

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tulang merupakan bagian tubuh manusia yang sangat penting dari sistem kerangka yang memiliki fungsi antara lain memberikan bentuk, dukungan mekanis, memberi perlindungan bagi tubuh, dan memfasilitasi gerakan. Selain itu, tulang juga berkontribusi pada homeostasis mineral tubuh. Tulang adalah jaringan ikat termineralisasi yang menunjukkan empat jenis sel: osteoblas, sel lapisan tulang, osteosit, dan osteoklas (Downey and Siegel 2006). Kerangka manusia dewasa memiliki total 206 tulang, yang sebagian berpasangan, dengan satu sisi di sebelah kanan dan satu sisi di sebelah kiri yang dikelompokkan kedalam kerangka aksial dan apendikular (Derrickson and Tortora, 2013).

Fraktur merupakan terputusnya kontinuitas tulang yang bisa terjadi akibat paparan stress yang lebih besar dari yang dapat diabsorpsi (Smeltzer, 2010). Kasus fraktur di Indonesia menunjukkan angka yang cukup tinggi. Dikutip dari Kemenkes RI pada tahun 2018, kasus fraktur di Indonesia mencapai prevalensi 5,5 % (Risksedas, 2018). Prevalensi paling tinggi terjadi pada kasus fraktur pada ekstermitas bawah sebesar 46,2% dari 45.987 orang yang diakibatkan oleh kasus kecelakaan lalu lintas (Purnomo, 2017). Selain itu, menurut *World Health of Organization* (WHO), insiden fraktur pada tahun 2020 semakin meningkat, dimana tercatat kurang lebih 13 juta kasus fraktur, dengan angka prevalensi sebesar 2,7% (Zahro, 2020).

Penyembuhan atau proses regenerasi dari fraktur tulang merupakan proses yang kompleks. Untuk memperoleh hasil penyembuhan yang baik, umumnya melewati tahap inflamasi, perbaikan, adaptasi, serta remodeling. Inflamasi yang terjadi pada minggu pertama terdapat deposit netrofil sebagai komponen leukosit terbanyak. Remodeling tulang adalah suatu proses aktif dan dinamik yang bergantung pada keseimbangan proses deposisi tulang oleh osteoblas dan proses resorpsi tulang oleh osteoklas (Tamimi *et al.* 2014).

Sampai saat ini, rekonstruksi defek tulang masih menjadi tantangan tersendiri bagi para tenaga kesehatan. Keterbatasan terkait dengan klinis autograft dan allograft terus mendorong upaya untuk mengembangkan pengganti cangkok tulang, menggunakan prinsip-prinsip biomaterial dan rekayasa jaringan. (Petrovic *et al.* 2012). Oleh karena itu, untuk membantu proses penyembuhan fraktur pada tulang, dilakukan terapi

menggunakan suatu material pengganti atau sering disebut dengan bonegraft. Penggunaan *bonegraft* sebagai pengisi defek tulang akan mempercepat proses penyembuhan tulang akibat fraktur. Pada penggunaan bonegraft terjadi proses pembentukan tulang oleh osteoblast dari tepi defek yang disebut proses osteogenesis. Selain itu, terdapat proses osteokonduktif dan osteoinduktif, dimana proses tersebut berkaitan dengan pembentukan tulang baru melalui diferensiasi osteoblas yang distimulasi oleh sel progenitor. Prinsip osteoinduksi adalah memberikan ruang atau scaffold dan substrat selular serta biokemikal untuk berlangsungnya proses pembentukan tulang. Sedangkan prinsip osteokonduksi adalah mengubah sel mesenkim pluripotensial pada jalur osteoblas untuk terjadinya proses pembentukan tulang (Suryandini, 2008).

Bonegraft harus bisa diterima oleh tubuh atau bersifat biokompatibel, mempunyai sifat mekanik yang baik, serta mudah dimanipulasi. Salah satu material yang memiliki syarat tersebut adalah hidroksiapatit (Ardhiyanto *et al.*, n.d, 2012). Hidroksiapatit telah banyak digunakan dan mudah didapatkan. Hidroksiapatit dengan rumus kimia $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ merupakan material bioaktif yang kaya akan kalsium dan fosfat sehingga mampu mendapatkan respon biologi yang spesifik antara material dan jaringan. Bahan baku yang bisa digunakan untuk membuat hidroksiapatit antara lain berasal dari lembu (*bovine*), cangkang telur, maupun dari produk alam lainnya. Hidroksiapatit sintesis memiliki kelemahan yaitu adanya kemungkinan tertinggalnya sisa-sisa bahan padat hidroksiapatit, bersifat rapuh, serta harganya yang mahal. Untuk mengatasi beberapa kelemahan tersebut maka digunakan *Bovine Hydroxyapatite* (BHA) yang merupakan komponen anorganik yang berasal dari tulang sapi. *Bovine hidroxyapatite* ini mempunyai beberapa kelebihan yaitu bersifat lebih porus, memiliki kemampuan mengabsorpsi antibiotika sebagai bahan aktif seperti hormon atau faktor pertumbuhan (Budiatin, Zainuddin and Khotib, 2014).

Bovine Hydroxyapatite (BHA) memiliki sifat biokompatibel dan porositas yang besar. Hal ini menyebabkan BHA tidak larut dan tidak terabsorpsi sebagai material substitusi pembentukan tulang baru, sehingga ditambahkan gelatin sebagai tempat dispersi obat. Gelatin akan memperkuat BHA yang bersifat rapuh. Gelatin juga akan mendispersi bahan aktif, sehingga dengan mengkombinasikan BHA dengan gelatin, bahan aktif akan terikat lebih kuat. Dalam penelitian ini, digunakan implan dengan komposisi BHA-GEL dimana komposisi tersebut bersifat biodegradabel dan biokompatibel. Dengan sifat tersebut maka implan akan mampu bersatu dengan jaringan di sekitarnya sehingga tidak perlu dilakukan operasi ulang untuk mengambil implan

tersebut. Implan BHA-GEL yang digunakan sbagai pengisi tulang juga diyakini dapat mempercepat proses perbaikan tulang yang mengalami fraktur (Budiatin, Zainuddin and Khotib, 2014).

Penggunaan hidroksiapatit sebagai suplemen kalsium juga telah dilakukan oleh sebuah studi pada tahun 1995 pada 40 pasien osteoporosis menemukan bahwa hidroksiapatit lebih efektif dibandingkan dengan kalsium karbonat dalam memperlambat kehilangan tulang trabekular dan tibia distal, serta radius distal. Pada penelitian tersebut dengan parameter *bone density*, diketahui bahwa hilangnya tulang trabekular sebesar 0,8% pada kelompok yang diberi hidroksiapatit, sedangkan pada kelompok kalsium karbonat adalah 1,8% (Ruegsegger *et al*, 1995). Pemberian BHA dan kalsium secara oral diberikan sampai 7, 14, dan 28 hari. Hal itu sebabkan karena menyesuaikan dengan waktu pada fase atau tahapan perbaikan fraktur (Einhorn and Gerstenfeld, 2015). Selain itu, garis fraktur juga dapat dilihat 2-3 minggu, selama *soft callus* dapat terbentuk dan terjadi penyatuan tulang. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa 25% pembentukan tulang dapat terjadi hingga 14 hari pasca operasi yang diamati pada model kelinci (Morris and Mandair, 2011).

Kalsium merupakan mineral yang penting dalam membantu pertumbuhan tulang ataupun kelancaran rekasi metabolisme yang berkaitan dengan fungsi kalsium. Sebanyak 1% kalsium berada dalam cairan intraseluler dan 99% kalsium berada dalam tulang dan terikat sebagai matriks kristal hidroksiapatit. Kalsium juga berfungsi dalam mengatur keseimbangan asam-basa dalam darah, koagulasi darah, serta kofaktor beberapa enzim. Oleh sebab itu, kekurangan kalsium dapat menyebabkan ketidaknormalan pada tulang (Wariyah *et al.*, 2010). Jenis kalsium yang diberikan secara per oral diantaranya kalsium sitrat, kalsium karbonat, kalsium glukoronat, serta kalsium laktat. Kalsium laktat mempunyai konsentrasi kalsium yang paling kecil namun dikatakan cukup efektif dalam membantu proses medikasi pada kasus osteoporosis. Pada penelitian ini dilakukan pemberian kalsium laktat dimana kalsium laktat mengandung 13% unsur kalsium (Straub, 2007).

Aktivitas osteoblas yang meningkat selama pembentukan tulang juga akan meningkatkan ekspresi enzim alkaline phosphatase (ALP). ALP merupakan protein yang terdapat dalam jaringan tubuh dan berfungsi mengkatalisis hidrolisis ester fosfat organik dalam suasana basa (Pramushinta, 2008). ALP kadar tinggi terdapat dalam sel yang cepat membelah dan aktif secara metabolik seperti hati, tulang, serta saluran empedu (Rosida 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar kalsium di dalam darah dan kadar biomarker *bone alkaline phosphatase* (BALP) untuk mengetahui pertumbuhan tulang pada proses remodeling tulang.

1.2. Rumusan Masalah

- (1) Apakah kadar BALP pada penggunaan pelet BHA-GEL dan pemberian oral BHA lebih tinggi dari oral kalsium laktat?
- (2) Apakah kadar kalsium dalam darah pada penggunaan pelet BHA-GEL dan pemberian pemberian oral BHA lebih tinggi dari oral kalsium laktat?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Penelitian Khusus

- (1) Menganalisis apakah kadar BALP pada penggunaan pelet BHA-GEL dan pemberian oral BHA lebih tinggi dari oral kalsium laktat pada kelinci model fraktur
- (2) Menganalisis apakah kadar kalsium darah pada penggunaan pelet BHA-GEL dan pemberian oral BHA lebih tinggi dari oral kalsium laktat pada kelinci model fraktur

1.4. Manfaat Penelitian

- (1) Mengetahui apakah proses perbaikan fraktur dengan pelet BHA-GEL perlu ditambahkan kombinasi oral BHA atau kalsium laktat
- (2) Mendapatkan obat oral kalsium fosfat yang berasal dari BHA (*Bovine Hydroxyapatite*)