

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Tulang

Tulang adalah jaringan terkeras dari semua jaringan dalam tubuh, yang membentuk sistem rangka dan merupakan jaringan kompleks yang secara arsitektur direncanakan sebagai jaringan yang ringan namun luar biasa kuat untuk menanggung beban tubuh (Yatim, 1990). Tulang adalah struktur yang hidup, mempunyai vasa darah, vasa limfatik, dan syaraf; dapat menjadi sasaran penyakit, mampu memperbaiki diri dan menyesuaikan diri terhadap perubahan (Frandsen, 1995).

Tulang mempunyai banyak fungsi, antara lain sebagai pelindung organ tubuh, memberi kekerasan dan bentuk pada tubuh, sebagai alat gerak, tempat cadangan mineral, dan memberikan tempat untuk pembentukan sel darah (Frandsen, 1995).

Tulang dewasa dibentuk oleh dua macam jaringan, yaitu jaringan tulang kompak yang padat, terletak di bagian luar, dan jaringan tulang spons (trabekularis) yang terletak di bagian dalam. Tulang spons terdiri dari jalinan trabekular dengan celah-celah yang saling berhubungan (Subowo, 1992). Jumlah relatif jaringan ini berbeda-beda untuk tiap tulang (Bajpai, 1989).

Bagian luar tulang dibungkus oleh membran vaskular dan fibrosa yang disebut periosteum, sedang bagian dalam di lapisi oleh jaringan ikat areolar yang

sangat vaskular yang disebut endosteum (Bajpai, 1989). Sebenarnya endosteum berasal dari jaringan sumsum tulang yang berubah potensi menjadi osteogenik (Subowo, 1992).

Komponen jaringan tulang terdiri dari sel-sel, matriks (substrat dasar), dan komponen serat (Yatim, 1990). Sel-selnya antara lain: osteoprogenitor yang membentuk sel-sel osteoblas dan osteoklas (Subowo, 1992); osteoblas yang mensintesis komponen organik matriks tulang, osteosit yang merupakan sel tulang dewasa, dan osteoklas yang merupakan sel raksasa berinti banyak, yang berperan saat resorpsi tulang (Junqueira & Carneiro, 1991). Matriks pada tulang merupakan substansi interseluler yang terdiri atas dua komponen yaitu matriks organik dan anorganik. Matriks organik meliputi serabut kolagen, mukopolisakarida, dan protein, sedangkan matriks anorganiknya meliputi kristal hidroksiapatit ($3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$), sejumlah garam-garam tulang dari ion-ion Cl (klor), F (flor), Mg (magnesium), fosfat karbonat, dan sitrat (Maynard & Loosli, 1985). Kekerasan tulang tergantung dari bahan anorganiknya, sedang kekuatannya tergantung dari bahan organik khususnya dari serat kolagen. Serat-serat tulang yang terdiri dari serabut kolagen akan membentuk rangkaian dengan hidroksiapatit, sehingga matriks tulang menjadi keras, padat, dan kukuh (Bajpai, 1989).

B. Pertumbuhan Tulang Panjang

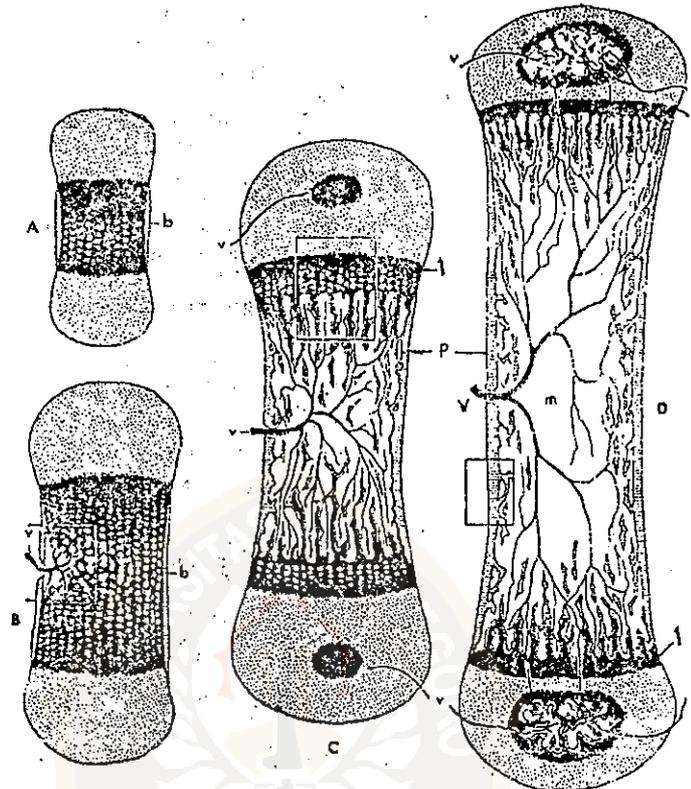
Tulang berkembang dari jaringan yang telah ada sebelumnya. Bila tulang berkembang dari mesenkim yang kemudian termineralisasi, prosesnya disebut osifikasi intramembranosa (Dellmann & Brown, 1992), contohnya pada tulang pipih, tulang pendek, dan pada proses penebalan tulang (Yatim, 1990), sedangkan pembentukan tulang yang diawali dengan model tulang rawan terlebih dahulu disebut osifikasi endokondral. Tulang rawan tersebut akan menjadi tulang keras juga melalui proses mineralisasi (Dellmann & Brown, 1992). Proses penting pembentukan matriks tulang dan mineralisasi pada kedua macam pembentukan tulang tersebut adalah sama (Bevelander & Ramaley, 1988).

Tulang panjang tumbuh secara osifikasi endokondral atau osifikasi intrakartilagosa. Mula-mula model tulang rawan hialin akan berkembang ke arah melebar dan memanjang, sampai bentuk ideal terjadi (Gambar 1A) (Dellmann & Brown, 1992). Awal penulangan ditandai dengan pembesaran (hipertrofi) kondrosit di tengah diafisis sebagai pusat penulangan primer (Subowo, 1992). Pembesaran ini menyebabkan matriks kartilago terdesak menjadi sekat-sekat tipis (Dellmann & Brown, 1992). Matriks kartilago juga menerima deposisi (pengendapan) garam-garam Ca sehingga menghalangi kondrosit untuk mendapat nutrisi secara cukup, akibatnya terjadi proses degenerasi yang berakhir dengan kematian kondrosit yang meninggalkan rongga-rongga yang saling berhubungan (lakuna). Bersamaan dengan itu perikondrium di sekeliling pusat penulangan juga

membentuk tulang. Tulang yang terbentuk merupakan pipa yang mengelilingi pusat penulangan yang bertindak sebagai penopang agar bentuk kerangka tidak terganggu. Lapisan tipis tulang ini disebut pipa periosteal. Pembuluh-pembuluh darah kemudian memasuki lapisan ini sehingga pipa periosteal disebut periosteum (Gambar 1B). Pembuluh-pembuluh darah selanjutnya menembus masuk ke dalam pusat penulangan primer. Darah membawa sel-sel yang diletakkan pada dinding matriks. Sel-sel tersebut mempunyai potensi hemopoietik dan osteogenik yang nantinya membentuk jaringan tulang selanjutnya (Gambar 1C) (Subowo, 1992).

Pembentukan pusat penulangan primer dalam diafisis disusul oleh pembentukan pusat penulangan sekunder yang berlangsung di epifisis model kerangka tulang rawan (Gambar 1D) (Subowo, 1992). Setelah berlangsung penulangan pada pusat penulangan sekunder, pada epifisis, terdapat sisa-sisa sel kondrosit antara epifisis dan diafisis. Sel-sel tersebut berderet-deret memanjang sejajar sumbu panjang tulang panjang. Sel-sel tersebut membentuk jaringan berbentuk lempeng/cakram sehingga disebut *Discus Epiphysealis* (Subowo, 1992), atau *Epiphyseal-Metaphyseal Complex*, yang menjamin pertumbuhan ke arah memanjang serta merancang pembentukan tulang spons daerah metafisis. Sel-sel daerah ini aktif mengalami hiperplasi serta mensekresi proteoglikan untuk tumbuh memanjang pada tulang panjang (Dellmann & Brown, 1992).

yang disebut penutupan epifisis (Ganong, 1995). Tahap pertumbuhan tulang panjang pada osifikasi endokondral tersebut dapat dilihat pada gambar berikut ini:



Gambar 1. Tahap pertumbuhan tulang panjang melalui osifikasi endokondral

Keterangan: A. Tahap dini tulang rawan; B. Tahap masuknya (erupsi) pembuluh darah ke pipa periosteal; C. Tahap erupsi lebih lanjut; D. Perkembangan pusat osifikasi sekunder. b. pipa periosteal; m. rongga sunsum; p. tulang periosteum; v. pembuluh-pembuluh darah yang masuk ke pusat osifikasi; l. discus epiphysealis (Dari Nonidez, J., & W. Windle, 1953. *Textbook of Histology*. McGraw-Hill Book Co., NY., dalam Bevelander & Ramaley, 1988)

Selain memanjang, tulang panjang juga mengalami penambahan diameter dengan cara menambah jaringan tulang melalui penulangan oleh periosteum, yang disertai dengan pengikisan jaringan tulang dari permukaan dalamnya, jadi diameter tulang akan bertambah, namun ketebalan tulang sendiri tetap dipertahankan (Subowo, 1992).

Proses penting pada pertumbuhan tulang adalah pengendapan garam-garam mineral atau mineralisasi, yang dapat terjadi di sekeliling rantai-rantai kolagen atau proteoglikan di dalam matriks. Selain pengendapan, selama pertumbuhan tulang juga terjadi mobilisasi mineral Ca (Bevelander & Ramaley, 1988), sehingga dikatakan bahwa tulang merupakan unit yang tidak tetap; ia mengalami remodeling terus - menerus dan dalam keadaan stabil terdapat keseimbangan antara pembentukan tulang baru dan pengikisan tulang (Martin, *et al*, 1978).

Mekanisme pengaturan pengendapan dan mobilisasi di dalam tulang tersebut, dilakukan dengan perantara darah. Kenyataannya, kadar Ca dalam darah senantiasa dipelihara sekitar 10 mg/100 ml darah, pada manusia, dan antara 9-12 mg/100 ml darah, pada hewan, oleh kerja beberapa hormon, yang salah satunya adalah kalsitriol (Tillman, dkk, 1992).

C. Kalsitriol

Kalsitriol merupakan hormon yang mengatur kendali atas homeostasis Ca tubuh. Peranan biologis utama kalsitriol adalah merangsang absorpsi Ca dan P

dalam intestinum (McGilvery & Goldstein, 1996). Kalsitriol adalah satu-satunya hormon yang dapat meningkatkan translokasi Ca melawan gradien konsentrasi yang terjadi melintasi membran sel intestinum (Martin, *et al*, 1978).

Kalsitriol diproduksi oleh serangkaian reaksi enzimatik dari vitamin D₃. Kebanyakan vitamin D₃ yang diperlukan untuk sintesis kalsitriol diproduksi dalam lapisan kulit (*malphigi epidermis*) dari 7-dehidroksikolesterol dalam reaksi non enzimatik melalui perantara sinar Ultra Violet (McGilvery & Goldstein, 1996; Martin, *et al*, 1978)

Protein pengangkut spesifik yaitu DBP (*D-Binding Protein*) akan mengikat vitamin D₃, dan memindahkannya dari kulit ke intestinum kemudian ke hati, di mana ia mengalami hidroksilasi (Ganong, 1995; Martin, *et al*, 1978), yang merupakan reaksi pertama yang wajib dalam produksi kalsitriol (Olson, 1987).

Hasil perombakan di hati tersebut adalah 25-hidroksikolekalsiferol. Metabolit ini memasuki ginjal dengan diangkut oleh DBP yang sama dan mengalami modifikasi lagi di dalam mitokondria sel korteks ginjal, dengan bantuan enzim 1- α Hidroksilase. Proses ini diselesaikan dalam mitokondria tubulus proksimal ginjal, dan menghasilkan 1,25-dihidroksikolekalsiferol atau kalsitriol. (McGilvery & Goldstein, 1996; Martin, *et al*, 1978).

Kalsitriol yang telah terbentuk kemudian diangkut dalam aliran darah menuju sel epitel intestinum, di mana ia terikat ke reseptor sitoplasma, dan kemudian kompleks ini ditranslokasikan ke dalam inti sel, tempat kalsitriol

meningkatkan pembentukan mRNA spesifik (Ganong, 1995) yang memberikan kode untuk pembentukan protein pengikat Ca yaitu CBP (*Ca-Binding Protein*), yang akan mengikat Ca dan menambah pergerakan Ca dari lumen intestinum ke cairan ekstrasel (McGilvery & Goldstein, 1996; Martin, *et al*, 1978).

Selain meningkatkan absorpsi Ca, kalsitriol juga meningkatkan absorpsi P dalam intestinum dan reabsorpsi P dalam ginjal dengan mekanisme yang belum ditentukan (Martin, *et al*, 1978).

Kalsitriol merupakan pengatur penting dari produksinya sendiri. Kadar tinggi kalsitriol menghambat 1α -Hidroksilase dari ginjal dan merangsang pembentukan 24-Hidroksilase untuk membentuk 24,25-dihidroksikolekalsiferol, yang merupakan bentuk samping yang tidak aktif (Martin, *et al*, 1978). Kerja meningkatkan absorpsi Ca mulai dihentikan bila derivat vitamin D dialihkan ke jalur 24-Hidroksilase (Montgomery, 1993).

Pembentukan kalsitriol juga diregulasi oleh kadar Ca dan P plasma. Bila kadarnya rendah, sekresi hormon paratiroid akan meningkat sehingga merangsang pembentukan 1α -Hidroksilase, demikian pula sebaliknya (Ganong, 1995; Linder, 1992), meski terdapat fluktuasi yang nyata dari kadar Ca dan P dari makanan. Hal ini menjamin konsentrasi Ca dan P yang sesuai untuk penyimpanan dalam bentuk hidroksiapatit dalam serabut kolagen tulang (Martin, *et al*, 1978).

D. Pengaruh Kalsitriol pada Pertumbuhan Tulang

Kalsitriol berperan penting pada pertumbuhan tulang, terutama dengan menjamin ketersediaan mineral Ca dan P di dalam darah (Martin, *et al*, 1978), dan menjaga agar perbandingan antara mineral tersebut sesuai untuk mineralisasi tulang (Tuttle & Schotellius, 1961). Selain meningkatkan sintesis CBP di dalam intestinum, di dalam tulang kalsitriol juga merangsang sintesis hidroksiapatit yang merupakan bentuk utama Ca dalam tulang meskipun mekanismenya belum diketahui (Martin, *et al*, 1978).

Defisiensi vitamin D (defisiensi kalsitriol), menyebabkan absorpsi Ca juga P akan terganggu, sehingga terjadi hipokalsemia atau hipofosfatemia. Akibatnya pembentukan tulang akan melambat atau protein tulang gagal dimineralisasi. Hal tersebut dikenal sebagai penyakit rakhitis, yang biasanya terjadi pada anak-anak atau hewan muda, sedang pada orang atau hewan dewasa disebut osteomalasia (Ganong, 1995; Linder, 1992). Selain defisiensi vitamin D, gangguan serupa juga dapat timbul jika ginjal yang tidak dapat membentuk enzim 1α -Hidroksilase, sehingga meskipun Ca dan P mungkin cukup dalam konsumsi, namun tidak dapat diabsorpsi secara sempurna (Martin, *et al*, 1978).

Terjadinya defisiensi vitamin D atau produksi kalsitriol endogen dalam ginjal kurang, dapat diatasi dengan kalsitriol sintetik sebagai suatu terapi pengganti (Anonim, 1992). Olson (1987), menyebutkan bahwa 1-hidroksikolekalsiferol, 25-hidroksikolekalsiferol, dan kalsitriol sintetik

mempunyai kemampuan pengobatan dan sudah dipublikasikan sejumlah laporan mengenai usaha-usaha dalam menggunakan bahan-bahan ini untuk penyembuhan distrofi ginjal, osteoporosis, patah tulang, hipoparatiroidisme, hipokalsemia neonatal, dan pada sapi hipokalsemia parturien. Metode untuk menaksir tanggapan dan kerumitan proses penyakit dari satu penelitian ke penelitian yang lain tersebut beragam, karena dosis dan cara pemberian bahan-bahan ini juga berbeda.

Penelitian dengan ayam broiler betina yang diberi tambahan kalsitriol pada pakannya sebanyak 0, 3, dan 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pakan, ternyata menunjukkan semakin meningkatnya berat kering dari tulang, dan menurunkan kemungkinan tibial dyschondroplasia. Namun pada penambahan 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kalsitriol pada pakannya, ternyata justru menurunkan Ca plasma. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa pemberian kalsitriol 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pakan adalah efektif untuk meningkatkan berat kering tulang ayam broiler, dan menurunkan kemungkinan tibial dischondroplasia, di bawah kondisi laboratorium (Roberson & Edwards, 1996).