

PERAN HIDROKSIAPATIT SEBAGAI MATERIAL *BONE GRAFT* DALAM MENSTIMULASI KEPADATAN KOLAGEN TIPE I PADA PROSES PENYEMBUHAN TULANG

Hengky Bowo Ardhianto
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

ABSTRACT

Bone has natural repair mechanism, but there are some critical sized defects which the tissues will not regenerate themselves and need clinical repair. Hydroxyapatite, as a popular bone substitute material, can be synthesized from nature. Recently, ceramic materials like hydroxyapatite have received much attention from both researchers and surgeons because of their biocompatibility, good mechanical properties and easy handling. Moreover, many have shown bio-absorbable properties compatible with those of various surgical applications permitting the complete bone regeneration and avoiding further interventions to remove the device. The conclusion is hydroxyapatite affects for density of type I collagen in bone healing process.

Keywords : Hydroxyapatite, Bone healing, Tipe I collagen

Korespondensi (Correspondence): Jl. Kalimantan 37 Jember. Email : hengky_ardhiyanto@yahoo.com

Dalam praktek bedah mulut, seringkali didapatkan kerusakan tulang maksilofasial yang disebabkan oleh trauma, neoplasma, infeksi dan kelainan kongenital¹. Kasus-kasus tersebut seringkali menimbulkan defek pada tulang dan sampai saat ini rekonstruksi defek pada tulang masih menjadi tantangan bagi para ahli bedah mulut, karena proses penyembuhannya seringkali mengalami gangguan atau bahkan kegagalan^{2,3}.

Untuk membantu proses penyembuhan tulang, dilakukan terapi dengan menggunakan suatu bahan atau material pengganti yaitu *bone graft*. *Bone graft* dapat diambil dari tulang di tempat lain kemudian disubstitusikan ke dalam jaringan tulang yang mengalami defek⁴. *Bone graft* harus memiliki tiga fungsi dasar antara lain osteogenesis, osteoinduksi dan osteokonduksi⁵. *Bone graft* harus bersifat biokompatibel, yaitu dapat diterima oleh tubuh, memiliki sifat mekanik yang baik, dan mudah dimanipulasi^{3,6}.

Tingginya tingkat kebutuhan *bone graft* menyebabkan para peneliti dan ahli bedah terus mengembangkan material sintetis *alloplast* atau *alloimplant* sebagai alternatif *bone graft*. Material tersebut berasal dari bahan sintetik non-logam yang bisa didapatkan dari bahan keramik (kalium fosfat), komposit dan polimer³. Hidroksiapatit merupakan salah satu bahan biokeramik dan merupakan komponen utama pembentuk tulang dan enamel gigi pada manusia yang yang dijadikan sebagai kandidat sebagai material *bone graft*⁴.

TINJAUAN PUSTAKA

Hidroksiapatit

Hidroksiapatit (HA) dengan formula kimia $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ adalah satu keramik yang memiliki sifat biokompatibilitas yang

bagus, karena secara kimia dan fisika kandungan mineralnya sama dengan tulang dan gigi pada manusia. Hidroksiapatit adalah keramik bioaktif yang sudah luas penggunaannya dalam aplikasi medis antara lain untuk reparasi tulang yang mengalami kerusakan, pelapisan logam protesa (implan) untuk meningkatkan sifat biologi dan mekanik dan juga sebagai media penghantaran obat (*drug delivery*). Secara termodinamik hidroksiapatit sangat stabil pada pH, temperatur dan komposisi fisiologi fluida⁷.

Kristal hidroksiapatit mempunyai ukuran yang sama dengan kristal hidroksiapatit tulang, yaitu berkisar 20 – 50 nm⁸. Hidroksiapatit memiliki struktur kristal heksagonal dengan dimensi selnya $a = b = 9,42 \text{ \AA}$ dan $c = 6,88 \text{ \AA}$ ($1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$). Secara stokiometri Ca/P hidroksiapatit memiliki ratio 1,67 dan secara kimia sama dengan mineral tulang manusia. Hidroksiapatit adalah komponen anorganik utama penyusun jaringan tulang^{9,10}. Adanya kesamaan struktur kimia dengan mineral jaringan tulang manusia, maka hidroksiapatit sintetik menunjukkan daya afinitasnya dengan baik yaitu dapat berikatan secara kimiawi dengan tulang⁸.

Hidroksiapatit merupakan salah satu material yang diklasifikasikan sebagai material bioaktif dan memiliki sifat osseointegrasi, osteokonduksi, osteoinduksi, dan osteogenesis, ketika digunakan sebagai *bone graft*. Sifat-sifat inilah yang harus dipenuhi oleh suatu *bone graft* yang ideal¹¹.

Kolagen tipe I

Kolagen adalah polimer organik *non-living* dan merupakan protein yang sangat liat serta menyusun struktur jaringan ikat tulang. Terdapat 13 tipe kolagen dalam tubuh. Jenis kolagen yang berperan penting pada pembentukan tulang adalah kolagen

tipe I, karena kolagen ini bisa mengalami proses mineralisasi¹².

Kolagen tipe I disekresi ke ruang ekstraseluler dalam bentuk prokolagen. Bentuk ini kemudian membelah diri pada segmen terminal dan disebut tropokolagen. Tropokolagen dapat bergabung dengan molekul tropokolagen lainnya membentuk filamen kolagen. Filamen-filamen ini kemudian bergabung membentuk fibril. Fibril-fibril kolagen ini selanjutnya bergabung membentuk serabut-serabut kolagen. Bentuk filamen, fibril, dan serabut terjadi di dalam matrik glikosaminoglikan, asam hialuronidase, chondroitin sulfat, dermatan sulfat dan heparin sulfat yang dihasilkan oleh osteoblas. Serabut kolagen yang disintesa adalah kolagen tipe I dan tipe II tetapi serabut kolagen tipe I yang dominan. Selain kolagen jaringan ini juga terdiri dari matriks yang meliputi *glycosaminoglycans* dan *proteoglycan*¹³. Area pembentukannya mengikuti deposisi dan pembentukan kristal hidroksiapatit¹⁴.

Struktur *triple helix* tersier kolagen menjadikan tulang memiliki kekuatan tekan yang tinggi dan memiliki fleksibilitas yang bagus. *Modulus young* (kekakuan) kolagen relatif tinggi (1-2 Gpa) dan kekuatan tekannya antara 50-100 Mpa, tergantung dari jumlah kolagen¹⁵.

DISKUSI

Hidroksiapatit memiliki sifat osteokonduktif, yaitu mampu merangsang sel-sel mesenkim untuk berproliferasi dan berdiferensiasi pada proses regenerasi tulang. Hidroksiapatit berpori yang *interconnected* akan membentuk ikatan antara tulang yang sangat kuat dan mempercepat proses vaskularisasi¹⁴. Porositas sangat baik sebagai bone graft karena akan meningkatkan sifat osteokonduktifitas, proses kolonisasi sel osteoblas lebih cepat, dan akan memudahkan penetrasi sel osteoblas serta menjadi media bagi sel osteoblas untuk menempel. Porositas pada hidroksiapatit sangat penting dalam menghubungkan ikatan antara material dengan tulang. Jaringan tulang akan tumbuh dengan baik pada HA yang berpori¹⁰.

Osteoblas akan mengalami proses pematangan yang dimulai pada fase reparatif yang kemudian akan melakukan pembentukan matriks dan akhirnya mengalami proses mineralisasi. Sedangkan kolagen tipe I akan mengalami proses mineralisasi dan dibentuk menjadi tulang. kolagen tipe I berasal dari *type 1 procollagen* yang dihasilkan fibroblas dan osteoblas. *Type 1 procollagen* mengandung *N-amino* dan *C carboxy terminal propeptida* yang akan diuraikan oleh enzim protease selama terjadi perubahan *procollagen* yang disekresikan ke ruang ekstraseluler pada fase reparatif. Bentuk ini kemudian membelah diri pada segmen terminal dan disebut tropokolagen.

Tropokolagen dapat bergabung dengan molekul tropokolagen lainnya membentuk filamen kolagen. Filamen-filamen ini kemudian bergabung membentuk fibril. Fibril-fibril kolagen ini selanjutnya bergabung membentuk serabut-serabut kolagen. Bentuk filamen, fibril, dan serabut terjadi di dalam matrik glikosaminoglikan, asam hialuronidase, chondroitin sulfat, dermatan sulfat dan heparin sulfat yang dihasilkan oleh osteoblas. Serabut kolagen yang disintesa adalah kolagen tipe I dan tipe II tetapi tahap ini serabut kolagen tipe I yang dominan. Di samping kolagen jaringan ini juga terdiri dari matriks yang meliputi *glycosaminoglycans* dan *proteoglycans*^{13,15}.

Kolagen tipe I ini mempunyai suatu ruang yang disebut "*hole zone*" dan membuat kondisi yang akan mempromosikan deposisi kristal-kristal kalsium hidroksiapatit diantara serabut-serabut kolagen. Kemudian sel-sel chondrocyte dan osteoblas akan melepaskan "prepacked" kompleks kalsium fosfat ke dalam matriks dengan jalan melepaskan kuncup-kuncup vesikel matriks dari membran sel. Vesikel-vesikel tersebut akan membawa *neutral protease* yang terdiri dari *endopeptidase*, *alanyl-β naphthylamidase*, serta *aminipeptidase* dan enzim *alkaline phosphatase* yang akan yang akan mendegradasi matriks yang kaya *proteoglycans* dan menghidrolisa ATP dan ester fosfat yang kaya energi untuk menyediakan ion fosfat yang berguna bagi pengendapan kalsium. Selama proses mineralisasi berlangsung, ujung-ujung fragmen tulang secara berangsur-angsur menjadi diselubungi oleh masa yang fusiformis yang berisi *woven bone* yang terus meningkat. Semakin banyak mineral yang terdeposisi, semakin keras pula *callus* yang terbentuk^{13,15}.

KESIMPULAN

Hidroksiapatit sebagai material *bone graft* akan menjadi media yang baik bagi sel osteoprogenitor untuk menempel dan hidup dan melakukan proses proliferasi dan diferensiasi, yang nantinya sel-sel tersebut berperan dalam proses mineralisasi tulang dengan mensekresikan kolagen tipe I.

DAFTAR PUSTAKA

1. Greenberg A. M., dan Prein J., Craniomaxillofacial Reconstructive and Corrective Bone Surgery, *Principles of Internal Fixation Using the AO/ASIF Technique*, Springer-Verlag New York, Inc, 2002.
2. Zhao, J., Zhiyuan, Z., Shaoyi, W., Xiaojuan, S., Xiuli, Z., Chen, J., Kaplan, D., dan Jiang, X., Apatite-Coated Silk Fibroin Scaffolds To Healing Mandibular Border Defects In Canines, *Bone* 45, Elsevier, 2009 : 517–527.

3. Rimondini, L., Nicolò, N-A., Milena, F., Gaetano G., Matilde, T., dan Giardino, R., In Vivo Experimental Study On Bone Regeneration In Critical Bone Defects Using An Injectable Biodegradable PLA/PGA Copolymer. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Patholog.*, Bologna : Instituti Ortopedic Giardino, 2004.
4. van Gaalen S, Kruyt M, Meijer G, Mistry A, Van Den Brucken J, Jansen J., De Groot K., Cancedda R., Olivo C., Yaszemski M., dan Dhert W., Tissue Engineering of The Bone, Tissue Engineering, Blijsterswijk, C (eds), Elsevier, San Diego, 2008, p : 560.
5. Ohtsuki M., Bone-grafting Materials Their Uses Advantages and Disadvantages, *The Journal of the American Dental Association*, 2009; 133.
6. Wataha, J. C., Principles of Biocompatibility for Dental Practitioners, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 2001; 86 (2): 203-209.
7. Peroos, S., Zhimei D., dan de Leeuw, N. H., A Computer Modelling Study Of The Uptake, Structure And Distribution Of Carbonate Defects In Hydroxy-Apatite, *Biomaterials*, 2006; 27: 2150-2161.
8. Rocha, J. H. G., Lemos, A. F., Kannan, S., Agathopoulos, S., Ferreira. J. M. F, Valerio, P., dan Oktar. F. N., Scaffolds for Bone Restoration from Cuttlefish, *Bone*, 2005; 35: 850-857.
9. Swain, S. K., Composite Hydroxyapatite Polymeric Scaffolds, , Thesis, University of Helsinki. 2009
10. Herliansyah, M. K., Development and Fabrication of Bovine Hydroxyapatite Bone Graft for Biomedical Application, thesis, University of Malaya, Malaysia. 2009.
11. Tin-Oo, M.M., Gopalakrishnan, V., Samsudin, A.R., Al-Salihi, K.A., dan Shamsuria, O., Antibacterial Property of Locally Produced Hydroxyapatite, *Archives of Orofacial Sciences*, 2007: 41-44.
12. Lieberman J.R., dan Friedlaender G.E., Bone Regeneration and Repair: Biology and Clinical Applications, 1st edition, Humana Press, Totowa : New Jersey, 2005: 241-261.
13. Saphiro F., Bone Development and its relation to fracture repair. The role of mesenchimal osteoblast and surface osteoblasts. Department of Orthopaedic surgery, Orthopaedic research laboratories. Children hospital Boston. USA, *European Cells and Materials*. Vol 15. 2008: 53-76
14. Peon, E., Fuentes, G., Delgado, J. A., Morejon, L., Almirall, A., and García, R., Preparation And Characterization Of Porous Blocks Of Synthetic Hydroxyapatite, *Latin American Applied Research*, 2004; 34: 225-228.
15. Lukman K., Penyembuhan Patah Tulang ditinjau dari sudut ilmu biologi molekuler, Buletin IKABI cabang Jawa Barat, Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran. Bandung, 1997.