

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Biologi Dasar Tulang

Tulang merupakan bentuk spesial dari jaringan ikat yang membentuk sebagian besar kerangka vertebrata yang lebih tinggi.^{10,11} Tulang merupakan jaringan hidup yang kompleks dimana matriks ekstraselular termineralisasi, yang ditandai dengan kekakuan dan kekuatan pada rangka selama memelihara derajat keelastisitasannya.^{11,16} Jaringan tulang terdiri atas: sel-sel dan matriks organik yang termineralisasi. Matriks organik pada tulang diperkuat oleh deposit dari garam kalsium. Matriks organik pada tulang, yaitu terdiri dari 95% kolagen tipe I dan 5% sisanya disusun oleh proteoglikan dan sejumlah protein nonkolagen.^{10,11,16} Adapun garam-garam anorganik yang terdapat di tulang, yaitu: kalsium fosfat (\pm 85%), kalsium karbonat (\pm 10%), dan sejumlah kecil kalsium fluoride dan magnesium fluoride.¹⁰

2.1.1 Sel Tulang

Tulang disusun oleh 4 jenis sel tulang, yaitu:^{10,11,12,13,14}

2.1.1.1 Sel osteoprogenitor

Sel osteoprogenitor merupakan sel yang belum berdiferensiasi, berasal dari jaringan ikat mesenkim.¹² Sel ini memiliki daya mitotik dan kemampuan untuk berkembang menjadi dewasa. Sel ini biasanya ditemukan pada permukaan tulang di lapisan dalam periosteum, pada endosteum, dan dalam saluran vaskular dari tulang kompak.^{10,12} Ada 2 jenis sel osteoprogenitor, yaitu:¹⁰

- 1) Preosteoblas \rightarrow memiliki sedikit retikulum endoplasma dan akan menghasilkan osteoblas.
- 2) Preosteoklas \rightarrow mengandung lebih banyak mitokondria dan ribosom bebas dan menghasilkan osteoklas.

2.1.1.2 Osteoblas

Osteoblas adalah sel mononukleat yang berasal dari sel mesenkim yang mensintesis protein matriks tulang kolagenous dan nonkolagenous.^{3,14} Osteoblas berfungsi untuk mensintesis komponen organik dari matriks tulang (kolagen tipe I, proteoglikan, dan glikoprotein), mengendapkan unsur organik matriks tulang baru yang disebut osteoid. Osteoid adalah matriks tulang yang belum terkalsifikasi, serta belum mengandung mineral, namun tidak lama setelah deposisi osteoid akan segera mengalami mineralisasi dan menjadi tulang.^{12,13} Osteoblas mengandung enzim fosfatase alkali, yang digunakan dalam percobaan sebagai penanda sitokimia untuk membedakan preosteoblas dengan fibroblas. Secara fungsional, enzim ini dapat memecah ikatan fosfat secara organik. Fosfat yang dibebaskan akan berkontribusi terhadap inisiasi dan pertumbuhan progresif dari kristal mineral tulang.^{10,14}

Osteoblas sebagai sel sekretori yang aktif secara metabolik, menghasilkan sejumlah *bone morphogenetic protein (BMP) superfamily*, yaitu BMP-2, BMP-7, dan perubahan pertumbuhan faktor β , dengan tambahan *insulin-like growth factors (IGF-I dan IGF-II)*, *platelet-derived growth factors (PDGF)*, *fibroblastic growth factors (FGF)*, TGF- β , Interleukin I dan PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) dan osteoid yang sebagian besar terdiri dari kolagen tipe I.^{3,14} Ekspresi produk-produk osteoblas ini terjadi selama embriogenesis tulang, perawatan (*remodeling*) dan perbaikan. Sebagai contoh, selama *remodeling*, osteoid terbentuk sekitar 2-3 μm per hari; pada ketebalan sekitar 20 μm (setelah periode maturasi yang memakan waktu sekitar 10 hari), dibawah perlindungan dari osteoblas, osteoid termineralisasi 1-2 μm per hari. Jangka waktu hidup osteoblas manusia sekitar 1-10 minggu, dimana pada waktunya sel-sel ini akan menghilang (contohnya dengan mekanisme apoptosis), beberapa akan menjadi sel tepi dan sekitar 15% menjadi osteosit.³

2.1.1.3 Osteosit (sel tulang utama)

Osteosit merupakan sel tulang yang sebenarnya membentuk komponen selular utama pada tulang yang dewasa. Osteosit ini berasal dari osteoblas. Selama pembentukan tulang, osteosit terkurung didalam matriks tulang baru dan berada didalam lakuna, tetapi aktif secara metabolik.^{3,10,12,13,17} Adapun peran dari osteosit.^{3,16}

- 1) Homeostasis kalsium pada cairan tubuh
- 2) *Sense mechanical loading* dan menghantarkan informasi ke sel lain didalam tulang.
- 3) Mempertahankan matriks tulang dan viabilitas tulang.

Vitalitas tulang dipastikan melalui sebuah jaringan dari proses sitoplasmik osteositik yang melewati kanalikuli (jaringan dari saluran interkoneksi yang melalui tulang). Sistem ini memungkinkan osteosit untuk berinteraksi melalui *gap junction* dan membiarkan transmisi sinyal ke osteoblas dan dari osteoblas ke osteosit. Interaksi utama adalah diantara osteoblas dengan osteosit, dan terkadang dengan osteoklas.^{3,16}

Matinya osteosit ini akan diikuti dengan resorpsi dari matriks tulang.¹³ Jangka waktu hidup osteosit manusia adalah beberapa tahun hingga beberapa dekade.³

2.1.1.4 Osteoklas

Osteoklas merupakan sel *multinuclear* besar berdiameter 100 μ m dengan 10-12 nukleus yang terdapat disepanjang permukaan tulang tempat terjadinya resorpsi, *remodeling*, dan perbaikan tulang.^{3,10,12,17} Osteoklas berasal dari precursor makrofag-granulotik yang terdapat di dalam sumsum tulang yang masuk ke dalam peredaran darah sebagai monosit.^{3,10,16} Fungsi utamanya adalah meresorpsi tulang selama *remodeling*.^{3,5,8,9,10} Osteoklas sering terdapat didalam sebuah lekuk dangkal pada tulang yang teresorpsi atau terkikis secara enzimatik yang disebut lacuna howship.^{12,13} Secara morfologis, sel raksasa multinukleat harus melekat pada tulang dan menunjukkan batas berkerut untuk disebut sebagai osteoklas. Daerah ini merupakan tempat perlekatan osteoklas pada matriks tulang dan membentuk suatu

Universitas Indonesia

lingkungan mikro untuk proses resorpsi tulang. Zona perlekatan antara batas berkerut dan tulang, mengisolasi permukaan lingkungan mikro, menyediakan enzim tambahan, seperti karbonik anhidrase untuk menurunkan pH, lalu membangun solubilitas dari matriks inorganik dari kalsium dan fosfatase dan memaparkan matriks organik pada enzim proteolitik ini.

Batas yang berkerut ini membangun wilayah resorptif dari osteoklas dimana terjadi penghancuran enzimatik pada permukaan tulang. Osteoklas menghasilkan asam, kolagenase, dan enzim proteolitik lain yang menyerang matriks tulang dan membebaskan substansi dasar yang mengapur dan secara aktif terlibat dalam pembersihan debris yang terjadi selama resorpsi tulang.^{3,13}

2.2 Proses *Remodeling* Tulang

Tulang rahang dapat mengalami kerusakan yang terjadi karena kerusakan disekitar akar gigi (kerusakan jaringan periodonsium), kerusakan yang terjadi setelah ekstraksi gigi, pengurangan jumlah kuantitas tulang rahang yang disebabkan karena trauma atau gigi yang hilang dalam jangka waktu lama, kerusakan disekitar implant, kerusakan tulang yang dihasilkan dari kista atau operasi tumor.¹⁸

Setelah terjadi kerusakan tulang, maka tulang dengan sendirinya akan melakukan proses osteointegrasi menstimulasi formasi tulang baru melalui *modeling* dan *remodeling*.¹⁹ *Modeling* adalah proses awal yang meliputi perubahan awal pembentukan tulang dan *remodeling* adalah suatu proses dimana terjadi pembuangan tulang yang telah tua (resorpsi) dan penggantian dengan tulang yang baru dibentuk.^{12,20} Proses osteointegrasi menstimulasi formasi tulang baru yang terjadi secara natural dan selama penyembuhan pada defek *osteotomy*.¹⁹

Tulang secara konstan mengalami *remodeling* dimana merupakan proses kompleks yang mengikutsertakan resorpsi tulang pada beberapa permukaan, lalu diikuti oleh fase pembentukan tulang. Urutan dari *remodeling* tulang pada keadaan

Universitas Indonesia

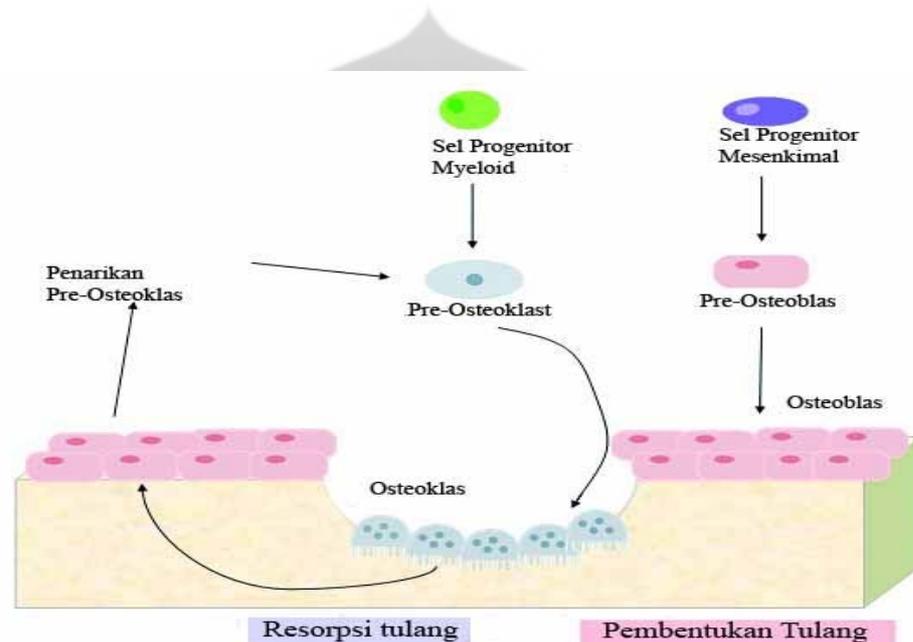
normal selalu sama, yaitu: resorpsi tulang oleh osteoklas, fase reversal, lalu diikuti pembentukan tulang oleh osteoblas untuk memperbaiki defek.

Selama resorpsi tulang, osteoklas melepaskan faktor local dari tulang, dimana memiliki dua efek: menghambat fungsi osteoklas dan stimulasi aktivitas osteoblas. Lebih lanjut lagi, osteoklas memproduksi dan melepaskan faktor yang memiliki efek pengaturan yang negatif pada aktivitasnya dan mendorong fungsi osteoklas. Akhirnya saat osteoklas menyelesaikan siklus resorptif, mereka akan mensekresikan protein yang nantinya akan menjadi substrat untuk perlekatan osteoblas. Resorpsi tulang mengikutsertakan beberapa tahap yang langsung mengarah pada pembuangan baik mineral dan konstituen organik dari matriks tulang oleh osteoklas, dibantu oleh osteoblas. Tahap pertama adalah pengerahan dan penyebaran progenitor osteoklast ke tulang. Sel-sel progenitor ditarik dari jaringan haemopoietik seperti sumsum tulang dan jaringan *splenic* ke tulang melalui aliran darah sirkulasi. Mereka akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi osteoklas melalui mekanisme yang menyertakan interaksi sel terhadap sel dengan sel stromal osteoblas. Tahap selanjutnya melibatkan persiapan permukaan tulang dengan pembuangan lapisan osteoid yang tidak termineralisasi oleh osteoblas, yang memproduksi beragam enzim proteolitik, dalam beberapa matriks metalloproteinase, kolagenase dan gelatinase.

Setelah osteoklas meresorpsi maksimum, maka akan terjadi transisi dari aktivitas osteoklastik menjadi aktivitas osteoblastik. Peristiwa transisi ini dikenal dengan fase reversal, yang terjadi selama ~9 hari. Pembentukan tulang muncul dari kompleks peristiwa yang melibatkan proliferasi sel mesenkim primitif, diferensiasi menjadi sel prekursor osteoblas (osteoprogenitor, pre-osteoblas), pematangan osteoblas, pembentukan matriks dan akhirnya mineralisasi. Osteoblas berkumpul pada dasar kavitas resorpsi dan membentuk osteoid yang mulai untuk mineralisasi setelah 13 hari pada rasio awal ~1 μ m/hari. Osteoblas terus membentuk dan melakukan mineralisasi osteoid hingga kavitas terisi. Waktu kavitas terisi hingga permukaan adalah 124-168 hari pada individu normal.^{20,21}

Seperti yang telah dijelaskan diatas, penyembuhan jaringan tulang terdiri dari regenerasi dan perbaikan. Namun perbaikannya tergantung dari karakteristik luka. Faktor-faktor yang dapat mengganggu formasi jaringan tulang karena luka, yaitu:¹⁶

1. Kegagalan pembuluh darah untuk berproliferasi pada luka
2. Improper stabilisasi pada coagulum dan jaringan granulasi pada luka
3. *Ingrowth of "non-osseous" tissue* dengan aktivitas proliferasi yang tinggi
4. Kontaminasi bakteri.



Gambar 2.1 Proses Remodeling Tulang

(Gambar Proses Remodeling Tulang Diambil dari Osteoblast Osteoblastos e formação óssea, <http://www.spreumatologia.pt>)

2.3 Mekanisme *Graft* Tulang

Walaupun jaringan tulang menunjukkan potensi regenerasi yang besar dan akan mengembalikan struktur awal dan fungsi secara komplit, defek tulang seringkali mengalami kegagalan dalam proses osteogenesis. Untuk memfasilitasi atau membantu terjadinya penyembuhan, maka *graft* tulang diletakkan pada defek tulang. Terdapat 3 proses yang berhubungan dengan *graft* tulang, yaitu:^{3,5}

2.3.1 Osteogenesis

Osteogenesis merupakan pembentukan dan perkembangan dari tulang. Suatu *graft* osteogenik berasal atau terbentuk dari jaringan yang terlibat di dalam pertumbuhan atau perbaikan tulang. Sel osteogenik dapat merangsang formasi tulang dalam jaringan lunak atau mengaktifasi pertumbuhan tulang dengan cepat pada daerah tulang.

2.3.2 Osteoinduksi

Osteokonduksi merupakan suatu proses untuk menstimulasi osteogenesis. *Graft* osteoinduktif dapat digunakan untuk meningkatkan regenerasi tulang, dan tulang dapat tumbuh atau meluas sampai ke daerah dimana yang secara normal jarang ditemukan.

2.3.3 Osteokonduksi

Osteokonduksi memberikan sebuah matriks fisik atau *scaffolding* yang sesuai untuk deposisi dari tulang baru. *Graft* osteokonduktif dapat merangsang pertumbuhan tulang dan menyebabkan aposisi tulang dari tulang yang telah ada, tetapi tidak memproduksi formasi tulang ketika diletakkan didalam jaringan lunak. Untuk merangsang pertumbuhan tulang melalui permukaannya, suatu *graft* osteokonduktif memerlukan kehadiran tulang yang ada atau sel mesenkim yang terdiferensiasi.

Semua proses bahan *graft* tulang setidaknya mempunyai salah satu dari tiga proses tersebut.

2.4 Graft Tulang

Kerusakan pada tulang alveolar merupakan akibat yang ditimbulkan dari penyakit periodontal atau karena prosedur bedah yang merupakan penyebab dari sejumlah komplikasi pada operasi dental.³ Apabila kerusakan tulang tidak dapat diperbaiki dengan proses osteointegrasi secara natural, maka diperlukan suatu bahan yang dapat memicu terjadinya proses osteointegrasi, yaitu *graft* tulang. *Graft* tulang dalam bidang kedokteran gigi memiliki peran penting ketika dukungan structural atau fungsional dibutuhkan. Pemakaian *graft* tulang digunakan untuk mendukung regenerasi tulang, defek tulang yang besar yang diakibatkan oleh trauma atau prosedur bedah, memperbaiki kerusakan tulang karena penyakit dental, mengisi soket gigi setelah ekstraksi untuk mempertahankan tinggi dan lebar dari *alveolar ridge*, dan untuk merekonstruksi *alveolar ridge*.³ *Graft* tulang memiliki peran penting untuk mengoreksi defek *craniofacial*.¹ Jenis-jenis *graft* tulang, yaitu.^{3,5,6}

2.4.1 *Graft Autogenus*

Juga dikenal sebagai *autografts* atau *self-grafts*, *autogenous grafts* adalah jaringan *grafts* yang diambil dari individual yang sama.^{3,5,6} *Fresh autogenous grafts* adalah materi *graft* tulang yang paling ideal. *Graft* ini unik, karena merupakan satu-satunya *graft* yang mempunyai *supply living*, serta *immunocompatible*. *Graft* tersebut paling sering digunakan pada oral dan prosedur operasi *maxillofacial* dan dapat diambil dalam beberapa bentuk.⁶ *Graft* autogenous bisa diambil dari *iliac crest* atau tulang pada bagian intraoral, seperti: *symphysis mandibula*, *maxillary tuberosity*, ramus, dan eksostosis.³ *Iliac crest* biasanya paling sering digunakan sebagai sumber untuk *graft* tipe ini. Ilium juga sering digunakan sebagai tempat untuk memperoleh tipe *graft* ini. Autogenous dapat di-transplantasikan dengan menjaga *suplay* darah ke *graft*. Keuntungan dari *graft* ini menyediakan sel osteogenik yang berguna dalam formasi pembentukan tulang dan tidak ada respon imunologis.^{3,5,6} Kerugian dari *graft* ini mengharuskan operasi pada daerah lain untuk mendapatkan *graft* ini yang dapat

menyebabkan luka baru pada daerah tersebut, dan kemungkinan tidak dapat mencukupi jumlah tulang yang dibutuhkan apabila diambil dari daerah intraoral.^{3,6}

2.4.2 *Graft* Allogenik

Juga dikenal dengan sebutan *allografts* atau *homografts*. Jenis *graft* tulang ini sudah digunakan secara klinis lebih dari 100 tahun.⁵ *Graft* allogenik merupakan *graft* yang didapat dari individu lain dari spesies yang sama. *Graft* allogenik dapat diambil dari kadaver, donor hidup yang masih ada hubungan darah, dan donor hidup yang tidak ada hubungan darah.^{3,5,6} Karena setiap individu biasanya memiliki genetik yang tidak sama, tindakan rutin yang harus dilakukan adalah mengurangi antigenisitas dari *graft*. *Graft* allogeneik yang paling sering digunakan adalah *freeze-dried*. Keuntungan dari *graft* ini, yaitu menghasilkan efek osteokonduksi meskipun terbatas, kemungkinan memiliki efek osteoinduksi, tidak membutuhkan operasi pada tempat lain dari *host* dan tulang yang sama atau tulang dengan bentuk yang sama dapat digunakan sebagai *graft* (contohnya: allogenik mandibula dapat digunakan untuk rekonstruksi defek mandibula), mengurangi penggunaan anestesi dan waktu operasi, mengurangi kehilangan darah, dan komplikasi pasien. Kerugian dari *graft* ini, yaitu kualitas dari *graft* tulang tergantung dari riwayat medis donor, dapat meningkatkan terjadinya penolakan sistem imun dan transmisi penyakit infeksi, seperti HIV dan hepatitis C, tidak bersifat osteogenik sehingga formasi tulang membutuhkan waktu yang lama dan sebagai hasilnya volume tulang yang terbentuk lebih sedikit dibandingkan dengan *graft* autogenous.^{3,5,6,22}

2.4.3 *Graft* Xenogenik

Juga dikenal dengan sebutan *xenografts* atau *heterografts*. *Graft* xenogenik diambil dari satu spesies dan digraftkan pada yang lain. Spesies yang biasa digunakan adalah sapi muda.^{5,6} *Graft* tulang ini telah digunakan sejak abad ke-17. *Graft* xenogenik sebaiknya digunakan sebagai material untuk mengisi defek yang kecil pada rahang dan klinisi pada umumnya telah menegaskan bahwa *graft* ini tidak

memberikan efek osteogenik tetapi terjadi pembentukan matriks dari pertumbuhan tulang baru dengan proses penyembuhan tulang yang berjalan lambat.⁵ Antigenisitasnya lebih besar dibanding allogeneic *graft*. Matriks organik dari tulang xenogenik memiliki antigen yang tidak sama dengan tulang manusia. *Graft* ini jarang digunakan pada oral dan operasi *maxillofacial*. Keuntungan dari *graft* ini tidak membutuhkan operasi pada tempat lain dari host, dan dapat diperoleh tulang dalam jumlah yang besar. Kerugian dari *graft* ini tidak dapat menghasilkan sel-sel hidup dalam proses osteogenesis.⁶

2.4.4 Bahan Alloplastik

Bahan alloplast merupakan bahan suatu bahan pengganti tulang yang berasal dari bahan sintetik. Bahan alloplastik tersedia dalam berbagai tekstur, ukuran, dan bentuk. Bahan alloplastik ini terdiri atas 4 jenis, yaitu: keramik, polimer, kalsium karbonat, dan komposit. Keuntungan dari bahan alloplastik, yaitu: bahan ini mudah diperoleh, ukuran dan bentuknya bervariasi. Sedangkan kekurangannya, yaitu adanya kemungkinan penolakan tubuh terhadap benda asing dan hanya memiliki efek osteokonduktif saja.³ Bahan alloplastik harus bersifat: biokompatibel (tidak toksik, tidak menimbulkan reaksi alergi, tidak bersifat karsinogenik, dan tidak menimbulkan inflamasi), memiliki sifat osteoinduksi, dapat diresorpsi tubuh, *radioopaque*, tahan terhadap prosedur sterilisasi, mudah dibentuk sesuai kebutuhan, murah harganya, stabil terhadap perubahan temperatur dan kelembapan.²

Ketiga jenis *graft* tulang diatas tersedia dalam bentuk bubuk, butiran dan blok. Namun, bentuk-bentuk tersebut akan sulit digunakan ketika kerusakan tulang memiliki akses yang sulit untuk penempatan *graft* dan saat kavitas harus terisi secara homogen dengan biomaterialnya. Untuk itu, penggunaan *graft* tulang dalam bentuk pasta yang dapat diinjeksikan mampu mengatasi permasalahan tersebut.⁶

2.5 Pasta *Graft* Tulang Yang Diproduksi BATAN

Komposisi dari pasta *graft* tulang, yaitu:

2.5.1 Hidroksiapatit

Hidroksiapatit (HA) adalah senyawa inorganik $(Ca_3(PO_4)_2)_3 \cdot Ca(OH)_2$ yang ditemukan dalam matriks tulang dan gigi yang memberikan kekuatan pada struktur tersebut.²³ Senyawa yang memiliki formula kimia seperti ini disintesis untuk digunakan sebagai suplemen kalsium dan membantu prostetik. Senyawa ini juga disebut hidroksiapatit. HA berjumlah 95 % dari berat enamel, sedangkan pada dentin hanya satu per sepuluh dari jumlah yang terdapat pada enamel.²⁴

HA merupakan material biokompatibel padat yang dapat dibuat secara sintetis atau diperoleh dari sumber biologis seperti koral.⁹ Material kalsium fosfat-nya memiliki karakteristik yang hampir identik dengan dental enamel dan tulang kortikal. Saat diimplankan ke hewan atau manusia HA memproduksi sedikit atau tidak sama sekali respon tubuh terhadap benda asing. Pemeriksaan histologis menunjukkan bahwa saat HA diletakkan pada defek tulang terlihat penyembuhan tulang disekeliling material dan pengikatan kimia langsung kimia terhadap partikel tanpa intervensi kapsul fibrosa.²⁵ Saat ini bentuk granular atau partikel yang paling umum digunakan untuk augmentasi alveolar ridge.⁶

2.5.2 *Hydroxypropyl Methyl Celulose* (HPMC)

HPMC merupakan bahan semisintetik, non-reaktif (tidak terpengaruh oleh reaksi kimia dan biologi), polimer viskoelastis yang digunakan sebagai pelumas ophthalmik, salah satu bahan yang digunakan dalam medikamen oral yang ditemukan disejumlah produk komersil. HPMC ini dapat berupa bubuk atau butiran berwarna putih yang akan mengembang di air untuk menghasilkan larutan koloid yang kental, dan bersifat non ionik. HPMC ini akan larut secara perlahan didalam air dingin, tidak dapat larut pada air panas, larut pada kebanyakan bahan pelarut polar, tidak larut pada alkohol yang tidak mengandung air, eter, dan kloroform. Fungsi HPMC, yaitu.²⁶

1. Dalam makanan → digunakan sebagai emunisi, agent pengental, stabilisator, sebagai gel, *film former*, koloid protektif, barier lemak, agen suspensi pada produk makanan.
2. Dalam farmasi → *drug carrier*, *coating agent*, *tableting agent*, emunisi pada pembuatan salep.

2.5.3 Kitosan

Kitosan merupakan polimer linear dari β -(1-4)-2 acetamido-2-deoxy-D-glucopyranose dimana semua residu terdiri dari kelompok amino $-NH_2$. Hal ini disebut deasetilasi penuh. Dalam kenyataannya, rentang deasetilasi umumnya 70-90%. Kitosan dibuat sebagai produk deasetilasi (deacetylation) chitin (aminopolysaccharide). Secara komersial, kitin diisolasi dari kerangka hewan laut kerang-kerangan seperti udang, kepiting setelah bagian yang bisa dimakan dilepaskan.

Kitosan telah diteliti secara luas sebagai biomaterial. Telah dilaporkan bahwa kitosan meningkatkan rasio penyembuhan luka, *wound strength* mendukung pertumbuhan sel dan memberikan hasil yang baik dalam aplikasi pada bidang rekayasa jaringan. Meningkatkan penyembuhan luka telah diketahui karena kemiripannya dengan molekul matriks ekstraselular seperti asam hialuronik. Kitosan Kitosan juga menunjukkan bakteristatik dan fungistatik yang mencegah infeksi. Kationik alaminya yang tinggi juga telah dilaporkan dapat mendorong adhesi sel. Perbedaan respon biologis yang diteliti dapat dikarenakan oleh perbedaan derajat deasetilasi, berat molekul, sumber, dan persiapan sampel yang digunakan dalam penelitian yang.^{7,8}

2.5.4 Xenograft

Xenograft merupakan *graft* tulang yang diambil dari spesies lain dan *digraftkan* pada yang lain. Spesies lain yang biasa digunakan, yaitu sapi muda, babi.⁶ Xenograft yang digunakan dalam pasta ini adalah xenograft yang didemineralisasi.

2.6 Kultur Sel

Sel adalah unit dasar suatu makhluk hidup dan merupakan bahan pembentuk jaringan. Setiap sel merupakan struktur kompleks berisi substansi hidup yang disebut protoplasma. Protoplasma terdiri atas nukleus yang terletak didalam sitoplasma dan lapisan luarnya dilapisi oleh membrane sel yang semipermeabel.²⁷ Pengkulturan sel pertama kali dilakukan oleh Harrison pada tahun 1907. Kultur sel adalah suatu proses dimana sel prokariotik, eukariotik atau sel tanaman yang dikembangkan dalam kondisi yang terkontrol.²⁸ Sel kultur merujuk kepada sebuah kultur yang berasal dari sel yang dipisahkan dari jaringan asal, dari kultur primer atau dari *cell line* atau *cell strain* dengan cara enzimatik, mekanikal atau penguraian kimia.²⁹ Dengan pengkulturan sel maka kita dapat mempelajari banyak *cell lines*, kita dapat pula memperoleh sel percobaan yang bereplikasi secara identik karena lingkungan pertumbuhan sel dapat terkontrol, sehingga variansi analisa statistik dapat berkurang. Selain itu pengkulturan sel juga tidak memerlukan banyak pekerja untuk melakukannya dan biaya yang diperlukan juga rendah. Namun, kultur sel juga memiliki beberapa kekurangan seperti kondisi kultur sel yang harus selalu aseptik, karena sel hewan tumbuh lebih lambat dibandingkan dengan kontaminan, seperti bakteri dan jamur sehingga sangat rentan terjadi kontaminasi

Secara teori, sel tipe apapun dapat dikultur, namun tidak semua sel mampu bertahan di dalam lingkungan buatan yang dikenal sebagai media kultur. Media kultur ini harus mengandung sumber energi yang mencukupi bagi sel. Media kultur sangat bervariasi dalam kandungan konsentrasi glukosa, faktor pertumbuhan, pH dan komponen nutrisi lainnya. Selain itu untuk menjaga pertumbuhan sel juga diperlukan temperatur dan pencampuran gas yang tepat.²⁹

2.7 Fosfatase Alkali

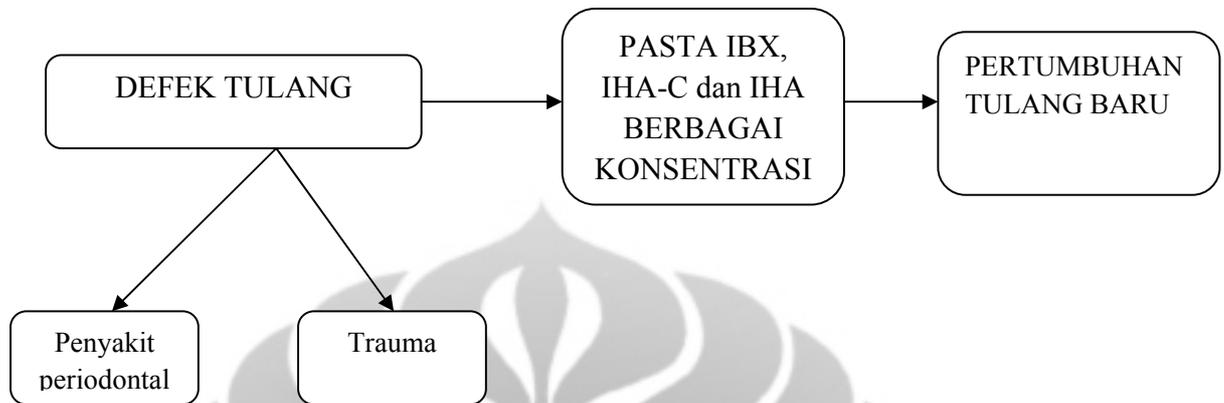
Fosfatase Alkali adalah suatu enzim hidrolase yang bertanggung jawab dalam membuang gugus fosfat dari berbagai macam tipe molekul, termasuk nukleotida, protein dan alkaloid. Fosfatase alkali telah lama dikenal sebagai indikator untuk

menentukan aktivitas sel osteoblas. Leung. KS, et al (1993) menyimpulkan dalam penelitiannya bahwa plasma *bone-specific alkaline phosphatase* merupakan suatu indikator yang sensitif dan dapat dipercaya untuk mengukur aktivitas osteoblas.³¹ Pada berbagai kondisi patologis dimana aktivitas osteoblas meningkat, pengukuran fosfatase alkali berguna untuk memonitor proses penyembuhan atau kecepatan perkembangan penyakit.³¹ Sebagian besar enzim ini ditemukan di hati (isoenzim ALP-1) dan tulang (isoenzim ALP-3). Namun, terdapat sejumlah kecil fosfatase alkali yang diproduksi oleh garis sel intestine (isoenzim ALP-3), plasenta dan ginjal.^{30,32}

Tujuan utama dari pengukuran fosfatase alkali adalah untuk memeriksa kemungkinan adanya penyakit tulang atau hati.³² Penyakit pada ginjal yang dapat memperlihatkan kenaikan fosfatase alkali antara lain adalah kolestasis, kolesistitis, kolangitis, chirrrosis, hepatitis, tumor hati, metastasis pada hati dan adanya penumpukkan lemak pada hati. Sedangkan penyakit tulang yang dapat menyebabkan meningkatnya fosfatase alkali antara lain adalah penyakit Paget, osteosarkoma, metastasis pada tulang dan *myeloma multiple*.^{30,32}

Peran yang pasti dari fosfatase alkali pada tulang masih belum pasti, namun fosfatase alkali penting dalam mineralisasi tulang. Fosfatase alkali tulang merupakan glikoprotein yang berada di dalam membran plasma osteoblas. Fosfatase alkali digunakan sebagai penanda dari pertumbuhan osteogenik, sehingga salah satu cara untuk mengetahui peningkatan jumlah osteoblas karena induksi dari suatu bahan adalah dengan uji ekspresi fosfatase alkali. Jika suatu bahan memiliki efek osteoinduksi maka akan terjadi peningkatan fosfatase alkali pada percobaan tersebut.³¹

2.8 Kerangka Teori



Keterangan: Pada defek tulang yang besar yang disebabkan oleh penyakit periodontal dan trauma, memerlukan suatu bahan substitusi tulang untuk pertumbuhan tulang baru. Dalam hal ini pemberian pasta IBX, IHA-C, dan IHA diharapkan dapat menstimulasi pertumbuhan tulang baru