

## BAB I PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Tulang merupakan jaringan keras yang terdiri atas sel (osteoblas, osteoklas), serabut, dan matriks tulang (organik dan anorganik). Tulang disebut sebagai jaringan keras karena matriks ekstraselulernya yang dapat mengalami kalsifikasi serta memiliki derajat elastisitas karena adanya kandungan serabut organik dalam tulang (Wineski & Snell, 2012). Tulang memiliki banyak fungsi dan peran bagi makhluk hidup, yaitu untuk menopang tubuh dengan memberi bentuk pada tubuh, menopang jaringan lunak, tempat penyimpanan kalsium, dan memiliki sifat pluripoten yang menghasilkan sel-sel bagi tubuh (Rahmah, dkk, 2017).

Fungsi dari tulang sendiri tersirat dalam surat Al-Mu'minun ayat 14,

ثُمَّ خَلَقْنَا النَّطْفَةَ عَاقَةً فَخَلَقْنَا الْعَاقَةَ مُضْغَةً فَخَلَقْنَا الْمُضْغَةَ عِظْمًا  
فَكَسَوْنَا الْعِظْمَ لَحْمًا ثُمَّ أَنْشَأْنَاهُ خَلْقًا ءآخَرَ ۖ فَتَبَارَكَ اللَّهُ أَحْسَنُ الْخَالِقِينَ

*“Kemudian air mani itu Kami jadikan segumpal darah, lalu segumpal darah itu Kami jadikan segumpal daging, dan segumpal daging itu Kami jadikan tulang belulang, lalu tulang belulang itu Kami bungkus dengan daging. Kemudian Kami jadikan dia makhluk yang (berbentuk) lain. Maka Maha sucilah Allah, Pencipta Yang Paling Baik.” (QS Al-Mu'minun : 14).*

Hadis tersebut dapat diartikan bahwa tulang memiliki fungsi untuk menopang tubuh sehingga memberi bentuk pada tubuh dan juga memberikan perlindungan.

Kerusakan tulang atau defek tulang merupakan suatu cedera yang paling melemahkan dan dapat mengarah pada efek jangka panjang apabila tanpa intervensi bedah. Penyebab terjadinya kerusakan tulang atau defek tulang ini bisa karena trauma, penyakit degeneratif, eksisi tumor, atau defek pertumbuhan seperti *cleft palate*. Kerusakan pada tulang yang tidak luas dapat dilakukan penyembuhan secara mandiri karena tulang memiliki kemampuan untuk melakukan regenerasi dari kerusakan yang terjadi. Defek tulang yang terjadi sangat besar dan luas (*critical defect*) penyembuhannya tidak dapat dilakukan oleh tulang secara mandiri, melainkan memerlukan suatu intervensi berupa intervensi bedah yang diharapkan dapat terjadi rekonstruksi tulang (Blackwood, dkk, 2012).

Penyembuhan defek tulang merupakan suatu proses biologis kompleks yang mengikuti pola regeneratif tertentu dan melibatkan perubahan ekspresi gen. Perbedaan tulang sebagai jaringan (sel tulang dan matriks yang termineralisasi) dan tulang sebagai organ (termasuk jaringan seperti tulang, tulang rawan/kartilago, jaringan fibrosa, dan pembuluh darah) dalam proses penyembuhan tulang perlu diperhatikan. Pembentukan tulang terjadi baik secara *direct intramembranous* (primer) atau *indirect* (sekunder) (Rentsch, dkk, 2014). Pembentukan tulang secara *indirect* terdiri dari pembentukan tulang intramembran dan endokondral. Pembentukan

tulang intramembran dimediasi oleh lapisan osteogenik periosteal bagian dalam dengan tulang yang pada awalnya disintesis tanpa mediasi dari fase tulang rawan. Pembentukan tulang endokondral menggambarkan sintesis tulang pada perancah tulang rawan yang termineralisasi. Istilah dari intramembran dan endokondral mengarah pada jaringan yang diganti bukan untuk tulang yang disintesis yang mekanismenya sama pada keduanya (Shapiro, 2008).

Proses penyembuhan defek tulang memerlukan suatu bahan untuk mendukung terjadinya rekonstruksi tulang. Teknologi rekayasa jaringan (*tissue engineering*) telah banyak berkembang sehingga dapat mendukung regenerasi jaringan sesuai kerusakannya (Mahanani, 2013). Faktor yang diperlukan agar terjadi rekonstruksi tulang pada rekayasa jaringan adalah sel, perancah, dan molekul sinyal. Sel yang digunakan pada regenerasi jaringan merupakan sel punca (*stem cell*). Perancah atau *scaffold* merupakan suatu matriks ekstraselular buatan yang berguna sebagai media yang akan menggantikan fungsi dari matriks ekstraseluler alami hingga sel membentuk matriks tulang yang baru (Tabata, 2003).

Perancah memiliki porositas yang menyerupai trabekular tulang sehingga nantinya sel dapat menempel, hidup, dan berkembang di dalamnya. Salah satu perancah yang telah digunakan sebagai bahan pengganti tulang adalah koral. Struktur yang poros pada koral menyerupai tulang dan memiliki sifat mekanis. Koral mengandung kalsium karbonat ( $\text{CaCO}_3$ ) sehingga dapat digunakan sebagai bahan pengganti tulang. Koral

memiliki keuntungan karena strukturnya yang mirip dengan trabekula tulang. Korall juga memiliki kelemahan, yaitu laju degradasinya yang lambat, ketahanan terhadap frakturnya yang lemah, memiliki keterbatasan dalam menstimulasi regenerasi sel-sel tulang, dilapisi dengan kolagen sehingga memungkinkan terjadinya reaksi alergi pada pasien yang hipersensitif, dan dapat mengganggu keseimbangan ekosistem laut (Poernomo, 2019). Perancah korall buatan dikembangkan untuk menyerupai korall alami. Perancah korall terbuat dari kalsium karbonat dan gelatin. Komposisi pada perancah korall buatan menjadikan perancah memiliki biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang dibutuhkan pada perancah (Mahanani, dkk, 2019). Keberhasilan dari suatu teknik rekayasa jaringan secara luas ditentukan oleh 3 hal, yaitu perancah yang menjadi media mikro, sel yang menghasilkan matriks ekstraseluler sesuai dengan yang dibutuhkan untuk regenerasi, dan molekul sinyal yang berperan dalam menstimulasi dan mengarahkan sel. Komponen utama dari perancah adalah matriks ekstraseluler, sel dan *growth factor* yang berinteraksi untuk membentuk suatu jaringan. Sel yang digunakan adalah *mesenchymal stem cell*. *Mesenchymal stem cell* memiliki multipotensi untuk berdiferensiasi menjadi sel sesuai dengan tujuan dari sel tersebut baik osteoblas, sel otot, adiposit, kondroblas, dan fibroblas. Terbentuknya osteoblas oleh *stem cell* ini dipengaruhi oleh *transcription factor*, *growth factor*, dan hormon yang berdiferensiasi menjadi preosteoblas serta menjadi osteoblas dewasa (Wrobel & Witkowska-Zimny, 2015).

Proses penyembuhan defek tulang membutuhkan suatu stimulan atau molekul sinyal yang diharapkan dapat menstimulasi terjadinya proses pertumbuhan tulang berupa *growth factor*. *Platelet Rich Fibrin* adalah suatu platelet generasi terbaru dari *platelet concentrate*. *Platelet Rich Fibrin* merupakan matriks fibrin yang didalamnya terdapat *platelet cytokines* dan *growth factor* karena didapat dari pembuluh darah vena tubuh penderita sehingga tidak menyebabkan *immune rejection*. *Platelet Rich Fibrin* mengandung berbagai jenis *growth factor*, yaitu PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF, IGF, EGF, matriks glikoprotein dan *platelet factor 4*. Kandungan yang terdapat dalam PRF memiliki perannya masing-masing. *Platelet Rich Fibrin* secara garis besar dapat mempercepat penyembuhan, pertumbuhan dan maturasi dari tulang, meningkatkan kualitas dari material graft, dan sebagai *graft stabilization*. Penelitian melaporkan penggunaan PRF pada *bone healing* memiliki kemampuan dalam mendukung regenerasi baik jaringan keras atau jaringan lunak (Listari, dkk, 2019). *Platelet Rich Plasma* adalah salah satu jenis platelet yang mana merupakan sumber dari adanya PRF (Kökdere, dkk, 2015). Kandungan yang terdapat pada PRP tidak jauh berbeda dengan PRF sehingga memiliki peran yang hampir sama. Material inkorporasi lain yaitu propolis juga memiliki banyak kandungan yang terdiri atas 50% resin dan *vegetable balsam*, 30% lilin, 10% minyak esens dan aromatik, 5% serbuk sari, dan 5% beragam substansi lainnya termasuk debris organik. Propolis sebelumnya diketahui dapat digunakan pada proses penyembuhan fraktur yang ditandai dengan meningkatnya

densitas tulang (Altan, dkk, 2013). Propolis memiliki kandungan CAPE yang berperan dalam memproduksi TGF- $\beta$  selama proses perbaikan tulang. *Transforming Growth Factor- $\beta$*  menginduksi proses pembentukan tulang yang dilakukan oleh osteoblas melalui proses kemotaktik dan meningkatkan proliferasi osteoblas dengan memproduksi protein sehingga menginduksi pelepasan *collagen type II* dan sintesis proteoglikan oleh sel kondrosit prekursor (Kresnadi & Prabowo, 2020). *Platelet Rich Fibrin* dan *Platelet Rich Plasma* mengandung banyak platelet dan leukosit dalam pembuluh darah. Makrofag yang termasuk diantara kandungannya dapat memicu terjadinya osteogenesis yang mana berhubungan dengan faktor nuklear kappa B. Makrofag juga dapat mendukung jalannya pembentukan tulang dengan mempertahankan kemampuan lokal pada sel mesenkim atau sel progenitor ketika aktif dan menghilangkan apoptosis dari osteoblas untuk memicu lingkaran parakrin. Osteoblas yang aktif akan menyebabkan *golgi apparatus* dan kumpulan retikulum endoplasma kasar terlihat sehingga osteoblas akan tampak sama dengan sel epitel dengan inti bulat dan besar serta sitoplasma yang basofil. Osteoblas kemudian membentuk hubungan atau ikatan dengan osteoblas lainnya yang berdekatan dan memiliki daerah membran plasma yang terspesialisasi. Osteoblas selanjutnya akan terjebak dalam matriks tulangnya sendiri dan menjadi osteosit (Wrobel & Witkowska-Zimny, 2015).

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut, apakah pemberian material inkorporasi molekul sinyal (PRP, PRF, propolis) pada perancah koral buatan dapat menginduksi diferensiasi osteoblas pada daerah *non-osseous* sampel *in vivo*.

## **C. Tujuan Penelitian**

### 1. Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui ada/tidaknya gambaran osteoblas pada pertumbuhan tulang di daerah *non-osseous* yang diinduksi dengan pemberian material inkorporasi molekul sinyal (PRP, PRF, propolis) pada perancah koral buatan.

### 2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk mengetahui jumlah sel osteoblas pada pertumbuhan tulang yang diinduksi dengan pemberian material inkorporasi molekul sinyal (PRP, PRF, propolis) pada perancah koral buatan di daerah *non-osseous* hewan coba.

## **D. Manfaat Penelitian**

### 1. Bagi Ilmu Pengetahuan

- a. Memberi informasi dan ilmu pengetahuan baru dalam bidang kedokteran dan kesehatan

- b. Sebagai referensi bagi peneliti selanjutnya
2. Bagi Masyarakat

Sebagai pilihan terapi alternatif dalam perawatan penyembuhan tulang.
3. Bagi Peneliti

Sebagai ilmu pengetahuan tambahan bagi peneliti.

#### **E. Keaslian Penelitian**

Penelitian tentang gambaran osteoblas pada perancah koral buatan yang diberi PRP, PRF, dan propolis belum pernah dilakukan sebelumnya.

Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya antara lain:

- a. *The use of platelet-rich fibrin (PRF) and PRF-mixed particulated autogenous bone graft in the treatment of bone defects: an experimental and histomorphometrical study* yang dilakukan Kökdere dkk pada tahun 2015. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efisiensi dari PRF baik digunakan secara kombinasi ataupun tidak pada proses penyembuhan tulang dalam rentang waktu yang berbeda. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan PRF baik secara kombinasi atau tidak tetap dapat mempercepat proses penyembuhan defek tulang. Persamaan dalam penelitian ini adalah lokasi penempatan *bone graft* dan platelet yang terletak pada subkutan hewan coba. Perbedaan dalam penelitian ini dengan yang akan dilakukan peneliti, yaitu 1). Pada penelitian yang akan dilakukan peneliti menggunakan

media perancah koral buatan. 2). Penelitian yang akan dilakukan peneliti akan dianalisis berdasarkan secara histologisnya, sedangkan dalam penelitian sebelumnya secara *histomorphometrical*.

- b. Pengaruh Kitosan Cangkang Udang Putih (*Penaeus merguensis*) terhadap Jumlah Sel Osteoblas Tulang Femur Tikus Wistar Betina Pasca Ovariectomi yang dilakukan oleh Chaesaria dkk pada tahun 2015. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari kitosan terhadap diferensiasi dari sel osteoblas dan menghambat diferensiasi dari osteoklas pada proses pembentukan tulang. Perbedaan dari penelitian ini, yaitu 1). Perlakuan yang diberikan dalam penelitian ini adalah secara peroral, selain itu juga dilakukan ovariectomi pada hewan coba, sedangkan peneliti akan memberikan perlakuan pada subkutan hewan coba tanpa perlakuan ovariectomi. 2). Bahan yang memicu diferensiasi dari osteoblas yang digunakan berbeda. Penelitian dalam jurnal ini menggunakan kitosan, sedangkan peneliti akan menggunakan PRF.