

**PENGARUH PENAMBAHAN CANNABIDIOL (CBD) PADA BAHAN  
KOMBINASI BONE GRAFT  $\beta$ -TRIKALSIUM PHOSPAT ( $\beta$ -TCP) 44%  
DAN KALSIUM SULFAT (CaSO<sub>4</sub>) 56% TERHADAP JUMLAH SEL  
OSTEOBLAS DAN OSTEOKLAS SERTA NILAI KEPADATAN TULANG  
YANG TERBENTUK DALAM PROSES REMODELING TULANG**

**TESIS**



**OLEH :**

**IRSAL WAHYUDI SAM  
NIM. J015181001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS  
PROGRAM STUDI PROSTODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2020**

**PENGARUH PENAMBAHAN CANNABIDIOL (CBD) PADA  
BAHAN KOMBINASI BONE GRAFT  $\beta$ -TRIKALSIUM  
PHOSPAT ( $\beta$ -TCP) 44% DAN KALSIUM SULFAT (CaSO<sub>4</sub>)  
56% TERHADAP JUMLAH SEL OSTEOLAS DAN  
OSTEOKLAS SERTA NILAI KEPADATAN TULANG YANG  
TERBENTUK DALAM PROSES REMODELING TULANG**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk  
Memperoleh gelar Profesi Spesialis – 1 dalam bidang ilmu Prostodonsia  
Pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis  
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

OLEH

**IRSAL WAHYUDI SAM  
NIM. J015181001**

Pembimbing :

1. Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Pros(K)
2. drg. Irfan Dammar, Sp.Pros(K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS  
PROGRAM STUDI PROSTODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

**PENGARUH PENAMBAHAN CANNABIDIOL (CBD) PADA BAHAN  
KOMBINASI BONE GRAFT  $\beta$ -TRIKALSIMUM PHOSPAT ( $\beta$ -TCP) 44%  
DAN KALSIMUM SULFAT ( $\text{CaSO}_4$ ) 56% TERHADAP JUMLAH SEL  
OSTEOBLAS DAN OSTEOKLAS SERTA NILAI KEPADATAN TULANG  
YANG TERBENTUK DALAM PROSES REMODELING TULANG**

oleh

**IRSAL WAHYUDI SAM  
NIM. J015181001**

Setelah membaca tesis ini dengan seksama, meninjau pertimbangan kami,  
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar, Desember 2020

Pembimbing I,

Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Prost(K)  
Nip. 19631104 199401 1 001

Pembimbing II,

drg. Irfan Damar, Sp.Prost(K)  
Nip. 19770630 200904 1 003

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Prosthodontia FKG, UNHAS

drg. Irfan Damar, Sp.Prost(K)  
Nip. 19770630 200904 1 003

PENGESAHAN UJIAN TESIS

PENGARUH PENAMBAHAN CANNABIDIOL (CBD) PADA BAHAN  
KOMBINASI BONE GRAFT  $\beta$ -TRIKALSIMUM PHOSFAT ( $\beta$ -TCP) 44%  
DAN KALSIMUM SULFAT ( $\text{CaSO}_4$ ) 56% TERHADAP JUMLAH SEL  
OSTEOBLAS DAN OSTEOKLAS SERTA NILAI KEPADATAN TULANG  
YANG TERBENTUK DALAM PROSES REMODELING TULANG

Diajukan oleh

**IRSAL WAHYUDI SAM**  
NIM. J015181001

Telah disetujui :

Makassar, Desember 2020

Pembimbing I,

Prof. Dr. drg. Edy Machanud, Sp.Prost(K)  
Nip. 19631104 199401 1 001

Pembimbing II,

drg. Irfan Dammar, Sp.Prost(K)  
Nip. 19770630 200904 1 003

Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Prostodontia FKGL UNHAS

drg. Irfan Dammar, Sp.Prost(K)  
Nip. 19770630 200904 1 003



drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)  
Nip. 19730702 200112 1 001

TESIS

PENGARUH PENAMBAHAN CANNABIDIOL (CBD) PADA BAHAN KOMBINASI BONE GRAFT  $\beta$ -TRIKALSIMUM PHOSPAT ( $\beta$ -TCP) 44% DAN KALSIMUM SULFAT ( $\text{CaSO}_4$ ) 56% TERHADAP JUMLAH SEL OSTEOKLAS DAN OSTEOKLAS SERTA NILAI KEPADATAN TULANG YANG TERBENTUK DALAM PROSES REMODELING TULANG

Oleh:

**IRSAL WAHYUDI SAM**  
NIM. J015181001

Telah Disetujui  
Makassar, Desember 2020

1. Penguji I : Prof. Dr. drg. Edy Maclmud, Sp.Prost(K)
2. Penguji II : drg. Irfan Damar, Sp.Prost(K)
3. Penguji III : Prof. drg. Moh. Dharmatama, Ph.D. Sp.Prost(K)
4. Penguji IV : Dr. drg. Ike Dumayanti Habar, Sp.Prost(K)
5. Penguji V : drg. Vincenia Launudo, Sp.Prost

Mengetahui  
Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Prosthodontia FKG. UNHAS

drg. Irfan Damar, Sp.Prost(K)

Nip. 19770630 200904 1 003

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Irsal Wahyudi Sam

NIM : J.015.18.1.001

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulis akhir yang saya buat ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis ini merupakan hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember - 2020



Irsal Wahyudi Sam



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN  
 FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
 RUMAH SAKIT GIGI DAN MULUT  
 KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
 Sekretariat : Lantai 2, Gedung Lama RSGM Unhas  
 Jl. Karidra No. 5 Makassar



Contact Person: drg. Muhammad Ikbal, Sp.Prost.Aud Tjandjandj TELP. 08134297021/08139444038

**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**

Nomor: 0132/PL.09/KEPK FKG-RSGM UNHAS/2019

Tanggal: 01 April 2019

Dengan ini menyatakan bahwa protokol dan dokumen yang berhubungan dengan protokol berikut ini telah mendapatkan persetujuan etik:

No. Protokol	UH 17120137	No Protokol Sponsor	
Peneliti Utama	1. drg. Rustan Ambo Asse 2. drg. Anadi Ajmal 3. drg. Edwina Leani 4. drg. Rizky Ehamilani 5. drg. Sutiyo 6. drg. Yonathan Goan 7. drg. Irsal Wahyudi	Sponsor	Prabudi
Judul Penelitian	Pengaruh Penambahan Ekstrak Sehaan Cloveida Vulgaris Gel, Krim dan Salep terhadap Bone Remodelling Pasca Implantasi		
No. Versi Protokol	1	Tanggal Versi	19 Maret 2019
No. Versi Protokol		Tanggal Versi	
Tempat Penelitian	Laboratorium Farmasetika Unhas, Laboratorium Kesehatan Hewan Unhas, Balai Besar Veteriner, Laboratorium Fisika UNM		
Dokumen Lain			
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard	Masa Berlaku 01 April 2019	Frekuensi Review Lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama: Dr. drg. Marhamah, M.Kes		Tanggal
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama: drg. Muhammad Ikbal, Sp.Prost.		Tanggal

**Kewajiban peneliti/utama:**

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum diimplementasikan
- Menyerahkan laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan lapor SUSAR dalam 72 jam setelah peneliti utama menerima laporan.
- Menyerahkan laporan kemajuan (*progress report*) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah.
- Menyerahkan laporan akhir setelah penelitian berakhir.

## KATA PENGANTAR



**Assalamu Alaikum Wr.Wb.**

*Alhamdulillah rabbil alamin. Wassalatu wassalamu ala asyarafil ambiayin wamursalim sayyidina muhammadin wa ala alihi wassabbihi aj'main. Amma ba'du.*

Puja dan Puji syukur kehadiran Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa lagi Maha Tunggal. Kepada-Nya kita meminta segala sesuatu. Dia tidak beranak dan tidak pula diperanakkan, serta tidak ada yang setara dengannya. Tuhan yang telah memberi segala bentuk nikmat dan hidayah-Nya kepada kita semua sebagai umatNya hingga sampai saat ini masih diberi kesempatan untuk bersyukur kepada-Nya.

Shalawat serta salam senantiasa tercurah kepada Nabiullah Muhammad SAW, sang pemberi petunjuk menuju kebaikan kepada segenap manusia, sang pemberi berita gembira dan peringatan, serta lentera yang senantiasa menyinari alam. Nabi yang telah merubah dan membawa zaman dari zaman kegelapan dan kebodohan ke zaman yang intelek dan terang benderang seperti sekarang ini. Semoga Allah senantiasa mencurahkan rahmat-Nya kepada Beliau, keluarga, para sahabat, serta segenap orang-orang yang mengikuti Beliau.

*Alhamdulillah rabbil alamin* atas segala ijin, berkat limpahan ridho dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “ **Pengaruh Penambahan Cannabidiol (CBD) Pada Bahan Kombinasi Bone Graft B-Trikalsium Phospat (B-TCP) 44% Dan Kalsium Sulfat (CaSO<sub>4</sub>) 56% Terhadap Jumlah Sel Osteoblas Dan Osteoklas Serta Nilai**

**Kepadatan Tulang Yang Terbentuk Dalam Proses Remodeling Tulang ”** yang merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia.

Dalam penulisan tesis ini, penulis banyak menemukan kesulitan, rintangan, dan juga tantangan. Akan tetapi berkat bantuan moril dan bimbingan dari berbagai pihak, maka tesis ini dapat terselesaikan. Ucapan terima kasih terutama kepada Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Pros (K) dan drg. Irfan Dammar, Sp.Pros (K) selaku pembimbing I dan pembimbing II tesis yang telah dengan senantiasa sabar, ikhlas, dan tulus untuk menyisihkan waktunya dan memberikan banyak arahan kepada penulis selama penyusunan tesis ini.

Selain itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A** selaku Rektor Universitas Hasanuddin.
2. **drg. Muhammad Ruslin, M.Kes, Ph.D, Sp.BM (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin periode 2019 – 2023
3. **Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp. Pros (K), Prof. Dr. drg. Bahruddin Thalib, M.Kes, Sp.Pros (K), Prof. drg. Moh. Dharmautama, Ph.D, Sp.Pros (K), drg. Irfan Dammar, Sp.Pros (K), drg. Eri Hendra Jubhari, M.Kes, Sp.Pros (K), drg. Muh. Iqbal, Sp.Pros, drg. Acing Habibie Mude, Ph.D, drg. Rahmat, Sp.Pros, dan drg. Vinsensia Launardo, Sp.Pros** selaku dosen PPDGS Prostodonsia FKG Unhas yang telah memberikan saran, kritik, masukan, support, arahan dan bimbingan sehingga karya ilmiah ini dapat menjadi lebih baik.
4. Kedua orang tua dan mertuaku tersayang, terbaik, terhebat, terkasih, dan tercinta dalam hidupku, Ayahanda **Dr. Drs. H. Samparaja Nompo, SH. MH, & Alm Ibunda Dra. Hj. Salmah,** serta ibu **Rakhmawati Radjab, SH,** serta mertua kami Ayahanda **Saminto**

**S.I.K, & Ibunda Titik Sukamti** yang telah mendidik, membina, membimbing dan mengarahkan kami. Serta atas segala doa, dukungan dalam bentuk moril dan materil yang tidak dapat tergantikan dengan apapun.

5. Istri ku yang tercinta, **drg. Nuraini Puspita Sari** serta anak-anak ku tersayang **Naurah Al Wani Irsal & Muhammad Daffa El Rafif Irsal** terima kasih atas doa dan spirit kalian.
6. Adik-adikku tersayang, **Irman Solihin Sam. S. Farm. Apt**, beserta istri, **Irfan Fakhruddin Sam. SH, M.Kn**, beserta istri dan **Aliyah Diyah Nugraheni. S. Farm. Apt**, yang senantiasa selalu mendoakan dan mendukung penulis.
7. Teman-teman angkatan X PPDGS Prosto **drg. Yonathan Goan, drg. Sutiyo, drg. Andres Jordan Siahay, drg. Bashierah, drg. Nina Permata Sari, drg. Herawati Hasan, drg. Delvi Sintia Reni, dan drg. Acing Habibi Mude, Ph.D, Sp. Pros** atas dukungan dan bantuannya selama menempuh pendidikan PPDGS.
8. Junior angkatan PPDGS Prosto, angkatan **XI, XII, dan XIII** yang telah banyak memberi dukungan dan mendukung penulis selama menempuh pendidikan bersama.
9. Serta semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam segala hal kepada penulis sampai dengan saat ini penulis menyelesaikan penyusunan tesis ini. Penulis memohon maaf jika tidak bisa menyebutkan satu-persatu.

Penulis hanya bisa memohon kepada Tuhan Yang Maha Segala untuk membalas budi baik kalian semua. Sekali lagi penulis ucapkan banyak terimakasih. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih memiliki banyak kekurangan dan sangat jauh dari kesempurnaan. Karena kesempurnaan hanya milik Sang Maha Sempurna. Oleh sebab itu, penulis sangat mengharapkan adanya kritik dan saran yang sifatnya membangun untuk menjadi rekomendasi bagi penulis dalam pembuatan karya tulis berikutnya. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat dan dimanfaatkan sebaik-baiknya

demi kemajuan ilmu pengetahuan di masa setelah masa sekarang. Akhir kata, semoga semua yang penulis tuliskan dan persembahkan di karya tulis ini di-Ridhoi Allah SWT dan dapat menjadi ladang amal bagi semua umat manusia. Aamiin Allahumma Aamiin.

Makassar, Desember - 2020

Irsal Wahyudi Sam

## ABSTRAK

Nama : Irsal Wahyudi sam  
Program Studi : PPDGS Prostodonsia  
Judul : Pengaruh Penambahan Cannabidiol (CBD) Pada Bahan Kombinasi Bone Graft  $\beta$  -Tri-kalsium Phospat ( $\beta$  -TCP) 44% Dan Kalsium Sulfat ( $\text{CaSO}_4$ ) 56% Terhadap Jumlah Sel Osteoblas Dan Osteoklas Serta Nilai Kepadatan Tulang Yang Terbentuk Dalam Proses Remodeling Tulang

**Tujuan :** Untuk mengetahui pengaruh penambahan Cannabidiol (CBD) pada kombinasi bone graft  $\beta$ -Tri-kalsium Phospat ( $\beta$ -TCP) 44 % dan Kalsium Sulfate 56 % terhadap proses remodeling tulang.

**Metode :** Sampel yang digunakan adalah 9 soket gigi dari 9 ekor babi Landrace jantan, yang kemudian dibagi menjadi 3 kelompok hewan uji, dimana masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor babi. Hewan uji dibagi dalam 3 kelompok pengamatan yaitu minggu ke-4, minggu ke-8 dan minggu ke-12. Masing-masing kelompok akan menerima prosedur perawatan soket preserfasi dengan menggunakan kombinasi bone graft  $\beta$ -Tri-kalsium Phospat ( $\beta$ -TCP) 44 % dan Kalsium Sulfate 56 % dengan dan tanpa penambahan Cannabidiol (CBD) yang dikombinasikan di rahang atas.

**Hasil :** Jumlah Sel Osteoblast dan Osteoclast serta Nilai Kepadatan Tulang yang terbentuk dalam Proses Remodeling Tulang pada kelompok dengan penambahan Cannabidiol (CBD) lebih tinggi dibandingkan kelompok lain.

**Kesimpulan :** Penambahan Cannabidiol (CBD) pada kombinasi bone graft  $\beta$  - Tri-kalsium Phospat ( $\beta$ -TCP) 44 % dan Kalsium Sulfate 56 % dapat meningkatkan jumlah sel osteoblas sehingga dapat mempercepat proses remodeling tulang.

**Kata Kunci :** Bone Graft, Bone Remodelling, Cannabidiol,  $\beta$  -TCP, Kalsium Sulfate

## ABSTRACT

Name : Irsal wahyudi Sam  
Study Program : Postgraduate Student of Prosthodontic Department  
Title : The Effect of Cannabidiol (CBD) Addition in The Combined Bone Graft Material  $\beta$ -Tricalcium Phosphate ( $\beta$ -TCP) 44 % and Calcium Sulfate ( $\text{CaSO}_4$ ) 56 % On The Number Of Osteoblast Cell, Osteoclast Cell And The Bone Density Value Formed in the Bone Remodeling Process

**Objective :** To determine the effect of the addition of Cannabidiol (CBD) on the combination of bone graft  $\beta$ -Tricalcium Phosphate ( $\beta$ -TCP) 44 % and calcium sulfate 56 % on the process of bone remodeling.

**Method :** The sample used was 9 tooth sockets from 9 male Landrace pigs, which were then divided into 3 groups of test animals, where each group consisted of 3 pigs. Test animals were divided into 3 groups of observations which were 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks. Each group will receive a socket preservation treatment procedure using a combination of bone graft  $\beta$ -Tricalcium Phosphate ( $\beta$ -TCP) 44 % and Calcium Sulfate 56 % with and without the addition of Cannabidiol (CBD) combined in the maxilla.

**Result :** The number of Hounsfield Units, Osteoblast Cells, and Osteoclast Cells in the Bone Remodeling Process in the group with the addition of Cannabidiol (CBD) was higher than in the other groups.

**Conclusion :** The addition of Cannabidiol (CBD) to the combination of bone graft  $\beta$ -Tricalcium Phosphate ( $\beta$ -TCP) 44 % and Calcium Sulfate 56 % can increase the number of osteoblast cells so that it can accelerate the process of bone remodeling.

**Keyword :** Bone Graft, Bone Remodelling, Cannabidiol,  $\beta$ -TCP, Calcium Sulfate

# DAFTAR ISI

## Bab. I. Pendahuluan

1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1. Tujuan Khusus .....	6
1.3.2. Tujuan Umum .....	6
1.4. Manfaat Penelitian .....	7
1.4.1. Manfaat Umum .....	7
1.4.2. Manfaat Khusus .....	7
1.5. Bone Fish .....	8

## Bab. II. Tinjauan Pustaka

2.1. Tulang .....	9
2.1.1. Hitologi Tulang .....	9
2.1.2. Matriks Tulang .....	9
2.1.3. Struktur Tulang .....	10
2.1.4. Mekanisme Biologi Penyembuhan Tulang .....	12
2.1.5. Osteoblas .....	17
2.1.6. Osteoklas .....	18
2.2. Bone Graft .....	20
2.2.1. Pengertian Bone Graft .....	20
2.2.2. Fungsi Bone Graft .....	21
2.2.3. Jenis-jenis Bone Graft .....	23
2.2.3.1. Autogenous Graft .....	23
2.2.3.2. Allograft .....	24
2.2.3.3. Xenograft .....	24
2.2.3.4. Alloplast dan Pengganti Bone Graft .....	25
2.2.4. Kombinasi Bone Graft $\beta$ -Tricalcium Phosphate ( $\beta$ -TCP) 44 % dan Kalsium Sulfat (CaSO <sub>4</sub> ) 56 % .....	26
2.2.4.1. $\beta$ -Tricalcium Phosphate ( $\beta$ -TCP) .....	26
2.2.4.2. Kalsium Sulfat .....	29
2.3. Cannabidiol (CBD) .....	30
2.3.1. Cannabidiol dan tulang .....	32
2.4. Hewan Uji .....	33
2.5. Nilai Kepadatan Tulang .....	36

<b>Bab. III. Kerangka Konsep, Kerangka Teori, dan Hipotesis .....</b>	<b>38</b>
3.1. Kerangka Teori .....	38
3.2. Kerangka Konsep .....	39
3.3. Hipotesis Penelitian .....	39
3.4. Keterbatasan Penelitian .....	41
<b>Bab. IV. Metodologi Penelitian .....</b>	<b>42</b>
4.1. Jenis Penelitian .....	42
4.2. Rancangan Penelitian .....	42
4.3. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	42
4.4. Jumlah Sampel Penelitian .....	42
4.5. Kriteria Hewan Uji .....	44
4.6. Identifikasi Variabel Penelitian .....	44
4.7. Definisi Operasional .....	45
4.8. Bahan Penelitian .....	47
4.9. Alat Penelitian .....	47
4.10. Prosedur Penelitian .....	48
4.11. Pemeliharaan Hewan Uji .....	49
4.12. Perlakuan Hewan Uji .....	49
4.13. Penempatan Bone Graft pada Hewan Uji .....	52
4.14. Pengambilan Jaringan .....	54
4.15. Pemeriksaan Histologi .....	55
4.16. Pemeriksaan CT-Scan .....	55
4.17. Pemeriksaan SEM .....	55
4.18. Analisis Data .....	56
4.19. Alur Penelitian .....	57
<b>Bab. V. Hasil Penelitian .....</b>	<b>58</b>
5.1. Pemeriksaan CT-Scan .....	59
5.2. Pemeriksaan SEM .....	63
5.3. Pemeriksaan Histologi .....	66
<b>Bab. VI. Pembahasan .....</b>	<b>70</b>
<b>Bab. VII. Simpulan dan Saran .....</b>	<b>81</b>
7.1. Simpulan .....	81
7.2. Saran .....	83
<b>Daftar Pustaka .....</b>	<b>84</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.5. Bone Fish Penelitian .....	8
Gambar 2.1. Fase Penyembuhan Tulang .....	16
Gambar 2.2. (A) Osteoblas. (B) Osteoklas .....	18
Gambar 2.3. Diagram yang memperlihatkan evolusi osteoblas dan osteoklas dalam proses pembentukan tulang .....	19
Gambar 2.4. Foto SEM dari keramik B-TCP berporos yang tersedia secara komersial .....	29
Gambar 2.5. Jenis Babi Landrace .....	34
Gambar 2.6. Masa erupsi gigi babi landrace & Anatomi Gigi Babi Landrace.....	36
Gambar 2.7. Korelasi antara klasifikasi bone density dengan Hounsfield Unit.....	37
Gambar 4.1. Kandang Pemeliharaan Babi .....	49
Gambar 4.2. Proses CT-Scan Hewan Uji sebelum dilakukan tindakan (Pre-Op).....	49
Gambar 4.3. Proses Persiapan Hewan Uji .....	50
Gambar 4.4. Proses Anastesi hewan Uji .....	51
Gambar 4.5. Proses Pencabutan Gigi Hewan Uji .....	51
Gambar 4.6. Proses Aplikasi Bone Graft .....	52
Gambar 4.7. Proses Penjahitan .....	52
Gambar 4.8. Hewan Uji Post Op .....	53
Gambar 4.9. Proses Pengambilan Spesimen .....	55
Gambar 4.10. Proses SEM .....	56
Gambar 5.1. Gambaran 3D CT-Scan penampang sagittal pada hewan uji.....	59
Gambar 5.2. Tampilan penampang sagital dari masing-masing kelompok 1 bulan .....	59
Gambar 5.3. Tampilan penampang coronal dari masing-masing kelompok 1 bulan. ....	59
Gambar 5.4. Tampilan penampang sagital dari masing-masing kelompok 2 bulan .....	59
Gambar 5.5. Tampilan penampang coronal dari masing-masing kelompok 2 bulan .....	60
Gambar 5.6. Tampilan penampang sagital dari masing-masing kelompok 3 bulan .....	60
Gambar 5.7. Tampilan penampang coronal dari masing-masing kelompok 3 bulan .....	60

<b>Gambar 5.8. Gambaran Hasil SEM pada Kelompok Perlakuan Kombinasi Bone Graft <math>\beta</math>-TCP + CaSO<sub>4</sub> .....</b>	<b>63</b>
<b>Gambar 5.9. Gambaran Hasil SEM pada Kelompok Perlakuan Kombinasi Bone Graft <math>\beta</math>-TCP + CaSO<sub>4</sub> + CBD .....</b>	<b>63</b>
<b>Gambar 5.10. Gambaran Hasil SEM pada Kelompok Kontrol .....</b>	<b>63</b>
<b>Gambar 5.11. Gambaran Histologi pada Kelompok Perlakuan Kombinasi Bone Graft <math>\beta</math>-TCP + CaSO<sub>4</sub> .....</b>	<b>66</b>
<b>Gambar 5.12. Gambaran Histologi pada Kelompok Perlakuan Kombinasi Bone Graft <math>\beta</math>-TCP + CaSO<sub>4</sub> + CBD .....</b>	<b>66</b>
<b>Gambar 5.13. Gambaran Histologi pada Kelompok Kontrol .....</b>	<b>67</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1. Data nilai rata-rata penampang sagital dan coronal setiap kelompok tiap bulan pengamatan .....</b>	<b>60</b>
<b>Tabel 2. Perbandingan nilai rata-rata sagital dalam kelompok perlakuan antar bulan pengamatan .....</b>	<b>61</b>
<b>Tabel 3. Perbandingan nilai rata-rata potongan Coronal dalam kelompok perlakuan antar bulan pengamatan .....</b>	<b>61</b>
<b>Tabel 4. Perbandingan nilai rata-rata (Sagital &amp; Coronal) antar kelompok perlakuan dalam bulan pengamatan .....</b>	<b>62</b>
<b>Tabel 5. Data nilai rata-rata pemeriksaan SEM Osteoblas &amp; Osteoklas setiap kelompok tiap bulan pengamatan .....</b>	<b>64</b>
<b>Tabel 6. Data perbandingan nilai rata-rata Osteoblas &amp; Osteoklas dalam kelompok perlakuan antar bulan pengamatan .....</b>	<b>64</b>
<b>Tabel 7. Perbandingan nilai rata-rata jumlah Osteoblas &amp; Osteoklast antar kelompok dalam bulan pengamatan .....</b>	<b>65</b>
<b>Tabel 8. Data nilai rata-rata Osteoblas &amp; Osteoklast setiap kelompok tiap bulan pengamatan .....</b>	<b>67</b>
<b>Tabel 9. Perbandingan nilai rata-rata jumlah Osteoblas dalam kelompok antar bulan pengamatan .....</b>	<b>67</b>
<b>Tabel 10. Perbandingan nilai rata-rata jumlah Osteoblas &amp; Osteoklast antar kelompok dalam bulan pengamatan .....</b>	<b>68</b>

# BAB. I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Masalah

Perkembangan dunia kedokteran gigi telah berkembang dengan pesat antara lain perkembangan produk bone graft. Produk tersebut sering digunakan para ahli di bidang kedokteran untuk memperoleh hasil perawatan yang optimal. Produk bone graft sangat berperan penting dalam perawatan yang berkaitan dengan pembentukan atau modifikasi tulang. Atrofi tulang alveolar yang terjadi dapat menjadi penghambat dalam penempatan gigi tiruan. Berbagai metode augmentasi tulang dapat dilakukan sebagai upaya untuk meningkatkan volume tulang sebelum atau saat penempatan implan.<sup>1</sup>

Secara umum, graft pengganti tulang berdasarkan asalnya dikategorikan sebagai *autograft*, *allograft*, *xenograft*, dan *alloplast*. *Autograft* diperoleh dari tubuh pasien sendiri. *Allograft* diperoleh dari individu lain dalam spesies yang sama tetapi berbeda genotip. *Xenograft* adalah graft yang diperoleh dari spesies lain. *Alloplast* adalah material graft tulang sintetik.<sup>2</sup> Pengraffan tulang autologous masih merupakan "standar emas biologis". Autograft meningkatkan penyatuan dengan menyediakan materi yang bersifat osteokonduktif, osteoinduktif, dan osteoprogenitor untuk kerusakan fraktur, nonunion, dan osseous. Sayangnya jumlah graft yang tersedia terbatas dari masing-masing individu dan perlu operasi tambahan untuk pengraffan tulang.<sup>3</sup> Allografts adalah alternatif untuk autografts dan diambil dari donor atau mayat. Namun, dengan penggunaan allografts, risiko penularan penyakit virus (HIV, hepatitis B dan C) dari donor ke penerima tidak sepenuhnya hilang. Terlepas dari manfaat autografts dan allografts, keterbatasan masing-masing bahan tersebut mengharuskan

pencarian bahan alternatif lain dalam melakukan perawatan yang berkaitan dengan pembentukan atau modifikasi tulang.<sup>3</sup>

Dengan menggunakan dua kriteria dasar dari graft yang berhasil yaitu osteokonduksi dan osteoinduksi, para peneliti telah mengembangkan beberapa alternatif, beberapa di antaranya tersedia untuk penggunaan klinis dan yang lainnya masih dalam tahap pengembangan. Banyak dari alternatif ini menggunakan berbagai bahan, termasuk polimer alami dan sintetis, keramik, dan komposit, sedangkan yang lain telah memasukkan strategi berbasis faktor dan sel yang digunakan baik sendiri atau dalam kombinasi dengan bahan lain. Kalsium sulfat ( $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ ), juga dikenal sebagai Plester of Paris, telah digunakan selama lebih dari satu abad. Keunggulan utama dari bahan alloplast ini meliputi biokompatibilitasnya, laju resorpsi yang cepat, dan kemampuan unik untuk merangsang osteogenesis. Penggunaan tambahan untuk kalsium sulfat adalah penggunaannya yang dilaporkan sebagai zat pengikat dan penstabil dalam matriks tulang yang merangsang proses penyembuhan.<sup>3</sup> Namun dibalik kelebihan tersebut kalsium sulfat memiliki kekurangan dimana kalsium sulfat memiliki sifat osteoinduksi yang dominan sehingga dalam proses remodeling tulang terjadi berkurangnya volume bahan bone graft. Hal ini akan mempengaruhi ukuran tulang dan dimensi tulang yang akan terbentuk.<sup>3</sup>

Selain itu, salah satu kelompok pengganti tulang sintetis yang paling menjanjikan adalah keramik kalsium fosfat, dan yang paling umum digunakan diantaranya adalah hidroksiapatit (HA) dan tricalcium fosfat (TCP). Kedua bahan ini telah digunakan pada 1970-an dalam aplikasi gigi, tetapi ada sedikit pemahaman nyata tentang sifat-sifat mereka dan variasi fungsi yang luar biasa. *De Groot*, mengungkapkan bahwa Beta Trikalsium Fosfat (B-TCP) memiliki kekuatan tekan yang mirip dengan tulang kancellus dan mengalami resorpsi

selama periode 6 hingga 18 bulan dan pengantiannya dengan tulang vital yang baru dibentuk tergantung pada fisiologi pasien. Beberapa studi klinis dan eksperimental telah mengkonfirmasi potensi osteokonduktif B-TCP. *Zhao et al*, mengevaluasi mekanisme molekuler dan peristiwa seluler yang terkait dengan pembentukan tulang, bioresorpsi, regenerasi, dan penyembuhan B-TCP setelah implanasinya menunjukkan bahwa B-TCP meningkatkan proses penyembuhan tulang dan merangsang aksi terkoordinasi dari osteoblas dan osteoklas, yang mengarah ke regenerasi tulang.<sup>4</sup> Namun sifat osteokonduktif yang dominan pada bahan B-TCP akan berefek pada durasi waktu pembentukan yang cukup lama. Sehingga hal ini akan mempengaruhi kenyamanan pasien dalam menjalani perawatan.<sup>4</sup>

Kombinasi bahan bone graft antara Beta Trikalsium Phosfat (B-TCP) dengan Kalsium Sulfat pada beberapa tahun terakhir sudah mulai dikembangkan untuk memperoleh suatu bahan bone graft yang memiliki sifat yang lebih baik, utamanya dari segi efek dalam proses remodeling tulang maupun dari segi penggunaannya yang mudah dan sederhana. Dalam beberapa penelitian, seperti yang dilakukan oleh Yang et al, dimana mereka mengevaluasi kinerja graft sintetik B-TCP / CS dalam model defek tulang belakang domba dengan analisis tomografi mikro (mikro-ct), pemeriksaan histologis, histomorfometri, dan pengujian mekanis di bawah kompresi menunjukkan bahwa terjadi regeneratif tulang yang lebih baik sehingga dapat mempercepat perawatan defek tulang.<sup>4</sup> Penelitian yang dilakukan Sukumar et al dalam sebuah studi klinis, juga menunjukkan bahwa perawatan dengan B-TCP / CS menyebabkan peningkatan klinis yang secara signifikan menguntungkan dengan pengurangan kedalaman pemeriksaan dan peningkatan tingkat perlekatan klinis 2 tahun setelah operasi. Penulis melaporkan bahwa bahan graft mudah digunakan dan menawarkan kemungkinan untuk mengobati defek intrabony periodontal yang mencakup lebih dari 2 gigi dan tidak memerlukan

penggunaan membran sehingga mengurangi waktu dan biaya pada saat pembedahan. Dalam uji klinis terkontrol acak, Stein et al menunjukkan bahwa manfaat klinis dari b-TCP / CS setara dengan sponsiosa tulang autogenous dan superior untuk membuka debridemen flap untuk perawatan defek intrabony periodontal pada 12 bulan pasca perawatan.<sup>4</sup>

Selain bahan bone graft tersebut terdapat pula zat-zat bioaktif herbal yang memiliki efek terhadap proses remodeling tulang dan salah satunya adalah zat bioaktif herbal Cannabidiol. Cannabidiol adalah senyawa kimia yang terdapat dalam tanaman [cannabis](#), atau lebih dikenal sebagai [ganja](#) atau [mariyuana](#). Ganja telah digunakan sejak zaman kuno untuk pengobatan rasa sakit, tetapi penggunaannya dilarang karena terkait efek psikotropika. Efek negatif psikotropika tersebut disebabkan oleh senyawa yang disebut  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC). Tanaman cannabis sendiri mengandung kurang lebih 400 senyawa cannabinoids. Beberapa diantara senyawa tersebut terbukti mampu mengobati kanker, mengurangi kecenderungan psikotik pasien schizophrenia dan mengobati berbagai penyakit kronis lainnya dan salah satunya adalah cannabidiol.<sup>5</sup>

Cannabidiol memiliki reseptor yang terlibat dalam proses pembentukan tulang dan resorpsi tulang. Pada beberapa penelitian, reseptor cannabidiol dapat mencegah osteoporosis pada tikus yang di ovariektomi, karena peningkatan diferensiasi dan aktivitas osteoblas. Hal ini senada dengan penelitian yang dilakukan dengan *Smoum et al*, dimana hasil menunjukkan bahwa reseptor cannabidiol tiga sampai empat kali lebih kuat dalam menghasilkan proliferasi osteoblas, apoptosis osteoklas dan mencegah osteoporosis pada model hewan yang diovariektomi.<sup>5</sup>

Pada penelitian lainnya yang dilakukan *Idris et al*, cannabidiol menurunkan pembentukan osteoklas, menurunkan aktivitas osteoklas, menstimulasi apoptosis osteoklas

dan mencegah pengeroposan tulang pada model hewan. Efek Cannabidiol di tingkat sel tulang dan pengaruhnya pada metabolisme tulang oleh reseptor cannabidiol, hal ini menjadi indikator yang jelas bahwa reseptor cannabinoid merupakan target potensial dalam pengaturan patologi yang melibatkan jaringan tulang.<sup>5</sup>

Dari hasil penelitian Natalya M. Kogan et. al, sel-sel tulang mengekspresikan reseptor cannabidiol dan enzim metabolisme endocannabidiol. Reseptor cannabidiol juga diekspresikan oleh terminal saraf simpatis skeletal dan cannabidiol memiliki peran penting dalam regulasi remodeling dan massa tulang. Dengan kemajuan baru-baru ini dalam menyetujui Cannabis untuk indikasi medis, penting untuk menilai kemungkinan efek yang menguntungkan dan merugikan pada penyembuhan tulang.<sup>5</sup>

Berdasarkan hal-hal tersebut diatas, maka peneliti tertarik untuk membuat bahan bone graft dengan mengkombinasikan bahan Beta Trikalsium Phosfat 44% (B-TCP) + Kalsium Sulfat 56 % (Dual Former Bone Graft) serta kombinasi bahan Beta Trikalsium Phosfat 44 % (B-TCP) + Kalsium Sulfat 56 % (Dual Former Bone Graft) dan zat bioaktif Cannabidiol dalam proses perawatan defek tulang dan melihat pengaruhnya terhadap perkembangan osteoblast dan osteoklas yang berperan dalam proses remodeling tulang serta kepadatan tulang yang terbentuk dalam proses tersebut.

## **1.2. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka peneliti dapat merumuskan masalah, apakah ada pengaruh penambahan cannabidiol pada kombinasi bone graft Beta-Trikalsium Phosfat (B-TCP) 44 % dengan Kalsium Sulfate 56 % terhadap pembentukan osteoblas dan osteoklas serta kepadatan tulang dalam proses remodeling tulang ?

## **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Melihat pengaruh penambahan cannabidiol pada kombinasi bone graft Beta-Trikalsium Phosfat (B-TCP) 44 % dengan Kalsium Sulfat 56 % terhadap pembentukan osteoblas dan osteoklas serta kepadatan tulang yang terbentuk dalam proses remodeling tulang.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Untuk melihat pengaruh pemberian sediaan Cannabidiol pada kombinasi bone graft Beta-Trikalsium Phosfat (B-TCP) 44 % dengan Kalsium Sulfat 56 % terhadap pembentukan *osteoblas*.
2. Untuk melihat pengaruh pemberian sediaan Cannabidiol pada kombinasi bone graft Beta-Trikalsium Phosfat (B-TCP) 44 % dengan Kalsium Sulfat 56 % terhadap pembentukan *osteoklas*.
3. Untuk melihat pengaruh pemberian sediaan Cannabidiol pada kombinasi bone graft Beta-Trikalsium Phosfat (B-TCP) 44 % dengan Kalsium Sulfat 56 % terhadap kepadatan tulang.
4. Untuk melihat pengaruh pemberian sediaan kombinasi bone graft Beta-Trikalsium Phosfat (B-TCP) 44 % dengan Kalsium Sulfat 56 % tanpa Cannabidiol terhadap pembentukan *osteoblas*.
5. Untuk melihat pengaruh pemberian sediaan kombinasi bone graft Beta-Trikalsium Phosfat (B-TCP) 44 % dengan Kalsium Sulfat 56 % tanpa Cannabidiol terhadap pembentukan *osteoklas*.

6. Untuk melihat pengaruh pemberian sediaan kombinasi bone graft Beta-Trikalsium Phosfat (B-TCP) 44 % dengan Kalsium Sulfat 56 % tanpa Cannabidiol terhadap kepadatan tulang.

## **1.4. MANFAAT PENELITIAN**

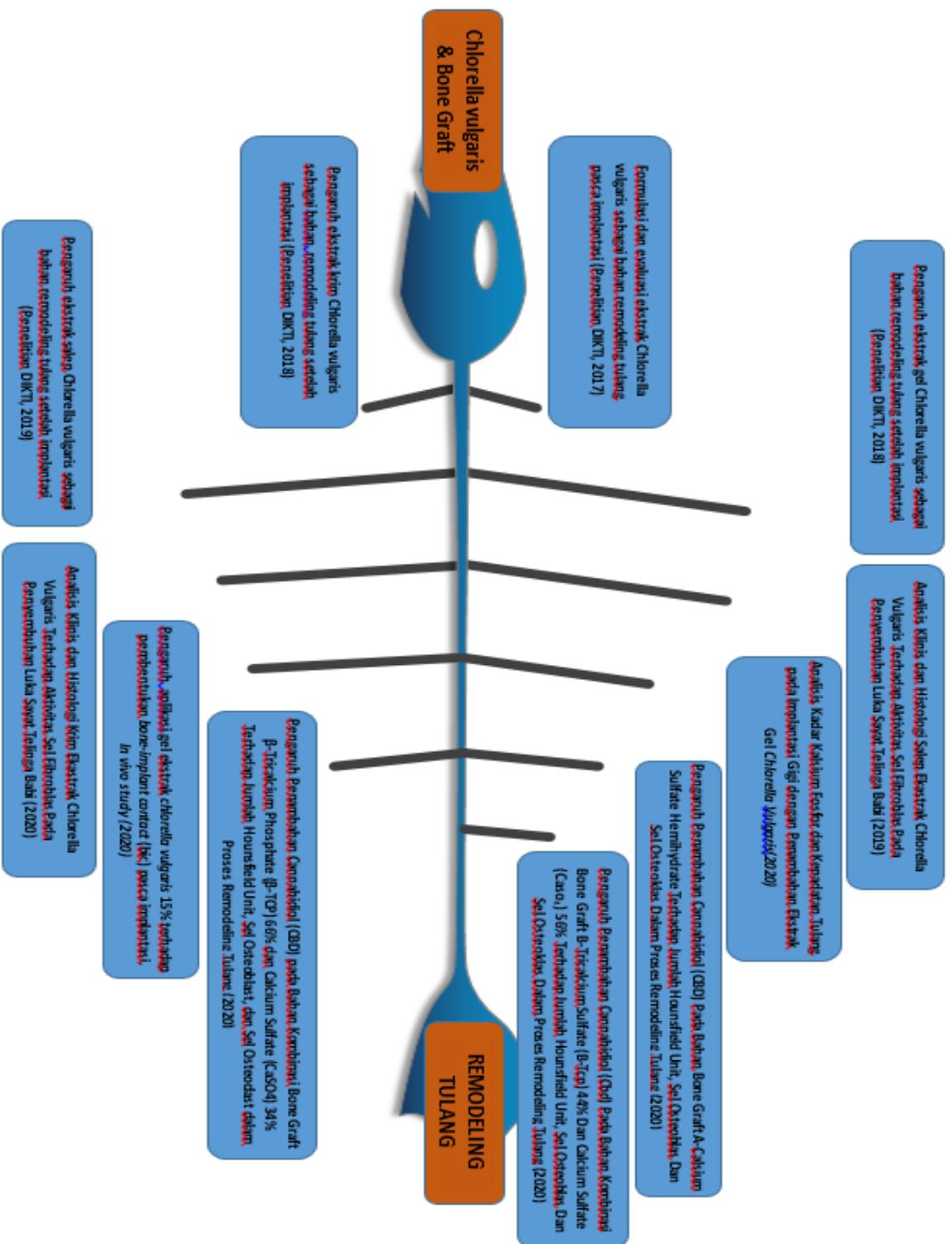
### **1.4.1. Manfaat Umum**

Dapat digunakan sebagai referensi untuk pemilihan bahan alternatif pada proses pembentukan tulang baru.

### **1.4.2. Manfaat Khusus**

1. Hasil penelitian ini diharapkan akan memberikan sumbangan pengetahuan dan informasi bagi dokter gigi dan dokter gigi spesialis prostodonsi bahwa bahan sediaan kombinasi bone graft Beta-Trikalsium Phosfat (B-TCP) 44 % dengan Kalsium Sulfat 56 % dengan penambahan atau tanpa penambahan Cannabidiol dapat menjadi salah satu pilihan alternative bone graft dalam melakukan perawatan implan.
2. Sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

## 1.5. BONE FISH PENELITIAN



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. TULANG**

##### **2.1.1. Histologi Tulang**

Tulang merupakan bentuk kaku jaringan ikat yang membentuk sebagian besar kerangka vertebrata yang lebih tinggi. Jaringan ini terdiri atas sel-sel dan matriks intersel. Matriks mengandung unsur organik, yaitu terutama serat-serat kolagen, dan unsur anorganik yang merupakan dua per-tiga berat tulang itu. Garam-garam anorganik yang bertanggungjawab atas kaku dan kejurnya tulang ialah kalsium fosfat (kira-kira 85%), kalsium karbonat (10%), dan sejumlah kecil kalsium fluoride serta magnesium fluoride. Serat-serat kolagen sangat menambah kekuatan tulang itu.<sup>6</sup>

##### **2.1.2. Matriks Tulang**

Matriks merupakan gabungan protein dan karbohidrat yang mengikat sel bersama-sama atau membagi satu jaringan dari yang lain. Matriks tersusun atas serabu-serabut dan bahan dasar. Matriks merupakan salah satu jaringan pengikat yang bekerja sinergis dengan sel-sel tulang dalam pembentukan dan pelekatan antar jaringan tulang. Matriks tersusun atas air 25 %, mengandung senyawa anorganik (67%) berupa kalsium, fosfat, Na, Mg, bikarbonat dan sitrat, serta senyawa organik berupa serabut kolagen (protein) tipe 1, serabut elastin, serabut retikuler (bakal fibroblast yang juga disebut sel retikuler), dan mengandung glikosaminoglikan.<sup>6</sup>

Matriks tulang secara khas tersusun dalam lapisan-lapisan atau lamel-lamel setebal 3-7 mm. Lamel-lamel itu merupakan hasil peletakan matriks yang terjadi secara ritmik. Serat dalam lamel teratur sejajar satu terhadap lainnya dalam bentuk pilinan atau heliks. Puncak pilinan beralih dalam lamel sebelahnya dengan sudut 90°. Susunan serat yang berselang-seling demikian menjelaskan mengapa lamel terlihat begitu jelas. Serat kolagen dalam satu lamel akan tampak sebagai bangunan memanjang, pada yang sebelah serat itu terpotong melintang dan tampak granular. Mineral terutama terdapat berupa kristal kalsium fosfat dalam bentuk yang serupa dengan hidroksiapatit.<sup>6</sup>

### **2.1.3. Struktur Tulang**

Secara makroskopik, tulang dapat di-bedakan menjadi dua macam: tulang spongiosa dan tulang kompakta. Tulang kompakta terdiri dari sistem-sistem Harvesian atau osteon yang tersusun padat. Sistem Harvesian terdiri dari sebuah saluran pada bagian tengahnya (kanal Harvesian) yang dikelilingi oleh cincin-cincin konsentris (lamela) di sela-sela matriks. Sel-sel tulang (osteosit) berada pada lakuna di antara lamelae. Lakuna berhubungan secara langsung dengan kanal Harvesian melalui saluran kecil yang disebut kanalikuli. Pembuluh darah tulang berada di dalam kanal Harvesian dan tersusun paralel terhadap aksis longitudinal tulang. Tulang spongiosa yang lebih ringan dan tidak sepadat tulang kompakta tersusun dari lempengan trabe-kula yang dihubungkan oleh kanalikuli dengan ruang-ruang kecil ireguler berisi sum-sum tulang yang disebut kavitas. Trabekula dan kavitas memang tersusun longgar dan tidak beraturan, namun

struktur seperti ini justru berfungsi memaksimalkan kekuatan tulang. Struktur ini tidak kaku dan dapat menyesuaikan diri dengan tekanan fisik pada tulang.<sup>7</sup>

Tulang mempunyai tiga fungsi utama yaitu sebagai fungsi mekanik yaitu untuk gerakan dan melekatnya otot, melindungi organ vital dan sebagai cadangan kalsium dan fosfat.<sup>8</sup> Tulang, sebagai jaringan hidup mampu mengoptimalkan struktur internalnya dengan mendistribusikan kembali kerapatan dibawah pengaruh beban eksternal untuk memenuhi fungsi maksimumnya. Jaringan tulang disusun oleh beberapa bentuk sel tulang, yang terdapat dalam cairan ekstraseluler (matriks) berupa garam-garam anorganik (sebagain besar berupa kalsium dan fosfor), garam-garam organik inilah yang memberikan kekuatan pada tulang dan serabut kolagen yang memberikan sifat elastis pada tulang. Matriks organik pada tulang, yaitu terdiri dari 95% kolagen tipe I dan 5% sisanya disusun oleh proteoglikan dan sejumlah protein nonkolagen. Adapun garam-garam organik yang terdapat dalam tulang yaitu kalsium fosfat 85%, kalsium karbonat 10% dan sejumlah kecil kalsium fluoride dan magnesium fluoride. Tulang terdiri dari sel-sel dukungan (osteoblas dan osteosit), remodeling sel (osteoklas), dan matriks non-mineral kolagen dan protein noncollagenous disebut osteoid, dengan garam mineral anorganik disimpan dalam matriks. Selama hidup, tulang mengalami proses pertumbuhan longitudinal dan radial, modeling (membentuk kembali), dan remodeling. Pertumbuhan Longitudinal terjadi di mana tulang rawan berproliferasi dalam epifisis dan metafisis daerah tulang panjang, sebelum kemudian menjalani mineralisasi untuk membentuk tulang baru primer.<sup>9</sup>

Osteogenesis adalah proses pembentukan tulang baru oleh sel yang disebut osteoblas. Sel-sel ini dan matriks tulang adalah dua elemen yang paling penting yang terlibat dalam pembentukan tulang. Proses pembentukan tulang yang sehat dan normal dilakukan oleh dua proses penting, yaitu: (1) Osifikasi intramembran ditandai dengan peletakan tulang ke dalam jaringan ikat primitif (mesenkim) yang mengakibatkan pembentukan tulang (tengkorak, tulang selangka, mandibula). Jika proses pembentukan jaringan tulang terjadi di lokasi extraskeletal, itu disebut sebagai pengerasan heterotopic. Adapun tiga langkah dasar yang terlibat dalam osteogenesis adalah: (a) Sintesis matriks organik ekstraseluler (osteoid); (b) Matrix mineralisasi yang mengarah pada pembentukan tulang; (c) Renovasi tulang oleh proses resorpsi dan reformasi.<sup>9</sup>

#### **2.1.4. Mekanisme biologi penyembuhan tulang.**

Penyembuhan tulang dimulai dengan fase anabolik awal, dimana volume jaringan lokal meningkat melalui peradangan. Setelah itu, hematoma terbentuk yang bertindak sebagai tahap awal yang bersifat sementara untuk diferensiasi sel induk menjadi jaringan fibrosa, tulang rawan, dan tulang. Pada fase inflamasi, beberapa faktor biologis termasuk TNF-Alpha, mengubah beberapa faktor pertumbuhan (beta-TFG), protein morfogenetik tulang (BMP), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17F, dan IL-23 dilepaskan. Selain faktor sitokinetik ini, beban mekanis seperti tekanan regangan atau hidrostatis juga memainkan peran penting dalam penyembuhan patah tulang. Faktor-faktor biologis yang disebutkan di atas dan lingkungan mekanik mengatur aktivitas sel punca mesenchymal (MSC), yang

merupakan beberapa kontributor paling penting untuk pembentukan tulang, selain dari aktivitas chondrocytes, osteoblast, fibroblast dan sel endotel. Dengan penyembuhan progresif, kalus kartilaginosa (kalus lunak) terbentuk melalui aktivitas sel skelet dan endotel, yang menjembatani celah antara fragmen tulang. Kalus lunak kemudian berkembang menjadi kalus keras.<sup>10</sup>

Ada dua mekanisme khas pembentukan tulang: osifikasi intramembran dan osifikasi endokondral. *Osifikasi* atau *osteogenesis* adalah proses pembentukan tulang baru oleh sel yang disebut osteoblas. Dalam osifikasi intramembran, MSC berdiferensiasi menjadi osteoblas, menciptakan jaringan tulang secara langsung dalam proses anabolik (tipikal tulang pipih seperti tengkorak dan klavikula). Dalam osifikasi endokondral, MSC berdiferensiasi menjadi kondrosit, yang membentuk jaringan tulang rawan. Matriks ekstraselular kartilago (ECM) yang disintesis melalui apoptosis kondrosit. Selanjutnya, sel-sel osteoblas menembus struktur mati ini dan meletakkan jaringan tulang.. Tahap penyembuhan tulang terdiri dari tahap primer dan sekunder. Penyembuhan tulang primer terjadi ketika fragmen-fragmen tulang diikat dengan erat bersama-sama di bawah kompresi dari implanasi. Tidak ada pembentukan kalus, dan dua fragmen tulang dihubungkan bersama dan disembuhkan secara langsung oleh aktivitas osteoklas dan osteoblas. Penyembuhan tulang sekunder, bentuk penyembuhan tulang yang paling umum, terjadi ketika ada sedikit gerakan di lokasi patah tulang. Gerakan interfragmenter menyebabkan pembentukan kalus lunak, dan mengarah pada pembentukan tulang sekunder melalui osifikasi intramembran dan endokondral.<sup>11</sup> Bentuk penyembuhan tulang ini dimulai dengan fase anabolik, dan

tumpang tindih dengan fase katabolik ketika volume kalus berkurang. Setelah proses-proses ini, fase remodeling tulang dimulai dengan aktivitas osteoblas dan osteoklas terkoordinasi selama beberapa bulan. Jaringan kalus diserap kembali dan tulang pipih terbentuk.<sup>12</sup>

Tahapan penyembuhan tulang terdiri dari: inflamasi, proliferasi sel, pembentukan kalus, penulangan kalus (osifikasi), dan remodeling.<sup>13</sup>

1. Tahap Inflamasi.

Tahap inflamasi berlangsung beberapa hari dan hilang dengan berkurangnya pembengkakan dan nyeri. Terjadi perdarahan dalam jaringan yang cidera dan pembentukan hematoma di tempat patah tulang. Ujung fragmen tulang mengalami devitalisasi karena terputusnya pasokan darah. Tempat cidera kemudian akan diinvasi oleh makrofag (sel darah putih besar), yang akan membersihkan daerah tersebut. Terjadi inflamasi, pembengkakan dan nyeri.

2. Tahap Proliferasi Sel.

Kira-kira 5 hari hematoma akan mengalami organisasi, terbentuk benang-benang fibrin, membentuk jaringan untuk revaskularisasi, dan invasi fibroblast dan osteoblast. Fibroblast dan osteoblast (berkembang dari osteosit, sel endotel, dan sel periosteum) akan menghasilkan kolagen dan proteoglikan sebagai matriks kolagen pada patahan tulang. Terbentuk jaringan ikat fibrus dan tulang rawan (osteoid). Dari periosteum, tampak pertumbuhan melingkar. Kalus tulang rawan tersebut dirangsang oleh gerakan mikro minimal pada tempat patah tulang. Tetapi gerakan yang berlebihan akan merusak struktur

kalus. Tulang yang sedang aktif tumbuh menunjukkan potensial elektronegatif.

### 3. Tahap Pembentukan Kalus.

Pertumbuhan jaringan berlanjut dan lingkaran tulang rawan tumbuh mencapai sisi lain sampai celah sudah terhubung. Fragmen patahan tulang digabungkan dengan jaringan fibrus, tulang rawan, dan tulang serat matur. Bentuk kalus dan volume dibutuhkan untuk menghubungkan defek secara langsung berhubungan dengan jumlah kerusakan dan pergeseran tulang. Perlu waktu tiga sampai empat minggu agar fragmen tulang tergabung dalam tulang rawan atau jaringan fibrus. Secara klinis fragmen tulang tidak bisa lagi digerakkan.

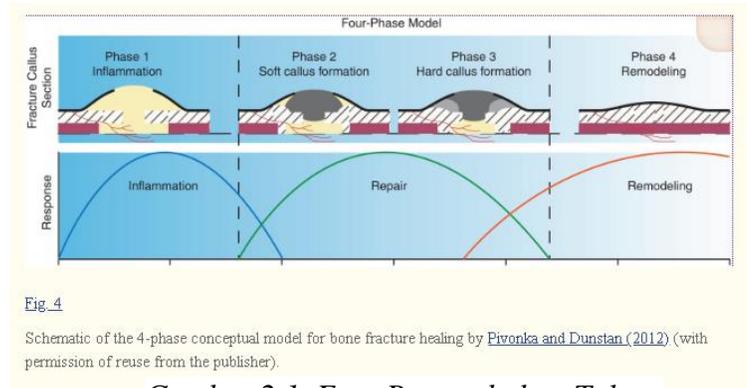
### 4. Tahap Penulangan Kalus (Osifikasi).

Pembentukan kalus mulai mengalami penulangan dalam 3 sampai 10 minggu setelah patah tulang, melalui proses penulangan endokondral. Patah tulang panjang orang dewasa normal, penulangan memerlukan waktu tiga sampai empat bulan. Mineral terus menerus ditimbun sampai tulang benar-benar telah bersatu dengan keras. Permukaan kalus tetap bersifat elektronegatif.

### 5. Tahap Menjadi Tulang Dewasa (Remodeling).

Tahap akhir perbaikan tulang meliputi pengambilan jaringan mati dan reorganisasi tulang baru ke susunan struktural sebelumnya. Remodeling memerlukan waktu berbulan-bulan sampai bertahun – tahun tergantung beratnya modifikasi tulang yang dibutuhkan, fungsi tulang, dan pada kasus

yang melibatkan tulang kompak dan karselus serta stres fungsional pada tulang. Tulang karselus mengalami penyembuhan dan remodeling lebih cepat daripada tulang kortikal kompak, khususnya pada titik kontak langsung.<sup>14,15,16</sup>



*Gambar 2.1. Fase Penyembuhan Tulang*

(Sumber: Schindeler A., McDonald M.M., Bokko P., Little D.G. Bone remodeling during fracture repair: the cellular picture. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2008;19(5):459–466.[PubMed](#))

Selama pertumbuhan memanjang tulang, maka daerah metafisis mengalami *remodeling* (pembentukan) dan pada saat yang bersamaan epifisis menjauhi batang tulang secara progresif. Remodeling tulang terjadi sebagai hasil proses antara deposisi dan resorpsi osteoblastik tulang secara bersamaan. Proses *remodeling* tulang berlangsung sepanjang hidup, dimana pada anak-anak dalam masa pertumbuhan terjadi keseimbangan (*balance*) yang positif, sedangkan pada orang dewasa terjadi keseimbangan yang negative. *Remodeling* juga terjadi setelah penyembuhan suatu fraktur.<sup>17</sup>

Tulang mengandung sejumlah besar faktor pertumbuhan, yaitu polipeptida yang dihasilkan oleh sel-sel tulang sendiri atau di *extra-osseus* jaringan dan bertindak sebagai modulator dari fungsi seluler, fundamental pertumbuhan, diferensiasi, dan proliferasi. Di antara yang paling banyak adalah IGFs, dengan

protein yang terikat, mungkin modulator penting dari remodeling tulang lokal. TGF- $\beta$  dan turunannya yang terkait BMP yang hadir dalam tulang dan memiliki fungsi penting tidak hanya dalam remodeling tetapi juga dalam pertumbuhan tulang. Faktor-faktor pertumbuhan lainnya, seperti faktor *platelet-derived growth*, protein terkait PTH, dan *growth factor fibroblast*, mungkin memainkan peran penting dalam *remodeling* fisiologis dan peran yang lebih penting dalam *remodeling* terkait dengan perbaikan tulang.<sup>17</sup>

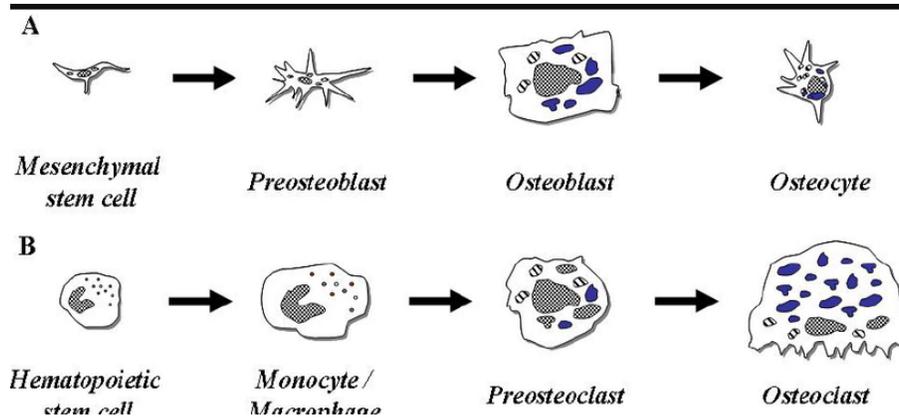
#### 2.1.5. Osteoblas

Osteoblas adalah sel-sel tulang yang berfungsi untuk membentuk, sintesis dan deposit materi tulang, biasanya terkonsentrasi di bawah periosteum. Osteoblas membuat osteoid, matriks organik tak terkalsifikasi yang kaya kolagen. Kalsifikasi tulang terjadi sebagai kristal-kristal hydroxyapatite, komponen anorganik tulang. Ketika osteoblas dikelilingi matriks tulang, disebut osteosit, sel-sel yang terletak di dalam lacunae dan bertanggung jawab memelihara tulang.<sup>18</sup>

Osteoblas mempunyai peranan :

1. Meregulasi resorpsi tulang melalui RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor-KappaB Ligand*) pada permukaan sel-sel preosteoblas yang menginduksi diferensiasi dan fusi.
2. Mensekresikan OPG (osteoprotegerin) yang memblokir interaksi RANK/RANKL dengan mengikat RANKL sehingga mencegah diferensiasi dan aktivasi osteoklas. Oleh karena itu, keseimbangan antara RANKL dan OPG menentukan pembentukan dan aktivitas osteoklas.

3. Menghasilkan banyak produk sel, termasuk enzim alkalin fosfatase dan kolagenase, faktor pertumbuhan, hormon osteokalsin, dan kolagen.
4. Membuat dan memelihara arsitektur tulang.
5. Bertanggungjawab atas deposisi matriks tulang dan regulasi osteoklas



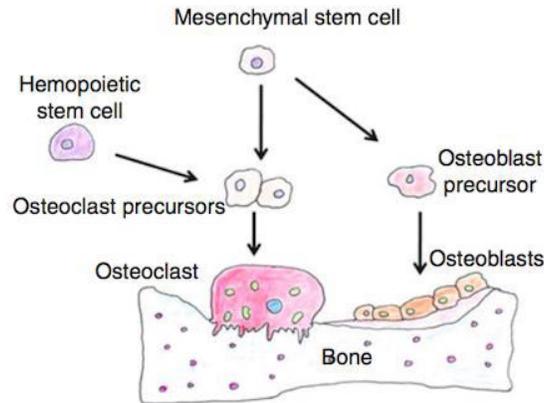
Gambar 2.2. A. Osteoblast B. osteoklas

(Sumber : [https://www.researchgate.net/publication/24188443\\_Bone\\_cells-biomaterials\\_interaction](https://www.researchgate.net/publication/24188443_Bone_cells-biomaterials_interaction))

### 2.1.6. Osteoklas

Sel osteoklast ditemukan pada permukaan tulang yang mengalami resorpsi dan kemudian membentuk cekungan yang dikenal sebagai lacuna Howship. Osteoklas dalam sitoplasmanya akan terisi oleh mitokondria guna menyediakan energi untuk proses resorpsi tulang. Osteoklas merusak matriks tulang melekat pada permukaan tulang, memisahkan sel dengan matriks, menurunkan pH 7 menjadi pH 4. Keasaman ini akan melarutkan mineral dan merusak matriks sel sehingga protease keluar. Osteoklas memiliki reseptor yaitu RANK-ligand (RANK-L) untuk maturasi sel dan mengalami apoptosis.

Osteoklas bertugas mereabsorpsi tulang. Pembentukan kembali atau remodeling tulang terjadi pada tingkat seluler dimana osteoklas meresorpsi jaringan tulang dan osteoblast membangun jaringan tulang.<sup>18</sup>



Gambar 2.3. Diagram yang memperlihatkan evolusi osteoblast dan osteoclast dalam proses pembentukan tulang.  
(Sumber : Fogelman I, Van Der Wall H, Gnanasegaran G. Radionuclide and hybrid bone imaging. Radionucl Hybrid Bone Imaging)

*Macrophage colony stimulating factors* (M-CSF), adalah salah satu sinyal molekul paling awal yang pada perkembangan dan aktivasi osteoklas. Sel-sel precursor osteoklas berasal dari *hematopoietic stem cell* yang berdiferensiasi menjadi *colony forming unit for granulocytes and macrophages* (CPU-GM) mengekspresikan *receptor activator of nuclear factor- B ligand* (RANKL) dengan stimulasi oleh M-CSF.<sup>19</sup> *Macrophage colony stimulating factors* dihasilkan terutama oleh osteoblas atau sel stromal sumsum tulang dan mengikat reseptor pada preosteoklas yang disebut cFms anggota dari *tyrosine kinase receptor*.<sup>20</sup>

*Receptor activator of nuclear factor- B ligand* adalah mediator kunci terjadinya pembentukan osteoklas. RANKL merupakan *membrane-bound protein* adalah anggota dari TNF (*tumor necrosis factor*) yang diekspresikan oleh

bermacam sel seperti osteoblas, fibroblast dan sel limfosit. Pada metabolisme tulang normal, RANKL diekspresikan paling banyak oleh osteoblas. Pada inflamasi, RANKL juga diekspresikan oleh sel imun adaptif seperti sel limfosit T dan sel limfosit B yang teraktivasi. Ekspresi RANKL juga diregulasi oleh modulator metabolisme tulang seperti paratiroid hormon, vitamin D dan IL-11 (*Interleukin-11*). Ikatan RANKL dengan reseptornya yaitu RANK mengaktifkan osteoklastogenesis.<sup>20</sup>

Osteoprotegerin (OPG) berperan dalam pengaturan resorpsi tulang. Osteoprotegerin adalah inhibitor alami untuk menghambat ikatan RANKL dengan RANK. Reseptor RANK terdapat pada pre-osteoklas maupun pada osteoklas. OPG merupakan pecahan dari TNF *receptor-like molecule* dengan bertindak sebagai perangkap dan memblokir ikatan RANKL dan RANK mencegah osteoklastogenesis. OPG diproduksi oleh fibroblas, osteoblas, dan sel-sel epitel dan ekspresi OPG di modulasi oleh sitokin inflamasi. Hambatan ikatan RANKL dengan RANK oleh OPG dapat memicu apoptosis dari osteoklas sehingga menurunkan proses resorpsi tulang. Osteoklastogenesis terjadi oleh adanya interaksi antara 3 anggota superfamili dari TNF (protein) yaitu OPG, RANKL dan RANK.<sup>20</sup>

## **2.2. BONE GRAFT**

### **2.2.1. Pengertian *Bone Graft***

Perawatan terhadap kehilangan dan kerusakan tulang alveolar yang paling sering dilakukan adalah dengan teknik *bone graft*. Bahan *bone graft* adalah pilihan

yang banyak digunakan dalam mendukung pembentukan tulang baru saat diterapkan pada defek tulang. Bahan bone graft bertujuan untuk mengurangi kedalaman probing, meningkatkan perlekatan klinis, mengisi defek tulang, dan regenerasi tulang baru, sementum dan ligamen periodontal. Bahan *bone graft* akan berperan sebagai rangka struktural (scaffold) dan matriks untuk pembentukan pembekuan darah (*clot*), maturasi sel, dan *remodeling* tulang yang defek.<sup>21</sup>

Karakteristik suatu bahan *bone graft* yang ideal, adalah :<sup>2</sup>

- a. Biokompatibilitas yang sangat baik, diterima baik oleh organisme hidup, tidak menimbulkan reaksi imun (alergi), tidak beracun, serta tahan terhadap infeksi.
- b. Osteokonduksi yang tinggi, untuk mempromosikan pembentukan tulang baru dari dinding defek tulang.
- c. Porositas tinggi, sehingga tergabung dalam tulang baru secara total.
- d. Resorpsi cukup lambat, untuk tetap di tempat, mempromosikan remodeling tulang jangka panjang, sehingga tidak ada resorpsi akar atau ankilosis
- e. Modulus elastisitas yang memadai, kuat dan tangguh, mudah beradaptasi terhadap stress / strain.
- f. Tersedia dan dalam jumlah yang cukup.
- g. Prosedur bedah minimal.
- h. Merangsang perlekatan baru dan dapat memicu osteogenesis, cementogenesis dan pembentukan ligamen periodontal.

### **2.2.2. Fungsi bone graft**

Mekanisme biologis dari bahan *bone graft* dalam mendukung fungsi dari bahan cangkok tulang, yaitu osteogenesis, osteoinduksi, dan osteokonduksi.<sup>22</sup>

**Osteogenesis** adalah proses pembentukan atau pertumbuhan tulang baru oleh sel-sel yang terdapat dalam bahan *bone graft*. Osteogenesis terjadi karena adanya sel prekursor osteoblas dan growth factor. Penetrasi seluler dari osteoblas yang sudah ada di defek tulang dan prekursor osteoblas (sel osteoprogenitor) dari bahan *bone graft* ke defek tulang, dan growth factor, dimana dapat membentuk pusat-pusat pembentukan tulang. Hal ini dapat terjadi pada *cancelous autograft* dan *fresh cortical graft*.<sup>22</sup>

**Osteoinduksi** merupakan proses yang menstimulasi perubahan seluler dan biokimia dari defek tulang yang terdapat disekitar graft dan tulang. Osteoinduksi memungkinkan stimulasi prekursor osteoblas (sel osteoprogenitor) dari defek (atau dari pembuluh darah) untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas dan mulai membentuk tulang baru. Hal ini terjadi karena graft dan tulang mengandung mediator osteoinduksi, seperti BMP (*Bone Morphogenic Protein*). BMP berperan dalam diferensiasi sel mesenchymal dan proliferasi vaskular. terdapat pada bahan *bone graft autograft*, *allograft*, dan *fresh bone*.<sup>22</sup>

**Osteokonduksi** merupakan suatu fungsi dari bahan *bone graft* yang memungkinkan osteogenesis dari sel yang memungkinkan pembentuk tulang dalam lingkungan yang tertutup. Hal ini terjadi dengan pembentukan scaffold sebagai matriks untuk pertumbuhan kapiler dan osteoblas dari bahan *bone graft* ke dalam defek tulang. Selanjutnya terjadi proses resorpsi bahan *bone graft*, kemudian diganti oleh tulang baru dari defek tulang secara bertahap. Struktur material dan desain dari scaffold merupakan faktor penting untuk osteokonduction. Tulang kortikal autogenous atau

allograft mungkin contoh bahan grafting dengan sifat osteokonduktif. Bahan *bone graft* sintesis maupun bahan pengganti tulang turunan, memiliki sifat osteokonduktif.<sup>22</sup>

### **2.2.3. Jenis- jenis bone graft**

Secara garis besar, bone graft dapat di kategorikan sebagai berikut :<sup>2</sup>

#### **2.2.3.1. *Autogenous grafts***

*Autogenous graft* adalah bahan yang berasal dari donor sendiri yang hanya dipindah dari satu tempat ketempat lainnya. Bahan autografts merupakan bahan yang paling ideal, karena mempunyai tingkat keberhasilan yang tinggi dengan efek osteokonduksi, osteogenesis, dan osteinduksi.

Bahan autogenous graft dapat didapatkan secara intraoral maupun ekstraoral. Sumber intraoral didapatkan dari edentulus, luka ekstraksi, tuberositas maksilaris, simphisis, ramus, dan retromolar pada mandibula. Sedang sumber ekstraoral didapatkan dari tulang tibia, tulang fibia, tulang panggul atau iliac crest cancellous.

Bahan autogenous graft berasal dari jaringan tubuh sendiri sehingga masalah biokompatibilitas dan penularan penyakit dapat dieliminasi. Akan tetapi terdapat beberapa kekurangan, seperti membutuhkan pembedahan pada daerah donor sehingga dapat menimbulkan ketidaknyamanan pasien, jumlahnya yang terbatas dan proses pengambilan tulang membutuhkan waktu tambahan untuk pembedahan (khususnya sumber intraoral), hingga menyebabkan morbiditas serta kemungkinan resorpsi akar pada daerah donor (khususnya sumber ekstraoral).

### **2.2.3.2. Allograft**

*Bahan allograft* adalah jaringan yang ditransplantasikan berasal dari donor yang lain, baik dalam spesies yang sama maupun spesies yang berbeda. Bahan allograft mempunyai hasil klinis yang kurang konsisten, karena hanya memiliki efek osteoinduktif dan osteokonduktif, dan tidak memiliki osteogenesis. Bahan allograft dapat meningkatkan resiko penularan penyakit, dan dapat menimbulkan reaksi imunogenik yang merugikan, sehingga bahan cangkok sebelum digunakan, harus diberi perlakuan khusus dengan dibekukan, diradiasi, atau diberi bahan kimia tertentu untuk mengurangi resiko merugikan. Proses untuk mengurangi resiko yang merugikan tersebut, dapat mengurangi potensi osteinduksi dan sel-sel osteogenik dan kekuatan mekanik. Bahan cangkok allograft diperoleh dari bank tulang yang berasal dari tulang cadaver dan disterilkan untuk mencegah penularan penyakit. Keuntungan menggunakan allograft dibandingkan autograft adalah pasien tidak perlu mengalami luka bedah tambahan untuk pengambilan donor dari tubuhnya sendiri sementara potensi perbaikan tulangnya tetap sama.

### **2.2.3.3. Xenograft**

Xenograft adalah bahan cangkok yang diambil dari spesies yang berbeda, biasanya berasal dari lembu (bovina), dan kerang (coral), kemudian bahan distrelisasikan dan dideproteinisasi dengan berbagai teknik untuk menghilangkan kandungan organik sehingga biokompatibel dan menyerupai struktur tulang manusia dan dapat digunakan pada manusia. Walaupun telah

melalui berbagai teknik sterilisasi dan deproteinisasi, penularan penyakit dan reaksi imunogenik tetap menjadi suatu pertimbangan. Xenograft mempunyai efek osteokonduksi.

#### ***2.2.3.4. Alloplast dan pengganti bone graft***

Alloplast adalah bahan sintetik, anorganik, biokompatibel, dan mempunyai bahan bioaktif yang digunakan sebagai pengganti *bone graft*, sehingga dapat mempromosikan pembentukan tulang baru. Bahan alloplastik dan bahang pengganti *bone graft* harus menyediakan scaffold untuk osteokonduksi, growth factor untuk osteoinduksi dan sel progenitor untuk osteogenesis.

Bahan bone graft substitute pengganti sering dibuat dari berbagai bahan :

- Bahan berbasis *growth factor* alami dan faktor rekombinan, yang digunakan tersendiri atau dalam kombinasi. (matriks extracellular tulang, termasuk TGF-beta, *growth factor* seperti insulin I dan II, PDGF, FGF, dan BMP)
- bahan berbasis sel (mesenchymal stem sel, membran amnion, dan matrik seluler allograft).
- Bahan berbasis keramik (kalsium fosfat : Hydroxyapatite /HA, Kalsium dihydrogen phosphate, Kalsium hydrogen phosphate, Trikalsium phosphate; kalsium sulfat; kalsium aliminales; dan bioaktif glass/bioglass)

- Bahan berbasis polimer (degradable dan nondegradable); keramik, seperti kalsium fosfat (trikalsium fosfat, hidroksiapatit sintetis, dan coralline)..

#### **2.2.4. Dual Former Bone Graft (Kombinasi Bone Graft $\beta$ -Tricalcium Phosphate ( $\beta$ -TCP) 44 % dan Kalsium Sulfat ( $\text{CaSO}_4$ ) 56 %)**

Dual Former Bone Graft merupakan suatu bahan bone graft baru yang tersusun atas dua bahan utama yang telah teruji dan terbukti akan keefektifannya dalam membantu proses remodeling tulang dimana kedua bahan tersebut adalah  $\beta$ -Tricalcium Phosphate ( $\beta$ -TCP) 44 % dan Kalsium Sulfat 56 %.

##### **2.2.4.1. $\beta$ -Tricalcium Phosphate ( $\beta$ -TCP)**

$\beta$ -Tricalcium fosfat ( $\beta$ -TCP) adalah bentuk kalsium fosfat yang berpori-pori, dengan proporsi kalsium dan fosfat yang mirip dengan tulang kancellus. Namun, kekuatan tekan TCP berporos hanya mencapai 1 / 20 tulang kortikal. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa kalsium TCP mendukung perlekatan, proliferasi, dan diferensiasi osteoblas dan sel mesenkimal serta pertumbuhan tulang. Keramik Tricalcium fosfat memiliki sifat biokompatibel dan osteokonduktif.  $\beta$ -TCP, keramik kalsium fosfat sintetis, baru-baru ini telah digunakan sebagai pengganti tulang untuk memperbaiki kerusakan tulang.  $\beta$ -TCP adalah bahan biokompatibel, dapat diserap. Mekanisme pembentukan tulang dengan  $\beta$ -TCP adalah melalui proses osteokonduksi. Tulang baru terbentuk di sepanjang permukaan saat bahan ini digunakan. Itu menunjukkan bahwa osteoblas manusia primer

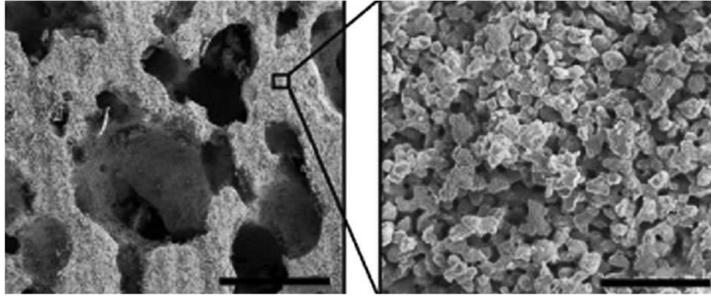
(HOB) yang terbentuk di perancah  $\beta$ -TCP menunjukkan tingkat gen osteogenik yang secara signifikan lebih tinggi, dibandingkan dengan yang dibiakkan pada plastik kultur jaringan. Sementara itu, sel-sel ini menunjukkan peningkatan tujuh kali lipat dalam ekspresi gen subunit  $\alpha 2$  integrin dan aktivasi protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK) / jalur pensinyalan kinase terkait (ERK) ekstraseluler. Selain itu, konduksi osteogenik oleh perancah  $\beta$ -TCP dilemahkan secara langsung dengan menghambat MAPK / ERK atau secara tidak langsung dengan memblokir jalur pensinyalan integrin  $\alpha 2\beta 1$ . Hal ini menunjukkan bahwa perancah  $\beta$ -TCP memberikan osteokonduktivitas melalui integrin  $\alpha 2\beta 1$  dan jalur pensinyalan MAPK / ERK hilir.<sup>2</sup>

Secara fisikokimia,  $\beta$ -TCP adalah bahan resorbable dengan kemurnian fase  $\geq 99\%$ , dengan total mikroporositas dan struktur inter keramik yang homogen. Dengan demikian, matriks optimal untuk pembentukan tulang baru tersedia segera setelah implanasi.<sup>2</sup>

Bioresorbabilitas keramik kalsium fosfat diatur tidak hanya oleh kelarutan konstituen bahan, tetapi juga oleh morfologi yang menyiratkan porositas dan struktur poros. Ruang intergranular menyediakan perancah untuk pertumbuhan pembuluh darah untuk nutrisi struktur tulang yang baru terbentuk. Dari tahap awal regenerasi tulang, bahan diserap. Properti biodegradasinya yang lambat, dalam 24 bulan material tersebut sepenuhnya dimetabolisme, selaras dengan pembentukan tulang dalam proses remodeling dan menghasilkan perpindahan material ke tulang. Mekanisme

resorpsi  $\beta$ -TCP secara formal masih kontroversial. Dalam percobaan kelinci ditemukan bahwa mekanisme terdegradasinya bahan melalui cairan biologis karena tidak adanya osteoklas di sekitar bahan. Bioresorpsi juga dilaporkan sebagai faktor utama dalam proses biodegradasi  $\beta$ -TCP dalam percobaan anjing, karena sejumlah besar sel raksasa mirip osteoklas dan banyak aposisi tulang baru terlihat pada defek yang ditanamkan pada  $\beta$ -TCP.<sup>2</sup>

Meskipun hasil yang menjanjikan dalam operasi ortopedi,  $\beta$ -TCP juga memberikan bukti yang bertentangan dalam studi histologi hewan. Pada anjing, pada 16 minggu setelah perawatan defek tulang yang dibuat dengan pembedahan, partikel TCP secara aktif diserap oleh sel raksasa dan makrofag dan dimasukkan ke dalam matriks tulang baru. Hasil yang sama dilaporkan pada monyet, di mana TCP terdegradasi melalui fagositosis oleh histiosit dan sel raksasa berinti banyak. Partikel residual dimasukkan ke dalam matriks tulang baru dan menunjukkan bahwa bone graft dapat membentuk pertumbuhan tulang. Dalam pemeriksaan histologis dan analisis imunohistokimia dari antigen inti sel proliferasi (PCNA) dari defek intrabony pada anjing ditambah dengan  $\beta$ -TCP, jaringan osteoid dengan struktur seperti platel dan proliferasi mesenkim seluler seperti pulau-pulau osteoid yang bergabung membentuk seperti jembatan terlihat terbentuk setelah diamati selama 3 bulan. Enam bulan setelah implanasi, butiran  $\beta$ -TCP digantikan oleh banyak tulang seperti platel baru selain sel mononuklear yang diperkaya PCNA, kecil, berbentuk oval dan sel raksasa berinti banyak yang melekat pada tulang yang baru terbentuk.<sup>2</sup>



Gambar 2.4. Foto SEM dari keramik b-TCP berporos yang tersedia secara komersial

#### 2.2.4.2. Kalsium Sulfat

Kalsium sulfat, umumnya dikenal sebagai plester Paris, atau gypsum merupakan bahan pengganti tulang keramik tertua. Secara konvensional, bubuk kalsium sulfat hemihidrat ( $\text{CaSO}_4 \times 1 / 2\text{H}_2\text{O}$ ) dihidrasi untuk membentuk kalsium sulfat dihidrat ( $\text{CaSO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ), yang mengalami sedikit reaksi eksotermis untuk ubah ke bentuk padat.<sup>2</sup>

Penyerapan kalsium sulfat dengan cepat, selama periode 12 minggu, melalui proses disolusi dan digantikan oleh tulang baru. Laju resorpsi yang cepat dapat menimbulkan masalah potensial karena volume graft mungkin tidak dapat dipertahankan untuk jangka waktu yang cukup lama untuk menghasilkan hasil okulasi yang dapat diandalkan secara estetika.<sup>2</sup>

Kalsium sulfat telah dianggap murah, tersedia, mudah disterilkan, aman dan mudah digunakan, menimbulkan sedikit atau tidak ada reaksi makrofag, tidak berdampak buruk pada kinetika proliferasi sel dan tidak meningkatkan kadar serum kalsium.<sup>2</sup>

Bahan graft kalsium sulfat dengan struktur kristal yang dipatenkan yang digambarkan sebagai alfa hemihidrat bertindak terutama sebagai

pengisi kekosongan tulang osteokonduktif yang sepenuhnya menyerap sebagai remodel tulang yang baru dibentuk dan mengembalikan fitur anatomi dan sifat struktural. Meskipun mekanisme tindakan yang tepat masih belum ditemukan, kalsium sulfat tampaknya berfungsi sebagai perancah osteokonduktif resorbable yang menyediakan kerangka struktural yang diperlukan untuk angiogenesis dan osteogenesis sambil mencegah invasi jaringan lunak dengan bertindak sebagai pengisi ruang. Dilaporkan bahwa kalsium sulfat yang ditempatkan pada defek tulang hewan setara dengan tulang autogenous dan allogenik dalam hal produksi volume tulang dan secara signifikan lebih baik daripada kontrol kosong. Secara histologis, kualitas tulang yang terbentuk pada defek yang diobati dengan kalsium sulfat tidak dapat dibedakan dari yang terbentuk ketika defek diobati dengan tulang autogenous atau allogenik. Respon histologis ditandai dengan penyelesaian relatif pembentukan tulang yang dibuktikan dengan tulang baru yang terbentuk.<sup>2</sup>

### 2.3. CANNABIDIOL

Canabidiol adalah senyawa kimia yang ada dalam tanaman [cannabis](#), atau lebih dikenal sebagai [ganja](#) atau [mariyuana](#). Ganja telah digunakan sejak zaman kuno untuk pengobatan rasa sakit, tetapi penggunaannya dilarang karena terkait efek psikotropika. Efek negatif psikotropika disebabkan oleh senyawa yang disebut  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC). Tanaman cannabis sendiri mengandung kurang lebih 400 senyawa cannabidiols. Beberapa diantara senyawa tersebut terbukti mampu mengobati kanker, mengurangi kecenderungan psikotik pasien schizophrenia dan mengobati berbagai penyakit kronis lainnya. Senyawa-

senyawa berkhasiat medis tersebut diantaranya seperti cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabichromene (CBC), cannabigerol (CBG) dan tetrahydrocannabivarin (THCV).<sup>23</sup>

Cannabidiol bekerja pada dua reseptor G-protein berpasangan yang berbeda yaitu CB-1 dan CB-2, yang disebut reseptor cannabidiol. Reseptor CB-1 ditemukan terutama di sistem saraf pusat dan perifer, tetapi juga terdapat di testis, retina, tulang, adiposit, jantung, paru-paru, prostat, limpa, uterus, dan ovarium. Sedangkan reseptor CB-2 terutama terletak di sistem kekebalan tubuh selain itu juga terletak di hati, sistem pencernaan, sistem saraf pusat, tulang dan otak.<sup>23</sup>

Reseptor cannabidiol adalah bagian dari sistem kompleks yang jelas terlibat dalam proses pembentukan tulang dan resorpsi tulang. Kehadiran mereka di tingkat sel tulang dan pengaruhnya pada metabolisme tulang oleh agonis dan antagonis, merupakan indikator yang jelas bahwa reseptor cannabinoid merupakan target potensial dalam pengaturan patologi yang melibatkan jaringan tulang.<sup>23</sup>

Agonis reseptor cannabidiol setidaknya dapat memiliki efek yang sama dari obat anabolik dan anti-katabolik yang saat ini digunakan dalam praktek klinis, dengan merangsang pembentukan dan aktivitas osteoblas dan mengurangi diferensiasi dan resorpsi osteoklas. Di sisi lain, beberapa antagonis cannabinoid atau agonis terbalik memiliki aksi yang sama dengan agen semutabolik, dengan menghambat diferensiasi dan fungsi osteoklas.<sup>23</sup>

### **2.3.1. Cannabidiol dan tulang**

Baik reseptor CB-1 dan CB-2 ditemukan dalam tulang dan memiliki efek berbeda pada metabolisme tulang.

#### **a. Reseptor CB-1**

Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa reseptor CB-1 mengatur pertumbuhan tulang selama perkembangan tulang. Reseptor CB-1 secara dominan mempengaruhi metabolisme tulang dengan bekerja pada terminal saraf simpatis perifer, di mana aktivasi menghambat produksi norepinefrin di terminal saraf simpatis. Hal ini mengarah pada penghambatan reseptor  $\beta$ 2-adrenergik osteoblas yang menyebabkan peningkatan aktivitas dan diferensiasi osteoblast. Penurunan stimulasi reseptor  $\beta$ 2-adrenergik juga menurunkan pembentukan osteoklas dengan menurunkan RANKL, komponen utama osteoklastogenesis.<sup>23</sup>

Kehadiran reseptor CB-1 baik dalam osteoblas dan osteoklas, serta dalam beberapa prekursor mereka, menunjukkan bahwa sangat mungkin untuk menunjukkan beberapa mekanisme aksi yang terlibat. Selain itu, kadar reseptor CB-1 yang lebih rendah dibandingkan dengan CB-2 dalam sel tulang menunjukkan kemungkinan pengaruh yang lebih rendah pada metabolisme tulang dari reseptor CB-1 dibandingkan dengan CB-2.<sup>23</sup>

#### **b. Reseptor CB-2**

Reseptor CB-2 ditemukan dalam sel-sel tulang dan prekursor mereka pada tingkat yang lebih tinggi dibandingkan dengan reseptor CB-1, dan memainkan peran

penting dalam menjaga keseimbangan antara resorpsi tulang dan pembentukan tulang. Dalam proses pertumbuhan tulang reseptor CB-2 lebih diekspresikan dalam tahap remodeling tulang.<sup>23</sup>

Stimulasi CB-2 memberikan efek positif pada proliferasi dan fungsi osteoblas secara umum, hal ini karena meningkatnya berbagai faktor osteogenik seperti RUNX2, sialoprotein tulang (BSP), osteopontin (OPN), alkali fosfatase (ALP) dan osteocalcin (OC) yang berperan dalam proses remodeling tulang. Sebaliknya, efek stimulasi CB-2 pada osteoklas masih dalam perdebatan dalam literatur saat ini. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa stimulasi CB-2 meningkatkan rasio RANKL / OPG dan M-CSF, sehingga mendukung pembentukan osteoklas, sementara yang lain menunjukkan sebaliknya.<sup>23</sup>

Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa tikus yang kekurangan reseptor CB-2 memiliki osteoporosis turnover yang tinggi pada 12 bulan, dengan fungsi osteoblas yang berubah, jumlah osteoblas yang lebih rendah, dan peningkatan osteoklas. Hal ini penting disebutkan bahwa tikus yang kekurangan CB-2 tidak memiliki perubahan lain pada organ apa pun kecuali untuk jaringan tulang, sehingga menggarisbawahi pentingnya reseptor CB-2 dalam tulang.<sup>23</sup>

#### **2.4. HEWAN UJI**

Babi adalah salah satu dari sekian banyak jenis ternak yang dikembang biakkan di dunia. Babi yang dipelihara saat ini nenek moyangnya berasal dari dua jenis babi liar yaitu *Sus vitatus* dan *Sus scropa*. Jenis *sus vitatus* ini berasal dari benua asia yang meliputi India Timur, Asia Tenggara, dan China. Sedangkan *Sus scropa* berasal dari Benua Eropa.

Domestikasi babi liar *Sus vitatus* di China di mulai sekitar tahun 4910 sebelum masehi, sedangkan domestikasi babi liar *Sus scropa* di Benua Eropa dilaksanakan pada tahun 800 tahun sebelum masehi. Babi adalah ternak monogastric dan bersifat prolific (banyak anak tiap kelahiran), pertumbuhannya cepat dan dalam umur enam bulan sudah dapat dipasarkan.<sup>24</sup>

Babi Landrace merupakan babi yang berasal dari Denmark, termasuk babi bacon type yang berkualitas tinggi. Babi Landrace sangat populer sehingga dikembangkan juga di Amerika Serikat, Australia, dan Indonesia, yakni American Landrace dan Australian Landrace. Babi ini berwarna putih, terkenal karena babi ini bertubuh panjang seperti busur, besar, lebar, bulu halus, dan juga kakinya panjang. Babi ini terkenal sangat profilik hingga kini babi ini juga yang terbukti paling banyak per kelahiran, serta presentase dagingnya tinggi. Tulang rusuknya 1617 pasang dan sampai kini puting susu babi inilah yang terbanyak diantara bangsa babi unggul. Babi jantan dewasa bobot badannya dapat mencapai sekitar 320-410 kg dan bobot badan induk dapat mencapai 250-340 kg. Kelemahan babi ini adalah kaki belakang yang lemah terutama saat induk bunting, dan hasil daging yang pucat.<sup>24</sup>



*Gambar 2.5. Jenis Babi Landrace*

Babi terlahir dengan delapan gigi: insisivus ketiga pada gigi desidusi maksila dan kaninus. Gigi tersebut biasanya muncul dari gusi dan bisa mencederai ujung puting. Untuk

alasan ini, maka gigi tersebut biasanya akan tergigit di 2-6 jam pertama kelahiran (kaninus akan menutup). Babi memiliki empat jenis gigi: insisivus, kaninus, premolar dan molar.<sup>24, 25</sup>

Babi merupakan hewan omnivora, memiliki insisivus sederhana (haplodont) dan premolar dengan tuberkulum serta gigi molar (bunodont). Gigi tersebut, kecuali kaninus, merupakan jenis brachidont (Gigi dengan mahkota yang rendah/pendek contohnya pada gigi babi, anjing dan manusia) serta terdiri dari mahkota yang tampak, dan muncul di dalam mulut, akar, merupakan bagian yang terpendam dalam alveolus dental dan akan sedikit mengecil atau menyempit di area servikal antara mahkota dan akar, di mana ditahan oleh gusi.<sup>24, 25</sup>

Gigi kaninus jenisnya hipsodont (Gigi yang memiliki mahkota yang tinggi/panjang contohnya pada gigi kuda), sifatnya lebih khusus dibandingkan gigi brachydont. Mahkota dan servikal tidak dapat dibedakan dan hanya terdiri dari bagian utama dan akar. Bagian utama (body) merupakan bagian yang bebas, dan dasarnya dikelilingi oleh gusi dan merupakan bagian yang terpendam, yang biasanya panjang pada hewan yang muda. Mahkota yang lebar pada gigi premolar dan molar menunjukkan area tuberkel yang membulat, sehingga gigi tersebut merupakan alat yang ideal untuk mengunyah makanan, jenis gigi ini disebut bunodont (gigi yang memiliki tonjolan kecil). Dataran oklusal menunjukkan lengkung gigi atas atau maksila dan lengkung bawah atau mandibula. Gigi pada babi, begitupun pada gigi manusia, memiliki mahkota, servikal, akar dan kavitas pulpa serta alveolus radikular.

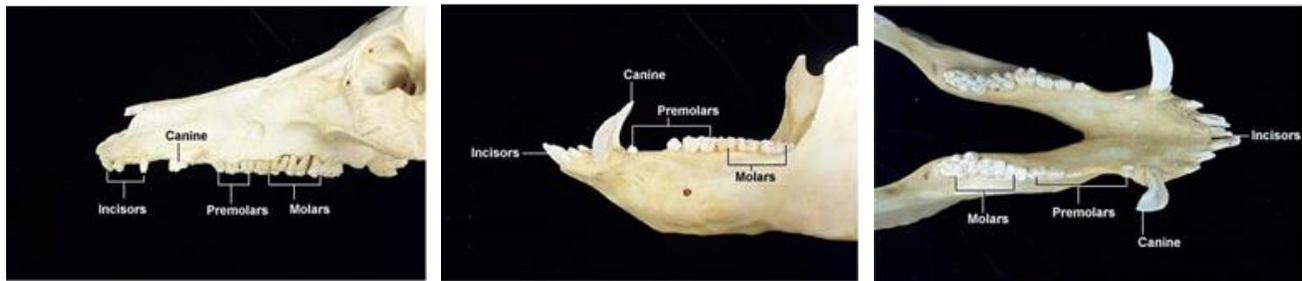
Babi sebagai mamalia lokal memiliki dua jenis gigi:<sup>24, 25</sup>

- ✓ Gigi geligi primer, desidui, temporer atau susu. Terdiri dari 32 gigi, dan susunannya, yaitu: 2(Di3/3, Dc1/1, Dp4/4)

- ✓ Gigi geligi sekunder, permanen, tetap atau pengganti. Terdiri dari 44 gigi dengan susunan gigi, yaitu: 2(I3/3, C1/1, P4/4, M3/3)

Adapun tabel masa erupsi gigi babi Landrace adalah :

Dental Formulae			
Deciduous	$\frac{3 \ 1 \ 3}{3 \ 1 \ 3} = 14$	Permanent	$\frac{3 \ 1 \ 4 \ 3}{3 \ 1 \ 4 \ 3} = 22$
Tooth Eruption			
	Deciduous	Permanent	
Incisors	Birth - 2 weeks	8 - 18 months	
Canines	Birth	8 - 12 months	
Premolars	2 weeks - 8 month	12 - 16 months	
Molars		4 - 22 months	



Gambar 2.6. Anatomi rahang babi landrace

## 2.5. NILAI KEPADATAN TULANG

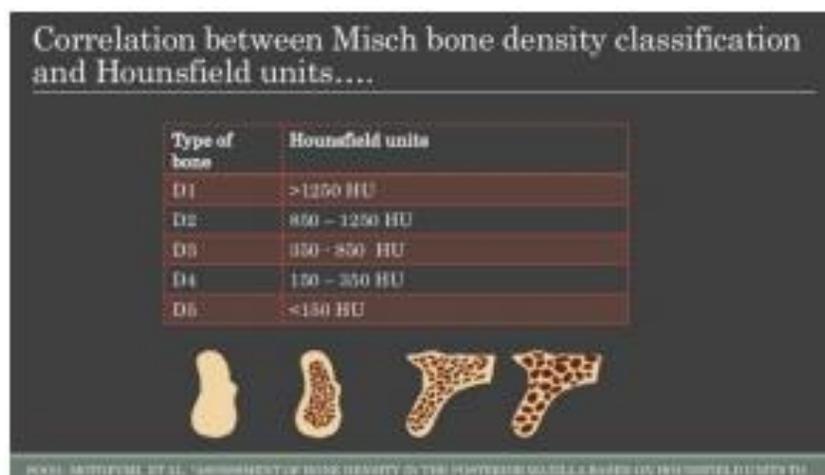
Kepadatan tulang dapat dinilai dengan menggunakan suatu aplikasi yang terdapat dalam alat CT-Scan berupa hounsfield unit (HU). Hounsfield Unit (HU) adalah tingkat kepadatan dari berbagai jenis jaringan yang memiliki 4.096 warna abu-abu, dan memiliki tingkat kepadatan yang berbeda-beda yang terdapat pada CT-scan.<sup>26</sup>

Monitor dapat menampilkan maksimal 256 warna abu-abu, namun mata manusia hanya mampu membedakan sekitar 20 warna. Karena kepadatan jaringan pada manusia yang meluas dari kisaran yang cukup sempit dari total spektrum, dan memungkinkan untuk memilih pengaturan window untuk mewakili kepadatan jaringan. Rata-rata tingkat kepadatan window harus diatur

sedekat mungkin dengan tingkat kepadatan jaringan yang akan diperiksa. Paru-paru dengan kandungan udara yang tinggi sangat baik untuk diperiksa pada pengaturan window dengan HU yang rendah. Sedangkan tulang memerlukan penyesuaian tingkat tinggi. Densitas udara ditetapkan -1.000 HU, air:  $0\pm 5$  HU, paru-paru:  $-700\pm 200$ , lemak:  $-90\pm 10$ , jaringan lunak:  $-15\pm 65$  HU, organ parenkim:  $50\pm 40$  HU, tulang rawan:  $130\pm 100$  HU, tulang padat:  $> 250$  HU. <sup>26</sup>

Standar nilai kepadatan pada tulang rahang mengalami fluktuasi yang berbeda antar individu, dan kepadatan tulang rahang dapat diketahui dengan nilai  $> 250$  HU pada CT-scan. Penilaian kepadatan tulang terdiri dari beberapa tingkatan dan dapat diinterpretasikan sebagai D1 Tulang:  $> 1250$  HU (kepadatan tulang sangat baik), D2 Tulang: 850-1250 HU (kepadatan tulang baik), D3 Tulang: 350-850 HU (kepadatan tulang cukup), D4 Tulang: 150-350 HU (kepadatan tulang buruk), D5 Tulang:  $< 150$  HU (kepadatan tulang sangat buruk). <sup>27</sup>

Dalam beberapa tahun terakhir, pemeriksaan CT scan telah mendapatkan popularitas dalam perawatan implan, tidak hanya untuk 49 mengevaluasi anatomi dan kuantitas tulang tetapi juga untuk menentukan kualitas tulang. Secara khusus, klasifikasi Misch telah sering digunakan untuk evaluasi objektif kualitas tulang yang didasarkan pada nilai-nilai CT. <sup>28</sup>



Gambar 2.7. Korelasi antara klasifikasi bone density dengan Hounsfield Unit