

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Defek tulang adalah kehilangan sebagian jaringan tulang dari tempat seharusnya berada yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor yaitu trauma, infeksi, tumor, maupun kelainan kongenital. Perawatan optimal defek tulang masih menjadi tantangan utama dalam dunia medis yang telah mengakibatkan peningkatan beban perawatan kesehatan serta ekonomi. Usaha dalam memperbaiki defek tulang dapat dilakukan dengan pemberian *bone graft* (Li *et al.*, 2015; Smrke *et al.*, 2013). Jenis *bonegraft* yang merupakan *gold standard* adalah *Autograft* karena berasal dari jaringan pasien sendiri sehingga memiliki komabilitas yang baik. Namun *autograft* memiliki kekurangan yaitu perasaan tidak nyaman karena proses pengambilan jaringan dari pembuatan defek baru pada pasien (Oliveira *et al.*, 2017). Hal tersebut menyebabkan perlunya alternatif *bone graft* yang lebih nyaman untuk digunakan yaitu *xenograft* yang berasal dari spesies lain. *Xenograft* memiliki struktur dan sifat yang mirip dengan tulang manusia, tersedia dalam jumlah yang banyak, relatif terjangkau dan prosedur yang cepat (Amid *et al.*, 2020; Seyler *et al.*, 2017). Jenis *xenograft* yang berasal dari *bovine* seperti *hydroxyapatite* (HA) memiliki biokompatibilitas dan stabilitas kimia di area implantasi yang baik (Oliveira *et al.*, 2017).

Penggunaan HA sebagai pengganti tulang diterima secara luas karena memiliki komposisi kimia yang hampir identik dengan mineral tulang. Hidroksiapatit (HA) terdiri dari kalsium fosfat bioaktif dan *bioresorbable* yang membentuk sebagian besar komponen anorganik jaringan tulang (Oliveira *et al.*, 2017). Biokompatibilitas

yang baik membuat HA banyak diaplikasikan secara biomedis termasuk sebagai *bone filler* dan pelapis prostetik implant (Pujari-Palmer *et al.*, 2016; Wijesinghe *et al.*, 2019). Namun penggunaan HA memiliki dampak yaitu memicu inflamasi lokal karena pelepasan debris nanopartikel melalui aktivasi sistem imunitas *innate* (Pujari-Palmer *et al.*, 2016). Hal ini juga dapat diperberat oleh pemberian HA yang berasal dari *bovine bone* karena termasuk materi asing diluar *host* yang dapat memicu inflamasi (Da Silva *et al.*, 2008). Berdasarkan hal tersebut, penggunaan HA perlu dikombinasikan dengan bahan anti-inflamasi seperti senyawa *Ellagic Acid* (EA) untuk mempercepat proses penyembuhan (Lin *et al.*, 2020).

Ellagic Acid (EA) merupakan polifenol yang banyak ditemukan pada buah-buahan seperti delima (Lin *et al.*, 2020). Senyawa ini dikenal sebagai agen terapeutik karena menunjukkan sifat anti-apoptosis, antioksidan, dan anti-inflamasi. *Ellagic Acid* berfungsi sebagai antioksidan karena dapat menghambat *reactive oxygen species* (ROS) atau radikal bebas yang disebabkan oleh reaksi inflamasi (Zhang & Tsao, 2016). Hambatan pada ROS menyebabkan terhambatnya translokasi NF- κ B ke nukleus sehingga sekresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 mengalami penurunan (Karunaweera *et al.*, 2015). Penurunan ekspresi TNF- α dan IL-6 akan menyebabkan tingkat resorpsi tulang menurun karena terhambatnya aktivitas NF- κ B yang memfasilitasi diferensiasi osteoklas yang mengakibatkan osteoklastogenesis menurun dan meningkatkan proses *remodeling* tulang (Harmer *et al.*, 2019).

Oleh sebab itu kandungan EA dalam buah delima diharapkan dapat menurunkan reaksi inflamasi yang diakibatkan oleh HA (*xenograft*) sehingga mampu mempercepat proses penyembuhan defek tulang. Penelitian oleh

(Wardhana *et al.*, 2021) membuktikan bahwa pemberian hidroksiapatit dan *Ellagic Acid* dengan perbandingan HA 97% dan EA 3% menunjukkan peningkatan ekspresi *osteocalcin* (OCN), osteoprotegerin (OPG) dan jumlah osteoblas serta penurunan ekspresi dari RANKL pada proses penyembuhan defek tulang.

Proses penyembuhan defek tulang memiliki tahapan kompleks yang terdiri dari fase inflamasi, fase perbaikan, dan fase remodeling (Maruyama *et al.*, 2020). Reaksi inflamasi akut merupakan salah satu faktor yang menentukan keberhasilan penyembuhan tulang. Beberapa jenis sitokin dilepaskan ke lokasi defek selama fase inflamasi seperti ekspresi IL-6 dan TNF- α yang ditemukan meningkat pada 24 hingga 72 jam pertama setelah cedera tulang. Jika hal ini tidak diturunkan dengan baik maka akan terjadi peningkatan osteoklastogenesis sehingga menyebabkan resorpsi tulang (Bastidas-Coral *et al.*, 2016; Harmer *et al.*, 2019; Prystaz *et al.*, 2018).

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin proinflamasi. Sitokin ini juga berperan dalam mengatur kaskade penyembuhan fraktur tulang yang kompleks. Oleh sebab itu, komplikasi penyembuhan sering terjadi pada pasien dengan gangguan inflamasi yang sering dikaitkan dengan peningkatan kadar IL-6. Peran IL-6 pada proses penyembuhan defek tulang terjadi pada fase inflamasi dan *remodeling* yang dibuktikan oleh aktivitasnya dalam memfasilitasi pembentukan osteoklas pada fase *remodeling* (Prystaz *et al.*, 2018). Sedangkan penelitian mengenai ekspresi IL-6 sebagai proinflamasi setelah diberi kombinasi HA dan EA belum dilakukan. Berdasarkan hal tersebut, maka peneliti ingin membuktikan pengaruh pemberian kombinasi HA dan EA terhadap penurunan ekspresi IL-6 dalam menentukan penyembuhan inflamasi pada defek tulang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian kombinasi Hidroksiapatit dan *Ellagic Acid* pada defek tulang dapat mempengaruhi ekspresi Interleukin-6?

1.3. Tujuan Penelitian

Menganalisis pemberian kombinasi Hidroksiapatit dan *Ellagic Acid* pada defek tulang terhadap ekspresi Interleukin-6.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat menjadi suatu informasi atau acuan referensi ilmiah mengenai pengaruh pemberian kombinasi Hidroksiapatit dan *Ellagic Acid* pada defek tulang terhadap ekspresi Interleukin-6.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah:

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk pengembangan penelitian selanjutnya mengenai *bone healing*.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi sebagai informasi tambahan mengenai penggunaan *bonegraft* pada kasus defek tulang.