

BAB VI

PEMBAHASAN

VI.1. Pembahasan

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa kadar NO serum awal penelitian dari kedua kelompok tak berbeda bermakna. Kadar NO serum antar kelompok berbeda bermakna. Kadar NO pada kelompok pakan asam lemak trans 10% pada akhir penelitian terdapat perbedaan yang bermakna, menunjukkan bahwa peningkatan kadar NO dipengaruhi oleh pemberian asam lemak trans. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa keberadaan asam lemak trans meningkatkan kadar mediator proinflamasi melalui meningkatnya adhesi leukosit akibat aktivasi *ROS-dependent nuclear factor- κ B* yang merupakan gen yang memodulasi terjadinya stres oksidatif.^{31,37}

Nitric oxide (NO) atau *nitrogen monoxide* adalah molekul *signaling* yang penting dalam sel manusia dan merupakan *molekul messenger* penting di dalam sel. NO dalam kadar normal penting untuk proteksi organ terhadap terjadinya iskemik organ, di sisi lain ekspresi NO yang kronis dan berlebih dapat membunuh sel-sel *host* yang sehat, terutama selama proses inflamasi kronik dan berhubungan dengan terjadinya penyakit degeneratif.

Pada konsentrasi yang fisiologis (sekitar 1-100 nM), NO cenderung bersifat tidak reaktif, dan kebanyakan aksi-aksi fisiologisnya diperantarai oleh NO yang terikat pada Fe^{2+} oleh guanilat siklase, yang menyebabkan aktivasi NO dan menghasilkan cGMP. NO dapat dikonversikan menjadi banyak derivat, yang disebut sebagai *reactive nitrogen*

species (RNS). NO dengan konsentrasi tinggi di dalam sel maupun di dalam membran sel, akan bereaksi secara langsung dengan oksigen untuk menghasilkan NO₂ yang selanjutnya bereaksi dengan NO untuk menghasilkan N₂O₃, yang merupakan agen stres oksidatif.

Peningkatan NO dapat mengaktivasi faktor pertumbuhan IGF-I.^{38,39} IGF-I berperan pada proses proliferasi dan diferensiasi osteoblas. IGF-I terdapat pada ekstrak tulang dari berbagai spesies dan diketahui sebagai salah satu mitogenik yang jumlahnya cukup banyak baik pada fetus maupun pada tulang dewasa. NO juga mempengaruhi proses pembongkaran tulang dengan cara menghambat pematangan osteoklas sehingga bisa menghambat resorpsi tulang, Progenitor osteoblas akan mensekresikan RANKL yang akan membentuk ikatan yang bersifat aktif dengan RANK pada sel progenitor osteoklas dan akan mengakibatkan terjadi pematangan osteoklas sehingga membentuk osteoklas yang fungsional, dan pada saat yang sama juga akan disekresikan faktor penghambat osteoklastogenesis yang dikenal sebagai osteoprotegerin, kemudian akan berikatan dengan RANKL untuk menghambat osteoklastogenesis.^{48,50} Peningkatan NO meningkatkan sekresi osteoprotegerin yang kemudian akan berikatan dengan RANK ligan untuk kemudian dapat menghambat resorpsi tulang.

Jaringan tulang yang bersifat dinamis karena secara konstan mengalami pembaharuan yang dikenal dengan proses remodeling. Proses remodeling tulang merupakan suatu proses yang kompleks melibatkan resorpsi tulang yang diikuti dengan pembentukan tulang baru. Remodeling tulang ditujukan untuk pengaturan homeostasis

kalsium, memperbaiki jaringan yang rusak akibat pergerakan fisik, kerusakan minor karena faktor stress dan pembentukan kerangka pada masa pertumbuhan.^{51,53,55}

Proses remodeling melibatkan osteoklas dan osteoblas. Osteoblas memiliki fungsi sebagai penghasil matriks organik serta mengatur proses mineralisasi pembentuk osteoid. Osteoblas berkembang dari osteoprogenitor yang terdapat dibagian dalam periosteum dan sumsum tulang.^{51,52} Ketidakseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang pada proses remodeling tulang dapat mengakibatkan kepadatan tulang berkurang sehingga dapat menimbulkan penyakit metabolik.^{53,55,56} Proses diferensiasi osteoblas merupakan salah satu faktor penting dalam proses remodeling tulang.

Penelitian ini memberikan gambaran adanya peningkatan NO yang tinggi dapat mengarah ke efek negatif pada osteoblas. Osteoblas yang semula membutuhkan NO untuk berdiferensiasi menjadi osteoit, dengan keadaan yang tinggi memberikan efek sebaliknya. Osteoblas menghasilkan mediator IL-1, TGF- β , dan IL-6 yang fungsinya membentuk osteoblas baru. Progenitor osteoblas akan mensekresikan RANKL yang akan membentuk ikatan yang bersifat aktif dengan RANK pada sel progenitor osteoklas dan akan mengakibatkan terjadi pematangan osteoklas sehingga membentuk osteoklas yang fungsional. Osteoklas membutuhkan berminggu minggu untuk meresorpsi tulang, sedangkan osteoblas memerlukan berbulan-bulan untuk membentuk tulang baru.^{53,57}

NO yang menstimulasi proses inflamasi jika meningkat akan diikuti peningkatan IL-6 yang dapat menstimulasi aktivitas osteoklastik.^{53,54} Fenomena ini adalah sebuah mekanisme yang diperkirakan untuk suatu penyakit tertentu yang berciri peningkatan

resorpsi tulang. Fenomena yang dapat terjadi adalah osteoporosis, multiple myeloma, dan arthritis rheumatoid.

Osteokalsin sebagian besar disekresi oleh osteoblas yang dideposit pada matriks tulang ekstraseluler, serum osteokalsin mewakili fraksi dari total osteokalsin yang tidak diabsorpsi oleh hidroksi apatit.⁴⁴ Osteokalsin merupakan produk spesifik dari osteoblas akan bergabung pada matriks tulang dan sebagian akan beredar pada sistem sirkulasi.⁵⁹ Penelitian ini didapatkan adanya peningkatan osteokalsin secara bermakna yang diakibatkan adanya peningkatan osteoblas yang tidak dapat menjadi matur dan juga osteokalsin tidak dapat bergabung menjadi matriks tulang, kemudian masuk ke dalam sistem sirkulasi.⁶⁰ Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa osteokalsin menjadi penanda *remodeling* tulang yang gagal. Peningkatan resorpsi tulang oleh osteoklas akan diimbangi dengan peningkatan osteoblas oleh kemampuan hemostasis tulang. Osteoblas yang tidak dapat menjadi osteosit akan terus tertimbun meskipun usaha untuk menuju formasi tulang dan mineralisasi masih berjalan.^{61,62} Resorpsi tulang oleh osteoklas berjalan terus seiring peningkatan status inflamasi akibat tingginya kadar NO, sedangkan *remodeling* yang membutuhkan waktu lebih lama sampai berbulan-bulan akan tertinggal. Osteoblas akan terus bertambah dan osteokalsin akan terus diproduksi.

Penelitian ini masih terdapat keterbatasan untuk memantau kadar osteokalsin dalam proses *remodeling* yang membutuhkan waktu berbulan-bulan sehingga perlu adanya penelitian yang lebih lama ataupun dengan sampel yang lebih banyak. Penelitian ini tidak melihat mikroskopik dari osteoblas, osteoklas, dan osteosit, sehingga aktifitas maupun jumlah dari sel-sel yang mempengaruhi metabolisme tulang tidak tercakup.

VI.2. Simpulan dan Saran

VI.2.1. Simpulan

1. Pemberian pakan tinggi Asam Lemak Trans 10% dari energi total pada tikus SD, meningkatkan kadar NO dan osteokalsin secara bermakna.
2. Ada hubungan positif kuat dan bermakna antara peningkatan NO karena pemberian asam lemak trans dosis tinggi dengan peningkatan osteokalsin.

VI.2.2. Saran

1. Penelitian mengenai pengaruh asam lemak trans murni tanpa pemberian asam lemak jenuh.
2. Penelitian mengenai pengamatan mikroskopik sel-sel yang mempengaruhi metabolisme tulang.
3. Penelitian dengan waktu yang lebih lama dari 8 minggu dengan melibatkan *marker bone resorption*.