

# Efektifitas Senyawa Citrus Flavonoid untuk Meningkatkan Ekspresi BMP-2, VEGF dan Profil Histomorfometrik Dalam Mempercepat Penyembuhan Fraktur pada Model Delayed Union Tikus Sprague-Dawley = Effectivity of Citrus Flavonoid Compound in Improving BMP-2 Expression, VEGF Expression, And Histomorphometric Profile to Accelerate Fracture Healing in Delayed Union Model of Sprague-Dawley Rats

Amri Muhyi, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920551273&lokasi=lokal>

---

## Abstrak

Pendahuluan: Fraktur akibat kecelakaan merupakan masalah kesehatan yang menduduki peringkat ke sembilan secara global dan diperkirakan akan menduduki peringkat ketiga pada tahun 2030. Dari seluruh kasus fraktur, kejadian delayed union berkisar antara 5-10%. Delayed union menimbulkan disabilitas, penurunan kualitas hidup, dan peningkatan biaya pengobatan. Saat ini, penanganan delayed union terbaik dengan bone graft masih terbatas persediaannya. Terapi mutakhir penanganan delayed union menggunakan sintesis osteoinduktif seperti BMP-2 sudah banyak diteliti dan digunakan namun biayanya sangat mahal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas citrus flavonoid dalam meningkatkan ekspresi BMP-2 dan VEGF sehingga dapat meningkatkan kualitas fracture healing pada model delayed union hewan coba tikus Sprague-Dawley.

Material dan Metode: Uji eksperimental ini menggunakan 30 tikus Sprague-Dawley yang menjadi model delayed union dengan perlakuan stripping periosteum. Tikus dibagi ke dalam 3 kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok yang diberikan citrus flavonoid 250 mcg, dan kelompok yang diberikan citrus flavonoid 500 mcg. Tikus dieuthanasia pada hari ke-15 dan hari ke-30 untuk melihat profil histomorfometrik, ekspresi BMP-2, dan ekspresi VEGF melalui aplikasi ImageScope.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan area penulangan yang secara bermakna lebih luas pada kelompok 250 mcg dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p = 0.047$ ) dan juga pada kelompok 500 mcg dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p = 0.047$ ) pada hari ke-15. Pembentukan kalus pada hari ke-15 juga ditemukan lebih cepat pada kelompok 250 mcg dan kelompok 500 mcg dibandingkan dengan kontrol ( $p = 0.009$ ,  $p = 0.009$ ). Ekspresi BMP-2 paling tinggi didapatkan pada kelompok 250 mcg. BMP-2 secara bermakna lebih besar pada kelompok 250 mcg dibandingkan dengan kelompok kontrol baik pada hari ke-15 maupun hari ke-30 ( $p < 0.05$ ). Selain itu, ekspresi BMP-2 pada kelompok 500 mcg juga ditemukan secara bermakna lebih besar dibandingkan kelompok kontrol namun hanya pada hari ke-30. Ekspresi VEGF terbesar didapatkan pada kelompok 500 mcg dengan perbandingan yang secara signifikan lebih besar daripada kelompok kontrol dan 250 mcg ( $p < 0.05$ ). Penelitian ini menunjukkan ekspresi BMP-2 yang memiliki dosis terapeutik terbaik di 250 mcg dengan penambahan dosis yang menimbulkan efek negative pada produksi BMP-2. Selain itu, ekspresi VEGF ditemukan paling baik pada dosis 500 mcg sehingga terdapat perbaikan penyembuhan fraktur baik pada kelompok 250 mcg maupun 500 mcg.

Kesimpulan: Citrus flavonoid meningkatkan penyembuhan fraktur melalui peningkatan ekspresi BMP-2 dan VEGF. Terjadi mekanisme negative feedback dari BMP-2 pada pemberian citrus flavonoid yang berlebihan.

.....Introduction: Fracture due to traffic accidents is ranked ninth among other problems in health sector and

projected to be ranked third in 2030. Delayed union accounts for 5-10% of all fractures. It causes disability, lower quality of life, and increased cost of treatment. Currently, the ideal treatments of delayed union using bone graft application is still limited and sometimes inaccessible. Advanced alternative treatments using BMP-2 synthetics as osteoinductive factors is currently too expensive although it has been clinically proven by previous literatures. This study aimed to discover the effectivity of citrus flavonoid in increasing the expression of BMP-2 and VEGF to accelerate the fracture healing process of delayed union models of Sprague-Dawley rats.

**Methods:** This experimental study used 30 Sprague-Dawley rats that underwent periosteal stripping to create delayed union models. Subjects were allocated into three groups, namely control group, group with 250 mcg citrus flavonoid initial administration, and group with 500 mcg citrus flavonoid initial administration. The subjects were sacrificed in day 15 and day 30 to observe the histomorphometric profile, BMP-2 expression, and VEGF expression using ImageScope application.

**Results:** The area of lamellar bone was observed significantly higher in 250 mcg and 500 mcg groups compared to control group on day 15 ( $p = 0.047$ ). The callus area showed similar result and significantly higher area were observed in 250 mcg and 500 mcg groups compared to control on day 15 ( $p = 0.009$ ,  $p = 0.009$ ). The highest BMP-2 expression was observed in 250 mcg group. Statistical test showed significant difference between 250 mcg with 500 mcg and 250 mcg with control groups ( $p < 0.05$ ). The highest VEGF expression was seen in 500 mcg group, also with significant difference between 500 mcg group compared with 250 mcg and control on day 15. This study found the best therapeutic dose for BMP-2 was 250 mcg while the best therapeutic dose for VEGF was 500 mcg. Excessive addition of citrus flavonoid caused negative impact on BMP-2 expression. Markedly accelerated fracture healing was observed in both 250 mcg and 500 mcg groups.

**Conclusion:** Citrus flavonoid accelerated the fracture healing process by increasing the expression of BMP-2 and VEGF. There is a negative feedback mechanism of BMP-2 expression when excessive dose of citrus flavonoid was given.