

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1. Fisiologi Penyembuhan pada Fraktur.

Tulang adalah suatu jaringan biologis yang bersifat dinamis dan terdiri dari sel-sel yang bermetabolisme secara aktif dan terintegrasi. Tulang merupakan material komposit, yang terdiri dari mineral, protein, air, sel, dan makromolekul lain (seperti lipid, gula, dll). Meskipun sel-sel tulang adalah regulator utama metabolisme tulang, matriks tulang dan mineral juga berperan dalam kontrol proses sel-sel mediator. Oleh karena itu, komponen organik tulang memiliki fungsi sebagai struktur dan regulator.

Penyembuhan dari tulang tergantung pada beberapa faktor antara lain biokimia, biomekanika, faktor selular dan faktor hormonal. Oleh karena itu, pemahaman tentang prinsip dasar biologi dan fisiologi dari cangkang tulang serta proses penyembuhan tulang akan membantu ahli bedah untuk memilih teknik yang paling efektif dalam mencapai penyembuhan tulang yang optimal.

2.1.1 Anatomi dan Histologi Tulang

Komponen seluler tulang terdiri dari sel prekursor osteogenik (sel mesenkim), sel osteoblas, sel osteoklas, sel osteosit serta elemen hematopoetik lainnya dalam sumsum tulang. Sel prekursor osteogenik terdapat pada permukaan tulang yang tidak mengalami proses resorpsi, dan membentuk lapisan bagian dalam dari periosteum yang nantinya menjadi permukaan luar dari tulang dan endosteum.

Periosteum merupakan jaringan yang tebal dan terdiri dari vaskular yang menutupi tulang, kecuali pada permukaan sendi. Lapisan periosteum bagian luar lebih tebal disebut lapisan fibrous yang terdiri dari jaringan fibrous yang tidak teratur dan padat. Sedangkan lapisan bagian dalam lebih tipis dan longgar yang disebut endosteum. Endosteum adalah satu lapisan sel yang bersifat osteogenik dengan sedikit komponen fibrous, yang akan membentuk sel-sel osteogenik..

Osteoblast adalah sel pembentuk tulang dan aktif secara metabolik. Sel ini mensekresi matriks *osteoid* yang selanjutnya akan mengalami mineralisasi. Matriks *osteoid* merupakan matriks *unmineralized* yang terdiri dari 90 % kolagen tipe I dan 10% substansi dasar lainnya seperti glikoprotein, proteoglikan, karbohidrat, dan protein. Mineralisasi osteoid garam mineral anorganik akan menentukan kekuatan serta rigiditas tulang. Kristal-kristal mineral akan membentuk hidroksiapatite yang akan mengendap disekitar serat-serat kolagen pada osteoid. Kalsifikasi pertama pada osteoid terjadi beberapa hari setelah sekresi oleh sel osteoblas dan kalsifikasi sempurna terjadi setelah beberapa bulan

Osteosit adalah sel osteoblas matur yang terperangkap dalam matriks tulang,. Sedangkan *osteoclast* adalah suatu sel multinuklear yang berfungsi meresorpsi tulang melalui pengaturan hormonal dan mekanisme selular.

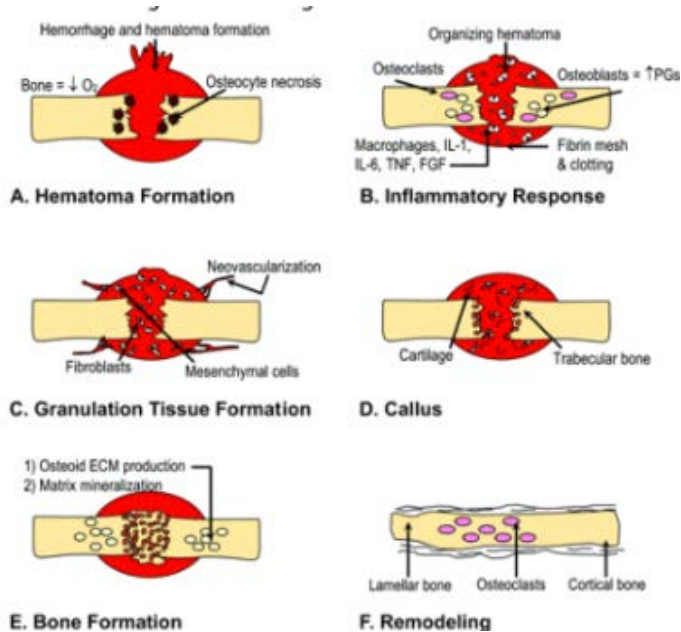
Terdapat tiga sistem vaskularisasi pada tulang panjang yaitu : *vaskuler aferen* terdiri dari arteri metaphysis dan arteri nutrien yang bersama-sama memberikan vaskularisasi duapertiga bagian dalam korteks dan arteri periosteum yang memberikan vaskularisasi sepertiga bagian luar korteks, *vaskuler eferen* yang terdiri dari sistem vena, dan *vaskuler intermediet* yang terdiri dari kapiler-kapiler di dalam korteks.

Komposisi komponen tulang berbeda tergantung pada anatomi, usia, diet, dan adanya suatu penyakit. Namun secara umum, jumlah mineral anorganik calsuim phosphate sebesar 60- 70% dari berat kering jaringan tulang, dan sisanya 30-35% merupakan matriks organik berupa jaringan fibrous dan kolagen. Kira-kira 90% dari matriks organik adalah kolagen, dan 5% sampai 8% sisanya adalah suatu protein non kolagen. Sedangkan mineral alami dalam tulang terdiri dari kalsium hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). (Salter RB, 1999; Solomon L,2001).

2.1.2. Proses Penyembuhan Pada Fraktur

Pada saat terjadi patah tulang, terjadi juga kerusakan pada pembuluh darah yang terletak pada canaliculi dari sistem *haversian*, yang menyeberangi tempat patahan tulang. Kerusakan pembuluh darah ini menyebabkan osteosit yang terdapat dalam lakuna kehilangan suplai nutrisinya dan kemudian menjadi mati.

Dampak selanjutnya adalah terjadinya reabsorpsi dari ujung-ujung patahan tulang sehingga terjadi pemendekan dari tulang. Pada patah tulang diantara kedua ujung tulang ini akan diisi oleh hematoma. Proses penyatuan ujung-ujung tulang adalah merupakan proses penyembuhan tulang. Penyembuhan patah tulang bertujuan untuk mengembalikan jaringan tulang seperti sifat-sifat fisik dan mekanik sebelum terjadi patah tulang dan melibatkan faktor lokal dan sistemik. Proses penyembuhan tulang terjadi melalui beberapa fase dimana masing-masing fase saling tumpang tindih, fase-fase tersebut di antaranya adalah : 1) fase inflamasi, 2) fase perbaikan dan 3) fase remodeling. (Robert B. Salter, 1999. Berikut adalah gambar proses penyembuhan tulang :



Gambar 2.1. Fase – Fase Penyembuhan Tulang (*Toxicologic Pathology, 2009*)

Hematoma pada tempat patahan tulang merupakan media yang terjadi pertama sebagai reaksi dari jaringan terhadap trauma. Pada fase inflamasi akut yang terjadi dalam beberapa jam sampai beberapa hari setelah patah tulang. Selama fase inflamasi terbentuk hematoma, terjadi nekrosis dari tulang, dan sel yang mati melepaskan mediator-mediator aktif, faktor pertumbuhan dan sitokin-sitokin lainnya ke lokasi patah tulang. Sitokin-sitokin ini akan mempengaruhi perpindahan sel, proliferasi, diferensiasi dan sintesis matriks tulang. Faktor pertumbuhan akan menarik sel fibroblast, sel mesenkimal dan sel osteoprogenitor ke lokasi patah tulang. Inflamasi akan mengaktifkan mekanisme seluler yang dibutuhkan untuk perbaikan. Jaringan seluler berusaha membuat jembatan yang menghubungkan segmen patah tulang. Secara perlahan hematoma diserap dan tumbuh kapiler-kapiler baru memasuki area tersebut.

Fase perbaikan terjadi dalam 2 hari sampai 2 minggu. Pada fase ini, celah patah tulang menjadi hiperseluler, terutama sel kondrogenik dan osteogenik. Bersamaan dengan

meningkatnya pembuluh darah ke tempat patah tulang , juga terjadi timbunan kolagen yang berada di segitiga osteoid yang mengalami mineralisasi. Osteoid yang mengalami mineralisasi kemudian membentuk kalus disekitar tempat patahan tulang. Proses ini ditandai dengan tampak gambaran kalus halus di sekitar patah tulang (*soft callus*). Kalus yang terbentuk ini sangat lemah pada minggu ke 4-6 dari proses penyembuhan tulang, sehingga diperlukan proteksi / internal fiksasi untuk menjamin stabilitas segmen patah tulang. Selanjutnya *soft callus* diubah melalui proses ossifikasi endokondral menjadi tulang *woven* yang membentuk jembatan yang menghubungkan kedua ujung segmen tulang.

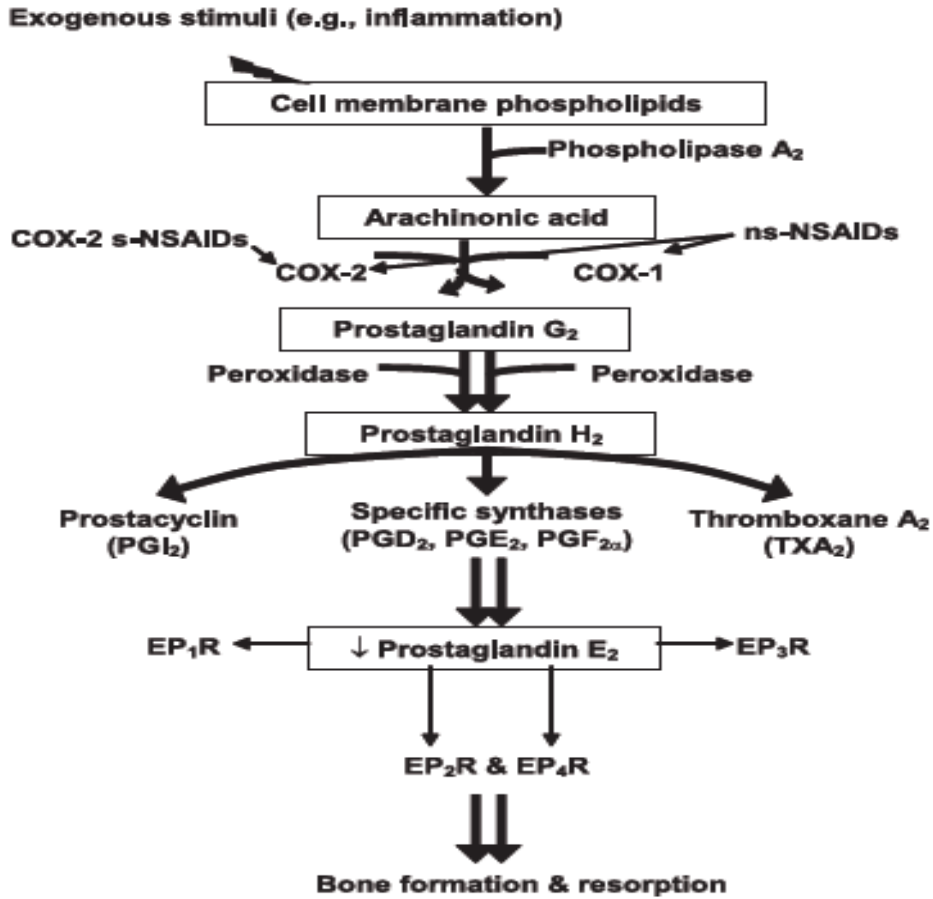
Fase terakhir adalah fase *remodeling* dimana tulang akan kembali ke kondisi sebelum terjadi patah tulang. *Remodeling* terjadi secara perlahan dari beberapa bulan sampai beberapa tahun, proses ini dipengaruhi oleh terjadinya gaya regangan / tekanan pada tempat patah tulang. Kekuatan optimal pada fase *remodeling* terjadi pada bulan ke 3-6. Pada fase remodeling tulang *immature* diubah bentuknya menjadi tulang *mature* dengan proses pengaturan matriks kolagen. Selama proses ini, bentuk tulang dikembalikan dan kanal medula diperbaiki.

2.2. Peranan Siklooksigenase-2 (COX-2) dalam Proses Penyembuhan Fraktur

Terdapat dua golongan siklooksigenase yaitu, *COX-1* dan *COX-2*, dimana *COX 1* terekspresi secara universal dalam tubuh manusia sedangkan *COX-2* adalah enzim yang terinduksi karena proses inflamasi ataupun trauma.

Pada fraktur, *COX-2* dihasilkan dalam waktu 4 jam setelah trauma dan mengalami peningkatan sampai hari ke empat belas. Setelah itu, kadar *COX-2* akan mengalami penurunan sampai ke batas normal sampai hari ke dua puluh satu.

Berikut adalah bagan dari peranan COX-2 dalam penyembuhan tulang :



Gambar 2.2. Skema peranan COX-2 dalam Penyembuhan Tulang (*Toxicology Pathology, 2009*)

Obat-obatan analgetik, yang biasa digolongkan dengan obat anti inflamasi non steroid (AINS) adalah termasuk dalam golongan obat yang menghambat enzim siklooksigenase (COX) dan akan memblok kerja dari prostaglandin (PG). Prostaglandin adalah mediator mayor dari proses inflamasi dalam tubuh manusia. Penghambatan COX akan menimbulkan penghambatan pula dalam produksi prostaglandin (PG) yang akhirnya akan mempengaruhi proses pembentukan tulang baru pada penyembuhan patah tulang.

2.3 Mekanisme Penghambatan Siklooksigenase-2 (COX-2) dalam Pemberian Etoricoxib

Dalam penelitian sebelumnya, sudah jelas diketahui bahwa *COX-2 inhibitor* menghambat penyembuhan tulang, tetapi mekanisme penghambatan ini masih belum diketahui secara jelas. Kemungkinan hilangnya *COX-2* karena anti inflamasi non steroid (AINS) mengganggu banyak proses penyembuhan tulang.

Teori pertama adalah *COX-2* menghambat proses diferensiasi dari sel-sel mesenkimal menjadi osteoblas, yang penting dalam proses normal penyembuhan tulang. Penelitian menunjukkan kultur sumsum tulang dari tikus tikus yang secara genetik memiliki kekurangan *COX-2* menghasilkan *osteoblast* dibandingkan dengan tikus yang diberikan terapi dengan BMP-2 dan Prostaglandin E-2 (Zhange, 2008).

Teori kedua, adalah diperkirakan dengan pemberian AINS menyebabkan penghambatan nyeri terlalu cepat pada hewan coba. Sehingga mereka terlalu awal dalam menginjak dan menimbulkan trauma kembali. Tetapi teori ini banya ditolak, karena tidak ada data penelitian yang menunjang.

Teori ketiga adalah penghambatan jalur *COX-2*, akan menimbulkan penghambatan perubahan arachidonat menjadi *5-oksigenase (5-LO)*. Enzim *5-LO* mempercepat penyembuhan tulang pada hewan coba. Sebaliknya *leukotrin*, menghambat proses proliferasi *osteoblast* dan meningkatkan aktivasi *osteoclast*.

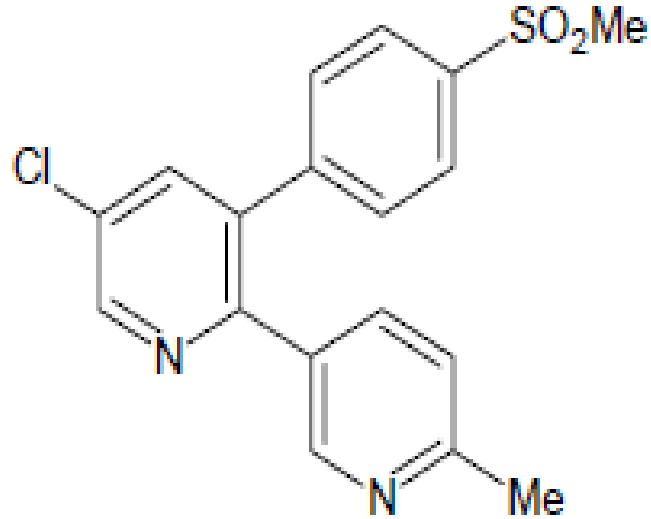
Teori keempat, *COX-2* yang mempengaruhi produksi prostaglandin yang berpengaruh dalam proses angiogenesis dan migrasi dari sel-sel inflamasi ke daerah dari fraktur. Sehingga penghambatan proses ini akan mempengaruhi penyembuhan tulang (Murnaghan, 2008). Tetapi pada penelitian lain, tidak ditemukan adanya penghambatan proses angiogenesis ini (Xie, 2009).

2.4. Etoricoxib

Etoricoxib adalah golongan metil sulfonil generasi kedua *COX inhibitor* yang memiliki waktu paruh yang lebih panjang dari obat lainnya, sekitar 22 jam. Selain itu, *etoricoxib* memiliki kemampuan inhibisi spesifik *COX-2* berbanding *COX-1* ($COX-2/COX-1$) 106 bila dibandingkan dengan dengan celecoxib (7), ibuprofen (1,78) , aspirin (3,12) and indomethacin (1,78). Kedua hal tersebut menyebabkan, *etoricoxib* merupakan obat pilihan yang baik untuk analgetik pengganti pada pasien yang intoleran terhadap obat – obatan golongan non spesifik *COX inhibitor*, terutama pada pasien yang memerlukan analgetik jangka waktu lama. Selain itu, *etoricoxib* memiliki efek samping terhadap saluran cerna dan ginjal yang lebih rendah dibandingkan obat penghambat *COX* non spesifik.

Walaupun *etoricoxib* telah mulai digunakan pada pasien sejak tahun 2000, tetapi penggunaan klinisnya masih terbatas. Saat ini, *etoricoxib* banyak digunakan untuk mengatasi nyeri kronik akibat *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis* dan *gout arthritis*. Penelitian dua tahap pada pasien dengan *osteoarthritis genu*, pemberian *etoricoxib* 60 mg telah memberikan perbaikan klinik yang optimal. Sedangkan pemberian pemberian *etoricoxib* dengan dosis 5, 10, 30, 60 dan 90 mg selama dua minggu, juga dapat ditoleransi dengan baik, tanpa efek samping pada saluran cerna yang mengganggu pasien (Gottesdiener, et al, 2002)

Selain itu, pada bidang kedokteran gigi, *etoricoxib* telah lama digunakan untuk mengatasi nyeri paska tindakan operatif gigi. Pada pasien dengan post operatif, dibandingkan antara pemberian parasetamol dikombinasikan dengan *codein* terhadap *etoricoxib* 90 mg, kemudian dievaluasi *total pain relief over 8 hours* (TOPAR8), didapatkan kelompok *etoricoxib* ternyata memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok parasetamol (Cochrane, et al, 2002)



Gambar 2.3. Struktur Kimia Etoricoxib (A. Zarghi et al, 2008)

2.5. Parasetamol

Parasetamol adalah suatu golongan obat analgetik dengan kemampuan penghambat *COX* non spesifik yang paling sering digunakan dalam bidang kedokteran. Obat ini dikenal juga dengan nama *Acetaminophen*.

Nama parasetamol berasal dari nama komponen kimia yang terkandung dalam obat yaitu *para-acetylaminophenol*. Obat ini dianggap memiliki efek analgetik ringan serta memiliki efek antipiretik. Kelebihan dari parasetamol dalam mengurangi nyeri adalah pada efek samping saluran cerna yang lebih rendah dari obat analgetik lainnya. Karena efek ini, maka parasetamol telah menjadi obat yang dijual bebas dari sejak tahun 1959.

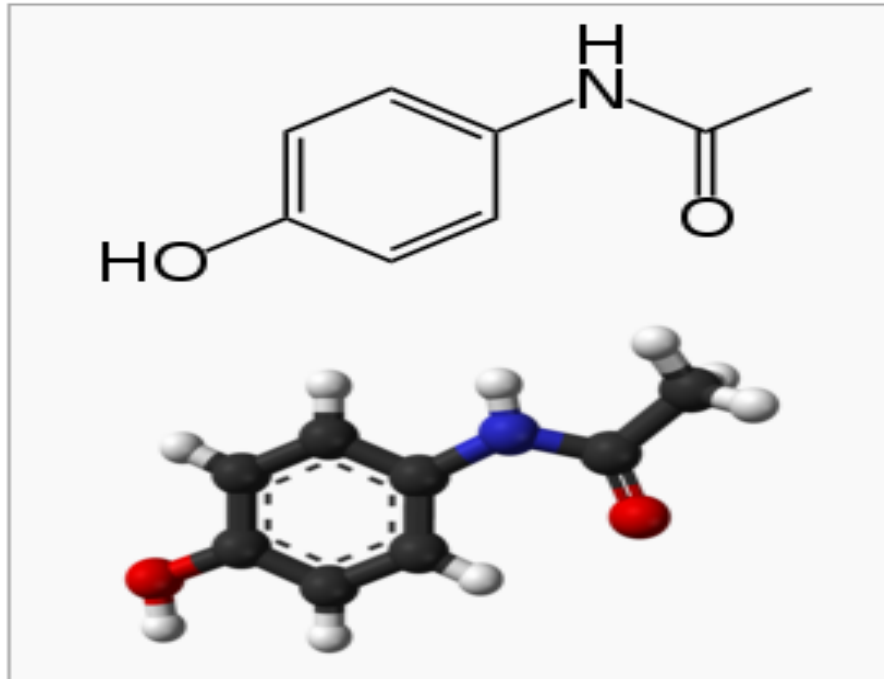
Selama lebih dari tiga dekade, parasetamol diperkirakan memiliki efek inhibisi terhadap nyeri melalui proses inhibisi periperal *prostanoid*. Selain itu, diperkirakan bahwa parasetamol menghambat reseptor *COX-3* spesifik, tetapi hal ini masih menjadi perdebatan.

Pada penelitian yang dilakukan pada manusia dengan memberikan dosis parasetamol 1000 mg perhari, ternyata didapatkan penghambatan pada reseptor spesifik *COX-2* hampir 80% lebih besar dibandingkan dengan reseptor *COX-1*. Hingga saat ini dapat ditarik kesimpulan bahwa parasetamol memiliki penghambatan *COX-2* spesifik

Dibalik keunggulannya dalam efek samping saluran cerna yang rendah, parasetamol juga memiliki kekurangan dalam hal penggunaan dosis yang besar untuk mengatasi masalah nyeri akut, dimana semakin tinggi efek samping yang muncul terutama gangguan fungsi hati dalam pemberian parasetamol dosis besar.

Dalam bidang penanganan nyeri post operatif, penelitian parasetamol memiliki efektivitas yang baik. Penelitian pemberian parasetamol dengan dosis 1000 mg ternyata dapat memberikan kontrol terhadap nyeri yang baik dalam bidang orthopaedi (Hyllested, 2002).

Walaupun parasetamol memiliki efek penghambatan spesifik terhadap reseptor *COX-2*, penelitian dengan hewan coba dan didukung penelitian observasional pada manusia, ternyata parasetamol tidak mempengaruhi proses penyembuhan tulang pada fraktur. Oleh karena itu, parasetamol merupakan salah satu obat pilihan untuk pasien – pasien dengan tindakan orthopaedi.



Gambar 2.4. Struktur Kimia Paracetamol (*Basic & Clinical Pharmacology, 2008*)