-7 nm, berfungsi mempertahankan kontak osteosit dengan osteosit lain dan media bagi aliran kalsium antara tulang dan cairan ekstraseluler (Vigorita, 1999; Sankaran, 2000).

Osteosit terlibat dalam pemeliharaan matriks tulang melalui proses transpor material dan cairan dalam kanalikuli. Di dalam kanalikuli yang

memancar dari lakuna, juluran filopodial osteosit dari sel-sel yang berdekatan berhubungan melalui *gap junction*. Penggabungan ini memungkinkan aliran ion dan molekul kecil antar sel. Hubungan antara filopodial berkapsul memberikan suatu mekanisme dimana nutrisi dan metabolit dapat mengalir diantara pembuluh darah dan osteosit yang berjauhan (Resnick, 1995). Melalui kanalikuli osteosit dapat mendeteksi perubahan aliran dan perubahan kadar hormon yang bersirkulasi pada cairan interstitial (Manolagas, 2000).

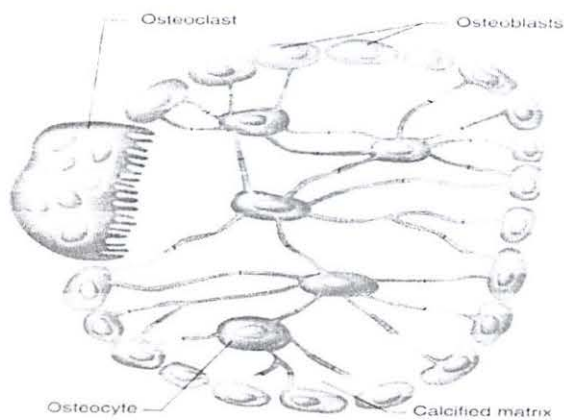
2.2.3 Osteoklas

Osteoklas merupakan sel resorptif tulang dan memiliki ciri-ciri khusus, yaitu berukuran besar (diameter 20-100 μm) dan berinti sel banyak. Osteoklas berasal dari sel pluripoten sumsum tulang yang merupakan *precursor* dalam pembentukan sel-sel darah yang juga merupakan sel induk monosit dan makrofag. Monosit memiliki 1 nukleus sedangkan makrofag dan osteoklas terbentuk dari gabungan beberapa monosit. Perbedaan osteoklas dengan makrofag adalah adanya produksi *tartrate-resistant acid phosphatase* oleh osteoklas. Selain itu, osteoklas memiliki kemampuan untuk mengabsorpsi tulang, menghasilkan penanda pada permukaan sel dan memiliki aktifitas sekresi enzim asam fosfatase (Bostrom, 2000).

Osteoklas terletak dalam daerah resorpsi tulang dalam cekungan yang disebut "Howships lacunae". Elektron fotomikrograf menunjukkan osteoklas adalah sel yang terpolarisasi dengan banyak retikulum endoplasma kasar, sejumlah ribosom, vesikel-vesikel halus, dan mitokondria yang berkembang baik. Nampak dalam gambaran histologi, ciri utama dari osteoklas ialah *brush border*,

yang merupakan hasil lipatan membran sel yang terletak dekat dengan permukaan resorptif. Terdapat perbedaan osteoklas dari ada tidaknya *brush borders* pada permukaan tulang, osteoklas tidak mempunyai *brush borders* disebut osteoklas yang “tidak aktif” atau “beristirahat”. Lekukan ke dalam *brush border* berakhir pada kanal dan vesikel sitoplasma sel yang terdapat banyak kristal mineral. Osteoklas terikat pada permukaan tulang melalui integrin, dan mengabsorpsi tulang melalui isolasi suatu area perlekatan sel. Osteoklas menurunkan pH lingkungan sekitar dengan memproduksi ion Hidrogen melalui aktifitas enzim karbonat anhidrase. pH rendah meningkatkan kelarutan kristal apatit, lalu setelah mineral habis, komponen organik matriks dihancurkan oleh asam proteolitik (Bostrom, 2000).

Pada keadaan normal osteoklas tidak dapat melekat pada lapisan kolagen di permukaan tulang yang tidak mengalami mineralisasi (Manolagas, 2000). Osteoklas biasanya menonjol diatas permukaan matrik dan kadang-kadang saling tumpang tindih dengan osteoblas dan osteoblas lain (Pritchard, 1996 *cit sari*, 2001).



Gambar 2.2 : Hubungan osteoblas, osteoklas, dan osteosit pada matriks tulang (Alberts, 1994).

2.3 Pertumbuhan dan Mineralisasi Tulang

2.3.1 Pertumbuhan Tulang

Perkembangan/pembentukan tulang disebut osteogenesis atau osifikasi. Dua proses pembentukan tulang adalah proses osifikasi intramembran dan osifikasi endokondral (Salomon, 1990; Vigorita, 1999). Proses pembentukan tulang secara intramembran terjadi pada jaringan ikat embrio (mesenkim) sedangkan osifikasi endokondral terjadi pada jaringan kartilago yang merupakan cikal bakal tulang. Mayoritas proses pembentukan tulang adalah melalui proses osifikasi endokondral (Salomon, 1990).

Tahap pertama pembentukan tulang adalah pembentukan jaringan organik yang dibentuk pada periode awal embrio yang berasal dari jaringan mesenkim. Jaringan lunak mesenkim akan termineralisasi jadi tulang dewasa. Pada pembentukan secara endokondral, seperti pada pembentukan panjang, melalui pembentukan kartilago (Roughead dan Kunkel, 1991).

Istilah “modeling” dapat digunakan untuk menggambarkan adanya pertumbuhan diameter dan modifikasi bentuk tulang selama pertumbuhan longitudinal tulang (Vigorita, 1999). Pertumbuhan panjang tulang pada proses osifikasi yang terjadi pada jaringan kartilago adalah melalui pertumbuhan interstisiel dan pusat osifikasi pada pertumbuhan ini akan memanjang pada dua arah. Selanjutnya kartilago yang berdekatan akan dirombak dan diganti dengan tulang kanelus. Sedangkan pertumbuhan diameter (lebar) tulang terjadi melalui proses *appositional growth* atau osifikasi membranous (Salomon, 1990; Vigorita, 1999). Proses osifikasi membranous tidak terjadi lewat pembentukan kartilago.

Pembentukan periosteal tulang yang terjadi sepanjang hidup adalah contoh proses osifikasi membranous (Vigorita, 1999).

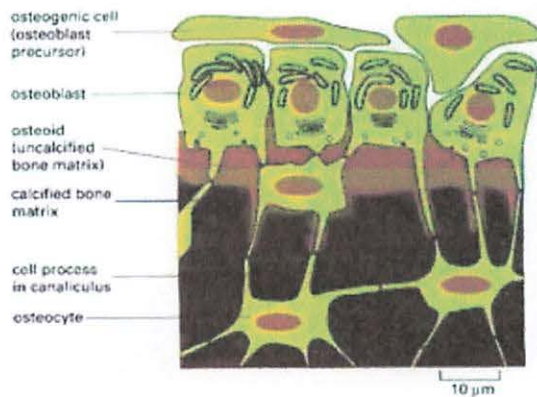
Ketika proses osifikasi telah berjalan lengkap, pada permukaan epifisis terdapat suatu lapisan tipis kartilago hialin. Lapisan kartilago terdapat pula di antara diafisis dan epifisis yang disebut dengan lempeng epifisis (*epiphyseal plate*), lempeng ini penting untuk pertumbuhan panjang tulang. Lempeng epifisis tidak diganti oleh jaringan tulang hingga akhir pertumbuhan panjang tulang (Salomon, 1990).

2.3.2 Mineralisasi

Beberapa hal yang perlu diperhatikan untuk terjadinya kalsifikasi tulang antara lain adalah tersedianya mineral penyusun hidroksiapatit, struktur kolagen yang memungkinkan terjadinya deposisi kalsium dan mineral lainnya pada matrik tulang, adanya protein non kolagen yang mempunyai afinitas mengikat kalsium dan eliminasi bahan penghambat kalsifikasi.

Pembentukan tulang terdiri atas dua tahap yaitu pembentukan matrik dan mineralisasi (Resnick, 1995). Mineralisasi matrik organik tulang merupakan proses rumit yang belum sepenuhnya diketahui dan merupakan suatu fenomena yang terjadi atas beberapa urutan kejadian (Vigorita, 1999; Bostrom, 2000). Proses mineralisasi merupakan salah satu fase penting pembentukan tulang, sebab proses mineralisasi menghasilkan hidroksiapatit yang menyusun 95% mineral tulang (Tjokrowiro, 2000).

Proses pembentukan hidroksiapatit pada tulang dan gigi diatur oleh interaksi antara jaringan matrik dan mineral. Pada jaringan yang termineralisasi



Gambar 2.3 : Deposisi matrik tulang oleh osteoblas (Alberts, 1994).

beberapa makromolekul anion mengikat mineral. Pada ikatan tersebut terjadi pengaturan ukuran dan bentuk kristal mineral, penentuan tempat awal dan tipe deposisi mineral (Boskey, 1992).

Terjadi pembentukan osteoid oleh osteoblas yang terdiri atas kolagen dan protein pembentuk tulang yang menyusun 2% struktur tulang dan menutup permukaan tulang sebesar 20% dengan tebal 10 μm. Osteoid akan termineralisasi menjadi tulang. Kalsifikasi mulai terjadi kurang lebih 10 hari setelah osteoid dideposit (Vigorita, 1999).

Deposisi awal garam kalsium bukan berupa kristal hidroksiapatit tapi merupakan suatu campuran berbentuk amorf yang kemungkinan terdiri atas campuran garam-garam seperti $\text{CaHPO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + 3\text{H}_2\text{O}$ dan lainnya. Kemudian melalui substitusi dan penambahan atom, atau reabsorpsi dan represipitasi garam-garam ini akan berubah menjadi kristal hidroksiapatit dalam waktu beberapa minggu hingga beberapa bulan (Guyton dan Hall, 1996).

2.3.2.1 Kolagen

Kolagen adalah matrik ekstraseluler tulang yang diproduksi osteoblas dan berfungsi sebagai tempat deposisi hidroksiapatit (Boskey, 1992; Vigorita, 1999). Kolagen penyusun utama tulang adalah kolagen type I, menyusun 95% total protein tulang dan tertanam dalam mukopolisakarida yang bersifat seperti gelatin (Resnick, 1995; McKenzie, 2000; Tjokroprawiro, 2000).

Kolagen merupakan protein berstruktur *triple helix* fibril yang mempunyai orientasi berupa polipeptida tiga dimensi. Adanya asam amino tertentu memberi karakteristik utama tipe kolagen seperti kecenderungan memberi karakteristik utama tipe kolagen seperti kecenderungan untuk membentuk deposisi mineral atau meningkatkan agregasi molekul kolagen lebih lanjut (Ganong, 1999; Vigorita, 1999).

Kolagen tulang (kolagen tipe I) berbeda dengan kolagen pada bagian tubuh yang lain karena kolagen ini memfasilitasi pergerakan kristal hidroksiapatit ke dalam serat untuk terjadi pemusatan kristal dan pertumbuhan (McKenzie, 2000). Pada pemeriksaan ultrastruktural kolagen tampak sebagai agregasi molekul fibril dengan bentukan *cross-striations*. Karakteristik pola kolagen yang tumpang tindih dengan kolagen yang berdekatan menciptakan sebuah pori atau *hole zone*. Deposisi mineral pertama akan terjadi pada celah-celah struktur fibril ini (Resnick, 1995; Vigorita, 1999).

2.3.2.2 Protein Non Kolagen

Selain kolagen osteoblas juga mensekresi protein non kolagen yang terlibat dalam proses mineralisasi tulang dan menyusun 10-15% protein tulang (Vigorita, 1999; Bostrom, 2000; McKenzie, 2000).

Matrik protein non kolagen mempunyai afinitas tinggi untuk hidroksiapatit dan telah terbukti secara *in vitro* mempengaruhi mineralisasi. Beberapa protein non kolagen dapat memacu dan menghambat pembentukan hidroksiapatit (proses mineralisasi) (Boskey, 1992).

Beberapa protein non kolagen yang disintesa oleh osteoblas antara lain Cell Attachment Proteins (fibronektin, thrombospondin, osteopontin, bone sialoproteins, osteonektin), proteoglikan (biglican, decorin), γ -carboxylated (GLA) proteins (osteokalsin, matrix-GLA protein) dan Growth-related proteins (Vigorita, 1999).

Peran beberapa protein non kolagen yang tergolong sebagai protein spesifik tulang adalah sebagai berikut :

1. Osteokalsin : Gamma-carboxy Glutamic Acid (Bone GLA) Protein

Osteokalsin adalah matrik protein pengikat kalsium yang disintesa osteoblas. Merupakan protein dengan 49 asam amino, berberat molekul 5800. Osteokalsin menyusun 20% protein non kolagen matrik tulang dan osteokalsin yang terdapat dalam sirkulasi merupakan pertanda pembentukan tulang. Afinitas osteokalsin mengikat kalsium berhubungan dengan vitamin K dan GLA residues (Manolagas, 1998; Vigorita, 1999; Sankaran, 2000).

Osteokalsin berikatan lemah dengan ion kalsium bebas tapi berikatan lebih kuat dengan kalsium pada kristal hidroksiapatit, dan kemungkinan terjadi pergantian konformasi ketika bergabung dengan kristal hidroksiapatit sebagai hasil tarikan elektrostatis antara spesifik protein dan residu ion protein dengan ion kalsium yang tertanam pada permukaan kristal (Vigorita, 1999).

2. Osteonektin

Osteonektin merupakan sebuah glikofosfoprotein. Osteonektin ditemukan lebih banyak pada tulang immature dan cenderung mengikat kolagen dan hidroksiapatit (Vigorita, 1999; Sankaran, 2000).

Osteonektin akan menghambat pertumbuhan kristal hidroksiapatit dengan cara mengikat kalsium, namun apabila ada tambahan ikatan kolagen tipe I diharapkan kemudian dapat terjadi peningkatan ikatan apatit pada kolagen dan efek perangsangan terjadinya mineralisasi (Vigorita, 1999).

Aktivitas osteonektin terjadi lebih tinggi pada tulang trabekula dan ditemukan pula pada osteoblas, osteosit muda, osteoid, kondrosit dan matrik yang termineralisasi dari tulang kondroid tetapi tidak pada sel kartilago yang tidak termineralisasi (Vigorita, 1999).

Osteonektin tampak juga pada sel yang tidak termineralisasi yang mempunyai pergantian tinggi misalnya epitel usus dan mungkin berhubungan dengan pembentukan matrik ekstraseluler terutama matrik tulang dan membran basalis (Vigorita, 1999).

3. Osteopontin

Osteopontin merupakan phosphoglycoprotein yang bersifat asam dan dapat bertindak sebagai sitokin. Osteopontin mempunyai aktivitas mengikat kalsium dan terlibat dalam berbagai fungsi antara lain adhesi sel, mobilisasi kalsium, aktivasi pompa kalsium ATPase, cell signaling dan transformasi seluler pada proses fisiologis maupun patologis. Osteopontin dapat mengikat kristal kalsium fosfat pada jaringan yang termineralisasi dan menghambat pertumbuhan kristal (Beck, 2000; Fujisaki, 2000; Denhardt, 2001).

Osteopontin pada tulang berfungsi sebagai pelekat osteoblas dan osteoklas dan penghantar sinyal intraseluler bagi pergerakan osteoklas (Beck, 2000; Denhardt, 2001). Pada penelitian didapatkan bahwa osteopontin mempercepat terjadinya resorpsi tulang melalui efek penghambatan osteoblas pada daerah pembentukan tulang dan peningkatan keberadaan dan osteoblas pada daerah resorpsi. Osteopontin tidak diperlukan untuk pembentukan dan pertumbuhan tulang, tapi keberadaan osteopontin pada permukaan tulang penting untuk proses remodeling (Denhardt, 2001)

2.3.3 Hidroksiapatit

Hidroksiapatit merupakan mineral utama tulang (Tjokprawiro, 2000). Hidroksiapatit tampak sebagai kristal dengan bentuk menyerupai lapisan atau bidang dengan panjang 20-80 nm dan tebal 2-5nm. Hidroksiapatit tersusun atas kalsium yang merupakan komponen terbesar, fosfat dan ion hidroksi (Bostrom, 2000; McKenzie, 2000).

Hidroksiapatit terdistribusi sepanjang serat kolagen dan dikelilingi oleh *ground substance*. Karakteristik struktural oleh karena perubahan mineral yang terjadi selama proses pembentukan dan resorpsi tulang tercermin pada perubahan perbandingan kalsium dan fosfat (Resnick, 1995).

2.4 Remodeling Tulang

2.4.1 Proses Remodeling Tulang

Sepanjang hidup tulang akan mengalami pertukaran (*turn over*) terus menerus melalui proses remodeling yang memungkinkan perbaikan kerusakan mikroarsitektur tulang dan merupakan mekanisme pelepasan kalsium ke dalam sirkulasi untuk memenuhi kebutuhan homeostasis (Bostrom, 2000).

Proses remodeling tulang terjadi di dalam satuan tulang yang dikenal sebagai “bone remodeling units” (BRUs). Proses remodeling berlangsung lebih cepat pada tulang trabekula daripada tulang kortikal. Pada dewasa muda yang tidak tumbuh lagi jumlah matrik yang hilang seimbang dengan jumlah matrik yang terbentuk. Untuk satu proses remodeling sempurna memerlukan waktu 4 sampai 6 bulan (Prabowo, 1997).

Remodeling tulang terdiri atas suatu urutan kejadian yang kompleks, melibatkan beberapa tipe sel antara lain osteoblas, osteoklas, osteosit, hematopoitik dan stromal sel dari *bone marrow* serta sel endotelial (Gowen, 1994).

2.4.2 Fase Remodeling Tulang

Proses remodeling tulang dapat dibagi dalam beberapa tahap yaitu aktivasi, resorpsi, reversal dan formasi (Vigorita, 1999). Proses yang terjadi pada masing-masing tahap remodeling tulang adalah sebagai berikut:

1. Aktivasi

Tahap ini dimulai dari adanya sinyal yang dapat menyebabkan pengerahan (*recruitment*) prekursor osteoklas pada suatu daerah di tulang. Setelah pengerahan prekursor osteoklas akan terjadi proliferasi dan diferensiasi osteoklas. Osteoklas akan menyatu untuk membentuk suatu sel dengan multi inti yang meresorpsi matrik (Gowen, 1994). Perlekatan pada permukaan tulang merupakan bagian penting proses ini dan *lining cells* harus berkontraksi sebagai jalan masuk osteoklas. Diduga pada bagian tersebut osteoblas mensekresi kolagenase untuk menyingkirkan lapisan tipis matrik yang tidak termineralisasi yang menutupi permukaan tulang (Gowen, 1994; Bostrom, 2000).

2. Resorpsi

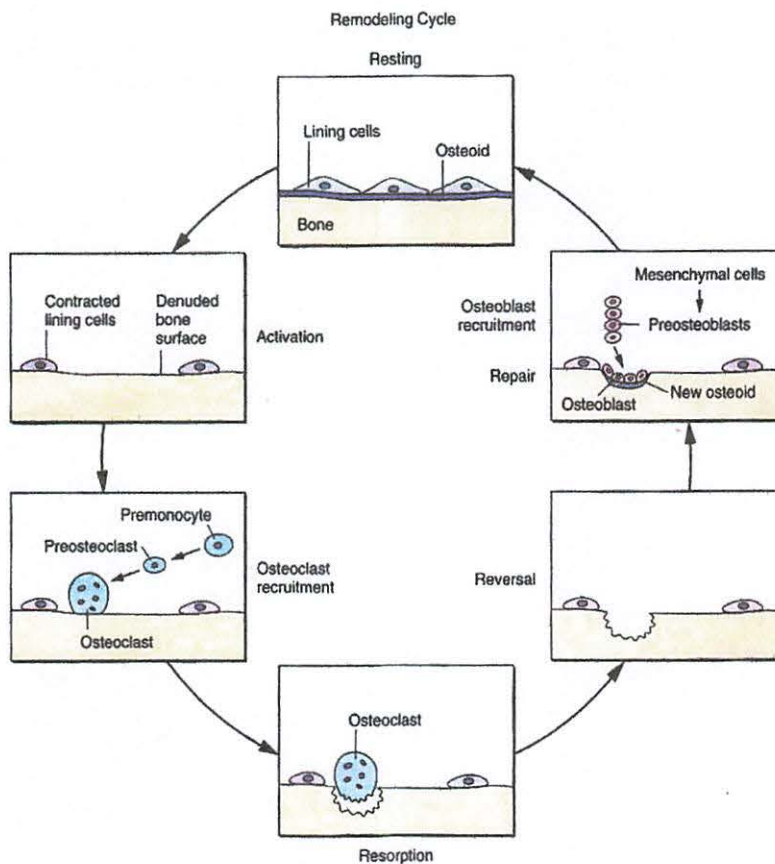
Proses resorpsi terjadi melalui suatu perlekatan yang erat antara matrik dengan osteoklas. Osteoklas akan mensekresi asam dan proteinase yang mampu menghancurkan baik mineral maupun bagian organik matrik tulang (Gowen, 1994). Pada saat resorbasi ini osteoklas akan membentuk cekungan landai yang disebut lakuna Howship (Ganong, 1999). Proses resorpsi pada remodeling tulang terjadi karena kurang lebih selama 2 minggu (Raisz, 1988 *cit* Mahan 1996).

3. Fase *reversal*

Setelah suatu regio tulang diresorpsi, pada permukaan tulang sementara tidak didapatkan adanya sel kecuali beberapa fagosit mononuklear. Fase ini disebut sebagai fase *reversal* dan pada fase ini akan dilepaskan sinyal untuk mengerahkan prekursor osteoblas pada regio yang diresorpsi. Sinyal yang dikeluarkan diduga dapat berasal dari komponen struktural matrik yang terekspos karena aksi osteoklas, glikoprotein dan enzim yang disekresi osteoklas dan juga mungkin *growth factor* (faktor pertumbuhan) yang dilepaskan dari matrik (Gowen, 1994).

4. Formasi

Pada fase ini terjadi proliferasi dan diferensiasi prekursor osteoblas dan matrik tulang yang baru dibentuk, kemudian matrik tulang akan mengalami mineralisasi. Fase formasi berhenti ketika defek yang dibentuk oleh osteoklas telah terisi (Gowen, 1994). Waktu yang diperlukan osteoblas untuk mengisi kavitas yang terjadi karena resorpsi kurang lebih 2 sampai 3 bulan (Raisz, 1998 cit Mahan, 1994).



Gambar 2.4 : Fase Remodeling Tulang (Vigorita, 1999).

2.5 Kalsium

Kalsium merupakan penyusun utama hidroksiapatit. Terdapat 3 bentuk kalsium dalam plasma yaitu bentuk terionisasi (bentuk aktif) paling berperan dalam proses mineralisasi tulang dan gigi sebesar 5,9-6,5 mg/dl, bentuk kompleks sebesar 0,5 mg/dl dan *protein-bound* (terikat protein) sebesar 3,4-4,9 mg/dl (Guyton dan Hall, 1996; Tjokprawiro, 2000).

Terdapat hubungan erat antara metabolisme tulang dan homeostasis kalsium yang dipertahankan melalui suatu mekanisme kompleks untuk mengatur keseimbangan kalsium tubuh. Pengendalian homeostasis kalsium terutama ditekankan terhadap konsentrasi kalsium ekstraseluler yang didapat dengan cara menyeimbangkan pemasukan dan ekskresi. Tiga organ utama yang berperan terhadap mekanisme regulasi kalsium dalam tubuh adalah saluran pencernaan, skeletal dan ginjal serta melibatkan tiga hormon yaitu paratiroid, kalsitonin dan 1,25-dihidroksivitamin D₃ (Berne dan Levy 1993; Mahan, 1996; Ganong, 1999).

2.5.1 Mekanisme Absorpsi Kalsium

Absorpsi kalsium terjadi hanya sekitar 10% dan sisanya dikeluarkan bersama feses. Keseimbangan kalsium darah pada pemasukan 800 mg/hari dan ekskresi urin 200 mg/hari adalah:

- a. Masuk ke darah \pm 8800 mg, berasal dari 500 mg dari usus, 500 mg dari resorpsi tulang oleh osteoklas dan 7800 mg reabsorpsi dari tubuli.
- b. Keluar dari darah \pm 8800 mg, berasal dari 300 mg ke usus, 500 mg untuk pembentukan tulang oleh osteoblas dari 8000 mg ke ginjal melalui glomeruli (Kaplan, 1987 *cit* Tjokropawiro, 2000).

Absorpsi kalsium dalam tubuh dapat terjadi melalui proses jenuh (*saturable*) dan tidak jenuh (*unsaturable*):

1. Proses jenuh (*saturable*)

Proses ini melibatkan pergerakan kalsium transeluler yang sebagian besar terjadi pada duodenum dan jejunum bagian atas. Terdiri atas tiga tahap yaitu masuknya kalsium ke dalam sel melalui membran *brush border* epitel sel

intestin, pergerakan interseluler ke arah membran basolateral secara difusi yang memungkinkan interaksi kalsium dengan molekul protein pengikat kalsium dan keluarnya kalsium dari membran basolateral sel usus ke cairan ekstraselular (Bromer, 1987).

2. Proses tidak jenuh (*unsaturable*)

Proses absorpsi kalsium tidak jenuh dapat terjadi pada semua daerah di usus. Pada duodenum terjadi proses jenuh dan proses tidak jenuh, sedangkan pada ileum tidak terjadi proses jenuh karena tidak dijumpai adanya *Calcium Binding Protein* (CaBP) (Pansu, 1983). Pada proses tidak jenuh kalsium ditransfer melalui jalur paraselular, yaitu pada daerah *tight and gap function* intestin (Pansu, 1983; Bromer, 1987). Transpor melalui jalur ini meningkat bila konsumsi kalsium ditingkatkan atau pada keadaan defisiensi vitamin D (Pansu, 1983).

2.5.2 Kebutuhan Kalsium

Puncak massa tulang dicapai sekitar usia 25 sampai 35 tahun. Disekitar usia 20 tahun tulang panjang akan berhenti tumbuh tetapi masih terjadi akumulasi massa tulang selama beberapa tahun kemudian (Mahan, 1996). Walaupun puncak massa tulang ditentukan oleh beberapa faktor tapi pemasukan kalsium sejak lahir hingga dewasa memberi kontribusi utama. Besarnya kalsium oleh Heaney, 1993 *cit* Mahan, 1996 disarankan antara 1000 sampai 1500 mg setiap hari.

Rekomendasi lain tentang besar konsumsi antara lain adalah pada usia 12 sampai 18 tahun sebesar 1500 mg/hari, usia 18 sampai 40 tahun sebesar 1000-

1200 mg/hari untuk konsumsi pada 5 tahun setelah masa menopause (Heany, 1989 *cit* Mahan, 1996).

Pemberian kalsium sebagai terapi pada osteoporosis yang direkomendasikan oleh NIH Consensus adalah 1000 mg/hari untuk masa premenopausal dan bagi wanita menopause hingga usia 65 tahun yang mendapat terapi pengganti hormon (*Hormone Replacement Therapy*) dan dosis kalsium 1500 mg/hari untuk wanita menopause tanpa terapi pengganti hormon (Mahan, 1996; Kleerekoper, 1999).



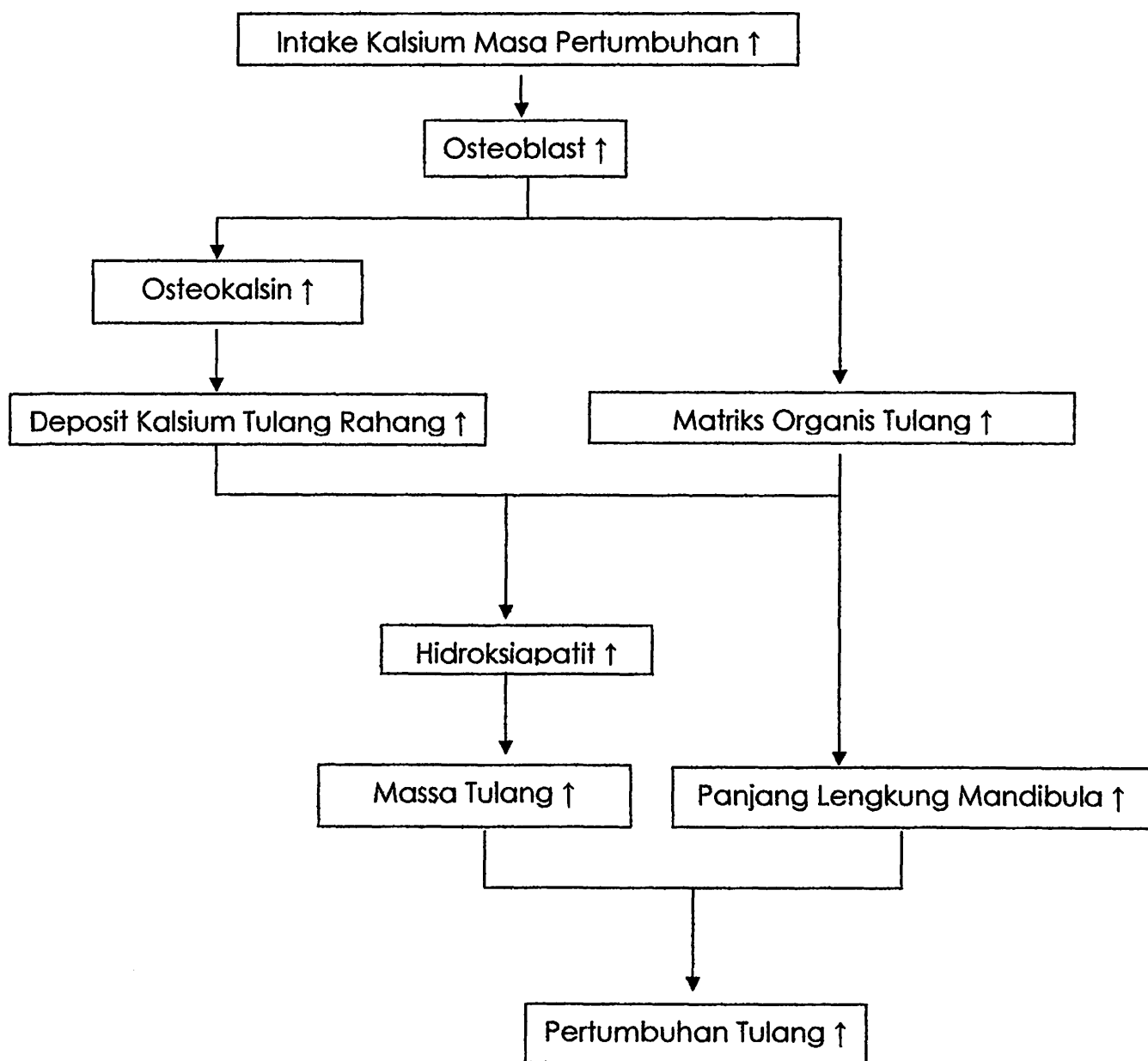
BAB 3

**KERANGKA KONSEPTUAL
DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



3.2 Keterangan Kerangka Konseptual

Pemberian tambahan kalsium pada masa pertumbuhan meningkatkan proliferasi osteoblas.

Proliferasi osteoblas menyebabkan:

1. Peningkatan osteokalsin yang merupakan protein non kolagen kalsium sehingga deposit kalsium tulang meningkat.
2. Meningkatkan matriks organis tulang

Peningkatan bahan organis dan anorganis tulang menyebabkan deposisi matriks tulang meningkat sehingga pembentukan kristal hidroksiapatit meningkat. Peningkatan kristal hidroksiapatit menyebabkan massa tulang meningkat. Peningkatan matriks organis tulang menyebabkan pertambahan pertumbuhan lengkung mandibula.

Variabel massa dan panjang lengkung mandibula digunakan sebagai parameter pertumbuhan tulang.

3.3 Hipotesis

Terdapat efek pemberian tambahan kalsium terhadap pertumbuhan mandibula tikus.



BAB 4

METODE PENELITIAN

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan rancangan penelitian *The Posttest Control Group Design*.

4.2 Populasi, Sampel dan Besar sampel

Populasi sampel penelitian adalah tikus putih yang diambil secara random dan memenuhi persyaratan :

1. *Rattus norvegicus strain Wistar*
2. Umur 1,5 bulan
3. Jenis kelamin jantan
4. Berat badan sekitar 150-175 gram
5. Sehat, ditandai dengan gerakan yang aktif

Besar sampel hewan coba didapat berdasarkan rumus : (Lemeshow, 1990)

$$N = \frac{2 \delta^2 (z^{1/2\alpha} + z\beta)^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Keterangan :

N = jumlah sampel

δ = Standard Deviasi

$z^{1/2\alpha}$ = harga standard normal pada $\alpha = 0,05$

$z\beta$ = power test

$z\beta$ = power test

$\mu_1 - \mu_2$ = beda rata-rata masing-masing kelompok

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel bebas

Pemberian tambahan kalsium dengan dosis 27 mg/ 200 gr BB tikus/ hari.

4.3.2 Variabel tergantung

Pertumbuhan mandibula yang terdiri dari panjang lengkung mandibula dan massa mandibula.

4.3.3 Variabel kendali

1. Jenis hewan coba
2. Jenis kelamin hewan coba
3. Umur hewan coba
4. Kesehatan fisik hewan coba
5. Pemeliharaan dan perawatan hewan coba
6. Cara pemberian kalsium laktat

4.4 Definisi operasional

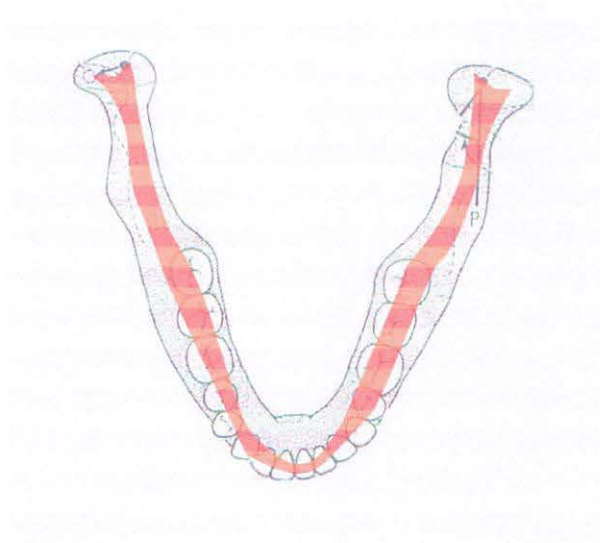
4.4.1 Pemberian tambahan kalsium

Pemberian tambahan kalsium adalah pemberian kalsium laktat (Kalk) produksi Kimia Farma dengan dosis 27 mg/ 200 gr BB tikus/ hari kepada hewan coba kelompok 1 per oral selama 1 bulan.

4.4.2 Pertumbuhan mandibula

Pertumbuhan mandibula adalah pertumbuhan yang diukur dari panjang lengkung mandibula dan massa mandibula.

4.4.2.1 Panjang lengkung mandibula yang diukur dari lengkung mandibula tikus dengan menggunakan kawat dari ujung mandibula hingga ujung antagonisnya



Gambar 4.1 : Cara pengukuran panjang lengkung mandibula

4.4.2.2 Massa tulang mandibula yang telah dipisahkan dari tubuh tikus diukur dengan menggunakan timbangan digital (gram)

4.5 Bahan dan Instrumen Penelitian

4.5.1 Bahan penelitian

Hewan coba adalah *Rattus norvegicus* strain Wistar, jenis kelamin jantan, umur 1,5 bulan dalam kondisi sehat.

4.5.2 Bahan perlakuan

1. Preparat tablet Kalk, 500 mg, dengan kandungan kalsium laktat, produksi Kimia Farma.
2. *Ether Anastheticus* untuk pembiusan
3. Kapas atau tissue
4. Pakan tikus
5. Aquades untuk minum tikus

4.5.3 Alat dan instrument penelitian

1. Kandang ukuran 30 x 40 x 15 cm dan tutupnya yang berupa jaring-jaring kawat.
2. Botol minum untuk tikus
3. Tempat makanan
4. Stoples untuk pembiusan
5. *Sputit* dan *syringe* 3 cc untuk memasukkan larutan kalsium
6. *Nasal sonde*
7. Gunting dan pisau bedah
8. Pinset anatomis
9. Timbangan binatang
10. Kawat ukur
11. Timbangan digital

4.6 Cara Kerja

1. Pemeliharaan hewan coba

- a. Setiap tikus diletakkan pada kandang berupa bak plastik ukuran 40 x 30 x 15 cm diberi tutup berupa jaring-jaring kawat
- b. Diberikan pakan dan minum aquades yang diganti setiap hari.
- c. Aklimatisasi hewan coba selama tujuh hari dalam kondisi laboratorium untuk mendapatkan kesehatan umum yang baik dan dapat menyesuaikan dengan kondisi lingkungan baru.

2. Pembagian kelompok hewan coba

Dilakukan randomisasi untuk membagi tikus menjadi 2 kelompok yaitu:

Kelompok 1 = tikus mendapat perlakuan tambahan kalsium dosis 27 mg/ 3 ml aquades/ 200 gr BB tikus/hari dengan menggunakan nasal sonde.

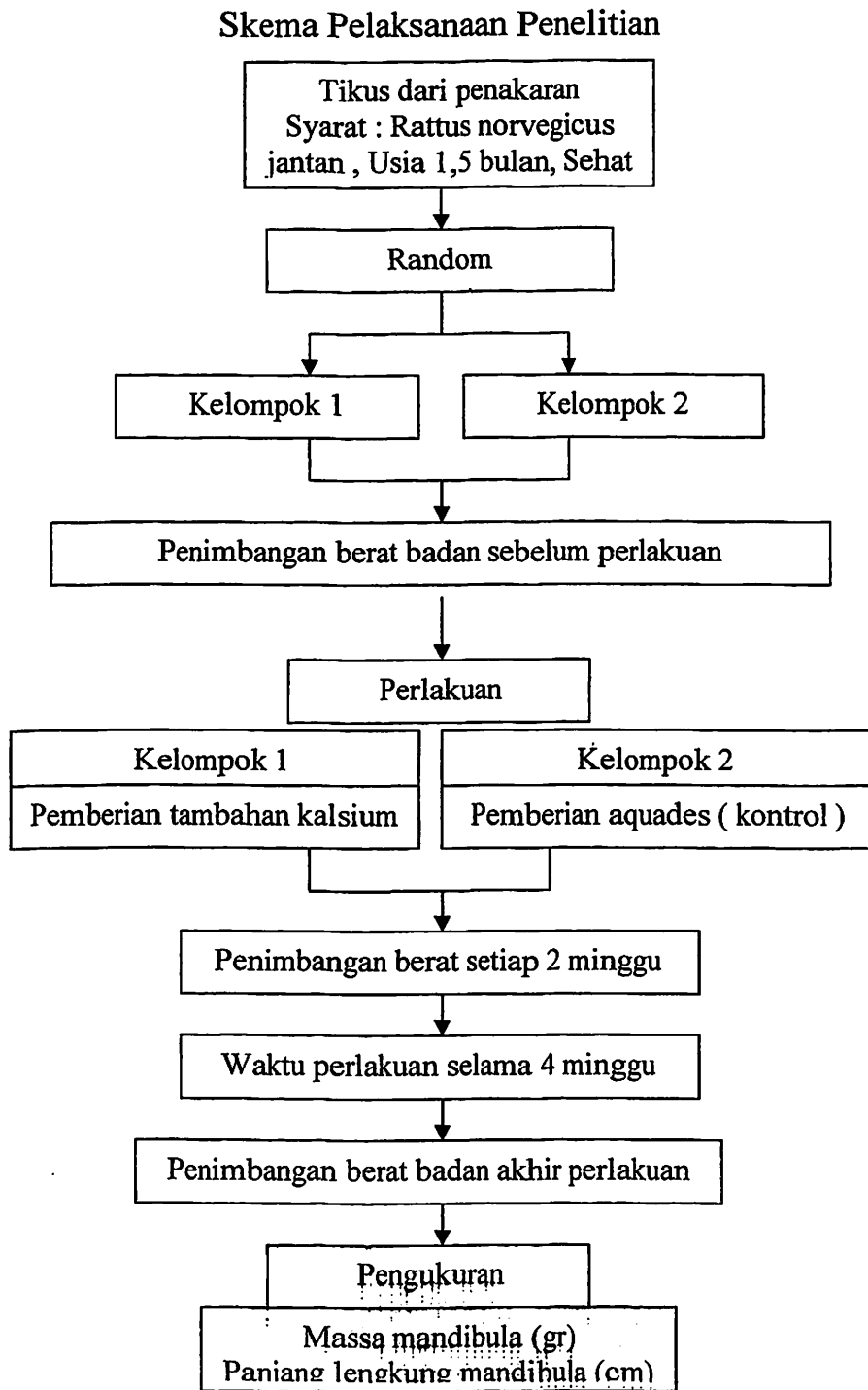
Kelompok 2 = tikus sebagai kontrol, mendapat aquades (plasebo), peroral/sonde, 3 ml/200 gr BB tikus/hari dengan menggunakan nasal sonde.

- ### 3. Pemberian tambahan kalsium, peroral/sonde, dosis 27 mg/ 3 ml aquades/ 200 gr BB tikus/hari pada hewan coba kelompok kalsium dan pemberian aquades (plasebo), peroral/sonde, 3 ml/200 gr BB tikus/hari, selama 2 bulan pada hewan kontrol. Perlakuan dilakukan setiap hari pada jam yang sama selama 2 bulan. Perhitungan dosis berdasarkan pada hasil Konversi Perhitungan Dosis untuk Berbagai Jenis Hewan dan Manusia dari Laurence dan Bacharach (1964).

4.7 Analisis data

Analisis deskriptif, uji normalitas (kelompok kalsium dan kontrol posttest), uji univariat (Anova).

4.8 Skema Pelaksanaan Penelitian





BAB 5

HASIL PENELITIAN

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Data Penelitian

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan tentang efek pemberian tambahan kalsium terhadap pertumbuhan mandibula tikus putih jantan, diperoleh nilai rata-rata dan simpangan baku dari panjang lengkung mandibula dan massa mandibula dari masing-masing kelompok seperti yang tercantum dalam tabel 5.1 dan 5.2.

Tabel 5.1 Nilai rata-rata dan simpangan baku panjang lengkung mandibula

Kelompok	n	Rerata (cm)	Standar Deviasi
Perlakuan	10	2,710	0,144
Kontrol	10	2,540	0,117

Tabel 5.2 Nilai rata-rata dan simpangan baku massa mandibula

Kelompok	n	Rerata (gram)	Standar Deviasi
Perlakuan	10	0,652	0,020
Kontrol	10	0,603	0,027

Sebelum dilakukan uji dan analisis antar kelompok penelitian, pada tabel 2 dilakukan uji normalitas pada masing-masing kelompok dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*, hasilnya seluruh kelompok penelitian mempunyai nilai lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$) yang berarti data pada kelompok penelitian tersebut berdistribusi normal, kemudian dilanjutkan dengan uji Independent T-test.

Tabel 5.3 Nilai signifikansi hasil uji normalitas *Kolmogorov Smirnov* pada kelompok penelitian

Kelompok	Variabel	
	Panjang lengkung (cm)	Massa mandibula (gram)
Perlakuan	0,431	0,962
Kontrol	0,347	0,886

Uji beda terhadap panjang lengkung menunjukkan perbedaan panjang lengkung mandibula antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($p = 0,01$). Variabel massa mandibula antara kelompok perlakuan dan kontrol juga menunjukkan beda bermakna ($p=0,00$).

5.2 Analisis dan Hasil Penelitian

Dari penelitian yang telah dilakukan mengenai efek pemberian tambahan kalsium terhadap pertumbuhan mandibula tikus putih jantan didapatkan bahwa rata-rata kelompok yang mendapatkan tambahan kalsium memiliki panjang lengkung 2,71 cm, lebih banyak daripada kelompok kontrol yang memiliki rata-rata panjang lengkung 2,54

cm. Sementara itu rata-rata dari massa kelompok yang mendapat tambahan kalsium didapatkan hasil sebesar 0,652 gram, lebih besar daripada kelompok yang tidak mendapatkan tambahan kalsium yaitu sebesar 0,603 gram.



BAB 6

PEMBAHASAN

BAB 6

PEMBAHASAN

Salah satu cara untuk mengukur efek pemberian tambahan kalsium terhadap pertumbuhan mandibula dapat dilakukan dengan cara mengukur panjang lengkung mandibula dan massa tulang mandibula. Dari penelitian yang telah dilakukan mengenai efek pemberian tambahan kalsium dengan dosis 27 mg/ 200 gr BB tikus/ hari terhadap pertumbuhan mandibula tikus putih jantan, didapatkan bahwa terdapat perbedaan panjang lengkung mandibula dan massa tikus yang diberi tambahan kalsium lebih besar dibanding kelompok yang tidak diberi kalsium ($p < 0,00$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian tambahan kalsium memberikan efek pertambahan pertumbuhan mandibula.

Kalsium merupakan penyusun terbesar mineral tulang. Selain matrik organik tulang besarnya kandungan mineral tulang terutama kalsium turut menentukan kepadatan tulang. Manfaat pemberian tambahan kalsium pada masa pertumbuhan untuk merangsang pertumbuhan tulang sampai saat ini masih belum jelas (McCormick, 2002). Selama masa pertumbuhan terjadi aktivitas pembentukan tulang yang besar oleh karena itu pada periode antara permulaan masa pertumbuhan (fase awal pertumbuhan) sampai dengan masa maturitas skeletal pola makan atau diet, pemasukan kalsium, aktivitas fisik, keadaan hormonal dan faktor genetik menentukan kandungan mineral tulang (Bostrom, 2000; Compston, 2001).

Penelitian ini mendapatkan bahwa pemberian tambahan kalsium pada subjek di masa pertumbuhan menyebabkan peningkatan panjang lengkung dan massa mandibula. Pada kelompok tambahan kalsium terjadi peningkatan pertumbuhan dibandingkan

kelompok kontrol. Hasil penelitian ini dapat dijelaskan berdasarkan mekanisme pembentukan tulang seagai berikut : proses pembentukan tulang terutama melibatkan osteoblas sebagai sel utama penghasil matrik tulang (Bostrom, 2000; Manolagas, 2000). Osteoblas juga mengatur konsentrasi ion kalsium pada matrik melalui pelepasan kalsium intraseluler (Bostrom, 2000). Perkembangan osteoblas dikontrol antara lain oleh faktor pertumbuhan, sitokin, hormon dan sinyal mekanik (Manolagas, 2000). Peningkatan kalsium ekstraseluler lewat mekanisme ikatan reseptor kalsium pada osteoblas dapat berfungsi sebagai sinyal untuk mobilisasi dan proliferasi osteoblas (Stephen, 1997; Huang, 2001). Peningkatan kalsium ekstraseluler antara lain dapat berasal dari terlepasnya kalsium hidroksiapatit karena degradasi matrik saat resorpsi pada proses remodeling (Huang, 2001). Pemberian tambahan kalsium dapat pula meningkatkan konsentrasi kalsium ekstraseluler sehingga dapat pula menyebabkan proliferasi osteoblas seperti pada mekanisme signaling kalsium diatas. Proliferasi osteoblas menyebabkan peningkatan sintesa matrik tulang sehingga massa tulang bertambah.

Untuk memelihara serta menjaga stabilitas tulang alveolar dan mengurangi risiko resorpsi, perlu ditingkatkan kualitas tulang dengan mempertahankan kadar mineral tulang. Kalsium dan vitamin D3 berperan penting dalam pembentukan dan kepadatan tulang alveolar.. Kalsium berperan dalam proses kalsifikasi yang merupakan proses mengerasnya jaringan organik karena pengendapan mineral pada jaringan osteoid. Proses pembentukan ini melibatkan peran osteosit dalam memelihara serta menjaga stabilitas tulang alveolar (Saifuddin, 2009)

Aktivitas atau gerakan tulang ada kaitannya dengan kandungan kalsium tulang alveolar. Hasil penelitian Sulaiman (1999) menyatakan bahwa lama suplementasi dan

frekuensi serta aktivitas tulang/gerakan tulang, akan mempengaruhi kecepatan pengendapan kalsium dalam proses kalsifikasi sampai meningkatnya massa tulang. Pada penelitian hewan coba, persentase kandungan kalsium tulang alveolar dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti yang disebutkan, yaitu pola makan, keadaan hormonal, genetik, dan aktivitas gerakan tulang. Faktor-faktor tersebut akan menentukan besarnya kadar kalsium dalam proses kalsifikasi tulang, dan kadar kalsium tulang alveolar dapat menunjukkan banyaknya kalsifikasi.

Hasil penelitian ini sesuai dengan temuan yang menyatakan bahwa pada masa pertumbuhan tulang alveolar, secara fisiologis maka unsur-unsur tulang secara dinamis mengikat setiap perubahan penambahan kalsium yang kemudian dapat disimpan di matriks tulang alveolar yang berbeda beratnya. Pada penelitian lain ditunjukkan bahwa suplementasi kalsium berbagai ukuran akan mengakibatkan perbedaan kandungan mineral kalsium pada matriks yang ditunjukkan dengan perbedaan berat tulang alveolar (Vigorita, 1999). Temuan penelitian lain menyatakan bahwa bermacam penambahan kalsium membentuk berbagai hidroksiapatit yang akan mengakibatkan perbedaan berat tulang alveolar (Huang, 2001).

Disproporsi ukuran gigi dan ukuran rahang dapat mengakibatkan maloklusi berupa gigi berdesakan atau maloklusi berupa diastema multipel meskipun yang terakhir ini jarang dijumpai. Menurut Mossey (1999) berbagai komponen ikut menentukan terjadinya oklusi normal ialah: ukuran maksila dan mandibula termasuk ramus dan korpus (Pambudi, 2009).

Penelitian tentang manfaat pemberian kalsium terhadap panjang femur *Rattus norvegicus* jantan pada masa pertumbuhan menunjukkan adanya pengaruh pemberian

kalsium laktat terhadap pertumbuhan panjang tulang femur dibandingkan kelompok kontrol (Yuliati, 2002). Hasil yang didapatkan oleh peneliti juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada kelompok perlakuan pemberian kalsium di masa pertumbuhan terhadap pertambahan panjang lengkung mandibula dibandingkan kelompok kontrol. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian tambahan kalsium pada usia pertumbuhan tidak saja berpengaruh terhadap pertumbuhan tulang panjang tetapi juga meningkatkan panjang lengkung mandibula.

Pada hasil penelitian menunjukkan adanya penambahan yang signifikan pada panjang lengkung dan massa mandibula pada tikus, hal ini membuktikan bahwa pemberian tambahan kalsium pada masa pertumbuhan bermanfaat untuk pertumbuhan tulang. Peningkatan pertumbuhan tulang akibat pemberian tambahan kalsium kemungkinan terjadi karena adanya mekanisme ikatan kalsium melalui reseptor kalsium pada osteoblas yang menyebabkan proliferasi osteoblas sehingga terjadi peningkatan matrik tulang.



BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa efek pemberian tambahan kalsium terhadap pertumbuhan mandibula tikus, menyebabkan panjang lengkung dan massa mandibula tikus meningkat.

7.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut mengenai efek pemberian tambahan kalsium yang dikombinasikan dengan vitamin D dan fosfor terhadap pertumbuhan mandibula tikus.



DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Ackermann, J.L. dan Proffit W.R., 1975. *Current Orthodontics Concepts and Techniques*. 2nd edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto. pp 1-3.
- Akesson K, Lau KH, Johnston P, Imperio E, Baylink DJ, 1998. *Effects of Short-term Calcium Depletion and Repletion on Biochemical Markers of Bone turnover in Young Adult Women*. J Clin Endocrinol Metab. Jun; 83(6): 1921-1927.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD, 1994. *Molecular Biology of The Cell*. 3rd edition. New York : Garland Publishing, pp 1183 – 1184
- Bostrom MP, 2000. Form and Function of Bone. Orthopaedic Basic Science : Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System, 2nd edition: The American Academy of Orthopaedic Surgeons, pp 324-331, 355.
- Campbell DT, Stanley JC, 1963. *Experimental and Quasi-Experimental Designs For Research*. Chicago: Rand McNally College Publishing Co, p 55.
- Compston JE, 2001. *Sex Steroids and Bone*. Physiological Reviews. Jan; 81(1): 426-427, 431, 435.
- Ganong WF, 2003. *Review of Medical Physiology*. 19th edition. Stamford: Appleton & Lange, pp 365-369, 385.
- Gowen M, 1994. *Cytokines and Cellular Interactions in the Control of Bone Remodelling*. In (Heersche J, Kanis J, eds). Bone and Mineral Research. Amsterdam: Elsevier Science, pp 78-79, 83-88, 96.
- Guyton AC, Hall JE, 1996. *Textbook of Medical Physiology*. 9th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, pp 987-990.
- Huang Z, Cheng SL, Slatopolsky E, 2001. *Sustained activation of the extracellular signal-regulated kinase pathway is required for extracellular calcium stimulation of human osteoblast proliferation*. J.Biol.Chem, 10 (abstract).
- Kleerekoper M, 1999. *Osteoporosis : Protecting Bone Mass with Fundamental and Drug Therapy*. Geriatrics 54 (7): 40.
- Lameshow S, Homer DW, Klar J , 1990. Adequacy of Sample Size in Health Studies, Toronto : World Health Organization pub.John Wiley and Sons, pp 9-11.

- Mader SS, 1998. *Human Biology*. 5th edition. New York: McGraw-Hill, pp 102, 207.
- Mahan LK, Stump SE, 1996. *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. 9th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, pp 568, 573, 576.
- Manolagas SC, 2000. *Birth and Death of Cells: Basic regulatory Mechanism and Implications for the Patogenesis and treatment of Osteoporosis*. *Endocrine Reviews* 21(2); 118, 121, 123, 127.
- National Dairy Council, 2001. *Calcium Counseling Resource : Major Functions of Calcium In The Body*. On line di <http://www.nationaldairyCouncil.Org/site>. Tanggal akses 4 April 2002.
- O'Brien KO, 1998. *Combined Calcium and Vitamin D Supplementation Reduces Bone Loss and Fracture Incidence in Older Men and Women*. *Nutrition Reviews* 56(5): 148-150.
- Pambudi, 2009. *Ortodonti Dasar*. Surabaya, Airlangga University Press, Hlm 46-47.
- Prabowo PR, 1997. *Osteoporosis-postmenopausa*. *Majalah Obstetri Ginekologi*, Vol 6 (2): 2-6.
- Resnick D, 1995. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Company, pp 624-631, 633-634, 644-645.
- Sankaran B, 2000. *Osteoporosis : Clinical, Radiological, Histological, Assessment and an Experimental Study*, Mumbai: Novelty Printers, pp 176-179, 198-200.
- Sari GM, 2001. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Kedelai (Glycine Max) dibanding Estrogen Konjugasi Terhadap Kepadatan Tulang Tikus Putih (Rattus norvegicus)*. Tesis, Program Pascasarjana, Universitas Airlangga, Surabaya, hlm 6-7, 13-18, 69.
- Saifuddin AL, 2009. *Pengaruh Kalsium dan Vitamin D₃ Terhadap Stabilitas Tulang Alveolar – Studi Pada Tikus Jantan Putih (Rattus norvegicus)*. *Media Medica Indonesiana*, Volume 42, Nomor 5, Tahun 2009.
- Sulaiman S, Nelson M. Effect of Calcium Intake and Physical on Bonemass and Turnover in Healthy, White, Postmenopausal Woman. *Am J Clin Nutr*. 1999;66:937-43.
- Tjokroprawiro A, 2000. *Introduction with Osteoporosis*. Naskah Symposium Update on Osteoporosis, Graha BIK-IPTEKDOK FK Unair, Surabaya, hlm 5-6, 8, 18, 26.

White, T.C., Gardiner, J.H., Leighton, B.C., 1976. *Orthodontics for Dental Student*. 3rd edition. The Macmillan Press Co, 58-60.

Vigorita VJ, Ghelman B, 1999. *Orthopaedic Pathology*. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins, pp 1-19, 23, 29.

Yuliati, 2002. *Pengaruh Pemberian Tambahan Kalsium dan Estrogen Terhadap Pertumbuhan Tulang Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus strain Wistar)*. Tesis, Program Pascasarjana, Universitas Airlangga, Surabaya, hlm 13-18, 21, 23, 28-29, 90-92, 116.



LAMPIRAN



**KOMISI KELAIKAN ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KKEPK)
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")**

Nomor : 126/KKEPK.FKG/XII/2010


Komisi Kelaikan Etik Penelitian Kesehatan (KKEPK) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, telah mengkaji secara seksama rancangan penelitian yang diusulkan, maka dengan ini menyatakan bahwa penelitian berjudul :

**" EFEK PEMBERIAN TAMBAHAN KALSIMUM
TERHADAP PERTUMBUHAN MANDIBULA TIKUS PUTIH JANTAN
(Rattus norvegicus strain wistar) "**

Peneliti Utama : **Richard Fitzgerald Harsono.**
Unit / Lembaga/ Tempat Penelitian : - Departemen Biokimia F.Kedokteran Unair.

DINYATAKAN LAIK ETIK

Surabaya, 20 Desember 2010

Ketua,

D. ISTIATI, drg, SU

TABEL BERAT BADAN TIKUS

KELOMPOK PERLAKUAN	HARI 1	HARI 15	HARI 3	CATATAN :
1 Tikus I	90	140	150	*Massa tikus dalam satuan gram
2 Tikus II	110	155	175	
3 Tikus III	105	145	175	
4 Tikus IV	120	155	160	
5 Tikus V	135	140	160	
6 Tikus VI	120	165	195	
7 Tikus VII	120	130	140	
8 TikusVIII	120	145	170	
9 Tikus IX	110	125	140	
10 Tikus X	95	115	120	

KELOMPOK KONTROL	HARI 1	HARI 15	HARI 30	CATATAN :
1 Tikus I	110	130	135	*Massa tikus dalam satuan gram
2 Tikus II	130	150	160	
3 Tikus III	110	140	160	
4 Tikus IV	105	120	130	
5 Tikus V	110	150	185	
6 Tikus VI	110	130	135	
7 Tikus VII	110	120	140	
8 TikusVIII	105	120	140	
9 Tikus IX	100	125	145	
10 Tikus X	110	165	175	

TABEL HASIL PENELITIAN

KELOMPOK PERLAKUAN	Panjang Lengkung	Massa Rahang
	Rahang (cm)	(gr)
1 Tikus I	2.6	0.69
2 Tikus II	3.0	0.67
3 Tikus III	2.6	0.64
4 Tikus IV	2.9	0.66
5 Tikus V	2.8	0.65
6 Tikus VI	2.6	0.67
7 Tikus VII	2.7	0.63
8 TikusVIII	2.6	0.63
9 Tikus IX	2.7	0.63
10 Tikus X	2.6	0.65

KELOMPOK KONTROL	Panjang Lengkung	Massa Rahang
	Rahang (cm)	(gr)
1 Tikus I	2.6	0.58
2 Tikus II	2.6	0.64
3 Tikus III	2.7	0.61
4 Tikus IV	2.5	0.56
5 Tikus V	2.4	0.64
6 Tikus VI	2.6	0.62
7 Tikus VII	2.5	0.58
8 TikusVIII	2.6	0.59
9 Tikus IX	2.6	0.59
10 Tikus X	2.3	0.62

T-Test**Group Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Panjang Lengkung Rahang Kontrol	10	2.54000	0.1173379	0.037118
Pemberian kalsium	10	2.71000	0.144914	0.045826

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
Panjang Lengkung Rahang	Equal Variances Assumed	0.443	0.514
	Equal Variances Not Assumed		

INDEPENDENT SAMPLES TEST

		t-test for Equality of Means						
		t	df	sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
Panjang Lengkung Rahang	Equal Variances Assumed	-2.883	18	0.010	-0.17000	0.058973	-0.293897	-0.046103
	Equal Variances Not Assumed	-2.883	17.256	0.010	-0.17000	0.058973	-0.294281	-0.045719

T-Test

Group Statistics

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Massa Rahang	Kontrol	10	0.60300	0.027101	0.008570
	Pemberian kalsium	10	0.65200	0.020440	0.006464

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
Massa Rahang	Equal Variances Assumed	1.640	0.217
	Equal Variances Not Assumed		

INDEPENDENT SAMPLES TEST

		t-test for Equality of Means						
		t	df	sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
Massa Rahang	Equal Variances Assumed	-4.565	18	0.000	-0.04900	0.010734	-0.071552	-0.026448
	Equal Variances Not Assumed	-4.565	16.736	0.000	-0.04900	0.010734	-0.071674	-0.026326

Npar Tests
One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

KELOMPOK KONTROL		Panjang lengkung Rahang	Massa Rahang
N		10	10
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	2.7100	0.6520
	Std.Deviation	0.14491	0.0204
Most Extreme Differences	Absolut	0.2760	0.1590
	Positive	0.2760	0.1590
	Negative	-0.2240	-0.1410
Kolmogorov-Smirnov Z		0.8730	0.5030
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.4310	0.9620

a. Test distribution is Normal

b. Calculated from data

Npar Tests
One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

KELOMPOK KONTROL		Panjang lengkung Rahang	Massa Rahang
N		10	10
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	2.5400	0.6030
	Std.Deviation	0.11738	0.0271
Most Extreme Differences	Absolute	0.2950	0.1840
	Positive	0.2050	0.1840
	Negative	-0.2950	-0.1350
Kolmogorov-Smirnov Z		0.9340	0.5830
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.3470	0.8860

a. Test distribution is Normal

b. Calculated from data

Pemberian Dosis Kalsium

1.1 Pedoman Pemberian Dosis Kalsium

1.1.1 Konversi Perhitungan Dosis Kalsium

Tabel 1. Konversi Perhitungan dosis untuk berbagai jenis hewan dan manusia

	Mencit 20gr	Tikus 200gr	Marmot 400gr	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4kg	Anjing 12kg	Manusia 70 kg
Mencit 20gr	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200gr	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot 400gr	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12kg	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

1.1.2 Hasil Perhitungan Dosis Sebagai Pedoman Dosis Pemberian Kalsium

Konversi Perhitungan dosis kalsium (kalk) untuk hewan coba adalah sebagai berikut :

BB Standar seperti tabel : 70 kg

BB hewan coba tikus pada tabel : 200 gr

Factor konversi sesuai tabel : 0,018

Dosis kalsium (kalk) : 1500 mg/hari

Dosis kalsium (kalk) untuk hewan coba :

$0,018 \times 1500\text{mg/hari} = 27\text{mg}/200\text{gr BB tikus/hari}$

1.2 Pelaksanaan Pemberian Kalsium

Pemberian Kalsium

Preparat : Kalk (kalsium laktat) 500 mg mengandung kalsium 15%

Kandungan kalsium 1 tabl kalk $\rightarrow 500\text{mg} \times 15\% = 75 \text{ mg kalsium}$

1 mg Kalsium dalam 1 tablet Kalk $\rightarrow 500 : 7 = 6,67 \text{ mg}$

Dosis Pemberian :

	BB	Dosis Kalsium/Hari	Tablet Kalk
1	100-114	14,51 mg	96,78 mg
2	115-129	16,54 mg	110,32 mg
3	130-144	18,56 mg	123,80 mg
4	145-159	20,58 mg	137,27 mg
5	160-174	22,61 mg	150,81 mg
6	175-189	24,64 mg	164,35 mg
7	190-204	26,66 mg	177,82 mg

8	205-219	28,69 mg	191,36 mg
9	220-234	30,71 mg	204,84 mg
10	235-249	32,74 mg	218,38 mg
11	250-264	34,76 mg	231,85 mg
12	265-279	36,79 mg	245,39 mg
13	280-294	38,81 mg	258,86 mg
14	295-309	40,84 mg	272,40 mg
15	310-324	42,86 mg	285,89 mg

Cara Pemberian : - Kelompok 1 (Kalsium) : x mg dilarutkan dalam 3 ml