

STIMULASI OSTEOBLAS OLEH HIDROKSIAPATIT SEBAGAI MATERIAL *BONE GRAFT* PADA PROSES PENYEMBUHAN TULANG

Hengky Bowo Ardhiyanto
Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

ABSTRACT

Bone has natural repair mechanism, but there are some critical sized defects which will not allow the tissues to regenerate themselves. The clinical success of bone graft is dependent on the formation of an intimate contact between the material surface and mineralized tissue. Osteoblast attachment, proliferation and differentiation must be optimized in order for the mineralization, necessary for this intimate contact to occur. One of the bioceramics are frequently used in biomedical applications as a bone graft is a hydroxyapatite. Hydroxyapatite is a popular bone substitute material. The composition of hydroxyapatite crystals have an overview identical to hydroxyapatite in bone. This material is biocompatible, osteoinductive and osteoconductive, thus hydroxyapatite can be a medium for osteoblast to growth and improve the bone healing process.

Keywords : Hydroxyapatite, bone healing, osteoblast.

Korespondensi (Correspondence): Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember Jl. Kalimantan 37 Jember Email : hengky_ardhiyanto@yahoo.com

Kerusakan tulang pada daerah maksilofasial yang disebabkan oleh trauma, neoplasma, infeksi maupun kelainan kongenital masih sering dijumpai.¹ Kasus-kasus tersebut seringkali menimbulkan defek pada tulang. Sampai saat ini rekonstruksi defek pada tulang masih menjadi masalah, karena proses penyembuhannya seringkali mengalami gangguan atau bahkan kegagalan.^{2,3} Penggunaan autologous bone grafts masih menjadi pilihan utama untuk merestorasi defek tulang. Teknik ini memiliki kerugian seperti prosedur operasi tambahan yang menyebabkan trauma, morbiditas serta keterbatasan graft tulang yang tersedia. Penggunaan autograft yang memiliki banyak kerugian membuat biomaterial menjadi alternatif pilihan dalam merestorasi jaringan tulang yang rusak.⁴

Tingginya tingkat kebutuhan *bone graft* menyebabkan para peneliti dan ahli bedah terus mengembangkan material sintesis *allograft* atau *alloimplant* sebagai alternatif *bone graft*. Material tersebut berasal dari bahan sintetik non-logam yang bisa didapatkan dari bahan keramik (kalium fosfat), komposit dan polimer.³

Biokeramik kalsium fosfat merupakan *bone graft* yang digunakan untuk merekonstruksi jaringan keras yang mengalami kerusakan. Biokeramik kalsium fosfat terdiri dari hidroksiapatit (HA; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), beta trikalsium fosfat (β -TCP; $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), alfa trikalsium fosfat (α -TCP; $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), bipasik kalsium fosfat (BCP), monokalsium fosfat monohidrat (MCPM).⁵

Tingkat keberhasilan proses penyembuhan tulang ditandai dengan terbentuknya matriks tulang baru yang disekresi oleh osteoblas yang kemudian akan terosifikasi. Osteoblas merupakan sel pembentuk tulang yang bertanggung jawab terhadap proses mineralisasi matriks tulang

dengan cara mensekresi kolagen tipe I dan melepaskan kalsium, magnesium, dan ion fosfat.⁶

TINJAUAN PUSTAKA

a. Hidroksiapatit

Hidroksiapatit (HA) ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) adalah salah satu keramik yang memiliki sifat biokompatibilitas yang bagus, karena secara kimia dan fisika kandungan mineralnya sama dengan tulang dan gigi pada manusia. HA adalah keramik bioaktif yang sudah luas penggunaannya dalam aplikasi medis, yang salah satunya digunakan sebagai material pengganti tulang (*bone graft*). Ada dua sumber utama serbuk HA yaitu material sintetik secara kimia dan sumber biologi alami seperti cangkang sotong, koral, cangkang telur, gipsam alami, kalsit alami dan tulang sapi.⁵

Kristal HA sintetik mempunyai ukuran yang sama dengan kristal HA tulang, yaitu berkisar 20 – 50 nm.⁷ HA 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 HA memiliki ratio 1,67 dan secara kimia sama dengan mineral tulang manusia.^{5,8} Adanya kesamaan struktur kimia dengan mineral jaringan tulang manusia, maka HA sintetik menunjukkan daya afinitasnya dengan baik yaitu dapat berikatan secara kimiawi dengan tulang.⁷

HA merupakan salah satu material yang diklasifikasikan sebagai material bioaktif dan memiliki sifat osseointegrasi, osteokonduksi, osteoinduksi, dan osteogenesis, ketika digunakan sebagai *bone graft* dan memenuhi kriteria sebagai material *bone graft* yang ideal.⁹

b. Osteoblas

Osteoblas merupakan sel pembentuk tulang yang bertanggung jawab

terhadap proses mineralisasi matriks tulang dengan cara mensekresi kolagen tipe I dan melepaskan kalsium, magnesium, dan ion fosfat.⁶ Osteoblas berbentuk polihedral, berukuran 20 hingga 30 μm , dan memiliki sitoplasma basofil.^{10,11} Sel ini berasal dari sel osteoprogenitor dari jaringan mesenkim yang berasal dari sumsum tulang yang diferensiasinya dipengaruhi oleh *parathyroid hormone (PTH)*, dengan memproduksi *osteocalcin*, *bone sialoprotein* dan *extracellular matrix proteins* spesifik untuk tulang.¹²

Sel osteoprogenitor juga distimulasi oleh *bone morphogenetic protein (BMP)*, yaitu non kolagenus glikoprotein yang berada di dalam tulang dan juga oleh beberapa mediator kimiawi berupa sitokin yaitu *platelet derived growth factor (PDGF)*, *transforming growth factor- β (TGF- β)*, zat morfogenik dan zat-zat *eicosanoid* seperti prostaglandin (*PGE2*).¹³ Pada proses pembentukan tulang sebagian osteoblas akan berubah menjadi osteosit dan sebagian yang lainnya akan berada di permukaan *periosteal* atau *endosteal* tulang (*lining cell*) dengan karakteristik berbentuk pipih dan beberapa sel osteoblas berbentuk persegi panjang.¹²

DISKUSI

HA memiliki sifat osteokonduktif, yaitu mampu merangsang sel-sel mesenkim untuk berproliferasi dan berdiferensiasi pada proses regenerasi tulang. Dalam fase hidup embrional maupun fetal, sel-sel osteoprogenitor merupakan prekursor aktif untuk osteoblas. Namun ketika dewasa, sel ini berada dalam keadaan istirahat dan memerlukan stimulasi agar berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi osteoblas.¹⁴ HA berpori yang *interconnected* akan membentuk ikatan antara tulang yang sangat kuat dan mempercepat proses vaskularisasi.¹⁵ Dimensi dan bentuk pori merupakan faktor penting terjadinya proses osteointegrasi. HA *interconnected* antar pori dengan permukaan kasar akan memudahkan penetrasi sel osteoblast dan menjadi media yang baik bagi sel osteoblas untuk menempel.⁵

Proses penempelan sel osteoblas ke permukaan matriks *bone graft* berlangsung secara perlahan-lahan (biasanya dalam hitungan jam) kemudian sel akan menyebar ke permukaan matriks *bone graft*. Proses penempelan sel osteoblas ke seluruh permukaan material *bone graft* tergantung dari kompatibilitas permukaan material *bone graft*, dan ekspresi dari komponen biologis adhesif, yang meliputi sekresi ECM (*extra cellular matrix*) serta hasil penempelan sel dengan permukaan material. Proses ini, dimediasi oleh formasi fokus adhesi dan pembentukan plak yang tersusun dari integrin transmembran yang menghubungkan antara sitoskeleton dengan ECM hasil sekresi antara material dengan sel.¹⁷ Fase adhesi ini melibatkan protein ECM, protein membran sel

dan protein sitoskeleton yang kemudian akan berinteraksi bersama untuk menginduksi sinyal transduksi dan mempromosikan faktor transkripsi serta mengatur ekspresi gen.¹⁸ Sel-sel osteoprogenitor dengan mudah akan menempati media yang cocok dan analog dengan kondisi tulang yang sebenarnya untuk bisa berproliferasi dan berdiferensiasi untuk menstimulasi proses osteogenesis.¹⁶

Osteoblas akan mengalami proses pematangan yang dimulai pada fase reparatif yang kemudian akan melakukan pembentukan matriks dan akhirnya mengalami proses mineralisasi. Osteoblas berkumpul pada dasar kavitas resepsi dan membentuk osteoid yang mulai untuk mineralisasi dengan rasio $\sim 1\mu\text{m}/\text{hari}$. Osteoblas akan mendeposisi tulang yang baru serta pembuluh darah akan menyertai osteoblast tersebut. Matriks tulang yang baru terbentuk tersebut menyelimuti osteosit dan pembuluh darah membentuk sistem haversi. Osteoblas akan terus membentuk dan melakukan mineralisasi osteoid hingga kavitas terisi. 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 *aminopeptidase* 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.^{13,19}

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* 2009; 45, Elsevier,.
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 :
Istituto Ortopedico Giardino, 2004.
4. Pioletti DP, Montjovent MO, Zambelli PY, Applegate L. Bone tissue engineering using foetal cell therapy, *Swiss Med Wkly*, 2006.
 5. Herliansyah, M. K., Development and Fabrication of Bovine Hydroxyapatite Bone Graft for Biomedical Application, Thesis, University of Malaya, Malaysia. 2009.
 6. Kalfas I.H., Principles of Bone Healing, *Neurosurg Focus* 2001, 10 (4), Article 1-2.
 7. 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; 37.
 8. Swain, S. K., Composite Hydroxyapatite Polymeric Scaffolds, , Thesis, University of Helsinki, 2009.
 9. Tin-Oo, M.M., Gopalakrishnan, V., Samsudin, A.R., Al-Salih, K.A., dan Shamsuria, O., Antibacterial Property of Locally Produced Hydroxyapatite, *Archives of Orofacial Sciences*, 2007.
 10. Bandyopadhyay, S-G., Bone as a Collagen-hydroxyapatite Composite and its Repair, *Trends Biomater, Artif. Organs* 2008; 22(2).
 11. Fernandez, I., Gil, T.H., Gracia, M.A.A., Pingarron, M. C., dan Jerez, L.B., Physiological Bases of Bone Regeneration II, Histology and Physiology of Bone Tissue, *Med Patol Oral Cir Buccal*, 11, 2006.
 12. Buckwalter, J. A., Einhorn, T.A., dan Simon S.R., Form and Function of Bone, *Orthopaedic Basic Science Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System*, 2nd Edition, New York, 1992.
 13. Lukman K., Penyembuhan Patah Tulang ditinjau dari sudut ilmu biologi molekuler, Buletin IKABI cabang Jawa Barat, Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, Bandung, 1997.
 14. Telser A.G., Young J.K., dan Baldwin K.M., *Integrated Histology*, Elsevier's, Mosby, Philadelphia, 2007.
 15. Peon, E., Fuentes, G., Delgado, J. A., Morejon, L., Almirall, A., and Garcia, R., Preparation And Characterization Of Porous Blocks Of Synthetic Hydroxyapatite, *Latin American Applied Research*, 2004.
 16. Abdurahim, T. dan Sopyan, I., Recent Progress on the Development of Porous Bioactive Calcium Phosphate for Biomedical Applications, *Recent Patents on Biomedical Engineering* , 2008.
 17. Liu, X., Lim, J.Y., Donahue, H.J., Dhurjati, R., Mastro, A.M., Vogler, E.A. Influence of Substratum Surface Chemistry/Energy and Topography on the Human Fetal Osteoblastic Cell Line hFOB 1.19: Phenotypic and Genotypic Responses Observed In Vitro. *Biomaterials*, 2007.
 18. Anselme, K. Osteoblast Adhesion on Biomaterials. *Biomaterials*, 2000.
 19. Saphiro F., Bone Development and it's 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* 2008; 15.