

## Topik II

### Histologi Tulang Rawan dan Tulang; Fisiologi Tulang

#### *Learning outcome (capaian pembelajaran)*

- Mahasiswa diharapkan mampu memahami dan menjelaskan tentang definisi, sel-sel dan fungsinya, matriks ekstra sel, jenis, lokasi dan ciri mikroskopis masing-masing jenis, pertumbuhan dan proses regenerasi serta degenerasi dari tulang rawan.
- Mahasiswa diharapkan mampu memahami dan menjelaskan tentang definisi, sel-sel dan fungsinya, matriks ekstra sel, kekerasan dan ketahanan, periosteum dan endosteum, jenis, ciri mikroskopis serta histogenesis dari Tulang
- Mahasiswa diharapkan mampu memahami dan menjelaskan mengenai sel – sel yang berperan dalam proses remodeling tulang
- Mahasiswa diharapkan mampu memahami dan menjelaskan mengenai mekanisme remodeling tulang yang terdiri dari proses deposisi dan resorpsi tulang
- Mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan mengenai faktor – faktor yang mempengaruhi proses remodeling tulang.

#### JARINGAN PENYOKONG TULANG RAWAN

Definisi : Jaringan penyambung khusus yang berfungsi menyokong jaringan lunak.

Komponen tulang rawan :

Sel-sel : kondroblas, kondrosit

Matriks ekstrasel :

Serat : kolagen, elastin.

Substansi dasar : asam hialuronat, proteoglikan, glikoprotein

Fungsi kondrosit tergantung dari keseimbangan hormon. Salah satu fungsi kondrosit adalah membuat glikosaminoglikan yang dipercepat oleh hormon pertumbuhan, tiroksin, testosteron dan dihambat oleh kortison, hidrokortison, estradiol.

#### MATRIKS EKSTRASEL

40% tersusun atas serat kolagen tipe 2 dalam substansi intersel amorf.

Substansi intersele amorf mengandung :

Proteoglikan terdiri dari :

Kondroitin 4-sulfat

Kondroitin 6-sulfat

Keratan sulfat

Bersama dengan asam hialuronat membentuk agregat proteoglikan.

Air terikat dengan glikosaminoglikan berfungsi sebagai peredam kejutan.

Matriks terdiri dari 2 macam :

Matriks teritorial/kapsular : mengelilingi kondrosit dan mengandung banyak glikosaminoglikan dan sedikit kolagen.

Matriks interteritorial : terletak di antara kapsular.

Empat bentuk/jenis tulang rawan:

Tulang rawan hialin

Tulang rawan elastis

Tulang rawan fibrosa (fibrokartilago)

Tulang rawan turgesen (kondroid)

Semua tulang rawan ini avaskular, berarti tidak terdapat pembuluh darah. Hal ini mengakibatkan tulang-tulang rawan di atas mendapat nutrisi dari difusi kapiler, dimana pada tulang rawan hialin dan elastis berasal dari perikondrium.

Tulang Rawan Hialin

Terdapat di permukaan sendi (facies artikularis) yang bergerak, dinding jalan nafas (hidung, laring, trakea, bronki), ujung ventral kosta dan lempeng epifisis tulang panjang.

Matriks :

40% tersusun atas serat kolagen tipe 2 dalam substansi intersele amorf.

Substansi intersele amorf mengandung :

Proteoglikan terdiri dari :

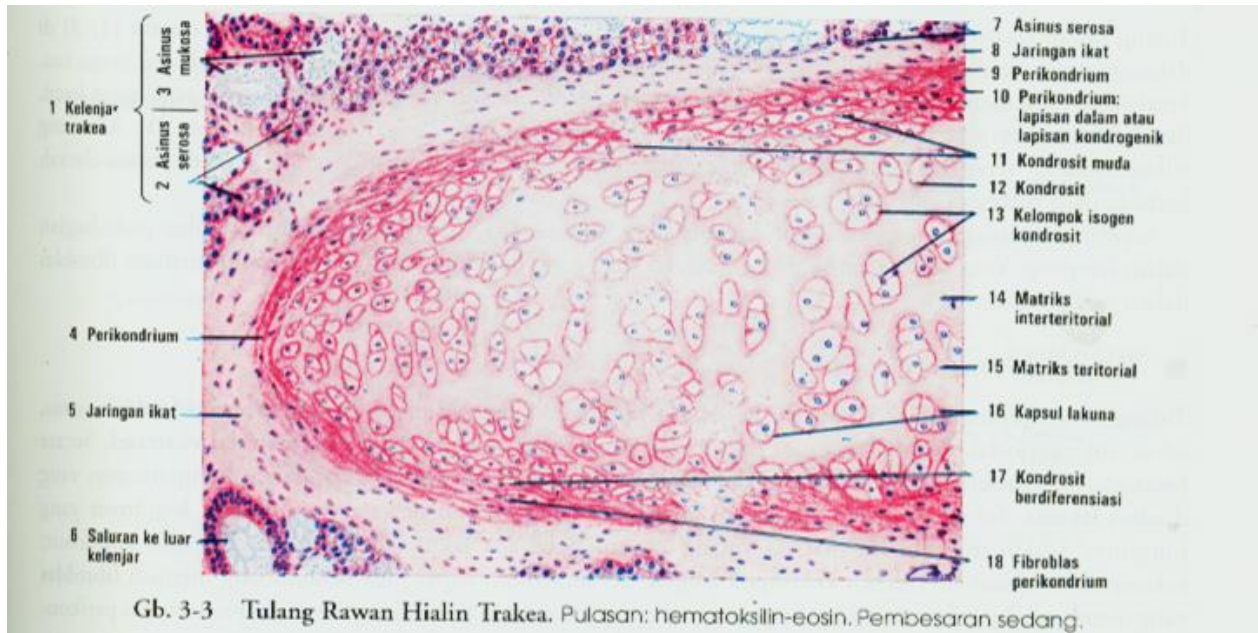
Kondroitin 4-sulfat

Kondroitin 6-sulfat

Keratan sulfat

Bersama dengan asam hialuronat membentuk agregat proteoglikan.

Air terikat dengan glikosaminoglikan berfungsi sebagai peredam kejut.



### Tulang Rawan Elastis

- Terdapat di aurikula telinga, dinding meatus akustikus eksterna, tuba auditiva, epiglottis, kartilago cuneiforme dalam laring.
- Matriks : terutama tersusun atas serat elastin dan serat kolagen tipe 2.
- Sel-sel : Kondrosit hampir sama dengan tulang rawan hialin.

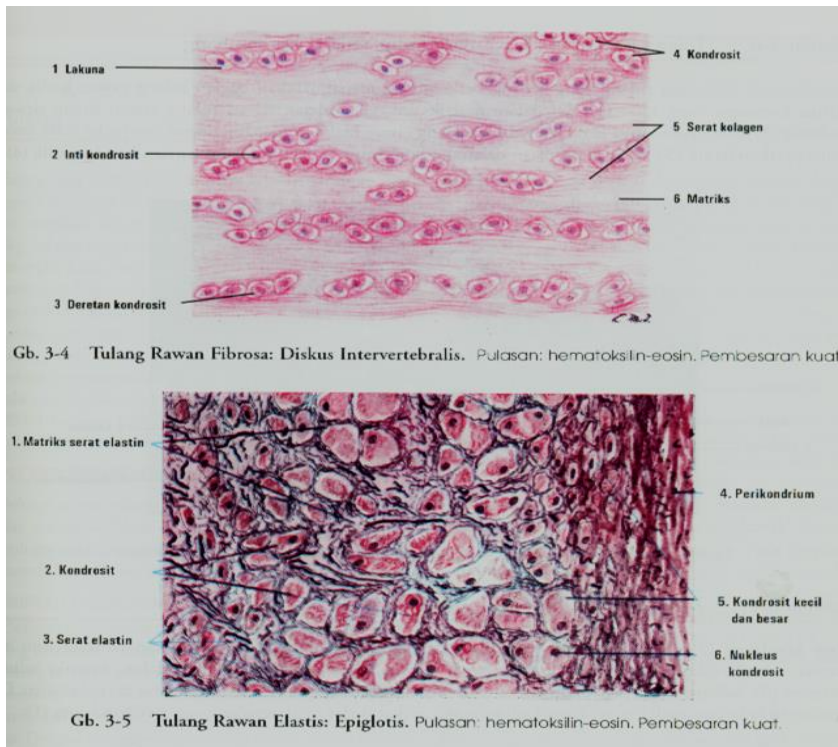
Terdapat perikondrium.

### Tulang Rawan Fibrosa (Fibrokartilago)

- Terdapat di diskus intervertebralis, perlekatan ligamen dengan facies artikularis dan simfisis pubis. Tulang rawan ini memiliki ciri khas seperti jaringan penyambung hialin dan tulang rawan hialin.
- Matriks : terutama tersusun atas serat kolagen tipe 1.

- Sel-sel : kondrosit hampir sama dengan tulang rawan hialin.

Tidak terdapat perikondrium.



#### Tulang Rawan Turgesen (Kondroid)

- Terdapat pada tendo otot.
- Sel-sel : kondrosit yang berbentuk gelembung (turgornya tinggi) berhimpitan satu sama lain membentuk kelompok tidak teratur dan tidak terdapat dalam lakuna.
- Matriks : terutama tersusun serat kolagen tipe 1.

Tidak terdapat perikondrium.

#### PERTUMBUHAN TULANG RAWAN

- Interstitial : terdapat di lempeng epifisis dan tulang rawan sendi, kondrosit mengalami mitosis (sel isogen) dan mengalami penambahan matriks.
- Appositional : terdapat di tempat lain selain di lempeng epifisis dan tulang rawan sendi, perikondrium berdiferensiasi menjadi kondroblas, lalu menjadi kondrosit
- Pertumbuhan tulang rawan dipengaruhi oleh somatomedin c dalam hati. Somatomedin c dipengaruhi oleh somatotropin (hormon pertumbuhan pada hipofisis).

## DEGENERASI DAN REGENERASI

- Perubahan degenerasi :

Bertambahnya usia, mengakibatkan kalsifikasi matriks semakin banyak.

- Regenerasi :

Pada anak-anak, tulang rawan yang patah (fraktur) mudah terjadi regenerasi. Pada dewasa, tulang rawan yang fraktur sulit beregenerasi dan terjadi jaringan parut (nekrotik).

- Sel-sel tulang rawan :

Secara embrional berasal dari sel mesenkim, lalu berdiferensiasi menjadi kondroblas.

## JARINGAN PENYOKONG TULANG

- Definisi :

Jaringan penyambung khusus yang terdiri dari materi intersel yang mengapur.

- Sel-sel :

Osteosit (terdapat dalam lakuna pada matriks), osteoblas (yang menghasilkan matriks organik), osteoklas (berperan pada resorpsi jaringan tulang).

## MATRIKS EKSTRA SEL

- Anorganik :

$\pm$  50% berat kering matriks tulang.

Kalsium dan fosfor sangat banyak, membentuk kristal hidroksiapatit.

Bikarbonat, sitrat, magnesium, kalsium dan natrium, serta terdapat kalsium fosfat amorf.

Kerang hidrasi, lapisan yang terdiri dari hidrasi ion permukaan hidroksi apatit dan selapis air dan ion-ion di sekeliling kristal, berfungsi memudahkan pertukaran ion-ion antara kristal dan cairan tubuh.

- Organik :

± 95% serat kolagen tipe 1 dan substansi dasar amorf.

Substansi dasar amorf mengandung proteoglikan.

Sialoprotein tulang (banyak asam sialat)

Osteokalsin mengandung beberapa residu asam  $\alpha$ -karboksii glutamat.

## KEKERASAN DAN KETAHANAN TULANG

- Penggabungan hidroksi apatit dengan serat-serat kolagen adalah membentuk kekerasan dan ketahanan yang khas untuk tulang.
- Karena metabolit tidak dapat berdifusi melalui matriks tulang yang telah mengapur, maka pertukaran antara osteosit dan kapiler darah bergantung pada komunitas selular melalui kanalikuli yaitu celah-celah silindris halus yang menembus matriks.

## PERIOSTEUM DAN ENDOSTEUM

- Periosteum merupakan lapisan luar tulang yang terdiri dari serat-serat kolagen dan fibroblas.
- Endosteum merupakan lapisan permukaan rongga di dalam tulang dan terdiri atas selapis sel osteoprogenitor dan sedikit jaringan penyambung.
- Sel osteoprogenitor ini ditandai oleh lokasi, bentuk gelendong, sedikit retikulum endoplasma kasar dan kompleks golginya yang kurang berkembang.
- Fungsi utama periosteum dan endosteum adalah nutrisi jaringan tulang dan persediaan secara tetap osteoblas baru untuk keperluan perbaikan atau pertumbuhan tulang.

## JENIS JARINGAN TULANG

- Tulang primer : jaringan tulang yang pertama kali terbentuk selama perkembangan embrional, fraktur dan proses penyembuhan yang lain.
- Tulang sekunder : variasi yang umumnya dijumpai pada orang dewasa.

Pembentukan tulang (histogenesis)

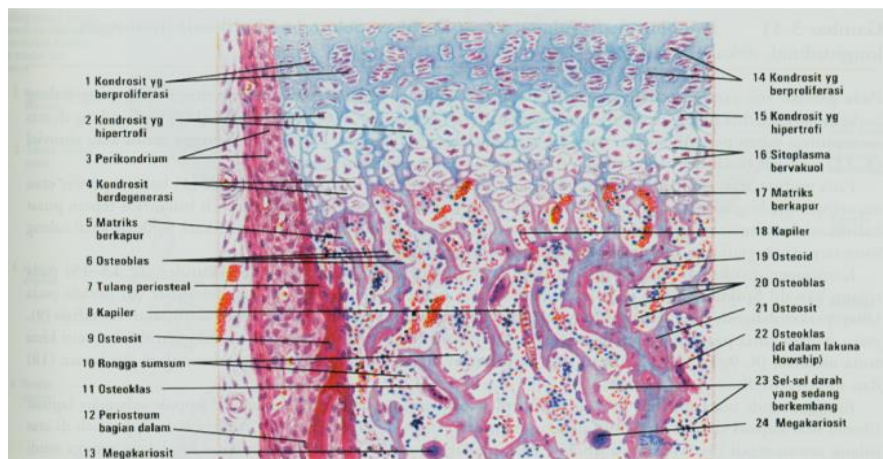
Osifikasi kondral/ endokondral/ perikondral :

- Zona rehat, terdiri atas tulang rawan hialin tanpa perubahan morfologi dalam sel.

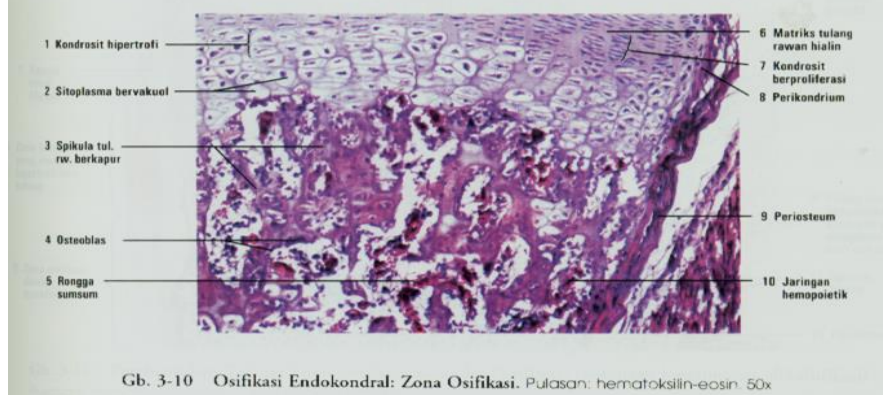
- Zona proliferasi, kondrosit dengan cepat membelah dan membentuk kolom-kolom (kelompok-kelompok isogen) sel sejajar dengan sumbu panjang tulang.
- Zona hipertrofi, terdapat kondrosit-kondrosit besar yang sitoplasmanya berisi glikogen. Matriks yang diresorpsi hanya tersisa berupa septa tipis di antara kondrosit-kondrosit.
- Zona kalsifikasi, terdapat septa tipis matriks tulang rawan akan mengapur dengan diendapkan hidroksiapatit.
- Zona osifikasi, dibentuk jaringan tulang endokondral.

Osifikasi desmal/ intramembranosa

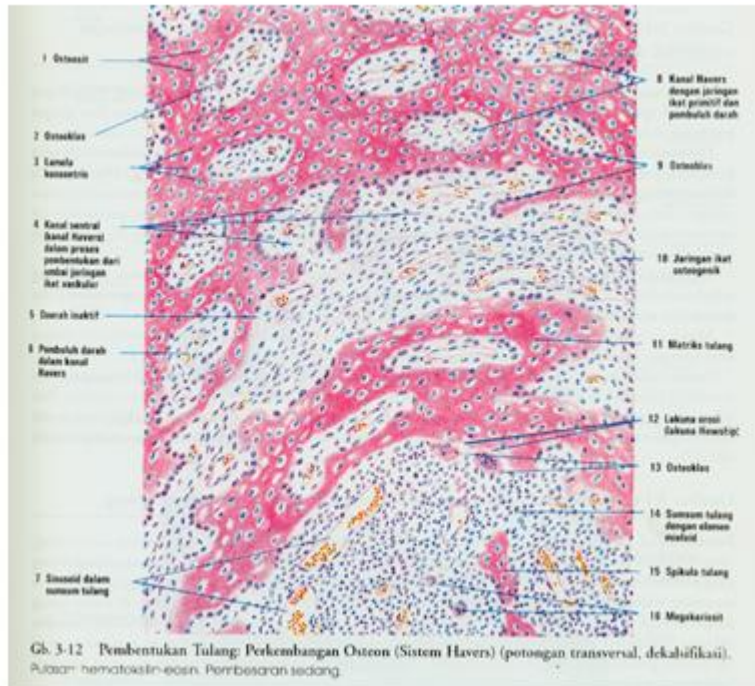
- Pembentukan tulang melalui mineralisasi langsung pada matriks yang disekresi oleh osteoblas.



Gb. 3-9 Osifikasi Endokondral: Zona Osifikasi. Pulasan: hemateksilin-eosin. Pembesaran sedang



Gb. 3-10 Osifikasi Endokondral: Zona Osifikasi. Pulasan: hemateksilin-eosin 50x



## I. HOMEOSTASIS TULANG : REMODELING

Tulang merupakan jaringan yang dinamis dan aktif. Perubahan dalam skala kecil pada arsitektur tulang terjadi secara terus menerus. Setiap minggu, tubuh mendaur ulang 5 – 7 % massa tulang tubuh kita. Sekitar setengah gram kalsium dapat masuk atau keluar dari rangka orang dewasa setiap harinya. Tulang spongiosa digantikan setiap tiga – empat tahun, sedangkan tulang kompak setiap sepuluh tahun. Hal ini merupakan hal yang menguntungkan bagi tubuh, karena bila tulang menetap ditempatnya dalam jangka waktu yang lama, kalsium akan mengkristal dan menjadi lebih rapuh sehingga mudah patah. Meskipun ketika terjadi patah tulang, tulang akan mengalami proses perbaikan sendiri.

### REMODELING TULANG

Pada kerangka orang dewasa, deposisi tulang dan resorpsi tulang terjadi dua permukaan tulang yaitu pada permukaan periosteum dan permukaan endosteum. Proses deposisi tulang dan resorpsi tulang disebut dengan proses remodeling tulang. Proses remodeling tulang merupakan proses berpasangan dan merupakan koordinasi antara osteoblas dan osteoklas yang disebut dengan remodeling unit. Proses remodeling tulang juga dibantu oleh osteosit yang berperan merasakan adanya stimulus stress atau tekanan pada tulang.

#### A. Deposisi tulang



Deposisi tulang terjadi kapan saja ketika tulang terluka atau diperlukan penambahan kekuatan tulang. Agar deposisi tulang optimal, makanan yang sehat kaya akan protein, vitamin C, vitamin D, vitamin A dan beberapa mineral (kalsium, fosfor, magnesium dan mangan).

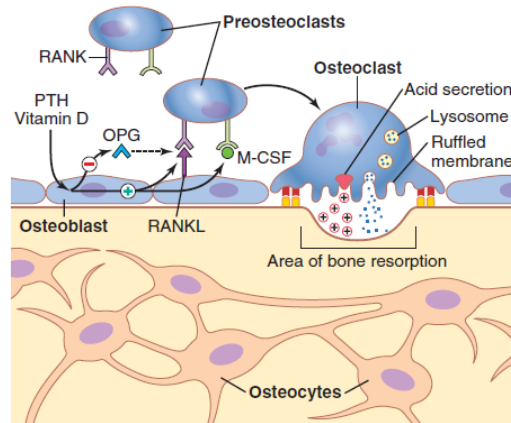
Sel yang berperan dalam deposisi tulang adalah sel osteoblas. Osteoblas ditemukan pada permukaan luar tulang dan di dalam rongga tulang. Sel osteoblas secara aktif terus menerus mendeposisi tulang yang hidup dalam jumlah sedikit yaitu sekitar 4% dari seluruh tulang dewasa sehingga setidaknya pembentukan tulang baru selalu terbentuk secara konstan. Osteoblas menghasilkan osteoprotegerin (OPG). OPG merupakan sitokin yang menghambat resorpsi tulang. OPG beraksi dengan menempel pada faktor nuklear k-B ligan (RANKL) dan mencegah RANKL menempel pada reseptornya sehingga menghambat diferensiasi preosteoklas menjadi osteoklas matang yang dapat meresorpsi tulang.

## **B. Resorpsi tulang**

Tulang juga secara terus menerus mengalami resorpsi. Sel yang berperan dalam resorpsi tulang adalah sel osteoklas. Sel osteoklas merupakan sel yang besar, bersifat fagositik dan multinuklear. Sel osteoklas berasal dari monosit atau sel serupa monosit yang terbentuk di sumsum tulang. Osteoklas yang aktif secara normal tidak lebih dari 1 persen dari permukaan tulang dewasa. Mekanisme resorpsi tulang yaitu sebagai berikut:

Osteoklas memanjangkan vilusnya mengarah ke tulang, membentuk tepi yang berkerut di dekat tulang. Vili tersebut mensekresi dua jenis zat: (1) enzim proteolitik yang dihasilkan dari lisosom osteoklas dan (2) beberapa zat asam seperti asam sitrat dan asam laktat yang dihasilkan dari mitokondria dan vesikel sekretori. Enzim proteolitik akan mencerna atau melarutkan matriks organik tulang sedangkan zat asam menyebabkan larutnya garam tulang. Sel osteoklas juga menyerap partikel – partikel kecil matriks tulang dan kristal tulang dengan mekanisme fagositosis dan sekaligus melarutkan partikel tersebut serta produk yang dihasilkannya ke dalam darah.

Dalam pembahasan berikutnya, hormon paratiroid (PTH) akan merangsang aktivitas sel osteoklas dan resorpsi tulang secara tidak langsung. Sel osteoklas tidak memiliki reseptor bagi hormon paratiroid. Namun, osteoblas yang memiliki reseptor bagi PTH akan memberikan sinyal kepada prekursor osteoklas untuk membentuk osteoklas matang.



Gambar 1. Resorpsi tulang oleh osteoklas. Hormon parathyroid (PTH) menempel dengan reseptornya pada sel osteoblas kemudian mengaktifasi faktor nuklear k-B ligan (RANKL) dan melepaskan *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF). RANKL menempel pada RANK dan M-CSF menempel pada reseptornya pada sel pre-osteoklas sehingga membuat pre-osteoklas menjadi osteoklas matang. Osteoklas yang matang tersebut akan menjulurkan vilusnya menjadi tepinya berkerut dan menghasilkan enzim proteolitik dan zat asam yang meningkatkan resorpsi tulang. (Osteosit merupakan osteoblas yang terbungkus dalam matriks tulang selama produksi jaringan tulang. Osteosit membentuk sebuah sistem sel yang saling terkoneksi yang menyebar diseluruh tulang).

## KONTROL REMODELING

Remodeling yang terjadi secara berkelanjutan di dalam tulang rangka diregulasi oleh dua kontrol yang berbeda, yaitu:

- (1) mekanisme umpan balik negatif hormonal yang mempertahankan homeostasis ion  $\text{Ca}^{2+}$  didalam darah
- (2) respon terhadap tekanan mekanis dan gravitasi yang bekerja pada tulang rangka.

### *Mekanisme Hormonal*

Mekanisme hormonal penting dalam homeostasis ion kalsium di dalam darah. Ion  $\text{Ca}^{2+}$  sangat penting bagi tubuh untuk menjalankan sebagian besar proses fisiologis di dalam tubuh, termasuk transmisi impuls saraf, kontraksi otot, koagulasi darah, sekresi kelenjar dan sel saraf dan pembelahan sel. Tubuh manusia mengandung 1200 – 1400 gr kalsium, lebih dari 99% berbentuk mineral tulang. Sisanya berada di dalam sel tubuh. Kurang dari 1.5 gr ada di dalam darah dan sistem hormonal mengontrol kadar ion  $\text{Ca}^{2+}$  di dalam darah dalam kisaran yang sangat sempit yaitu 9 – 11 mg/dL (100 mL) darah. Kalsium

diabsorpsi dari usus dibawah kontrol metabolit vitamin D. Kebutuhan kalsium harian sekitar 400 – 800 mg dari lahir hingga usia 10 tahun, dan 1200 – 1500 mg dari usia 11 – 24 tahun.

Mekanisme hormonal melibatkan hormon paratiroid (PTH) yang dihasilkan oleh kelenjar paratiroid. Selain itu, remodeling tulang juga dipengaruhi oleh hormon kalsitonin yang dihasilkan oleh sel parafolikular (sel C) kelenjar tiroid. PTH dihasilkan ketika kadar ion kalsium dalam darah rendah. Meningkatnya kadar PTH akan merangsang osteoklas meresorpsi tulang, sehingga melepaskan kalsium kedalam darah. Ketika konsentrasi ion kalsium dalam darah meningkat, rangsangan untuk melepaskan PTH akan berhenti. Penurunan PTH akan membalikkan efeknya dan menyebabkan kadar ion kalsium dalam darah menurun kembali.

Kalsitonin disekresi ketika kadar kalsium darah meningkat, sehingga menghambat resorpsi tulang dan meningkatkan deposisi garam kalsium di dalam matriks tulang, sehingga secara efektif menurunkan kadar kalsium dalam darah. Ketika kadar kalsium darah menurun, pelepasan kalsitonin akan menurun. Kalsitonin sangat efektif dalam menurunkan kadar ion kalsium dalam darah anak – anak. Pada orang dewasa, efek hormon kalsitonin tidak begitu signifikan.

### ***Respon terhadap tekanan mekanis***

Respon tulang terhadap tekanan mekanis (tarikan otot) dan gravitasi, menjadi kebutuhan tulang dengan mempertahankan tulang kuat di tempat tekanan tersebut bekerja. Tulang biasanya menyesuaikan kekuatannya sebanding dengan tingkat tekanan pada tulang. Oleh karena itu, tulang akan menebal ketika menerima beban berat. Tulang mengalami deposisi sebanding dengan kompresi beban yang diterima. Misalnya, tulang pada atlet akan berbeda kepadatannya dengan yang bukan atlet. Jika seseorang memiliki satu kaki dalam gips, tetapi tetap berjalan di kaki yang berlawanan, tulang kaki dalam gips menjadi tipis dan sebanyak 30% tulang akan mengalami dekalsifikasi dalam beberapa minggu, sedangkan tulang yang sehat akan tetap tebal dan terkalsifikasi secara normal. Karena itu, tekanan fisik akan merangsang deposisi osteoblastik dan kalsifikasi tulang.

## **FAKTOR – FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PROSES REMODELING TULANG**

Faktor yang mempengaruhi remodeling tulang yaitu

1. PTH dan vitamin D. PTH dan vitamin D merangsang produksi osteoklas matang melalui dua aksi yakni menghambat produksi osteoprotegerin (OPG) dan merangsang pembentukan RANKL.
2. Glukokortikoid meningkatkan aktivitas osteoklas dan resorpsi tulang dengan meningkatkan produksi RANKL dan menurunkan pembentukan OPG.
3. Estrogen merangsang produksi OPG.
4. Keseimbangan OPG dan RANKL yang dihasilkan oleh osteoblas berperan utama dalam menentukan aktivitas osteoklas dan resorpsi tulang.

### Referensi

1. Histologi Dasar Luiz Carlos Junqueira, Jose Carneiro edisi 10 EGC 2007
2. Atlas Histologi de Fiore dengan Korelasi Fungsional Victor P Eroschenko edisi 9 EGC
3. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 13rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
4. Guyton AC., 2007, Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Alih Bahasa : Irawati, 1<sup>st</sup> Ed, Jakarta, EGC, hal. 74-86, 95-99, 107-108.
5. Ganong WF., 2008, Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Alih Bahasa : Brahm U. Pendit, 2<sup>nd</sup> Ed, Jakarta, EGC.
6. Guyton AC.2008, Text Book of Medical Physiology, 11<sup>th</sup> Ed, Jakarta, EGC.
7. Gerard JT., and Bryan HD., Principles of Anatomy and Physiology (Tortora, Principles of Anatomy and Physiology).
8. Kim EB., Susan MB., Scott B., Heddwen B., Ganong's Review medical of physiology 23<sup>rd</sup> Ed, Lange Basic Science.
9. Lauralee S., Human Physiology: From Cells to Systems.
10. Marieb, E. N. & Hoehn, K. 2007. *Human anatomy & physiology* 7<sup>th</sup> ed., Pearson Education.

