

KE  
KKA  
TKD. 30/11  
Hyd  
e

**TESIS**

**EFEKTIFITAS MEKANIK DAN BIOLOGIS CAMPURAN  
POLYMETHYLMETHACRYLATE (PMMA) DENGAN  
HYDROXYAPATITE (HA) PADA PROSEDUR VERTEBROPLASTY  
PADA TULANG BELAKANG KAMBING**

**PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS**



**Larona Hydravianto**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2008**

**TESIS**

**EFEKTIFITAS MEKANIK DAN BIOLOGIS CAMPURAN  
*POLYMETHYLMETHACRYLATE* (PMMA) DENGAN  
*HYDROXYAPATITE* (HA) PADA PROSEDUR *VERTEBROPLASTY*  
PADA TULANG BELAKANG KAMBING**

**PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS**

**Larona Hydravianto**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2008**

**EFEKTIFITAS MEKANIK DAN BIOLOGIS CAMPURAN  
*POLYMETHYLMETHACRYLATE* (PMMA) DENGAN  
*HYDROXYAPATITE* (HA) PADA PROSEDUR *VERTEBROPLASTY*  
PADA TULANG BELAKANG KAMBING  
PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS**

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Magister  
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Klinik  
pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :

Larona Hydravianto

NIM 090314996M

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2008**

## Lembar Pengesahan

**TESIS INI TELAH DISETUJUI**

Oleh :

**Pembimbing Ketua**



**Prof Retno Handayani, dr, NiS, PhD**  
**NIP 130541984**

**Pembimbing**

**Komang Agung Trianto. S, dr, SpOT**  
**NIP 140221588**



Telah diuji pada  
tanggal 11 November 2008

### **PANITIA PENGUJI TESIS**

Ketua : Prof. Dr. Djoko Roeshadi, dr, SpB, SpOT, FICS

Anggota : 1. Prof. Retno Handajani, dr, MS, PhD  
2. Komang Agung Irianto. S, dr, SpOT  
3. Prof. Dr. Indri Safitri, dr, MS  
4. Dr. Paulus Liben, dr, MS  
5. Muh. Cholil Munif, dr, AIF

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadirat Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga kami dapat menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada Prof Retno Handajani, dr, MS, PhD sebagai pembimbing ketua yang dengan penuh perhatian telah memberikan dorongan dan bimbingan serta dengan ketelitiannya memberikan koreksi, saran, dan wawasan ilmu.

Terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga saya ucapkan kepada Komang Agung I.S, dr, SpOT sebagai pembimbing yang dengan penuh perhatian memberikan dorongan, saran, ide dan wawasan ilmu untuk mengembangkan cakrawala berpikir terhadap fokus kajian tesis ini.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya juga saya sampaikan kepada Prof .Dr. Djoko Roeshadi, dr, SpB, SpOT, sebagai guru dan pendidik yang dengan sabar dan keabapakan selalu memberikan nasihat, dorongan, saran dan motivasi kepada saya sehingga saya terpacu untuk tidak menyerah dan dapat menyelesaikan tesis ini.

Terimakasih juga kami sampaikan kepada Sindrawati, dr, SpPA dari Rumah Sakit Onkologi Surabaya, sebagai pembimbing patologi kami atas masukan, saran dan wawasan ilmu yang sangat berarti untuk evaluasi histologis penelitian ini, sehingga didapatkan hasil yang akurat.

Menyadari bahwa tesis ini tidak mungkin terwujud tanpa bantuan dan peran serta berbagai pihak maka perkenankan penulis dengan setulus hati mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat :

1. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Fasichul Lisan, Apt dan mantan Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Med Puruhito, dr, SpBTKV
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Muhammad Amin dr, SpP (K) dan mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof.Dr. HMS Wiyadi, dr, SpTHT (K)
3. Mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr Muhammad Amin, dr, SpP (K) dan mantan Ass. Dir I Pascasarjana Unair,

Prof. Dr Laba Mahaputra, drh atas kesabaran dan kesempatan perpanjangan waktu yang diberikan kepada kami sehingga kami dapat menyelesaikan pendidikan S2 ini

4. Wa.Dir Bid Akademik Pascasarjana Unair, Prof. Dr. Eddy Rahardjo, dr, SpAnK. IC atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk melaksanakan ujian tesis.
5. Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar, Prof Retno Handajani, dr, MS, PhD yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk menempuh dan menyelesaikan studi di Program Pascasarjana ini.
6. Direktur Pendidikan Rektorat Unair, Dr. Ni Nyoman Tri P, dra, M.Si atas bantuan yang diberikan.
7. Moh Cholil Munif, dr, AIF atas bimbingan dan saran dalam pengolahan data penelitian ini.
8. Para penguji tesis ini atas penilaian dan masukan yang diberikan kepada kami
9. Kepala Rumah Sakit Hewan Pendidikan FKH UNAIR, Dr. Bambang Sektiari L, drh, DEA atas ijin dan kesempatan yang diberikan untuk menggunakan fasilitas laboratorium dan kamar bedah RS Hewan FKH.
10. Seluruh senior dan staf pengajar di bagian Orthopaedi dan Traumatologi atas ilmu dan didikan yang diberikan kepada kami.
11. Staf Rumah Sakit Hewan Pendidikan FKH UNAIR, khususnya Ira Sari Y. MP, drh atas bantuan yang diberikan selama pengerjaan penelitian.
12. Pimpinan dan staf Rumah Sakit Onkologi Surabaya, khususnya Sdri. Wilan dan Bp. Eko atas bantuannya dalam pembuatan preparat histologi.
13. Rekan-Rekan PPDS I Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Unair, khususnya dr.Safrizal Rahman, dr. Maksum Pandelima, dr. Ketut Artha, dr. Dwi Purnomo, dr. T.Arief Dian, dan dr. Gede atas bantuan yang diberikan, khususnya pada saat pembedahan hewan coba dan pengumpulan bahan.
14. Para sekretaris dan karyawan di bagian Orthopaedi dan Traumatologi atas kerjasama dan bantuannya.
15. Istriku, Shinta Arta Wiguna, dr dan anakku, Muh. Arshad Fahreza yang dengan penuh kesabaran, kesetiaan, cinta, dan doa selalu senantiasa memberi dukungan demi keberhasilan pendidikan penulis.

16. Kedua orang tua kami atas dukungan moril maupun materiil yang tak terhingga serta doa dan restunya yang tak pernah berhenti.

17. Kakak dan adikku atas dukungan moril dan materiil yang diberikan

18. Semua pihak yang turut membantu dan mendukung selama pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu.

Akhirnya dengan segenap kerendahan hati penulis sebagai manusia biasa mohon maaf atas segala kekurangan.

Surabaya, 10 November 2008

Penulis



## RINGKASAN

EFEKTIFITAS MEKANIK DAN BIOLOGIS CAMPURAN  
*POLYMETHYLMETHACRYLATE* (PMMA) DENGAN *HYDROXYAPATITE* (HA)  
PADA PROSEDUR *VERTEBROPLASTY* PADA TULANG BELAKANG  
KAMBING

## PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS

Larona Hydravianto

*Vertebroplasty* adalah prosedur atau teknik operasi yang digunakan untuk memasukkan biomaterial melalui sebuah jarum pada *corpus* vertebra yang kolaps akibat fraktur maupun kondisi patologis yang lain. Biomaterial yang biasa digunakan selama ini adalah *polymethylmethacrylate* (PMMA). Terlepas dari kelebihan pada kekuatan mekanik (khususnya *compressive strength*), PMMA juga mempunyai banyak kelemahan, antara lain: tidak *bioactive*, tidak dapat berikatan/menyatu dengan tulang *host*, tidak bisa melakukan *remodeling*, tidak dapat dilewati *growth factor* dan *chemotherapeutic agents*, tidak osteokonduktif, tidak biokompatibel, tidak mampu menstimulasi material biologis yang dibutuhkan untuk *bone formation*, tidak *biodegradable*, *monomer* yang dirilisnya saat pembedahan berlangsung dapat menyebabkan hipotensi berat, serta *exothermic reaction*-nya dapat menyebabkan *bone necrosis* sehingga dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan osteolisis

*Hydroxyapatite* (HA) adalah material *bioactive*, biokompatibel dengan sifat osteokonduktif, dimana ia mampu dilewati faktor osteoinduktif dan sel osteogenik serta dapat berikatan langsung dengan tulang. Akibat porositasnya yang tinggi menyebabkan HA tidak mempunyai kekuatan yang baik dalam menahan beban mekanik (*mechanical load*), tapi ia mampu berfungsi sebagai *bone scaffold* yang sangat baik.

Pada penelitian ini dilakukan pencampuran antara biomaterial PMMA yang mempunyai kekuatan kompresi (*compressive strength*) lebih baik dengan biomaterial HA yang mempunyai kemampuan osteogenesis lebih baik.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan hewan coba kambing lokal. Rancangan penelitian yang digunakan adalah prospektif

dengan *Post Test Only Control Group Design*. 32 segmen vertebra dibagi dalam 4 kelompok perlakuan, dimana tiap ekor kambing mewakili satu kelompok perlakuan. Untuk satu kambing digunakan 8 segmen vertebra-nya sebagai sampel penelitian. Masing-masing kelompok menggunakan perbandingan jumlah antara PMMA dan HA 1:1, 1:2, dan 1:3. Pada kelompok kontrol hanya diberikan material PMMA tanpa HA.

Setelah dilakukan prosedur *Vertebroplasty*, hewan coba akan dipelihara dan dikorbankan pada akhir minggu ketiga untuk dilakukan evaluasi terhadap segmen vertebra yang telah diberi perlakuan. Evaluasi yang dilakukan meliputi penilaian kekuatan mekanik segmen vertebra dan menilai kualitas kalus yang terbentuk secara mikroskopis pada pemeriksaan histologis.

Data yang terkumpul kemudian dikelompokkan dan dianalisis secara statistik. Analisis data kualitatif dilakukan dengan Tes *Kruskal-Wallis*, serta tes *Mann-Whitney* untuk membandingkan antar 2 kelompok perlakuan, sehingga dapat diketahui kelompok mana yang terbaik dari 4 kelompok tersebut. Sedangkan data kuantitatif dianalisis dengan Uji *One-Way Anova* untuk membandingkan kekuatan mekanik antar seluruh kelompok perlakuan dan Uji *Two-Way Anova* untuk membandingkan data antar kambing perlakuan dan antar level segmen vertebra.

Dari data kualitas kalus yang terbentuk pada kelompok murni PMMA didapatkan *mean* sebesar 8,00, pada kelompok PMMA : HA = 1 : 1 didapatkan *mean* sebesar 12,31, pada kelompok PMMA : HA = 1 : 2 didapatkan *mean* sebesar 27,31, serta pada kelompok PMMA : HA = 1 : 3 didapatkan *mean* sebesar 18,38. Dari data kekuatan mekanik pada kelompok murni PMMA didapatkan *mean* sebesar 1450 N, pada kelompok PMMA : HA = 1 : 1 didapatkan *mean* sebesar 1560 N, pada kelompok PMMA : HA = 1 : 2 didapatkan *mean* sebesar 1840 N, serta pada kelompok PMMA : HA = 1 : 3 didapatkan *mean* sebesar 1750 N.

Pada perhitungan statistik terhadap kualitas kalus yang terbentuk dan kekuatan mekanik segmen vertebra, didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ), dimana kelompok campuran PMMA dan HA menunjukkan kualitas kalus dan kekuatan mekanik yang lebih baik dibanding kelompok yang murni PMMA saja. Dari uji *Least Significant Difference (LSD)* diketahui bahwa kelompok dengan perbandingan PMMA : HA = 1 : 2 menunjukkan hasil yang terbaik dibanding 3 kelompok yang lain pada kedua indikator. Selain itu juga diketahui bahwa segmen vertebra L6 mempunyai kekuatan mekanik (*compresssive strength*) tertinggi dibanding segmen yang lain untuk semua kelompok perlakuan.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pencampuran *Polymethylmethacrylate* (PMMA) dengan *Hydroxyapatite* (HA) dapat meningkatkan kualitas kalus yang terbentuk dan meningkatkan kekuatan mekanik tulang vertebra, serta campuran PMMA dan HA dengan komposisi 1 : 2 terbukti paling optimal pada prosedur *Vertebroplasty*.



## SUMMARY

### **BIOLOGICAL AND MECHANICAL EFFECTIVENESS OF THE POLYMETHYLMETHACRYLATE (PMMA) MIXED WITH HYDROXYAPATITE (HA) ON VERTEBROPLASTY** An experimental laboratory study in goat spine

Larona Hydravianto

Vertebroplasty is a technique in which acrylic cement/polymethylmethacrylate (PMMA) is injected through a needle into a collapsed or weakened vertebra bodies that has been mechanically compromised due to fracture or another pathologic conditions to stabilize and to strengthen weakened vertebral. PMMA provide high mechanical strength but not biocompatible, not bioactive, can not incorporate with host bone, can not induce new bone formation and remodelling, exothermic reaction that produced can cause bone necrosis and osteolysis.

Hydroxyapatite (HA) is a porous biomaterial used for filling voids in bone. It has lower mechanical strength but it provides a biocompatible osteoconductive matrix for tissue ingrowth, vascularization, and deposition of bone. Hydroxyapatite is reveal able to stimulate bone forming cell, deliver osteoinductive factor and increase osteointegration between material and host.

This study will find effectiveness of the PMMA and HA mixture compare to pure PMMA in vertebroplasty procedure and determine optimal proportion of additional HA.

The design of this study was prospective study with post test-only control group design. An experimental laboratory study was conducted on living goat spine. We divided 32 spine segment into 4 groups. For 1 goat we use its 8 spine segment. Group 1 was control group (pure PMMA) and the others are mixed group with different proportion. Group 2 was PMMA : HA (1:1), group 3 was PMMA : HA (1:2) and group 4 was PMMA : HA (1:3). We performed vertebroplasty to all 32 spine and sacrifice the goat after 3 weeks. We measure compressive strength of each spine with *Shimadzu Autograph Universal Testing Machine seri AG - 100 k NE (10 TE)* and analyze callus formation under microscope. The data was statistically analyzed by *Kruskal-Wallis* test

and *Mann-Whitney* test for the callus formation. *One Way Anova* test was performed for mechanical strength between each group and *Two Way Anova test* to know difference between each group and between each spine segment. We also analyzed with *Least Significant Difference (LSD)* test to find the best group.

The result of callus formation (qualitative) we found *mean* data for each group are : pure PMMA = 8,00, mixed group PMMA : HA / 1 : 1 = 12,31, PMMA : HA / 1 : 2 = 27,31 and PMMA : HA / 1 : 3 = 18,38. The *mean* data about mechanical strength for each group are : pure PMMA 1450 N, mixed group PMMA : HA / 1 : 1 = 1560 N, PMMA : HA / 1 : 2 = 1840 N and PMMA : HA / 1 : 3 = 1750 N.

The statistically analysis revealed there was significant difference between pure PMMA group and mixed (PMMA : HA) group ( $p < 0.05$ ) for both indicator (callus formation and mechanical strength). PMMA mixed with HA reveals callus formation and endochondral ossification with number of primitive mesenchymal cells. There was no callus presentation in pure PMMA group. Group 3 (PMMA : HA / 1 : 2) reveal the richest callus formation and endochondral ossification with most number of primitive mesenchymal cells compared to the others groups. There was also significant difference ( $p < 0.05$ ) between each group for mechanical strength indicator. LSD test shown that Group 3 (PMMA : HA / 1 : 2) was the strongest group and lumbar 6 was strongest than the other level of spine segment.

This study concluded that PMMA and HA mixture can increase callus formation and mechanical strength rather than pure PMMA in vertebroplasty procedure. It also reveal that the best proportion between PMMA and HA was 1 : 2.

## ABSTRACT

### BIOLOGICAL AND MECHANICAL EFFECTIVENESS OF THE POLYMETHYLMETHACRYLATE (PMMA) MIXED WITH HYDROXYAPATITE (HA) ON VERTEBROPLASTY An experimental laboratory study in goat spine

Larona Hydravianto

Vertebroplasty is procedure that reinforce the vertebral body using a special cement-like substance called *polymethylmethacrylate* (PMMA) to fill the space in the collapse vertebral body. PMMA provide strength but not biocompatible, not bioactive, can not incorporate with host bone, exothermic reaction produced can cause bone necrosis and osteolysis, and not able to stimulate bone formation and remodelling.

*Hydroxyapatite* (HA) is a biocompatible material. It provide osteoconductive matrix for tissue ingrowth, vascularization, and deposition of bone. Until now, alternative injectable materials are still being developed for use in vertebroplasty to find the best materials.

An experimental laboratory study was conducted on living goat spine to study the mechanical and biological effectiveness of the PMMA and HA mixture compared to pure PMMA in vertebroplasty procedure and determine optimal proportion of additional HA. We divided 32 spine segment in 4 groups. Group 1 was control group (pure PMMA) and the others are mixed group with different proportion. Group 2 was PMMA : HA (1:1), group 3 was PMMA : HA (1:2) and group 4 was PMMA : HA (1:3). We performed vertebroplasty to all 32 spine and sacrifice the goat after 3 weeks. We measure compressive strength of each spine with *Shimadzu Autograph Universal Testing Machine seri AG - 100 k NE (10 TE)* and analyze callus formation under microscope.

The result was significant difference between pure PMMA group and mixed (PMMA : HA) group ( $p < 0.05$ ) for both indicator (callus formation and compressive strength). PMMA mixed with HA reveals callus formation with number of primitive mesenchymal cells. There was no callus presentation in pure PMMA group. Group 3 (PMMA : HA / 1 : 2) reveal the richest callus formation with most number of primitive mesenchymal cells compared to the others groups. There was also significant difference



( $p < 0.05$ ) between each group for mechanical strength indicator. LSD test shown that Group 3 (PMMA : HA / 1 : 2) was the strongest group and lumbar 6 was strongest than the other level of spine segment.

This study concluded that PMMA and HA mixture can increase callus formation and mechanical strength rather than pure PMMA in vertebroplasty procedure. It also reveal that the best proportion between PMMA and HA was 1 : 2.

Keywords : vertebroplasty, polymethylmethacrylate, hydroxyapatite, callus formation, compressive strength

## DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan.....	i
Sampul Dalam.....	ii
Lembar Pengesahan.....	iv
Daftar Penguji.....	v
Ucapan Terima Kasih.....	vi
Ringkasan.....	ix
Summary.....	xii
Abstract.....	xiv
DAFTAR ISI.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xxi
DAFTAR TABEL.....	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xxv
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan umum .....	4
1.3.2 Tujuan khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Tulang.....	6
2.1.1 Anatomi tulang .....	6
2.1.2 Komponen seluler tulang .....	10
2.1.2.1 Sel prekursor osteogenik ( <i>Osteogenic precursor cell</i> ) .....	10
2.1.2.2 Osteoblas .....	11
2.1.2.3 Osteoklas .....	13
2.1.2.4 Osteosit .....	14

2.1.3 Proses penyembuhan fraktur ( <i>fracture healing</i> ) .....	15
2.1.3.1 Fase inflamasi ( <i>inflammation stage</i> ) .....	17
2.1.3.2 Fase reparasi ( <i>reparative stage</i> ) .....	19
2.1.3.3 Fase remodeling ( <i>remodelling stage</i> ) .....	21
2.2 Biomaterial.....	23
2.2.1 Sifat mekanik biomaterial.....	24
2.2.1.1 <i>Stress</i> dan <i>strain</i> .....	24
2.2.1.2 <i>Plastic behaviour</i> .....	27
2.2.1.3 Keuletan dan kerapuhan ( <i>ductile and brittle behaviour</i> ).....	27
2.2.1.4 <i>Isotropic</i> dan <i>anisotropic behaviour</i> .....	29
2.2.2 Macam biomaterial.....	30
2.2.2.1 Logam .....	31
2.2.2.2 <i>Polymer</i> .....	32
2.2.2.2.1 <i>Polymethylmethacrylate</i> (PMMA) / <i>Bone cement</i> .....	34
2.2.2.2.2 <i>Ultra high molecular weight polyethylene</i> (UHMWPE).....	37
2.2.2.3 Keramik.....	39
2.2.2.3.1 Mikrostruktur keramik.....	41
2.2.2.3.2 Alumina.....	42
2.2.2.3.3 Zirconia.....	42
2.2.2.3.4 <i>Calcium-based ceramics</i> .....	43
2.2.2.3.4.1 <i>Calcium sulphate</i> .....	43
2.2.2.3.4.2 <i>Hydroxyapatite</i> .....	43
2.2.2.3.4.3 <i>Calcium carbonate</i> .....	47
2.2.2.3.4.4 <i>Bioglass</i> .....	47
2.3 Fraktur Kompresi Vertebra.....	48
2.3.1 Anatomi vertebra ( <i>spine</i> ).....	48
2.3.2 <i>Vertebral compression fracture</i> .....	53
2.3.3 <i>Percutaneous vertebroplasty</i> .....	55
2.3.3.1 Indikasi <i>percutaneous vertebroplasty</i> .....	55
2.3.3.2 Kontraindikasi <i>percutaneous vertebroplasty</i> .....	56
2.3.3.3 Persiapan <i>percutaneous vertebroplasty</i> .....	56
2.3.3.4 Prosedur <i>percutaneous vertebroplasty</i> .....	57

2.3.3.5	Komplikasi <i>percuaneus vertebroplasty</i> .....	61
2.4	Kambing <i>Capra aegagrus hircus</i> .....	62
2.4.1	Anatomi tulang kambing.....	63
2.4.2	Tulang vertebra kambing.....	63
2.4.3	Vertebra cervical.....	64
2.4.4	Vertebra thoracal.....	64
2.4.5	Vertebra lumbal.....	65
2.4.6	Vertebra sakral.....	65
2.4.7	Vertebra koksigis.....	65
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	66
3.1	Kerangka Konseptual Penelitian.....	67
3.2	Hipotesis Penelitian.....	68
BAB 4	MATERI DAN METODE PENELITIAN.....	70
4.1	Rancangan Penelitian.....	70
4.2	Sampel, Besar, Dan Teknik Pengambilan Sampel.....	71
4.2.1	Sampel penelitian.....	71
4.2.2	Besar sampel (replikasi) .....	73
4.2.3	Teknik pengambilan sampel.....	74
4.2.4	Kriteria inklusi.....	74
4.2.5	Kriteria eksklusi.....	74
4.3	Variabel Penelitian.....	74
4.3.1	Variabel bebas ( <i>independent</i> ).....	74
4.3.2	Variabel tergantung ( <i>dependent</i> ).....	75
4.3.3	Variabel kendali .....	75
4.4	Definisi Operasional.....	75
4.4.1	Serbuk <i>Polymethylmethacrylate</i> (PMMA).....	75
4.4.2	Serbuk <i>Hydroxyapatite</i> (HA).....	76
4.4.3	Kekuatan mekanik tulang vertebra .....	76
4.4.4	Kualitas pembentukan kalus ( <i>callus formation</i> ).....	76
4.4.5	Kambing sehat.....	77
4.5	Bahan dan Instrumen Penelitian.....	77
4.5.1	Bahan penelitian.....	77
4.5.1.1	Biomaterial .....	77
4.5.1.2	Bahan lain .....	79



4.5.2. Instrumen penelitian.....	80
4.6 Lokasi Dan Waktu Penelitian .....	82
4.6.1 Lokasi penelitian .....	82
4.6.2 Waktu penelitian .....	83
4.7 Prosedur Penelitian .....	83
4.7.1 Aklimatisasi .....	83
4.7.2 Pembagian kelompok hewan coba .....	83
4.7.3 Waktu perlakuan .....	84
4.7.4 Pemeliharaan dan perawatan hewan coba.....	84
4.7.5 Diet hewan coba.....	85
4.7.6 Pelaksanaan perlakuan.....	85
4.7.6.1 Pembiusan.....	86
4.7.6.2 Prosedur <i>Vertebroplasty</i> .....	87
4.8 Prosedur Pengumpulan Dan Pengambilan Data .....	94
4.8.1 Pengambilan spesimen penelitian.....	94
4.8.2 Pemeriksaan uji kekuatan mekanik.....	95
4.8.3 Pemeriksaan kualitas kalus.....	97
4.9 Kerangka Operasional Penelitian .....	99
4.10 Analisis Data.....	100
<b>BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>101</b>
5.1 Data Penelitian .....	101
5.2 Hasil Penelitian Kualitatif .....	102
5.2.1 Analisis uji <i>Kruskal-Wallis</i> .....	102
5.2.2 Analisis uji <i>Mann-Whitney</i> .....	104
5.3 Hasil Penelitian Kuantitatif .....	106
5.3.1 Hasil uji statistik deskriptif .....	106
5.3.2 Hasil uji normalitas.....	107
5.3.3 Hasil uji <i>One-Way Anova</i> .....	107
5.3.4 Hasil uji <i>Least Significant Difference (LSD)</i> .....	108
5.3.5 Hasil uji <i>Two-Way Anova</i> .....	109
<b>BAB 6 PEMBAHASAN.....</b>	<b>115</b>

6.1 Metode Penelitian .....	115
6.2 Pengaruh Campuran <i>Polymethylmethacrylate</i> (PMMA) Dengan <i>Hydroxyapatite</i> (HA) Terhadap Kualitas Kalus Pada Prosedur <i>Vertebroplasty</i> .....	116
6.3 Pengaruh Campuran <i>Polymethylmethacrylate</i> (PMMA) Dengan <i>Hydroxyapatite</i> (HA) Terhadap Kekuatan Mekanik Segmen Vertebra Pada Prosedur <i>Vertebroplasty</i> .....	118
BAB 7 PENUTUP .....	121
7.1 Kesimpulan .....	121
7.2 Saran .....	121
DAFTAR PUSTAKA .....	122
LAMPIRAN .....	126

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur tulang dan lapisan-lapisan pada tulang.....	8
Gambar 2.2 Struktur mikroskopik pembentuk tulang pada potongan tranversal.....	9
Gambar 2.3 Tahapan penyembuhan tulang.....	16
Gambar 2.4 Gambaran penyembuhan patah tulang pada fase inflamasi.....	18
Gambar 2.5 Gambaran penyembuhan patah tulang pada fase reparasi.....	21
Gambar 2.6 Gambaran penyembuhan patah tulang pada fase remodeling.....	22
Gambar 2.7 <i>Cutting cone</i> pada tulang kortikal.....	23
Gambar 2.8 Gambaran kurva <i>stress vs strain</i> antara baja dan tulang kortikal.....	26
Gambar 2.9 Gambaran kurva <i>stress vs strain</i> pada keadaan <i>tension</i> dan <i>compression</i> antara UHMWPE dan PMMA.....	29
Gambar 2.10 Skema sifat anisotropik tulang kortikal.....	30
Gambar 2.11 Pengelompokan <i>polymer</i> berdasarkan sifat karakteristiknya.....	34
Gambar 2.12 Sifat-sifat dan karakter <i>Ultra High Molecular Weight Polyethylene</i> .....	39
Gambar 2.13 <i>Bone formation</i> pada HA dalam minggu ke 3 dan 24.....	45
Gambar 2.14 Skema dari <i>bone graft substitute</i> .....	46
Gambar 2.15 Pembagian regio pada <i>spine</i> .....	49
Gambar 2.16 Potongan melintang <i>spine</i> .....	51
Gambar 2.17 Gambar skematis fraktur kompresi vertebra .....	54
Gambar 2.18 Gambar skematis prosedur <i>vertebroplasty</i> .....	57
Gambar 2.19 Urutan prosedur <i>vertebroplasty</i> dan hasil yang didapat paska <i>Vertebroplasty</i> .....	59
Gambar 2.20 Beberapa <i>approach</i> yang biasa digunakan pada prosedur <i>Vertebroplasty</i> .....	61
Gambar 2.21 Kambing <i>Capra aegagrus hircus</i> .....	62
Gambar 2.22 Tulang kambing <i>Capra aegagrus hircus</i> .....	63
Gambar 2.23 Skema tulang vertebra kambing .....	64
Gambar 2.24 Skema satu segmen vertebra kambing .....	65
Gambar 4.1 Biomaterial yang digunakan .....	78
Gambar 4.2 Alat dan instrumen yang dipakai pada penelitian .....	82



Gambar 4.3 Bahan dan obat yang digunakan .....	82
Gambar 4.4 Foto hewan coba kambing di dalam kandang .....	84
Gambar 4.5 Penimbangan hewan coba .....	87
Gambar 4.6 Penyuntikan premedikasi dan induksi anestesi .....	87
Gambar 4.7 Posisi hewan coba diatas meja operasi dalam keadaan terbius .....	88
Gambar 4.8 Desinfeksi lapangan operasi .....	88
Gambar 4.9 <i>Draping</i> untuk mempersempit lapangan operasi dan mencegah kontaminasi .....	88
Gambar 4.10. Insisi kulit dan diseksi jaringan .....	89
Gambar 4.11 Mencari proyeksi letak pedikel ( <i>entry point</i> ) .....	90
Gambar 4.12 <i>Drilling</i> pedikel .....	90
Gambar 4.13 Memperlebar diameter lubang dengan <i>awl</i> dan <i>probe</i> .....	91
Gambar 4.14 Lubang telah siap .....	91
Gambar 4.15 Komposisi biomaterial .....	92
Gambar 4.16 Pencampuran biomaterial .....	93
Gambar 4.17 Inseri biomaterial ke dalam <i>corpus vertebra</i> .....	93
Gambar 4.18 Penjahitan dan penutupan luka operasi ( <i>dressing</i> ) .....	94
Gambar 4.19 Gambar satu segmen vertebra setelah dieksisi .....	95
Gambar 4.20 Alat Uji Biomekanik Shimadzu Autograph Universal Testing Machine seri AG – 100 k NE ( 10 TE ) .....	96
Gambar 4.21 Gaya kompresi ditingkatkan pada segmen vertebra hingga terjadi fraktur.96	
Gambar 4.22 Gaya kompresi dihentikan setelah terjadi fraktur pada segmen vertebra ...	97
Gambar 4.23 Gambaran fraktur pada segmen vertebra .....	97
Gambar 4.24 Foto potongan aksial <i>corpus vertebra</i> pada daerah inseri biomaterial untuk pembuatan sediaan histologi .....	98
Gambar 5.1 Diagram Batang rerata kualitas kalus tiap kelompok perlakuan.....	103
Gambar 5.2 Diagram Batang rerata gaya kompresi tiap kelompok perlakuan .....	106
Gambar 5.3 Diagram Batang yang menunjukkan perbandingan rerata kekuatan gaya kompresi tiap kelompok perlakuan.....	109
Gambar 5.4 Diagram Batang yang menunjukkan <i>compressive strength</i> berdasar kelompok perlakuan/kambing.....	113
Gambar 5.5 Diagram Batang yang menunjukkan <i>compressive strength</i> berdasar level segmen vertebra untuk semua kelompok .....	114

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Sifat-sifat mekanikal masing-masing implan logam.....	32
Tabel 2.2 Struktur kimia beberapa <i>polymer</i> yang digunakan dalam bidang kedokteran.....	33
Tabel 2.3 Komposisi beberapa merek <i>bone cement</i> .....	36
Tabel 2.4 Sifat dan karakter beberapa jenis keramik.....	43
Tabel 5.1 Tabel data kualitas kalus dan prosentase pada tiap kelompok perlakuan.....	102
Tabel 5.2 Tabel Tes <i>Kruskal-Wallis</i> untuk membandingkan kalus yang terbentuk antar kelompok perlakuan .....	103
Tabel 5.3 Tabel Tes <i>Mann-Whitney</i> untuk membandingkan kalus yang terbentuk antar 2 kelompok perlakuan .....	105
Tabel 5.4 Tabel Statistik deskriptif data besar gaya kompresi baik rerata maupun simpangan baku pada tiap kelompok perlakuan.....	106
Tabel 5.5 Hasil Uji Normalitas Distribusi pada tiap kelompok perlakuan dengan uji <i>One-Sample Kolmogorov Smirnov</i> .....	107
Tabel 5.6 Hasil Uji <i>One-Way Anova</i> .....	108
Tabel 5.7 Hasil Uji <i>Least Significant Difference (LSD)</i> untuk membandingkan antar 2 kelompok perlakuan.....	108
Tabel 5.8 Hasil Uji <i>Two-Way Anova</i> untuk membandingkan data antar level segmen vertebra dan antar kambing perlakuan .....	110
Tabel 5.9 Hasil Uji <i>Least Significant Difference (LSD)</i> antar kambing perlakuan.....	111
Tabel 5.10 Hasil Uji <i>Least Significant Difference (LSD)</i> antar level segmen vertebra .	112

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Pembuatan sediaan histologis tulang .....	126
Lampiran 2. Cara membuat pewarnaan <i>haematoxylin-eosin</i> .....	127
Lampiran 3. Foto pengujian kekuatan mekanik ( <i>compressive strength</i> ) pada segmen vertebra.....	128
Lampiran 4. Foto potongan aksial <i>corpus</i> vertebra pada daerah insersi biomaterial untuk pembuatan sediaan histologi.....	130
Lampiran 5. Foto preparat histologis dengan pewarnaan HE untuk menilai kualitas kalus.....	131
Lampiran 6. Data dasar penelitian besar gaya kompresi (dalam Newton) tiap segmen vertebra pada masing-masing kelompok perlakuan.....	134
Lampiran 7. Data dasar penelitian kualitas kalus yang terbentuk pada tiap segmen vertebra pada masing-masing kelompok perlakuan.....	135
Lampiran 8. Data dasar penelitian kualitas kalus yang terbentuk pada tiap segmen vertebra pada masing-masing kelompok perlakuan setelah di-gradasi.....	136
Lampiran 9. Uji <i>Kruskal-Wallis</i> untuk membandingkan kalus yang terbentuk antar kelompok perlakuan.....	137
Lampiran 10. Uji <i>Mann-Whitney</i> antar masing-masing kelompok .....	138
Lampiran 11. Uji normalitas distribusi dengan tes <i>Kolmogorov-Smirnov</i> pada masing- masing kelompok .....	143
Lampiran 12. Uji <i>One-Way Anova</i> untuk membandingkan <i>compressive strength</i> antar kelompok.....	145
Lampiran 13. Uji <i>Least Significant Difference (LSD)</i> untuk membandingkan <i>compressive strength</i> antar 2 kelompok perlakuan.....	145
Lampiran 14. Uji <i>Two-Way Anova</i> untuk membandingkan <i>compressive strength</i> antar level segmen vertebra dan antar kambing perlakuan.....	146
Lampiran 15. Uji <i>Least Significant Difference (LSD)</i> antar kambing perlakuan.....	147
Lampiran 16. Uji <i>Least Significant Difference (LSD)</i> antar level vertebra.....	148
Lampiran 17. Sertifikat uji kelaikan etik hewan coba.....	150



## DAFTAR SINGKATAN

VCF	: <i>Vertebral compression fracture</i>
PV	: <i>Percutaneous vertebroplasty</i>
PMMA	: <i>Polymethylmethacrylate</i>
HA	: <i>Hydroxyapatite</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming growth factor - <math>\beta</math></i>
IGF	: <i>Insulin-like growth factor</i>
FGF	: <i>Fibroblast growth factor</i>
PDGF	: <i>Platelet derived growth factor</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
BMP	: <i>Bone morphogenetic protein</i>
MSC	: <i>Mesenchymal stem cell</i>
Cbfa1	: <i>Core Binding Transcription Factor Alpha 1</i>
OSX	: <i>Osterix</i>
M-CSF	: <i>Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
RANK	: <i>Receptor Activation of Nuclear Factor Kappa B</i>
RANKL	: <i>Receptor Activation of Nuclear Factor Kappa B Ligand</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
UHMWPE	: <i>Ultra High Molecular Weight Polyethylene</i>
POP	: <i>Plaster of Paris</i>
TCP	: <i>Tricalcium phosphate</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>





## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Di Amerika terjadi lebih dari 700.000 kasus *vertebral compression fracture* (VCF) setiap tahun. 150.000 kasus diantaranya membutuhkan rawat inap di rumah sakit. Diperkirakan lebih dari 746 juta dolar Amerika dihabiskan untuk perawatan VCF (Predey, 2002). Berbagai inovasi terhadap proses penyembuhan VCF hingga saat ini terus dilakukan untuk mendapatkan hasil yang terbaik dan peningkatan kualitas hidup penderitanya.

*Percutaneous Vertebroplasty* (PV) adalah salah satu pilihan terapi VCF bila terapi konservatif yang dilakukan tidak memberikan hasil yang optimal, atau pada kasus dimana terapi konservatif tidak dapat dilakukan (Abitbol, 2001).

*Percutaneous Vertebroplasty* (PV) adalah suatu prosedur *minimal invasive* dengan menginjeksikan biomaterial melalui sebuah jarum ke dalam *corpus* vertebra yang mengalami fraktur dengan menggunakan tuntunan *image*. Biomaterial yang biasa digunakan adalah *polymethylmethacrylate* (*bone cement*) (Predey, 2002). *Percutaneous Vertebroplasty* (PV) diindikasikan terutama untuk penderita dengan rasa nyeri hebat akibat kolapsnya vertebra karena hemangioma, tumor spinal atau metastase serta *vertebral compression fracture*. (Lieberman, 2002). Kelebihan dari prosedur ini adalah : diperoleh stabilisasi fraktur, didapatkan penurunan rasa nyeri yang signifikan dalam waktu yang singkat serta bertahan lama, adanya peningkatan kemampuan mobilisasi pasien, serta angka komplikasi yang rendah (Predey, 2002). Prosedur ini relatif cepat dan sederhana (Lieberman, 2002).

Terlepas dari kelebihanannya pada kekuatan mekanik (khususnya *compressive strength*), PMMA juga mempunyai banyak kelemahan, antara lain: tidak *bioactive*, tidak dapat berikatan/menyatu dengan tulang *host*, tidak bisa melakukan *remodeling*, tidak dapat dilewati *growth factor* dan *chemotherapeutic agents*, tidak osteokonduktif, tidak biokompatibel, tidak mampu menstimulasi material biologis yang dibutuhkan untuk *bone formation*, tidak *biodegradable*, *monomer* yang dirilisnya saat pembedahan berlangsung dapat menyebabkan hipotensi berat, serta *exothermic reaction*-nya dapat menyebabkan *bone necrosis* sehingga dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan osteolisis (Joshi, 2000).

Penggunaan PMMA sebagai bahan pengisi defek tulang disinyalir dapat menimbulkan kerugian dalam jangka panjang. Karena sifatnya yang tidak *bioactive*, maka tubuh akan memperlakukan PMMA sebagai benda asing, sehingga proses inflamasi berlangsung secara berlebihan. Inflamasi yang berlebihan akan menyebabkan pembentukan jaringan fibrotik. Adanya jaringan fibrotik ini akan mengakibatkan terjadinya *loosening* di kemudian hari. Selain itu zat pewarna (*opaficier*) yang terbuat dari barium sulfat juga berpotensi menyebabkan osteolisis dan *loosening* implan (Eule, 2002).

Saat ini porous *calcium ceramics* telah terbukti sebagai *biocompatible bone substitute*. Kalsium fosfat dengan bahan dasar biokeramik yang paling luas digunakan adalah *hydroxyapatite* (HA) (Holmes, 1986). *Hydroxyapatite* (HA) memiliki formula kimia  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  adalah merupakan fase yang paling stabil dari jenis kalsium fosfat yang lain (Kalfas, 2001).

HA diketahui sebagai salah satu biomaterial yang bersifat biokompatibel, *bioactive*, *inert*, *biodegradable*, osteokonduktif, dan osteofilik. Pada beberapa penelitian,

HA terbukti dapat merangsang terjadinya osteointegrasi, pertumbuhan *bone forming cell*, peningkatan jumlah osteoblas, peningkatan luas area kolagenasi pada tulang *host* serta peningkatan *callus formation*. Setelah HA ditempatkan pada defek tulang, pertumbuhan tulang ke dalam pori-pori berkisar antara 18-74% (area pertumbuhan tulang baru dibandingkan total area HA) (Matsumine, 2004).

Sifat mekanik HA lebih menyerupai tulang tipe kancellus dibandingkan tipe kortikal (Martin, 1993). Tulang tipe kancellus memiliki lebih banyak osteoblas dan osteosit, lebih luas permukaannya per unit beratnya, dan mempunyai pertumbuhan vaskuler serta *remodelling* yang lebih besar dibandingkan tulang tipe kortikal (Matsumine, 2004).

Berdasarkan beberapa kelebihan yang dimiliki HA serta beberapa kelemahan yang dimiliki PMMA sebagai material pengganti tulang, maka timbul keinginan untuk mengetahui sejauh mana efektifitas pencampuran HA dengan PMMA sebagai biomaterial pada prosedur *vertebroplasty* baik secara mekanis maupun secara biologis. Kemampuan mekanik yang dimaksud adalah kemampuan tulang vertebra dalam menahan beban kompresi yang diberikan setelah tulang tersebut diberikan campuran PMMA dan HA. Sedangkan kemampuan biologis dinilai melalui seberapa besar peningkatan pembentukan kalus (*callus formation*) tulang vertebra setelah diberikan campuran PMMA dan HA. Selain itu, perlu juga diketahui berapakah perbandingan yang optimal antara PMMA dan HA, sehingga diharapkan dapat diperoleh kombinasi biomaterial yang tidak hanya kuat secara mekanis, namun juga biokompatibel, mempunyai sifat *bioactive*, osteokonduktif, serta mampu merangsang *bone formation* pada tulang sekitarnya.



## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah campuran *Polymethylmethacrylate* (PMMA) dengan *Hydroxyapatite* (HA) pada prosedur *Vertebroplasty* dapat meningkatkan kemampuan tulang dalam menahan beban kompresi serta dapat meningkatkan pembentukan kalus
2. Berapakah perbandingan komposisi yang paling optimal antara *Polymethylmethacrylate* (PMMA) dan *Hydroxyapatite* (HA) pada prosedur *Vertebroplasty*

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan efektifitas campuran *Polymethylmethacrylate* (PMMA) dengan *Hydroxyapatite* (HA) pada prosedur *Vertebroplasty* pada tulang belakang kambing

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan bahwa pencampuran *Polymethylmethacrylate* (PMMA) dengan *Hydroxyapatite* (HA) pada prosedur *Vertebroplasty* dapat meningkatkan kemampuan tulang dalam menahan beban kompresi serta dapat meningkatkan pembentukan kalus
2. Mencari perbandingan komposisi yang paling optimal antara *Polymethylmethacrylate* (PMMA) dan *Hydroxyapatite* (HA) pada prosedur *Vertebroplasty*

## 1.4 Manfaat Penelitian

Dengan diketahui dan terbuktinya kemampuan campuran antara *polymethylmethacrylate* (PMMA) dan *hydroxyapatite* (HA) pada prosedur *vertebroplasty*, baik kemampuan dalam menahan beban kompresi maupun kemampuannya dalam meningkatkan pembentukan kalus (*callus formation*), serta diketahuinya perbandingan yang optimal antara PMMA dan HA, maka diharapkan hal ini dapat memberikan tambahan khasanah pengetahuan bagi para dokter, khususnya para

dokter bedah yang sehari-hari banyak menggunakan peran biomaterial tulang serta para dokter yang membidangi atau mendalami tulang belakang (*spine*). Pada akhirnya, campuran antara *polymethylmethacrylate* (PMMA) dan *hydroxyapatite* (HA) dengan perbandingan tertentu nantinya dapat digunakan sebagai salah satu alternatif biomaterial yang ideal, khususnya pada prosedur *vertebroplasty* sehingga pelayanan terhadap penderita fraktur kompresi vertebra maupun penderita dengan defek pada tulang belakang dapat ditingkatkan.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tulang

##### 2.1.1 Anatomi Tulang

Jaringan tulang pada manusia memiliki fungsi sebagai penyokong bentuk dan struktur tubuh, melindungi organ-organ dalam tubuh, dan sebagai tempat sumsum tulang (*bone marrow*). Selain itu tulang juga berfungsi sebagai penyimpan (*reservoir*) kalsium dan ion fosfat tubuh serta berperan aktif dalam homeostasis mineral-mineral tersebut (Compston, 2001).

Secara mikroskopik tulang diklasifikasikan menjadi:

- a. Tulang imatur = *nonlamellar/woven bone/fiber*
- b. Tulang matur = *lamellar bone*, yang terbagi menjadi: tulang kortikal (kompakta) dan tulang trabekular (*spongiosa/kanselus*).

Perbedaan yang signifikan antara kedua tulang tersebut secara histologis berdasarkan kandungan sel, kolagen dan proteoglikan (Pritchard, 1996).

Tulang imatur merupakan tulang pertama yang terbentuk melalui proses *endochondral ossification* selama masa pertumbuhan embrio yang selanjutnya secara bertahap digantikan oleh tulang matur sejak kelahiran. Oleh karena itu tulang imatur tidak tampak terlalu lama pada kondisi normal. Pada kondisi tertentu, tulang ini dapat ditemui misalnya, pada tumor tulang, *paget disease*, *osteogenesis imperfecta*, reaksi penyembuhan fraktur, dan reaksi terhadap infeksi (Salter, 1999).

Tulang imatur dikatakan tulang fiber atau *woven bone* karena mempunyai susunan kolagen yang tidak teratur, sel-selnya sangat banyak dan mengandung proteoglikan tetapi kurang mengandung substansi mineral (Pritchard, 1996; Salter, 1999).

Tulang matur adalah tulang yang terbentuk pada bulan pertama sejak kelahiran yang akan menggantikan tulang imatur sampai umur 4 tahun, tersusun oleh dua jenis tulang yaitu tulang kortikal (kompakta) dan tulang kanelus (*spongiosa*) yang masing-masing memiliki karakteristik tersendiri. Tulang matur kurang bersel dan lebih banyak mengandung substansi semen dan mineral daripada tulang imatur (Pritchard, 1996; Salter, 1999).

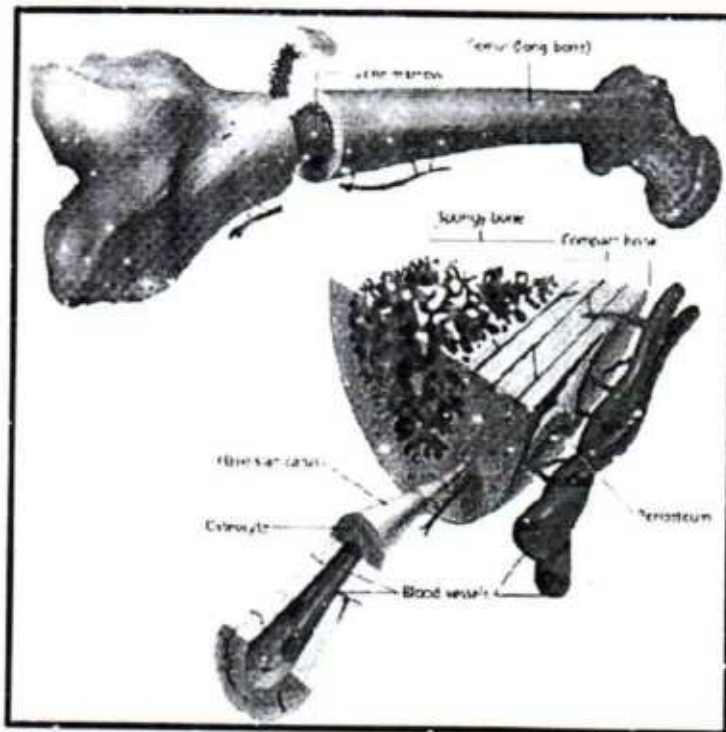
Tulang normal terdiri dari tulang kortikal dan tulang kanelus yang berbentuk lamelar. Sekitar 80% tulang dewasa terdiri dari tulang kortikal, sedangkan 20% berupa tulang kanelus (Compston, 2001). Tulang kortikal terletak pada *midshaft* (batang) dan permukaan dari tulang panjang dan tulang pipih (O'Connell, 1999). Tulang kortikal tersusun atas osteon (sistem *havers*) yang dihubungkan dengan kanal *havers* (*Volkman's*). Kanal ini berisi arteriol, vena-vena, kapiler, jaringan saraf dan saluran limfe (Miller, 1999).

Di antara osteon-osteon tersebut terdapat lamelar intersisial. Jaringan fibril menghubungkan lamelar-lamelar tapi tidak menyeberang *cement lines* (batas luar osteon). Aliran nutrisi pada tulang dilakukan melalui sirkulasi *intraosseus*. Tulang kortikal mempunyai *turnover rate* yang rendah, *modulus young* yang relatif tinggi serta resistensi terhadap torsi dan *bending* yang tinggi (Miller, 1999).

Tulang kanelus atau tulang trabekular terdapat pada bagian dalam dari tulang-tulang panjang dan di antara permukaan kortikal dari vertebra, *costae* dan pelvis (O'Connell, 1999). Tulang kanelus mempunyai konsistensi yang kurang padat serta



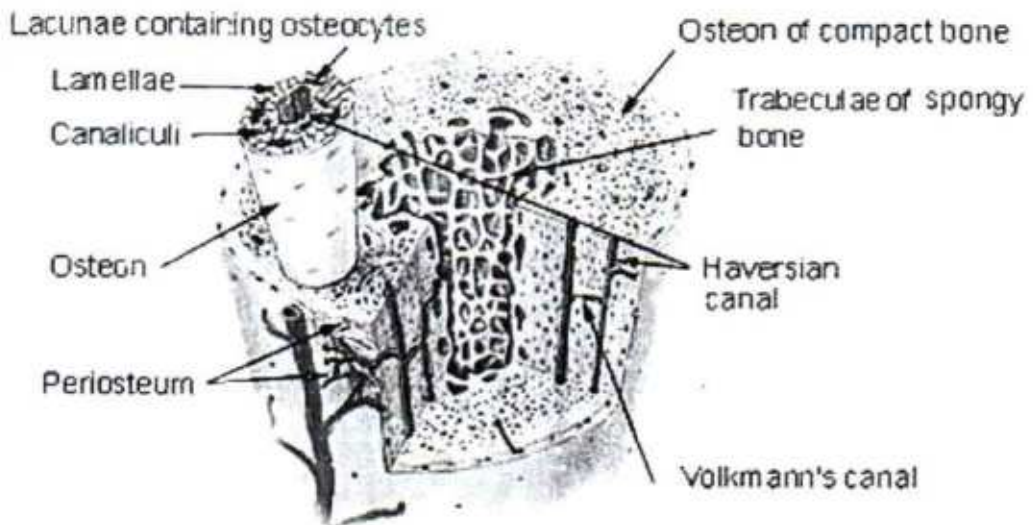
pembentukan tulang (*remodeling*) lebih menonjol pada daerah stress (*Wolff's Law*). Tulang kanelus mempunyai *turnover rate* yang tinggi, dan *modulus young* yang lebih rendah serta lebih elastis daripada tulang kortikal (Miller, 1999).



Gambar 2.1 Struktur tulang dan lapisan-lapisan pada tulang. Lapisan luar terdiri dari tulang kortikal dan lapisan dalam terdiri dari tulang kanelus. Tampak periosteum (membran fibrous) menutupi bagian luar tulang (O'Connell, 1999).

Karena area permukaannya lebih luas dan populasi selnya lebih banyak, maka metabolisme dari tulang kanelus lebih aktif dibandingkan tulang kortikal. Selain itu respon terhadap rangsangan hormon lebih cepat pada tulang kanelus daripada tulang kortikal (O'Connell, 1999).

### Compact Bone & Spongy (Cancellous Bone)



Gambar 2.2 Struktur mikroskopik pembentuk tulang pada potongan transversal (O'Connell, 1999).

Tulang terdiri dari tiga komponen utama, yaitu matriks tulang, mineral tulang (endapan garam), dan sel tulang (O'Connell, 1999). Tulang dewasa terdiri dari 25% bahan organik (hidup), 70% bahan anorganik dan 5% air (Corwin, 1996). Bahan-bahan organik ini disebut matriks, dimana ia tersusun dari kolagen tipe I (90%) dan proteoglikan (10%). Sedangkan bahan anorganik (endapan garam) pada tulang terutama terdiri dari kristal *hydroxyapatite* [  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  ]. Selain kristal *hydroxyapatite*, juga terdapat bermacam bahan seperti kalsium, fosfat, natrium, kalium karbonat, dan ion magnesium (Corwin, 1996).

Garam-garam ini menutupi matriks dan berikatan dengan kolagen melalui proteoglikan. Adanya bahan organik (matriks) menyebabkan tulang memiliki kekuatan tensil (*tensile strength*), yaitu resistensi terhadap tarikan yang meregangkan, sedangkan garam-garam menyebabkan tulang memiliki kekuatan kompresi (*compressive strength*), yaitu kemampuan menahan tekanan (Corwin, 1996).

Di dalam matriks tulang juga terdapat berbagai protein yang berfungsi meningkatkan mineralisasi dan pembentukan tulang. Protein matriks tersebut adalah osteokalsin, osteonektin, osteopontin dan lain-lain. Osteokalsin dihasilkan oleh osteoblas, dan berfungsi menarik osteoklas sehingga secara langsung berhubungan dengan pengaturan densitas tulang. Osteonektin disekresi oleh platelet dan osteoblas. Osteonektin berfungsi dalam pengaturan kalsium serta pengumpulan mineral dalam matriks. Selain itu osteonektin juga merupakan suatu protein yang berfungsi untuk mengikat sel mirip suatu integrin. Sedangkan osteopontin adalah suatu protein matriks ekstraselular yang berfungsi dalam komunikasi antar sel. Osteopontin banyak ditemukan pada *subperiosteal hard callus* pada proses *fracture healing*, dimana ia akan berinteraksi dengan glikoprotein permukaan sel (CD-44) untuk mengikat asam hialuronat, kolagen tipe 1 dan fibronectin (Buckwalter, 2000; Kapanen, 2002).

Selain itu pada matriks tulang juga terdapat *growth factor* dan sitokin dalam jumlah kecil, antara lain *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ), *Insulin Like Growth Factor* (IGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Interleukin* (IL-1, IL-6), dan *Bone Morphogenetic Protein* (BMP). Protein-protein ini berperan pada proses diferensiasi pertumbuhan dan aktivasi sel-sel tulang (Trippel, 1996).

### 2.1.2 Komponen seluler tulang

Komponen seluler tulang terdiri dari *osteogenic precursor cell* (sel osteoprogenitor) osteoblas, osteoklas, osteosit, dan elemen hematopoietik sumsum tulang (Manolagas, 2000).

#### 2.1.2.1 Sel prekursor osteogenik ( *Osteogenic precursor cell* )

Sel prekursor osteogenik disebut juga sebagai sel osteoprogenitor, terdapat pada bagian yang *non resorptive* dari permukaan tulang. Sel osteoprogenitor ini membentuk



lapisan dalam periosteum yang nantinya akan menjadi lapisan luar dari tulang dan endosteum. Endosteum sendiri akan berkembang menjadi permukaan dari medula. Periosteum bersifat kuat, dan merupakan lapisan vaskular dari jaringan ikat yang melindungi tulang tapi tidak ada pada permukaan sendi. Lapisan tebal pada bagian luar dari periosteum disebut *fibrous layer* (lapisan fibrous), yang terdiri dari jaringan ikat padat yang tidak teratur (*irregular*). Sedangkan lapisan bagian dalam yang tipis disebut sebagai *osteogenic layer* yang dibuat oleh sel-sel osteogenik (Kalfas, 2001)

Sedangkan endosteum terdiri dari satu lapisan yang mengandung sel-sel osteogenik dengan sedikit komponen fibrous (Kalfas, 2001)

Sel - sel osteoprogenitor merupakan sel induk yang nantinya akan menjadi osteoblas. Sel - sel ini terletak pada kanal *havers*, periosteum dan endosteum. Sel - sel ini menunggu stimulus untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas (Compston, 2001).

#### 2.1.2.2 Osteoblas

Osteoblas adalah sel dewasa (matur), yang aktif bermetabolisme (*metabolically active*) dan berfungsi membentuk tulang (Kalfas, 2001). Produk utama osteoblas adalah kolagen tipe 1 (Manolagas, 2000). Sel ini mensekresi osteoid yang terdiri dari 90 % kolagen tipe I yang selanjutnya mengalami mineralisasi dan menentukan kekuatan serta rigiditas tulang (Compston, 2001). Kolagen adalah protein utama dari jaringan pengikat yang memiliki *tensile strength* yang besar. Ada 12 jenis kolagen diseluruh tubuh, dimana tipe I merupakan jumlah terbesar. Kolagen tipe I merupakan produk akhir dari penyembuhan jaringan, ditemukan terutama dalam tulang dan tendon. Osteoblas dibentuk dari *mesenchymal stem cell* (MSC), dimana MSC juga merupakan salah satu sel osteoprogenitor. MSC juga bisa berdiferensiasi menjadi kondrosit, adiposit, mioblas, dan fibroblast. Mekanisme proses diferensiasi osteoblas hingga sekarang masih belum jelas,



namun disinyalir bahwa *core binding factor alfa 1* (Cbfa1) berperan penting dalam proses diferensiasi osteoblas (Compston, 2001).

Osteoblas merupakan sel berinti tunggal yang terdapat pada permukaan luar tulang maupun permukaan dalam tulang. Osteoblas selalu di jumpai berkelompok sekitar 100 - 400 sel sepanjang permukaan tulang (periosteum, endosteum, dan permukaan trabekula). Dalam keadaan aktif sel ini berbentuk kuboid sedangkan dalam keadaan tidak aktif berbentuk pipih dan sering di sebut sebagai *bone lining sel* (Pritchard, 1996).

Pada saat berlangsungnya pembentukan tulang ada beberapa tahapan yang berada di bawah kontrol osteoblas yaitu: 1) Sintesis dan *processing* kolagen tipe I di intraseluler, 2) Sekresi serabut kolagen (*collagen fiber*) ke ekstraseluler, 3) Pembentukan mikro fibril, fibril dan akhirnya menjadi fiber dari kolagen, 4) Maturasi kolagen, supaya terjadi penimbunan kristal hidroksiapatit (Pritchard, 1996).

*Salter* mengatakan bahwa osteoblas merupakan salah satu tipe diferensiasi sel mesenkim yang sangat penting bagi proses osifikasi, karena kemampuannya dalam menghasilkan zat-zat organik intraseluler maupun matrik, yang nantinya juga akan mengalami kalsifikasi. Sekali matrik ter-kalsifikasi maka jaringan ini disebut sebagai tulang. Pada saat osteoblas telah di kelilingi oleh substansi organik intraseluler ia akan menempatkan diri di lakuna dan kini disebut sebagai osteosit (Salter, 1999).

Beberapa protein yang berperan penting pada pembentukan osteoblas adalah :

- **BMP (*Bone Morphogenetic Protein*)**

BMP adalah kelompok protein yang akan menstimulasi MSC melalui aktivasi terhadap Cbfa 1 untuk memulai proses diferensi osteoblas. BMP merupakan bagian dari TGF- $\beta$  (Compston, 2001; Science Stuff, 2003).

- **Core Binding Transcription Factor Alpha 1 (Cbfa 1)**

Cbfa1 adalah suatu faktor transkripsi yang sangat penting pada proses diferensiasi MSC menjadi sel osteoblas dewasa. Cbfa1 dihasilkan oleh osteoblas. Cbfa 1 juga akan teraktifasi oleh adanya *fibroblast growth factor* (FGF). Cbfa1 juga ikut berperan pada diferensiasi kondrosit. Kondrosit juga berasal dari MSC, dimana ia juga ikut terlibat dalam proses pembentukan tulang. Cbfa1 akan mengaktifkan gen-gen yang berhubungan dengan fungsi tulang (Science Stuff, 2003).

- **Osterix ( OSX )**

Osterix baru ditemukan pada tahun 2002 oleh Benoit dkk dari MD. Andersen Cancer Centre di Texas, USA. Osterix adalah suatu protein yang dibutuhkan pada proses diferensiasi osteoblas, dimana ia merupakan *downstream* dari Cbfa1 (pemunculan osterix mutlak membutuhkan adanya Cbfa1) (Science Stuff, 2003).

### 2.1.2.3 Osteoklas

Osteoklas adalah sel yang terletak pada permukaan tulang, berbentuk besar (*giant cell*), ireguler, multinukleus dan berfungsi menyerap (*resorpsi*) tulang (Compston, 2001).

Osteoklas dibentuk oleh *hematopoietic stem cell* yang disebut monosit (Science Stuff, 2003). Osteoklas menyerap tulang dengan cara melekat pada permukaan tulang melalui pengikatan protein sel (*integrin*). Selanjutnya osteoklas akan menghasilkan ion hidrogen melalui karbonik anhidrase II sehingga pH disekitarnya akan turun menjadi sekitar 4,5 (Science Stuff,2003) Akibat suasana asam, maka kelarutan *hydroxyapatite* akan meningkat sehingga tulang akan terlarut dan kolagen akan terdegradasi. Proses resorpsi tulang tersebut terjadi dalam *howship's lacunae* (Miller, 1999).

Proses diferensiasi dan fungsi dari osteoklas dikontrol terutama oleh :

- ***Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF)***

M-CSF dibutuhkan untuk survival dan diferensiasi dari prekursor osteoklas. M-CSF diproduksi oleh sel osteoblas. M-CSF bekerja dengan menginduksi sel prekursor osteoklas supaya berikatan dengan reseptor pasangannya pada fase pre osteoklas (Science Stuff, 2003). Selain itu M-CSF juga berperan sebagai *permissive factor* bagi RANKL (Stepan, 2003.)

- ***Receptor Activation of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL)***

RANKL dihasilkan oleh osteoblas dan berada pada permukaan osteoblas, sedangkan RANK adalah reseptor yang terdapat pada permukaan sel prekursor osteoklas. Ikatan antara RANKL dan RANK akan memicu terjadinya proses diferensiasi dan maturasi sel prekursor osteoklas menjadi sel osteoklas dewasa (Compston, 2001; Manolagas, 2000; Science Stuff, 2003).

- ***Osteoprotegerin (OPG)***

Osteoprotegerin diproduksi oleh osteoblas dan berfungsi untuk menghambat pembentukan osteoklas serta resorpsi tulang. OPG juga dapat berikatan dengan RANKL. OPG menghambat pembentukan osteoklas dengan cara mengikat RANKL, sehingga RANKL tidak dapat bertemu dengan RANK, akibatnya diferensiasi osteoklas tidak terjadi (Compston, 2001; Science Stuff, 2003).

#### **2.1.2.4 Osteosit**

Osteosit adalah osteoblas matur yang terperangkap di dalam matriks tulang (Kalfas, 2001). Dari setiap osteosit akan membentuk jaringan melalui proses di sitoplasma, yang selanjutnya akan melewati kanalikuli silindris menuju pembuluh darah dan osteosit yang lain (Kalfas, 2001). Osteosit mempunyai rasio nukleus-sitoplasma yang



tinggi. Lebih dari 90% osteosit terdapat pada tulang matur dimana ia berfungsi untuk mempertahankan massa tulang (Miller, 1999). Osteosit juga berperan penting dalam mengontrol konsentrasi kalsium dan fosfat ekstraseluler (Miller, 1999).

### 2.1.3 Proses penyembuhan fraktur (*fracture healing*)

Penyembuhan fraktur merupakan suatu proses regenerasi yang akan memproduksi tulang baru yang mempunyai sifat yang sama dengan jaringan sebelumnya (Salter, 1999). Banyak kejadian-kejadian seluler dan biokimia yang terjadi selama proses penyembuhan fraktur. Proses ini dimulai dari tahap inflamasi, kemotaksis, proliferasi dan diferensiasi, yang nantinya akan berakhir dengan terbentuknya struktur yang mempunyai kemampuan menahan beban mekanik. Penyembuhan fraktur terjadi di dalam kompartemen jaringan yang berbeda-beda, yaitu sumsum tulang, korteks, periosteum dan jaringan lunak eksternal (Kapanen, 2002). Secara histologis penyembuhan patah tulang dapat dibagi dalam 4 tahap (Joyce, 1990), yaitu : (1) respon segera setelah cedera, yaitu terjadi inflamasi dan bekuan darah (klot), (2) *intramembranous ossification* yang terjadi di subperosteal, (3) kondrogenesis, dan (4) *endochondral ossification*.

Pada sumsum tulang, sel-sel endotelial mengalami transformasi yang cepat ke dalam osteoblas. Korteks secara langsung membentuk kembali jaringannya (*primary cortical healing*) atau membentuk suatu kalus yang bersama-sama dengan respon pada periosteum dan jaringan lunak eksternal (*secondary fracture healing*). Sebagian besar mekanisme penyembuhan fraktur adalah penyembuhan fraktur sekunder (Buckwalter, 2000; Kapanen, 2002).

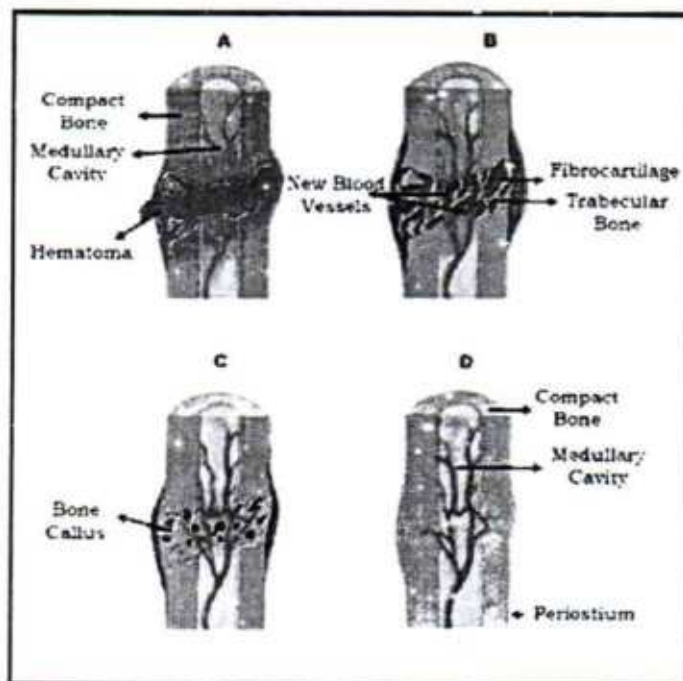
Penyembuhan tulang melalui mekanisme *secondary union* terjadi apabila immobilisasi antar fragmen tulang tidak dalam kondisi kompresi dan *rigid* maka proses



penyembuhan fraktur akan didahului oleh pembuatan jembatan kalus (*bridging callus*) diantara kedua fragmen tulang yang berdekatan (Apley, 1997 ; Salter, 1999)

Pada periosteum, sel – sel osteoprogenitor dan sel – sel mesenkim yang tidak berdiferensiasi akan berkontribusi terhadap proses penyembuhan fraktur melalui proses *intramembranous ossification* dan *endochondral ossification*. *Intramembranous ossification* terjadi terutama saat pembentukan *hard callus*, pada daerah yang agak jauh dari *fracture site*, dimana tulang intramembran dibentuk langsung oleh osteoblas. Pada model ini sel – sel osteoprogenitor di periosteum langsung berdiferensiasi menjadi osteoblas (Salter, 1999).

Pada bagian tepat di tempat fraktur (*fracture site*) akan terjadi *endochondral ossification*, dimana akan terbentuk tulang rawan (*cartilage*) terlebih dahulu, kemudian akan terbentuk tulang .



Gambar 2.3 Tahapan penyembuhan tulang. Terlihat bahwa hematoma terjadi akibat robeknya pembuluh darah akibat fraktur (Buckwalter 2000)

Proses penyembuhan fraktur dimulai sejak terjadinya kerusakan jaringan dan pembentukan *hematom*, *inflammasi* dan *proliferasi selular* (terjadi segera setelah trauma sampai dengan 3–4 hari), pembentukan kalus (3–4 minggu), *konsolidasi* dan *remodelling* (> 4 bulan) (Buckwalter, 2000).

Secara singkat, proses penyembuhan fraktur dapat dibagi menjadi 3 fase, yaitu :

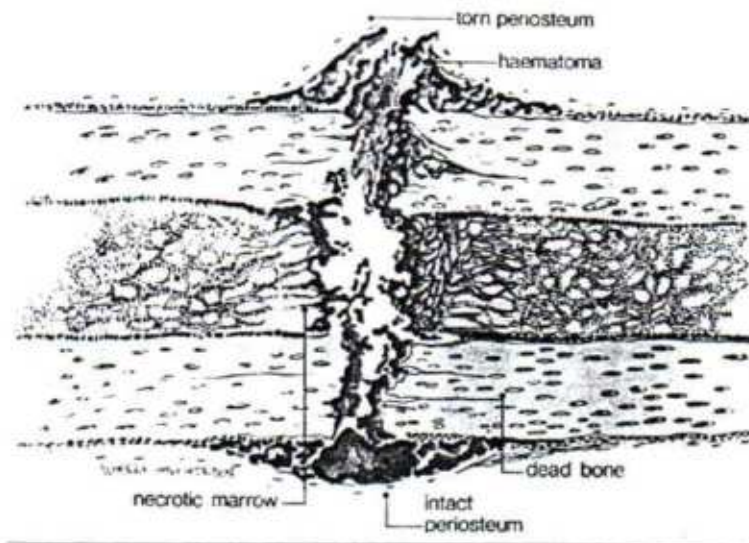
1. Fase inflamasi (*Inflammation stage*)
2. Fase reparasi (*Reparative stage*)
3. Fase remodeling (*Remodelling stage*)

#### **2.1.3.1 Fase inflamasi (*inflammation stage*)**

Setelah terjadi fraktur, pembuluh-pembuluh darah di sekitar, baik di permukaan maupun di dalam tulang yang fraktur akan ruptur. Akibatnya akan terjadi hematoma. Hematoma ini lama-kelamaan akan memicu terjadinya klot fibrin, karena elemen-elemen darah berusaha menghentikan perdarahan. Osteosit pada ujung-ujung tulang yang patah akan kekurangan nutrisi dan mati, akibatnya akan terjadi nekrosis pada kedua ujung fragmen fraktur. Adanya klot fibrin dan nekrosis akan memicu terjadinya respon inflamasi (Apley, 1997; Crenshaw, 1992).

*Cascade koagulasi* terjadi melalui jalur *intrinsik* dan *ekstrinsik*. Apabila trombin dilepaskan maka akan terjadi konversi fibrinogen menjadi fibrin, dimana darah yang keluar akan menggumpal (*hematom*) dan terjadi *hemostasis*. Adanya *agregasi platelet* menyebabkan dilepaskannya mediator penyembuhan luka. Diantaranya glikoprotein fibronectin, PDGF dan TGF. Mediator ini dilepas karena adanya *degranulating platelet*, IL-1 dan IL-6, sedangkan hematoma yang mengandung kadar tinggi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) akan berfungsi sebagai lahan subur bagi beberapa macam sel untuk berproliferasi, revaskularisasi dan mensintesis matrik baru.

Respon inflamasi juga ditandai dengan adanya vasodilatasi pembuluh darah pada jaringan lunak sekitar fraktur, pembentukan edema dan pelepasan sel-sel inflamasi (Rosier, 1999).



Gambar 2.4 Gambaran penyembuhan patah tulang pada fase inflamasi (Rockwood,1996)

Sel-sel inflamasi yang dilepaskan terdiri dari makrofag, monosit, limfosit, sel PMN, dan sitokin-sitokin yang berasal platelet yang terbentuk pada klot fibrin. Makrofag dan *giant cell* dapat dideteksi dalam 48 – 98 jam setelah fraktur terjadi. Sitokin-sitokin seperti IL-1 dan IL-6 akan menstimulasi munculnya sel mesenkimal dari periosteum dan endosteum. Makrofag akan membersihkan jaringan nekrotik dan menyerap hematoma. Osteoklas yang berasal dari sistem hemopoetik akan menyerap tulang yang mati. Makrofag yang teraktifasi akan memproduksi beberapa sitokin, termasuk TGF- $\beta$ . Sel osteoprogenitor akan berproliferasi dan bermigrasi ke tempat fraktur, menjadi fibroblast, kondroblas dan osteoblas untuk memproduksi kolagen, *cartilage* dan osteoid. Hematom yang terjadi nantinya akan digantikan oleh jaringan granulasi (Crenshaw, 1992; Buckwalter, 2000; Kapanen, 2002; Rosier, 1999).



### 2.1.3.2 Fase reparasi (*reparative stage*)

Fase reparasi dimulai dengan pembentukan jaringan dasar tulang atau tulang rawan. Tahap reparasi merupakan tahap yang paling penting karena akan menentukan berlangsungnya rangkaian proses penulangan selanjutnya. Peran *primitive mesenchymal cells* yang bersifat pluripoten, sangat penting pada fase ini, dimana ia akan berdiferensiasi menjadi fibroblas, kondroblas dan osteoblas tergantung dari keseimbangan sitokin dan stabilitas fraktur (Apley, 1997; Salter, 1999)

Pada fase ini nyeri dan edema mulai menurun dan *soft callus* (kalus lunak) dibentuk oleh kolagen tipe I, II dan III.. Kalus fraktur akan menstabilisasi dan mengurangi gerakan ujung fraktur. *Soft callus* terbentuk sekitar 3 – 4 minggu paska terjadinya fraktur, dimana *fracture site* menjadi *sticky* dan tidak ada gerakan antar fragmen fraktur (Kapanen, 2002; Ruedi, 2000; Connolly, 1995).

*Soft callus* terdapat berupa internal kalus dan eksternal kalus yang berasal terutama dari sel-sel kondroblas. *Soft callus* terbentuk dari jaringan fibrous, *cartilage* dan tulang sebagai hasil sintesis matriks oleh fibroblast, kondroblas dan osteoblas. Pembentukan *soft callus* juga dipengaruhi oleh faktor lokal, yaitu tingkat pergeseran tulang, vaskularisasi, tingkat kerusakan jaringan lunak dan kontaminasi. Pada fase *soft callus*, tulang yang baru masih lemah (*woven bone*) dan tidak stabil (Rosier, 1999; Connolly, 1995).

Selanjutnya proses pembentukan tulang terjadi melalui dua jalur yaitu melalui *intramembranous ossification* dan *endochondral ossification* (Lee, 1998). Melalui proses *endochondral ossification* kalus lunak akan berubah menjadi kalus yang keras (*hard callus*). Dengan demikian jaringan tulang rawan (*cartilage*) akan berubah menjadi tulang (Salter, 1999; Apley, 1997; Rockwood, 1991).



Proses *hard callus* dimulai ketika kedua fragmen tulang sudah terikat oleh *soft callus*, yang kemudian akan dikeraskan oleh tulang baru. Kematian sel atau apoptosis sel kondrosit serta mineralisasi *hyaline cartilage* secara perlahan akan di resorpsi oleh osteoklas. Selanjutnya sel – sel osteoprogenitor akan berdiferensiasi menjadi osteoblas dan membentuk matriks tulang yang menggantikan *cartilage*. Dibutuhkan waktu 3 – 4 bulan untuk *hard callus* terbentuk dengan lengkap (Kapanen, 2002; Ruedi, 2000; Connolly, 1995).

Kolagen tipe I mendominasi pembentukan jaringan, proses mineralisasi dan pembentukan *hard callus*. Peran osteoblas pada fase ini sangat signifikan, karena osteoblas bertanggung jawab pada pembentukan kolagen tipe I. Sel-sel osteoprogenitor akan berdiferensiasi menjadi osteoblas untuk membentuk matriks tulang, sehingga tulang yang berasal dari tulang rawan (*cartilaginous callus*) akan menjadi tulang yang keras (*bony callus*). Pembentukan matriks tulang paling banyak terjadi pada fase ini (Miller, 1999; Kapanen, 2002; Ruedi, 2000; Rosier, 1999).

Secara biokimia dan seluler, terdapat empat tahap perubahan pada fase *callus formation*, yaitu : fase mesenkimal, fase kondroid, fase kondroid-osteoid, dan fase osteogenik. Komposisi kalus akan berubah sesuai dengan fase - fase ini (Miller, 1999 ; Rosier, 1999)

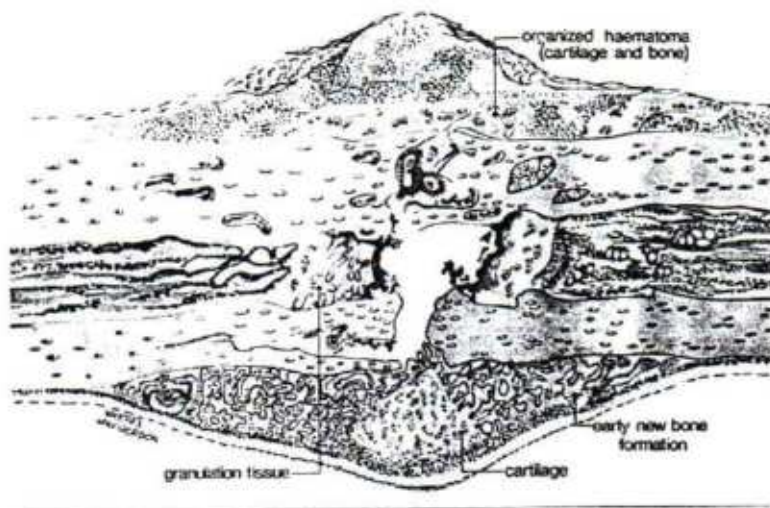
Pada fase mesenkimal, banyak ditemukan sel fibroblas, kondroblas, makrofag dan terjadi sintesis kolagen, terutama tipe I. Kolagen tipe II, III dan V dapat ditemui dalam jumlah sedikit di sekitar pembuluh darah. Fungsi kolagen pada fase ini adalah untuk migrasi sel – sel osteoprogenitor dan angiogenesis (Rosier, 1999)

Pada fase kondroid terjadi sintesis kolagen tipe II dan IX disertai peningkatan *hexosamin*, *hydroxyprolin*, dan *hydroxylisin*. Sedangkan pada fase kondroid-osteoid

terjadi sintesis kolagen tipe I dan II serta kolagen tipe X yang di ekspresikan sebagai proliferasi kondrosit pada matriks ekstraseluler. Selanjutnya pada fase osteogenik terjadi peningkatan proteoglikan dan terjadi proses mineralisasi kalus (Rosier, 1999)

Selama fase reparasi, fibroblas juga akan menstimulasi terjadinya pertumbuhan vaskuler (*vascular ingrowth*), sehingga vaskularisasi menjadi lebih baik dan jaringan menjadi tidak hipoksik, akibatnya pembentukan tulang baru bisa berjalan dengan baik (Rockwood, 1996 ; Rosier, 1999).

Pada akhir fase reparasi, stabilitas kedua ujung fraktur akan semakin meningkat, osifikasi osteoblas (*osteoblastic ossification*) semakin meningkat serta mineralisasi juga semakin padat (Connolly, 1995).



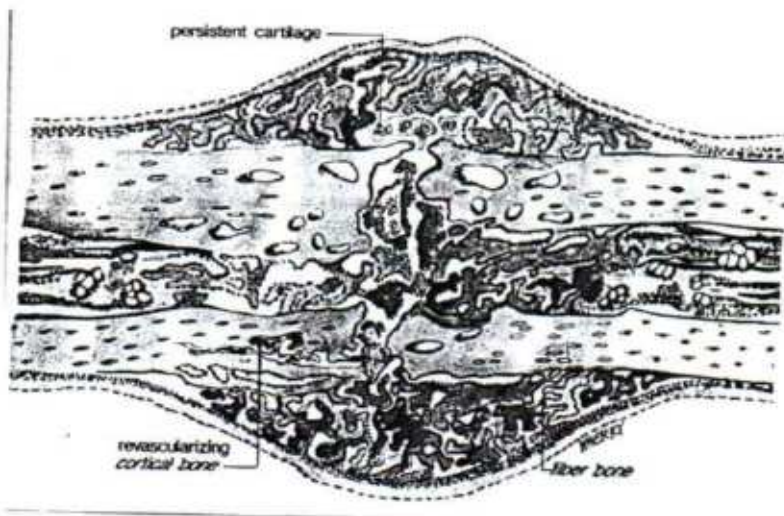
Gambar 2.5 Gambaran penyembuhan patah tulang pada fase reparasi (Rockwood,1996)

### 2.1.3.3 Fase remodeling (*remodelling stage*)

Fase terakhir dari proses penyembuhan tulang adalah remodeling, dimana tulang yang telah menyatu akan kembali seperti aslinya (sebelum fraktur), baik bentuk, struktur maupun kekuatannya. Fase ini bisa berlangsung beberapa bulan hingga bertahun-tahun. Anyaman tulang secara lambat akan digantikan oleh tulang lamelar, serta akan terjadi

perbaikan *medullary canal* .(Rosier, 1999; Connoly, 1995). Secara histologis, osteoklas mempunyai peranan penting pada fase ini. Tulang trabekula tidak diperlukan lagi dan kalus akan diresorpsi. Pada saat yang sama trabekula yang baru dibentuk ditempat yg lebih menguntungkan secara fungsional. Tulang kompakta pada korteks secara lambat akan kembali pada arsitektur osteonal pada umumnya. Secara radiologis, deformitas angular secara lambat akan berkurang seolah – olah tulang dipindahkan dari permukaan konvek dan diletakkan pada permukaan konkaf (Buckwalter, 2000).

Pada fase ini juga dibutuhkan *mechanical stress* pada tulang yang disembuhkan, sehingga sesuai dengan hukum *wolff's* akan terbentuk tulang yang strukturnya sesuai dengan stres yang diberikan (Apley, 1997).

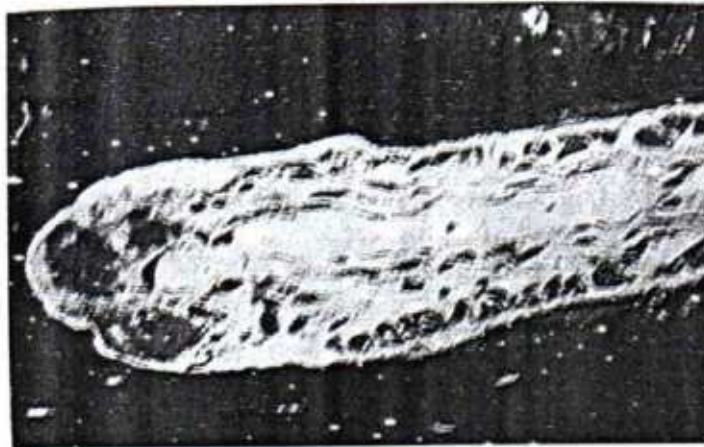


Gambar 2.6 Gambaran penyembuhan patah tulang pada fase remodeling (Rockwood,1996)

Proses penyembuhan fraktur di atas berlangsung bila ada pergerakan. Dalam keadaan tanpa gerakan atau bahkan gerakan mikro, penyembuhan fraktur berlangsung tanpa melalui pembentukan jaringan pengikat ataupun fibrokartilage. Pada proses penyembuhan fraktur akan terbentuk area nekrotik yang luas dikedua sisi fraktur, diikuti remodeling dan pembentukan kanal *havers* melalui pembentukan lubang resorpsi dengan



arah longitudinal oleh osteoklas (*cutting cone*). Di tengah lubang ini kemudian terbentuk pembuluh kapiler yang akan dilalui sel-sel mesenkim dan sel prekursor osteoblas. Osteoblas selanjutnya akan membentuk osteoid yang kemudian memenuhi lubang dan membentuk *osteon* (Buckwalter, 2000).



Gambar 2.7 *Cutting cone* pada tulang kortikal (Buckwalter, 2000)

## 2.2 Biomaterial

Biomaterial dapat didefinisikan sebagai material yang digunakan untuk berhadapan dengan sistem biologis dengan tujuan evaluasi, pengobatan, menambah atau mengganti jaringan, organ atau fungsi dari tubuh (Ratner, 1996). Biomaterial yang ideal adalah biomaterial yang mempunyai sifat-sifat sebagai berikut (Black, 1988):

1. *Biocompatible*
2. Dapat berfungsi di dalam tubuh (*invivo*) tanpa menimbulkan respon tubuh, baik lokal maupun sistemik (*bioinert*)
3. Resisten terhadap degradasi dan tidak bersifat korosif
4. Lingkungan dalam tubuh sekitar material tidak mempengaruhi *performance* material



5. Dapat diresorbsi setelah memenuhi fungsinya
6. Memiliki kemampuan mekanikal yang baik

Pemahaman tentang sifat-sifat fisik dan kimia biomaterial sangat dibutuhkan untuk memilih dan menggunakan suatu jenis biomaterial, supaya didapatkan manfaat yang optimal atas biomaterial tersebut.

Kemampuan mekanik suatu biomaterial tergantung dari beberapa faktor, antara lain (Ratner, 1996):

1. Gaya-gaya yang bekerja pada bahan itu sendiri
2. Beban mekanik yang dikenakan pada bahan tersebut
3. Kemampuan material bahan tersebut untuk menahan beban atas struktur dalam periode waktu yang diharapkan

Biomaterial yang sempurna adalah biomaterial yang kuat, keras, *ductile*, dapat beradaptasi terhadap beban dan mampu ber-regenerasi untuk mengurangi resiko *failure*.

## 2.2.1 Sifat mekanik biomaterial

### 2.2.1.1 *Stress* dan *strain*

Suatu gaya yang bekerja pada suatu obyek menyebabkan efek (Mow, 1995):

1. Efek eksternal : berupa perubahan kecepatan
2. Efek internal: berupa perubahan bentuk dari struktur bahan

Untuk mempertahankan suatu gaya agar tetap berada pada titik keseimbangan (*equilibrium*), maka bila ada suatu gaya yang bekerja, dimana gaya tersebut menyebabkan perubahan bentuk suatu obyek, gaya tersebut akan dilawan oleh *internal force* yang berasal dari dalam struktur bahan itu sendiri dengan besar yang sama dan arah yang berlawanan (Burstein, 1994).

Gaya internal adalah gaya yang timbul dari suatu resistensi terhadap perubahan bentuk gaya tersebut. Kemampuan suatu material untuk menahan gaya eksternal dapat dijelaskan dengan istilah *stress*, yaitu besarnya gaya yang diterima oleh suatu area material (N/M<sup>2</sup> atau *Pascal*) dan *strain*, yaitu perubahan panjang dari suatu material akibat gaya / beban yang diterima (Burstein, 1994; Mow, 1995).

Cara yang paling sering dilakukan untuk mengetahui kekuatan mekanik suatu biomaterial adalah dengan melakukan *tensile test*. Pada tes ini beban diberikan pada sepanjang bahan yang di tes, kemudian deformitas yang ditimbulkan oleh beban tersebut diukur dengan suatu alat khusus (Laskin, 2003).

Suatu percobaan dilakukan dengan memakai *metallic bone plate* yang dibuat dari *stainless steel*, dimana kedua ujungnya telah difiksasi dengan *screw*, kemudian suatu peralatan yang disebut ekstensometer diletakkan pada permukaan plate untuk mengukur perubahan jarak diantara kedua titik pada ujung *plate* yang dilekatkan. Selanjutnya gaya tarikan/*tensile load* dibebankan melalui kedua ujung *plate*. Gaya eksternal ditahan oleh gaya internal secara tegak lurus terhadap *plate* dan didistribusikan pada seluruh area dari *plate* itu sendiri (Mow, 1995).

Jika *applied load* dihubungkan dengan besarnya pemanjangan, maka awalnya hubungannya linier, dimana beban (*load*) yang diberikan berbanding dengan perubahan panjang secara proposional. Jika gaya yang diberikan mencapai 500 N, maka *plate* akan mulai mengalami pertambahan panjang sebesar 0,75 micron. Diketahui bahwa luas area dari *plate* adalah 50 mm<sup>2</sup> dan jarak asli *plate* tersebut diantara kedua ujung perlekatannya sebesar 15 mm, data dari gaya dan pertambahan panjang dari *plate* tersebut dapat dikonversikan kedalam *Stress* dan *Strain* (Mow, 1995; Burstein, 1994)

$$\text{Stress} = 500 \text{ N}/50 \text{ mm} = 10 \text{ N/mm}^2 = 10 \times 10^6 \text{ N/m}^2 = 10 \text{ MPa}$$

$$\text{Strain} = 0,75 \text{ micron}/15\text{mm} = 0,00075\text{mm}/15\text{mm} = 50 \times 10^{-6} = 50 \text{ microstrain}$$

Jika gaya 500 N yang dibebankan pada *plate* tersebut dihilangkan, maka *stress* dan *strain* akan kembali ke nol. Jika gaya tersebut diberikan kembali dan dengan besaran diatas 10 MPa, maka akan terbentuk sebuah kurva, dimana *plate* tersebut mempunyai sifat *elasticity*. Setelah gaya tersebut dilepaskan tidak menimbulkan perubahan bentuk dari *plate* dan juga tidak menimbulkan kerusakan dari *plate* tersebut (Mow, 1995).

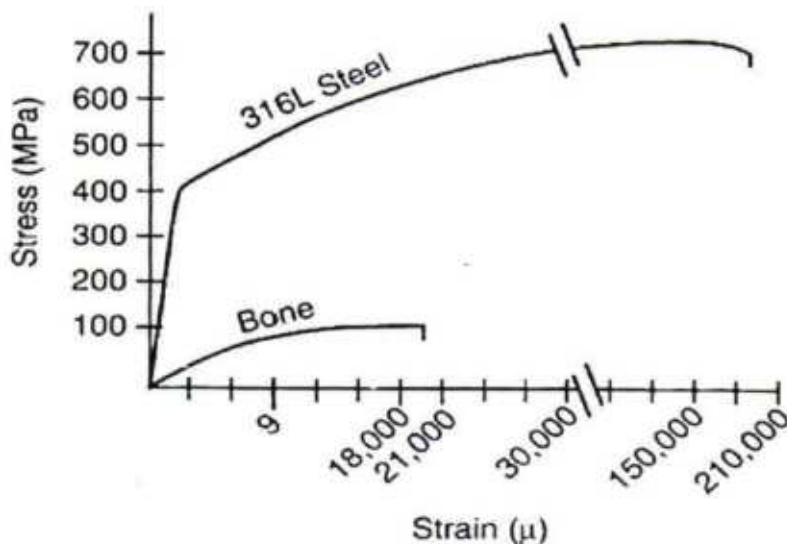
Rasio *stress/strain* dari *stainless steel* tergantung pada sifat bahan dasar material (*material property*) dari *stainless steel* itu sendiri bukan pada *bone plate* tersebut.

$$E = \text{Stress}/\text{Strain}$$

$$E = \text{Modulus elasticity ( Young's )}$$

$$\text{Stress}/\text{Strain} = 10 \text{ MPa}/50 \text{ microstrain} = 10 \times 10^6 \text{ Pa}/50 \times 10^{-6} = 200 \text{ GPa}$$

*Modulus elasticity* bersifat konstan pada setiap material, *stainless steel* mempunyai *modulus elasticity* 200 GPa. Semakin tinggi *modulus elasticity* suatu bahan, maka bahan tersebut akan semakin kaku (*stiff*) (Burstein, 1994).



Gambar 2.8 Gambaran kurva stress vs strain antara baja dan tulang kortikal, dimana keduanya merupakan *ductile material* meskipun *stainless steel* mempunyai *modulus elasticity*, *yield stress*, dan *ultimate stress* yang lebih tinggi (Burstein, 1994)



### 2.2.1.2 *Plastic behaviour*

Jika gaya tensil yang bekerja pada sebuah *plate* dinaikkan terus, maka *stress-strain curve* yang mula-mula linier akan berubah menjadi non linier. Pada keadaan ini jika gaya tersebut dihilangkan, akan terjadi perubahan panjang yang permanen dari *plate* tersebut (*permanent or "plastic" deformation* dari *stainless steel*) dan jika besarnya gaya ini dinaikkan terus, maka *plate* akan pecah (*breakage*). Daerah plastik pada kurva *stress-strain* ini dapat digunakan untuk menjelaskan bagaimana suatu material dapat mengalami kerusakan atau *failure*. Diperlukan suatu gaya yang cukup untuk menyebabkan suatu materi menjadi hancur atau berada pada *ultimate stress* (*stress* maksimum pada kurva sebelum pecah). Suatu materi dapat mengalami perubahan struktural yang permanen oleh karena berbagai bentuk kerusakan mekanikal (*mechanical damage*). Pada besi baja, bentuk kerusakan ini terjadi pada tingkat ultrastruktural, akibat adanya pergerakan yang tidak sempurna dari *crystalline structure* atom-atom logam (Mow, 1995).

Meskipun kerusakan ini tidak tampak pada pandangan mata, tetapi hasil makroskopik yang dapat diamati adalah perubahan bentuk *plate* yang permanen.

### 2.2.1.3 Keuletan dan kerapuhan (*ductile and brittle behaviour*)

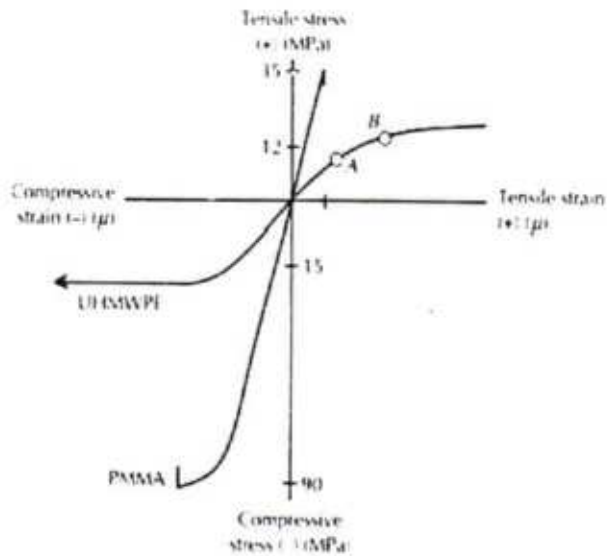
Tidak semua material memiliki kemampuan untuk berubah bentuk secara permanen sebelum mengalami *breakage*, sebagai contoh adalah *polymethylmethacrylate* (PMMA) / *bone cement* yang menunjukkan kurva *stress-strain* hanya sampai pada titik pecah, hal ini berbeda dengan *ultra-high molecular weight polyethylene* (UHMWPE), yang menunjukkan kurva nonlinier sebelum sampai pada titik hancur (akan mulur terlebih dahulu/*plastic deformity*). PMMA tidak mempunyai *plastic behaviour*, oleh sebab itu ia tidak memiliki batas luluh (*yield stress*). *Stress failure*-nya terletak pada *ultimate stress*. Material yang memiliki sifat seperti ini dikatakan *brittle*. *Yield point*

adalah titik dimulainya *plastic deformation*, dimana *stress* dan *strain* mulai menyebabkan deformitas suatu material (Mow, 1995; Burstein, 1994; Ratner, 1996).

Penting sekali untuk membedakan antara sifat *brittle* dan *ductile*. PMMA dan karet dikatakan *brittle material* atau material yang rapuh, kedua material ini jika dikenai gaya tensil akan mengalami *brittle* fraktur, walaupun pada kenyataannya karet mempunyai kemampuan elastisitas yang jauh lebih besar. Oleh karena itu *brittle fracture* tidak di definisikan sebagai seberapa besar *modulus elasticity* dari material dapat terjadi atau seberapa besar perubahan bentuk dari material dapat terjadi sebelum mengalami fraktur. *Ductile* material dapat menerima lebih banyak *strain* sebelum pecah, seperti pada jaringan tulang. Walaupun jaringan tulang memiliki nilai *strain* yang sama dengan PMMA sebelum pecah, tapi tulang dikatakan *ductile* dan PMMA dikatakan *brittle* (Wright, 1995).

Disisi lain, berbeda dengan *ductile* dan *brittle behaviour* adalah suatu keadaan yang disebut *toughness*, yaitu jumlah energi yang dapat diterima (diabsorpsi) oleh suatu material sebelum terjadi *breakage* (pecah). *Toughness* ditunjukkan dengan *area under the curve* dari grafik *stress-strain* suatu material. Disini *stress* merefleksikan suatu beban gaya yang diberikan pada suatu material dan *strain* merefleksikan suatu perubahan bentuk yang terjadi pada sebuah material yang menerima beban gaya, lalu area dibawah kurva *stress-strain* pada semua titik menunjukkan jumlah dari kerja yang diberikan pada suatu material untuk terjadinya suatu deformitas. *Brittle material* bisa bersifat *tough* atau kuat, walaupun tidak dapat mengalami *plastic deformity*, karena bahan ini mempunyai nilai modulus yang tinggi dan sangat kuat. Sedangkan *ductile material* dapat menyerap sejumlah besar energi, walaupun material ini tidak cukup kuat. Hal ini menunjukkan

bahwa material ini akan mengalami *plastic deformity* cukup besar sebelum pecah (Wright, 1995; Ratner, 1996)



Gambar 2.9 Gambaran kurva stress vs strain pada keadaan *tension* dan *compression* antara UHMWPE dan PMMA (Wright, 1995)

#### 2.2.1.4 *Isotropic* dan *anisotropic behaviour*

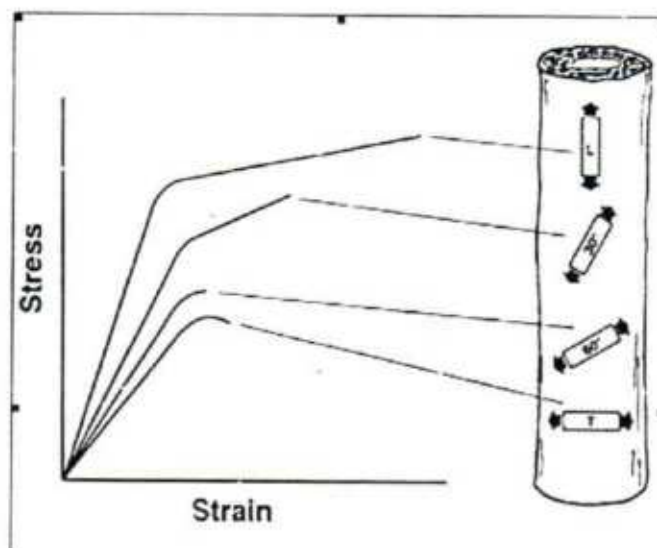
Material seperti *stainless steel* menunjukkan sifat mekanik yang sama walaupun diberikan gaya dengan arah yang berbeda-beda. Jika kita melakukan pengukuran kurva *stress-strain*-nya, maka akan didapatkan nilai yang identik/sama. Sifat material seperti ini dikatakan *isotropic*. Sebagian besar biomaterial di bidang orthopaedi, antara lain: logam (besi baja/*stainless steel*, *cobalt-chrome* serta titanium *alloys*), *polymer* (PMMA dan UHMWPE), dan keramik (alumina dan zirconia) bersifat *isotropic*, sehingga dengan mempelajari sifat mekanik-nya terhadap gaya yang bekerja pada satu arah saja sudah cukup mewakili gaya dari berbagai arah (Black, 1988; Wright, 1995).

Beberapa material memiliki sifat mekanik yang berbeda jika diberikan gaya yang berbeda arahnya. Hal ini dijumpai terutama pada material seperti jaringan biologis (*biologic tissue: bone, cartilage, muscle, ligament, tendon*) dan komposit (*fiberglass* dan



*carbon fiberreinforced resins*). Material dengan sifat mekanik seperti ini disebut *anisotropic*.

Tulang pada bagian korteks jika diukur kurva *stress-strain* nya akan menunjukkan nilai yang berbeda tergantung dari arah gaya yang bekerja. Jika gaya berasal dari arah transversal, maka jaringan ini akan menunjukkan nilai *yield* maupun *ultimate stress* yang lebih lemah, *ductility* serta *modulus elasticity* juga menunjukkan nilai yang lebih rendah dibanding bila gaya tersebut datang dari arah longitudinal atau searah panjang aksis dari tulang (Mow, 1995).



Gambar 2.10 Skema sifat anisotropik tulang kortikal. Dimana bila kita meletakkan sesuatu didalam kortek tulang panjang dengan orientasi yang berbeda-beda dan kemudian diberikan gaya *tension* maka masing-masing akan mempunyai sifat *stress-strain* yang berbeda pula (Nordin, 1989)

### 2.2.2 Macam biomaterial

Ada tiga kelas biomaterial dalam bidang orthopaedi, yaitu: logam, *polymer*, dan keramik.

### 2.2.2.1 Logam

Campuran beberapa unsur logam atau metal (*metallic alloys*) banyak sekali digunakan di bidang orthopaedi. Campuran dari logam ini dapat terdiri dari campuran elemen logam maupun non logam, campuran ini dimaksudkan untuk memberikan (Black, 1988):

- Kekuatan yang tinggi (*high strength*).
- Keuletan (*ductility*).
- *Modulus elasticity* yang tinggi
- Tahan karat (*corrosion resistance*)
- *Biocompatibility*

3 campuran yang umum di gunakan di bidang orthopaedi adalah:

1. *Stainless steel*
2. *Cobalt-chromium alloy*
3. *Titanium alloy*

Karakteristik sifat secara spesifik dapat diketahui dari struktur molekulnya, mikrostruktur dan komposisinya.

Logam utama yang sering dipakai secara klinis adalah titanium, vitalium, aluminium, dan *stainless steel* yang semuanya bersifat *inert* dan biokompatibel. Implan logam banyak digunakan untuk menambah beban seperti prostesa sendi serta bahan dasar untuk pembuatan *screw* dan *plate*.

Tabel 2.1 Sifat-sifat mekanikal masing-masing implan logam (Wright, 1995)

Material	ASTM Designation	Condition	Elastic Modulus (GPa)	Yield Strength (MPa)	Ultimate Strength (MPa)	Endurance Limit (MPa)
Stainless steels	F55, F56, F138, F139	Annealed	190	331	586	241-276
		30% Cold-worked	190	792	930	310-448
		Cold forged	190	1213	1351	820
Cobalt alloys	F75	As cast/annealed	210	448-517	655-889	207-310
		Hip*	253	841	1277	725-950
	F799	Hot forged	210	896-1200	1399-1586	600-896
		Annealed	210	448-648		951-1220
	F90	44% Cold-worked	210	1606	1896	584
		Hot forged	232	965-1000	1206	500
Titanium alloy	F67, F136	30% Cold-worked	110	485	760	300
		Forged annealed	116	896	945	620
		Forged/heat treated	116	1034	1103	620-680

\* HIP = hot isostatically pressed; ASTM = American Society for Testing and Materials. (Reproduced with permission from Kanner BO, Hoffman AS, Schoen FJ, Lorenzo JE (eds): *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. San Diego, CA, Academic Press, 1994.)

Logam-logam ini dapat menjadi korosif akibat proses listrik oleh dua jenis logam berbeda. Korosif dapat terjadi bila selaput *oxide* logam pada *plate* rusak akibat *screw*. Penyatuan prostesa logam dengan tulang dapat ditingkatkan dengan menyelubungi logam dengan bahan bioaktif seperti *hydroxyapatite* ke dalam matrik (Wright, 1995).

### 2.2.2.2 Polymer

*Polymer* merupakan molekul besar yang terbuat dari kombinasi beberapa molekul yang lebih kecil. Molekul kecil ini disebut "mer" yang berasal dari bahasa Yunani "meros," yang berarti bagian.

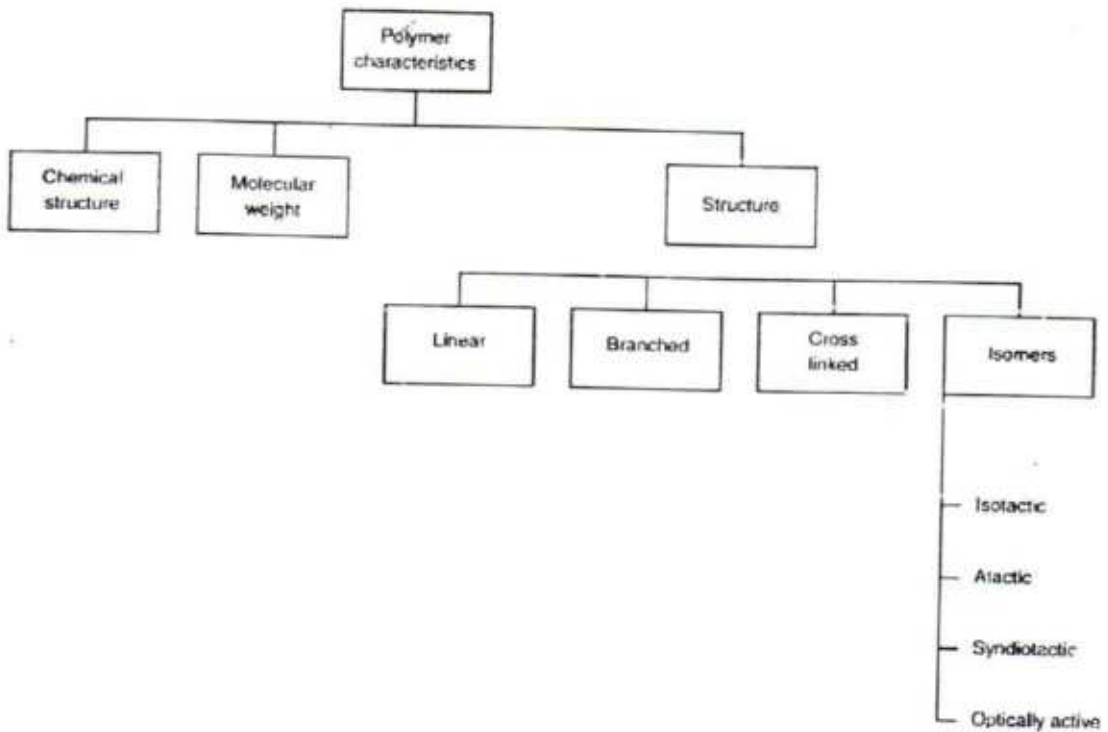


Tabel 2.2 Struktur kimia beberapa *polymer* yang digunakan dalam bidang kedokteran (Wright, 1995)

<i>Polymers in Medicine and Orthopaedics</i>		
Repeating Unit	Name	End Use
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	Polyethylene	Joint replacements
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2- \end{array}$	Polypropylene	Ligament augmentation
$-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$	Polytetrafluoroethylene	Early joint replacements
$-\text{CH}_2-\text{CHCl}-$	Polyvinyl chloride (PVC)	Surgical tubing, clips
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{O}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{H} \end{array}$	Methylmethacrylate	Bone cement
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	Methacrylic acid	Bone cement copolymer
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	Polyglycolic acid	Resorbable polymer
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}-\text{O}- \\   \\ \text{O} \end{array}$	Poly(lactic acid)	
$-\text{CH}_2-\text{O}-$	Polyethylene oxide (polyacetal)	Early joint replacements, plastic trial inserts, surgical clips
$-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$	Polystyrene	Tissue culture plates, bone cement copolymer

Sifat dari *polymer* sangat dipengaruhi oleh (Wright, 2005):

- Struktur kimianya/*chemical structure* (monomer yang menyusun *polymer*)
- Struktur fisiknya/*physical structure* (bagaimana cara monomer berikatan satu sama lain membentuk *polymer*)
- *Isomerism* (perbedaan yang mungkin terjadi pada orientasi atom dalam *polymer*)
- Berat molekul/*molecular weight* (jumlah dari monomer yang menyusun *polymer*)
- *Crystallinity* (adanya susunan dari beberapa rantai *polymer* yang mengkristal).



Gambar 2.11 Pengelompokan *polymer* berdasarkan sifat karakteristiknya (Wright, 1995)

Temperatur mempunyai pengaruh yang besar pada sifat *polymer*. Temperatur kritis pada *polymer* adalah *glass transition temperature* ( $T_g$ ). Pada temperatur dibawah  $T_g$ , *polymer* akan bersifat “*glassy*”, kaku (*stiff*), kuat, dan *brittle*. Sedangkan diatas  $T_g$ , sifat *polymer* menjadi “*leathery*” (mulur seperti kulit), kurang kaku dan *ductile*.

$T_g$  untuk UHMWPE adalah sekitar  $-40^{\circ}\text{C}$ . Sifat UHMWPE adalah “*leathery*” di alam. Dibawah  $-40^{\circ}\text{C}$ , UHMWPE menjadi *brittle* dan lebih kaku. Berlawanan dengan sifat dari PMMA (*bone cement*) yang kaku, keras dan kuat.  $T_g$  untuk PMMA adalah  $>60^{\circ}\text{C}$  dan untuk aplikasi klinis digunakan dibawah  $T_g$  dari *bone cement* (Black, 1988; Wright, 1995; Ratner, 1996).

#### 2.2.2.2.1 Polymethylmethacrylate (PMMA) / *bone cement*

*Polymethylmethacrylate* menjadi salah satu *polymer* yang banyak dipakai sejak diperkenalkan pertama kali oleh Charnley pada tahun 1970-an. Di bidang orthopaedi,

*bone cement* banyak digunakan sebagai *mechanical interlock* (fiksator) antara prostesa logam dan tulang, selain itu *bone cement* juga diketahui sebagai biomaterial yang dapat mentransfer *mechanical load* antara implan dan tulang secara homogen. Saat ini 50% dari seluruh prosedur *total joint replacement* menggunakan *bone cement* sebagai fiksator implan (Laskin, 2003; Heness, 2004).

*Polymethylmethacrylate (bone cement)* adalah *polymer* yang telah secara luas digunakan pada defek tulang kepala. Selain karena mudah dibentuk, bahan ini juga diketahui lebih kuat dibanding tulang kepala, tidak diserap, serta harganya murah. Bahan ini tidak dianjurkan pada tempat donor yang telah mengalami infeksi sebelumnya (Oktar, 2003; Provenzano, 2004). Selain itu *bone cement* juga banyak digunakan pada prosedur *percutaneous vertebroplasty* untuk augmentasi dan pengisian defek tulang belakang akibat fraktur atau malignansi (Eule, 2002).

Ahli bedah umumnya mendapatkan *bone cement* dalam dua bentuk: cair (*liquid*) dalam sebuah ampul dan serbuk (*powder*) dalam sebuah boks

Dalam bentuk cair, PMMA/*bone cement* terutama mengandung monomer *methylmethacrylate*. Selain itu ia juga mengandung *hydroquinone* - sebuah *polymerization inhibitor* - yang ditambahkan untuk menjamin agar cairan tidak mengalami polimerisasi sebelum waktunya karena panas atau cahaya. *Liquid bone cement* juga mengandung *N, N, -dimethyl-p-toluidine*, yang dapat mempercepat polimerisasi dan menghindari efek dari *hydroquinone* ketika reaksi mulai berjalan.

*Liquid* tidak akan mengalami polimerisasi jika tidak ada kontak dengan *initiator*, yaitu *dibenzoyl peroxide*, yang tercampur dalam *powder*. *Initiator* terdapat dalam jumlah yang cukup untuk menginduksi suatu reaksi polimerisasi. Sebagai tambahan pada *initiator*, *powder* terutama mengandung PMMA atau *copolymer* dari PMMA dan



*polysterene*, atau PMMA dan *methacrylic acid*, tergantung dari *grade* dan manufaktur dari *cement*. *Copolymer* digunakan untuk memberi sifat agar *bone cement* lebih ulet dan kuat. Pencampuran dan reaksi polimerisasi dilakukan untuk mengurangi porositas dan meningkatkan kekuatan (Wright, 1995; Cato, 2005; Ratner, 1996).

Tabel 2.3 Komposisi beberapa merek *bone cement* (Wright, 1995)

Bone Cement Compositions		CMW-1	CMW-2	Palacos R	Simplex P	Zimmer Regular
Powder	Benzoyl Peroxide	2.6	2.2	.5-1.6	1.2	.75
	BaSO <sub>4</sub>	9.1	10		10	10
	ZrO <sub>2</sub>			14.9		
	PMMA	88.3	87.8		16.6	89.3
	PMMA/MA PMMA/PS			83.5-84.7	82.3	
Liquid	MMA	98.7	98.1	97.9	97.5	97.3
	N,N' dimethyl toluidine	.4	1.0	2.1	2.5	2.7
	Hydroquinone (ppm)	15-20	15-20	64	75	75

<sup>a</sup> PMMA = polymethylmethacrylate; MMA = methylmethacrylate; MA = methacrylic acid; PS = polystyrene. All numeric values are expressed in wt%.

Bahan terakhir yang terdapat pada *bone cement* adalah *radiopaque material* (BaSO<sub>4</sub> atau ZrO<sub>2</sub>), yang memungkinkan *cement* dapat dilihat secara radiologis. Terlepas dari manfaatnya, bahan ini juga mempunyai kelemahan. Selain karena proses inflamasi, bahan pewarna ini disinyalir sering menjadi penyebab osteolisis dan *loosening* pada prosedur augmentasi dan pengisian defek tulang termasuk *Percutaneous Vertebroplasty* (Eule, 2002; Provenzano, 2004).

Ketika proses polimerisasi mulai berjalan, monomer dari *methylmethacrylate* akan saling berikatan diantara atom karbon-nya dengan ikatan rangkap untuk membentuk rantai *polymer*. Panas yang dikeluarkan selama proses ini berlangsung adalah 130 kalori/g, yang berasal dari monomer *methylmethacrylate*. Temperatur akan meningkat dan dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: jumlah dan tebal *cement* itu sendiri, serta transfer panas dari lingkungan sekitar. Pada suatu penelitian laboratorium, dengan

ketebalan *cement* 3 mm disekitar *femoral stem* dapat meningkatkan temperatur menjadi 60°C, dan jika 6 mm ketebalannya, maka temperatur dapat meningkat sampai diatas 100°C. Temperatur ini cukup tinggi jika dibandingkan dengan estimasi bahwa untuk terjadinya denaturasi protein membutuhkan panas 56°C, serta panas sebesar 47°C dilaporkan dapat menyebabkan tulang nekrosis (Oktar, 2003; Heness, 2004).

Hasil penelitian laboratorium diatas ternyata tidak sesuai dengan percobaan secara *invitro*, dimana temperatur *bone cement* dilaporkan lebih rendah dari 40°C. Hasil ini dan keberhasilan penggunaan *cemented implant* menunjukkan bahwa *thermal necrosis* bukan faktor yang penting dalam *performance* suatu prostesis (Heness, 2004).

*Polymethylmethacrylate* mempunyai sifat lebih kuat/lebih tahan terhadap *compression* daripada *tension*, serta sangat lemah terhadap *shear*. *Exothermic reaction* yang terjadi menghasilkan panas yang dapat menyebabkan *bone necrosis*. Kebocoran (*leakage*) monomer yang dapat terjadi saat polimerisasi bisa menyebabkan kerusakan endotel di sekitarnya, yang selanjutnya dapat mengakibatkan terbentuknya trombus dan hipotensi berat saat pembedahan berlangsung melalui efek pada *vascular bed* pulmoner. Selain itu monomer itu sendiri juga bersifat toksik. Adanya *exothermic reaction* dan monomer menyebabkan terbentuknya gap antara tulang dan *bone cement*, yang lama kelamaan akan mengakibatkan terjadinya *aseptic loosening* (Oktar, 2003; Provenzano, 2004; Cato, 2005).

Contoh merk PMMA yang banyak dipakai adalah *Palacos R*, *Simplex P*, dan *De Puy CMW 1*, *CMW 2* dan *CMW 3* produksi *De Puy International Ltd*.

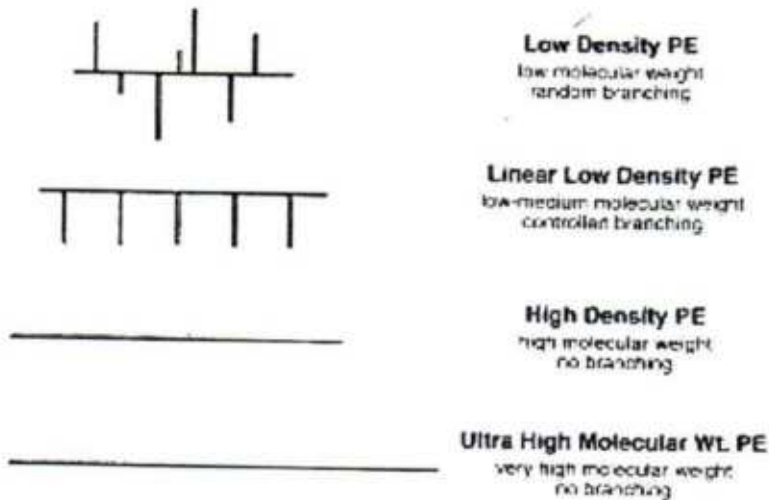
#### 2.2.2.2.2 *Ultra high molecular weight polyethylene (UHMWPE)*

*Polyethylene* secara kimia merupakan *polymer* organik yang paling sederhana. Tergantung pada kondisi polimerisasi, berbagai tipe polimerisasi dapat diperoleh.

Perbedaan dari *polyethylene* berdasar pada perbedaan berat molekul dan tipe serta ekstensi cabang (rantai samping ke *backbone polymer*). Tiap tipe *polyethylene* memiliki perangkat dan penggunaan yang berbeda. *Polyethylene* yang banyak digunakan di bidang orthopaedi seringkali disebut sebagai *polyethylene* densitas tinggi. Dari tabel, perhatikan bahwa perbedaan berat molekul terlihat pada perbedaan densitas, *impact strength*, dan *abrasive wear*. Meskipun perbedaan nilai densitas hanya 0,007 sampai 0,02 g/cc, perbedaan ini cukup berarti untuk bahan *polyethylene*. Sebagai perbandingan, *polyethylene* densitas rendah memiliki nilai densitas antara 0,925 sampai 0,935 g/cc. *Ultra High Molecular Weight Polyethylene* memiliki nilai densitas yang mendekati *polyethylene* densitas rendah dibanding densitas tinggi. Selain itu UHMWPE memiliki berat molekuler, *impact strength* dan ketahanan yang jauh lebih besar dan karakteristik *abrasive wear* yang lebih baik dibanding *polyethylene* densitas tinggi (Wright, 1995; Cato, 2005; Heness, 2004).

*Porous high-density polyethylene* telah banyak digunakan pada pembedahan augmentasi, dimana sifatnya yang tidak diresorpsi merupakan keuntungan. *Polyglycolide* dan *polylactide* adalah *polymer* kristal sintetik yang keras, dimana ia sering dijadikan bahan pembuat pin, *screw* atau *plate* yang akan mengalami hidrolisis perlahan dalam jaringan hidup (Wright, 1995).





#### High Density Polyethylene and UHMWPE\* Properties

Property	High Density Polyethylene	UHMWPE	Units
Molecular weight	50,000-100,000	> 2,000,000	
Density	.952-.965	.930-.945	g/cc
Melting point	130-137	125-135	°C
Tensile yield	26.2-33.1	19.3-21	MPa
Tensile modulus	.9-1.6	.8-1.0	GPa
Elongation @ break	10-2200	200-350	%
Impact strength	.4-4.0	> 20, no break	ft-lb/in

\* UHMWPE, Ultra high molecular weight polyethylene

Gambar 2.12 Sifat dan karakter *Ultra High Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE)* (Wright, 1995)

### 2.2.2.3 Keramik

Saat ini sekitar 60% *bone graft substitute* yang dipakai di dunia adalah dari jenis keramik, baik itu digunakan dalam bentuk tunggal maupun dikombinasikan dengan biomaterial jenis lain (Provenzano, 2004)

Material keramik biasanya solid, dan merupakan campuran inorganik yang terdiri dari logam dan non logam, bersatu karena ikatan ion atau kovalen. Termasuk campuran didalam keramik adalah silika ( $\text{SiO}_2$ ), yang terbentuk dari oksigen (elemen non logam), silikon (elemen yang terletak diantara logam dan non logam), serta alumina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), yang terbentuk dari elemen non logam dan logam. Selain itu ada juga keramik yang berbahan dasar kalsium (*calcium phosphate*, *calcium carbonate* maupun *calcium sulphate*). Dengan logam, keramik terikat kuat dalam struktur atom yang ditentukan oleh kebutuhan atas koordinasi spatial untuk terjadinya ikatan kovalen dan kondisi netral dalam ikatan ion (Heness, 2004; Cato, 2005; Wright, 1995).

Setelah mengalami proses pemurnian, keramik akan mempunyai sifat *biocompatibility* yang sempurna (tidak larut dan *inert* secara kimia) serta sangat tahan terhadap kerusakan (dengan permukaan yang hidrofilik dan keras). Sedangkan sifat keramik yang *brittle* membatasi penggunaannya untuk aplikasi dengan tekanan yang tinggi. Secara umum dikatakan bahwa keramik mempunyai sifat yang sangat kuat, sangat kaku, sangat keras, sangat *biocompatible*, namun sangat *brittle* dan sangat sulit diproses karena tingginya *melting point* keramik. Ada keramik yang sangat *bioinert* (alumina dan zirconia), dimana ia banyak digunakan untuk *surface replacement*. Selain itu ada juga yang bersifat *bioactive* (*hydroxyapatite* dan *bioglass*), dimana ia banyak digunakan untuk pelapis (*coating*) *joint replacement* sehingga di dapatkan osteointegrasi antara tulang dan implant (Heness, 2004).

Di bidang orthopaedi, keramik mempunyai peran dalam dua aplikasi biomaterial yang berbeda. Yang pertama adalah penggunaan dalam penggantian total komponen sendi dalam bentuk keramik padat, misalnya alumina dan zirconia, karena sifatnya yang tidak gampang aus terhadap gesekan dan *inert* dibanding logam campuran. Penggunaan

yang kedua adalah sebagai pengganti graft tulang, dan sebagai pelapis implan logam dalam bentuk kurang padat, misalnya *calcium phosphate (hydroxyapatite)* dan *bioglass* ( $\text{SiO}_2\text{-NaO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ ) dengan memanfaatkan sifatnya yang osteokonduktif. Keramik jenis ini akan menghasilkan permukaan (*scaffold*) dimana tulang *host* akan melekat (Laskin, 2003; Wright, 1995).

Keramik terdiri dari *crystalline metallic, oxides, carbides, nitrides* dan *borides* yang disatukan melalui proses dengan temperatur tinggi yang disebut *sintering*. Bahan ini rapuh, memiliki konduktivitas listrik dan panas yang rendah, serta sedikit sekali menimbulkan reaksi jaringan. Tahun 1970-an beberapa komposisi keramik diketahui mampu mengikat tulang secara kimia, sifat ini disebut *bioactivity*. Saat ini *bioactive glass* telah digunakan untuk rekonstruksi dinding orbita dan defek tulang wajah. Jenis keramik ini bersifat osteokompatibel dengan resiko infeksi yang rendah (Laskin, 2003).

Kelompok keramik lain adalah material yang berasal dari kalsium, sulfat, fosfat dan karbonat yang berbeda densitas, porositas serta bentuk granularnya.

#### **2.2.2.3.1 Mikrostruktur keramik**

Material keramik sebagian besar memiliki mikrostruktur mirip dengan metal. Seperti halnya metal, keramik diatur oleh karakteristik dari mikrostrukturnya, termasuk ukuran serat, fase dan distribusi pada masing-masing serat serta porositasnya. Mikrostruktur dari materi keramik disebabkan oleh proses *thermis* sewaktu memproduksinya. Dan seperti halnya metal, mikrostruktur ini dapat berubah oleh teknik dan proses pembakarannya (Hanes, 2004; Wright, 1995).

Teknik yang paling umum dalam pembuatan material keramik ialah dengan menggabungkan partikel dengan air dan bahan pengikat organik kemudian membentuk sesuai bentuk yang diharapkan. Selanjutnya campuran dikeringkan dengan evaporasi dan



pembakaran bahan pengikat kemudian dipanaskan pada temperatur yang lebih tinggi. Proses ini menghasilkan desinfeksi lewat mekanisme seperti difusi, evaporasi dan kondensasi (Cato, 2005).

#### 2.2.2.3.2 Alumina

*Aluminium Oxide* ( $Al_2O_3$ ) memiliki ketahanan terhadap abrasi yang bagus dan bila digosok menghasilkan koefisien friksi yang rendah terhadap permukaan baik terhadap aluminium sendiri maupun UHMWPE. Karena *wettability* yang bagus dari permukaan aluminium memungkinkan lubrikasi pada permukaannya. Selain itu karena sifatnya yang tahan terhadap keausan membuat aluminium memiliki keuntungan sebagai material *total hip replacement*. Standarisasi dan penyempurnaan dari proses pembuatan aluminium termasuk proses penghalusan ukuran serat, *pressing* dari material dan pembuatan pita penghubung yang runcing diharapkan dapat menyempurnakan tampilan aluminium (Laskin, 2003; Wright, 1995).

#### 2.2.2.3.3 Zirconia

*Zirconium Oxide* ( $ZrO_2$ ) biasa digunakan sebagai bahan dasar protesa *caput femur* pada penggantian sendi karena friksinya yang rendah dan ketahanan terhadap permukaan UHMWPE. Zirconia merupakan bentukan yang tidak stabil, dan dapat berubah bentuk dari tetragonal menjadi monoklinik serta susunan molekulnya juga bisa berubah. Untuk menghindari ketidakstabilan dan mempertahankan bentuk tetragonalnya, zirconia distabilisasi dengan *yttrium oxide*. Untuk mencegah perubahan yang terjadi selama proses sterilisasi, implan zirconia juga disterilisasi secara khusus dengan *ethylene oxide* pada suhu ruangan. Resterilisasi sebelum prosedur *total hip replacement* akan membuat permukaan menjadi lebih kasar. Peningkatan suhu lebih tinggi akan menyebabkan

permukaan menjadi lebih kasar dan mengakibatkan peningkatan keausan pada komponen *polyethylene acetabular*-nya (Laskin, 2003).

Tabel 2.4 Sifat dan karakter beberapa jenis keramik (Heness,2004)

Property	Alumina	Zirconia
Strength (MPa)	580	900
Grain size ( $\mu$ )	$\leq 1.8$	$\leq 0.5$
Density (g/cc)	3.98	6.0
Elastic modulus (GPa)	300	210

#### 2.2.2.3.4 Calcium-based ceramics

##### 2.2.2.3.4.1 Calcium sulphate

*Plaster of Paris* (POP) yang berbahan dasar *calcium sulphate* ( $\text{CaSO}_4$ ) meskipun saat ini lebih dikenal untuk pemakaian eksternal (*eksternal support*) pernah juga digunakan untuk pemakaian internal. Hal ini pertama kali dilakukan oleh Dreesmann pada 1892 untuk menutup/mengisi defek tulang. Sejak itu *calcium sulphate* terbukti biokompatibel, dapat diabsorpsi namun tidak osteokonduktif. Resorpsinya terjadi dalam beberapa minggu (terlalu singkat), sehingga sifat-sifat mekaniknya sangat terbatas (Cato, 2005; Heness,2004).

##### 2.2.2.3.4.2 Hydroxyapatite

*Calcium phosphate* adalah keramik polikristal dari bahan yang *highly oxidized*. Dua macam *calcium phosphate* terpenting adalah *tricalcium phosphate*/TCP ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), dan *hydroxyapatite*/HA (baik yang *coral-based* atau yang sintetik). *Hydroxyapatite* mempunyai rumus kimia  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Kedua bahan tersebut terbukti biokompatibel, *bioactive*, osteokonduktif, mampu men-*delivery* faktor-faktor osteoinduktif dan sel-sel

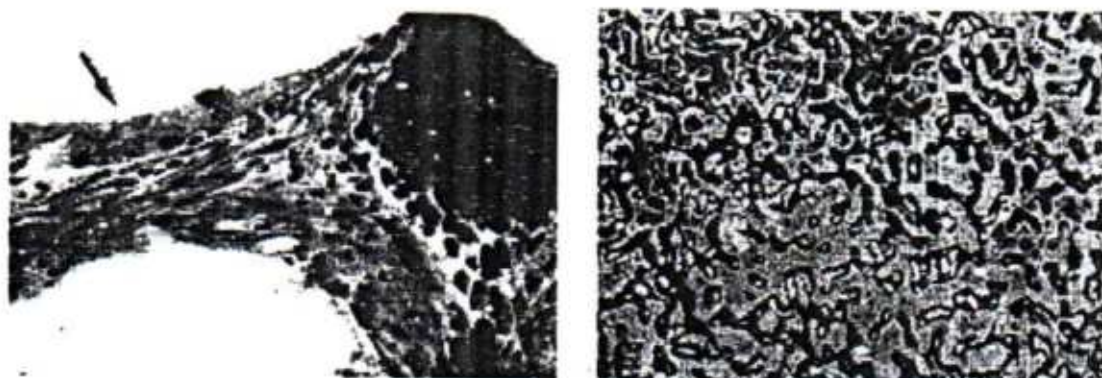
osteogenik serta dapat berikatan langsung dengan tulang. Perbedaannya hanya TCP memiliki porositas yang jelek (memiliki *grain size* yang lebih kecil) dan didegradasi lebih cepat dibanding HA. Baik TCP maupun HA banyak digunakan sebagai pelapis (*coating*) implan dan pengisi defek tulang. Proses pembuatan kedua material ini membutuhkan temperatur dan tekanan yang tinggi untuk mendapatkan densitas, kristalinitas yang tinggi (*highly crystalline*) dan sifat *bioinert*. Struktur kimia keramik kalsium sangat mendekati/menyerupai tulang yang sesungguhnya. *Hydroxyapatite* adalah garam inorganik utama tulang, dimana ia membentuk 70% struktur tulang manusia. Bentuk sintetik HA secara kimiawi dan *crystallographically* serupa dengan HA alami (Holmes, 1986; Heness, 2004; Eule, 2002, Cato, 2005)

Sifat osteokonduktif adalah kemampuan graft/biomaterial untuk menyediakan diri sebagai tempat/permukaan untuk masuknya faktor-faktor osteoinduktif (BMP, TGF- $\beta$ , FGF, IGF, PDGF, dll), sel-sel osteogenik (osteoblast, mesenkim, sel osteoprogenitor) dan *bone deposition*. Sedangkan osteokonduksi adalah suatu fenomena yang ditandai dengan adanya pertumbuhan kapiler, jaringan mesenkimal perivaskular, dan sel-sel osteoprogenitor dari resipien/host ke dalam struktur implan atau graft (Heness, 2004).

*Hydroxyapatite* telah dipergunakan sejak 1970, dan merupakan material yang banyak diteliti Porous HA memiliki integrasi terhadap tulang yang lebih baik dibanding HA bentuk padat. Holmes et.al tahun 1988, melaporkan pertumbuhan tulang baru sebanyak 18% sampai 74% dibandingkan total masa HA yang ditempatkan pada defek tulang. White E pada tahun 1986, menemukan pertumbuhan tulang woven dan lamelar sebesar 50-88% dalam 3 bulan. Wang JS, et.al pada tahun 1994 menanamkan HA pada tibia proksimal metafisis kelinci dan menilainya secara histomorfometri pada minggu ke



3 dan ke 6. Mereka mendapatkan area pertumbuhan tulang yang lebih banyak pada minggu ke 6 secara bermakna dibandingkan minggu ke 3 (Nilsson, 2004).



Gambar 2. 13 Bone formation pada HA dalam minggu ke 3 dan 24 (Nilsson,2004)

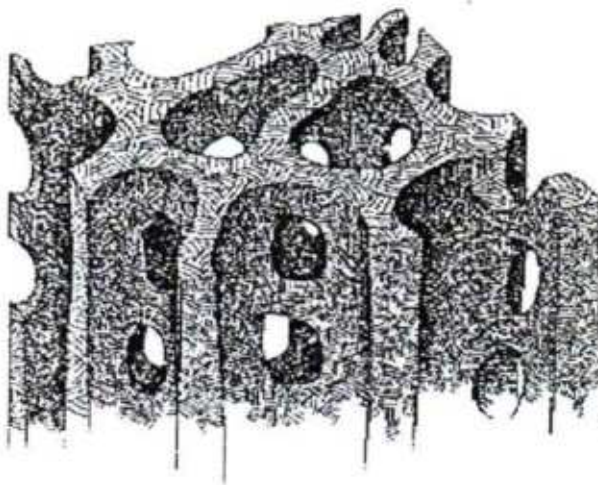
Martin RB, et.al pada tahun 1993 menanamkan HA pada tulang kortikal dan kancellus anjing. Mereka menemukan peningkatan pertumbuhan tulang dari 52% pada minggu ke 16 sampai 74% pada minggu ke 52. sedang pada tulang kancellus, pertumbuhan tulang mencapai 38% setelah 4 minggu dan menurun secara monoton sampai 17% pada minggu ke 52 (Sato, 1998; Martin, 1993). Sato S.et. al pada tahun 1998 menginjeksikan campuran HA dengan *Plaster of Paris* ke dalam sumsum tulang tibia kelinci dan menemukan peningkatan osteogenesis yang bermakna pada interval minggu 2 sampai ke 4 (Sato, 1998).

*Porous coralline ceramics* dapat diperoleh dengan dua cara. Chiroff dkk pertama kali menemukan bahwa koral dapat dibuat dari hewan-hewan laut jenis intervertebrata, yang mempunyai tulang rangka (*skeleton*) mirip tulang kancellus maupun kortikal. Cara pertama adalah koral dipakai langsung dalam bentuk kalsium karbonat, sedangkan cara yang lain adalah dengan mengubah kalsium karbonat menjadi *hydroxyapatite*

(*replamineform*). Roy dan Linneham (1974) adalah orang yang pertama kali melakukan proses *replamineform*. Mereka berhasil merubah kalsium karbonat ( $\text{CaCO}_3$ ) karang menjadi HA dengan *hydrothermal exchange reaction* (Clarke, 2004; Cato, 2005).

Ukuran pori koral tidak terlalu bervariasi. Ukuran pori diatas  $100\mu\text{m}$  memungkinkan pertumbuhan fibrovaskuler dan jaringan tulang kedalamnya dan diameter  $140\text{-}160\mu\text{m}$  memenuhi syarat struktural yang dibutuhkan sebagai pengganti tulang.

Porous HA dapat dibuat dengan beberapa cara. Melakukan homogenisasi terhadap serbuk *calcium phosphate* dengan partikel *naphthalene* dalam ukuran yang tepat akan menghasilkan material *macroporous*. Proses akhir adalah *sintering* dengan temperatur tinggi ( $1100\text{-}1300\text{ }^\circ\text{C}$ ). Metode yang lain tergantung pada dekomposisi dan *hydrogen peroxide* untuk menghasilkan struktur berpori (Clarke, 2004).



Gambar 2.14 Skema dari bone graft substitute. Tampak pori dari koral dan saluran penghubung antar pori. (Cato,2005)

Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa HA bersifat osteokonduktif, biokompatibel dan sangat *inert*. Walaupun rapuh dan hanya bisa digunakan pada lokasi *non-loading*, daya tahannya terhadap kompresi jauh lebih baik dibandingkan tulang

kanselus. Ada juga HA yang dibuat dari bahan dasar kalsium dan fosfat organik, yang kemudian dicampur dalam bentuk pasta, sehingga kita bisa menanamkannya dengan cara menginjeksikan pasta tersebut ke dalam defek tulang yang kita inginkan. Selanjutnya pasta akan mengeras dalam beberapa menit. Dikatakan bahwa *compressive strength* sebesar 55 megapascal sudah bisa diperoleh dalam 12 jam setelah pemberian. *Hydroxyapatite* sintesis banyak tersedia di pasaran dengan merek *Interpore*, *Pro-Osteon*, *Norian SRS*, dll (Heness, 2004). Selain itu ada juga *hydroxyapatite* sintesis berbentuk serbuk (*powder*) yang didesain untuk dapat dicampur dengan *polymethylmethacrylate* (*bone cement*), sebagai contoh HA jenis ini adalah HA merk *Osteo-G* produksi *Central Medical Technologies Inc*,

#### 2.2.2.3.4.3 *Calcium carbonate*

*Calcium carbonate/CC* ( $\text{CaCO}_3$ ) mempunyai sifat seperti HA dalam beberapa aspek. Material ini biokompatibel dan osteokonduktif namun tidak memiliki sifat osteoinduktif. Perbedaannya dengan HA adalah CC diresorpsi lebih cepat, sehingga tidak ideal sebagai *bone substitute*. Tulang dan jaringan fibrous tumbuh kedalam pori dari CC, namun sulit diukur karena tidak mudah mengukur material yang telah diresorpsi. Informasi mengenai kecepatan resorpsi CC pun sangat sedikit. Namun tampaknya hal ini tergantung dari jenis spesies yang menjadi resipien. Merek koral berbahan dasar kalsium karbonat yang banyak beredar di pasaran saat ini adalah *Biocoral* (Cato, 2005).

#### 2.2.2.3.4.4 *Bioglass*

*Bioglass* adalah material yang aktif secara biologis dimana ia terbuat dari bahan dasar silika (45%), *calcium oxide* (24,5%), *disodium oxide* (24,5%) dan *pyrophosphate* (6%). Rumus kimia *bioglass* adalah  $(\text{SiO}_2\text{-NaO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5)$ . *Bioglass* memiliki *modulus young* yang tinggi dan *brittle*, sehingga pemakaiannya terbatas. Biasanya *bioglass* dipakai



dengan mengkombinasikannya bersama PMMA untuk membentuk *bioactive bone cement* atau bersama implan sebagai pelapis (*coating*). Dengan memanfaatkan gugus kalsium fosfat yang ada, lapisan *bioglass* ini akan memfasilitasi ikatan kimia antara implan dengan tulang sekitarnya. Merek *bioglass* yang saat ini banyak di pasaran adalah *NovaBone*, *BioGran* dan *PerioGlas* (Heness, 2004; Cato, 2005).

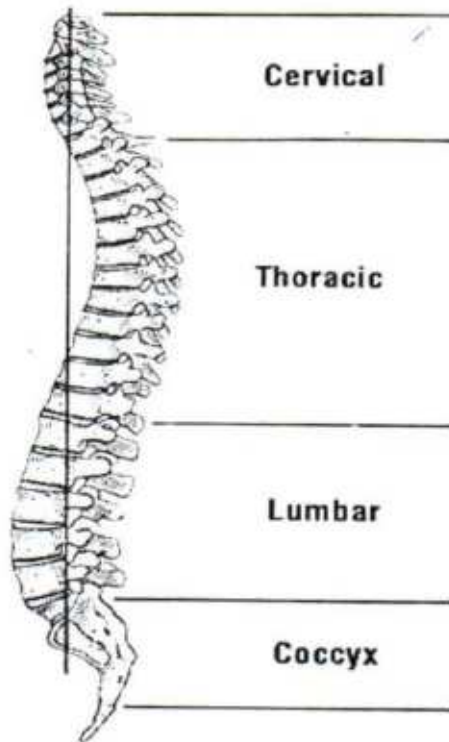
## 2.3 Fraktur Kompresi Vertebra

### 2.3.1 Anatomi vertebra (*spine*)

*Spine* atau juga biasa di kenal dengan *columna vertebralis* atau *columna spinalis* adalah suatu organ yang dibentuk oleh sekelompok tulang yang disebut vertebra, dimana tulang-tulang ini saling bertumpukan satu sama lain. *Spine* terbagi menjadi 4 bagian (*region*), yaitu : *cervical*, *thoracal*, *lumbal* dan *sacral* (Joshi, 2003).

*Cervical spine* dibentuk oleh 7 buah vertebra cervical, dimana *cervical spine* adalah vertebra terkecil diantara vertebra yang lain. Fungsi utama *cervical spine* adalah untuk menyokong berat kepala, yang kira-kira seberat 10-12 pon. *Cervical spine* mempunyai *range of motion* yang paling besar diantara vertebra yang lain, hal ini dikarenakan adanya 2 vertebra teratas yang mampu bergerak bersama-sama dengan gerakan kepala. Bentuk kurva dari *cervical spine* adalah lordosis dan terlihat seperti huruf C terbalik (Joshi, 2003).

*Thoracal spine* dibentuk oleh 12 buah vertebra, dimana masing-masing akan berikatan dengan *costa* untuk membentuk *thoracic cage*. Fungsi dari *thoracic cage* ini adalah untuk melindungi organ-organ dalam rongga dada, khususnya paru dan jantung. *Thoracal spine* mempunyai mobilitas yang lebih rendah dibanding *cervical* ataupun *lumbal*, akibat adanya *thoracic cage*. Bentuk kurva pada *thoracal spine* yang normal adalah berbentuk *kyphosis* dan terlihat seperti huruf C (Joshi, 2003).



Gambar 2.15 Pembagian regio pada *spine* (Joshi, 2003)

*Lumbar spine* dibentuk oleh 5 buah vertebra, dimana vertebra-vertebra ini adalah vertebra yang terbesar dibanding vertebra bagian lain. Fungsi utama dari *lumbar spine* adalah sebagai *weight bearing* (penyangga berat beban tubuh), oleh karena itu lumbar mempunyai diameter yang lebih besar dibanding cervical ataupun thoracic. Bentuk kurva dari *lumbar spine* adalah lordosis. Seperti pada cervical, *lumbar spine* terlihat seperti huruf C terbalik. *Lumbar spine* berada tepat diatas sacrum, dimana sacrum terbentuk oleh 5 buah vertebra yang menyatu menjadi satu unit yang *solid*. Biasanya diantara vertebra pada sacrum tidak ditemukan adanya diskus intervertebralis. Pada ujung columna vertebralis, persis di bawah sacrum dapat ditemui coccyx atau tulang ekor. Sebagian besar orang memiliki jumlah vertebra sebanyak 33, tapi ada juga yang memiliki 32 atau 34 vertebra, Variasi ini biasanya ada pada bagian lumbar atau sacral (Joshi, 2003).

Masing-masing vertebra mempunyai bentuk dan ciri khas sendiri-sendiri tergantung *region*-nya. Namun demikian, tiap vertebra selalu mempunyai 3 bagian dasar, yaitu :

1. Corpus vertebra (*vertebral body*) yang berbentuk *drum-shaped*, dimana bagian ini di desain untuk memikul beban dan mempertahankan diri dari gaya kompresi ataupun *loading*.
2. Arkus posterior, yang terdiri dari lamina, pedikel dan *facet joint*
3. Prosesus transversus yang berfungsi sebagai tempat melekatnya otot-otot.

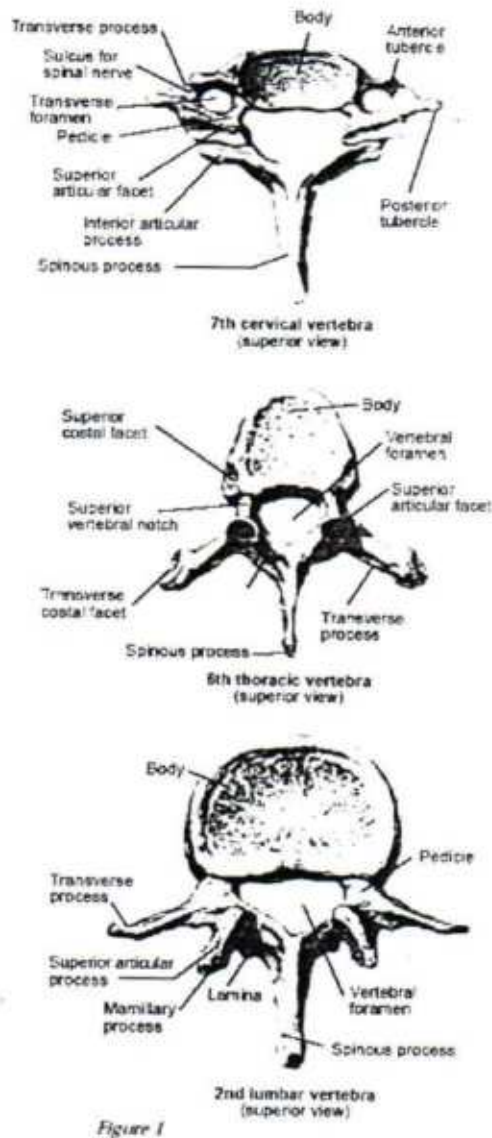
Corpus vertebra terdiri dari tulang kortikal yang keras pada bagian luarnya serta tulang kanelus pada bagian dalamnya. Bagian atas dan bagian bawah corpus vertebra disebut *endplates*. Diskus intervertebralis terletak diantara dua corpus vertebra, dimana diskus ini menempel pada *endplates*. Adanya perubahan patologis pada diskus dapat menyebabkan perubahan pada *endplates* (Sandhu, 2001).

Pedikel adalah bagian vertebra yang kuat, berpasangan, berbentuk tubuler, terbuat dari tulang kortikal pada bagian luar dan tulang kanelus pada bagian dalam. Masing-masing pedikel keluar dari tiap sisi corpus menuju ke bagian belakang. Pedikel berperan sebagai dinding *canalis spinalis* dan berfungsi melindungi *spinal cord* dan *cauda equina* atau *nerve root* pada bagian lumbal (Sandhu, 2001).

Lamina adalah bagian berbentuk papan yang *shingle-like*, berasal dari pedikel untuk membentuk arkus yang mengelilingi saraf dan *joint* yang berada di garis tengah. Lamina selalu lebih pendek daripada corpus vertebra, sehingga selalu ada gap antara dua lamina. Gap ini dihubungkan oleh suatu *soft tissue* yang bernama ligamentum flavum. Ligamentum flavum ini juga memberikan proteksi tambahan kepada saraf yang berada di dalamnya. Ligamentum flavum bersama dengan lamina dan pedikel akan membentuk



arkus vertebralis. Di bagian belakang, lamina bertemu pada bagian posterior columna spinalis membentuk prosesus spinosus, yaitu bagian vertebra yang dapat kita raba pada garis tengah punggung kita (Patel, 2005).



Gambar 2.16 Potongan melintang *spine* (Patel, 2005)

Masing-masing corpus vertebra mempunyai dua prosesus artikularis pada bagian atas dan bawah, dimana lamina dan pedikel bertemu. Prosesus artikularis ini akan

membentuk sendi yang disebut dengan *facet joint*, diantara *corpus vertebra* yang saling bertumpukan. Ada satu *facet joint* pada tiap sisi *corpus vertebra* (Patel, 2005).

Tiap *corpus vertebra* juga mempunyai dua prosesus transversus. Dimana bagian ini adalah bagian yang menonjol ke arah lateral pada setiap sisinya. Penonjolan ini berfungsi sebagai tempat melekatnya otot-otot dan ligamen yang ada pada *spine*. Pada daerah cervical, masing-masing prosesus transversus mempunyai satu foramen (lubang) yang berfungsi sebagai tempat berjalannya arteri dan vena vertebralis. Antara prosesus transversus kanan dan kiri dihubungkan oleh ligamen intertransversus (Patel, 2005).

### **Pembagian vertebra menjadi 3 columna menurut Denis**

Pada tahun 1983 Denis mengemukakan suatu pembagian *spine* menjadi 3 *column*, dimana pembagian ini akan membagi *spine* menjadi unit-unit fungsional yang berfungsi mempertahankan stabilitas *spine* sekaligus memberikan *destabilizing effect* bila terjadi *injury* terhadap *columna vertebralis* (Patel, 2005). Denis membagi *spine* menjadi :

#### *1. Anterior column*

Bagian ini terdiri dari ligamen longitudinal anterior, *corpus vertebra* bagian anterior serta diskus intervertebralis dan annulus fibrosus bagian depan

#### *2. Middle column*

Terdiri dari ligamen longitudinal posterior, *corpus vertebra* bagian posterior serta diskus intervertebralis dan annulus fibrosus bagian belakang.

#### *3. Posterior column*

Terdiri dari tulang-tulang pada arkus posterior dan ligamen-ligamennya, yaitu ligamentum flavum, ligamen interspinosus dan ligamen supraspinosus. Kapsul *joint* pada intervertebral *articulation* juga termasuk bagian *posterior column*. Bila terjadi fraktur, kemudian diikuti dengan kompresi pada *anterior column*, maka hal ini disebut sebagai

fraktur kompresi (*vertebral compression fracture*), tapi bila kompresi meliputi *anterior* serta *middle column*, maka fraktur tipe ini disebut *burst fracture* (Patel, 2005).

### 2.3.2 *Vertebral compression fracture*

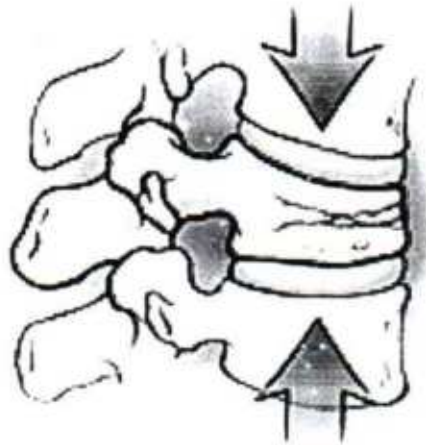
*Vertebral compression fracture* (VCF) adalah fraktur pada vertebra yang disebabkan adanya gaya/energi aksial (*axial loading*) pada *corpus* vertebra yang melebihi *fracture threshold* dari vertebra itu sendiri. Akibatnya vertebra akan tertekan (terhimpit) sehingga ketinggian *corpus* akan lebih rendah. Pada orang normal, fraktur ini dapat terjadi oleh karena trauma berat seperti : jatuh dari ketinggian atau kecelakaan lalu-lintas. Pada orang muda, atau orang dengan *bone density* yang normal, deformitas yang diakibatkan oleh fraktur ini biasanya tidak memberat (tidak progresif) dan dapat sembuh secara cepat. Namun sebaliknya, pada orang dengan osteoporosis, fraktur ini dapat terjadi akibat trauma yang ringan/minimal, dimana pada orang-orang ini *fracture threshold* dapat dengan mudah terlampaui hanya dengan gerakan memutar (*twisting*), menekuk punggung (*bending*), bersin (*sneezing*) maupun batuk (*coughing*) (Hirsch, 2003).

Pada penderita osteoporosis tulang menjadi lemah, mudah sekali fraktur dan penyembuhannya lambat. Gejala yang dirasakan pada fraktur ini adalah adanya rasa nyeri pada punggung (*back pain*) yang dapat progresif, serta adanya deformitas pada vertebra. Bila fraktur yang diderita sangat parah, maka dapat timbul *kyphotic deformity*. Penderita VCF juga dapat merasakan turunnya tinggi badan keseluruhan akibat adanya penurunan ketinggian vertebra yang kolaps. Keluhan neurologis jarang didapatkan pada penderita VCF karena *spinal cord* terletak di belakang *corpus* vertebra. Pada VCF hanya bagian depan *corpus* vertebra yang kolaps, sedangkan bagian belakang masih utuh/normal. Pada fraktur vertebra yang lebih hebat yaitu tipe *burst fracture* baru akan didapatkan keluhan



neurologis, karena seluruh *corpus* kolaps hingga bagian belakang, akibatnya akan terjadi penekanan *spinal cord* di dalam *canalis spinalis* (Hirsch, 2003).

Fraktur kompresi vertebra pada penderita osteoporosis dapat progresif, deformitas yang terjadi dapat semakin berat hingga vertebra kolaps, dan disertai rasa nyeri yang berat. Komplikasi yang dapat terjadi pada penderita VCF antara lain : mobilitas terbatas, adanya deformitas vertebra, depresi, obstruksi usus, dan pneumonia akibat tidak adanya mobilitas, serta *deep vein thrombosis* maupun emboli paru (Sandhu, 2001).



Gambar 2.17 Gambar skematis fraktur kompresi vertebra (Hirsch, 2003)

Terapi pada penderita VCF biasanya dimulai dengan terapi konservatif, yaitu *bed rest*, pemberian analgesik, *muscle* relaksan, *bracing* eksternal pada tulang belakang dan fisioterapi. Terapi bedah dilakukan pada pasien yang mengalami kegagalan dengan terapi konservatif, dimana pasien akan mengalami nyeri berkepanjangan serta tidak dapat mobilisasi (Predey, 2002). *Percutaneous Vertebroplasty* (PV) adalah salah satu pilihan terapi VCF bila terapi konservatif yang dilakukan tidak memberikan hasil yang optimal, atau pada kasus-kasus dimana terapi konservatif tidak dapat dilakukan (Abitbol, 2001).

### 2.3.3 *Percutaneous vertebroplasty*

*Percutaneous Vertebroplasty* (PV) adalah suatu prosedur yang digunakan untuk menghilangkan nyeri dan memperkuat *corpus* vertebra yang telah kolaps akibat kondisi-kondisi patologis, baik karena malignansi maupun non-malignansi (Eule, 2002; Patel, 2005). PV dilakukan dengan menyuntikkan *polymethylmethacrylate* (PMMA) atau lebih dikenal dengan *bone cement* kedalam *corpus* vertebra (Patel, 2005). PV diperkenalkan pertama kali oleh Dr. Galibert dan Dr. Deramond di Prancis pada tahun 1984, dimana mereka melakukannya untuk kasus *painfull* hemangioma cervical. PV pertama kali dilakukan pada kasus VCF di Amerika pada tahun 1995 oleh Dr. Mary E. Jensen (Sandhu, 2001). Prosedur PV mempunyai dua tujuan utama, yaitu untuk menghilangkan nyeri (analgesia) dan stabilisasi tulang yang fraktur (Patel, 2005). Beberapa ilmuwan meyakini bahwa hilangnya nyeri pada PV diperoleh karena adanya *mechanical support* dan stabilitas yang didapat dari *bone cement* (Predey, 2002).

#### 2.3.3.1 Indikasi *percutaneous vertebroplasty* (Predey, 2002) :

- Fraktur kompresi vertebra akibat osteoporosis pada cervical, thoracal dan lumbal yang menyebabkan rasa nyeri sedang hingga berat serta tidak berespon terhadap terapi konservatif
- Adanya rasa nyeri yang hebat akibat metastase atau multiple mieloma dengan atau tanpa terapi bedah atau ajuvan radioterapi
- Adanya nyeri yang hebat akibat adanya vertebral hemangioma
- Adanya vertebral *osteonecrosis*
- *Reinforcement* kelemahan *corpus* vertebra sebelum dilakukan tindakan *surgical stabilization*

### 2.3.3.2 Kontraindikasi *percutaneous vertebroplasty* (Predey, 2002) :

#### Absolut :

- Fraktur kompresi vertebra akibat osteoporosis yang telah sembuh sempurna, dimana telah jelas berespon terhadap terapi konservatif
- Adanya koagulopati yang belum/tidak ditcrapi
- Adanya infeksi, baik discitis, osteomyelitis maupun sepsis

#### Relatif :

- Adanya gangguan/cedera pada canalis spinalis akibat masuknya fragmen fraktur atau tumor
- Adanya penekanan pada *spinal cord*
- Adanya kolaps *corpus vertebra* > 80 – 90 % (*vertebra plana*)
- Adanya *radicular pain* atau *radiculopathy* akibat *compressive syndrome* yang tidak ada hubungannya dengan *corpus vertebra* yang kolaps
- Adanya tumor yang ekstensi ke rongga epidural
- Adanya fraktur yang stabil tanpa adanya keluhan nyeri selama lebih dari 1 tahun

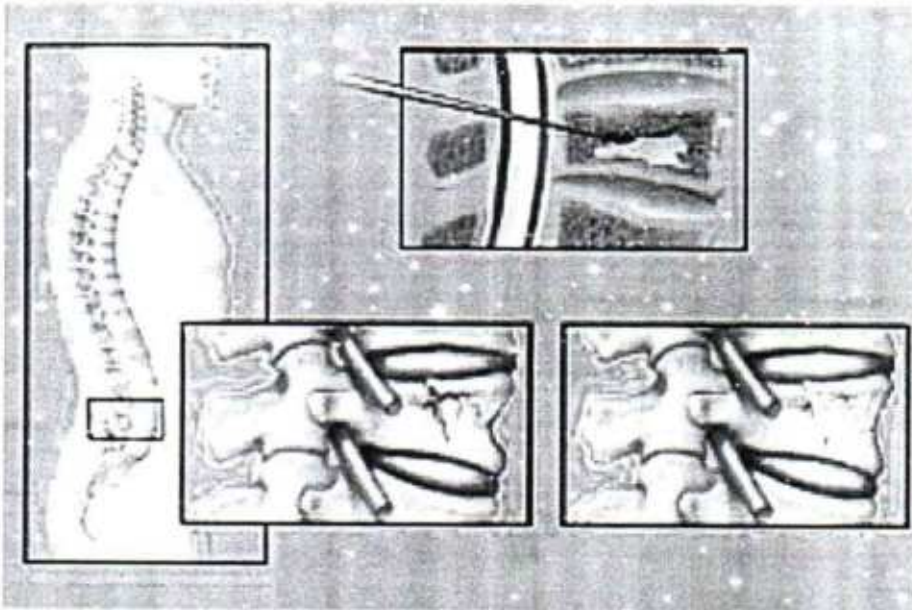
### 2.3.3.3 Persiapan *percutaneous vertebroplasty*

Sebelum melakukan PV diagnosa VCF harus ditegakkan terlebih dahulu. Foto polos vertebra mutlak dibutuhkan. Yang tidak kalah penting adalah anamnesa dan pemeriksaan fisik untuk memperoleh korelasi antara lokasi nyeri yang dikeluhkan dengan level dari fraktur kompresi. Selain itu juga untuk meng-*exclude* adanya defisit neurologis fokal maupun mielopati. Pemeriksaan *cross sectional imaging* seperti MRI atau *CT scan* juga dibutuhkan untuk menentukan, apakah ada *spinal canal compromise* yang signifikan, untuk menilai integritas dinding posterior *corpus vertebra* dan untuk meng-*exclude* penyebab *back pain* yang lain (Predey, 2002).



### 2.3.3.4 Prosedur *percutaneous vertebroplasty*

Sebelum prosedur dilakukan ada baiknya diberikan preparat sedasi terlebih dahulu. Bisa diberikan *midazolam* atau *fentanyl* (Predey, 2002). Selanjutnya pasien diposisikan tengkurap (*prone*) pada meja operasi. Setelah itu dapat dilakukan anestesi, dimana PV bisa dilakukan dengan anestesi umum maupun anestesi lokal. Pada beberapa *center*, biasanya diberikan antibiotika profilaksis terlebih dahulu, namun ada juga yang tidak. Fluoroscopy (*C-arm*) dipakai untuk mengidentifikasi pedikel vertebra dan sebagai *guide* saat jarum dimasukkan (Sandhu, 2001).



Gambar 2.18 Gambar skematis prosedur vertebroplasty (Patel, 2005)

Selanjutnya *bone needle* khusus di masukkan melalui kulit (*percutaneous*) dan diposisikan dengan tuntunan *C-arm* baik secara *transpedicular* atau *parapedicular*. Jarum no. 11 untuk pedikel yang besar (lumbal dan torakal bawah) atau no.13 untuk pedikel yang lebih kecil (torakal bagian tengah) (Patel, 2005). Zat pewarna dimasukkan ke dalam

*corpus* untuk memperjelas gambaran anatomi vertebra. *Cement* disiapkan dengan mencampur PMMA dengan barium sulfat atau tungsten (*opacificier agents*) secara steril hingga konsistensi sedikit lembek. Kemudian, dengan tuntunan *C-arm*, campuran tersebut diinjeksikan secara perlahan, hingga *cement* berdifusi dan mengisi ruang intratrabekular *corpus* vertebra. Prosedur seperti ini selanjutnya diulang pada sisi kontralateral hingga *cement* mengisi *corpus* vertebra secara penuh. Total volume *cement* yang dimasukkan sekitar 12 cm<sup>3</sup>. Selanjutnya, secara otomatis *cement* akan mengeras dan menstabilisasi vertebra (*internal cast*). Prosedur PV ini biasa memakan waktu antara 30-120 menit.

Setelah dilakukan prosedur PV, pasien diinstruksikan supaya berbaring pada posisi *supine* selama 1 jam untuk memberi kesempatan *cement* mengeras. Dapat diberikan analgesik dan *muscle relaxant* untuk rasa nyeri post operatif dan *muscle spasm* yang mungkin terjadi. Observasi dilakukan di RS hingga 1-2 jam dimana pada jam ini biasanya pasien dapat berdiri atau berjalan dengan rasa nyeri yang minimal atau sama sekali tanpa nyeri (Predey, 2002).

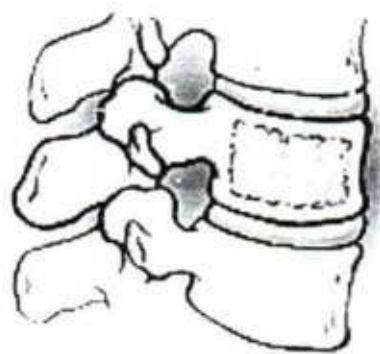
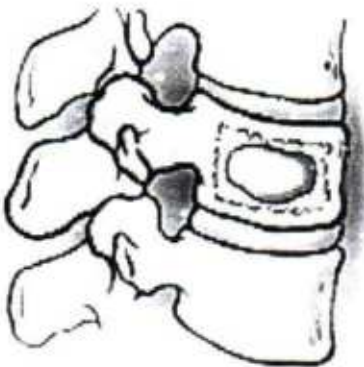
Step 1



Step 2a



Step 2b

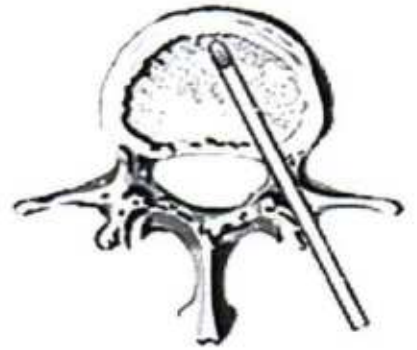


Gambar 2.19 Urutan prosedur vertebroplasty dan hasil yang didapat pasca vertebroplasty (Predey, 2002)





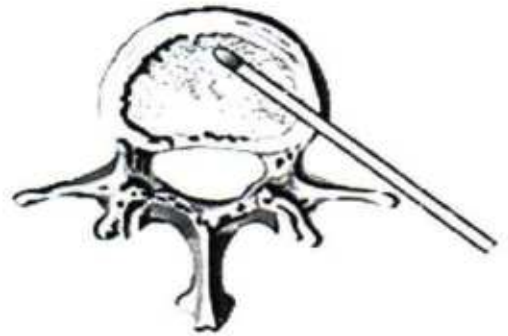
Anterolateral approach in the cervical area



Transpedicular approach in the thoracic and lumbar area



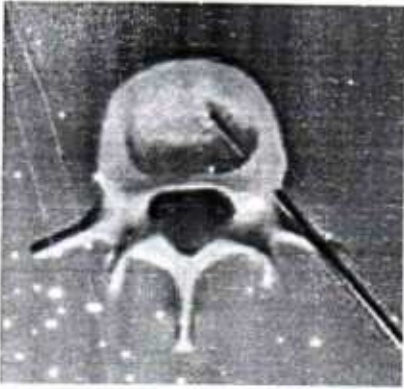
Intercostovertebral approach in the thoracic area



Posterolateral approach in the lumbar area



Transpedicular route in the lower thoracic and lumbar area



Parapedicular route in the lumbar area

Gambar 2.20 Beberapa *approach* yang biasa digunakan pada prosedur vertebroplasty (Patel, 2005)

### 2.3.3.5 Komplikasi *percutaneous vertebroplasty*

*Complication rate* untuk tindakan ini berkisar 1-3% pada kasus fraktur akibat osteoporosis dan 7-10% pada kasus malignansi.

Komplikasi yang dapat terjadi pada prosedur PV, antara lain (Predey, 2002) :

- Perdarahan
- Fraktur costa atau fraktur bagian posterior vertebra
- Adanya rasa nyeri dan demam dalam beberapa jam post operative akibat panas yang ditimbulkan oleh polimerisasi *cement*
- Iritasi pada *nerve root*
- Adanya *cement* yang masuk ke pleksus venosus paravertebralis, kemudian menuju vena cava dan dapat menyebabkan emboli paru
- Adanya *cement/acrylic* yang masuk ke rongga epidural atau vena paraspinosus yang dapat menyebabkan *ascending venous thrombosis* maupun *spinal stenosis*
- Adanya pneumothorax akibat lesi pada rongga thorax
- Infeksi

- Adanya *cement* yang masuk ke dalam *canalis spinalis* sehingga menekan *spinal cord*, bila hal ini terjadi maka dibutuhkan tindakan dekompresi secepatnya

#### 2.4 Kambing *Capra aegagrus hircus*

Diperkirakan ada 502 juta kambing di seluruh dunia, dimana 56,5% berada di Asia, 32,4% di Afrika, 4% di Amerika Selatan, 2,8% di Amerika Utara dan Tengah, 2,7% di Eropa, 1,3% di bekas Uni Soviet, dan 0,3% di Oceania. Dari jumlah tersebut 94% berada di negara berkembang (Smith, 2005). Kambing adalah salah satu spesies domestik tertua dan banyak dimanfaatkan untuk kebutuhan manusia. Selama ribuan tahun kambing telah dimanfaatkan susu, daging, tanduk, kulit dan bulunya hampir di seluruh dunia (Wikipedia, 2008).

Salah satu jenis kambing adalah *Capra aegagrus hircus*, dimana ia sering disebut sebagai kambing lokal (*domestic goat*) dan merupakan subspecies dari *wild goat* (kambing liar) yang banyak hidup didaerah Asia Selatan dan Timur serta Eropa Timur. Kambing jenis ini merupakan anggota dari famili *Bovidae*, yang mempunyai hubungan erat dengan jenis domba, dimana keduanya merupakan *goat-antelope* anggota sub family *Caprinae* (Wikipedia, 2008).



Gambar 2.21 Kambing *Capra aegagrus hircus* (Wikipedia, 2008).



### 2.4.1 Anatomi tulang kambing

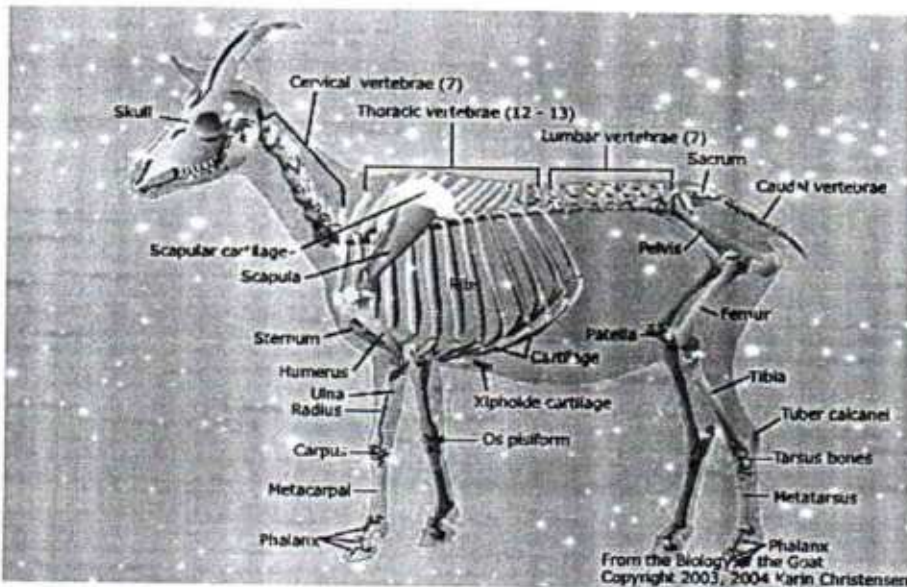
Tulang (*skeleton*) pada kambing terdiri dari 2 bagian besar, yaitu :

#### 1. Tulang aksial (*Axial skeleton*)

Kelompok ini terdiri dari tulang kepala (*skull*), tulang vertebra, sternum dan tulang costae (*ribs*)

#### 2. Tulang appendiks (*Appendicular skeleton*)

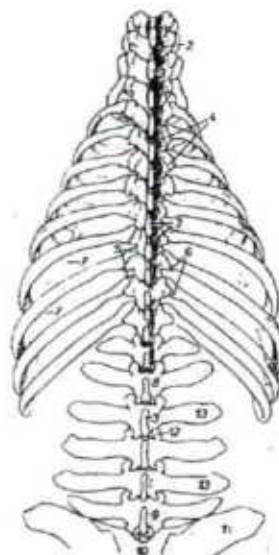
Kelompok ini terdiri dari tungkai depan (*fore limbs*) dan tungkai belakang (*hind limbs*)



Gambar 2.22 Tulang kambing *Capra aegagrus hircus* (North, 2004)

### 2.4.2 Tulang vertebra kambing

Tulang vertebra kambing terbagi menjadi 5 regio yaitu : cervical, thoracal, lumbal, sakral dan koksigis (ekor), dimana masing-masing regio mempunyai sifat dan perkembangan yang berbeda. Tiap satu segmen vertebra terdiri dari korpus (*body*), arkus vertebralis, foramen vertebralis, prosesus spinosus, prosesus transversus dan prosesus artikularis (North, 2004).



Gambar 2.23 Skema tulang vertebra kambing (North, 2004)

#### 2.4.3 Vertebra cervical

Secara umum vertebra cervical mempunyai prosesus artikularis yang berkembang dengan sangat baik sehingga memungkinkan leher bergerak dengan bebas dan sangat *mobile*. Semua jenis kambing mempunyai jumlah vertebra cervical sebanyak 7 segmen, dimana cervical I (*atlas*) dan cervical II (*axis*) mempunyai struktur yang berbeda dengan 5 segmen yang lain (North, 2004).

#### 2.4.4 Vertebra thoracal

Jumlah segmen pada vertebra thoracal bervariasi antara 12 dan 13 segmen, namun sebagian besar kambing domestik mempunyai 13 segmen thoracal. Vertebra thoracal mempunyai korpus yang kecil, prosesus spinosus yang besar, prosesus transversus yang kecil dan prosesus artikularis yang sangat kecil sehingga gerakan dari thoracal sangat terbatas. Selain itu vertebra thoracal juga mempunyai facet yang berartikulasi dengan tulang iga (North, 2004).

#### 2.4.5 Vertebra lumbal

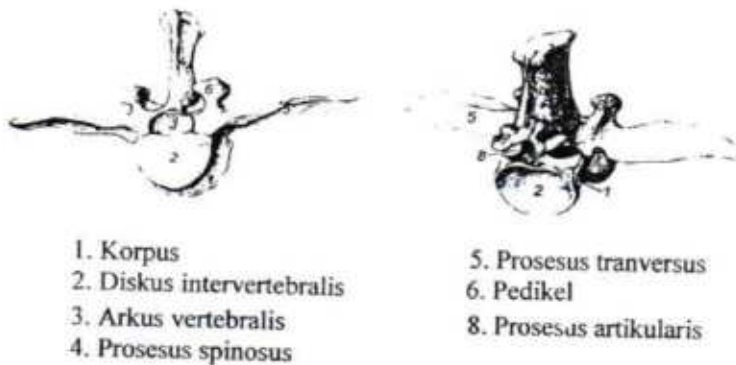
Vertebra lumbal mempunyai ciri khas, yaitu : Prosesus spinosus yang kecil, panjang korpus berukuran sedang dan prosesus artikularis yang besar sehingga gerakan lumbal relatif lebih *mobile* dibanding thoracal. Jumlah segmen vertebra lumbal bervariasi antara 6 dan 7 segmen, namun sebagian besar kambing domestik mempunyai 6 segmen lumbal (North, 2004).

#### 2.4.6 Vertebra sakral

Vertebra sakral terdiri dari beberapa segmen yang fusi membentuk satu buah tulang, dimana tulang ini mempunyai prosesus transversus yang lebar pada sisi depannya dan prosesus spinosus yang kecil (North, 2004)

#### 2.4.7 Vertebra koksigis

Vertebra koksigis pada kambing membentuk ekor, dimana semakin ke ujung bentuk prosesus semakin tidak jelas arkus vertebralis tidak menutup (North, 2004).

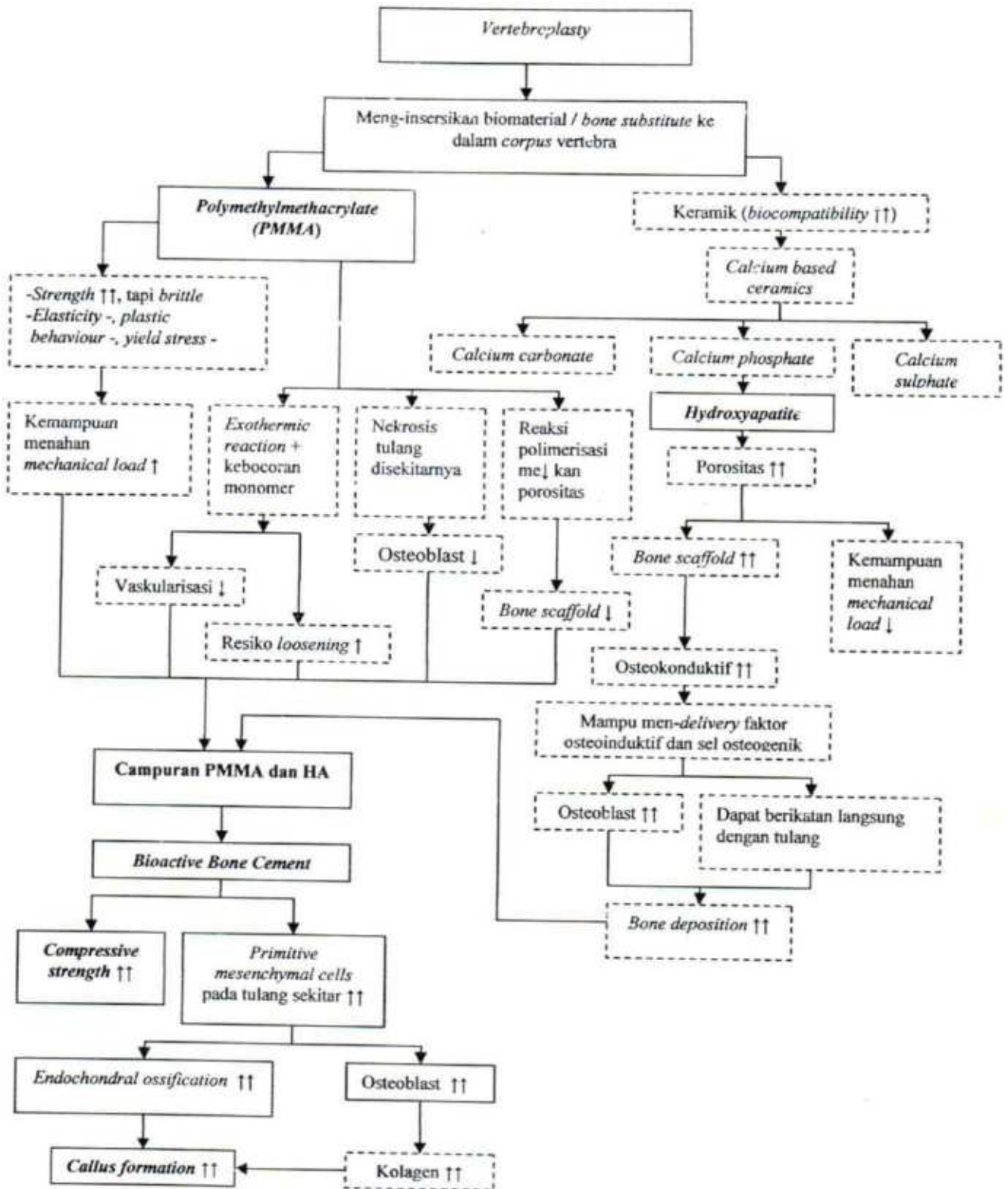


Gambar 2.24 Skema satu segmen vertebra kambing

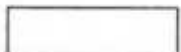



BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN



Keterangan kerangka konsep :

 = Yang diperiksa

 = Yang tidak diperiksa

### 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

Prosedur *vertebroplasty* konvensional yang dilakukan selama ini adalah dengan menyuntikkan biomaterial PMMA ke dalam *corpus* vertebra yang kolaps akibat fraktur kompresi vertebra, maupun akibat adanya keganasan pada vertebra. Prosedur ini dilakukan dengan tujuan untuk mengurangi rasa nyeri, mendapatkan stabilisasi dan fiksasi fraktur, peningkatan level vertebra yang kolaps, serta peningkatan kekuatan *corpus* vertebra. Tujuan dapat tercapai karena setelah kita lakukan *vertebroplasty*, tulang vertebra akan kembali ke bentuk anatomisnya, dengan kekuatan yang hampir sama dengan saat sebelum cedera (Sandhu, 2001).

PMMA adalah biomaterial yang kuat (*strength*) namun tidak memiliki kemampuan untuk berubah bentuk secara permanen sebelum mengalami *breakage*. PMMA tidak mempunyai *plastic behaviour*, oleh sebab itu ia tidak memiliki batas luluh (*yield stress*). Material yang memiliki sifat seperti ini dikatakan *brittle* (Mow, 1995; Burstein, 1994; Ratner, 1996).

Reaksi polimerisasi yang terjadi pada PMMA dilakukan untuk mengurangi porositas dan meningkatkan kekuatan. Akibat dari porositas yang rendah, PMMA tidak mempunyai *bone scaffold* yang baik, sehingga tidak dapat menstimulasi suatu proses osteogenesis serta tidak mampu menstimulasi material biologis yang dibutuhkan untuk *bone formation*. Kebocoran monomer dan *exothermic reaction* yang terjadi saat polimerisasi juga bisa menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah dan *bone*

*necrosis* pada tulang di sekitarnya. Hal ini menyebabkan terbentuknya gap antara tulang dan *bone cement*, yang lama kelamaan akan mengakibatkan terjadinya *aseptic loosening* (Oktar, 2003; Heness, 2004; Cato, 2005).

HA yang memiliki formula kimia  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  adalah merupakan fase yang paling stabil dari jenis kalsium fosfat yang lain. *Hydroxyapatite* telah dipergunakan sejak 1970, dan merupakan biomaterial yang banyak diteliti. Struktur kimia HA sangat mendekati tulang yang sesungguhnya. (Holmes, 1986; Heness, 2004; Eule, 2002, Cato, 2005).

HA adalah material *bioactive*, biokompatibel dengan sifat osteokonduktif, dimana ia mampu menghantarkan faktor osteoinduktif dan sel osteogenik serta dapat berikatan langsung dengan tulang (Kalfas, 2001). Akibat porositas yang tinggi menyebabkan HA tidak mempunyai kekuatan yang baik dalam menahan beban mekanik (*mechanical load*), tapi ia mampu berfungsi sebagai *bone scaffold* yang sangat baik (osteokonduktif) (Nilsson, 2004).

Pada penelitian ini akan dilakukan pencampuran antara biomaterial PMMA yang mempunyai kekuatan kompresi (*compressive strength*) lebih baik dengan biomaterial HA yang mempunyai kemampuan osteogenesis lebih baik. Diharapkan dengan pencampuran ini akan didapatkan kombinasi biomaterial yang kuat secara mekanis serta mempunyai kemampuan untuk merangsang *bone formation* pada tulang sekitarnya

### 3.2 Hipotesis Penelitian

1. Campuran *Polymethylmethacrylate* (PMMA) dan *Hydroxyapatite* (HA) pada prosedur *Vertebroplasty* dapat meningkatkan kemampuan tulang dalam menahan beban kompresi serta dapat meningkatkan pembentukan kalus



2. Semakin besar jumlah komposisi *Hydroxyapatite* (HA) pada campuran antara *Polymethylmethacrylate* (PMMA) dan *Hydroxyapatite* (HA), semakin tinggi kemampuan tulang dalam menahan beban kompresi serta semakin tinggi kualitas kalus yang terbentuk

## BAB 4

### MATERI DAN METODE PENELITIAN

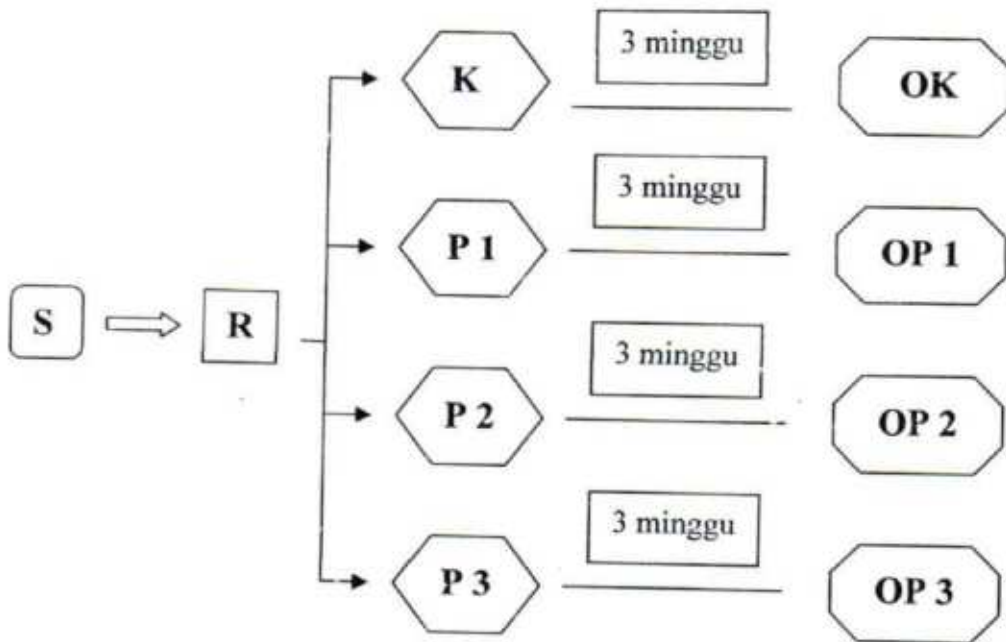
#### 4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan hewan coba kambing lokal. Prosedur *Vertebroplasty* dilakukan dengan menanamkan material *Polymethylmethacrylate* (PMMA) maupun *Polymethylmethacrylate* (PMMA) yang dicampur dengan *Hydroxyapatite* (HA) pada *corpus* vertebra kambing.

Ada 4 kelompok segmen (ruas) vertebra yang mendapat perlakuan, dimana tiap ekor kambing mewakili satu kelompok perlakuan. Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah prospektif dengan *Post Test Only Control Group Design*, yaitu suatu eksperimen, dimana kelompok intervensi dan kelompok kontrolnya sudah dirandomisasi. Rancangan ini memungkinkan peneliti mengukur pengaruh perlakuan (intervensi) pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok tersebut dengan kelompok kontrol, selain itu rancangan tersebut dipilih karena asumsi bahwa dalam suatu populasi tertentu tiap unit populasi adalah homogen, yaitu semua karakteristik antar unit populasi adalah sama, sehingga tidak dilakukan pengukuran awal, namun hanya dilakukan pengukuran akhir saja.

Hewan coba dikorbankan pada akhir minggu ketiga untuk dilakukan evaluasi terhadap segmen vertebra kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Evaluasi dilakukan pada akhir minggu ketiga dengan pertimbangan bahwa pada waktu tersebut osteogenesis dan *bone formation* telah terjadi sehingga kalus sudah ada dalam jumlah yang cukup dan bisa dievaluasi kualitasnya.

Secara skematis rancangan penelitian tersebut dapat digambarkan sebagai berikut



Keterangan gambar :

- S = Sampel  
 R = Randomisasi  
 K = Adalah kelompok kontrol, yaitu kelompok vertebra (kambing I) yang hanya diberikan PMMA tanpa HA  
 P 1 = Adalah kelompok perlakuan I, yaitu kelompok vertebra (kambing II) yang diberikan PMMA dan HA dengan perbandingan 1 : 1  
 P 2 = Adalah kelompok perlakuan II, yaitu kelompok vertebra (kambing III) yang diberikan PMMA dan HA dengan perbandingan 1 : 2  
 P 3 = Adalah kelompok perlakuan III, yaitu kelompok vertebra (kambing IV) yang diberikan PMMA dan HA dengan perbandingan 1 : 3  
 OK = Data kelompok kontrol (kambing I) yang di ambil pada akhir minggu ke 3  
 OP 1 = Data kelompok perlakuan I (kambing II) yang di ambil pada akhir minggu ke 3  
 OP 2 = Data kelompok perlakuan II (kambing III) yang di ambil pada akhir minggu ke 3  
 OP 3 = Data kelompok perlakuan III (kambing IV) yang di ambil pada akhir minggu ke 3

## 4.2 Sampel, Besar Dan Teknik Pengambilan Sampel

### 4.2.1 Sampel penelitian

Sampel penelitian adalah segmen (ruas) vertebra hewan coba kambing lokal, spesies *Capra aegagrus hircus*, yang diperoleh dari peternak lokal di sekitar Surabaya.



Hewan coba berjenis kelamin jantan dengan usia antara 9-12 bulan, karena pada usia ini hewan tersebut sudah dewasa, serta berat badan 21 – 22 kilogram dengan kesehatan yang baik.

Dipilih kambing lokal spesies *Capra aegagrus hircus* dengan pertimbangan bahwa binatang tersebut :

1. Relatif murah dan mudah pemeliharaannya
2. Mudah didapat
3. Sudah dewasa dalam waktu yang relatif singkat
4. Secara fisik, ukurannya cukup besar untuk penelitian yang menggunakan tulang vertebra-nya

Pemilihan hewan coba yang keseluruhannya berjenis kelamin jantan didasarkan pada pertimbangan sebagai berikut :

1. Dengan menggunakan hewan coba yang keseluruhan berjenis kelamin jantan dimaksudkan untuk menghindari adanya siklus estrogen yang dapat mempengaruhi hasil penelitian ini.
2. Dengan menggunakan hewan coba yang keseluruhan berjenis kelamin jantan, dimaksudkan agar sampel lebih homogen.

Hewan coba dipelihara dalam kondisi lingkungan dan makanan yang sama serta dalam kondisi yang sehat. Sampel dibagi 4 kelompok secara acak.

#### 4.2.2 Besar sampel (replikasi)

Besar sampel (replikasi) ditentukan dengan menggunakan rumus dari Widodo JP (1993) dengan formulasi sebagai berikut :

$$N = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 QD^2}{d^2}$$

Keterangan :

- N : Besar sampel
- $\alpha$  : Tingkat kemaknaan (*confidence level*)
- $Z\alpha$  : Standar deviasi untuk  $\alpha$
- $Z\beta$  : Standar deviasi untuk  $\beta$
- $1-\beta$  : *Power of test*
- d : Penyimpangan yang dapat ditolerir atau perbedaan yang diharapkan dalam penelitian

Untuk grup yang berpasangan (matching),  $QD^2 / d^2 = 1$ , maka :

$$N = (Z\alpha + Z\beta)^2$$

Apabila :  $\alpha = 0,05$  , maka :

- QD : Standard deviasi populasi
- $Z\alpha$  : Deviasi standard normal untuk  $\alpha = 1,65$  ( $\alpha = 0,05$ )
- $Z\beta$  : Simpang baku normal  $\beta = 0,84$  (power = 80%)

Dari perhitungan rumus di atas diperoleh perkiraan besar sampel (replikasi) masing-masing kelompok adalah 7,24, dibulatkan menjadi 8 segmen (ruas) vertebra untuk tiap kelompok. Sehingga jumlah keseluruhan sampel adalah 32 segmen (ruas) vertebra. Pada penelitian ini dipakai segmen vertebra Th 12, Th 13, L1, L2, L3, L4, L5 dan L6 pada tiap kambing, dimana semua segmen vertebra dianggap sama/mempunyai sifat yang sama (homogen).

### 4.2.3 Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel digunakan cara *Simple Random Sampling* karena populasi relatif homogen. Penentuan kelompok kontrol dan perlakuan dilakukan dengan cara diundi secara acak dan tertutup.

Cara penentuan kelompok sampel :

- a. Secara acak, setiap kambing diberi nomor 1 sampai 4.
- b. Memasukkan 4 lembar kertas yang bertuliskan K, P1, P2 dan P3 ke dalam amplop tertutup.
- c. Secara acak kertas yang berada di dalam amplop diambil satu persatu. Kertas yang terambil pertama adalah kelompok untuk kambing 1. Kertas yang terambil kedua adalah kelompok untuk kambing 2. Begitu seterusnya sampai kertas keempat.

### 4.2.4 Kriteria inklusi

1. Hewan coba kambing sehat
2. Berjenis kelamin jantan
3. Umur 9 - 12 bulan
4. Berat 21 – 22 kilogram

### 4.2.5 Kriteria eksklusi

1. Ada cedera atau trauma pada segmen vertebra selama penelitian berlangsung
2. Terjadi infeksi pada segmen vertebra yang mendapat perlakuan
3. Hewan coba mati pada saat penelitian berlangsung

## 4.3 Variabel Penelitian

### 4.3.1 Variabel bebas (*independent*)

1. Serbuk *Polymethylmethacrylate* (PMMA)



2. Serbuk *Hydroxyapatite* (HA)

#### 4.3.2 Variabel tergantung (*dependent*)

1. Kekuatan mekanik tulang vertebra
2. Kualitas pembentukan kalus (*callus formation*)

#### 4.3.3 Variabel kendali

1. Jenis hewan coba
2. Jenis kelamin hewan coba
3. Umur hewan coba
4. Berat badan hewan coba
5. Kesehatan fisik hewan coba
6. Waktu perlakuan
7. Pemeliharaan dan perawatan hewan coba
8. Diet hewan coba
9. *Vertebroplasty*.

### 4.4 Definisi Operasional

#### 4.4.1 Serbuk *polymethylmethacrylate* (PMMA)

Serbuk *Polymethylmethacrylate* (*bone cement*) adalah salah satu jenis *polymer* berbentuk serbuk yang banyak dipakai di bidang orthopaedi. *Polymethylmethacrylate* diketahui sebagai biomaterial yang dapat mentransfer *mechanical load* antara implan dan tulang secara homogen sehingga sering digunakan sebagai *mechanical interlock* (fiksator) antara prostesa logam dan tulang. Pada penelitian ini digunakan *polymethylmethacrylate* merk *DePuy CMW 3* produksi *DePuy International Ltd*.

#### 4.4.2 Serbuk *hydroxyapatite* (HA)

Serbuk *Hydroxyapatite* (HA) adalah salah satu biomaterial dari jenis biokeramik berbentuk serbuk dengan bahan dasar kalsium fosfat. *Hydroxyapatite* dengan rumus kimia  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  adalah merupakan fase yang paling stabil dari jenis kalsium fosfat yang lain. *Hydroxyapatite* adalah material biokompatibel dengan sifat osteokonduktif. Ukuran pori dan struktur hubungan antar pori merupakan elemen yang sangat penting.

Pada penelitian ini *hydroxyapatite* (HA) yang digunakan adalah *hydroxyapatite* sintesis berbentuk serbuk merk *Osteo-G* produksi *Central Medical Technologies Inc*, yang didesain untuk dapat dicampur dengan *polymethylmethacrylate*.

#### 4.4.3 Kekuatan mekanik tulang vertebra

Kekuatan mekanik tulang vertebra adalah kemampuan segmen (ruas) tulang vertebra dalam menahan beban gaya kompresi yang diberikan. Gaya kompresi dihitung dalam satuan Newton.

#### 4.4.4 Kualitas pembentukan kalus (*callus formation*)

Kalus adalah jaringan yang terbentuk pada proses penyembuhan patah tulang. Kualitas osteogenesis serta *bone formation* dari tulang sekitar insersi biomaterial (PMMA maupun campuran PMMA dan HA) dapat dinilai dari kualitas kalus yang terbentuk secara mikroskopis pada pemeriksaan histologis dengan pewarnaan *haematoxylin-eosin* (HE) pembesaran 100X. Pada penelitian ini digunakan gradasi untuk menilai kualitas kalus yang terbentuk :

- Tidak ada reaksi osteogenesis, *callus* (-) : 0
- Awal *callus*, *calus* (+) minimal, *primitive mesenchymal cells* (+) minimal : +1
- *Callus* (+) banyak, *endochondral ossification* (+) : +2
- *Callus* (+) maksimal, *endochondral ossification* (+) banyak : +3

#### 4.4.5 Kambing sehat

Kondisi fisik hewan coba yang digunakan adalah yang berbadan sehat. Berbadan sehat ditandai dengan gerakan yang aktif, bulu tidak kusam, bermata jernih, lincah, kotoran (*faeces*) tidak lembek, berat badan tidak turun lebih dari 10% selama aklimatisasi (selama 7 hari di Rumah Sakit Hewan Pendidikan FKH Unair) dan berespon baik terhadap rangsangan di sekeliling.

### 4.5 Bahan Dan Instrumen Penelitian

#### 4.5.1 Bahan penelitian

##### 4.5.1.1 Biomaterial

Biomaterial PMMA maupun HA yang digunakan adalah PMMA dan HA yang berbentuk serbuk (*powder*). *Polymethylmethacrylate* yang digunakan adalah *DePuy CMW 3* produksi *DePuy International Ltd* yang tersedia dalam dua bentuk, yaitu cairan (*liquid*) dalam sebuah ampul dan serbuk (*powder*) dalam sebuah boks, dimana cairan tersebut berisi *hydroquinone* - sebuah *polymerization inhibitor* - yang ditambahkan untuk menjamin agar cairan tidak mengalami polimerisasi sebelum waktunya karena panas atau cahaya dan *N, N, -dimethyl-p-toluidine*, yang dapat mempercepat polimerisasi dan menghindari efek dari *hydroquinone* ketika reaksi mulai berjalan. Dalam serbuk terutama mengandung PMMA atau *copolymer* dari PMMA dan *initiator*, yaitu *dibenzoyl peroxide*. *Initiator* terdapat dalam jumlah yang cukup untuk menginduksi suatu reaksi polimerisasi. *Liquid* tidak akan mengalami polimerisasi jika tidak ada kontak dengan *initiator*. Bahan lain yang terdapat dalam serbuk adalah *radiopaque material* ( $\text{BaSO}_4$  atau  $\text{ZrO}_2$ ), yang memungkinkan *cement* dapat dilihat secara radiologis.



*Hydroxyapatite* yang digunakan pada penelitian ini adalah *hydroxyapatite* sintetis berbentuk serbuk merk *Osteo-G* produksi *Central Medical Technologies Inc*, yang didesain untuk dapat dicampur dengan *polymethylmethacrylate*.



*Polymethylmethacrylate (Bone cement)*



*Hydroxyapatite*

Gambar 4.1 Biomaterial yang digunakan

Pemilihan material yang sama-sama berbentuk serbuk bertujuan untuk memudahkan pencampuran dan penyatuan biomaterial. Untuk kelompok perlakuan, masing-masing kelompok diberikan campuran PMMA dan HA dengan perbandingan jumlah 1:1, 1:2, dan 1:3. Sedangkan pada kelompok kontrol hanya diberikan PMMA tanpa HA.

#### 4.5.1.2 Bahan lain

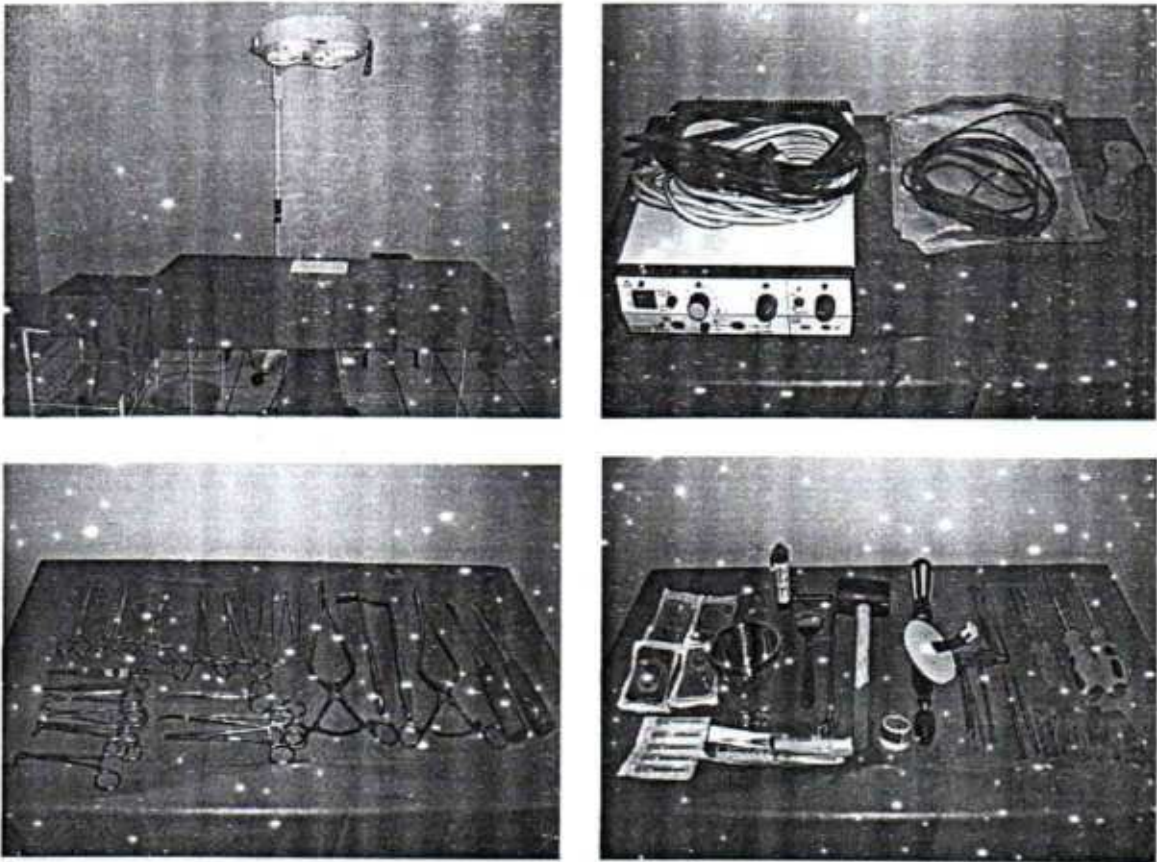
1. *Povidone iodine* 10%
2. Larutan *Buffered formaldehyde* 10% untuk fiksasi jaringan
3. Sulfas Atropin
4. Ketamin vial
5. Xylazine vial
6. *Surgical handgloves* steril
7. *Underpad*
8. *Surgical cap*
9. *Disposable surgical gown*
10. Masker
11. *Disposable spuit* ukuran 5 cc dan 20 cc
12. Jarum no 18
13. Kapas dan kasa steril
14. Infus set dan *venocath*
15. Cairan infus NaCl 0,9%, dan *Ringer Laktat*
16. *Aquadest for injection*
17. Antalgin injeksi
18. Benang *catgut* 2.0
19. Benang *silk* 1.0
20. Cairan *savlon*
21. Cairan alkohol 70%
22. Plester gulung
23. Pisau bedah no 20

#### 4.5.2. Instrumen penelitian

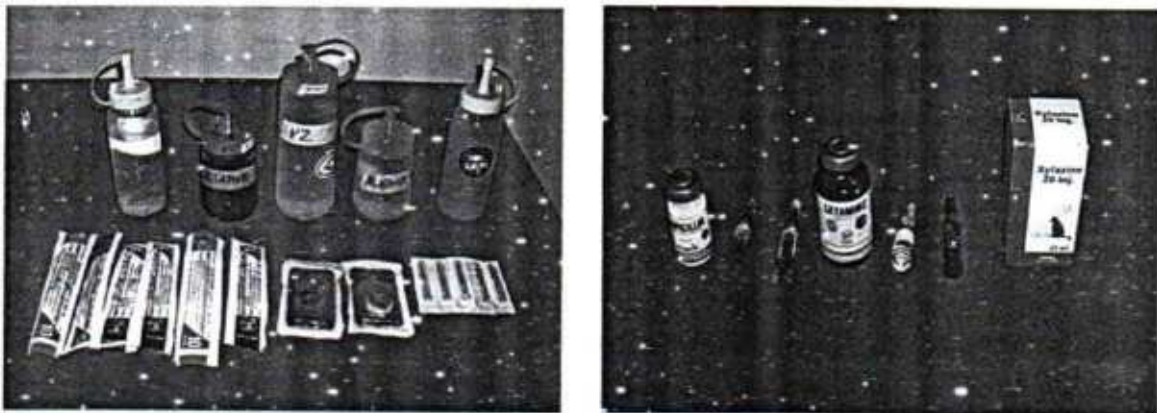
1. Kandang ukuran 6 x 4 x 2 m
2. Ember tempat minum hewan
3. Kotak kayu tempat makan hewan
4. Kamar operasi berpendingin
5. Meja operasi yang bisa diatur ketinggian dan posisinya
6. Lampu operasi
7. Alat pembiusan dan oksigen set
8. Doek steril untuk mempersempit lapangan operasi
9. Alat cukur bulu kambing
10. Gagang pisau (*handle mesh*)
11. Pinset *chirurgis* besar
12. Pinset anatomis besar
13. Gunting benang
14. Gunting *metzenbaum* panjang dan pendek
15. Rasparatorium / *cobb elevator*
16. *Spreader*
17. Klem *kocher*
18. Klem *pean*
19. *Langenback retractor*
20. *Owl / starter* tajam dan tumpul
21. *Probe / pedicle finder*
22. *Boor* tangan
23. *Drill bit* 2 mm



24. *Needle holder*
25. Bengkok
26. Cucing
27. Kom
28. Sendok *stainless*
29. *Electric cauter*
30. *Autoclave*
31. Gunting kertas
32. Spidol *marker* permanen
33. Botol kecil dengan tutup untuk fiksasi jaringan
34. Obyek gelas dan cover gelas
35. Tabung pengecatan (*staining jar*)
36. Mikroskop cahaya binokuler + kamera digital
37. Alat pengukur mikrometer
38. Alat uji mekanik *Shimadzu Autograph Universal Testing Machine seri AG – 100 k NE (10 TE)*



Gambar 4.2 Alat dan instrumen yang dipakai pada penelitian



Gambar 4.3 Bahan dan obat yang digunakan

#### 4.6 Lokasi Dan Waktu Penelitian

##### 4.6.1 Lokasi penelitian

1. Pemeliharaan dan pelaksanaan perlakuan dilaksanakan di Rumah Sakit Hewan Pendidikan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.
2. Pengujian kekuatan mekanik dilakukan di Laboratorium Dasar Bersama Unair

3. Pemeriksaan histologis dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Onkologi Surabaya

#### 4.6.2 Waktu penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan November 2007 - Februari 2008

**Tabel Alokasi Waktu Penelitian**

	November 2007				Desember 2007				Januari 2008				Februari 2008			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
1. Studi pustaka	X	X	X	X												
2. Persiapan					X	X										
3. Pelaksanaan							X	X	X	X	X	X	X			
4. Analisa data														X	X	
5. Pelaporan															X	X

#### 4.7 Prosedur Penelitian

##### 4.7.1 Aklimatisasi

Aklimatisasi hewan coba dilakukan selama 7 hari dalam kondisi laboratorium

##### 4.7.2 Pembagian kelompok hewan coba

Randomisasi dilakukan pada 4 ekor kambing, dimana tiap ekor kambing mewakili satu kelompok perlakuan. Pada tiap satu ekor kambing akan dilakukan perlakuan terhadap 8 segmen vertebra-nya.

- Kelompok 1 : 8 segmen vertebra
- Kelompok 2 : 8 segmen vertebra
- Kelompok 3 : 8 segmen vertebra



- Kelompok 4 : 8 segmen vertebra

#### 4.7.3 Waktu perlakuan

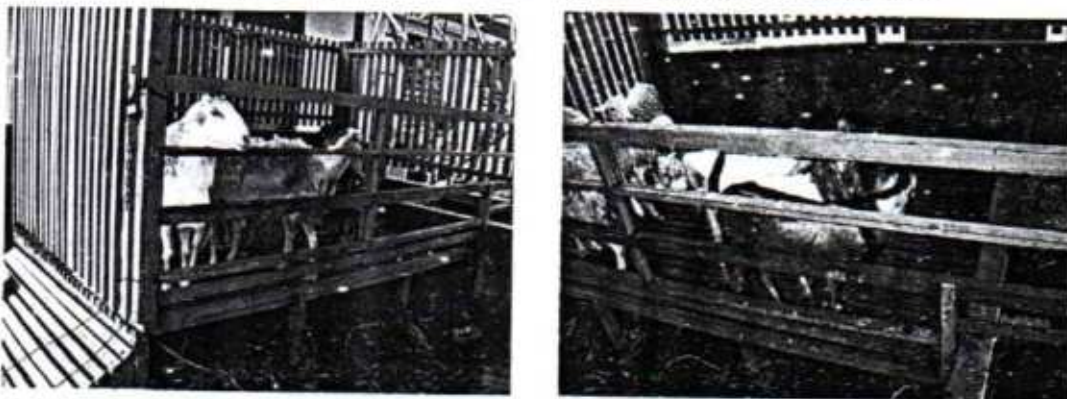
Prosedur perlakuan terhadap hewan coba dilakukan 7 hari setelah dilakukan aklimatisasi dan adaptasi terhadap hewan coba di kandang Rumah Sakit Hewan Pendidikan FKH Unair. Setelah perlakuan, hewan coba akan dipelihara selama 21 hari di kandang yang sama.

#### 4.7.4 Pemeliharaan dan perawatan hewan coba

Pemeliharaan dan perawatan hewan coba dilakukan dalam kandang berukuran 6 X 4 X 2 m, dimana seluruh kambing tinggal pada kandang yang sama. Kandang yang dipakai adalah tipe kandang panggung, dimana sekeiling kandang berdinding tembok dan kayu dengan ventilasi serta penynaran yang cukup, serta alas model panggung yang terbuat dari potongan bambu. Dibawah alas terdapat saluran air untuk menjaga kebersihan kandang dari kotoran kambing. Tiap hari kambing diberi makan dan minum serta dilakukan pengecekan kesehatan.

Hewan coba dipelihara dan diperlakukan sama, seperti :

- Pemberian jenis makanan yang sama
- Lokasi dan cara / alat pembiusan yang sama
- Lokasi, teknik operasi, bahan biomaterial, serta alat operasi yang sama



Gambar 4.4 Foto hewan coba kambing di dalam kandang

#### 4.7.5 Diet hewan coba

Makanan yang diberikan terhadap hewan coba pada penelitian ini adalah daun-daunan, antara lain: daun lamtoro, daun mangga, daun nangka dan daun pohon jagung ditambah dengan air minum berupa air putih dari PDAM yang diberikan *ad libitum*

#### 4.7.6 Pelaksanaan perlakuan

Penelitian dimulai dengan penyiapan material yang akan digunakan. PMMA (*bone cement*) yang digunakan adalah *DePuy CMW 3* produksi *DePuy International Ltd*, sedangkan *hydroxyapatite* (HA) yang digunakan adalah *hydroxyapatite* sintetis merk *Osteo-G* produksi *Central Medical Technologies Inc*, yang didesain untuk dapat dicampur dengan *polymethylmethacrylate* (*bone cement*). Setelah hewan kambing yang memenuhi persyaratan penelitian terkumpul, dilakukan tindakan pembiusan dan operasi *Vertebroplasty* pada segmen vertebra mulai Th12 sampai L6 tiap hewan coba.

Ada 4 kelompok segmen (ruas) vertebra yang mendapat perlakuan, dimana tiap ekor kambing mewakili satu kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok menggunakan perbandingan jumlah antara PMMA dan HA 1:1, 1:2, dan 1:3. Kelompok keempat menjadi kontrol dengan hanya diberikan material PMMA tanpa HA. Pada kelompok perlakuan, kita berikan HA yang lebih banyak daripada PMMA dengan pertimbangan bahwa masalah yang lebih menonjol pada *Vertebroplasty* selama ini, adalah jeleknya osteogenesis dan *bone formation* dari tulang host di sekitar biomaterial, bukan pada kekuatannya, sehingga komponen biologis (osteokonduktif) kita beri lebih banyak. Sedangkan pada kelompok kontrol hanya diberikan PMMA tanpa HA dengan pertimbangan, bahwa *Vertebroplasty* konvensional yang selama ini dilakukan sehari-hari hanya menggunakan PMMA saja, sehingga penelitian ini ingin mengetahui apakah *Vertebroplasty* dengan mencampur PMMA dan HA akan lebih baik dibandingkan dengan

*Vertebroplasty* yang selama ini rutin dilakukan. Pada penelitian ini juga tidak ada kelompok yang hanya menggunakan HA saja tanpa PMMA, dengan pertimbangan bahwa HA tidak bisa langsung mengeras sekuat tulang dan berfungsi menggantikan tulang sebagai penyangga tubuh, sehingga jika *Vertebroplasty* yang dilakukan pada manusia hanya menggunakan HA saja, pasien masih membutuhkan *external support* seperti *cast* atau *brace* untuk menghindari kolapsnya vertebra.

#### 4.7.6.1 Pembiusan

Pembiusan menggunakan peralatan dari Rumah Sakit Hewan Pendidikan FKH Unair, dan dilakukan langsung oleh dokter hewan yang bertugas disana. Sebelum dilakukan induksi pada hewan coba, terlebih dulu diberikan antibiotika profilaksis berupa Ampicillin 25 mg/kgBB intramuskuler.

Sebelum dilakukan pembiusan, hewan coba terlebih dulu ditimbang untuk memastikan berat badan hewan, sehingga dosis obat yang digunakan bisa ditentukan dengan tepat sesuai berat badan hewan coba. Premedikasi menggunakan *sulfat atropin* 0,4 mg/kgBB, yang dilanjutkan dengan pembiusan menggunakan *xylazine* dengan dosis 0,2 mg/kgBB dan ketamin (*ketalar*) 10 mg/kg injeksi desecara intramuskuler dengan spuit 5 cc pada daerah *quadrisep* kiri (*onset* sekitar 3-6 menit), dilanjutkan *maintenance* setengah dosis induksi setiap ada reaksi dari hewan coba. Selama pembiusan dan operasi berlangsung oksigenasi terus dilakukan secara kontinyu terhadap hewan coba melalui *nasal canule* yang terhubung dengan tabung oksigen untuk menghindari hipoksia akibat pembiusan. Selanjutnya hewan coba dipuaskan sampai dengan 6 jam paska operasi.





Gambar 4.5 Penimbangan hewan coba



Gambar 4.6 Penyuntikan premedikasi dan induksi anestesi

#### 4.7.6.2 Prosedur *vertebroplasty*

Prosedur *Vertebroplasty* dimulai dengan menempatkan hewan kambing diatas meja operasi dengan posisi tengkurap (*prone position*). Setelah dilakukan pembiusan, kita lakukan pencucian lapangan operasi dengan cairan *savlon* serta dilanjutkan desinfeksi lapangan operasi dengan *povidone iodine 10%*. Selanjutnya dilakukan *draping* dengan *doek* steril untuk mempersempit lapangan operasi dan menghindari kontaminasi.



Gambar 4.7 Posisi hewan coba diatas meja operasi dalam keadaan terbius



Gambar 4.8 Desinfeksi lapangan operasi

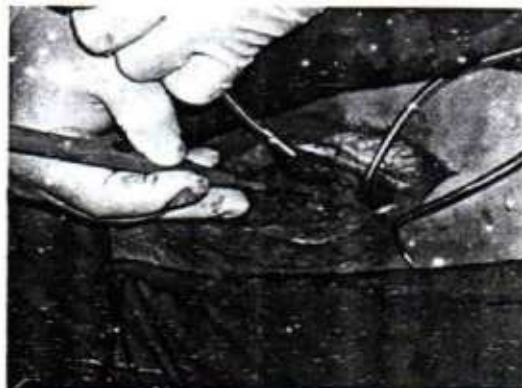


Gambar 4.9 *Drapping* untuk mempersempit lapangan operasi dan mencegah kontaminasi

Operasi dimulai dengan membuat insisi longitudinal (memanjang) dengan pisau bedah no 20 diatas kulit bagian posterior dari vertebra tepat pada *midline* sepanjang 40 cm untuk membuka tulang belakang pada Th12 sampai L6. Kemudian dilakukan diseksi



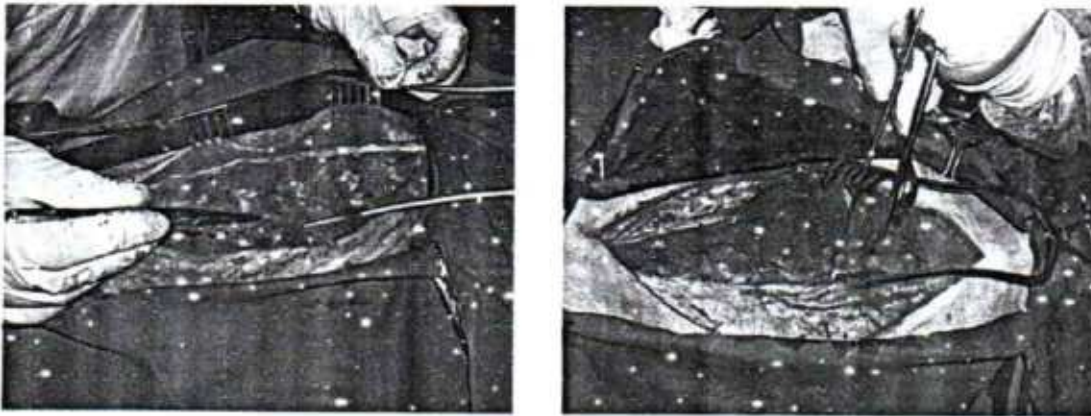
secara hati-hati dengan kauter untuk menghindari perdarahan dan gerakan yang berlebihan dari tulang belakang. Otot – otot paraspinal yang berinsersi pada Th12 – L6 disisihkan untuk mendapatkan ekspos tulang vertebra yang lebih baik.



Gambar 4.10. Insisi kulit dan diseksi jaringan



Selanjutnya dicari *entry point* pada tiap segmen (ruas) vertebra, dimana titik ini adalah proyeksi letak pedikel. *Entry point* dibentuk oleh perpotongan garis antara garis yang melewati aksis horisontal prosesus transversus dan garis yang melewati tepi inferolateral dari *facet joint*. Setelah letak *entry point* dapat diidentifikasi kemudian dilakukan *drilling* pada daerah *entry point* dengan menggunakan bor berdiameter 2 mm dari *posterior* secara *transpedicular* hingga menembus korteks pedikel.

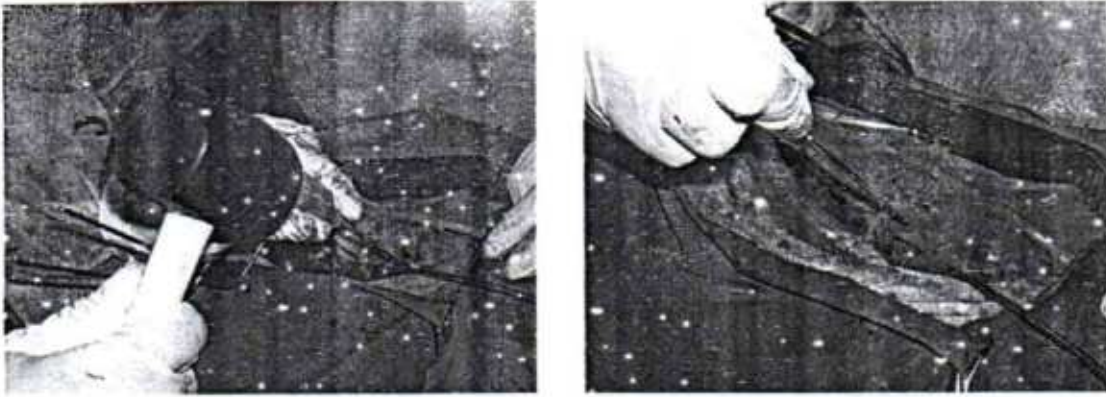


Gambar 4.11 Mencari proyeksi letak pedikel (*entry point*)

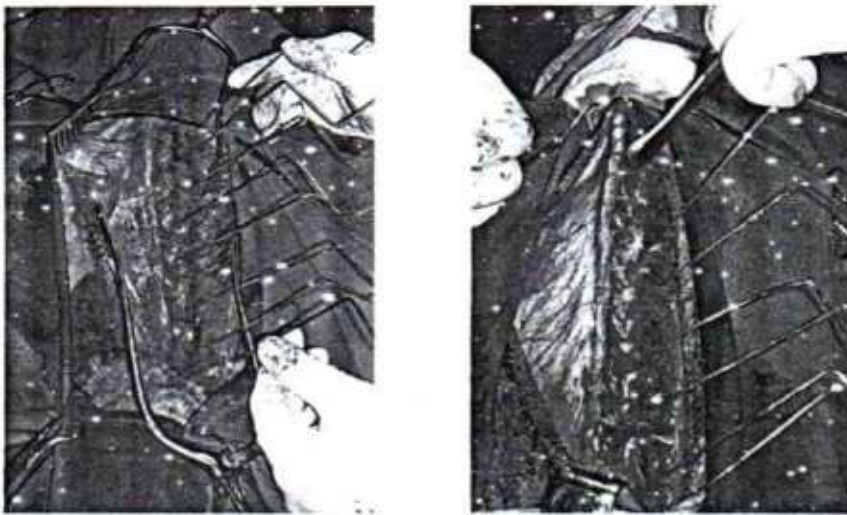


Gambar 4.12 *Drilling* pedikel

Selanjutnya orientasi arah pedikel dicari dan diperdalam dengan *owl* dan *probe*. Dengan menggunakan *owl* dan *probe*, diameter lubang dapat kita perbesar hingga 3 mm. Setelah terbentuk lubang sepanjang pedikel ( $\pm 4$  cm), kita masukkan spuit 20 cc dengan jarum nomer 18 untuk memasukkan biomaterial sebanyak 2 cc per segmen. Selanjutnya *corpus vertebra* diisi biomaterial sesuai dengan kelompok perlakuan.



Gambar 4.13 Memperlebar diameter lubang dengan *owl* dan *probe*



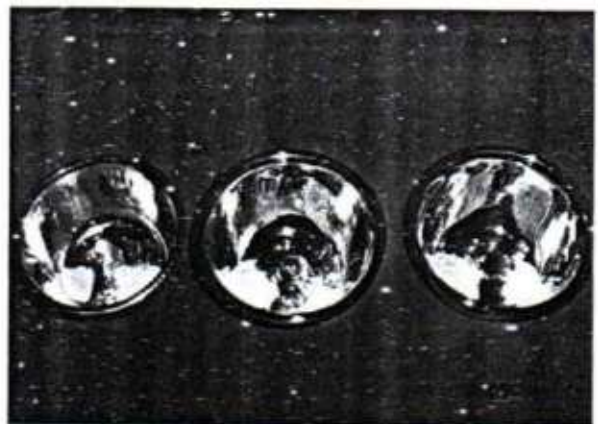
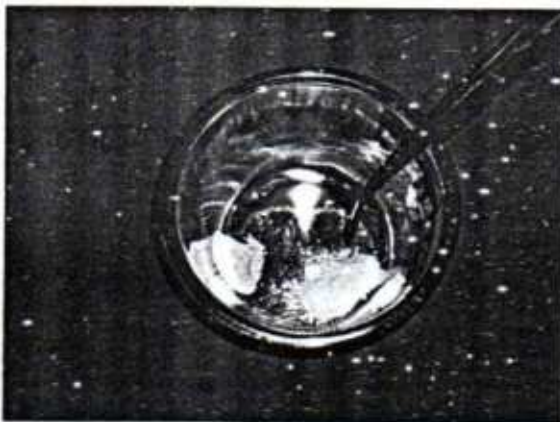
Gambar 4.14 Lubang telah siap

Biomaterial yang digunakan adalah *polymethylmethacrylate* (PMMA) dan *hydroxyapatite* (HA). *Polymethylmethacrylate* (PMMA) yang dipakai berbentuk serbuk (*powder*) yang dapat mengeras bila bertemu dengan *initiator*-nya (*dibenzoyl peroxide*), sedangkan *hydroxyapatite* (HA) yang digunakan juga berbentuk serbuk (*powder*). Pemilihan biomaterial yang sama-sama berbentuk *powder* bertujuan untuk memudahkan pencampuran dan penyatuan biomaterial. Untuk kelompok perlakuan, masing-masing kelompok diberikan campuran PMMA dan HA dengan perbandingan jumlah 1:1, 1:2, dan 1:3. Sedangkan pada kelompok kontrol hanya diberikan PMMA tanpa HA.



Sebelum dilakukan insersi, biomaterial terlebih dahulu disiapkan dalam bentuk serbuk (*powder*), termasuk serbuk campuran PMMA dan HA dengan perbandingan yang berbeda-beda sesuai kelompoknya. Pada kelompok kontrol kita berikan 2 gram PMMA, sedangkan pada kelompok perlakuan kita berikan masing-masing :

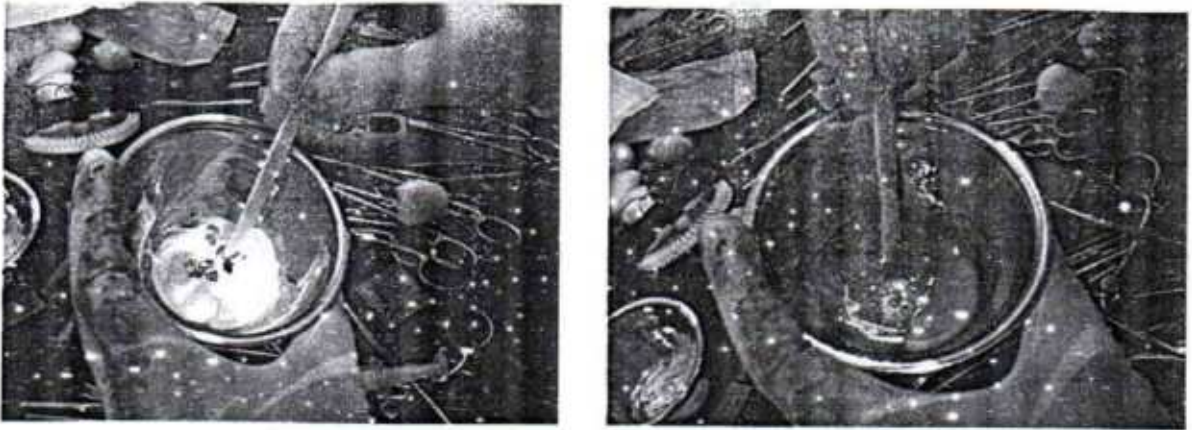
- PMMA : HA (1:1) = 1 gram : 1 gram
- PMMA : HA (1:2) = 1 gram : 2 gram
- PMMA : HA (1:3) = 1 gram : 3 gram



Gambar 4.15 Komposisi biomaterial

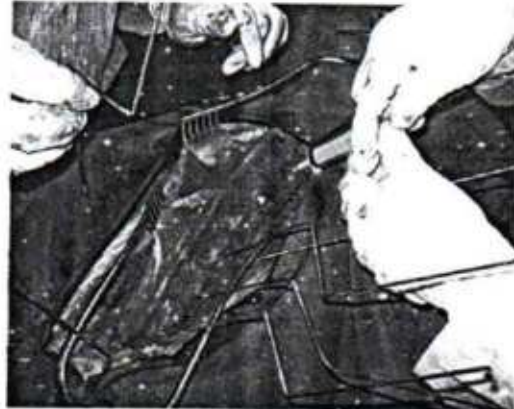
Setelah lubang pada vertebra terbentuk, serbuk biomaterial dicampur dengan cairan (*liquid*) PMMA dan diaduk supaya biomaterial menyatu dan dapat mengeras.





Gambar 4.16 Pencampuran biomaterial

Biomaterial dimasukkan ke dalam *corpus* vertebra sebanyak 2 cc untuk tiap satu segmen vertebra, baik pada yang PMMA saja maupun pada kelompok campuran PMMA dan HA. Setelah biomaterial dimasukkan, kita tunggu 10-15 menit hingga biomaterial mengeras (*setting*).



Gambar 4.17 Inseri biomaterial ke dalam *corpus* vertebra

Setelah semua segmen vertebra terisi biomaterial dan sudah mengeras, lapangan operasi dicuci dengan cairan NaCl 0,9%, dan ditutup lapis demi lapis dengan benang *catgut* 2.0. Kulit ditutup dengan jahitan *continuous suture* menggunakan benang *silk* 1.0. Luka operasi diolesi dengan *povidone iodine 10%* serta ditutup dengan kasa steril dan plester. Paska operasi, hewan coba dipuaskan selama 6 jam serta diberikan antibiotika dan analgesik hingga hari ketiga paska operasi.



Gambar 4.18 Penjahitan dan penutupan luka operasi (*dressing*)

Perawatan luka dimulai 3 hari setelah pembedahan. Rawat luka dilakukan tiap hari sampai luka operasi mengering. Bila tidak ada tanda-tanda *wound dehiscence*, jahitan diangkat pada hari ke 10.

#### 4.8 Prosedur Pengumpulan Dan Pengambilan Data

##### 4.8.1 Pengambilan spesimen penelitian

Hewan coba dikorbankan pada akhir minggu ketiga untuk dilakukan evaluasi terhadap segmen vertebra kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Evaluasi dilakukan pada akhir minggu ketiga dengan pertimbangan bahwa pada waktu tersebut osteogenesis dan *bone deposition* telah terjadi sehingga kalus sudah ada dalam jumlah yang cukup dan bisa dievaluasi kualitasnya.



Hewan coba dikorbankan dengan melakukan penyembelihan terhadap hewan coba sekaligus dilakukan pembedahan ulang untuk melakukan eksisi terhadap segmen vertebra yang mengalami perlakuan dengan cara memotong ligamen-ligamen yang berinsersi ke segmen vertebra bersangkutan. Setelah dilakukan eksisi terhadap segmen vertebra yang mendapat perlakuan, sisa tubuh kambing dikubur dengan baik. Prosedur pembedahan dan pengambilan spesimen dilakukan dalam keadaan steril. Segmen vertebra yang telah diambil, selanjutnya dicuci dengan larutan *normal saline* hingga bersih dari kotoran, jaringan sekitar maupun darah.



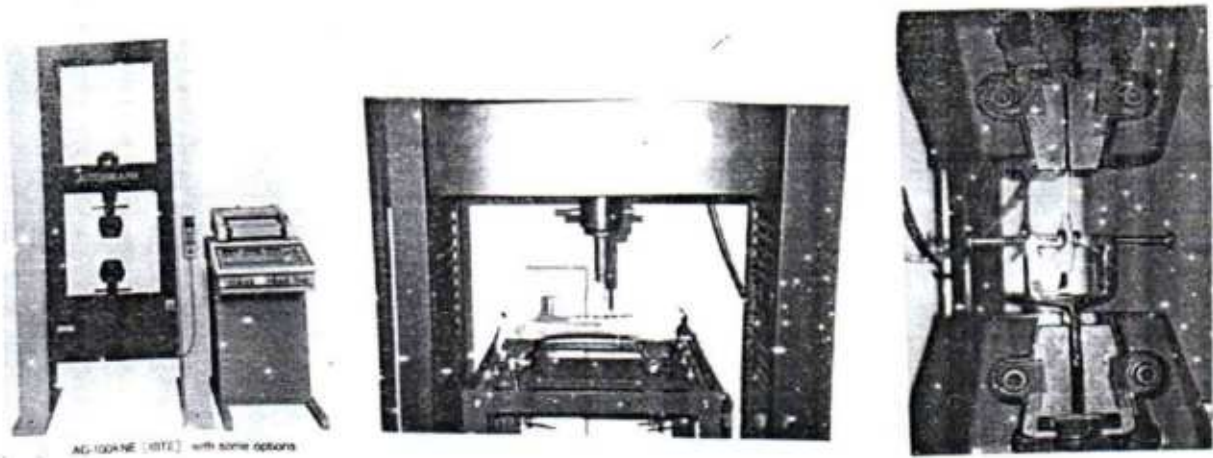
Gambar 4.19 Gambar satu segmen vertebra setelah dieksisi

Pada sampel kemudian dilakukan uji kekuatan mekanik di Laboratorium Dasar Bersama Unair. Setelah uji kekuatan mekanik selesai, sampel dibungkus kertas saring dan dimasukkan kedalam botol berisi *buffered formaldehyde* 10% serta diberi label untuk kemudian dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Onkologi Surabaya.

#### 4.8.2 Pemeriksaan uji kekuatan mekanik

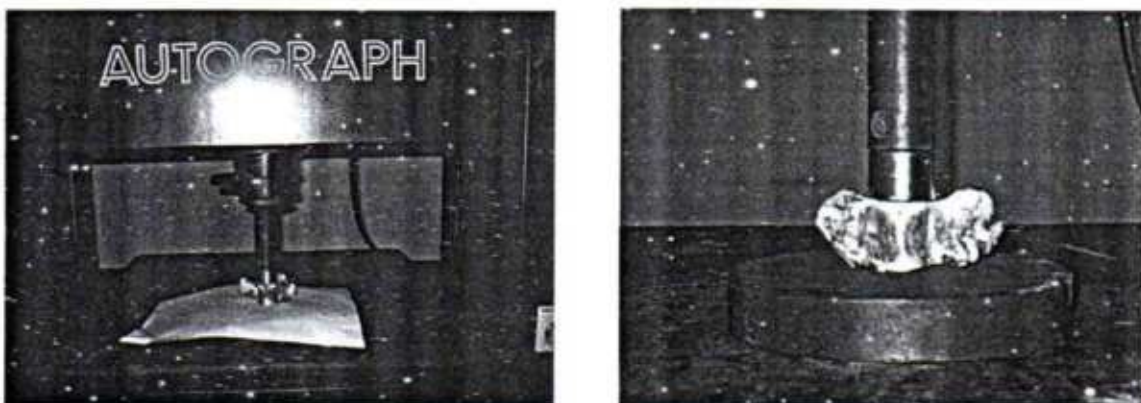
Penilaian kekuatan mekanik dilakukan terlebih dahulu sebelum pemeriksaan histologis, karena penilaian kekuatan harus dilakukan saat segmen vertebra masih dalam keadaan utuh secara anatomi.



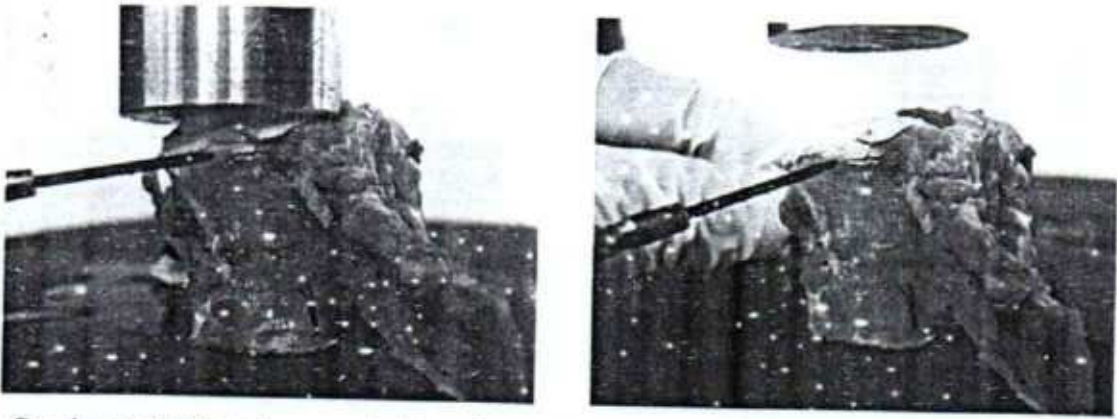


Gambar 4.20 Alat Uji Biomekanik Shimadzu Autograph Universal Testing Machine seri AG – 100 k NE ( 10 TE )

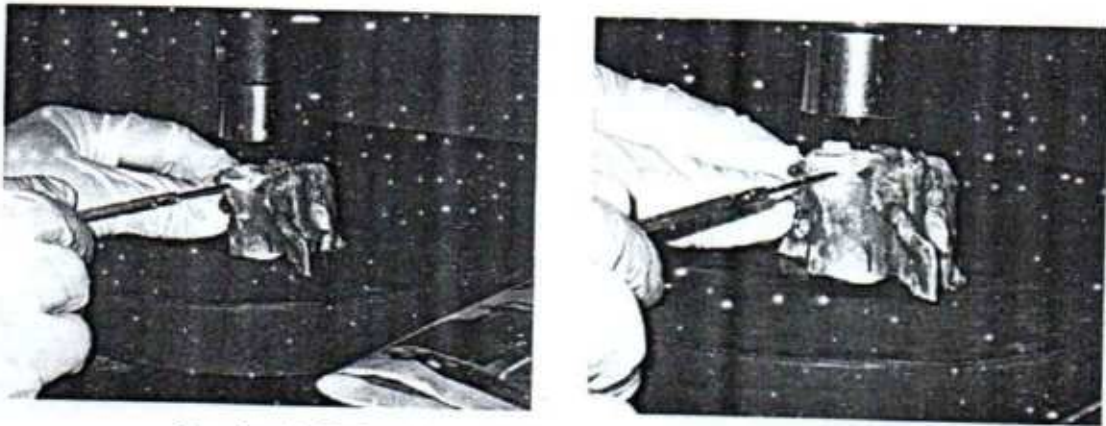
Pemeriksaan kekuatan mekanik dilakukan dengan memberikan beban (gaya) kompresi terhadap segmen vertebra dengan arah sumbu aksial vertebra menggunakan alat uji biomekanik Shimadzu Autograph Universal Testing Machine seri AG – 100 k NE ( 10 TE ) di Laboratorium Dasar Bersama Unair Surabaya. Gaya kompresi dihitung dalam satuan *Newton* (N). (Teknik selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 3).



Gambar 4.21 Gaya kompresi ditingkatkan pada segmen vertebra hingga terjadi fraktur



Gambar 4.22 Gaya kompresi dihentikan setelah terjadi fraktur pada segmen vertebra



Gambar 4.23 Gambaran fraktur pada segmen vertebra

#### 4.8.3 Pemeriksaan kualitas kalus

Penilaian kualitas kalus yang terbentuk secara histologis dilakukan pada bahan yang diambil pada lokasi tulang yang diberi perlakuan pada akhir minggu ke 3. Tulang dipotong transversal tepat pada daerah yang berhubungan langsung dengan biomaterial yang diinsersikan dengan tujuan untuk mengetahui efek biomaterial terhadap jaringan tulang sekitarnya. (Cara pembuatan sediaan histologi dan cara pewarnaan HE dapat dilihat pada lampiran 1 dan 2)

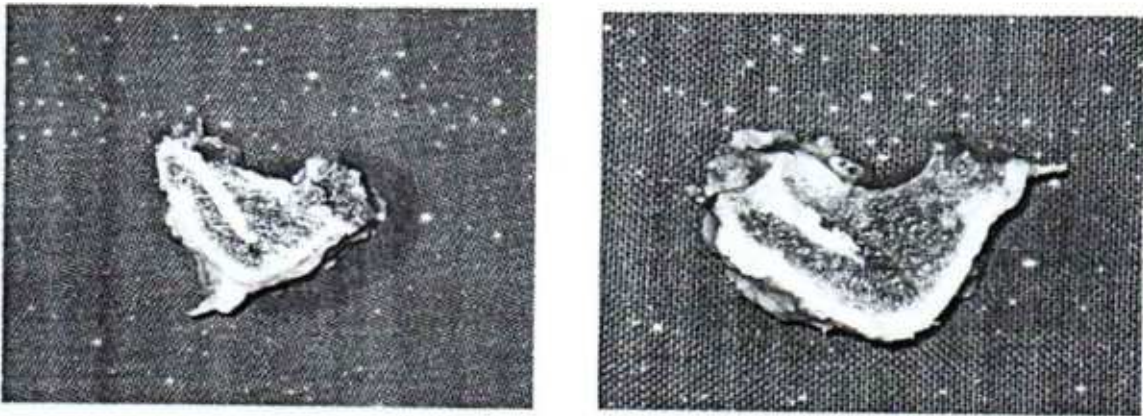
Respon pembentukan tulang baru dinilai dengan menganalisis kalus yang terbentuk. Analisis yang dilakukan meliputi ada tidaknya reaksi osteogenesis, ada tidaknya *primitive mesenchymal cell* yang merupakan cikal bakal osteoblas, ada tidaknya



osteoblas dan seberapa banyak osteoblas yang terbentuk, ada tidaknya kalus dan seberapa banyak kalus yang terbentuk, serta ada tidaknya gambaran *endochondral ossification* dan seberapa hebat *endochondral ossification* yang terjadi.

Untuk memudahkan pengolahan data, maka dibuat gradasi kualitas kalus sebagai berikut:

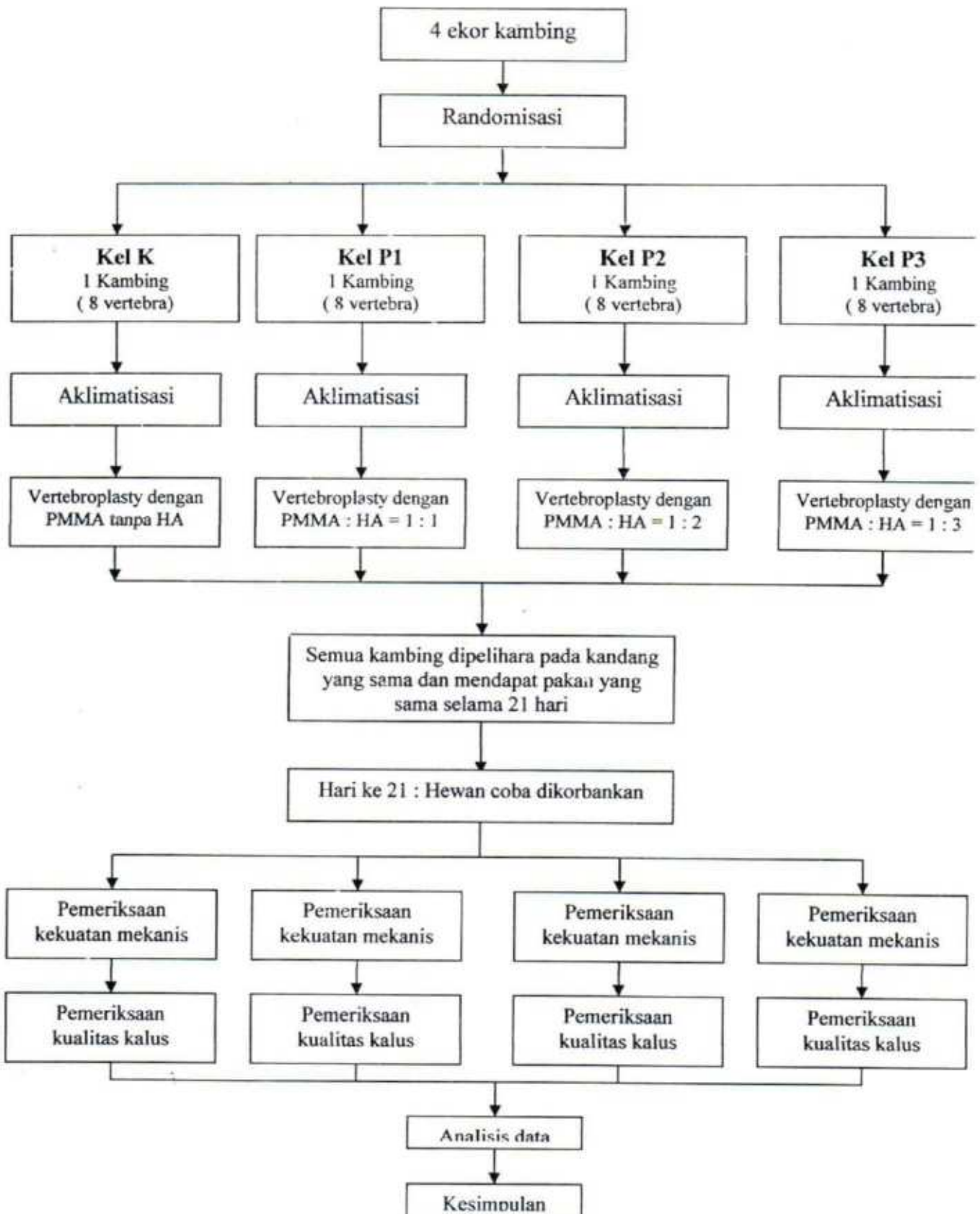
- Tidak ada reaksi osteogenesis, *callus* (-) : 0
- Awal *callus*, *calus* (+) minimal, *primitive mesenchymal cells* (+) minimal : +1
- *Callus* (+) banyak, *endochondral ossification* (+) : +2
- *Callus* (+) maksimal, *endochondral ossification* (+) banyak : +3



Gambar 4.24 Foto potongan aksial *corpus* vertebra pada daerah insersi biomaterial untuk pembuatan sediaan histologi



#### 4.9 Kerangka Operasional Penelitian



#### 4.10 Analisis Data

Data yang terkumpul dikelompokkan dan dianalisis secara statistik. Pada penelitian ini didapatkan 2 jenis data, yaitu data kualitatif dan data kuantitatif. Analisis data kualitatif akan dilakukan dengan tes *Kruskal-Wallis* untuk membandingkan keempat kelompok sekaligus, apakah ada perbedaan bermakna diantaranya, serta tes *Mann-Whitney* untuk membandingkan antar 2 kelompok perlakuan, sehingga dapat diketahui kelompok mana yang terbaik dari 4 kelompok tersebut.

Untuk data kuantitatif, karena jenis data kontinyu, maka akan dilakukan analisis deskriptif dan analitik. Sebelum dilakukan analisis, akan dilakukan uji statistik deskriptif dan normalitas distribusi. Apabila data berdistribusi normal, maka akan dilakukan uji parametrik. Uji komparatif akan dilakukan terhadap beberapa variabel sesuai tujuan penelitian

Data hasil penelitian ditabulasi dan dianalisis dengan :

1. Uji Statistik Deskriptif
2. Uji Normalitas Distribusi
3. Uji *One-Way Anova* untuk membandingkan kekuatan gaya kompresi antar seluruh kelompok perlakuan
4. Uji *Least Significant Difference (LSD)*
5. Uji *Two-Way Anova* untuk membandingkan data antar level segmen vertebra dan antar kambing perlakuan
6. Uji *Kruskal-Wallis* untuk membandingkan kalus yang terbentuk antar seluruh kelompok perlakuan
7. Uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan kalus yang terbentuk antar 2 kelompok perlakuan.

## BAB 5

### ANALISIS HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Data Penelitian

Data hasil penelitian eksperimental tentang efektifitas campuran *Polymethylmethacrylate* dengan *Hydroxyapatite* pada prosedur *Vertebroplasty* meliputi data kuantitatif, yaitu besar gaya kompresi yang dibutuhkan untuk terjadinya fraktur pada segmen vertebra setelah mendapat perlakuan serta data kualitatif berupa data kualitas kalus yang terbentuk setelah segmen vertebra mendapat perlakuan.

Besar gaya kompresi dinilai dengan memberikan gaya (*force*) terhadap segmen vertebra dengan arah sumbu aksial vertebra menggunakan alat uji biomekanik **Shimadzu Autograph Universal Testiug Machine seri AG – 100 k NE ( 10 TE )**. Gaya dalam satuan *Newton* (N) terus dinaikkan jumlahnya sampai segmen vertebra tersebut patah, besar gaya yang menyebabkan vertebra patah tersebut yang akan dihitung. Sedangkan penilaian kualitas kalus dilakukan secara histologis dengan pewarnaan *haematoxylin-eosin*. Kualitas kalus yang terbentuk dinilai dengan menganalisa ada tidaknya reaksi osteogenesis, ada tidaknya *primitive mesenchymal cell* yang merupakan cikal bakal osteoblas, ada tidaknya osteoblas dan seberapa banyak osteoblas yang terbentuk, ada tidaknya kalus dan seberapa banyak kalus yang terbentuk, serta ada tidaknya gambaran *endochondral ossification* dan seberapa hebat *endochondral ossification* yang terjadi.

Data yang diperoleh selanjutnya akan dideskripsikan dan diuji dengan derajat signifikansi 5% dan diolah dengan program *SPSS for Windows ver. 12.00*.



## 5.2 Hasil Penelitian Kualitatif

Penilaian terhadap kemampuan biologis biomaterial dilakukan dengan menganalisa kualitas kalus yang terbentuk. Selanjutnya data diklasifikasikan menjadi 4 skala data (gradasi) sebagai berikut :

- Tidak ada reaksi osteogenesis, *callus* (-) : 0
- Awal *callus*, *calus* (+) minimal, *primitive mesenchymal cells* (+) minimal : +1
- *Callus* (+) banyak, *endochondral ossification* (+) : +2
- *Collus* (+) maksimal, *endochondral ossification* (+) banyak : +3

Data kualitas kalus yang diperoleh, selanjutnya akan dibuat *cross* tabulasi untuk mengetahui frekuensi kalus yang terbentuk pada tiap kelompok perlakuan. Untuk data dasar tiap kelompok dapat dilihat pada lampiran 7 dan 8.

Tabel 5.1 Tabel data kualitas kalus dan prosentase pada tiap kelompok perlakuan

Kelompok	Kalus				Jumlah
	0 (%)	+1 (%)	+2 (%)	+3 (%)	
K	8 (100%)				8 (100%)
P1	5 (62,5%)	3 (37,5%)			8 (100%)
P2	1 (12,5%)		4 (50%)	3 (37,5%)	8 (100%)
P3	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)		8 (100%)

### 5.2.1 Analisis uji *Kruskal-Wallis*

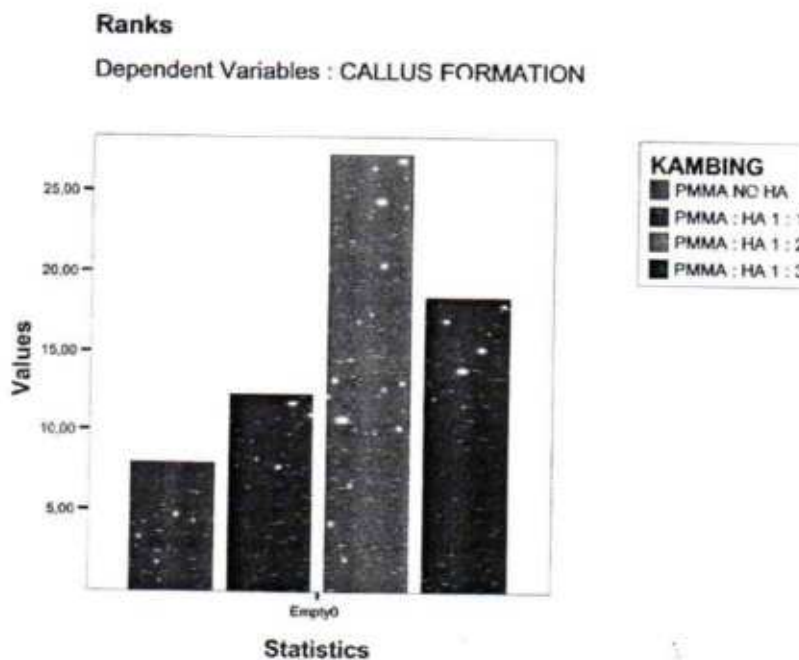
Dari data tersebut dilakukan uji non parametrik dengan tes *Kruskal-Wallis*, untuk membandingkan kalus yang terbentuk antar kelompok perlakuan. Tes *Kruskal-Wallis* dipakai untuk mencari perbedaan pada lebih dari 2 kelompok perlakuan.

Dari tes *Kruskal-Wallis* didapatkan *Chi-Square* sebesar 21,845 dengan  $df = 3$  dan  $p < 0,05$ , berarti terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan. Uji *Kruskal-Wallis* selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 9.

Tabel 5.2 Tabel Tes *Kruskal-Wallis* untuk membandingkan kalus yang terbentuk antar kelompok perlakuan

Kelompok	N	Mean Rank
K	8	8,00
P1	8	12,31
P2	8	27,31
P3	8	18,38
Total	32	

	Callus Formation
Chi Square	21,845
df	3
Asymp Sig (p)	0,000



Gambar 5. 1 . Diagram Batang rerata kualitas kalus tiap kelompok perlakuan

### 5.2.2 Analisis uji *Mann-Whitney*

Selanjutnya dilakukan uji *Mann-Whitney Test* untuk mengetahui kelompok mana yang terbaik dari 4 kelompok tersebut. Tes *Mann-Whitney* digunakan untuk membandingkan antar 2 kelompok perlakuan, sedangkan Tes *Kruskal-Wallis* untuk membandingkan lebih dari 2 kelompok.

Uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan kelompok kontrol (PMMA tanpa HA) dengan kelompok P1 (PMMA : HA = 1 : 1) didapatkan hasil yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), yang artinya tidak ada perbedaan bermakna antara kalus yang terbentuk pada kelompok kontrol dan kelompok P1.

Uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan kelompok kontrol (PMMA tanpa HA) dengan kelompok P2 (PMMA : HA = 1 : 2) didapatkan hasil yang sangat bermakna ( $p < 0,05$ ), yang artinya ada perbedaan sangat bermakna antara kalus yang terbentuk pada kelompok kontrol dan kelompok P2.

Uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan kelompok kontrol (PMMA tanpa HA) dengan kelompok P3 (PMMA : HA = 1 : 3) didapatkan hasil yang bermakna ( $p < 0,05$ ), yang artinya ada perbedaan bermakna antara kalus yang terbentuk pada kelompok kontrol dan kelompok P3.

Uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan kelompok P1 (PMMA : HA = 1:1) dengan kelompok P2 (PMMA : HA = 1 : 2) didapatkan hasil yang bermakna ( $p < 0,05$ ), yang artinya ada perbedaan bermakna antara kalus yang terbentuk pada kelompok P1 dan kelompok P2.

Uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan kelompok P1 (PMMA : HA = 1:1) dengan kelompok P3 (PMMA : HA = 1 : 3) didapatkan hasil yang tidak bermakna



( $p > 0,05$ ), yang artinya tidak ada perbedaan bermakna antara kalus yang terbentuk pada kelompok P1 dan kelompok P3.

Uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan kelompok P2 (PMMA : HA = 1:2) dengan kelompok P3 (PMMA : HA = 1 : 3) didapatkan hasil yang bermakna ( $p < 0,05$ ), yang artinya ada perbedaan bermakna antara kalus yang terbentuk pada kelompok P2 dan kelompok P3.

Dibawah ini adalah tabel ringkasan uji *Mann-Whitney* antar 2 kelompok untuk semua kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Tanda \* menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar 2 kelompok yang dibandingkan. Uji *Mann-Whitney* selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 10.

Tabel 5.3 Tabel Tes *Mann-Whitney* untuk membandingkan kalus yang terbentuk antar 2 kelompok perlakuan (tanda \* menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar 2 kelompok)

Kelompok	K	P1	P2	P3
<b>K</b>		Asymp Sig 0,063	Asymp Sig 0,000 *	Asymp Sig 0,003 *
<b>P1</b>	Asymp Sig 0,063		Asymp Sig 0,001 *	Asymp Sig 0,084
<b>P2</b>	Asymp Sig 0,000 *	Asymp Sig 0,001 *		Asymp Sig 0,008 *
<b>P3</b>	Asymp Sig 0,003 *	Asymp Sig 0,084	Asymp Sig 0,008 *	

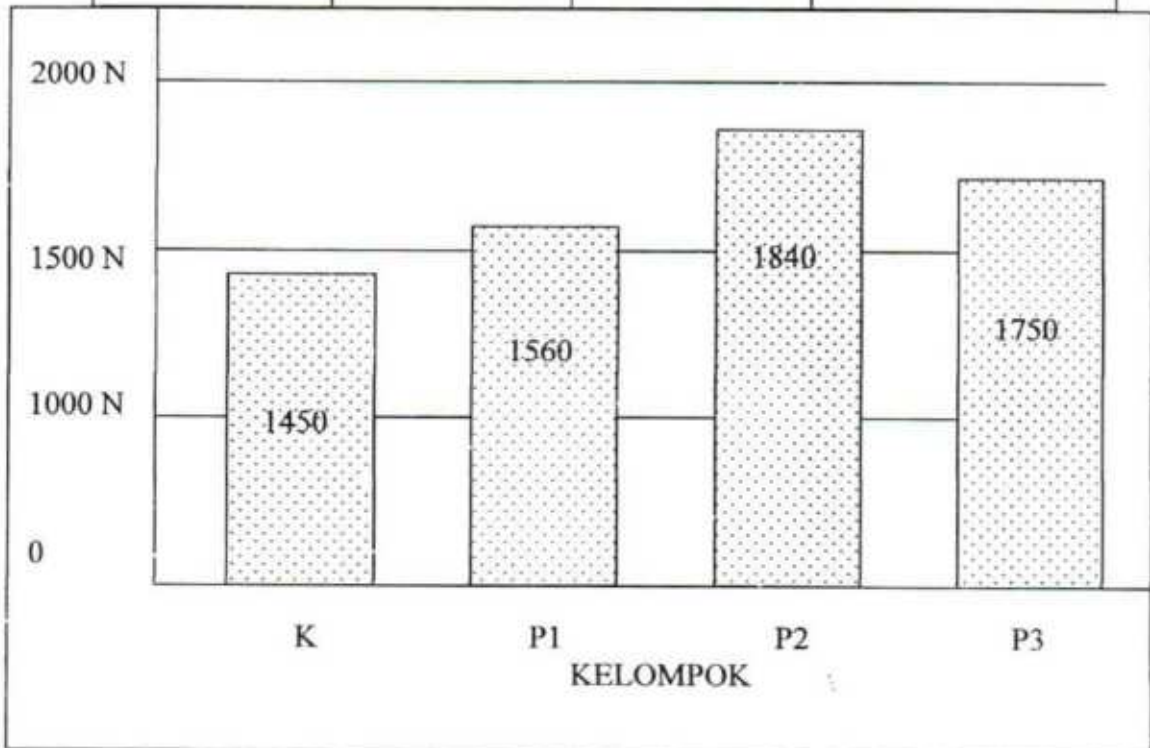
### 5.3 Hasil Data Penelitian Kuantitatif

#### 5.3.1 Hasil uji statistik deskriptif

Data kuantitatif yang didapat, yaitu besar gaya kompresi terlebih dulu dianalisis secara statistik deskriptif yang bertujuan untuk memperoleh gambaran yang lebih jelas mengenai distribusi data maupun simpangan baku dari data tersebut. Data dasar besar gaya kompresi pada tiap kelompok, selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6.

Tabel 5.4 Tabel Statistik deskriptif data besar gaya kompresi baik rerata maupun simpangan baku pada tiap kelompok perlakuan

Kelompok	N	Mean	Standard Deviation
K	8	1450 N	30,24
P1	8	1560 N	103,65
P2	8	1840 N	70,91
P3	8	1750 N	69,08
<b>Total</b>	32	1650 N	170,75



Gambar 5.2 Diagram batang rerata gaya kompresi tiap kelompok perlakuan

### 5.3.2 Hasil uji normalitas

Karena data besar gaya kompresi berupa data kontinyu maka akan dilakukan uji statistik parametrik. Sebelumnya, data tersebut harus diuji dulu dengan uji normalitas distribusi.

Uji normalitas digunakan untuk mengetahui apakah data yang akan dianalisis berdistribusi normal atau tidak. Hal ini perlu dilakukan karena pengujian dengan statistik parametrik mensyaratkan data harus berdistribusi normal. Uji normalitas terhadap data besar gaya kompresi dilakukan dengan memakai uji *One-Sample Kolmogorov Smirnov*.

Dari hasil uji *One-Sample Kolmogorov Smirnov* didapatkan bahwa data pada tiap kelompok perlakuan berdistribusi normal karena semua menunjukkan  $p > 0,05$ . Hasil uji normalitas distribusi selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 11.

Tabel 5.5 Hasil Uji Normalitas Distribusi pada tiap kelompok perlakuan dengan uji *One-Sample Kolmogorov Smirnov*

Kelompok	N	Mean	Standard Deviation	Asymp Sig (p)
K	8	1450,00	30	0,719
P1	8	1560,00	103,65	0,996
P2	8	1840,00	70,91	0,462
P3	8	1750,00	69,08	0,626

### 5.3.3 Hasil uji *One-Way Anova*

Karena pada uji normalitas menunjukkan semua berdistribusi normal, maka data bisa dianalisis dengan uji *One-Way Anova*.

Dari uji *One-Way Anova* didapatkan  $p < 0,05$ , yang berarti ada perbedaan bermakna diantara keempat kelompok. Tapi dari *One-Way Anova* belum diketahui antar kelompok mana yang mempunyai perbedaan bermakna.



Tabel 5.6 Hasil Uji *One-Way Anova*

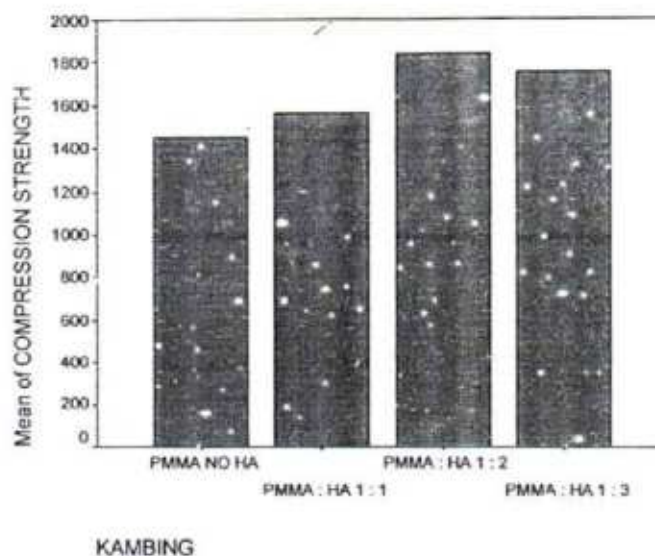
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig. (p)
Between Groups	753600,0	3	251200,000	46,828	0,000
Within Groups	150200,0	28	5364,286		
Total	903800,0	31			

### 5.3.4 Hasil uji *Least Significant Difference (LSD)*

Selanjutnya dilakukan uji tambahan dengan tes *Least Significant Difference (LSD)* untuk mencari kelompok mana yang berbeda bermakna. Pada uji ini akan dicari perbandingan antar 2 kelompok. Dari tes LSD didapatkan  $p < 0,05$  pada masing-masing perbandingan antar 2 kelompok yang berarti ada perbedaan bermakna antar semua kelompok. Dari tes ini juga diketahui bahwa kelompok P2 (PMMA : HA = 1 : 2) adalah yang terbaik diantara semua kelompok, disusul oleh kelompok P3 (PMMA : HA = 1 : 3) dan kelompok P1 (PMMA : HA = 1 : 1). Uji LSD selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 13.

Tabel 5.7 Hasil Uji *Least Significant Difference (LSD)* untuk membandingkan antar 2 kelompok perlakuan

LSD		Multiple Comparisons		
Kelompok		Mean Difference	Std Error	Sig. (p)
Kambing (I)	Kambing (J)			
K	P1	-110,00	36,62	0,006
	P2	-390,00	36,62	0,000
	P3	-300,00	36,62	0,000
P1	P2	-280,00	36,62	0,000
	P3	-190,00	36,62	0,000
P2	P3	90,00	36,62	0,020



Gambar 5.3 Diagram Batang yang menunjukkan perbandingan rerata kekuatan gaya kompresi tiap kelompok perlakuan

### 5.3.5 Hasil uji *Two-Way Anova*

Selanjutnya juga dilakukan perhitungan statistik untuk mencari apakah ietak/level segmen vertebra juga mempengaruhi kekuatan gaya kompresi. Dilakukan uji *Two-Way Anova* untuk membandingkan data antar level segmen vertebra dan antar kambing perlakuan. Dipilih *Two-Way Anova* karena kita membandingkan 2 faktor sekaligus, yaitu faktor level vertebra dan faktor kambing/perlakuan. Dari uji ini tidak didapatkan perbedaan bermakna antar level segmen vertebra ( $p > 0,05$ ), tapi didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan/kambing ( $p < 0,05$ ). Uji *Two-Way Anova* selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 14.

Tabel 5.8 Hasil Uji *Two-Way Anova* untuk membandingkan data antar level segmen vertebra dan antar kambing perlakuan

	Value Label	N
Kambing 1 (K)	PMMA tanpa HA	8
Kambing 2 (P1)	PMMA : HA = 1 : 1	8
Kambing 3 (P2)	PMMA : HA = 1 : 2	8
Kambing 4 (P3)	PMMA : HA = 1 : 3	8
Vertebra 1	Th12	4
Vertebra 2	Th13	4
Vertebra 3	L 1	4
Vertebra 4	L 2	4
Vertebra 5	L 3	4
Vertebra 6	L 4	4
Vertebra 7	L 5	4
Vertebra 8	L 6	4

## Test of Between-Subjects Effects

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig. (p)
Corrected Model	801200,000	10	80120,000	16,399	0,000
Intercept	87120000,0	1	87120000,00	17831,579	0,000
KAMBING	753600,000	3	251200,000	51,415	0,000
VERTEBRA	47600,000	7	6800,000	1,392	0,260
Error	102500,000	21	4885,714		
Total	88023800,0	32			
Corrected Total	903800,000	31			

Setelah dilakukan uji *Two-Way Anova* untuk membandingkan data antar level segmen vertebra dan antar kambing perlakuan, selanjutnya dilakukan uji *Least Significant Difference (LSD)* antar kambing perlakuan dan antar level segmen vertebra.

Pada tes LSD antar kambing didapatkan perbedaan bermakna antar semua kelompok ( $p < 0,05$ ). Uji LSD antar kambing perlakuan selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 15.



Tabel 5.9 Hasil Uji *Least Significant Difference* (LSD) antar kambing perlakuan

**Dependent Variable : Compression Strength**

Kelompok (Kambing)	Mean	Std. Error
K	1450,000	24,713
P1	1560,000	24,713
P2	1840,000	24,713
P3	1750,000	24,713

## Pairwise Comparisons

## LSD

Kelompok Kambing (I)	Kelompok Kambing (J)	Mean Difference	Std Error	Sig. (p)
K	P1	-110,00	34,949	0,005
	P2	-390,00	34,949	0,000
	P3	-300,00	34,949	0,000
P1	P2	-280,00	34,949	0,000
	P3	-190,00	34,949	0,000
P2	P3	90,00	34,949	0,018

## Univariate Tests

Dependent Variable: COMPRESSION STRENGTH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Contrast	753600,0	3	251200,000	51,415	,000
Error	102600,0	21	4885,714		

The F tests the effect of KAMBING. This test is based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

Pada tes *Least Significant Difference* (LSD) antar level segmen vertebra, didapatkan perbedaan bermakna hanya pada perbandingan yang mengandung komponen L6. Namun demikian L6 hanya berbeda bermakna bila dibandingkan dengan Th12, Th13 dan L5 ( $p < 0,05$ ), serta tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan L1, L2, L3 dan L4 ( $p > 0,05$ ). Untuk perbandingan antar level yang lain, tidak didapatkan perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ). Uji LSD antar level segmen vertebra selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 16.

Tabel 5.10 Hasil Uji *Least Significant Difference* (LSD) antar level segmen vertebra (tanda \* menunjukkan adanya perbedaan bermakna 2 segmen vertebra)

**Dependent Variable : Compression Strength**

Vertebra	Mean	Std. Error
Th12	1596,250	34,949
Th13	1623,750	34,949
L1	1681,250	34,949
L2	1646,250	34,949
L3	1656,250	34,949
L4	1638,750	34,949
L5	1626,250	34,949
L6	1731,250	34,949

**Pairwise Comparisons**

**LSD**

Vertebra	Vertebra	Sig. (p)
Th12	Th13	0,584
	L1	0,100
	L2	0,323
	L3	0,238
	L4	0,400
	L5	0,550
	L6	0,013 *
Th13	L1	0,258
	L2	0,654
	L3	0,518
	L4	0,765
	L5	0,960
	L6	0,041 *
L1	L2	0,487
	L3	0,618
	L4	0,400
	L5	0,278
	L6	0,323
L2	L3	0,842
	L4	0,881
	L5	0,690
	L6	0,100
L3	L4	0,727
	L5	0,550
	L6	0,144
L4	L5	0,803
	L6	0,075
L5	L6	0,046 *

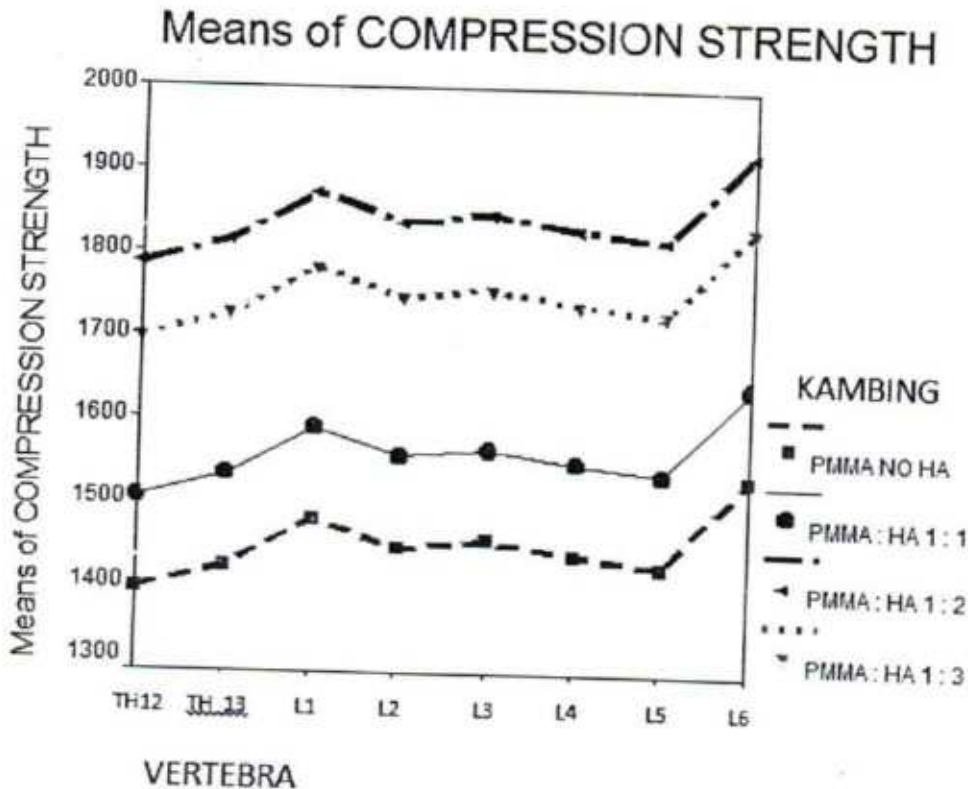
Univariate Tests

Dependent Variable: COMPRESSION STRENGTH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Contrast	47600,000	7	6800,000	1,392	,260
Error	102600,0	21	4885,714		

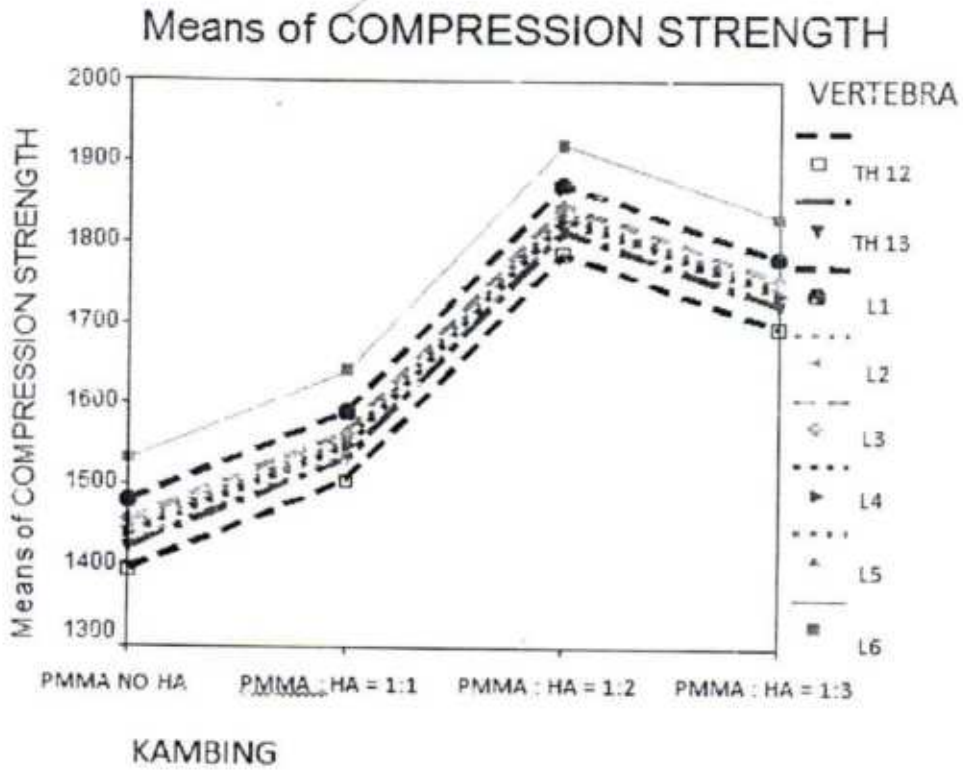
The F tests the effect of BERTEBRA. This test is based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

Dari uji ini juga diketahui bahwa kelompok P2 (PMMA : HA = 1 : 2) adalah kelompok dengan *compressive strength* paling tinggi dibanding kelompok perlakuan yang lain, disusul dengan kelompok P3 (PMMA : HA = 1 : 3) dan kelompok P1 (PMMA : HA = 1 : 1), sedangkan segmen vertebra L6 adalah segmen dengan *compressive strength* tertinggi untuk semua kelompok.



Gambar 5.4 Diagram Tebaran yang menunjukkan *compressive strength* berdasar kelompok perlakuan/kambing





Gambar 5. 5 Diagram Tebaran yang menunjukkan *compressive strength* berdasar level segmen vertebra untuk semua kelompok

## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efektifitas campuran PMMA dengan HA pada prosedur *Vertebroplasty* pada tulang belakang kambing. Adapun rancangan penelitian yang digunakan adalah dengan *Post Test Only Control Group Design*.

Sampel penelitian adalah segmen (ruas) vertebra hewan coba kambing lokal, spesies *Capra aegagrus hircus*, yang diperoleh dari peternak lokal di sekitar Surabaya. Hewan coba yang digunakan berjenis kelamin jantan, umur 9 - 12 bulan, berat 21 – 22 kilogram, dengan kesehatan yang baik, serta dirawat dalam kondisi yang sama di Rumah Sakit Hewan Pendidikan FKH Unair dengan pengawasan seorang dokter hewan yang bertugas di tempat tersebut. Dipilih kambing lokal spesies *Capra aegagrus hircus*, dengan pertimbangan bahwa binatang tersebut relatif murah dan mudah pemeliharaannya, mudah didapat, sudah dewasa dalam waktu yang relatif singkat, secara fisik mempunyai ukuran tulang vertebra yang cukup besar .

Sesuai dengan rumus besar sampel dengan  $\alpha = 0,05$  diperoleh perkiraan besar sampel (replikasi) masing-masing kelompok adalah 7,24, dibulatkan menjadi 8 segmen (ruas) vertebra untuk tiap kelompok . Sehingga jumlah keseluruhan sampel adalah 32 segmen (ruas) vertebra yang terbagi dalam 4 ekor kambing.

sintetis merk *Osteo-G* produksi *Central Medical Technologies Inc*, yang didesain untuk dapat dicampur dengan *polymethylmethacrylate*. Setelah hewan kambing yang memenuhi persyaratan penelitian terkumpul, dilakukan tindakan pembiusan dan operasi *vertebroplasty* pada segmen vertebra mulai Th12 sampai L6 tiap hewan coba. *Polymethylmethacrylate* (PMMA) atau campuran PMMA dan HA dengan perbandingan yang berbeda diinsersikan ke dalam *corpus* vertebra hewan coba berdasarkan kelompoknya. Masing-masing kelompok perlakuan menggunakan perbandingan jumlah antara PMMA dan HA 1:1, 1:2, dan 1:3. Sedangkan pada kelompok kontrol hanya diberikan material PMMA tanpa HA. Pada akhir minggu ketiga hewan coba dikorbankan, dan dilakukan eksisi terhadap segmen (ruas) vertebra yang mengalami perlakuan dengan memotong ligamen-ligamen yang berinsersi ke segmen vertebra bersangkutan. Segmen vertebra yang telah di eksisi kemudian di uji kekuatan mekaniknya dan dianalisis secara histologis. Selanjutnya data yang diperoleh akan dianalisis secara statistik

Untuk mengetahui efektifitas campuran *Polymethylmethacrylate* (PMMA) dengan *Hydroxyapatite* (HA) pada prosedur *Vertebroplasty*, dilakukan evaluasi kualitatif dengan menilai dan menganalisis kalus yang terbentuk secara histologis serta evaluasi kuantitatif dengan menguji kekuatan tiap segmen vertebra terhadap gaya kompresi.

## **6.2 Pengaruh Campuran *Polymethylmethacrylate* (PMMA) Dengan *Hydroxyapatite* (HA) Terhadap Kualitas Kalus Pada Prosedur *Vertebroplasty***

Pada pengamatan dan perhitungan statistik terhadap kualitas kalus yang terbentuk, didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ), dimana kelompok campuran PMMA dan HA menunjukkan kualitas kalus yang lebih baik dibanding kelompok yang murni PMMA saja. Kemudian dari uji yang membandingkan antar 2 kelompok perlakuan, diketahui bahwa kelompok dengan perbandingan PMMA : HA =



1 : 2 menunjukkan kualitas kalus terbaik dibanding 3 kelompok yang lain. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa adanya *hydroxyapatite* dapat memberikan dan meningkatkan sifat *osteokonduktif* suatu biomaterial, yang selanjutnya akan menstimulasi datangnya *primitive mesenchymal cell*, pertumbuhan *osteoblast*, serta terjadinya *callus formation* dan *bone formation*. Pada kelompok yang hanya diberikan PMMA tanpa HA tampak tidak adanya reaksi biologis dan *bone formation* sama sekali. Pada beberapa sampel juga didapatkan gambaran *bone necrosis*. Ini membuktikan bahwa PMMA hanya kuat secara mekanik tetapi tidak mempunyai kemampuan biologis yang dapat menstimulasi proses *callus* maupun *bone formation*.

Pada kelompok P2 (perbandingan PMMA : HA = 1 : 2) didapatkan gambaran *callus formation* yang lebih baik dibanding kelompok P3 (PMMA : HA = 1 : 3) kemungkinan disebabkan waktu perlakuan yang hanya 3 minggu, sehingga belum semua *hydroxyapatite* pada kelompok P3 telah bereaksi dan bekerja sesuai fungsinya.

Adanya gambaran *giant cell* pada kelompok P3 (PMMA : HA = 1 : 3) kemungkinan juga terjadi karena biomaterial diberikan dalam jumlah yang terlalu banyak, sehingga dalam waktu hanya 3 minggu, kemungkinan reaksi masih berlangsung dan masih ada reaksi dari tubuh yang memperlakukan bahan tersebut sebagai benda asing (*foreign bodies*). Bila waktu perlakuan lebih lama, mungkin reaksi ini telah selesai dan akan didapatkan gambaran *bone formation* yang lebih banyak.

Selain itu keunggulan kelompok P2 dibanding kelompok P3 juga kemungkinan disebabkan karena kelompok P2 mempunyai *contact surface* terhadap tulang *host* yang lebih baik dibanding kelompok P3. Hal ini terjadi karena kelompok P3 mengandung komponen *hydroxyapatite* yang lebih banyak, dimana *hydroxyapatite* mempunyai

porositas yang tinggi sehingga saat biomaterial telah dicampur, biomaterial kelompok P3 tidak terlalu padat dan lebih *loose* dibanding kelompok P2

Hasil ini sesuai dengan yang diperoleh pada penelitian yang dilakukan oleh Frankenburg, dkk (2005) yang melakukan percobaan *hip arthroplasty* pada anjing dengan menggunakan PMMA dan HA sebagai fiksator. Setelah 6 bulan pengamatan didapatkan hasil adanya *bone area fraction* dan jaringan trabekula yang lebih banyak pada kelompok HA dibanding kelompok PMMA. Sebaliknya, didapatkan jaringan fibrous yang lebih banyak, serta adanya *micromovement* dan *displacement* implan pada kelompok PMMA. Hal ini membuktikan bahwa HA mempunyai kemampuan *bone formation* yang lebih baik.

Adanya kalus dan sel osteoblas yang lebih banyak pada kelompok campuran PMMA dan HA, disinyalir juga disebabkan oleh kemampuan HA dalam menurunkan temperatur PMMA saat *setting*. Hal ini dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Serbetci, dkk (2000) yang menguji sifat *thermal* dan sifat mekanik PMMA yang dicampur dengan HA. Dari pencampuran ini didapatkan penurunan *polymerization temperature* dari 111°C menjadi 87°C dan peningkatan *compressive strength* dari 96 menjadi 122 MPa. Hal ini terjadi karena adanya penambahan HA dapat menurunkan *water uptake* dari PMMA sehingga *bone cement* akan lebih kuat. Selain itu campuran ini akan menurunkan *setting temperature* walaupun tidak menurunkan *setting time*, sehingga akan meminimalisir jaringan tulang yang mati (*bone necrosis*).

### **6.3 Pengaruh Campuran Polymethylmethacrylate (PMMA) Dengan Hydroxyapatite (HA) Terhadap Kekuatan Mekanik Segmen Vertebra Pada Prosedur Vertebroplasty**

Pada evaluasi kuantitatif terhadap kemampuan segmen vertebra dalam menahan beban kompresi didapatkan hasil adanya perbedaan bermakna antar keempat kelompok ( $p < 0,05$ ), selanjutnya juga dilakukan uji yang membandingkan antar masing-masing

kelompok. Dari uji tersebut di dapatkan bahwa kelompok P2 (PMMA : HA = 1 : 2) mempunyai kekuatan mekanik terbaik dibanding kelompok yang lain ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan adanya korelasi antara kualitas kalus yang terbentuk dengan kekuatan mekanik yang didapat. Walaupun semua kelompok diberikan PMMA (*bone cement*) yang sangat kuat secara mekanik, tetapi adanya *callus formation* dan *bone deposition* yang lebih tinggi pada kelompok campuran PMMA dan HA akan menambah kekuatan tulang secara signifikan. Dapat diketahui bahwa semakin bagus kualitas kalus yang terbentuk, semakin tinggi pula kekuatan mekaniknya. Hasil ini sesuai dengan yang didapat pada penelitian yang dilakukan oleh Eule, dkk (2002) yang juga mencampur PMMA dan HA. Penelitian tersebut mendapatkan hasil adanya pembentukan jaringan fibrous yang lebih tinggi pada kelompok PMMA murni, dan jaringan fibrous yang sangat minimal pada kelompok campuran PMMA dan HA. Adanya jaringan fibrous yang berlebihan ini disinyalir dapat menurunkan kekuatan biomaterial. Selain itu pada evaluasi secara radiologis juga didapatkan gambaran tulang yang lebih padat (*radiopaque*) pada kelompok campuran PMMA dan HA dibanding kelompok PMMA murni

Pada penelitian ini juga dilakukan analisis statistik untuk mencari apakah letak/level vertebra juga mempengaruhi hasil yang didapat. Dari uji ini tidak didapatkan perbedaan bermakna antar level segmen vertebra ( $p > 0,05$ ), tapi didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan/kambing ( $p < 0,05$ ). Selanjutnya juga diketahui bahwa segmen vertebra L6 mempunyai *compressive strength* tertinggi dibanding segmen yang lain untuk semua kelompok perlakuan, sedangkan kelompok perlakuan kambing P2 (PMMA : HA = 1 : 2) adalah kelompok dengan *compressive strength* paling tinggi dibanding kelompok perlakuan yang lain, disusul dengan kelompok P3 (PMMA : HA = 1 : 3) dan kelompok P1 (PMMA : HA = 1 : 1).



Hitchon, dkk (2001) melakukan penelitian biomekanik terhadap tulang vertebra yang dilakukan *vertebroplasty* dengan menggunakan biomaterial PMMA dan HA, serta vertebra yang intak digunakan sebagai kontrol. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil adanya kemampuan *flexion*, *exstension*, *lateral bending*, dan *axial rotation* yang sama pada kelompok PMMA, HA maupun kontrol. Penelitian ini merekomendasikan HA sebagai biomaterial yang lebih ideal karena mempunyai kemampuan biomekanik yang sama kuat tapi memiliki sifat biologis yang lebih baik.

## BAB 7

### PENUTUP

#### 7.1 Kesimpulan

1. Pencampuran *Polymethylmethacrylate* (PMMA) dengan *Hydroxyapatite* (HA) pada prosedur *Vertebroplasty* dapat meningkatkan kemampuan tulang dalam menahan beban kompresi serta dapat meningkatkan kualitas kalus yang terbentuk
2. Campuran PMMA dan HA dengan komposisi 1 : 2 terbukti paling optimal secara biologis dan mekanik pada prosedur *Vertebroplasty*

#### 7.2 Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut tentang efektifitas campuran *Polymethylmethacrylate* (PMMA) dengan *Hydroxyapatite* (HA) pada prosedur *Vertebroplasty* pada manusia, mengingat *Hydroxyapatite* sintetis telah digunakan secara luas pada manusia.
2. Perlu penelitian dengan waktu pengamatan yang lebih lama dan dengan indikator yang berbeda untuk memperkuat kesimpulan yang telah didapat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abitbol JJ, 2001, "Vertebroplasty and Kyphoplasty: Treatment for Compression Fractures Resulting from Osteoporosis", available at <http://www.spineuniverse.com/article/1525>, cited on 20 April 2006, 04 PM
- Apley AG, Solomon L., 1997, "How Fracture Heal" in *Apley's System of Orthopaedics and Fractures 7<sup>th</sup> ed.*, Butterworth Heinemann, p518-20
- Black J, 1988, *Orthopaedic Biomaterials in Research and Practice*, Churchill Livingstone, New York, NY, p23-29.
- Buckwalter JA, Einhorn TA and Simon SR, 2000, "Biochemistry of Fracture Healing" in *Orthopaedics Basic Science – Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System 2<sup>nd</sup> ed.*, American Academy of Orthopaedic Surgeon, p378-81.
- Burstein AH, Wright TM, 1994, *Fundamentals of Orthopaedic Biomechanics*, Williams & Wilkins, Baltimore, p78-90.
- Cato TL, Khan Y, 2005, " Bone Graft Substitute Materials", e-medicine journal, March 2005, available at <http://www.emedicine.com>, cited on 16 March 2006, 07 PM
- Clarke SA, 2004, "Bone Growth Into a Ceramic-Filled Defect Around An Implant - The Response to Transforming Growth Factor  $\beta$ 1", *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 86(B), p126-34
- Compston JE, 2001, "Sex Steroid and Bone", *Article in Physiological Review vol. 81 No. 1*, January 2001, p419-47 available at <http://www.physrev.physiology.org/cgi/reprint/81/1/419-47>., cited on 4 January 2006, 04 PM
- Connolly JF, 1995, "Repair of Fracture" in *Connolly's Fracture and Dislocation - Closed Management, 1<sup>st</sup> vol*, WB Saunders Company, p13-21.
- Corwin EJ, 1996, "Structure of the Bone" in *Handbook of Pathophysiology*, Lippincott-Raven Publishers, p290-91.
- Crenshaw AH, 1992, "Biology of Fracture Healing (Bone Regeneration)" in *Campbell's Operative Orthopaedics 2<sup>nd</sup> vol, 8<sup>th</sup> ed.*, Mosby Year Book, p735-37.
- Eule JM, Lowe TG, 2002, "Bioactive Bone Cement: The Solution for Osteolysis and Late Implant Loosening. In *Abstract from the SRS Annual Meeting, 2002*, available at <http://www.spineuniverse.com>, cited on 18 December 2005, 06 PM



- Frankenburg EP, Hoffler CE, Shibuya T, 2005, "Evaluation of Hydroxyapatite/BIS-GMA Bone Cement For Fixation of Cemented Hip Stems, *In Biomed Mater Res, Appl, Biomaterial (48)*, p150-158
- Heness G, Nissan BB, 2004, "Biocomposites – Bone Cement, Hydroxyapatite, and Biomimetic Composites for Bone Repair", From "*Innovative Bioceramics*" *In Materials Forum, vol 27*, 2004, available at <http://www.azom.com>, cited on 2 April 2006, 03 PM
- Hirsch JA, 2003, "Vertebroplasty : Effective Treatment for Painful Vertebral Compressive Fracture", available at [http://www.spineuniverse.com/article\\_2191](http://www.spineuniverse.com/article_2191), cited on 19 December 2005, 05 PM
- Hitchon PW, Goel V, Drake J, 2001, "Comparison of the Biomechanics of Hydroxyapatite and Polymethylmethacrylate Vertebroplasty in a Cadaveric Spinal Compression Fracture Model", *In J Neurosurg vol 95*, p215-220
- Holick MF, 1994 "Calcium, Phosphorus and Bone Metabolism" : Calcium Regulating Hormone" in *Harrison's Principles of Internal Medicine 13<sup>th</sup> ed*, Mc Graw Hill, New York , p2137-9
- Holmes, Ralph E, 1986, "Porous Hydroxyapatite as A Bone-Graft Substitute in Metaphyseal Defects". A Hystometric Study, *The Journal of Bone & Joint Surgery* , 68 (A), p904-11
- Joshi AP, 2000, "Vertebroplasty: Basic Science", available at [http://www.spineuniverse.com/article\\_2077](http://www.spineuniverse.com/article_2077), cited on 10 December 2005, 01 PM
- Joyce ME, Jingushi S, Bolander M, 1990, "Transforming Growth Factor – b in The Regulation of Fracture Repair" in *Orthop Clin North Am*, 21(1), p199-209
- Kalfas IH, 2001, "Principles of Bone Healing", Department of Neurosurgery., Cleveland Ohio, *Neurosurg Focus* 10 (4): Article 1 , 2001.
- Kapanen A, 2002, "Biocompatibility of Orthopaedic Implants on Bone Forming Cells", Department of Anatomy and Cell Biology University of Oulu, Oulu, p18-29.
- Laskin RS, 2003, " An oxidized Zr ceramic surfaced femoral component for total knee arthroplasty" *In Clin Orthop*, vol 416, Nov 2003, p191-6, available at <http://www.oxidizedzirconium.com>, cited on 18 March 2006, 03 PM
- Lee H, 1998, "Programmed Removal of Chondrocyte During Endochondral Fracture Healing" in *J Orth Res*; 16, p144-150
- Lieberman IH, 2002, "Spine Specialist On-Call: Osteoporotic Vertebral Compression Fractures – Restoring Spinal Stability and Quality of Life", available at [http://www.spineuniverse.com/article\\_226](http://www.spineuniverse.com/article_226), cited on 18 December 2005, 04 PM

- Manolagas SC, 2000, "Birth and Death of Bone Cells : Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis", *Article in Endocrine Reviews vol 21*.  
<http://edrv.endojournals.org/cgi/endocrinereviewsvol21>, p115- 37, cited on 10 January 2006, 04 PM
- Martin RB, 1993, "Bone Ingrowth and Mechanical Properties of Corraline Hydroxyapatite 1 yr After Implantation", *Biomaterial*, 14(5), p341-8
- Matsumine A, 2004, "Calcium Hydroxyapatite Ceramic Implants in Bone Tumour Surgery". A. Long Term Follow-up Study, *The Journal of Bone & Joint Surgery (Br)*, 86(B), p719-25
- Miller MD, Brinker MR, 1999, "Bone Injury and Repair" in *Fundamental of Orthopaedics*, WB Saunders Company, p1-8.
- Mow VC, Flatow EL, Athesian GA, 1995, "Biomechanics", In : Simon SR, Buckwalter JA, Einhorn TA, *Orthopaedic Basic Science, 2<sup>nd</sup>*, AAOS, Ohio, p168-179.
- Nilsson M, 2004, "Biodegradation and Biocompatibility of a Calcium Sulphate-Hydroxyapatite Bone Substitute", *The Journal of Bone & Joint Surgery (Br)*, 86(B), p120-5.
- North R, 2004, "Anatomy and Physiology of The Goat", in *AGFACT A7.0.3 2nd ed*, NSW Department of Primary Industries.
- O'Connell MB, 1999, "Osteoporosis and Osteomalacia – Bone and Joint Disorders" in *Pharmacotherapy – A Patophysiological Approach 4<sup>th</sup> ed.*, Applcton and Lange, p1406-7, 1418.
- Oktar C, 2003, "Bone Cement" available at [http://www.biomed.metu.edu.tr/term/paper/bone cement](http://www.biomed.metu.edu.tr/term/paper/bone%20cement), cited on 10 January 2006, 04 PM
- Patel J, 2005, "Percutaneous Vertebroplasty", e-Medicine journal, March 2005, available at <http://www.emedicine.com>, cited on 20 Desember 2005, 04 PM
- Predey TA, 2002, "Percutaneous Vertebroplasty: New Treatment for Vertebral Compression Fractures", *Journal of the American Academy of Family Physicians*, Aug 2002, available at [http://www.aafp.org/percutaneous vertebroplasty](http://www.aafp.org/percutaneous%20vertebroplasty), cited on 20 January 2006, 05 PM
- Pritchard DJ, 1996, "Instructional Courses Lectures", *American Academy of Orthopaedic Surgeons vol 45*, p371-394
- Provenzano. MJ, Murphy KP, Riley LH, 2004, "Bone Cement : Review of Their Physiochemical and Biochemical Properties in Percutaneous Vertebroplasty" in *American Journal of Neuroradiology vol 25*, Aug 2004, p1286-1290, available at <http://www.ajnr.org/cgi>, cited on 22 January 2006, 05 PM



- Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, 1996, *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*, Academic Press, San Diego, CA, p21-28.
- Rockwood CA, Wilkins KE, King RE, 1991, "Fracture Healing" in *Rockwood-Fracture In Adults 1<sup>st</sup> vol, 3<sup>rd</sup> ed.*, JB. Lippincott Company, p187-203.
- Rosier RN, 1999, "Fracture Healing" in *Schwartz- Principles of Surgery 7<sup>th</sup> ed.*, Mc Graw – Hill, p1955-56.
- Ruedi TP, Murphy WM, 2000 in AO "Principles of Fracture Management", AO publishing Thieme Stuttgart, New York, 2000.
- Salter RB, 1999, "Normal Healing of Fracture" in *Textbook of Disorders and Injuries of the Musculoskeletal System 3<sup>rd</sup> ed.*, Lippincott Williams and Wilkins, p425-34.
- Sandhu HS, 2001, "Vertebral Fractures and Vertebroplasty", available at <http://www.spineuniverse.com/article 1464>, cited on 25 December 2005, 03 PM
- Sato S, 1998, "Osteogenic Response of Rabbit Tibia to Hydroxyapatite Particle Plaster of Paris Mixture", *Biomaterial*, 19 (20), p1895-900
- Science Stuff, 2003, "Osteoporosis", Article written by All Science Stuff available at <http://www.allsciencestuff.com/mbiology/lg/osteoporosis>, cited on 20 November 2005, 04 PM
- Serbetci K, Korkusuz F, Hasirci N, 2000, "Mechanical and Thermal Properties of Hydroxyapatite-Impregnated Bone Cement", *In Turk J Med Sci (30)*, p543-549
- Stepan JJ, Alenfeld F, Boivin G, 2003, "Mechanisms of Action of Antiresorptive Therapies of Post Menopausal Osteoporosis", *Article in Endocrine Regulations vol. 37*, p227-40.
- Trippel SB, 1996, Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons – "Growth Factors as Therapeutic Agents", *The Journal of Bone and Joint Surgery vol 78*, p272-86.
- Widodo JP, Poernomo H, Machfoed MH, 1993, *Metode Penelitian dan Statistik Terapan*. Surabaya : Airlangga University Press, pp 57-58.
- Wikipedia, 2008, "Goat" , available at <http://www.wikipedia.com>, cited on 31 December 2008, 05.02 AM.
- Wright TM, Li S, 1995, "Biomaterial", In : Simon SR, Buckwalter JA, Einhorn TA, *Orthopaedic Basic Science, 2<sup>nd</sup>*, AAOS, Ohio, p182-212.



## LAMPIRAN I

### Pembuatan Sediaan Histologis Tulang

Langkah-langkah teknik pembuatan sediaan histologis tulang dengan teknik parafin adalah sebagai berikut :

1. Fiksasi : larutan *buffered formaldehyde* 10%
2. Proses dekalsifikasi : larutan asam nitrat 5%
3. Dehidrasi : larutan alkohol 80% selama 2 jam  
larutan alkohol 90% selama 2 jam  
larutan alkohol 95% selama 2 jam  
larutan alkohol absolut I selama 1 jam  
larutan alkohol absolut II selama 1 jam
4. *Clearing* : kloroform secukupnya
5. Infiltrasi : parafin cair I selama 3 jam  
parafin cair II selama 3 jam
6. *Embedding* : dicetak bentuk blok kemudian didinginkan selama 24 jam
7. *Trimming* : dikepris menjadi cetakan yang rapi
8. *Sectioning* : dilakukan pemotongan dengan mikrotom, tebal 5-6 mikron
9. *Mounting* : hasil potongan diletakkan diatas obyek gelas yang telah diberi egg albumin, selanjutnya sediaan dikeringkan dan siap untuk diwarnai.

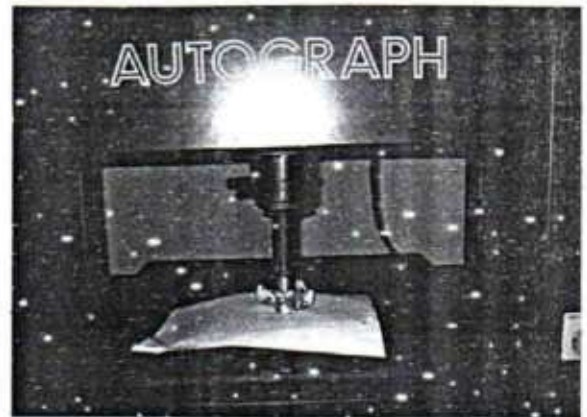


LAMPIRAN 3

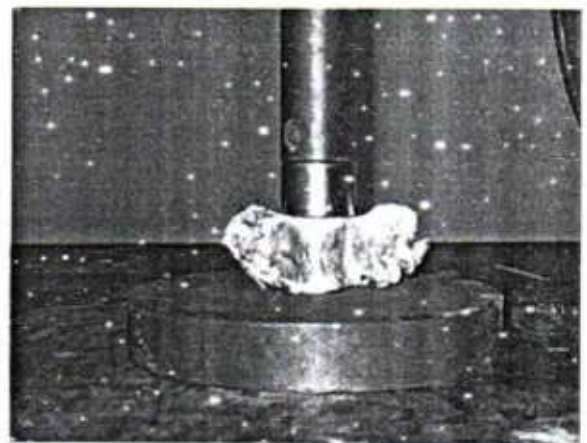
Foto Pengujian Kekuatan Mekanik ( *Compressive Strength* ) Pada Segmen Vertebra



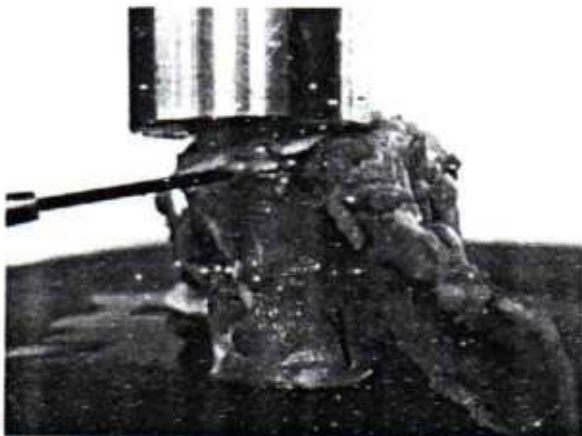
Gambar satu segmen vertebra setelah dieksisi



Uji gaya kompresi dengan alat Shimadzu

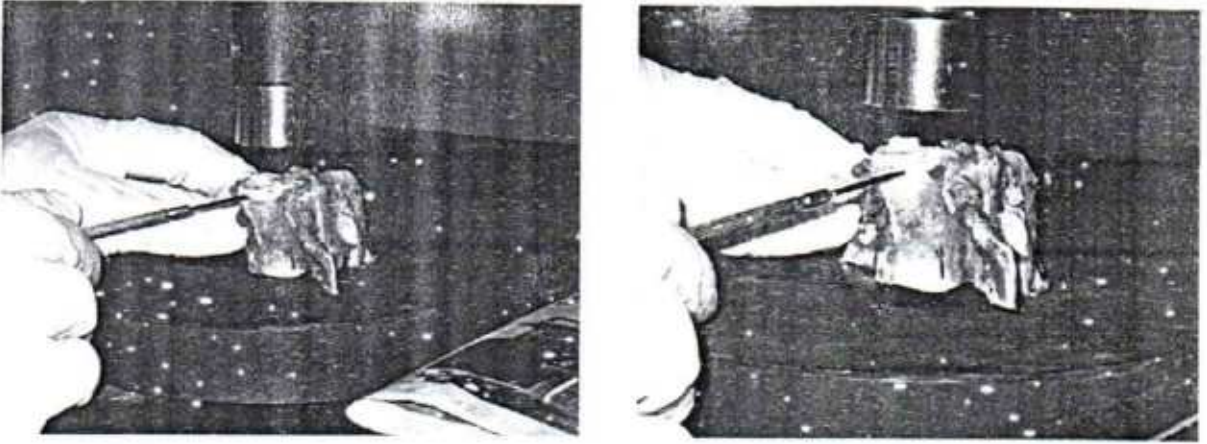


Gaya kompresi ditingkatkan pada segmen vertebra hingga terjadi fraktur



Gambaran fraktur pada segmen vertebra

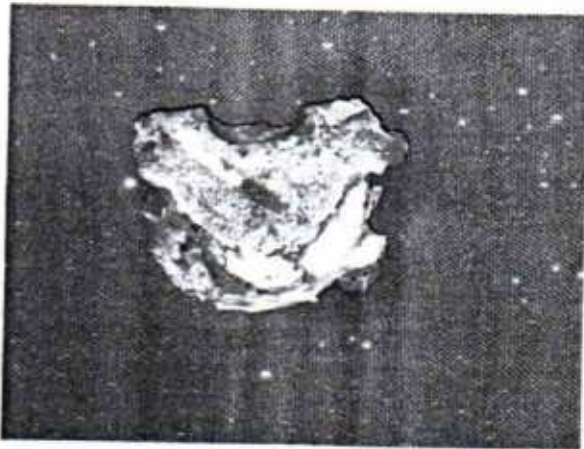
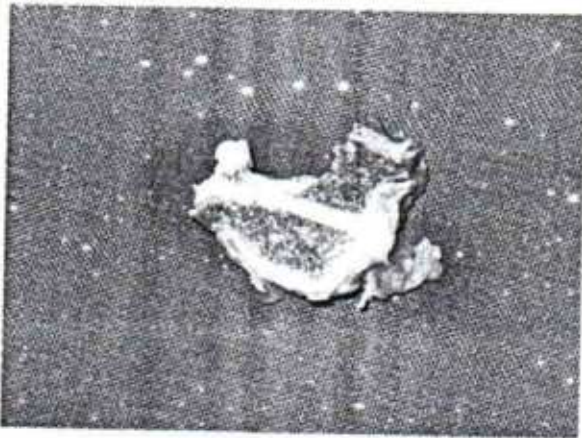
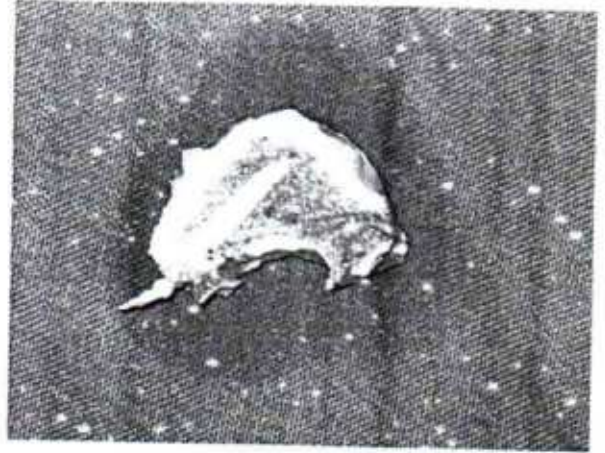




Gaya kompresi dihentikan setelah terjadi fraktur pada segmen vertebra

LAMPIRAN 4

Foto Potongan Aksial *Corpus* Vertebra Pada Daerah Inseri Biomaterial Untuk Pembuatan Sediaan Histologi



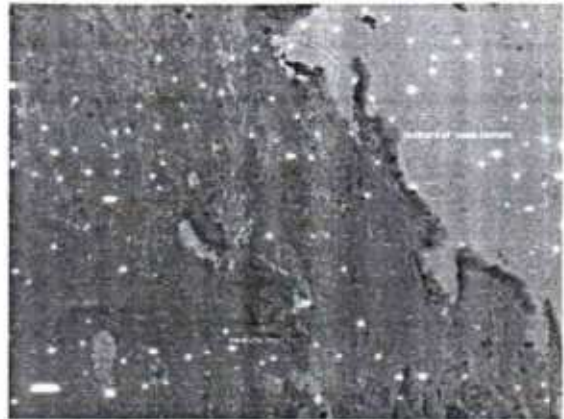


LAMPIRAN 5

Foto Preparat Histologis Dengan Pewarnaan HE Untuk Menilai Kualitas Kalus



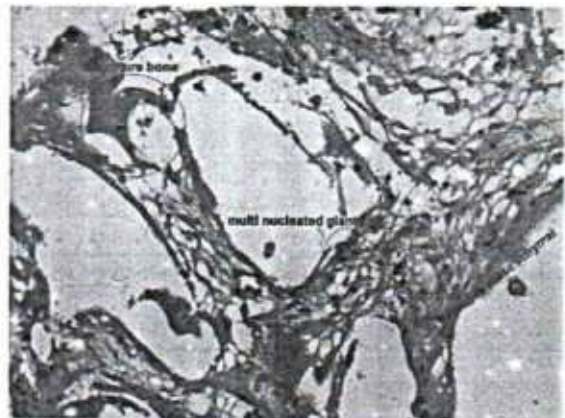
Lumbal I perbesarannya 5x (kelompok I)



I umbal I perbesarannya 20x (kelompok I)



Lumbal VI perbesarannya 5x (kelompok II)



Lumbal VI perbesarannya 20x (kelompok II)

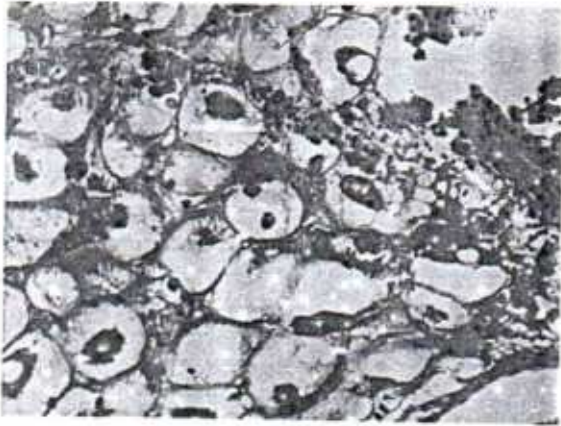


Thoracal XIII perbesarannya 20X (kelompok II)



Lumbal III perbesarannya 5x (kelompok III)





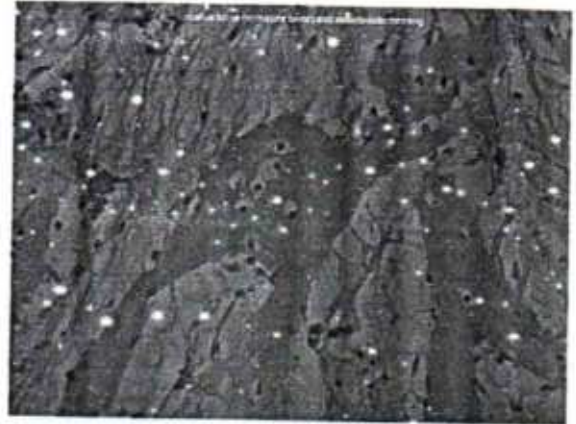
Lumbal III perbesaran 20x (kelompok III)



Lumbal IV perbesaran 5x (kelompok III)



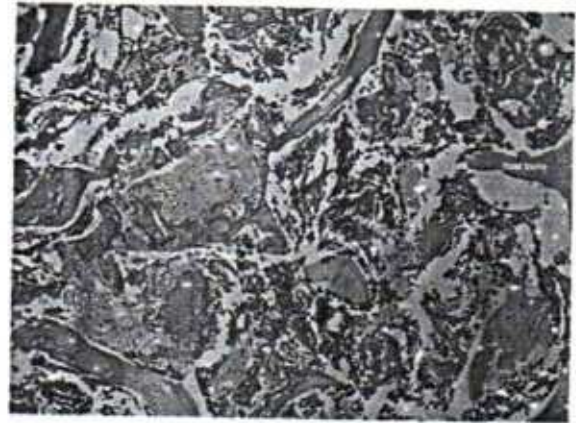
Lumbal IV perbesaran 10x (kelompok III)



Lumbal IV perbesaran 20x (kelompok III)



Lumbal VI (kelompok IV) perbesaran 5x



Lumbal VI (kelompok IV) perbesaran 20x



Lumbal VI perbesaran 20x (kelompok IV)



Thoracal XII perbesaran 5x (kelompok IV)



Thoracal XII perbesaran 20x (kelompok IV)



## LAMPIRAN 6

Data Dasar Penelitian Besar Gaya Kompresi (dalam Newton) Tiap Segmen Vertebra Pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan

KELOMPOK	NO	SEGMENT VERTEBRA	GAYA KOMPRESI ( dalam <i>Newton</i> )
Kelompok I ( KAMBING I ) Vertebroplasty PMMA tanpa HA	1	Thoracal XII	1480
	2	Thoracal XIII	1400
	3	Lumbal I	1470
	4	Lumbal II	1475
	5	Lumbal III	1440
	6	Lumbal IV	1415
	7	Lumbal V	1445
	8	Lumbal VI	1475
		Rerata	<b>1450</b>
Kelompok II ( KAMBING II ) Vertebroplasty PMMA : HA = 1 : 1	1	Thoracal XII	1485
	2	Thoracal XIII	1525
	3	Lumbal I	1555
	4	Lumbal II	1650
	5	Lumbal III	1605
	6	Lumbal IV	1550
	7	Lumbal V	1460
	8	Lumbal VI	1750
		Rerata	<b>1572,5</b>
Kelompok III ( KAMBING III ) Vertebroplasty PMMA : HA = 1 : 2	1	Thoracal XII	1800
	2	Thoracal XIII	1760
	3	Lumbal I	1900
	4	Lumbal II	1760
	5	Lumbal III	1780
	6	Lumbal IV	1920
	7	Lumbal V	1900
	8	Lumbal VI	1900
		Rerata	<b>1840</b>
Kelompok IV ( KAMBING IV ) Vertebroplasty PMMA : HA = 1 : 3	1	Thoracal XII	1620
	2	Thoracal XIII	1810
	3	Lumbal I	1800
	4	Lumbal II	1700
	5	Lumbal III	1800
	6	Lumbal IV	1770
	7	Lumbal V	1700
	8	Lumbal VI	1800
		Rerata	<b>1750</b>



## LAMPIRAN 7

## Data Dasar Penelitian Kualitas Kalus Yang Terbentuk Pada Tiap Segmen Vertebra Pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan

KELOMPOK	NO	SEGMENT VERTEBRA	KUALITAS KALUS
Kelompok I ( KAMBING I ) Vertebroplasty PMMA tanpa HA	1	Thoracal XII	Lesi negatif ( <i>bone necrotic, sisa bone cement</i> )
	2	Thoracal XIII	Reaksi negatif
	3	Lumbal I	Reaksi negatif
	4	Lumbal II	Reaksi negatif
	5	Lumbal III	Reaksi negatif
	6	Lumbal IV	Reaksi negatif
	7	Lumbal V	Reaksi negatif
	8	Lumbal VI	Reaksi negatif
Kelompok II ( KAMBING II ) Vertebroplasty PMMA : HA = 1 : 1	1	Thoracal XII	Awal <i>callus +; primitive mesenchymal cells +</i>
	2	Thoracal XIII	Awal <i>callus +; primitive mesenchymal cells +</i>
	3	Lumbal I	Reaksi negatif
	4	Lumbal II	Reaksi negatif
	5	Lumbal III	Reaksi negatif
	6	Lumbal IV	Reaksi negatif
	7	Lumbal V	Reaksi negatif
	8	Lumbal VI	Awal <i>callus +; primitive mesenchymal cells +; osteoblast +</i>
Kelompok III ( KAMBING III ) Vertebroplasty PMMA : HA = 1 : 2	1	Thoracal XII	<i>Callus +; endochondral ossification +</i>
	2	Thoracal XIII	<i>Callus +; endochondral ossification +</i>
	3	Lumbal I	<i>Callus +; endochondral ossification +</i>
	4	Lumbal II	<i>Callus ++; primitive mesenchymal cells +; endochondral ossification</i>
	5	Lumbal III	<i>Foreign material (HA) dgn reaksi radang; callus +; primitive mesenchymal cells +</i>
	6	Lumbal IV	<i>Callus ++; endochondral ossification ++</i>
	7	Lumbal V	<i>Callus ++; endochondral ossification ++</i>
	8	Lumbal VI	<i>Callus +++; endochondral ossification ++; primitive mesenchymal cells +; callus bone +; osteoblast cells ++</i>
Kelompok IV ( KAMBING IV ) Vertebroplasty PMMA : HA = 1 : 3	1	Thoracal XII	Awal <i>callus ++; primitive mesenchymal cells +</i>
	2	Thoracal XIII	<i>Callus ++; endochondral ossification ++; giant cell reaction</i>
	3	Lumbal I	<i>Giant cell foreign body +; callus -</i>
	4	Lumbal II	<i>Giant cell foreign body +; callus minimal +</i>
	5	Lumbal III	<i>Callus -</i>
	6	Lumbal IV	<i>Callus minimal +</i>
	7	Lumbal V	<i>Callus minimal +</i>
	8	Lumbal VI	<i>Giant cell foreign body +; callus minimal +; primitive mesenchymal cells +</i>

## LAMPIRAN 8

**Data Dasar Penelitian Kualitas Kalus Yang Terbentuk Pada Tiap Segmen Vertebra Pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan Setelah Di-Gradasi**

KELOMPOK	NO	SEGMENT VERTEBRA	KUALITAS KALUS
<b>Kelompok I ( KAMBING I ) Vertebroplasty PMMA tanpa HA</b>	1	Thoracal XII	Callus (-)
	2	Thoracal XIII	Callus (-)
	3	Lumbal I	Callus (-)
	4	Lumbal II	Callus (-)
	5	Lumbal III	Callus (-)
	6	Lumbal IV	Callus (-)
	7	Lumbal V	Callus (-)
	8	Lumbal VI	Callus (-)
<b>Kelompok II ( KAMBING II ) Vertebroplasty PMMA : HA = 1 : 1</b>	1	Thoracal XII	Callus (+1)
	2	Thoracal XIII	Callus (+1)
	3	Lumbal I	Callus (-)
	4	Lumbal II	Callus (-)
	5	Lumbal III	Callus (-)
	6	Lumbal IV	Callus (-)
	7	Lumbal V	Callus (-)
	8	Lumbal VI	Callus (+1)
<b>Kelompok III ( KAMBING III ) Vertebroplasty PMMA : HA = 1 : 2</b>	1	Thoracal XII	Callus (+2)
	2	Thoracal XIII	Callus (+2)
	3	Lumbal I	Callus (+2)
	4	Lumbal II	Callus (+2)
	5	Lumbal III	Callus (+1)
	6	Lumbal IV	Callus (+3)
	7	Lumbal V	Callus (+3)
	8	Lumbal VI	Callus (+3)
<b>Kelompok IV ( KAMBING IV ) Vertebroplasty PMMA : HA = 1 : 3</b>	1	Thoracal XII	Callus (+2)
	2	Thoracal XIII	Callus (+2)
	3	Lumbal I	Callus (-)
	4	Lumbal II	Callus (+1)
	5	Lumbal III	Callus (-)
	6	Lumbal IV	Callus (+1)
	7	Lumbal V	Callus (+1)
	8	Lumbal VI	Callus (+1)

## LAMPIRAN 9

Uji *Kruskal-Wallis* Untuk Membandingkan Kalus Yang Terbentuk Antar Kelompok Perlakuan

## NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
CALLUS FORMATION	32	,91	1,03	0	,3	,00	1,00	2,00
KAMBING	32	2,50	1,14	1	4	1,25	2,50	3,75

## Kruskal-Wallis Test

Ranks

		N	Mean Rank
CALLUS FORMATION	KAMBING PMMA NO HA	8	8,00
	PMMA : HA 1 : 1	8	12,31
	PMMA : HA 1 : 2	8	27,31
	PMMA : HA 1 : 3	8	18,38
	Total	32	

Test Statistics<sup>a,b</sup>

CALLUS FORMATION	
Chi-Square	21,845
df	3
Asymp. Sig.	,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: KAMBING



**LAMPIRAN 10****Uji *Mann-Whitney* Antar Masing-Masing Kelompok**

- Uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol (PMMA tanpa HA) dengan kelompok P1 (PMMA : HA = 1:1)

**NPar Tests****Mann-Whitney Test****Ranks**

KAMBING		N	Mean Rank	Sum of Ranks
CALLUS FORMATION	PMMA NO HA	8	7,00	56,00
	PMMA : HA 1 : 1	8	10,00	80,00
	Total	16		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	CALLUS FORMATION
Mann-Whitney U	20,000
Wilcoxon W	56,000
Z	-1,861
Asymp. Sig. (2-tailed)	,063
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,234 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KAMBING

- Uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol (PMMA tanpa HA) dengan kelompok P2 (PMMA : HA = 1:2)

**NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
CALLUS FORMATION	24	1,08	1,10	0	3
KAMBING	24	2,67	1,27	1	4

## Mann-Whitney Test

Ranks

KAMBING		N	Mean Rank	Sum of Ranks
CALLUS FORMATION	PMMA NO HA	8	4,50	36,00
	PMMA : HA 1 : 2	8	12,50	100,00
	Total	16		

Test Statistics<sup>b</sup>

	CALLUS FORMATION
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	36,000
Z	-3,633
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KAMBING

- Uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol (PMMA tanpa HA) dengan kelompok P3 (PMMA : HA = 1:3)

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

Ranks

KAMBING		N	Mean Rank	Sum of Ranks
CALLUS FORMATION	PMMA NO HA	8	5,50	44,00
	PMMA : HA 1 : 3	8	11,50	92,00
	Total	16		

Test Statistics<sup>b</sup>

	CALLUS FORMATION
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	44,000
Z	-2,928
Asymp. Sig. (2-tailed)	,003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,010 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KAMBING

- Uji *Mann-Whitney* antara kelompok P1 (PMMA : HA = 1:1) dengan kelompok P2 (PMMA : HA = 1:2)

## NPar Tests

### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
CALLUS FORMATION	32	,91	1,03	0	3
KAMBING	32	2,50	1,14	1	4

## Mann-Whitney Test

### Ranks

KAMBING		N	Mean Rank	Sum of Ranks
CALLUS FORMATION	PMMA : HA 1 : 1	8	4,69	37,50
	PMMA : HA 1 : 2	8	12,31	98,50
	Total	16		

### Test Statistics<sup>b</sup>

	CALLUS FORMATION
Mann-Whitney U	1,500
Wilcoxon W	37,500
Z	-3,312
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KAMBING

- Uji *Mann-Whitney* antara kelompok P1 (PMMA : HA = 1:1) dengan kelompok P3 (PMMA : HA = 1:3)

## NPar Tests

### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
CALLUS FORMATION	24	,46	,66	0	2
KAMBING	24	2,33	1,27	1	4



## Mann-Whitney Test

### Ranks

KAMBING		N	Mean Rank	Sum of Ranks
CALLUS FORMATION	PMMA : HA 1 : 1	8	6,63	53,00
	PMMA : HA 1 : 3	8	10,38	83,00
	Total	16		

### Test Statistics<sup>b</sup>

	CALLUS FORMATION
Mann-Whitney U	17,000
Wilcoxon W	53,000
Z	-1,725
Asymp. Sig. (2-tailed)	,084
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,130 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KAMBING

- Uji *Mann-Whitney* antara kelompok: P2 (PMMA : HA = 1:2) dengan kelompok P3 (PMMA : HA = 1:3)

## NPar Tests

### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
CALLUS FORMATION	32	,91	1,03	0	3
KAMBING	32	2,50	1,14	1	4

## Mann-Whitney Test

### Ranks

KAMBING		N	Mean Rank	Sum of Ranks
CALLUS FORMATION	PMMA : HA 1 : 2	8	11,50	92,00
	PMMA : HA 1 : 3	8	5,50	44,00
	Total	16		

Test Statistics<sup>b</sup>

	CALLUS FORMATION
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	44,000
Z	-2,640
Asymp. Sig. (2-tailed)	,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,010 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KAMBING

## LAMPIRAN II

Uji Normalitas Distribusi Dengan Tes *Kolmogorov-Smirnov* Pada Masing-Masing Kelompok

## KAMBING = PMMA NO HA

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		COMPRESSI ON STRENGTH
N		8
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	1450,00
	Std. Deviation	30,24
Most Extreme Differences	Absolute	,246
	Positive	,161
	Negative	-,246
Kolmogorov-Smirnov Z		,695
Asymp. Sig. (2-tailed)		,719

- a. Test distribution is Normal.  
 b. Calculated from data.  
 c. KAMBING = PMMA NO HA

## KAMBING = PMMA : HA 1 : 1

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		COMPRESSI ON STRENGTH
N		8
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	1560,00
	Std. Deviation	103,65
Most Extreme Differences	Absolute	,144
	Positive	,144
	Negative	-,144
Kolmogorov-Smirnov Z		,408
Asymp. Sig. (2-tailed)		,996

- a. Test distribution is Normal.  
 b. Calculated from data.  
 c. KAMBING = PMMA : HA 1 : 1



**KAMBING = PMMA : HA 1 : 2**

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		COMPRESSI ON STRENGTH
N		8
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	1840,00
	Std. Deviation	70,91
Most Extreme Differences	Absolute	,301
	Positive	,214
	Negative	-,301
Kolmogorov-Smirnov Z		,852
Asymp. Sig. (2-tailed)		,462

- a. Test distribution is Normal.  
 b. Calculated from data.  
 c. KAMBING = PMMA : HA 1 : 2

**KAMBING = PMMA : HA 1 : 3**

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		COMPRESSI ON STRENGTH
N		8
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	1750,00
	Std. Deviation	69,08
Most Extreme Differences	Absolute	,265
	Positive	,193
	Negative	-,265
Kolmogorov-Smirnov Z		,751
Asymp. Sig. (2-tailed)		,626

- a. Test distribution is Normal.  
 b. Calculated from data.  
 c. KAMBING = PMMA : HA 1 : 3

## LAMPIRAN 12

Uji *One-Way Anova* Untuk Membandingkan *Compressive Strength* Antar Kelompok

## Oneway

## Descriptives

COMPRESSION STRENGTH

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
PMMA NO HA	8	1450,00	30,24	10,69
PMMA : HA 1 : 1	8	1560,00	103,65	36,65
PMMA : HA 1 : 2	8	1840,00	70,91	25,07
PMMA : HA 1 : 3	8	1750,00	69,08	24,42
Total	32	1650,00	170,75	30,18

## LAMPIRAN 13

Uji *Least Significant Difference (LSD)* Untuk Membandingkan *Compressive Strength* Antar 2 Kelompok Perlakuan

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: COMPRESSION STRENGTH

LSD

(I) KAMBING	(J) KAMBING	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
PMMA NO HA	PMMA : HA 1 : 1	-110,00	36,62	,006
	PMMA : HA 1 : 2	-390,00	36,62	,000
	PMMA : HA 1 : 3	-300,00	36,62	,000
PMMA : HA 1 : 1	PMMA : HA 1 : 2	-280,00	36,62	,000
	PMMA : HA 1 : 3	-190,00	36,62	,000
PMMA : HA 1 : 2	PMMA : HA 1 : 3	90,00	36,62	,020

## LAMPIRAN 14

Uji *Two-Way Anova* Untuk Membandingkan *Compressive Strength* Antar Level Segmen Vertebra Dan Antar Kambing Perlakuan

## Univariate Analysis of Variance

Between-Subjects Factors

		Value Label	N
KAMBING	1	PMMA NO HA	8
	2	PMMA : HA 1 : 1	8
	3	PMMA : HA 1 : 2	8
	4	PMMA : HA 1 : 3	8
BERTEBRA	1,00	TH 9	4
	2,00	TH 10	4
	3,00	L 1	4
	4,00	L 2	4
	5,00	L 3	4
	6,00	L 4	4
	7,00	L 5	4
	8,00	L 6	4

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: COMPRESSION STRENGTH

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	801200,000 <sup>a</sup>	10	80120,000	16,399	,000
Intercept	87120000,0	1	87120000,00	17831,579	,000
KAM	753600,000	3	251200,000	51,415	,000
VERT	47600,000	7	6800,000	1,392	,260
Error	102600,000	21	4885,714		
Total	88023800,0	32			
Corrected Total	903800,000	31			

a. R Squared = ,886 (Adjusted R Squared = ,832)



## LAMPIRAN 15

## Uji Least Significant Difference (LSD) Antar Kambing Perlakuan

## 1. KAMBING

## Estimates

Dependent Variable: COMPRESSION STRENGTH

KAMBING	Mean	Std. Error
PMMA NO HA	1450,000	24,713
PMMA : HA 1 : 1	1560,000	24,713
PMMA : HA 1 : 2	1840,000	24,713
PMMA : HA 1 : 3	1750,000	24,713

## Pairwise Comparisons

Dependent Variable: COMPRESSION STRENGTH

(I) KAMBING	(J) KAMBING	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. <sup>a</sup>
PMMA NO HA	PMMA : HA 1 : 1	-110,000	34,949	,005
	PMMA : HA 1 : 2	-390,000	34,949	,000
	PMMA : HA 1 : 3	-300,000	34,949	,000
PMMA : HA 1 : 1	PMMA : HA 1 : 2	-280,000	34,949	,000
	PMMA : HA 1 : 3	-190,000	34,949	,000
PMMA : HA 1 : 2	PMMA : HA 1 : 3	90,000	34,949	,018

Based on estimated marginal means

<sup>a</sup>. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

## Univariate Tests

Dependent Variable: COMPRESSION STRENGTH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Contrast	753600,0	3	251200,000	51,415	,000
Error	102600,0	21	4885,714		

The F tests the effect of KAMBING. This test is based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

## LAMPIRAN 16

## Uji Least Significant Difference (LSD) Antar Level Vertebra

## 2. VERTEBRA

## Estimates

Dependent Variable: COMPRESSION STRENGTH

BERTEBRA	Mean	Std. Error
TH 9	1596,250	34,949
TH 10	1623,750	34,949
L 1	1681,250	34,949
L 2	1646,250	34,949
L 3	1656,250	34,949
L 4	1638,750	34,949
L 5	1526,250	34,949
L 6	1731,250	34,949

## Pairwise Comparisons

Dependent Variable: COMPRESSION STRENGTH

(I) BERTEBRA	(J) BERTEBRA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. <sup>a</sup>
TH 9	TH 10	-27,500	49,425	,584
	L 1	-85,000	49,425	,100
	L 2	-50,000	49,425	,323
	L 3	-60,000	49,425	,238
	L 4	-42,500	49,425	,400
	L 5	-30,000	49,425	,550
TH 10	L 1	-57,500	49,425	,258
	L 2	-22,500	49,425	,654
	L 3	-32,500	49,425	,518
	L 4	-15,000	49,425	,765
	L 5	-2,500	49,425	,960
	L 6	-107,500	49,425	,041
L 1	L 2	35,000	49,425	,487
	L 3	25,000	49,425	,618
	L 4	42,500	49,425	,400
	L 5	55,000	49,425	,278
	L 6	-50,000	49,425	,323
L 2	L 3	-10,000	49,425	,842
	L 4	7,500	49,425	,881
	L 5	20,000	49,425	,690
	L 6	-85,000	49,425	,100
L 3	L 4	17,500	49,425	,727
	L 5	30,000	49,425	,550
	L 6	-75,000	49,425	,144
L 4	L 5	12,500	49,425	,803
	L 6	-92,500	49,425	,075
L 5	L 6	-105,000	49,425	,046

Based on estimated marginal means

a. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

## Univariate Tests

Dependent Variable: COMPRESSION STRENGTH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Contrast	47600,000	7	6800,000	1,392	,260
Error	102800,0	21	4895,714		

The  $F$  tests the effect of BERTEBRA. This test is based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.



## LAMPIRAN 17

## Sertifikat Uji Kelaikan Etik Hewan Coba



**KOMISI ETIK PENELITIAN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
*Animal Care and Use Committee (ACUC)*

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK**  
**"ETHICAL CLEARANCE"**

**No : 027-KE**

**KOMISI ETIK PENELITIAN (ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE)**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA,**  
**TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG**  
**DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA :**

**PENELITIAN BERJUDUL :** EFEKTIFITAS CAMPURAN  
 POLYMETHYLMETHACRYLATE (PMMA) DENGAN  
 HYDROXYAPATITE (HA) PADA PROSEDUR  
 VERTEBROPLASTY PADA TULANG BELAKANG  
 KAMBING

**PENELITI UTAMA :** dr. LARONA HYDRAVIANTO

**UNIT/LEMBAGA/TEMPAT PENELITIAN :** ILMU KEDOKTERAN DASAR KLINIK  
 PROGRAM PASCASARJANA-UNAIR

**DINYATAKAN :** LAIK ETIK

Surabaya, 24 Januari 2008

Mengetahi  
 Dekan FKH Unair  
  
 Prof. Dr. Fedik A. Rantam, drh.  
 NIP. 131 653 434

  
 Prof. Rommah Sidik, Ph.D., drh.  
 NIP. 430 687 305