

PERAN HIDROKSIAPATIT SEBAGAI BONE GRAFT DALAM PROSES PENYEMBUHAN TULANG

Hengky Bowo Ardhiyanto

Bagian Bedah Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Abstract

The reconstruction of bone defects remains a challenge for the oral surgeon until now, because the healing process is often susceptible to interference or even failure. To assist the process of bone healing, do therapy by using a material or the bone graft substitute material. Bone graft should have three basic functions such as osteogenesis, osteoinduction and osteoconduction. The high level of bone graft demands led to the researchers and surgeons continue to develop biomaterials as an alternative. The use of autografts is still the gold standard for the restoration of bone defects. One of the bioceramics are frequently used in biomedical applications as an ingredient substitution therapy or bone graft is a synthetic hydroxyapatite. The composition of hydroxyapatite crystals have an overview identical to hydroxyapatite in bone. This material is biocompatible, osteokonduktif, and can be fused with the bone so that it can improve the process of bone regeneration.

Key Words : *bone graft*, Hidroksiapatit, penyembuhan tulang

Korespondensi (correspondence) : Hengky Bowo Ardhiyanto, Bagian Bedah Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jl. Kalimantan 1/ 37 Jember, 68121, Indonesia.

Dalam praktek bedah mulut, kerusakan tulang maksilofasial yang seringkali terjadi dapat disebabkan oleh trauma, neoplasma, infeksi dan kelainan kongenital¹. Sebagai contoh, data dari kasus trauma pada penderita yang dirawat di Staf Medis Fungsional (SMF) Ilmu Bedah Rumah Sakit Umum DR. Soetomo Surabaya tahun 2001-2005, menunjukkan bahwa penderita fraktur maksilofasial akibat kecelakaan lalu lintas sekitar 64,38%. Angka kejadian fraktur pada mandibula dan maksila menempati urutan terbanyak yaitu sebesar 29,85%, fraktur zigoma 27,64% dan fraktur nasal 12,66%².

Sampai saat ini, rekonstruksi defek pada tulang masih menjadi tantangan bagi para ahli bedah mulut, karena proses penyembuhannya seringkali mengalami gangguan atau bahkan kegagalan^{3,4}. 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 defek⁵. *Bone graft* harus memiliki tiga fungsi dasar antara lain osteogenesis, osteoinduksi dan osteokonduksi⁶. *Bone graft* harus bersifat biokompatibel, yaitu dapat diterima oleh tubuh, memiliki sifat mekanik yang baik, dan mudah dimanipulasi^{4,7}. Secara garis besar ada 4 macam *bone graft* antara lain *autograft*, *xenograft*, *allograft*, dan material sintetis *alloplast* atau *alloimplant*⁶.

Penggunaan *autografts* masih menjadi pilihan utama untuk merestorasi defek tulang. *Autograft* adalah *bone graft* yang berasal dari *host* itu sendiri⁵. *Autograft* dianggap membawa sel-sel mesenkim yang akan berdiferensiasi menjadi sel osteogenik. Teknik ini memiliki kerugian seperti prosedur operasi tambahan yang menyebabkan trauma, morbiditas serta keterbatasan jumlah

material tulang yang tersedia. *Allograft* adalah *bone graft* yang berasal dari donor yang spesiesnya sama⁶. *Xenograft* yaitu *bone graft* yang berasal dari donor yang berbeda spesies⁸. Kekurangan dari kedua material ini yaitu rendahnya vaskularisasi, lemahnya sel, tingginya tingkat resorpsi, reaksi imunologi ditambah dengan resiko kontaminasi serta biaya yang tinggi⁸.

Tingginya tingkat kebutuhan *bone graft* menyebabkan para peneliti dan ahli bedah terus mengembangkan biomaterial sebagai alternatif pilihan dalam merestorasi jaringan tulang yang rusak. Material ini disebut dengan *alloplast* atau *alloimplant*. Material yang akan digunakan sebagai bahan rehabilitasi jaringan harus memiliki karakteristik sama dengan tulang alami. Material tersebut dapat berasal dari bahan sintetik non-logam yang bisa didapatkan dari bahan keramik (kalium fosfat), komposit dan polimer⁴.

Salah satu bahan biokeramik yang sering digunakan dalam aplikasi biomedis sebagai bahan terapi substitusi tulang atau *bone graft* adalah hidroksiapatit sintetik $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Susunan kristal hidroksiapatit memiliki gambaran identik dengan hidroksiapatit pada tulang. Material ini bersifat biokompatibel, osteokonduktif, serta dapat menyatu dengan tulang sehingga dapat meningkatkan proses regenerasi tulang¹⁰.

Tulang adalah jaringan ikat yang termineralisasi, komposisinya terdiri dari matrik organik dan matrik inorganik (Gambar 1). Matrik organik tulang sebesar 33% terdiri dari kolagen Tipe I sebesar 28% dan protein non kolagen sebesar 5% seperti *bone cialloprotein*, *osteocalcin*, *osteonectin*, *osteopontin* dan *proteoglicans*; terdapat juga *growth factor* dan protein serum. Matrik inorganik tulang sebesar 67% tersusun dari hidroksiapatit $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$ ¹¹.

Material tulang mengandung kalsium fosfat (CaP). CaP adalah unsur penyusun struktur kristal hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Kristal ini berbentuk seperti *plate* dengan ukuran panjang 15–200 nm and lebar 10–80 nm dengan ketebalan antara 2–7 nm^{12,14}. Kristal apatit ini tertanam di dalam komponen matrik organik serabut kolagen, dengan membentuk lapisan lamelar berbentuk melingkar menyelimuti osteon pada tulang korteks dan strukturnya berbentuk anyaman pada trabekula tulang kancellus¹³.

Hidroksiapatit

Hidroksiapatit dengan formula kimia $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ adalah satu keramik yang biokompatibel, karena secara kimia dan fisika kandungan mineralnya sama tulang manusia dan gigi. Hidroksiapatit adalah keramik bioaktif yang sudah luas penggunaannya pada reparasi tulang seperti pelapisan logam prostese untuk meningkatkan sifat biologi dan mekanik. Ada dua sumber utama serbuk HA yaitu dari material sintetik secara kimia dan dari sumber biologi alami seperti cangkang sotong, koral, cangkang telur, gypsum alami, kalsit alami dan tulang sapi. Hidroksiapatit mempunyai sifat biokompatibel, bioaktif, dan osteokonduktif. Secara termodinamik pH, temperatur dan komposisi fisiologi fluida pada hidroksiapatit sangat stabil. Hidroksiapatit sudah banyak digunakan pada bidang kedokteran termasuk sebagai penghantaran obat (*drug delivery*)¹⁵.

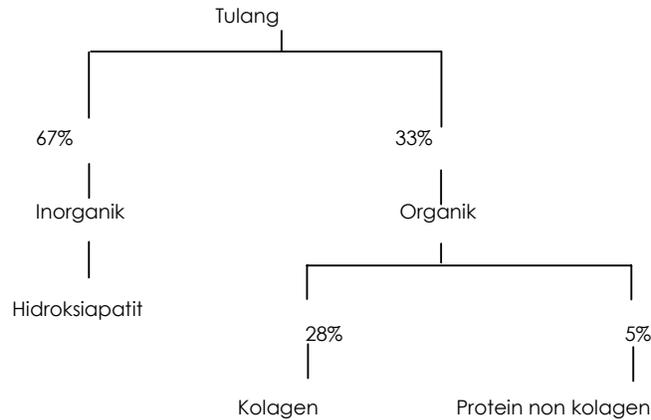
Adanya kesamaan struktur kimia dengan tulang mineral pada jaringan manusia, maka hidroksiapatit sintetik menunjukkan daya afinitasnya (daya tarik) sangat kuat pada tempat jaringan keras. Pembentukan ikatan kimia dengan tempat jaringan yang bagus memberikan keuntungan yang besar pada hidroksiapatit dalam aplikasi klinik sebagai material pengganti tulang, seperti *allograft* atau sebagai pelapis implant logam. Hidroksiapatit memiliki struktur heksagonal dengan $P63/m$ dan dimensi selnya $a = b = 9,42 \text{ \AA}$ dan $c = 6,88 \text{ \AA}$. HA secara stokiometri Ca/P rasionya 1,67 dan secara kimia sama dengan mineral tulang manusia. Hidroksiapatit sintetik memiliki sifat mekanik yang sangat rendah dibanding dengan tulang. Salah satu cara untuk memperbaiki sifat mekanik HA adalah dengan cara pelapisan dengan logam, komposit dengan polimer, dan komposit dengan keramik^{16,17}.

Hidroksiapatit dalam proses penyembuhan tulang

Bone graft adalah material yang berfungsi untuk membantu rekonstruksi, menstabilkan struktur dan ikatan pada tulang serta menstimulasi proses osteogenesis serta penyembuhan defek tulang yang besar. Hidroksiapatit memiliki kemampuan osteokonduksi, dan osteoinduksi sehingga dapat menstimulasi osteogenesis. Pengertian osteokonduksi, adalah dalam fungsinya sebagai perancah (*scaffold*) *bone graft* mampu menjadi media bagi sel-sel punca dan osteoblas untuk melekat, hidup dan berkembang dengan baik di dalam defek tulang¹⁸. *Scaffold* juga membantu pembentukan pembuluh darah dalam pembentukan tulang baru. *Graft* osteokonduktif dapat merangsang pertumbuhan tulang dan menyebabkan aposisi tulang dari tulang yang telah ada. Sifat osteokonduksi suatu material dipengaruhi oleh bentuk dan strukturnya, antara lain derajat porositas, ukuran porus, hubungan antar porus, dan kekasaran permukaan¹⁹.

Hidroksiapatit bersifat osteokonduksi, yaitu mampu menginduksi dan menstimulasi sel-sel punca dan osteoblas untuk berproliferasi dan diferensiasi dalam pembentukan tulang baru atau proses regenerasi tulang. Proses osteoinduksi berfungsi untuk menstimulasi osteogenesis, artinya *bone graft* aktif menstimulasi dan menginduksi sel-sel punca dan osteoblas dari jaringan sekitar untuk berproliferasi dan diferensiasi dalam pembentukan tulang baru. Beberapa *growth factor* berperan dalam proses diferensiasi dan proliferasi osteoblas antara lain *bone morphogenic proteins (BMPs)*, *platelet-derived growth factors*, *insulin-like growth factors (I dan II)*, *fibroblast growth factors (acidic dan basic)*, *epidermal growth factor*, *TGF- β ($\beta 1$ dan $\beta 2$)* dan *retinoic acid*¹⁹.

Proses pembentukan tulang baru diawali oleh fase inflamasi, pada fase ini terjadi pembentukan jendolan darah²². Fase inflamasi terjadi antara minggu pertama sampai minggu ke-2. Pada tingkat seluler, sel-sel inflamasi (neutrofil, makrofag dan fagosit) dan fibroblas akan menginfiltrasi daerah luka yang distimulasi oleh prostaglandin. Sel-sel inflamasi bersama dengan osteoklas berfungsi untuk membersihkan jaringan nekrotik, serta untuk mempersiapkan fase reparasi. Infiltrasi sel-sel ini menimbulkan jaringan granulasi, meningkatkan pertumbuhan vaskuler serta migrasi sel-sel mesenkimal agar area yang mengalami fraktur mendapat suplai oksigen dan nutrisi dengan baik^{20,5}.

Gambar 1. Komposisi kimia tulang¹¹.

Selanjutnya terjadi fase reparasi, *bone graft* akan merangsang pertumbuhan dengan cara menginduksi dan menjadi media bagi sel-sel punca dan osteoblas untuk melekat, hidup dan berkembang dengan baik di dalam defek tulang¹⁸. Kemudian luka akan distabilisasi oleh kartilago (*soft callus*) yang nantinya akan menjadi tulang (*hard callus*). Fase ini terjadi dalam hitungan beberapa bulan. Karakteristik fase reparatif yaitu terjadinya diferensiasi dari sel mesenkim *pluripotensial*. *Chondroblast* dan fibroblas juga akan menginfeksi daerah hematoma fraktur dan kemudian membawa matriks pada daerah luka. Kemudian pada minggu ke-4 hingga minggu ke-6 terbentuk *soft callus*, yang tersusun oleh jaringan fibrous dan kartilago¹⁸. Dalam penelitian yang sudah ada, hidroksiapatit ternyata mampu menciptakan suasana yang cocok serta menjadi media perlekatan sel-sel punca di dalam defek tulang sehingga dapat berdiferensiasi menjadi osteoblas yang matur sehingga proses osteogenesis dapat dihasilkan oleh hidroksiapatit sebagai perancah (*scaffold*) dalam proses regenerasi tulang¹⁹.

Osteoblas ini akan membantu proses mineralisasi *soft callus* dengan cara mensekresi matriks (kolagen tipe I) yang nantinya akan menjadi *hard callus* atau *woven bone*. Tulang pada fase ini masih imatur, masih lemah terhadap kekuatan putar dan kekuatan tekan. Fase reparasi ini menentukan kecepatan proses penyembuhan jaringan tulang^{20,5}.

Proses penyembuhan tulang berakhir ketika tercapai fase remodeling tulang. Fase ini berlangsung beberapa bulan sampai tahun dan berfungsi untuk memperbaiki bentuk, struktur, serta sifat-sifat mekanis tulang^{5,21,22}. Pada fase ini, aktifitas osteoblas dan osteoklas merubah tulang imatur menjadi matur, dan *woven bone* yang susunannya tidak beraturan menjadi lebih beraturan, dengan membentuk *lamella* yang

lebih terorganisir serta menjadikan daerah fraktur lebih stabil. Osteoblas sebagai sel sekretori yang aktif secara metabolik, menghasilkan sejumlah *bone morphogenetic protein* (BMP) *superfamily*, antara lain BMP-2, BMP-7, dan perubahan faktor β , dengan tambahan *Insulin-Like Growth Factor*, (IGF-I dan IGF-II), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Fibroblastic Growth Factors* (FGF), TGF- β , interleukin I dan PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) dan osteoid yang sebagian terdiri dari kolagen tipe-I untuk proses mineralisasi matriks tulang dengan cara mensekresi osteosit dan matriks tulang. Terjadi pembentukan *medullary canal*, dan pembentukan permukaan tulang baru dengan proses resorpsi dari bentuk cembung menjadi bentuk yang lebih lurus, sehingga pembentukan tulang yang baru menjadi lebih baik dan lebih stabil¹⁸.

Kesimpulan

1. Hidroksiapatit 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.
2. Hidroksiapatit merupakan salah satu material memiliki sifat osseointegrasi, osteokonduksi, osteoinduksi, dan osteogenesis, dan dapat digunakan sebagai *bone graft*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Greenberg A. M., dan Prein J., 2002, *Craniomaxillofacial Reconstructive and Corrective Bone Surgery, Principles of Internal Fixation Using the AO/ASIF Technique*, Springer-Verlag New York, Inc.
2. Reksoprawiro S., 2006, *Bedah Kepala Leher XI, Penggunaan Miniplate pada*

- Penatalaksanaan Fraktur Maxilofacial, *Farmacia*, Vol.7 No.1, Surabaya, p : 56.
3. Zhao, J., Zhiyuan, Z., Shaoyi, W., Xiaojuan, S., Xiuli, Z., Chen, J., Kaplan, D., dan Jiang, X., 2009, Apatite-Coated Silk Fibroin Scaffolds To Healing Mandibular Border Defects In Canines, *Bone* 45, Elsevier, p : 517-527.
 4. Rimondini, L., Nicolò, N-A., Milena, F., Gaetano G., Matilde, T., dan Giardino, R., 2004, 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.
 5. 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., 2008, Tissue Engineering of The Bone, *Tissue Engineering*, Blitterswijk, C (eds), Elsevier, San Diego, p : 560.
 6. Ohtsuki M., 2009, Bone-grafting Materials Their Uses Advantages and Disadvantages, *The Journal of the American Dental Association*, Vol. 133.
 7. Wataha, J.C., 2001, Principles of Biocompatibility for Dental Practitioners, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 86 (2), p : 203-209.
 8. Nandi, S. R., Mukherjee, P., Kundu, B., De D.K., dan Basu, D., 2010, Orthopaedic Applications of Bone Graft & Graft Substitutes: a Review, *Indian J Med Res* 132, Kolkata, p : 15-30.
 9. Sedyono, J., dan Tontowi, A.E., Proses Sintesis Dan Karakterisasi Ffir Hidroksiapatit Dari Gypsum Alam Kulon Progo, *Media Mesin*, Vol. 9, No. 1, p : 6 – 12.
 10. Bronzino, J. D., 2006, Tissue Engineering and Artificial Organs, 3rd edition, CRC Press.
 11. Nanci A., 2005, *Oral Histology Development Structure And Function*, 6th edition, Mosby, Elsevier, New Delhi, p : 111-144
 12. Fratzl Z-N., Valenta A., Roschger P., Nader A., Gelb B.D., Fratzl P., dan Klaushofer K., 2004, Clinical Case Seminar Decreased Bone Turnover and Deterioration of Bone Structure in Two Cases of Pycnodysostosis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89, p : 1538-1547.
 13. Smith, L.A., Chen, V.J., dan Peter, X., 2006, Bone Regeneration on computer-designed nano-fibrous scaffolds, *Biomaterials*, Elsevier, Michigan.
 14. Hsu F-Y., Tsai S-W., Lan C-W., dan Wang Y-J., 2005, An in vivo study of biomaterial consisting of Hydroxyapatite and reconstituted collagen, *Journal of material science : material in medicine* 16, Taiwan, p : 341-345.
 15. Peroos, S., Zhimei D., dan de Leeuw, N.H., 2006, A Computer Modelling Study Of The Uptake, Structure And Distribution Of Carbonate Defects In Hydroxy-Apatite, *Biomaterials*, 27, p : 2150-2161.
 16. Swain, S. K., 2009, *Composite Hydroxyapatite Polymeric Scaffolds*, Master thesis, University of Helsinki.
 17. Herliansyah, M. K., 2009, Development and Fabrication of Bovine Hydroxyapatite Bone Graft for Biomedical Application, *thesis*, University of Malaya, Malaysia.
 18. Lieberman J.R., dan Friedlaender G.E., 2005, Bone Regeneration and Repair: Biology and Clinical Applications, 1st edition, Humana Press, Totowa : New Jersey, p : 241-261
 19. Cyper, J.T., dan Grossman, P. J., 1996, Biological Principles of Bone Graft Healing, *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, Pittsburg, 35 (5), 413-417.
 20. Buckwalter, J. A., Einhorn, T.A., dan Simon S.R., 1992, Form and Function of Bone, *Orthopaedic Basic Science Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System*, 2nd Edition, New York, p : 323-397.
 21. Kalfas I.H., 2001., *Principles of Bone Healing*, Neurosurg Focus, 10 (4), Article 1-2.
 22. Mickiewick, R.A., 2001, Polymer Calcium Phosphate Composites for Use as an Injectable Bone Substitute, *Tesis*, Massachusetts Institute of Technology, Massachusetts, p : 6.