



MEDICINA

Published By

Medicina, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Efek *recombinant human growth hormon* (RHGH) pada kekuatan tensile dan rasio kolagen tipe I/III pada penyembuhan cedera parsial tendon supraspinatus kelinci

DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

CrossMark

Aditya Wirakarna^{1*}, I Ketut Siki Kawiya¹, I Wayan Suryanto Dusak¹, Putu Astawa¹,
Ketut Gede Mulyadi Ridia¹, I Ketut Suyasa¹, I Gede Eka Wiratnaya¹

ABSTRACT

Background: The condition of partial ruptured rotator cuff tendon cause a decrease in the tensile strength of delayed of the tendon healing. Delayed healing would cause a disruption of functional on the physical activity, social and economic of patient. Administration of Recombinant Human Growth Hormone (rHGH) is expected to be able to increase the collagen type I/III ratio that are increase the tensile strength directly. The study is aimed to determine the role of rHGH in the tendon healing process of partial rupture of the rotator cuff which are measured using the tensile strength and comparison of the collagen type I/III ratio.

Methods: The sample selection of adult rabbit based on inclusion criteria and exclusion criteria that has been determined, and divided into two groups of treatment. At control group, tendon supraspinatus rabbit is cut as much as 50% of its thickness without given rHGH and the other group, tendon supraspinatus rabbit is cut as much as 50% of its thickness and rHGH is given. The effect to the collagen type I/III ratio and tensile strength is checked through Universal Testing Machine AGS-10kNG Shimadzu Japan and through histochemistry inspection. Then do the statistics analysis to determine whether administration of rHGH provide results that much better and significant compared to the group that was not given rHGH.

Results: Administration of rHGH is able to increase the collagen type I/III ratio significantly ($p=0.015$, CI 95% = 0.118-1.019), and is able to increase the tensile strength significantly ($p=0.023$, CI 95% = 0.616-7.606).

Conclusions: Administration of Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) can improve collagen type I/III ratio and tensile strength on partial rotator cuff tendon ruptured significantly.

Keywords: rHGH, Tensile Strength, Collagen Ratio, Partial Rupture of the Rotator Cuff.

Cite This Article: Wirakarna, A., Kawiya, I.K.S., Dusak, I.W.S., Astawa, P., Ridia, K.G.M., Suyasa, I.K., Wiratnaya, I.G.E. 2021. Efek *recombinant human growth hormon* (RHGH) pada kekuatan tensile dan rasio kolagen tipe I/III pada penyembuhan cedera parsial tendon supraspinatus kelinci. *Medicina* 52(1): 12-16. DOI: 10.15562/medicina.v52i1.1033

ABSTRAK

Latar Belakang: Kondisi ruptur *rotator cuff* parsial menyebabkan menurunnya *tensile strength* hingga keterlambatan penyembuhan tendon dalam proses penyembuhannya. Keterlambatan penyembuhan akan menyebabkan gangguan fungsional pada aktivitas fisik, sosial dan ekonomi pasien. Pemberian *Recombinant Human Growth Hormon* (rhGH) diharapkan mampu untuk meningkatkan perbandingan rasio kolagen tipe I terhadap kolagen tipe III yang secara langsung akan meningkatkan *tensile strength*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan rhGH dalam proses penyembuhan partial *rupture rotator cuff* yang diukur menggunakan tensile strength dan perbandingan rasio kolagen tipe I terhadap kolagen tipe III.

Metode: Dilakukan pemilihan sampel dari kelinci dewasa berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan, dan dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol, tendon supraspinatus kelinci dipotong sebanyak 50% tanpa

¹Departemen Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana – Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

*Korespondensi:

Aditya Wirakarna;
Departemen Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana – Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia;
wirakarna@gmail.com

Diterima: 19-05-2020

Disetujui: 19-06-2020

Diterbitkan: 01-04-2021

diberikan rHGH dan pada kelompok perlakuan, tendon supraspinatus kelinci dipotong sebanyak 50% dan diberikan rhGH. Efek perlakuan terhadap ratio kolagen tipe I terhadap kolagen tipe III dan *tensile strength* diperiksa melalui *Universal Testing Machine AGS-10kNG* merk *Shimadzu* buatan Jepang dan pemeriksaan histokimia. Kemudian dilakukan analisis statistik untuk menentukan apakah pemberian rHGH memberikan hasil yang lebih baik dan signifikan dibandingkan kelompok yang tidak diberikan rHGH.

Hasil: Pemberian rHGH mampu meningkatkan rasio kolagen tipe I / III secara bermakna ($p=0.015$, IK 95%=0.118-1.019), dan mampu meningkatkan *tensile strength* secara bermakna ($p=0.023$, IK 95%=0.616-7.606).

Simpulan: Pemberian *Recombinant Human Growth Hormon* (rhGH) dapat meningkatkan Rasio serat kolagen tipe I/tipe III pada pasca *repair rupture* tendon *rotator cuff* kelinci dan kekuatan *tensile* pasca *repair rupture* tendon *rotator cuff* kelinci secara signifikan.

Kata kunci: rHGH, *Tensile Strength*, Rasio Kolagen, Ruptur Rotator Cuff Parsial.

Sitasi Artikel ini: Wirakarna, A., Kawiayana, I.K.S., Dusak, I.W.S., Astawa, P., Ridia, K.G.M., Suyasa, I.K., Wiratnaya, I.G.E. 2021. Efek *recombinant human growth hormon* (RHGH) pada kekuatan *tensile* dan rasio kolagen tipe I/III pada penyembuhan cedera parsial tendon supraspinatus kelinci. *Medicina* 52(1): 12-16. DOI: 10.15562/medicina.v52i1.1033

PENDAHULUAN

Ruptur parsial *rotator cuff* adalah patologi umum yang dapat secara signifikan berdampak pada spektrum pasien termasuk individu yang menetap, pekerja, dan atlet. Berdasarkan studi kadaver dan pencitraan, prevalensi ruptur parsial *rotator cuff* berkisar antara 13% hingga 32%, sebagian, terkait dengan korelasi usia pasien. Dalam satu studi MRI dari individu yang tidak bergejala, prevalensi keseluruhan ruptur parsial *rotator cuff* adalah 20%. Pada pasien di bawah usia 40 tahun, prevalensinya sekitar 4%; sedangkan pada pasien di atas usia 60 tahun, prevalensinya adalah 26%. Perbedaan usia terkait prevalensi ini didukung oleh Milgrom et al. Mereka menunjukkan peningkatan linear dalam prevalensi robekan *rotator cuff* setelah dekade ke-5 kehidupan. Namun, prevalensi Ruptur parsial *rotator cuff* yang sebenarnya mungkin tidak dilaporkan. Investigasi dari 249 tendon supraspinatus kadaver mengungkapkan bahwa 13% memiliki Ruptur parsial *rotator cuff*, dimana 55% adalah intratendinous, 27% adalah permukaan artikular, dan 18% adalah permukaan bursal, menunjukkan bahwa sebagian besar dari robekan intratendinous ini tanpa diketahui dalam studi sebelumnya, karena kesulitan dalam mengidentifikasi robekan intratendinous dengan pencitraan diagnostik.¹

Beberapa faktor pertumbuhan, seperti *insulin likegrowthfactor-1* (IGF-1), *Transforming Growth Factor- β* , *vascular*

endothelial growth factor, *platelet-derived growth factor*, and *basic fibroblast growth factor*, diketahui terlibat dalam proses penyembuhan. Dalam hal ini, IGF-1 adalah mediator utama dalam semua tahap penyembuhan, terutama pada fase inflamasi. IGF-1 telah ditunjukkan untuk secara langsung mengatur fungsi tenoblastik dengan menstimulasi *tenoblastic activity*, migrasi, dan proliferasi dan untuk menghambat degradasi enzimatik molekul matriks perilesional selama penyembuhan tendon. Selain itu, IGF-1 juga dikenal mampu meregenerasi massa otot skelet melalui aktivasi sel satelit dan dikaitkan dengan penurunan indeks massa tubuh dan lemak viseral. Atas dasar sifat-sifat ini, dapat diasumsikan bahwa IGF-1 dapat menyebabkan penurunan infiltrasi lemak dan peningkatan atrofi otot dalam kasus kronik *rotator cuff tear*.¹

Pelepasan hormon pertumbuhan manusia rekombinan yang berkelanjutan (rhGH) telah dikembangkan secara komersial dan digunakan untuk mengobati pasien dengan defisiensi hormon pertumbuhan. Bertindak terutama dengan meningkatkan tingkat sistemik IGF-1. Selain efek rhGH dalam mengobati defisiensi hormon pertumbuhan, dapat dihipotesiskan bahwa pemberian sistemik rhGH / IGF-1 eksogen dapat meningkatkan sintesis kolagen dan menstimulasi penyembuhan setelah perbaikan *rotator cuff*, mengingat kandungan GH dan kolagen yang beredar berkurang pada lansia, di antaranya *rotator cuff tears* adalah lazim. Efek dari

eksogen rhGH / IGF-1 pada penyembuhan *rotator cuff* belum terbukti, dan uji klinis acak prospektif yang dirancang dengan baik masih kurang.² Karena kurangnya data yang menyebutkan peranan rhGH dalam penanganan *rupture rotator cuff* dilakukan penelitian dengan untuk mengetahui peranan rhGH dalam proses penyembuhan partial *rupture rotator cuff* yang diukur menggunakan *tensile strength* dan perbandingan rasio kolagen tipe I terhadap kolagen tipe III.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan *post-test only control group design* dengan subjek kelinci. Penelitian ini melibatkan 36 kelinci yang sesuai dengan sampel yang telah ditentukan yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria drop out. Dari jumlah sampel yang telah memenuhi syarat diambil secara random (*simple random sampling*) untuk mendapatkan jumlah sampel.

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana Denpasar – Bali pada bulan Februari 2018 sampai dengan selesai. Hewan coba dirawat dan dipelihara selama 3 minggu. Pemeriksaan jaringan dilakukan di Laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana Denpasar – Bali. Pemeriksaan kekuatan tarik tendon dilakukan di Fakultas Teknik Mesin Universitas Udayana Denpasar.

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 2293 /UN14.2.2.VII.14/ LP/ 2019.

Adapun kriteria inklusi sebagai subjek penelitian antara lain adalah kelinci ras Sprague Dawley Rat, kelinci sehat menurut dokter hewan, kelinci dengan jenis kelamin jantan, kelinci berumur 3 – 5 bulan dan kelinci dengan berat 0,3 – 0,8 kg. Kriteria *Drop Out* pada subjek penelitian ini yaitu kelinci mati pada saat penelitian.

Tiga puluh enam subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok kontrol (repair dengan menggunakan benang dermalonn) dan kelompok perlakuan repair dengan menggunakan benang yang dibuat dari attacus atlas. Kelompok kontrol adalah kelompok kelinci yang tanpa perlakuan dan dengan pemotongan tendon infraspinatus sebesar 50%. Kemudian kelompok perlakuan adalah kelinci yang diberikan *Recombinant Human Growth Hormon* (rhGH). Jaringan tendon kelinci diperiksa kadar kolagen tipe III dan tipe I dengan pemeriksaan imunohistokimia. Pemeriksaan ini dilakukan dengan fiksasi jaringan tendon kelinci menggunakan netral buffer formalin 10% dan diproses rutin untuk preparat histologi. Tendon kemudian di-embedding ke dalam paraffin selanjutnya disectioning dengan ketebalan 5 micron dan ditempelkan pada slide yang telah dicoating dengan xylene sebelumnya. Slide dilanjutkan dengan rehidrasi, blocking endogenous peroksidase menggunakan 3% H₂O₂ dalam methanol. Kemudian epitop dibuka dengan pemanasan menggunakan microwave pada berbagai temperature mulai dari temperature tinggi 700 oC sampai dengan 140 oC. Slide kemudian diteteskan 100 µL anti-mouse kolagen III/I antibodi dalam 2% skim milk dan diinkubasikan semalaman pada temperatur 4 oC. Kemudian dicuci dengan PBS, slide kembali diteteskan dengan antibodi sekunder anti-mouse IgG/biotin yang telah dikonjugasikan dengan horseradish peroxidase. Reaksi positif ditandai dengan warna coklat dilakukan dengan menambahkan substrat diaminobenzidine (DAB). Sebagai

Tabel 1. Distribusi frekuensi subjek penelitian masing-masing kelompok

Kelompok	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Perlakuan (Dengan Pemberian rHGH)	18	50,00
Kontrol (Tanpa Pemberian rHGH)	18	5000
Total	36	100

Tabel 2. Hasil uji Independent T-test untuk kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Kelompok		Beda Rerata	95% CI	Nilai p
	Kelompok Perlakuan (n=18)	Kelompok Kontrol (n=18)			
Kekuatan Tensile	18,56 ± 5,415	14,44 ± 4,890	4,111	0,616 – 7,606	0,023

Tabel 3. Rerata Kolagen Rasio tipe I dan III pada masing-masing kelompok

Variabel	Kelompok	
	Kelompok Perlakuan (n=18) (Mean ± SD)	Kelompok Kontrol (n=18) (Mean ± SD)
Kolagen Tipe I (%)	48,619 ± 6,057	14,487 ± 2,180
Kolagen Tipe III (%)	38,745 ± 33,49	17,627 ± 10,987
Rasio Kolagen I/III	1,692 ± 0,705	1,123 ± 0,622

counterstain berikutnya diteteskan kembali meyer-hematoksilin dan siap untuk diperiksa di bawah mikroskop.³

Penghitungan jumlah kolagen tendon dengan menggunakan piranti lunak *Adobe PhotoShop CS3 dan ImageJ*. Jaringan bukan kolagen tampak berwarna putih dipilih menggunakan fungsi “*Magic Wand*” oleh *Adobe PhotoShop CS3*. Kemudian dengan menggunakan fungsi “*inverse*” maka terpilihlah pixel selain warna putih, lalu dihapus menggunakan fungsi “*delete*” sehingga pada gambar hanya tersisa *pixel* dengan warna coklat (kolagen). Ekspresi kolagen dihitung sebagai persentase *pixel* dimana area kolagen keseluruhan (coklat) dikurangi area bukan kolagen. Pertama-tama gambar yang sudah dihilangkan *pixel* selain warna coklat, dipisah *channel* warna coklat melalui fungsi “*RGB stack*” pada *ImageJ*. Setelah didapatkan *channel* warna coklat kemudian dibuat nilai “*threshold*” untuk warna coklat dan secara otomatis didapatkan persentase area selain warna coklat.⁴

Sedangkan pemeriksaan kekuatan tarik tendon dilakukan dengan menggunakan alat *Universal Testing Machine AGS-10kNG* merk *Shimadzu* buatan Jepang tahun 1999 dengan kecepatan 100mm/min dengan arah vertikal dimana tendon ditarik sampai putus kemudian dihitung besar *load* yang diberikan dalam satuan *Newton*.⁵ Pengolahan data dilakukan menggunakan aplikasi Microsoft Excel dan aplikasi pengolahan data SPSS versi 23.

HASIL

Penelitian ini menggunakan sampel kelinci dewasa dengan jumlah 36 ekor, di mana kelompok perlakuan dengan pemberian rHGH berjumlah 18 sampel atau 50% dari total seluruh subjek, sedangkan kelompok kontrol tanpa pemberian rHGH sebanyak 18 sampel atau 50%. Analisis penelitian mencakup sebaran data secara deskriptif, *tensile strength*, serta rasio kolagen tipe I/ tipe III pada tendon (Tabel 1).

Tabel 4. Hasil uji komparabilitas data post-test variabel penelitian untuk kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Kelompok		Beda Rerata	95% CI	Nilai p
	Kelompok Perlakuan dengan Pemberian rHGH (n=18)	Kelompok Kontrol tanpa Pemberian rHGH (n=18)			
Rasio Kolagen Tipe I/III	1,692 ± 0,705	1,123 ± 0,621	0,569	0,118 – 1,019	0,015

Analisis data secara deskriptif bertujuan untuk memperoleh gambaran yang lebih jelas mengenai distribusi dan simpangan baku dari masing-masing variabel penelitian. Rerata kekuatan tensil pada kelompok perlakuan adalah sebesar 18,56 ± 5,415 sedangkan rerata kekuatan *tensile* pada kelompok kontrol adalah sebesar 14,44 ± 4,890. Kekuatan *tensile* yang lebih tinggi ada pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Variabel-variabel penelitian pada kelompok perlakuan dan kontrol dilakukan uji normalitas. Dengan jumlah data sebanyak 36 ($n < 50$), maka uji normalitas yang digunakan adalah *Shapiro-Wilk test* dan didapatkan nilai $p > 0,05$ (distribusi normal), sedangkan uji homogenitas varian data dilakukan dengan menggunakan *Levene's test* ($p > 0,05$).

Tabel di bawah menunjukkan bahwa kekuatan *tensile* pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, di mana terdapat perbedaan rerata antara kelompok perlakuan dan kontrol yang signifikan secara statistik dengan nilai $p = 0,023$ dan CI 95% (0,616– 7,606). Karena uji *Independent T-test* menghasilkan nilai $p < 0,05$, maka H_0 ditolak, dengan demikian terdapat perbedaan yang bermakna pada kekuatan *tensile* antara kelompok perlakuan dan kontrol (Tabel 2).

Analisis data secara deskriptif bertujuan untuk memperoleh gambaran yang lebih jelas mengenai distribusi dan simpangan baku dari masing-masing variabel penelitian. Kolagen tipe I pada kelompok perlakuan memiliki rerata sebesar 48,619 ± 6,057 sedangkan pada kelompok kontrol adalah sebesar 14,487 ± 2,180. Rerata persentase kolagen tipe III pada kelompok perlakuan adalah sebesar 38,745 ± 33,49 sedangkan pada kelompok kontrol adalah

sebesar 17,626 ± 10,987. Rasio Kolagen I/ III pada kelompok perlakuan adalah 1,692 ± 0,705 dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu sebesar 1,123 ± 0,622. Rerata rasio kolagen I/III lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibanding kontrol (Tabel 3).

Tabel di bawah menunjukkan bahwa rasio kolagen I/III pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, di mana perbedaan rerata antara kelompok perlakuan dan kontrol dinilai signifikan secara statistik dengan nilai $p = 0,015$ dan CI 95% (0,118 – 1,018). Karena uji *Independent T-test* menghasilkan nilai $p < 0,05$, maka H_0 ditolak, dengan demikian terdapat perbedaan yang bermakna pada rasio kolagen I/III antara kelompok perlakuan dan kontrol (Tabel 4).

DISKUSI

Pada penelitian ini menggunakan 36 ekor subjek kelinci untuk mengetahui pengaruh pemberian recombinant Human Growth Hormone (rHGH) terhadap rasio Kolagen III/I dan *tensile strength* pada tendon *rotator cuff* yang mengalami cedera. Secara spesifik, ukuran tendon kelinci dewasa juga relatif besar sehingga memudahkan dalam melakukan proses penelitian. Keuntungan tersebut yang menyebabkan kelinci sering digunakan sebagai subjek penelitian terutama dalam meneliti tendon.

Penelitian ini diusulkan untuk mengetahui bagaimanakah efek *Recombinant Human Growth Hormon* (rhGH) pada kekuatan biomekanik *rotator cuff* tendon kelinci. Data yang dihasilkan dalam penelitian ini adalah *tensile strength*. Pada kelompok dengan perlakuan memiliki hasil yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol. Data rasio kolagen pada kelompok perlakuan lebih

tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Cara pengukuran data tersebut dengan mengukur kekuatan tarikannya (*tensile strength*) dengan *Universal Testing Machine AGS-10kNG* Merk *Shimadzu* Buatan Jepang, dengan kecepatan 100mm/min dan arah vertikal dimana tendon ditarik sampai putus kemudian dihitung besar *load* yang diberikan dalam satuan *Newton*.

Rerata kekuatan *tensile* pada kelompok perlakuan adalah sebesar 18,56 ± 5,415 sedangkan rerata kekuatan *tensile* pada kelompok kontrol adalah sebesar 14,44 ± 4,890. *Independent T-test* menunjukkan bahwa kekuatan *tensile* pada kelompok perlakuan lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol, dengan nilai $p = 0,023$ dan CI 95% (0,616– 7,606).

Hasil dari penelitian ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gerrard dkk yang menunjukkan bahwa pemberian *growth hormone* tidak berdampak signifikan pada sampel tendon kuda.⁶ Namun penelitian ini sejalan dengan penelitian Woo dan Aro dkk yang menunjukkan bahwa tendon dengan komposisi dominan kolagen tipe I dan cross-link dominan matur akan meningkatkan kekuatan *tensile* tendon.¹ Lebih lanjut, *Recombinant Human Growth Hormone* (rhGH) menyebabkan peningkatan serum GH, serum IGF-I, dan ekspresi mRNA IGF-1 pada tendon dan otot.⁷ IGF-1 dengan cepat meningkatkan ekspresi LARP6 dan laju sintesis kolagen dan akumulasi ekstraseluler. IGF-1 meningkatkan ekspresi LARP6 dan kolagen tipe I,⁸ dimana hal ini meningkatkan kekuatan *tensile* dari tendon.

Rasio Kolagen I/III pada kelompok perlakuan adalah 1,692 ± 0,705 dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu sebesar 1,123 ± 0,622. *Independent*

T-test menunjukkan bahwa rasio kolagen I/III pada kelompok perlakuan lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol, di mana perbedaan rerata antara kelompok perlakuan dan kontrol memiliki nilai $p = 0,015$ dan CI 95% (0,118 – 1,018).

Pada penelitian yang dilakukan Kassem, dkk menyebutkan tentang efek yang diberikan *growth hormone* terhadap kolagen tipe III sangat rendah dan tidak memberikan efek stimulasi.⁹ Pada penelitian lain yang membahas tentang otot rangka dan tendon, matriks ekstraselular terbukti memberikan sifat tarik yang sangat penting untuk regenerasi jaringan setelah cedera. Adaptasi jaringan muskuloskeletal dipengaruhi oleh gaya mekanis, yang memodulasi ketersediaan faktor pertumbuhan, termasuk hormon pertumbuhan (GH) dan *insulin-like growth factor-I* (IGF-I). Untuk menguji hipotesis bahwa GH meningkatkan sintesis kolagen matriks dalam jaringan muskulotendinoso, Doessing, dkk meneliti efek pemberian rhGH selama 14 hari dengan dosis 33-50 µg/kg/hari. Pada individu muda yang sehat, pemberian rhGH menyebabkan peningkatan serum GH, serum IGF-I, dan ekspresi mRNA IGF-I pada tendon dan otot. Ekspresi mRNA kolagen tendon dan sintesis protein tendon kolagen juga masing-masing meningkat sebesar 3,9 kali lipat dan 1,3 kali lipat.⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Boesen, dkk menggunakan *growth hormone* pada jaringan ikat tendon dan otot rangka selama fase imobilisasi dan rehabilitasi menghasilkan kesimpulan yang serupa dengan penelitian ini. Melalui penelitian tersebut, terbukti bahwa *growth hormone* dapat menstimulasi ekspresi kolagen pada jaringan otot-tendon dan mengurangi kekakuan tendon serta *lysyl oxidase* selama imobilisasi. Selain itu, stimulasi *growth hormone* terbukti dapat meningkatkan ukuran tendon. Lebih lanjut, *growth hormone* juga memiliki efek *matrix-stabilising* selama periode inaktif dan rehabilitasi pada manusia.⁴

SIMPULAN

Rasio serat kolagen tipe I/tipe III pada pasca *repair rupture* tendon rotator cuff kelinci dengan pemberian *Recombinant Human Growth Hormon* (rhGH) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan yang tanpa diberikan *Recombinant Human Growth Hormon* (rhGH). Kekuatan tensile pasca repair ruptur tendon rotator cuff kelinci dengan pemberian Recombinant Human Growth Hormon (rhGH) secara signifikan lebih kuat dibandingkan dengan yang tanpa diberikan Recombinant Human Growth Hormon (rhGH).

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan terkait dengan materi yang di bahas 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 2293 /UN14.2.2.VII.14/ LP/ 2019.

PENDANAAN

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

KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis memberikan kontribusi yang sama dalam penyusunan artikel ini

REFERENCES

1. Duchman KR, Goetz JE, Uribe BU, Amendola AM, Barber JA, Malandra AE, et al. Delayed administration of recombinant human parathyroid hormone improves early biomechanical strength in a rat rotator cuff repair model. *J Shoulder Elb Surg*. 2016;

2. Camacho-Hübner C. Normal Physiology of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factors in Childhood. *Endotext*. 2000;
3. Hatano I, Suga T, Diao E, Peimer CA, Howard C. Adhesions from flexor tendon surgery: An animal study comparing surgical techniques. *J Hand Surg Am*. 2000;
4. Boesen AP, Dideriksen K, Couppe C, Magnusson SP, Schjerling P, Boesen M, et al. Tendon and skeletal muscle matrix gene expression and functional responses to immobilisation and rehabilitation in young males: Effect of growth hormone administration. *J Physiol*. 2013;
5. Van Der Slot-Verhoeven AJ, Van Dura EA, Attema J, Blauw B, DeGroot J, Huizinga TWJ, et al. The type of collagen cross-link determines the reversibility of experimental skin fibrosis. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2005;
6. Gerard MP, Hodgson DR, Rose RJ, Walsh WR. Effects of recombinant equine growth hormone on in vitro biomechanical properties of the superficial digital flexor tendon of Standardbred yearlings in training. *Vet Surg VS Off J Am Coll Vet Surg*. 2005;
7. Doessing S, Heinemeier KM, Holm L, Mackey AL, Schjerling P, Rennie M, et al. Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis. *J Physiol*. 2010;
8. Blackstock CD, Higashi Y, Sukhanov S, Shai SY, Stefanovic B, Tabony AM, et al. Insulin-like growth factor-1 increases synthesis of collagen type I via induction of the mRNA-binding protein LARP6 expression and binding to the 5' stem-loop of COL1a1 and COL1a2 mRNA. *J Biol Chem*. 2014;
9. Kassem M, Mosekilde L, Eriksen EF. Growth hormone stimulates proliferation of normal human bone marrow stromal osteoblast precursor cells in vitro. *Growth Regul*. 1994;



This work is licensed under a Creative Commons Attribution