

## **BAB 2**

# **TINJAUAN PUSTAKA**

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tulang

Tulang merupakan jaringan ikat khusus yang berfungsi menunjang struktur berdaging, melindungi organ-organ vital yang terdapat dalam cranium dan rongga dada, dan mengandung sumsum tulang, tempat sel-sel darah dibentuk (Yudaniayanti, 2005). Tulang juga berfungsi sebagai penopang tubuh, memberi bentuk tubuh, dan melindungi organ tubuh yang lunak dan mudah rusak, serta menjadi tempat terjadinya proses hemopoiesis darah (Favus, 1993; Leeson *et al.*, 1996). Fungsi tulang juga sebagai cadangan kalsium, fosfat dan ion lain yang dapat dibebaskan atau di timbun secara terkendali untuk mempertahankan konsentrasi ion-ion tersebut tetap dalam cairan tubuh.

Dua per tiga dari jaringan tulang terdiri dari komponen anorganik (mineral) yang terutama terdiri dari kalsium, fosfat, dalam bentuk Kristal hidroksiapatit. Sepertiga sisanya terdiri dari komponen organik (matrik organik/osteoid), yang sebagian besar berupa kolagen tipe I (90% - 95%), sisanya merupakan protein non kolagen (proteoglikan, glikoprotein). Serat-serat kolagen ini bergabung dengan hidroksiapatit dan bertanggungjawab untuk memudahkan perkapuran matriks tulang, yang membentuk kekerasan dan kekuatan yang khas tulang.

### 2.1.1 Struktur sel tulang

Struktur jaringan tulang tersusun secara dinamis oleh tiga sel, yaitu osteoblas, osteosit, dan osteoklas.

#### 2.1.1.1 Osteoblas

Osteoblas berasal dari sumsum tulang yang bertanggungjawab terhadap deposisi matriks eksternal dan mineralisasi. Osteoblas juga menyimpan mineral yang akan digunakan dalam proses mineralisasi. Osteoblas membangun tulang dengan membentuk kolagen tipe I dan proteoglikan sebagai matriks tulang atau jaringan osteoid melalui suatu proses yang disebut ossifikasi. Ketika sedang aktif menghasilkan jaringan osteoid, osteoblas mensekresikan sejumlah besar *Alkalin phosphatase* (ALP), yang memegang peranan penting dalam mengendapkan kalsium dan fosfat kedalam matriks tulang. Sebagian *Alkalin phosphatase* (ALP) di dalam darah dapat menjadi indikator yang baik tentang tingkat pembentukan tulang (Lesson *et al.*, 1996).

#### 2.1.1.2 Osteosit

Osteosit merupakan sel utama pada tulang dewasa dan menempati lacuna yang berada diantara lamela-lamela, berfungsi untuk mengontrol mineralisasi local dan pertukaran mineral antara tulang dan plasma. Osteosit memiliki lisosoma untuk memproduksi enzim lisosom. Enzim lisosom ini berperan penting membantu mempertahankan kandungan mineral dalam matrik (Junqueira, 1997)

### 2.1.1.3 Osteoklas

Osteoklas adalah sel-sel besar berinti banyak yang memungkinkan mineral dan matriks tulang dapat diabsorpsi. Tidak seperti osteoblas dan osteosit, osteoklas mengikis tulang. Sel-sel ini menghasilkan enzim-enzim proteolitik yang memecahkan matriks dan beberapa asam yang melarutkan mineral tulang, sehingga kalsium dan fosfat terlepas dalam aliran darah (Lesson *et al.*, 1996).

### 2.1.2 Osteogenesis

Proses osteogenesis dimulai sejak fetus dan berlanjut sepanjang kehidupan. Pada proses pembentukan tulang ada empat komponen sel yang bertanggung jawab yaitu sel osteoprogenitor, osteoblas, osteosit dan osteoklas. Selama pertumbuhan tulang, sel osteoprogenitor membelah diri dan menghasilkan sel-sel osteoblas (Subowo, 1992). Sel-sel osteoblas tumbuh pada dua lingkungan yang berbeda, maka dikenal dua macam osteogenesis sebagai berikut :

#### a. Osifikasi intramembran

Pada osifikasi intramembran, perkembangan tulang terjadi secara langsung. Selama ossifikasi intramembran, sel mesenkim berproliferasi ke dalam area yang memiliki vaskularisasi yang tinggi pada jaringan penghubung embrionik dalam pembentukan kondensasi sel atau pusat osifikasi primer (Lesson *et al.*, 1996; Junqueira *and* Carneiro, 2005). Sel ini akan mensintesis matriks tulang pada bagian periperal dan sel mesenkimal berlanjut untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas. Setelah

itu, tulang akan dibentuk kembali dan semakin digantikan oleh tulang lamela matang/dewasa. Proses osifikasi ini merupakan sumber pembentukan tulang pipih, salah satu diantaranya yaitu tulang pipih daerah kepala. Pada awal perkembangan tulang pipih atap kepala, tulang yang baru dibentuk diendapkan pada pinggir dan permukaan tulang tersebut. Untuk tetap menjaga adanya ruang bagi pertumbuhan otak, rongga kranium harus membesar yaitu dengan cara resorpsi tulang pada permukaan luar dan permukaan dalam oleh osteoklas, bersamaan dengan terjadinya pengendapan tulang yang terus menerus pada kedua permukaan tulang (Leeson *et al.*, 1996; Junqueira *and* Carneiro 2005).

b. Osifikasi endokondral

Semua sel tulang lainnya di dalam tubuh dibentuk melalui proses osifikasi endokondral. Proses ini terjadi secara tidak langsung yaitu melalui pembentukan model tulang rawan terlebih dahulu dan kemudian mengalami penggantian menjadi tulang dewasa. Osifikasi endokondral dapat dilihat pada proses pertumbuhan tulang panjang. Pada proses pertumbuhan tulang panjang akan terbentuk pusat osifikasi primer dimana penulangan pertama kali terjadi yaitu proses dimana kartilago memanjang dan meluas melalui proliferasi kondrosit dan deposisi matriks kartilago. Setelah pembentukan tersebut, kondrosit di daerah sentral kartilago mengalami proses pemasakan menuju hypertropic kondrosit (Leeson *et al.*, 1996; Junqueira *and* Carneiro 2005). Setelah pusat osifikasi primer terbentuk maka rongga sumsum mulai meluas ke

arah epifise. Perluasan rongga sumsum menuju ke ujung-ujung epifisis tulang rawan dan kondrosit tersusun dalam kolom-kolom memanjang pada tulang dan tahapan berikutnya pada osifikasi endokondral berlangsung pada zona-zona pada tulang secara berurutan (Leeson *et al.*, 1996; Junqueira *and* Carneiro 2005).

## 2.2 Osteoporosis

Osteoporosis merupakan suatu kondisi atau perubahan yang terjadi pada tulang sebagai akibat pengurangan massa tulang, mineral maupun matriks tulang (Sabri, 2000; Anderson *et al.*, 2008), sehingga kepadatan tulang berkurang atau tulang menjadi keropos. Pengurangan massa tulang tersebut dapat terjadi sebagai akibat ketidakseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang (Palmer, 1993; Shin *et al.* 2007).

Pada penelitian yang dilakukan pada tikus, osteoporosis dapat bertambah parah tidak hanya disebabkan oleh rendahnya konsumsi dan absorpsi kalsium tetapi juga disebabkan oleh terlalu tingginya ratio fosfat dan kalsium dalam diet (Sabri, 2000)

Menurut klasifikasinya ada dua macam osteoporosis yang dikenal, yaitu osteoporosis primer dan osteoporosis sekunder. Osteoporosis primer dibedakan menjadi dua, yaitu osteoporosis tipe I dan tipe II. Osteoporosis tipe I berhubungan dengan keadaan post menopause, sedangkan tipe II berhubungan dengan usia lanjut sehingga disebut dengan osteoporosis senil. Osteoporosis tipe II dapat terjadi pada pria maupun wanita.

Osteoporosis sekunder disebabkan oleh beberapa faktor resiko antara lain hormonal, malnutrisi, defisiensi kalsium, penggunaan obat-obatan steroid, pecandu alcohol, perokok dan kurangnya aktivitas fisik. Jenis penyakit lain yang dapat mempercepat osteoporosis adalah diabetes mellitus, pembesaran kelenjar tiroid (hiperteroidisme) dan penyakit saraf (magetsari, 1999)

Pada hewan betina ovariektomi dan wanita post menopause akan terjadi penurunan dan penghentian fungsi ovarium dalam menghentikan estrogen oleh ovarium. Keadaan ini akan menyebabkan terjadinya kehilangan masa tulang dan meningkatkan absorpsi tulang secara umum, sehingga menyebabkan osteoporosis (Kimmel, 1996)

### **2.2.1 Patogenesis Osteoporosis**

Ovariektomi adalah analogi untuk mengetahui efisiensi dan keamanan dari sebuah agen untuk terapi osteoporosis yang disebabkan oleh menopause. Ovariektomi yang dilakukan mengakibatkan penurunan kadar estrogen dalam tubuh sehingga menurunkan tingkat absorpsi kalsium dalam usus akibat turunnya sintesis vitamin D yang aktif oleh ginjal dan meningkatnya laju resorpsi tulang (Firmansyah, 2005). Hal ini sesuai dengan pernyataan Raisz *and* Johanesson (1984) bahwa efek dari penurunan kadar estrogen adalah peningkatan resorpsi tulang dan pada akhirnya akan terjadi kerapuhan tulang (osteoporosis). Hal ini dapat terjadi karena

estrogen mempunyai peranan sebagai inhibitor yang kuat pada proses resorpsi tulang.

Pada tikus yang dilakukan ovariektomi, ditemukan peningkatan aktivitas resorpsi tulang, hal ini sesuai dengan peranan estrogen terhadap tulang. Hilangnya fungsi ovarium dalam memproduksi hormon seks steroid, seperti estradiol akan menimbulkan kondisi hipoestrogenis yang merupakan faktor utama kehilangan massa tulang (Miller *et al.*, 1986). Histerektomi dengan ovariektomi bilateral banyak dihubungkan dengan tingginya risiko osteoporosis (Lee and Kanis, 1994). Kalu *et al.* (1993) dan Dempster *et al.* (1995) menyatakan bahwa ovariektomi akan menyebabkan perubahan dan penurunan volume tulang, peningkatan jumlah osteoklas, serta peningkatan kadar enzim serum *alkaline phosphatase* (ALP).

### 2.3 Ovariektomi

Ovariektomi adalah suatu prosedur operatif pemotongan, pengambilan, pengamputasian organ ovarium dari rongga abdomen. Ovariektomi dilakukan dengan insisi melalui dinding abdomen (*abdominal ovariectomy*) (Yuniarti, 2008).

Ovariektomi pada tikus adalah model aplikasi pembelajaran yang memusatkan pada pengeroposan tulang yang disebabkan karena menopause. Penurunan estrogen akibat ovariektomi menyebabkan peningkatan resorpsi pada jaringan tulang. Resorpsi lebih cepat daripada pembentukan tulang sehingga menyebabkan pengeroposan tulang, yang menyebabkan hilangnya

kekuatan tulang. Karakteristik dari model ini telah banyak dijelaskan, dan model ini sering dijadikan sebagai model untuk osteoporosis. Ovariectomi adalah analogi untuk mengetahui efisiensi dan keamanan dari sebuah agen untuk terapi osteoporosis. Peraturan FDA dan WHO merekomendasikan bahwa agen harus diujikan terlebih dahulu, paling tidak pada dua spesies binatang, termasuk ovariectomi pada tikus dan model selain rodentia (Rigali, 2009).

#### 2.4 *Alkaline Phosphatase (ALP)*

Enzim ALP merupakan enzim yang menghidrolisis ester monofosfat pada pH alkalin dengan menghasilkan fosfat organik. Enzim ALP memiliki pH optimum 9-10. Enzim tersebut telah teridentifikasi dalam banyak jaringan tubuh dan pada umumnya terlokalisasi dalam membran sel. Enzim ALP ditemukan dalam tulang, ginjal, hati, usus, dan plasenta. Pengukuran serum ALP banyak digunakan untuk diagnosis penyakit pada hati dan tulang.

Analisis enzim pada tulang sangat sulit dibuat karena banyak perbedaan local didalam aktifitas metabolisme, populasi sel tulang yang heterogen dan masa matrik bermineral yang sangat besar dan harus dihadapi. *Alkaline phosphatase (ALP)* sangat banyak didalam tulang dan telah dikaji banyak peneliti, namun masih terdapat ketidakpastian tentang peranannya didalam jaringan (Turner dan bagnara, 1988).

#### 2.4.1 Peran Alkaline Phosphatase dalam pembentukan tulang

Peran alkalin fosfatase dalam proses mineralisasi tulang adalah menyiapkan suasana alkalis (basa) pada jaringan osteoid yang terbentuk, supaya kalsium dapat mudah terdeposit pada jaringan tersebut. Selain itu dalam tulang enzim ini menyebabkan meningkatnya konsentrasi fosfat, sehingga terbentuk ikatan kalsium-fosfat dalam bentuk kristal hidroksiapatit dan berdasarkan hukum massa (*law of massaction*) kristal tersebut pada akhirnya akan mengendap di dalam tulang (Djojosoebagio, 1990). Beberapa peneliti telah menemukan aktivitas enzim alkalin Phosphatase ini paling besar di dalam area pembentukan tulang baru, tempat kolagen disintesis dan pertumbuhan tulang bermula (Turner dan Bagnara, 1998).

#### 2.5 Daun Cikal Tulang (*Cissus quadrangularis*)

*Cissus quadrangularis* merupakan tanaman obat asli India. Penggunaan tanaman ini sudah umum digunakan untuk membantu proses penyembuhan patah tulang sejak lama. Telah ditentukan dalam teks-teks kuno Ayurveda oleh Bhava Prakash dan Chakra Dutta sebagai pengobatan umum terutama bagi pasien patah tulang. Sejak saat itu telah digunakan secara luas oleh ahli medis baik untuk aplikasi eksternal dan internal untuk dicampurkan dengan susu. Tanaman ini umumnya ditemukan di kawasan hutan dan dapat tumbuh dengan cepat jika dipindahkan ke tempat lain. Studi ilmiah telah mengungkapkan ekstrak *Cissus* untuk memiliki properti kardiotonik dan androgenik. (Avestha *et al.*, 2008).

### 2.5.1 Klasifikasi Tanaman

Kingdom	: Plantae
Sub kingdom	: Tracheobionta
Super divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Rhamnales
Famili	: Vitaceae
Genus	: Cissus
Spesies	: <i>Cissus quadrangularis L.</i>

(Shah *et al.*, 2011)

### 2.5.2 Nama Daerah

Dalam bahasa Jawa, daun Cikal Tulang (*Cissus quadrangularis*) ini disebut dengan daun Tikel Balung.

### 2.5.3 Habitat

Dibudidayakan di daerah pesisir dataran, hutan dan lahan terlantar hingga ketinggian 500 meter. (Shah *et al.*, 2011).

### 2.5.4 Morfologi Tanaman

Penampang melintang batangnya berbentuk segi empat sehingga tanaman ini dinamakan quadrangula. Pada setiap sudutnya terdapat tonjolan yang tipis ke samping, dan di antara masing-masing tonjolan terletak terpisah. Bentuk batang berbuku-buku dan setiap satu meter batang terdapat

4-5 buku, batang berwarna hijau kemerahan. Buku pada batang terus bertambah, baik ke atas maupun ke samping. Di antara buku-buku yang telah ada muncul 1-2 daun penumpu, dan di bagian bawah daun penumpu ini muncul calon batang baru. Pada bagian ujung batang muncul 1-2 daun penumpu, dan di antara daun penumpu ini muncul batang baru ke atas.

Menurut Versteegh-Kloppenburgh (2006) batangnya bertekuk dan daunnya jarang. Daun sipatah-patah berbentuk runcing, panjang daun sekitar 4-5 cm dan terdapat pada pertemuan diantara buku-buku serta cepat rontok.. Seluruh tanaman termasuk semua bagian seperti batang, daun, akar diketahui memiliki sifat obat dari survei inethnobotanical yang dilakukan oleh Ethnobotanists dalam sistem pengobatan tradisional. (Shah *et al.*, 2011).



Gambar 2.1  
Daun dan Batang Cikal Tulang (*Cissus quadrangularis*)  
(Sumber: globalherbs.org.uk)

### 2.5.5 Kandungan Kimia

Tanaman *cissus quadrangularis* salah satu tanaman yang mengandung fitoestrogen. Di India, Malaysia, dan Srilanka tanaman *cissus quadrangularis* banyak digunakan untuk mengatasi sakit sendi dan osteoporosis (Shirwaikar *et al.*, 2003) dan terbukti dapat meningkatkan proses osteoblastogenesis (Muthusami *et al.*, 2011).

*Cissus quadrangularis* mengandung kalsium oksalat, vitamin C, karoten A, zat steroid anabolik dan asam askorbat. Prinsip-prinsip steroid anabolik dari *cissus quadrangularis* menunjukkan pengaruh yang nyata dalam peningkatan penyembuhan patah tulang dengan mempengaruhi regenerasi awal dari semua jaringan ikat mesenkima asal, yaitu fibroblas, para kondroblas dan osteoblas yang terlibat dalam penyembuhan dan mineralisasi lebih cepat dari kalus. Hal ini memiliki dampak yang lebih besar terhadap proliferasi osteoblastik dari respon seluler lainnya. (Cortez *et al.*, 2005).

Ekstrak batang mengandung persentase yang tinggi dari ion kalsium dan fosfor, keduanya penting bagi pertumbuhan tulang (Enechi *and* Odonwodo, 2003).

### 2.6 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih merupakan salah satu hewan laboratorium yang sering digunakan dalam penelitian obat-obatan, makanan, dan uji toksikologi (Elsevier, 1993). Tikus putih tidak memiliki kelenjar empedu di dalam tubuhnya. Formula gigi tikus putih 1 incicus, 0 caninus, 0 promolar, 3 molar

= 16, kelenjar *maxilla* terdiri atas kelenjar *submaxillaris* dan *sublingualis*, lambung terdiri dari dua bagian yaitu glandular dan non glandular, lama hidup 2,5-3 tahun, temperatur tubuh 37,5° C, kebutuhan air 8-11 ml/100 g BB, kebutuhan makanan sebesar 5 gr/100 gr BB. Berat badan tikus putih jantan antara 300-400 gr, sedangkan pada betina sekuitar 250-300 gr. Tikus putih betina mulai mengalami dewasa kelamin mulai hari ke 50-60, dengan siklus birahi poliestrus (Kusumawati, 2004) (Tabel 2.1)

Tabel 2.1

Data reproduksi tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Tipe siklus estrus	Poliestrus
Lama siklus estrus	4-6 hari
Estrus	9-20 jam
Mekanisme ovulasi	spontan
Lama kebuntingan	21-23 hari
Jumlah anak	6-9 ekor
Berat anak lahir	4-6 gram
Umur sapih	18-23 hari
Berat anak sapih	35-50 gram
Kadar <i>alkaline phosphatase</i> (ALP)	57 - 128 (+ 87 U/L)
Waktu pembekuan darah	24 detik

(Sumber : Kusumawati, 2004).

Adapun klasifikasi tikus putih menurut Ballenger (2001) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia  
 Filum : Chordata  
 Class : Mamalia  
 Ordo : Rodentia  
 Sub Ordo : Sciurugnathi  
 Familia : Muridae

Sub Family : Murinae  
Genus : Rattus  
Spesies : *Rattus norvegicus*.