

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyembuhan tulang adalah proses metabolisme fisiologi yang kompleks pada tulang fraktur melibatkan macam variasi zat biokimia, seluler, hormonal dan mekanime patologi. Penyembuhan tulang atau *union* dapat dinilai dari pemeriksaan klinis, radiologis dan laboratorium. Beberapa faktor dapat mengganggu penyembuhan tulang sehingga terjadi *delay union* dan bahkan *non union*. Faktor sistemik yang mempengaruhi penyembuhan fraktur meliputi usia, nutrisi, penyakit sistemik seperti diabetes melitus dan osteoporosis, hormonal yaitu hormon tiroid dan hormon pertumbuhan. Sedangkan faktor lokal yang mempengaruhi penyembuhan fraktur yaitu jenis tulang, derajat kerusakan tulang, kerusakan dari vaskular, proses immobilisasi, fraktur intraartikuler. Di Amerika kurang lebih 6 juta terjadi kasus fraktur setiap tahunnya dari kasus tersebut kurang lebih 10 % mengalami *delayed union* yaitu 150.000 hingga 200.000 kasus mengalami *non union* khususnya fraktur tulang panjang^{1,2}.

Proses penyembuhan tulang meliputi fase reaktif, reparasi, maturasi, dan remodeling. Pada fase inflamasi timbul karena peran dari sitokin yaitu *interleukin* (IL-1, IL-6) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) yang dihasil dari sel makrofag dan sel mesenkim. Pembentukan kalus dimulai dari ekspresi dari *transforming growth factor - β* , *platelet derived growth factor* dan *bone morphogenic proteins* (TGF- β , PDGF dan BMP-2). Proliferasi dari sel mesenkim

membentuk osteoblas akibat pengaruh *Growth Differentiation Factor* (GDF) .
Fase reaktif terjadi selama 2-3 minggu ³⁻⁵ .

Berbagai macam penelitian mencari upaya untuk mempercepat penyembuhan fraktur, salah satu penelitian dengan menggunakan laktoferin. Sumber laktoferin yang paling tinggi ditemukan di colostrum. Penelitian mengenai pengaruh pemberian laktoferin telah dibuktikan memiliki efek anabolik terhadap tulang, dimana efek laktoferin akan menyebabkan proliferasi sel osteoblas dan mengurangi proses apoptosis sel osteoblas hingga mencapai 50-70 % . Reseptor dari laktoferin merupakan *Lactoferrin Receptor Lipoprotein* (LRP1 dan LRP2) yang merupakan termasuk *multiligand* yang terdapat pada sel osteoblas. LRP1 merupakan ligand yang utama yang menyebabkan sel *osteoblast mitogenic* . *Receptor Associated Protein* (RAP) 39 kDa adalah *intraseluler chaperone* di biosintesa dari LRP1 dan 2 , yang mencegah terjadi premature *ligand binding* selama *receptor trafficking* selain itu juga dapat menghambat ligand binding dengan reseptor sel yang sama . RAP berfungsi membantu laktoferin melalui proses endositosis memasuki membran sitoplasma dari sel osteoblast dan mengaktifkan *Lactoferrin Receptor Lipoprotein 1* (LRP 1)^{3,6-9} .

Laktoferin menghambat terjadinya osteoclastogenesis tetapi tidak menghambat kerja sel osteoclast yang masih mature. Efek menghambat osteoclastogenesis baru mulai timbul dari dosis 10 µg / ml . Pada dosis 100 µg / ml maka proses ini akan berhenti total. Hal disebabkan efek laktoferin menghambat *receptor activatorfor nuklear factor kB ligand* (RANKL) yang mendorong terjadinya *osteoclastogenesis* ^{3,10,11} .

Kolostrum sudah ratusan tahun digunakan dan 1000 penelitian tentang kolostrum meyakinkan bahwa kolostrum adalah aman tanpa interaksi dengan obat lain. Produksi kolostrum pada manusia terbatas jumlahnya, maka sebagai alternatif kolostrum bisa didapatkan dari hewan khususnya sapi dengan jumlah yang lebih banyak. Dalam proses remodeling pembentukan sel osteoblast yang matur diperlukan dua tahap. Tahap pertama terjadi proliferasi sel osteoblast, yang dapat dideteksi dengan mengukur kadar alkali phosphatase. Pada tahap kedua yaitu proses differensiasi sel osteoblast, yang dapat dideteksi dengan mengukur kadar osteocalcin. Pada penelitian ini menganalisa peran pemberian colostrum bovine terhadap penyembuhan fraktur. Parameter yang digunakan adalah osteocalcin dan *bone alkali phosphatase* (BALP) setelah 14 hari fraktur¹²⁻¹⁴.

1.2 Rumusan masalah

Identifikasi masalah

Berdasarkan latar belakang diatas , maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut

1. Apakah pemberian kolostrum bovine memberikan efek terhadap proliferasi sel osteoblast pada fase reaktif penyembuhan fraktur ?
2. Apakah pemberian kolostrum bovine memberikan efek differensiasi dari sel osteoblast pada fase reaktif pada penyembuhan fraktur ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

- Menganalisa peran kolostrum bovine terhadap perbedaan kadar osteocalcin dan *bone alkali phospatase* dalam penyembuhan fraktur femur kelinci New Zealand

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisa peran kolostrum bovine terhadap perbedaan kadar osteocalcin pada penyembuhan fraktur tulang femur fase reaktif kelinci New Zealand
2. Menganalisa peran kolostrum bovine terhadap perbedaan kadar *bone alkali phospatase* pada penyembuhan fraktur tulang femur fase reaktif kelinci New Zealand

1.4 Manfaat penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi mengenai manfaat penggunaan colostrum bovine dalam penyembuhan fraktur
2. Hasil penelitian ini diharapkan sebagai landasan penelitian lebih lanjut mengenai penanganan penyembuhan fraktur

1.5 Orisinalitas penelitian

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil
Cornish J., Palmano K., Callon K.E.	Lactoferrin and bone; structure-activity relationship; Biochemistry and Cell Biology; Jun 2006	Penelitian dilakukan pada kelinci dengan pemberian lactoferrin, didapatkan proliferasi dan differensiasi dari sel osteoblast . ¹⁵
Lee J., Kim H., Choi H., Hong J.H	Effects of colostrum basic protein from colostrum Whey Protein: Increased in Osteoblast Proliferation and Bone Metabolism . Korea : J Food Sci Nutrition vol 1p 1-6; 2007	Penelitian ini dilakukan pada mencit yang mengalami osteoporosis setelah pemberian colostrum didapatkan proliferasi dan differensiasi dari sel osteoblast . ¹⁴
Cornish J., Grey A.B., Naot D	Lactoferrin and bone : an overview of recent progress. Australian Journal of Dairy Technology ; Apr 2005	Lactoferrin mendorong proliferasi dari sel osteoblast, lactoferrin mendorong proliferasi condrosite, menghambat proses osclastogenesis ¹¹

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian ini melihat pengaruh pemberian colostrum bovine dalam dosis bertingkat terhadap kadar osteocalcin dan *bone alkali phospatase* dalam penyembuhan fraktur femur kelinci New Zealand.