

Profil Hematologi dan Kadar Mineral Darah Tikus Putih pada Implantasi *Bone Filler* Produk Lokal

(HEMATOLOGY AND MINERAL BLOOD LEVELS OF THE WHITE RAT'S ON LOCAL BONE FILLER IMPLANTATION)

Nadya Amanda Putri¹, Gunanti², Dwi Gustiono³,
Agus Hadi Santosa Wargadipura³, Deni Noviana²

¹Program Studi Pasca Sarjana Ilmu Biomedis Hewan,
Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor

²Departemen Klinik, Reproduksi dan Patologi Fakultas Kedokteran Hewan,
Institut Pertanian Bogor, Jl. Agatis, Kampus IPB Dramaga, Bogor, Indonesia,
Tlp. (0251) 8628080, Fax. (0251) 8628181, E-mail: deni@ipb.ac.id

³Pusat Teknologi Material Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi,
Gedung 224, Jl. Kw. Puspiptek, Tangerang Selatan, Banten, Indonesia

ABSTRAK

Hidroksiapatit dan beta trikalsium fosfat merupakan biomaterial yang sering digunakan pada bidang dentistri dan ortopedi untuk teknik *grafting* karena bersifat biokompatibel dengan tubuh manusia. Permintaan akan *bone graft* yang meningkat membuat negeri kita mengembangkan produk lokal yang lebih murah, mudah didapat, dan biokompatibel. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi hemokompatibilitas melalui evaluasi hematologi dan kadar mineral darah. Sejumlah 28 ekor tikus Sprague Dawley digunakan dalam eksperimen ini dan dibagi ke dalam empat grup. Grup I sebagai kontrol, grup II diimplantasi menggunakan *bone graft* komersil, grup III dan IV menggunakan *bone filler* berpori dan granul yang dikembangkan oleh Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi (BPPT). Tiap grup dibuat lubang defek sebesar 5 mm pada tulang kalvaria dan diambil darah pasca 30 hari implantasi. Parameter darah yang diambil yaitu sel darah merah, sel darah putih, kadar mineral kalsium dan fosfat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perubahan yang signifikan pada pemeriksaan sel darah merah ($P>0.05$) dengan jumlah eritrosit berkisar antara $4.50-4.83 \times 10^3 \mu\text{L}$ walaupun terjadi kenaikan pada trombosit pada grup *bone filler* berpori dan granul pasca implantasi, dan pada sel darah putih ($P>0.05$) dengan leukosit berkisar antara $7.74-9.14 \times 10^3 \mu\text{L}$. Pada pemeriksaan kadar kalsium dan fosfat juga tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($P>0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa *bone graft* lokal tidak mengakibatkan peradangan kronik dan bersifat hemokompatibel.

Kata-kata kunci: beta trikalsium fosfat, biokompatibilitas, *bone graft*, hidroksiapatit.

ABSTRACT

Hydroxyapatite and beta tricalcium phosphate are one of the biomaterials used in dentistry and orthopedics for grafting because of its compatibility with human's body. Increasing demand for bone graft brings our country to develop local bone filler that is cheaper, easy to access, and biocompatible to be used. The objective of this research was to identify locally made bone filler's hemocompatibility by evaluating blood profile and mineral serum levels. Twenty-eight Sprague Dawley rats were used in this experiment and divided into four groups. Group I as the control, group II was implanted with commercial bone graft, group III and IV with porous and granule type of local bone fillers developed by Agency for the Assessment and Application of Technology (BPPT). Each group received a circular 5 mm defect in calvaria bone and was taken the blood after 30 days. Parameters taken for blood profiles were red blood cells, white blood cells, and mineral serum calcium and phosphate. There were no signs of significance red blood profile's changes ($P>0.05$) with erythrocyte ranging from $4.50-4.83 \times 10^3 \mu\text{L}$ although the amount of thrombocyte was slightly elevated in porous and granule groups post implantation, and on white blood profile's changes ($P>0.05$) with leucocyte ranging from $7.74-9.14 \times 10^3 \mu\text{L}$. This research showed that locally made bone graft did not inflict chronic inflammation and was hemobiocompatible.

Keywords: beta tricalcium phosphate, biocompatibility, bone graft, hidroxyapatite.

PENDAHULUAN

Tulang merupakan salah satu jaringan yang paling sering dilakukan transplantasi dengan angka mencapai 3,5 juta prosedur per tahun (Nandi *et al.*, 2010). Terdapat banyak kasus dimana *bone graft* dibutuhkan dalam jumlah banyak untuk rekonstruksi defek tulang akibat trauma, tumor, infeksi, cacat kongenital, dan kondisi dimana regenerasi terhambat (osteoporosis, nekrosis, dan *non-union* atrofik) (Kheirallah dan Almeshaly, 2016). *Bone graft* atau cangkok tulang adalah prosedur pembedahan untuk memperbaiki, atau membangun kembali, tulang melalui transplantasi jaringan tulang. Berdasarkan data dari Rumah Sakit Umum Dr Soetomo, penggunaan *bone graft* meningkat dari 62 pasien pada tahun 2010 menjadi 75 pasien di tahun 2011 dan 178 di tahun 2012 (Mahyudin *et al.*, 2017).

Bone graft digunakan untuk menstimulasi pembentukan tulang baru pada kasus fraktur, menggantikan atau regenerasi tulang yang hilang akibat trauma, infeksi atau penyakit, atau meningkatkan respon persembuhan tulang pada area implantasi (Campana *et al.*, 2014). *Bone graft* tidak boleh menimbulkan respon peradangan yang berlebihan (Moore *et al.*, 2001), mudah dibentuk sesuai dengan defek tulang, memiliki ketahanan, bersifat *radiopaque* untuk memudahkan pengamatan radiografi, dan bersifat nonkonduktif, bioaktif, dapat disterilisasi, mudah digunakan, serta tersedia dengan harga yang dapat dijangkau (Pryor *et al.*, 2009).

Hidroksiapatit [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] dan α -trikalsium fosfat (α -TCP) termasuk dalam kelompok keramik kalsium fosfat, adalah material bersifat osteokonduktif dan terserap tubuh yang biokompatibel dan mendukung pertumbuhan tulang (Yarosh *et al.*, 2001). Sifat unik yang dimiliki material ini yaitu kesamaan kimiawi dengan tulang dan gigi, dimana kesamaan tersebut memunculkan potensi osteokonduktif dan osteogenik pada proses kesembuhan tulang (Dutta *et al.*, 2015). Keramik hidroksiapatit (HAp) biasa dikombinasikan dengan trikalsium fosfat (TCP) untuk menghasilkan efek kesembuhan yang maksimal (Saikia *et al.*, 2008).

Akibat statusnya yang masih impor menjadikan teknik *bone graft* suatu prosedur yang mahal dan tidak semua masyarakat mampu membiayainya. Adanya permintaan (*demand*) akan HAp yang mudah tersedia dengan harga terjangkau menjadi tantangan

bagi Indonesia untuk mengembangkan produk biomaterial dalam negeri. Sampai saat ini, belum ada industri dalam negeri yang memproduksi material HAp- α TCP dan dalam beberapa tahun terakhir Pusat Teknologi Material Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi (PTM-BPPT) mengembangkan teknik pembuatan biokeramik HAp- α TCP.

Uji biokompatibilitas perlu dilakukan pada material implan agar dapat diterima sebagai material baru yang aman (Sunarintyas dan Suryani 2012). Anderson (2006) mengatakan bahwa benda asing seperti material implan akan memicu reaksi tubuh dan mengaktifkan sistem kekebalan tubuh. Maka dari itu perlu dilakukan uji hemokompatibilitas melalui evaluasi hematologi dan kadar mineral serum terkait dengan pemakaian implan berbahan dasar HAp- α TCP hasil industri lokal.

METODE PENELITIAN

Pelaksanaan penelitian dan perawatan hewan coba dilakukan di Rumah Sakit Hewan Pendidikan (RSHP) Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor. Penelitian berlangsung selama ± 5 bulan dari September 2017 hingga Januari 2018. Tikus jantan strain Sprague Dawley yang digunakan sebanyak 28 ekor, berumur 12-16 minggu dengan berat badan ± 250 -350 gram. Persetujuan etik didapat dari Komisi Etik Hewan Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Institut Pertanian Bogor (LPPM IPB) dengan No. 78 – 2017 IPB. Jenis penelitian ini adalah eksperimental biomedik, dimana tikus dibagi menjadi empat kelompok perlakuan yaitu: kelompok kontrol tanpa perlakuan (kontrol negatif), kelompok *bone graft* komersil (kontrol positif), kelompok *bone filler* granul PTM-BPPT, dan *bone filler* berpori PTM-BPPT. Aklimatisasi dilakukan selama 10 hari dimana tikus diberi antihelmintik *pyrantel pamoat*, *praziquantel*, dan *fenbendazole* dosis 10 mg/kg BB secara peroral, antibiotik amoxicillin-asam klavulanat (15 mg/kg BB per oral), dan antiprotozoa *metronidazole* (20 mg/kg BB peroral). Setelah aklimatisasi selesai, darah tikus diambil melalui vena lateral ekor sebagai parameter kontrol.

Prosedur Implantasi

Proses pembedahan diawali dengan preparasi hewan dan persiapan operator sesuai dengan prosedur. Preparasi dilakukan dengan

menganestesi tikus menggunakan kombinasi *ketamine-xylazine* secara intraperitoneal dengan dosis masing-masing 40 mg/kg BB dan 5 mg/kg BB dan diberikan pra operasi antibiotik amoxicillin (15 mg/kg BB intramuskular). Setelah teranestesi, rambut kepala tikus dicukur dan dibersihkan lalu dioleskan *povidone iodine*. Kulit kepala bagian tengah tulang tengkorak (kalvaria) diinsisi hingga terlihat jelas tulang tengkoraknya. Periosteum diinsisi dan dikuakkan sehingga mencapai tulang kalvaria dan dibuat lubang dengan diameter 5 mm di antara frontal dan parietal tulang kalvaria menggunakan trepan bor bulat. Kelompok pertama sebagai kontrol negatif yang tidak diberikan perlakuan apapun dan hanya dibuat lubang pada tulang kalvaria. Masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari 7 ekor tikus, kemudian dibuat lubang pada kalvaria menggunakan metode yang sama seperti sebelumnya, kemudian pada bagian defek ditutupi menggunakan *bone graft* komersial pada grup II, *bone filler* berpori pada grup III, dan *bone filler* granul pada grup IV. Setelah semua operasi selesai, kulit kepala dijahit menggunakan benang *polyglactine 5/0*, diobati dan ditutup kasa, diberi anti radang asam tolfenamik (4 mg/kg BB subkutan) dan antibiotik injeksi gentamisin selama lima hari (2 mg/kg BB subkutan) untuk perawatan pasca operasi.

Pengambilan Darah

Pengambilan darah dilakukan dua kali yaitu seminggu sebelum operasi melalui vena lateralis ekor dan ketika tikus akan diterminasi (30 hari pasca operasi) melalui jantung. Tikus sebelumnya dibius dengan menggunakan *ketamine-xylazine* (dosis masing-masing 40 mg/kg BB dan 5 mg/kg BB secara intraperitoneal). Sampel darah yang didapat akan dibagi untuk pemeriksaan hematologi dan kadar mineral. Pengujian kadar mineral dilaksanakan di laboratorium Ternak Sapi Perah Fakultas Peternakan IPB, sedangkan pemeriksaan hematologi dikirim ke laboratorium komersial Yasa di Kota Bogor. Parameter hematologi yang diukur adalah gambaran sel darah merah mencakup jumlah eritrosit, hemoglobin, trombosit, hematokrit (*Packed Cell Volume*), *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), dan *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC), diferensial sel darah putih (basofil, eosinofil, neutrofil, dan monosit), serta kadar

mineral kalsium dan fosfat dalam serum.

Analisis Data

Data kuantitatif dianalisis secara statistik dengan menggunakan penghitungan Analysis of Variance (ANOVA) dengan taraf 5% melalui perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Data yang diperoleh akan ditampilkan sebagai rata-rata \pm standar deviasi dalam deskriptif kuantitatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sel Darah Merah

Pada hari ke-30, jumlah eritrosit, hemoglobin, hematokrit dan trombosit pada masing-masing kelompok mengalami sedikit kenaikan. Data hasil pemeriksaan sel darah merah sebagai kontrol disajikan pada Tabel 1 dan hasil 30 hari pasca implantasi pada Tabel 2.

Hasil statistik untuk kedua data di atas tidak menunjukkan perbedaan yang nyata ($P > 0.05$) antar kelompok kontrol, *bone graft* komersil, porous, dan granul. Secara umum, jumlah eritrosit pasca implantasi tidak berbeda nyata antar kelompok perlakuan. Adanya kenaikan jumlah tersebut disebabkan karena pertambahan usia tikus seiring berjalannya penelitian. Pengambilan darah pertama diambil ketika tikus berumur sekitar 12 minggu dan saat pengambilan kedua, umur tikus sudah bertambah menjadi 16 minggu. Tikus muda memiliki jumlah retikulosit dan sel darah merah yang lebih rendah dibandingkan dengan tikus berumur lebih tua. Tikus mencapai jumlah darah pada level dewasa ketika berumur sekitar 16 minggu (Weiss dan Wardrop, 2010). Hal ini sebanding dengan penelitian yang dilakukan Filho *et al.* (2017) mengenai perbedaan hematologi pada tikus Sprague Dawley berumur muda dan tua (1 bulan, 2 bulan, 3 bulan, 6 bulan, 12 bulan, 18 bulan, dan 24 bulan). Hasil penelitian Filho *et al.* (2017) menunjukkan bahwa jumlah eritrosit dan hemoglobin meningkat secara berkala seiring bertambahnya umur tikus yaitu dari 11 gr/dL menjadi 15 gr/dL. Pada kelompok kontrol negatif dan *bone graft* komersil terjadi penurunan jumlah trombosit pasca 30 hari implantasi ($P > 0.05$). Weiss dan Wardrop (2010) menyebutkan bahwa penurunan platelet merupakan hal yang sering ditemukan pada tikus, terutama ketika pengambilan darah karena platelet tikus mudah menggumpal menjadi satu sehingga dapat

Tabel 1. Hasil pemeriksaan sel darah merah tikus sebelum implantasi (kontrol)

Parameter	Kelompok			
	Kontrol (-)	Komersil	<i>Porous</i>	Granul
Eritrosit ($10^6\mu\text{l}$)	4.5 \pm 0.25 ^a	4.33 \pm 0.30 ^a	4.51 \pm 0.25 ^a	4.36 \pm 0.22 ^a
Hb (gr/dl)	13.73 \pm 0.76 ^a	13.14 \pm 0.87 ^a	13.4 \pm 0.66 ^a	13.14 \pm 0.60 ^a
Trombosit ($10^3\mu\text{l}$)	367.57 \pm 108.3 ^a	269.57 \pm 48.49 ^a	321.71 \pm 48.43 ^a	327.86 \pm 66.30 ^a
PCV (%)	41.57 \pm 2.82 ^a	39.14 \pm 3.02 ^a	39.86 \pm 2.19 ^a	39.29 \pm 1.80 ^a
MCV (fl)	89.86 \pm 1.57 ^a	89.86 \pm 0.38 ^a	89.86 \pm 0.38 ^a	89.17 \pm 0.49 ^a
MCH (pg)	30 \pm 0.58 ^a	30 \pm 0.58 ^a	30 \pm 0 ^a	30 \pm 0 ^a
MCHC (g/dl)	33.14 \pm 0.38 ^a	33.14 \pm 0.38 ^a	33.29 \pm 0.49 ^a	33.29 \pm 0.49 ^a

Keterangan: Rata-rata pada baris yang sama dengan huruf *superscript* yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata ($P < 0.05$); Hb: hemoglobin; PCV: *Packed Cell Volume*; MCV: *Mean Corpuscular Volume*; MCH: *Mean Corpuscular Hemoglobin*; MCHC: *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*

Tabel 2. Hasil pemeriksaan sel darah merah tikus 30 hari setelah implantasi

Parameter	Kelompok			
	Kontrol (-)	Komersil	<i>Porous</i>	Granul
Eritrosit ($10^6\mu\text{l}$)	4.6 \pm 0.48 ^a	4.83 \pm 0.31 ^a	4.6 \pm 0.19 ^a	4.5 \pm 0.22 ^a
Hb (gr/dL)	14.04 \pm 1.37 ^a	14.64 \pm 0.98 ^a	13.89 \pm 0.55 ^a	13.53 \pm 0.65 ^a
Trombosit ($10^3\mu\text{l}$)	300.43 \pm 88.11 ^a	257 \pm 81.07 ^a	354.86 \pm 57.60 ^a	331.57 \pm 71.75 ^a
PCV (%)	35.99 \pm 15 ^a	43.71 \pm 2.81 ^a	41.86 \pm 1.57 ^a	40.71 \pm 1.98 ^a
MCV (fl)	88.71 \pm 0.49 ^a	88.29 \pm 0.49 ^a	89 \pm 0 ^a	88.43 \pm 0.79 ^a
MCH (pg)	30 \pm 0 ^a	30 \pm 0 ^a	30 \pm 0 ^a	30 \pm 0 ^a
MCHC (g/dl)	33.14 \pm 0.38 ^a	33 \pm 0 ^a	33 \pm 0 ^a	33 \pm 0 ^a

Keterangan: Rata-rata pada baris yang sama dengan huruf *superscript* yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata ($P < 0.05$); Hb: hemoglobin; PCV: *Packed Cell Volume*; MCV: *Mean Corpuscular Volume*; MCH: *Mean Corpuscular Hemoglobin*; MCHC: *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*

terjadi kesalahan hitung. Pernyataan ini sejalan dengan Izak dan Bussel (2014), yaitu platelet mengalami *in vitro* aglutinasi terutama ketika pengambilan darah dan ditampung dalam tabung berisi *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA).

Nilai MCV, MCH, dan MCHC tidak mengalami perbedaan yang nyata ($P > 0.05$) menurut pengujian statistik. Pengukuran sebelum dan sesudah implantasi tidak menunjukkan adanya kenaikan atau penurunan yang bermakna.

Sel Darah Putih

Hasil pemeriksaan sel darah putih sebagai kontrol disajikan pada Tabel 3, sedangkan pemeriksaan di hari ke-30 pasca implantasi dapat dilihat pada Tabel 4.

Jumlah leukosit antar kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($P > 0.05$), namun dapat terlihat adanya penurunan jumlah pada keempat kelompok. Hal tersebut disebabkan pengaruh lokasi pengambilan darah, anestesia, waktu pengambilan, dan prosedur pelaksanaan. Nemzek *et al.* (2001) mengatakan hasil penghitungan leukosit tertinggi ketika pengambilan darah dilakukan dari ekor, mata, dan terendah pada jantung akibat kebutuhan sistem imun yang berbeda pada tiap lokasi pengambilan darah.

Nilai basofil, neutrofil, limfosit, dan monosit tidak mengalami perbedaan signifikan antar kelompok ($P > 0.05$) namun terdapat perbedaan nyata pada nilai eosinofil ($P < 0.05$). Adanya perbedaan jumlah sebelum dan sesudah

Tabel 3. Hasil pemeriksaan sel darah putih tikus sebelum implantasi (kontrol)

Parameter	Kelompok			
	Kontrol (-)	Komersil	<i>Porous</i>	Granul
Leukosit (10 ³ µl)	10.43±1.04 ^a	8.49±2.02 ^a	12.00±1.68 ^a	10.97±1.45 ^a
Basofil (%)	0	0	0	0
Eosinofil (%)	1.14±0.9 ^b	1±0.82 ^b	0.29±0.49 ^a	0.29±0.49 ^a
Neutrofil (%)	72±4.73 ^a	68.43±5.19 ^a	73.29±3.82 ^a	71.71±6.58 ^a
Limfosit (%)	24.57±4.83 ^a	29.29±5.77 ^a	22.86±2.67 ^a	26±5.03 ^a
Monosit (%)	2.57±1.13 ^a	2.86±1.21 ^a	3.57±1.51 ^a	2.29±0.95 ^a

Keterangan: Data disajikan dalam bentuk rata-rata dengan standar deviasi (x ± SD). Rata-rata pada baris yang sama dengan huruf *superscript* yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata (P<0.05)

Tabel 4. Hasil pemeriksaan sel darah putih tikus 30 hari pasca implantasi

Parameter	Kelompok			
	Kontrol(-)	Komersil	<i>Porous</i>	Granul
Leukosit (10 ³ µl)	7.74±2.42 ^a	7.74±1.39 ^a	9.14±0.76 ^a	7.91±1.91 ^a
Basofil (%)	0.43±0.79 ^a	0 ^a	0.29±0.49 ^a	0 ^a
Eosinofil (%)	0.57±0.98 ^a	0.71±0.76 ^a	1.14±1.07 ^a	0.57±0.79 ^a
Neutrofil (%)	74.71±3.2 ^a	70.86±5.79 ^a	71.57±3.6 ^a	68±7.66 ^a
Limfosit (%)	21.86±1.95 ^a	25±3.51 ^a	24.29±3.2 ^a	28.14±6.18 ^a
Monosit (%)	2.43±1.13 ^a	3.86±1.95 ^a	2.71±0.49 ^a	3.29±1.38 ^a

Keterangan: Data disajikan dalam bentuk rata-rata dengan standar deviasi (x ± SD). Rata-rata pada baris yang sama dengan huruf *superscript* yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata (P<0.05)

implantasi dikarenakan pengaruh lokasi pengambilan darah, anestesia, waktu pengambilan, dan prosedur pelaksanaan (Filho *et al.*, 2018). Penurunan limfosit saat sebelum dan sesudah implantasi diperkirakan karena faktor stres saat prosedur pengambilan darah (Gouin dan Glaser, 2011). Hormon glukokortikoid yang dilepas tubuh saat di bawah pengaruh stres, mengalihkan distribusi limfosit dari darah ke bagian tubuh yang lain. Akibat glukokortikoid, limfosit yang beredar akan menempel pada dinding pembuluh darah dan ditranspor menuju jaringan/organ lain seperti nodus limfatikus, limpa, sumsum tulang belakang, dan kulit sehingga jumlahnya pada sirkulasi akan berkurang (Davis *et al.* 2008). Hal ini menandakan bahwa *bone graft* tidak mengakibatkan peradangan kronis.

Kadar Kalsium dan Fosfat Serum

Hasil pemeriksaan kadar kalsium (Ca) dan fosfat (P) sebelum dan 30 hari setelah implantasi disajikan pada Tabel 5. Dari hasil uji statistik, tidak terdapat perbedaan yang nyata antar kelompok (P>0.05) baik pada pengukuran kalsium maupun fosfat namun terlihat ada pola peningkatan baik pada kelompok komersial maupun perlakuan.

Peningkatan Ca yang terjadi pada kelompok *bone graft* komersil, *bone filler* berpori dan granul di hari ke-30 pasca implantasi dapat disebabkan karena adanya resorpsi implan yang mempercepat perbaikan kadar Ca dalam darah. Resorpsi material kalsium fosfat (seperti HAP dan β-TCP) akan secara otomatis menjalankan mekanisme regulasi tubuh dalam membantu perbaikan tulang (Bohner, 2010). Hidroksiapatit

Tabel 5. Hasil pemeriksaan kadar Ca dan P pada tikus sebelum dan 30 hari setelah implantasi

Perlakuan	Parameter			
	H0	H+30	H0	H+30
	Calcium (mmol/L)	Calcium (mmol/L)	Fosfat (mmol/L)	Fosfat (mmol/L)
Kontrol (-)	2.3±0.12 ^a	2.09±0.1 ^a	1.54±0.18 ^a	1.40±0.07 ^a
Komersil	2.27±0.29 ^a	2.31±0.29 ^a	1.51±0.14 ^a	1.54±0.13 ^a
<i>Porous</i>	2.09±0.27 ^a	2.21±0.17 ^a	1.41±0.13 ^a	1.45±0.15 ^a
Granul	1.98±0.12 ^a	2.17±0.19 ^a	1.41±0.16 ^a	1.48±0.16 ^a

Keterangan: Data disajikan dalam bentuk rata-rata dengan standar deviasi ($\bar{x} \pm SD$). Rata-rata pada kolom yang sama dengan huruf *superscript* yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata ($P < 0.05$); H0: sebelum implantasi; H+30: 30 hari setelah implantasi.

dan β -TCP memiliki kandungan mineral yang serupa dengan tulang, yaitu kalsium dan fosfor. Ion Ca dan F mampu meregulasi metabolisme tulang. Kalsium berfungsi dalam proliferasi osteoblas dan regulasi osteoklas. Dengan kata lain, resorpsi material kalsium fosfat (seperti HA dan β -TCP) akan secara otomatis menjalankan mekanisme regulasi tubuh dalam membantu perbaikan tulang (Bohner, 2010). Adanya penurunan kadar Ca darah akan merangsang sistem homeostasis untuk mengembalikan kadar ke kondisi normal. Ketika Ca rendah, kelenjar paratiroid akan mensekresikan hormon paratiroid (PTH) agar memberikan sinyal kepada ginjal untuk meningkatkan reabsorpsi kalsium dan inhibisi reabsorpsi fosfat (Maziarka dan Pasternak, 2013). Peningkatan kadar Ca sejalan dengan penelitian yang dilakukan Varma dan Singh (2003), Hegade *et al.* (2006), dan Paskalev *et al.* (2005) bahwa terdapat elevasi kadar Ca dalam serum ketika ada fraktur.

Peningkatan kadar P di hari ke-30 pada kelompok *bone graft* komersil, *bone filler* berpori dan granul dapat disebabkan oleh proses resorpsi implan oleh tubuh. Fosfat bekerja dalam regulasi osteoblas, apoptosis, produksi osteopontin, dan mineralisasi. Naiknya kadar P menunjukkan adanya peningkatan aktivitas osteoblas dalam tulang (Hardy *et al.*, 1993). Dari pemeriksaan kadar mineral ini maka dapat ditarik kesimpulan bahwa terlihat adanya perbaikan kadar Ca dan P pada kelompok *bone graft* komersil, *bone filler* berpori dan granul sebagai respon adanya implan berbahan mineral yang direabsorpsi tubuh dan proses *remodeling* tulang yang sedang berlangsung.

SIMPULAN

Hasil pemeriksaan darah pada kelompok *bone filler* granul dan berpori yang dikembangkan oleh PTM-BPPT bersifat hemokompatibel yang ditunjukkan tidak adanya peradangan kronis, didukung pula pada pemeriksaan Ca dan P yang tidak ditemukan pengaruh signifikan antara kadar mineral dengan implantasi *bone filler*.

SARAN

Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk melihat apakah ada peradangan akut.

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson JM. 2006. The Future of Biomedical Materials. *J Mater Sci Mater Med* 17: 1025-1028.
- Bohner M. 2010. Resorbable Biomaterials as Bone Grafts Substitutes. *Mater Today* 13(1-2): 1-7.
- Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, Lattanzi W, Logroscino G. 2014. Bone Substitutes in Orthopaedic Surgery: From Basic Science to Clinical Practice. *J Mater Sci Mater Med*: 1-17.
- Davis JE. 2003. Understanding Peri-Implant Endosseous Healing. *J Dent Educ* 67(8): 932-949.

- Dutta SR, Passi D, Singh P, Bhuibhar A. 2014. Ceramic and Non-ceramic Hydroxyapatite as a Bone Graft Material: a Brief Review. *Irish J Med Sci* 184: 101-106.
- Fillingham Y dan Jacobs J. 2016. Bone Grafts and Their Substitutes. *Bone and Joint J* 98B(1): 6-9.
- Filho WJ, Lima CC, Paunsksnis MRR, Silva AA, Perilhao MS, Caldeira M, Bocalini D, Souza RR. 2018. Reference Database of Hematological Parameters for Growing and Aging Rats. *Aging Male* 21(2): 145-148.
- Gouin JP dan Glaser JKK. 2011. The Impact of Psychological Stress on Wound Healing: Methods and Mechanisms. *Immunol Allergy Clin N Am* 31: 81-93.
- Hardy JRW, Conlan D, Hay S, Gregg PJ. 1993. Serum Ionised Calcium and its Relationship to Parathyroid Hormone After Tibial Fracture. *J Bone Joint Surg* 75: 645-649.
- Hegade Y, Dilimpkumar D, Usturge S. 2006. Comparative Evaluation of Biochemical Parameters During Fractures Healing in Dogs. *Karnataka K Agric Sci* 20(3): 694-695.
- Izak M dan Bussel JB. 2014. Management of Thrombocytopenia. *F1000 Prime Reports* 6(45): 1-10.
- Kheirallah M dan Almeshaly H. 2016. Bone Graft Substitutes for Bone Defect Regeneration: A Collective Review. *Int J Dent Oralsci* 3(5): 247-257.
- Mahyudin F, Dwikora NU, Heri S, Tri WM, Mouli E, Imelda LG. 2017. Comparative Effectiveness of Bone Grafting Using Xenograft Freeze-Dried Cortical Bovine, Allograft Freeze-Dried Cortical New Zealand White Rabbit, Xenograft Hydroxyapatite Bovine, and Xenograft Demineralized Bone Matrix Bovine in Bone Defect of Femoral Diaphysis of White Rabbit: Experimental Study In Vivo. *Int J Biomater*: 1-9.
- Maziarka A dan Pasternak K. 2013. Calcium and Phosphorus in Medicine and Treatment. *J Elem S* : 529-539.
- Moore RW, Stephen EG, Gregory IB. 2001. Synthetic Bone Graft Substitutes. *ANZ J Surg* 71: 354-361.
- Nandi SK, S Roy, et al. 2010. Orthopaedic Applications of Bone Graft & Graft Substitutes: A Review. *Indian J Med Res* 132: 15-30.
- Nemzek JA, Bolgos GL, Williams BA, Remick DG. 2001. Differences in Normal Values for Murine White Blood Cell Counts and Other Hematological Parameters Based on Sampling Sites. *Inflamm Res* 50: 523-527.
- Paskalev M, Krastev S, Filipov J. 2005. Changes in Some Serums Bone Marker After Experimental Fracture and Intramedullary Osteosynthesys in Dogs. *Trakia J Sci* 3(5): 46-50.
- Pryor LS, Earl G, Claude-Jean L, et al. 2009. Review of Bone Substitute. *Cranio-maxillofac Trauma Reconstr* 2(3): 151-159.
- Saikia K, Bhattacharya T, Bhuyan S, Talukdar D, Saikia S, Jitesh P. 2008. Calcium Phosphate Ceramics as Bone Graft Substitutes in Filling Bone Tumor Defects. *Indian Journal of Orthopaedics* 42(2):169-172.
- Sunarintyas S dan Suryani IR. 2012. Karakteristik Toksisitas Hidroksiapatit yang Disintesis dari Kalsit Terhadap Rattus norvegicus. *J Teknosains* 1:1-70.
- Varma HS dan Singh N. 2003. Changes in Values of Serum Calcium, Serum Phosphates and Serum Alkaline Phosphatase Following Polytrauma. *Indian J Orthop* 37: 276-277.
- Weiss DJ dan Wardrop KJ. 2010. *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th Ed. Amerika Serikat: Blackwell Publishing Ltd.
- Yarosh EB, Dmitrevskii BA, Naryzhnyi VP, Tsvetkov SK. 2001. Some Characteristics of Synthetic Hydroxyapatite. *Russian J Appl Chem* 74(6): 1058-1059.