

Pemberian kombinasi kalsium dengan asam askorbat meningkatkan kadar *bone alkaline phosphatase* dan *osteocalcin* serum dibandingkan kombinasi kalsium dengan vitamin D3 pada patah tulang panjang paska fiksasi internal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

Ni Made Puspa Dewi Astawa^{1*}, I Ketut Siki Kawiya², Ketut Gede Mulyadi Ridia², Putu Astawa², I Ketut Suyasa², I Wayan Suryanto Dusak², I Gede Eka Wiratnaya²

ABSTRACT

Background: It is expected that supplementation will be able to satisfy the needs of calcium as well as improve the process of fracture healing. The goal of this study is to show the efficacy of calcium and ascorbic acid (vitamin C) combination supplements in fracture bone healing compared to calcium and vitamin D3.

Methods: This study is a randomized clinical trial involving 30 patients with long bone fractures of the lower extremity who have undergone internal fixation and are split into two classes. The calcium carbonate-ascorbic acid regimen combination was given to one group, while the calcium carbonate-vitamin D3 regimen was given to the other group. The effect of the regimen was tested on serum calcium, bone alkaline phosphatase (BAP) and

osteocalcin (OC) levels. The findings were compared and interpreted statistically by SPSS version 21 for Windows.

Results: Administration of calcium carbonate and ascorbic acid combination was able to increase serum calcium significantly ($p = 0.00$, 95% CI = 0.59 – 0.87), but not as strong as combination of calcium carbonate with vitamin D3. An increased level of serum BAP and OC was found significantly higher in calcium carbonate and ascorbic acid supplementation group (p value = 0,033, CI -4,18 – -0,19 for BAP, p value = 0,04, CI -2,25 – -0,49 for OC).

Conclusion: The administration of calcium carbonate and ascorbic acid combination supplement increases the serum calcium level, but not as strong as calcium carbonate and vitamin D3 combination.

Keywords: Calcium, Ascorbic Acid, Vitamin D3, Serum Calcium, Bone Alkaline Phosphatase, Osteocalcin.

Cite This Article: Astawa, N.M.P.D, Kawiya, I.K.S., Ridia, K.G.M., Astawa, P., Suyasa, I.K., Dusak, I.W.S., Wiratnaya, I.G.E. 2020. Pemberian kombinasi kalsium dengan asam askorbat meningkatkan kadar *bone alkaline phosphatase* dan *osteocalcin* serum dibandingkan kombinasi kalsium dengan vitamin D3 pada patah tulang panjang paska fiksasi internal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1380-1385. DOI: [10.15562/ism.v11i3.785](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.785)

ABSTRAK

Latar Belakang: Pemberian suplemen diharapkan mampu untuk memenuhi kebutuhan kalsium sekaligus mempercepat proses penyembuhan patah tulang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keefektifan suplemen kalsium dan asam askorbat (vitamin C) dalam penyembuhan tulang pasca patah tulang dibandingkan pemberian suplemen kalsium dan vitamin D3.

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinis terandomisasi yang melibatkan 30 pasien patah tulang panjang ekstremitas bawah pasca fiksasi internal yang kemudian dibagi menjadi dua kelompok. Satu kelompok diberikan suplemen kombinasi kalsium karbonat-asam askorbat sedangkan kelompok lainnya diberikan kombinasi kalsium karbonat-vitamin D3. Efeknya terhadap kadar

serum kalsium, *bone alkaline phosphatase* (BAP), dan *osteocalcin* (OC) kemudian diperiksa dan dibandingkan antara kadar sebelum dengan setelah perlakuan. Analisis statistik dilakukan dengan SPSS versi 21 untuk Windows.

Hasil: Pemberian kombinasi kalsium karbonat-asam askorbat mampu meningkatkan serum kalsium secara bermakna ($p=0.00$, IK 95% = 0.59 – 0.87), namun tidak lebih kuat dibandingkan kombinasi kalsium karbonat-vitamin D3. Peningkatan kadar BAP dan OC juga ditemukan lebih tinggi secara bermakna pada kelompok dengan suplementasi kalsium karbonat-asam askorbat (nilai p 0,033 IK -4,18 – -0,19 untuk BAP, nilai p = 0,04, IK -2,25 – -0,49 untuk OC) apabila dibandingkan dengan suplementasi

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

²Departemen Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

*Korespondensi:

Ni Made Puspa Dewi Astawa;
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;
nimade.puspawidastawa@gmail.com

Diterima: 04-07-2020
Disetujui: 31-10-2020
Diterbitkan: 01-12-2020

kalsium karbonat-vitamin D3.

Simpulan: Pemberian kombinasi kalsium karbonat dan asam

askorbat terbukti dapat meningkatkan kadar serum kalsium, namun tidak sekuat pada kombinasi kalsium dan vitamin D3.

Kata kunci: Kalsium, Asam askorbat, vitamin D3, Serum Kalsium, Bone Alkaline Phosphatase, Osteocalcin.

Sitasi Artikel ini: Astawa, N.M.P.D, Kawiya, I.K.S., Ridia, K.G.M., Astawa, P., Suyasa, I.K., Dusak, I.W.S., Wiratnaya, I.G.E. 2020. Pemberian kombinasi kalsium dengan asam askorbat meningkatkan kadar *bone alkaline phosphatase* dan *osteocalcin* serum dibandingkan kombinasi kalsium dengan vitamin D3 pada patah tulang panjang paska fiksasi internal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1380-1385. DOI: [10.15562/ism.v11i3.785](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.785)

PENDAHULUAN

Ketika patah tulang terjadi, perubahan fisiologi yang turut menyertai salah satunya adalah peningkatan kebutuhan kalsium yang dapat disebabkan oleh stres fisiologis atau sebagai syarat untuk terjadinya proses penyembuhan tulang.^{1,2} Pemberian suplemen (suplementasi) merupakan salah satu dari banyak faktor yang dapat memberikan kontribusi untuk mencapai proses penyembuhan tulang yang optimal dan mencegah berbagai masalah dan penyulit telah yang disebutkan di atas.³

Kalsium merupakan salah satu dari banyak nutrisi yang sering digunakan sebagai suplemen untuk membantu proses penyembuhan tulang.⁴ Baik kalsium maupun vitamin D dibutuhkan dalam proses penyembuhan fraktur sehingga secara otomatis, kebutuhan kedua komponen tersebut dalam tubuh akan meningkat pada pasien-pasien dengan fraktur.⁵ Pemberian vitamin D bersama-sama dengan kalsium sebagai suplemen kombinasi untuk membantu proses transpor aktif kalsium di usus telah dikenal dan dilaksanakan sejak lama.⁶ Selain vitamin D, proses penyerapan kalsium dalam usus juga dapat ditingkatkan dengan bantuan asam askorbat atau vitamin C. Sama halnya dengan vitamin D, vitamin C juga mampu meningkatkan laju transport kalsium di dinding sel usus, tetapi dengan sedikit mekanisme yang berbeda dan masih melibatkan vitamin D dalam prosesnya. Vitamin C mempengaruhi pembentukan *dihydroxycholecalciferol* (1, 25-(OH) 2D3) di ginjal dan juga melekat pada reseptor vitamin D (VDR) dalam sel usus sehingga tingkat penyerapan kalsium akan meningkat, yang secara otomatis akan diikuti dengan peningkatan kadar kalsium serum.⁷ Selain itu, vitamin C juga bertindak sebagai kofaktor dari enzim proline-hidroksilase dan lisin-hidroksilase di mana keduanya terlibat dalam sintesis kolagen tipe I dan matriks tulang sehingga vitamin C juga memiliki peranan penting dalam proses penyembuhan tulang.⁸

Pemberian suplemen kombinasi antara kalsium dan asam askorbat dapat menjadi alternatif dari kombinasi kalsium dan vitamin D3 dalam tatalaksana pasien dengan patah tulang panjang yang mengalami prosedur fiksasi internal.

Dalam kondisi ini, asam askorbat yang tersedia secara luas dan lebih mudah untuk didapatkan mungkin akan mampu untuk menggantikan vitamin D3 dengan memberikan keluaran yang sama atau bahkan lebih baik terhadap proses penyerapan kalsium dan penyembuhan tulang.⁷ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dari suplementasi kombinasi kalsium dan asam askorbat (vitamin C) terhadap kadar kalsium serum dan aktivitas osteoblast sehubungan dengan proses penyembuhan patah tulang/fraktur, yang tercermin dari perubahan kadar *turnover marker* pada serum, yakni *bone alkaline phosphatase* (BAP) dan *osteocalcin* (OC) serum dibandingkan dengan suplementasi kombinasi kalsium dan vitamin D3.

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis terandomisasi yang melibatkan 30 pasien patah tulang panjang ekstremitas bawah pasca fiksasi internal. Pasien yang direkrut sebagai subjek penelitian berasal dari Ruang Rawat Inap dan Poliklinik Orthopaedi dan Traumatologi RSUP Sanglah Denpasar Bali selama periode Agustus 2019 – Januari 2020. Sampel penelitian diambil dengan menggunakan metode *consecutive sampling*. Sebelumnya pasien telah menjalani prosedur pembedahan pemasangan fiksasi internal oleh karena patah tulang ekstremitas bawah yang dilakukan oleh satu dokter spesialis orthopaedi dan traumatologi dan satu residen sebagai asisten. Sebelumnya, setiap pasien diminta untuk menandatangani persetujuan tindakan pembedahan dan persetujuan untuk mengikuti penelitian.

Adapun kriteria inklusi sebagai subjek penelitian antara lain adalah pasien perempuan atau laki-laki dengan usia 20 – 50 tahun yang mengalami patah tulang panjang ekstremitas bawah (tulang femur, tibia, atau fibula), baik patah tulang terbuka maupun patah tulang tertutup dan telah dilakukan tindakan operatif berupa fiksasi internal dengan *plate and screw*. Pasien dengan riwayat penyakit kronik seperti hipertensi, diabetes melitus, gangguan ginjal, gangguan fungsi hati, penyakit kronis pada saluran cerna, gangguan sistem imun, patah tulang *neglected* pada tulang panjang

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Responden (N=30)		P
	Ca+Vitamin C (N=15)	Ca+Vitamin D (N=15)	
Jenis Kelamin, n (%)			
Laki-Laki	9 (60,0)	9 (60,0)	1,000
Perempuan	6 (40,0)	6 (40,0)	
Umur (Tahun) (Rerata±SB)	34,47±10,00	33,67±8,23	0,813
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²) (Rerata±SB)	24,59±1,39	23,39±1,38	0,025

Tabel 2. Hasil uji *Independent T-Test* untuk rerata perbedaan kadar Ca (Δ Ca), perbedaan rerata Δ BAP, dan perbedaan rerata Δ OC antara kedua kelompok

Variabel	Responden (N=30)		p	95% IK
	Ca+Vitamin C (N=15)	Ca+Vitamin D (N=15)		
Δ Ca (Rerata±SB)	0,73±0,25	0,95±0,32	0,047	0,003 – 0,420
Δ BAP (Rerata±SB)	6,15±3,21	3,97±1,89	0,033	-4,18 – -0,19
Δ OC (Rerata±SB)	7,97±1,37	6,59±0,91	0,04	-2,25 – -0,49

ekstremitas bawah, riwayat alergi terhadap kalsium karbonat, asam askorbat / vitamin C, atau vitamin D, serta sedang mengonsumsi kalsium karbonat, vitamin D, asam askorbat, tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

Tiga puluh orang subjek penelitian kemudian dibagi menjadi dua kelompok dengan metode randomisasi sederhana menggunakan tabel random. Satu kelompok diberikan suplemen kombinasi kalsium karbonat dan asam askorbat sedangkan kelompok lainnya diberikan kombinasi kalsium karbonat dan vitamin D3 secara *single blind*, yakni subjek tidak mengetahui regimen yang diberikan kepada mereka karena kemasan kedua jenis regimen dibuat sama tanpa merek / label, namun ditandai dengan kode yang disesuaikan dengan nomor urut pasien. Kalsium karbonat yang diberikan adalah sediaan tablet 800 mg yang diberikan sebanyak dua kali sehari dua tablet sekali minum (2 x 800 mg). Untuk asam askorbat, digunakan sediaan tablet 100 mg yang diberikan sebanyak dua kali sehari dua tablet (2 x 400 mg). Sedangkan untuk vitamin D3 digunakan sediaan tablet 400 mg yang diberikan sebanyak dua kali sehari satu tablet (2 x 400 mg). Seluruh suplemen tersebut di atas diberikan secara oral sebelum makan. Efeknya terhadap kadar kalsium serum, *bone alkaline phosphatase* (BAP), dan *osteocalcin* (OC) diperiksa melalui sampel darah yang diambil secara serial, yakni masing-masing sebanyak dua kali pemeriksaan. Kadar kalsium serum diperiksa pasca operasi sebelum suplementasi dan 4 jam pasca suplementasi, sedangkan kadar BAP dan OC diperiksa pasca operasi sebelum suplementasi dan

pada hari ke-28 pasca suplementasi. Kadar kalsium serum diukur dengan menggunakan kolorimetri dengan spektrofotometer *Hitachi Model 912*, sedangkan untuk pemeriksaan serta analisis kadar BAP dan OC dilakukan dengan metode pengukuran absorbansi melalui perangkat lunak pada *kit* pemeriksaan.

Hasil pemeriksaan kadar kalsium, BAP, dan OC serum kemudian dibandingkan antar kedua kelompok. Untuk kadar kalsium, BAP, dan OC serum, dibandingkan rerata perbedaan kadar pre dan post suplementasi (Δ) masing-masing antara kedua kelompok dengan uji T tidak berpasangan. Uji statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *SPSS Statistic 21*. Kemaknaan perbedaan rerata dari parameter tersebut di atas dilihat berdasarkan uji statistik yang dilakukan.

HASIL

Subjek penelitian ini adalah sejumlah 30 orang pasien patah tulang panjang ekstremitas bawah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, di mana kelompok yang mendapatkan suplementasi kalsium karbonat dan asam askorbat / vitamin C berjumlah 15 orang atau 50% dari total seluruh subjek penelitian, sedangkan kelompok yang mendapatkan suplementasi kalsium karbonat + vitamin D adalah berjumlah 15 orang atau 50% dari total seluruh subjek penelitian (Tabel 1). Dilakukan penjabaran deskriptif terhadap beberapa karakteristik seperti jenis kelamin, usia, serta Indeks Massa Tubuh (IMT) untuk kedua kelompok dan kemudian dilakukan uji statistik untuk

membandingkan karakteristik tersebut di atas dari kedua kelompok. Tidak terdapat perbedaan bermakna terkait proporsi jenis kelamin pada kedua kelompok ($p=1,000$). Didapatkan rerata umur $34,47\pm 10,00$ tahun serta $33,67\pm 8,23$ tahun masing-masing untuk kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat dan kalsium dan vitamin D3 tanpa perbedaan bermakna ($p=0,813$) (Tabel 1). Selain itu, didapatkan pula rerata IMT adalah $24,59\pm 1,39$ kg/m^2 dan $23,39\pm 1,38$ kg/m^2 masing-masing untuk kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat serta kalsium dan vitamin D3 di mana rerata IMT kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat secara bermakna lebih tinggi dibandingkan kelompok suplementasi kalsium dan vitamin D3 ($p=0,025$). Karakteristik subjek penelitian secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 1.

Untuk kadar kalsium serum, dilakukan analisis deskriptif, uji normalitas dan homogenitas, serta analisis inferensial guna membandingkan perbedaan rerata kenaikan kadar kalsium serum (ΔCa). Berdasarkan analisis deskriptif, didapatkan rerata kadar kalsium pre-suplementasi yang lebih tinggi pada kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat ($8,89\pm 0,21$ mg/dL) dibandingkan kelompok suplementasi kalsium dan vitamin D3 ($8,86\pm 0,20$ mg/dL), namun tidak bermakna secara statistik (nilai $p=0,661$).

Hasil uji normalitas dan homogenitas kadar kalsium serum menunjukkan distribusi data normal dan homogen pada kedua kelompok. Berdasarkan uji T tidak berpasangan yang dilakukan, didapatkan perbedaan yang bermakna antara rerata ΔCa pada kedua kelompok di mana kelompok suplementasi kalsium dan vitamin D3 menunjukkan nilai ΔCa yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat (nilai $p=0,047$, 95% $\text{IK}=0,003-0,420$) yang dapat dilihat pada Tabel 2. Pada kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat, hasil uji T berpasangan menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar kalsium serum absolut pre-suplementasi ($8,89\pm 0,21$ mg/dL) dan post-suplementasi ($9,63\pm 0,29$ mg/dL) (nilai $p=0,00$, 95% $\text{IK}=0,59-0,87$) (Tabel 2).

Untuk kadar BAP serum, dilakukan analisis deskriptif, uji normalitas dan homogenitas, serta analisis inferensial guna membandingkan perbedaan rerata kenaikan kadar BAP serum (ΔBAP). Berdasarkan analisis deskriptif, didapatkan rerata kadar BAP pre-suplementasi yang lebih tinggi pada kelompok suplementasi kalsium dan vitamin D3 ($57,9\pm 3,37$ mg/dL) dibandingkan kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat ($57,29\pm 4,92$ mg/dL), namun tidak bermakna secara statistik ($p=0,662$) (Tabel 2).

Hasil uji normalitas dan homogenitas kadar BAP serum menunjukkan distribusi data normal pada kedua kelompok. Sedangkan untuk homogenitas data, didapatkan data BAP pre- dan BAP post-suplementasi homogen, namun data ΔBAP tidak homogen. Berdasarkan uji T tidak berpasangan yang dilakukan, didapatkan perbedaan yang bermakna antara rerata ΔBAP pada kedua kelompok di mana kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat menunjukkan nilai ΔBAP yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok suplementasi kalsium dan vitamin D3 (nilai $p=0,033$, 95% $\text{IK}=-4,18-0,19$) yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Untuk kadar OC serum, dilakukan analisis deskriptif, uji normalitas dan homogenitas, serta analisis inferensial guna membandingkan perbedaan rerata kenaikan kadar OC serum (ΔOC). Berdasarkan analisis deskriptif, didapatkan rerata kadar OC pre-suplementasi yang lebih tinggi pada kelompok suplementasi kalsium dan vitamin D3 ($16,42\pm 2,29$ mg/dL) dibandingkan kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat ($15,824\pm 2,78$ mg/dL), namun tidak bermakna secara statistik ($p=0,662$) (Tabel 2).

Hasil uji normalitas dan homogenitas kadar OC serum menunjukkan distribusi data normal pada kedua kelompok. Sedangkan untuk homogenitas data, didapatkan data OC pre- dan OC post-suplementasi homogen, namun data ΔOC tidak homogen. Berdasarkan uji T tidak berpasangan yang dilakukan, didapatkan perbedaan yang bermakna antara rerata ΔOC pada kedua kelompok di mana kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat menunjukkan nilai ΔOC yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok suplementasi kalsium dan vitamin D3 ($p=0,04$, 95% $\text{IK}=-2,25-0,49$) yang dapat dilihat pada Tabel 2.

PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan 30 orang subjek penelitian. Dari hasil penjabaran deskriptif terhadap karakteristik umum, didapatkan bahwa terdapat perbedaan antara karakteristik kadar kalsium, BAP, dan OC serum antara kelompok suplementasi kalsium dengan asam askorbat dengan kelompok suplementasi kalsium dengan vitamin D3. Terkait dengan kadar kalsium serum, didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna terkait proporsi jenis kelamin serta rerata umur pada kedua kelompok, namun didapatkan perbedaan rerata IMT yang bermakna di mana rerata IMT kelompok dengan suplementasi kalsium dan asam askorbat ($24,59\pm 1,39$ kg/m^2) adalah lebih tinggi dibandingkan pada kelompok suplementasi kalsium dan vitamin D3 ($23,39\pm 1,38$ kg/m^2) dengan nilai $p=0,025$. Perbedaan rerata

IMT ini dianggap bukan merupakan suatu variabel pengganggu karena menurut Mederle OA *et al* dan Kumar A *et al*, didapatkan bahwa IMT tidak mempengaruhi skor densitas mineral tulang yang secara otomatis juga tidak mempengaruhi kadar kalsium, BAP, dan OC serum secara langsung.^{9,10} Dengan demikian secara umum dapat disimpulkan bahwa karakteristik kedua kelompok tidak jauh berbeda dan dapat dibandingkan.

Terkait dengan kadar kalsium serum, pada penelitian ini didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata ΔCa pada kedua kelompok di mana kelompok suplementasi kalsium dan vitamin D3 menunjukkan nilai ΔCa yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian suplemen kombinasi antara kalsium dan asam askorbat tetap mampu menaikkan kadar kalsium serum secara bermakna meskipun tidak sebaik dengan suplementasi kalsium dan vitamin D3. Secara teoritis, transpor aktif kalsium tergantung pada mekanisme transelular yang diaktifkan oleh kalsitriol dan melalui aksi dari reseptor vitamin D usus (VDR) yang turut berperan dalam menjaga keseimbangan kalsium dalam tubuh. Dikatakan bahwa asam askorbat turut meningkatkan transpor aktif kalsium melalui mekanisme *Vitamin K-dependent Calcium Binding Protein* pada VDR sehingga mampu meningkatkan kadar kalsium serum.⁷

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata ΔBAP pada kedua kelompok di mana kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat menunjukkan nilai ΔBAP yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok suplementasi kalsium dan vitamin D3. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian suplemen kombinasi antara kalsium dan asam askorbat mampu untuk meningkatkan aktivitas osteoblas dalam proses penyembuhan patah tulang secara lebih baik dibandingkan dengan pemberian suplemen kombinasi kalsium dan vitamin D3. Hal ini mungkin dikarenakan asam askorbat memiliki jalur dan titik tangkap yang lebih kompleks dalam proses penyembuhan patah tulang. Selain berperan pada proses pembentukan matriks kolagen ekstraseluler, asam askorbat juga mempunyai peran kondrogenik, osteogenik dan osteoklastogenik. Peran kondrogenik asam askorbat meliputi penginduksian proses diferensiasi dan proliferasi dari sel-sel kondrogenik melalui deposisi kolagen tipe I yang diikuti dengan proses induksi aktivasi gen spesifik yang berkaitan dengan fenotip osteoblast seperti gen yang mengatur produksi enzim alkaline phosphatase (ALP) melalui mekanisme Sox9 dan

Osx.¹¹

Selain itu, didapatkan juga perbedaan yang bermakna antara rerata ΔOC pada kedua kelompok di mana kelompok suplementasi kalsium dan asam askorbat menunjukkan nilai ΔBAP yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok suplementasi kalsium dan vitamin D3. Hal ini juga menunjukkan bahwa pemberian suplemen kombinasi antara kalsium dan asam askorbat mampu untuk meningkatkan aktivitas osteoblas dalam proses penyembuhan patah tulang secara lebih baik dibandingkan dengan pemberian suplemen kombinasi kalsium dan vitamin D3.

Secara umum, vitamin C memiliki jalur yang berbeda dalam menginduksi aktivitas osteoblas pada kasus penyembuhan patah tulang. Studi oleh Aghajanian P *et al*, menunjukkan bahwa vitamin C menginduksi ekspresi *osteocalcin* dan mineralisasi dalam kultur sel tulang dengan meningkatkan produksi matriks kolagen tipe I, melalui mekanisme perangsangan *growth factor* oleh asam askorbat. Vitamin C juga disebutkan secara langsung mencegah kehilangan *osteocalcin*. Sedangkan vitamin D secara tidak langsung meningkatkan *osteocalcin* melalui Runx-2 yang membantu diferensiasi MSC menjadi pre-osteoblast.^{11,12} Perangsangan faktor pertumbuhan serta pencegahan hilangnya kadar OC oleh asam askorbat inilah yang mungkin menyebabkan asam askorbat mampu meningkatkan *osteocalcin* lebih tinggi dibandingkan dengan vitamin D3. Belum terdapat studi lain yang secara langsung membandingkan kadar OC pada pemberian asam askorbat dengan vitamin D3.

Kelemahan penelitian ini adalah masih menggunakan metode *single blind* dalam pemberian intervensinya. Selain itu, jumlah sampel sebanyak 15 orang per kelompok masih terlalu sedikit untuk menggambarkan populasi umum secara akurat. Hal ini dikarenakan keterbatasan dana, waktu, dan tenaga yang dimiliki oleh peneliti. Diperlukan penelitian lanjutan dengan metode *double blind* dan desain yang lebih baik serta dengan jumlah sampel penelitian yang lebih banyak untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih akurat.

SIMPULAN

Pemberian suplemen kombinasi kalsium karbonat dan asam askorbat terbukti mampu meningkatkan kadar kalsium serum meskipun tidak sekuat kombinasi kalsium karbonat dan vitamin D3. Administrasi suplemen kombinasi kalsium karbonat dan asam askorbat juga mampu untuk meningkatkan aktivitas osteoblas dalam proses penyembuhan patah tulang, yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar BAP dan OC serum.

Suplementasi kombinasi kalsium karbonat dan asam askorbat dapat dipertimbangkan dalam tatalaksana pasien patah tulang panjang pasca fiksasi internal.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan terkait dengan materi yang dibahas dalam naskah.

ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah ditinjau dan disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana-Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar dengan Surat Keterangan Laik Etik nomor 3017/UN14.2.2.VII.14/LP/2019 serta Ijin Penelitian nomor LB.02.01/XIV.2.2.1/1540/2020.

PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab terhadap pendanaan studi ini tanpa melibatkan pihak sponsor, gratifikasi, maupun berbagai sumber pendanaan lainnya.

KONTRIBUSI PENULIS

Ni Made Puspa Dewi Astawa bertanggung jawab dalam perancangan konsep penelitian, pencarian subjek penelitian, pemberian perlakuan, pemeriksaan penunjang, pencatatan dan analisis data, penyusunan laporan, serta pengerjaan revisi. I Ketut Siki Kawiya, Ketut Gede Mulyadi Ridia, Putu Astawa, I Ketut Suyasa, dan I Wayan Suryanto Dusak bertindak selaku pembimbing. I Gede Eka Wiratnaya selaku pencetus ide penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius A. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur Cell Mater.* 2018;35:365-385.

2. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury.* 2011;42(6):551-555.
3. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2004;75(3):183-188.
4. Bronner F, Pansu D. Nutritional aspects of calcium absorption. *J Nutr.* 1999;129(1):9-12.
5. Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone.* 2014;64:288-297.
6. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1706S-9S.
7. Li XQ, Tembe V, Horwitz GM, Bushinsky DA, Favus MJ. Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalciuric rats. A cause of intestinal calcium hyperabsorption. *J Clin Invest.* 1993;91(2):661-667.
8. Urban K, Höhling HJ, Lüttenberg B, Szuwart T, Plate U; Biomineralisation Research Unit. An in vitro study of osteoblast vitality influenced by the vitamins C and E. *Head Face Med.* 2012;8:25.
9. Mederle OA, Balas M, Ioanoviciu SD, Gurban CV, Tudor A, Borza C. Correlations between bone turnover markers, serum magnesium and bone mass density in postmenopausal osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1383-1389.
10. Kumar A, Devi SG, Mittal S, Shukla DK, Sharma S. A hospital based study of biochemical markers of bone turnovers & bone mineral density in north Indian women. *Indian J Med Res.* 2013;137(1):48-56.
11. Aghajanian P, Hall S, Wongworawat MD, Mohan S. The Roles and Mechanisms of Actions of Vitamin C in Bone: New Developments. *J Bone Miner Res.* 2015;30(11):1945-1955.
12. Artha KYW, Asmara AAGY. Reconstruction of a severe open distal humerus fracture and intercondylar fracture with complete loss of 13 cm humeral bone by using a free vascularized fibular graft: A case report. *Bali Medical Journal.* 2018;7(2):415-419.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution