

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tulang merupakan jaringan hidup yang paling keras diantara jaringan ikat lain di dalam tubuh yang terdiri dari 50% air dan sisanya merupakan bagian padat yang terdiri dari berbagai mineral, terutama 76% garam kalsium dan 33% bahan seluler (Jonsson and Jonsson 2011). Tulang mempunyai fungsi penting dalam tubuh, yaitu sebagai penggerak, penopang, melindungi organ lunak, dan juga sebagai tempat penyimpanan kalsium, fosfat, sumsum tulang (Florencio-Silva *et al.*, 2015). Tulang juga merupakan jaringan ikat termineralisasi yang menunjukkan 4 jenis sel yaitu, osteoblas, sel lapisan tulang/*bone lining cells*, osteosit dan osteoklas selain itu tulang merupakan organ dengan sifat dinamis yang tinggi yaitu terus-menerus diserap oleh osteoklas dan dibentuk kembali oleh osteoblas atau disebut sebagai remodeling tulang (Florencio-Silva *et al.*, 2015).

Remodelling tulang normal diperlukan untuk penyembuhan patah tulang (*fraktur healing*) dan adaptasi kerangka tulang untuk penggunaan mekanis, serta untuk homeostasis kalsium (Dallas, Prideaux, and Bonewald 2013). Siklus remodeling tulang dimulai dengan perekrutan sel-sel prekursor osteoklas. Sel-sel ini kemudian berdiferensiasi menjadi osteoklas ketika mereka menerima sinyal dari osteoblas. Osteoklas yang matur kemudian mensintesis enzim proteolitik yang mencerna matriks kolagen. Resorpsi tulang ini adalah tahap pertama dari siklus renovasi. Fase yang panjang ini diatur oleh apoptosis osteoklas. Fase selanjutnya dari siklus remodeling preosteoblas ditarik dari stem sel mesenkimal dalam sumsum tulang. Osteoblas matur mensintesis matriks tulang, terutama kolagen tipe I dan mengatur mineralisasi tulang yang baru terbentuk. Beberapa osteoblas matur mungkin terjebak dalam mineralisasi tulang dan menjadi osteosit. Peranan enzim alkali fosfatase (ALP) dalam proses mineralisasi adalah menyiapkan suasana alkalis (basa) pada jaringan osteoid yang terbentuk., supaya kalsium dapat dengan mudah terdeposit pada jaringan tersebut. Selain itu di dalam tulang enzim ini menyebabkan meningkatnya konsentrasi fosfat, sehingga terbentuklah ikatan kalsium-fosfat dalam bentuk kristal hidroksiapatit dan berdasarkan hukum massa (*law of mass action*) kristal tersebut pada akhirnya akan mengendap di dalam tulang (Huldani 2012).

Disisi lain, ketidakseimbangan resorpsi dan pembentukan tulang menyebabkan beberapa penyakit tulang, sebagai contoh apabila resorpsi berlebihan oleh osteoklas tanpa jumlah yang sesuai dari tulang yang di nerformasi oleh osteoblas dapat menyebabkan terjadinya pengeroposan tulang dan osteoporosis (Khosla, Oursler, and Monroe 2012).

Kalsium berperan penting dalam pembentukan dan metabolisme tulang, lebih dari 99% dari total kalsium tubuh ditemukan sebagai kalsium hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) di tulang dan gigi di mana ia menyediakan jaringan keras dengan kekuatannya. Kalsium dalam sistem peredaran darah, cairan ekstraseluler, otot, dan jaringan lain sangat penting untuk memediasi kontraksi vaskular dan vasodilatasi, fungsi otot, transmisi saraf, sinyal intraseluler, dan sekresi hormonal. Jaringan tulang berfungsi sebagai reservoir dan sumber kalsium untuk kebutuhan metabolisme kritis ini melalui proses remodeling tulang (Bartoszynski and Shelah 2018). Kalsium merupakan bagian dari mineral hidroksiapatit yang disimpan didalam matriks organik kerangka sangat penting pada struktur kerangka dan diperlukan untuk kekakuan, kekuatan dan elastisitas jaringan. Kebutuhan tubuh terhadap kalsium masing-masing individu bervariasi pada tiap tahap kehidupan, pada manusia dewasa direkomendasikan 1000-1200 mg kalsium per hari untuk kesehatan tulang dan pencegahan fraktur, namun pada negara-negara barat asupan rata-rata kalsium dari makanan adalah 700-900 mg/hari dan untuk negara Asia dan Afrika ada dibawahnya sehingga diperlukan konsumsi suplemen kalsium untuk menjaga kesehatan tulang dan pencegahan fraktur (Bolland *et al.*, 2015). Efektivitas nutrisi tergantung pada ketersediaan hayatnya, yang berarti seberapa baik tubuh manusia menyerap dan menggunakannya. Rata-rata, hanya sekitar 10 sampai 30% kalsium yang diserap dari makanan campuran oleh orang dewasa yang sehat. Beberapa faktor berbeda mempengaruhi tingkat ini, salah satunya adalah jenis garam yang menyediakan kalsium. Berbagai penelitian ilmiah telah menunjukkan bahwa garam kalsium organik mengungguli sumber kalsium anorganik seperti kalsium karbonat dan kalsium fosfat sehubungan dengan bioavailabilitas relatifnya. Kalsium laktat termasuk dalam kelompok sumber organik yang sangat tersedia secara hayati, dibuktikan oleh penelitian ekstensif pada manusia dan hewan (Gerstner 2002).

Hidroksiapatit merupakan turunan kalsium fosfat dengan rumus kimia dan sifat fisik yang mirip dengan hidroksiapatit yang terdapat pada tulang manusia dan salah satu biomaterial yang paling banyak dikembangkan untuk implan tulang (Budiatin *et al.*, 2021). Karakteristik hidroksiapatit adalah lebih stabil jika dibandingkan dengan kalsium fosfat lainnya. Secara termodinamika, merupakan senyawa kalsium fosfat yang paling

stabil dalam kondisi fisiologis seperti suhu, pH dan komposisi cairan tubuh. Hidroksiapatit dapat diperoleh dengan beberapa cara, misalnya, disintesis dari kalsium dan fosfat atau langsung diekstraksi dari sumber alami seperti tulang sapi yang disebut sebagai *bovine hidroksiapatit* (BHA) (Budiati *et al.*, 2021). Hidroksiapatit terdiri dari sekitar 50% dari berat tulang yang menyumbangkan sifat osteokonduktif dan osteointegratif yang baik (Wang and Yeung 2017). Kelebihan BHA dibandingkan dengan HA sintesis lebih porus (porositas HA 67% dan BHA 80%) sehingga sel tulang lebih mudah berdiferensiasi didalamnya, harganya lebih murah dan aman dibandingkan HA hasil sintesis yang memungkinkan adanya sisa-sisa zat kimia (residu) didalamnya, tidak menimbulkan alergi dan tidak menularkan penyakit karena proses penghilangan protein pada pembuatannya. Selain itu HA sintesis memiliki sifat kristalinitas yang lebih tinggi yang mengakibatkan kelarutannya dalam lemak lebih rendah sehingga penyerapannya lebih rendah, serta rasio Ca/P HA sintesis adalah $1,58 \pm 0,15$, untuk BHA $1,62 \pm 0,09$ yang lebih mendekati rasio Ca/P tulang manusia yaitu 1,67 (Ferdiansyah Mahyudin and Fedik Abdul Rantam 2011; Greenspan and Ph 2013).

Investigasi penyembuhan patah tulang dapat dilakukan dengan beberapa cara yang biasanya menggunakan model hewan fraktur yang tervalidasi. Faktor biokimia yang diekspresikan secara lokal selama gangguan osteogenesis beberapa dapat diidentifikasi secara sistemik. Pada studi *in vivo* dengan menggunakan serum menunjukkan peningkatan yang signifikan dan korelasi antara marker osteoblasik basa spesifik tulang fosfatase, mengubah faktor pertumbuhan $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) dan faktor pertumbuhan fibroblast (Oryan, Monazzah, and Bigham-Sadegh 2015).

Alkali fosfatase (ALP) dalam bahasa inggris *alkaline phosphatase* adalah enzim yang diproduksi dalam proses diferensiasi osteoblas. Ekspresi ALP secara signifikan tinggi pada tahap awal diferensiasi osteoblas dan akan menurun ketika penanda lain seperti osteokalsin muncul (Budiati *et al.*, 2021). *Bone-specific alkaline phosphatase* (BALP) selama bertahun-tahun digunakan sebagai marker biokimia yang digunakan untuk menilai fungsi osteoblas, aktivitas BALP berkorelasi dengan laju pembentukan tulang pada penyakit metabolik tulang dan selama pertumbuhan fisiologis normal tulang (Azinge and Bolarin 2006). Nilai BALP tinggi ketika adanya pertumbuhan tulang, penyembuhan fraktur, akromegali, metastasis tulang, hipertiroidisme (hormone tiroid T3 bertindak untuk merangsang aktivitas BALP melalui inti osteoblas yang prosesnya dimediasi oleh reseptor. Nilai normal BALP adalah 20-140 IU/L, pada orang dewasa kadar BALP lebih rendah daripada anak-anak karena anak-anak dalam fase pertumbuhan,

kadarnya bisa mencapai 500 IU/L (Saraç and Saygılı 2007). Pada sumber lain juga disebutkan nilai BALP normal pada pria 90-239 μ /L, wanita <45 tahun 76-196 μ /L, wanita > 45 tahun 87-250 μ /L (Huldani 2012). Rentang referensi normal ALP serum pada kelinci adalah 4–16 U/L. (Kondo *et al.*, 2007).

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan di atas, maka penelitian terkait “Perbandingan *Bone Alkaline Phosphate* dan Kadar Kalsium dalam Darah dari Pemberian Oral BHA dan Kalsium Laktat Pada Kelinci Model Fraktur” diperlukan untuk mengetahui perbandingan efektivitas keduanya dalam penyembuhan patah tulang dan didapatkan obat oral turunan kalsium fosfat yaitu BHA (*Bovine Hydroxyapatite*) yang dapat menjaga kadar kalsium tubuh dan mencegah terjadinya fraktur yang memiliki banyak kelebihan dibandingkan HA (Hidroksiapatit) sintesis.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah perbandingan kadar BALP dari pemberian oral BHA dan oral kalsium laktat pada kelinci model fraktur?
2. Bagaimanakah perbandingan kadar kalsium darah dari pemberian oral BHA dan oral kalsium laktat pada kelinci model fraktur?

1.3. Tujuan Penelitian

- 1.3.1. Tujuan Penelitian Umum : Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui efektifitas pemberian oral kalsium laktat dan oral BHA dalam proses penyembuhan fraktur dan perbandingan keduanya.
- 1.3.2. Tujuan Penelitian Khusus :
 1. Membandingkan kadar marker BALP pada kelinci model fraktur dengan pemberian oral BHA dan kalsium laktat.
 2. Membandingkan kadar kalsium darah pada kelinci model fraktur dengan pemberian oral BHA dan kalsium laktat

1.4. Manfaat Penelitian

1. Didapatkan obat BHA (*Bovine Hydroxyapatite*) untuk mempercepat proses penyembuhan fraktur.
2. Didapatkan obat BHA (*Bovine Hydroxyapatite*) yang dapat menjaga kadar kalsium tubuh dan mencegah terjadinya fraktur.