

## **SURAT TUGAS**

Nomor: 158-R/UNTAR/PENELITIAN/X/2026

Rektor Universitas Tarumanagara, dengan ini menugaskan kepada saudara:

**TWIDY TARCISIA, dr., M.Biomed.**

Untuk melaksanakan kegiatan penelitian/publikasi ilmiah dengan data sebagai berikut:

|                |   |                                                                                                                                                                     |
|----------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Judul          | : | REGENERASI JARINGAN TULANG : TINJAUAN MEKANISME SELULER PASCA-FRAKTUR                                                                                               |
| Nama Media     | : | Jurnal Kesehatan Tambusai                                                                                                                                           |
| Penerbit       | : | Lembaga Penelitian Universitas Pahlawan Tuanku Tambusai                                                                                                             |
| Volume/Tahun   | : | Vol . 7/ No. 3/ 2026                                                                                                                                                |
| URL Repository | : | <a href="https://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/jkt/article/view/61267">https://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/jkt/article/view/61267</a> |

Demikian Surat Tugas ini dibuat, untuk dilaksanakan dengan sebaik-baiknya dan melaporkan hasil penugasan tersebut kepada Rektor Universitas Tarumanagara

07 Oktober 2026

**Rektor**



**Prof. Dr. Amad Sudiro, S.H., M.H., M.Kn., M.M.**

Print Security : 687aa02bfb5551a14347b09e323c5bd0

Disclaimer: Surat ini dicetak dari Sistem Layanan Informasi Terpadu Universitas Tarumanagara dan dinyatakan sah secara hukum.

**OFFICE**  
Jl. Letjen S. Parman No 1, Jakarta Barat 11440

**PHONE**  
+62 21-5671 747 (Hunting)  
+62 21-5695 8723 (Admission)

**EMAIL**  
humas@untar.ac.id

**WEBSITE**  
untar.ac.id

    
Untar Jakarta





# Jurnal Kesehatan Tambusai

PENERBIT :  
LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS PAHLAWAN TUANKU TAMBUSAI  
[research@universitaspahlawan.ac.id](mailto:research@universitaspahlawan.ac.id)



# SERTIFIKAT

Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi  
Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi Republik Indonesia



Kutipan dari Keputusan Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi  
Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia

Nomor 230/E/KPT/2022  
Peringkat Akreditasi Jurnal Ilmiah periode IV Tahun 2022

Nama Jurnal Ilmiah  
**Jurnal Kesehatan Tambusai**  
E-ISSN: 27745848  
Penerbit: Universitas Pahlawan Tuanku Tambusai

Ditetapkan Sebagai Jurnal Ilmiah

## TERAKREDITASI PERINGKAT 5

Akreditasi Berlaku selama 5 (lima) Tahun, yaitu  
Volume 1 Nomor 4 Tahun 2021 sampai Volume 7 Nomor 3 Tahun 2026

Jakarta, 30 December 2022

Plt. Direktur Jenderal Pendidikan Tinggi,  
Riset, dan Teknologi



Prof. Ir. Nizam, M.Sc., DIC, Ph.D., IPU, ASEAN Eng  
NIP. 196107061987101001

Activ  
Go to



[Home](#) / [Editorial Team](#)

## Editorial Team

### Editorial in Chip

[Lira Mufti Azzahri Isnaeni](#), ( ID SCOPUS: 57304422100) S1 Kesehatan Masyarakat, Universitas Pahlawan Tuanku Tambusai, Indonesia

### Managing Editor

[Prasetyawati](#) Prasetyawati, Poltekkes Kemenkes Maluku, Indonesia

### Editorial Boards

[Melda Sofyana](#), Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

[Julimar](#), Keperawatan dan Akademi Keperawatan Sri Bunga Tanjung

[Ida Rahmawati](#), Program Studi Ilmu Keperawatan, STIKES Tri Mandiri Sakti Bengkulu, Indonesia, Indonesia

[Riyadatus Solihah](#), Teknologi Laboratorium Medik, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Ngudla Husada Madura

[Irman Idrus](#), Department of Pharmacy, Institute of Pelita Ibu Health Sciences, Indonesia

[Eko Budi Santoso](#), Institut Kesehatan dan Bisnis Surabaya

[Dwi Hastuti](#), Akademi Farmasi Indonesia , Yogyakarta

[Wahyudin](#), Program Studi Sarjana Kesehatan Masyarakat, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Indramayu

, Universitas Airlangga, Surabaya Indonesia, Indonesia

[Mujladi](#), Profesi Ners, Sekolah Tinggi Ilmu Majapahit, Mojokerto, Indonesia

[Komang Tri Adi Suparwati](#), Program Studi Fisioterapi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Bali Internasional, Indonesia

[Sri Oktarina](#), Department of Public Health, Universitas Balturrahmah



[Editorial Team](#)

[Peer Reviewers](#)

[Focus & Scope](#)

[Author Guidelines](#)

[Author Fees](#)

[Publication Ethics](#)

[Open Access Policy](#)

[Peer Review Process](#)

[Article Processing Charges](#)

[Screening Plagiarism](#)

[Journal license](#)

[Abstracting & Indexing](#)

[Contact Us](#)



[Statistik Counter](#)

[View My Stats](#)



Home / Archives / Vol. 7 No. 3 (2026): SEPTEMBER 2026

## Vol. 7 No. 3 (2026): SEPTEMBER 2026

Published: 2026-09-14

### Articles

**HUBUNGAN POLA MAKAN RENDAH LEMAK DAN AKTIVITAS FISIK TERHADAP KADAR KOLESTROL PADA LANSIA DENGAN HIPERKOLESTEROLEMIA DI PUSKESMAS CEMPAKA BANJARMASIN**

Akhmad Muadzin Setiawan, Milasari Milasari, Nor Afri Oktavia

10411 - 10417



**PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT PENYULUHAN METODE KONTRASEPSI MELALUI MEDIA LEAFLET SEBAGAI UPAYA MENINGKATKAN PENGETAHUAN PADA AKSEPTOR KB DI UPTD PUSKESMAS BUMI RATU**

Rika Agustina, Nur Retno Eliyana, Adela Rahma Aulia, Diya Rahmadianti, Az Zahra Abdillah, Melisa Manda Sari, Evi Oktavia, Cahya Riana Fani

10628 - 10639



**ANALISIS RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN ISPA DENGAN METODE GYSSENS DI RAWAT JALAN RSUD R.A. KARTINI JEPARA**

Agh Apriahana Pratiwi, Riana Putri Rahmawati, Muhammad Khudrafi

9839 - 9849



**PENATALAKSANAAN FISIOTERAPI OSTEOARTHRITIS KNEE DEXTRA DENGAN INFRARED, TRANCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION DAN TERAPI LATIHAN**

Ester Gita Kartika, Kuswardani Kuswardani

9676 - 9688



**ANALISIS PELAKSANAAN PROMOSI KESEHATAN DI UPT PUSKESMAS TANJUNG TEBAT KABUPATEN LAHAT**

Dika Marinda, Ali Harokan, M. Prima Cakra Randana

10279 - 10287



**REGENERASI JARINGAN TULANG : TINJAUAN MEKANISME SELULER PASCA-FRAKTUR**

Twidy Tarisla, Astheria Eryani

10163 - 10170



**ARTIKEL REVIEW : FAKTOR RISIKO DISFUNGSI EREKSI**

Imam Afriza Faishal, Wilan Desi Rahmayanti, Aisyah Nadia, Karlina Dwi Febrianingsih, Dewi Anggita Putri, Mitha Juliana, 9418 - 9426  
 Murtika, Zilfia Rahayu



**HUBUNGAN BEBAN KERJA DENGAN PENERAPAN KESELAMATAN PASIEN DI IGD DAN IBS**

Najla Gyza Qanita Kiyatno, Astika Nur Rahmah, Nilien Anggraini Sri Saputri

10505 - 10511



**ASPEK KESEHATAN MENTAL PADA PASIEN KANKER DAN IMPLIKASINYA TERHADAP KUALITAS HIDUP : LITERATURE REVIEW**

Asta Ginawang, Regia Puspa Astari, A. Heri Iswanto

9716 - 9727



**PENATALAKSANAAN FISIOTERAPI PADA PASIEN POST OPEN REDUCTION AND INTERNAL FIXATION (ORIF) FRAKTUR RADIUS DISTAL DAN FRAKTUR PROCESSUS STYLOIDEUS ULNA SINISTRA MENGGUNAKAN TRANCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION (TENS) DAN TERAPI LATIHAN: LAPORAN KASUS**

Dora Dwilena Candra Hapsari, Maya Triyanita

10033 - 10045



Editorial Team

Peer Reviews

Focus & Scope

Author Guidelines

Author Fees

Publication Ethics

Open Access Policy

Peer Review Process

Article Processing Charges

Screening Plagiarism

Journal license

Abstracting & Indexing

Contact Us



View My Stats



## REGENERASI JARINGAN TULANG : TINJAUAN MEKANISME SELULER PASCA-FRAKTUR

Twidy Tarcisia<sup>1\*</sup>, Astheria Eryani<sup>2</sup>

Universitas Tarumanagara, Fakultas Kedokteran, Departemen Histologi<sup>1</sup>, Universitas Pertahanan RI, Fakultas Kedokteran Militer, Departemen Histologi<sup>2</sup>

\*Corresponding Author : twidyt@fk.untar.ac.id

### ABSTRAK

Saat tulang mengalami fraktur, regenerasi fraktur terjadi melalui koordinasi pembentukan dan resorpsi jaringan tulang untuk membentuk tulang baru. Regenerasi fraktur memerlukan mekanisme seluler kompleks yang melibatkan koordinasi berbagai sel dan mediator seluler. Artikel ini bertujuan mengintegrasikan kemajuan mekanisme seluler regenerasi fraktur untuk mengungkap target terapi baru. Artikel ini merupakan artikel *narrative review* mengenai mekanisme regenerasi fraktur. Penelusuran artikel dilakukan melalui penelusuran digital dan manual, dengan hasil penelusuran didapatkan 14 artikel utama yang mengkaji mekanisme penyembuhan fraktur secara komprehensif. Regenerasi fraktur adalah proses kompleks, dinamis dan multifase yang melibatkan berbagai sel dan mediator seluler dengan tahapan pembentukan hematoma, pembentukan jaringan granulasi, pembentukan kalus dan remodeling tulang. Penyembuhan fraktur tulang terbagi menjadi penyembuhan tulang primer dan penyembuhan tulang sekunder. Penyembuhan tulang primer melibatkan osifikasi intramembranosa melalui diferensiasi sel punca menjadi osteoblas, sedangkan penyembuhan tulang sekunder terjadi melalui kombinasi osifikasi intramembranosa dan endokondral. Mekanisme penyembuhan tulang sekunder berlangsung dalam 4 fase yang berlangsung tumpang tindih, yaitu fase pembentukan hematoma, kalus halus, kalus keras dan remodeling. Fase pembentukan hematoma berfungsi sebagai kerangka sementara untuk memerangkap sel inflamasi dan bertindak sebagai pola pembentukan kalus. Fase pembentukan kalus halus ditandai angiogenesis, migrasi, proliferasi dan diferensiasi sel. Seiring proses regenerasi, kalus halus akan diinvasi endotel yang menstimulasi angiogenesis untuk menginduksi osifikasi endokondral. Pembentukan kalus keras melibatkan osifikasi endokondral dan osifikasi intramembranosa. Kalus keras (tulang woven) yang terbentuk kemudian mengalami remodeling menjadi tulang lamelar di fase remodeling, untuk mengembalikan bentuk, struktur dan fungsi awal tulang.

**Kata kunci** penyembuhan tulang primer, penyembuhan tulang sekunder, regenerasi fraktur

### ABSTRACT

*Fractures regeneration occurs through the formation and resorption of bone tissue to create new bone. This article is a narrative review regarding the mechanisms of fracture regeneration. A literature search—conducted both digitally and manually—yielded 14 key articles that comprehensively evaluate fracture healing mechanisms. Fracture regeneration is a complex, dynamic, and multiphasic process involving various cells and cellular mediators, comprising stages of hematoma formation, granulation tissue formation, callus formation, and bone remodeling. The mechanism of indirect bone healing progresses through four overlapping phases: hematoma formation, soft callus formation, hard callus formation, and bone remodeling. The hematoma formation phase serves as a temporary scaffold that traps inflammatory cells while acting as a template for callus formation. The soft callus formation phase is characterized by angiogenesis, as well as cell migration, proliferation, and differentiation. As regeneration progresses, the soft callus is invaded by endothelial cells that stimulate angiogenesis to induce endochondral ossification. Hard callus formation involves both endochondral and intramembranous ossification. The resulting hard callus (woven bone) subsequently undergoes remodeling into lamellar bone during the remodeling phase, thereby restoring the bone's original shape, structure, and function.*

**Keywords** : bone healing, direct bone healing, indirect bone healing

## PENDAHULUAN

Tulang adalah jaringan ikat khusus termineralisasi yang terdiri dari sel-sel tulang dan matriks tulang (matriks organik dan anorganik). (Beeharry & Ahmad, 2024; Ma et al., 2023; Mescher, 2024) Tulang berfungsi sebagai pelindung dan penyokong tubuh serta menjaga keseimbangan mineral tubuh. (Bharti et al., 2022; Kondi & Gowda, 2023) Terdapat 206 tulang pada tubuh manusia dewasa dan menyumbang 15% dari total berat badan. (Beeharry & Ahmad, 2024; ElHawary et al., 2021) Tulang merupakan jaringan dinamis yang terus menerus mengalami remodeling untuk menjalankan fungsinya. (Bharti et al., 2022) Remodeling tulang berlangsung sepanjang hayat dengan sinkronisasi mekanisme pembentukan dan resorpsi tulang. (Ma et al., 2023; Mescher, 2024) Saat tulang mengalami fraktur, regenerasi tulang juga terjadi akibat koordinasi pembentukan dan resorpsi jaringan tulang untuk membentuk tulang baru. (Ma et al., 2023; Steppe et al., 2023)

Fraktur adalah diskontinuitas jaringan tulang yang disertai kerusakan jaringan lunak sekitarnya. (Kondi & Gowda, 2023) Fraktur tulang mengakibatkan kerusakan pada struktur tulang, vaskularisasi, periosteum dan jaringan sekitar tulang, yang memicu pelepasan sitokin untuk menstimulasi proses penyembuhan fraktur. (Baker et al., 2018) Penyembuhan fraktur memerlukan proses fisiologis kompleks yang melibatkan koordinasi berbagai sel dan mediator seluler. (Bharti et al., 2022; Mescher, 2024) Elemen seluler utama dalam regenerasi tulang adalah osteoblas, osteosit dan osteoklas. (Lv et al., 2023) Regenerasi tersebut akan mengembalikan integritas dan fungsi jaringan tulang ke kondisi semula tanpa jaringan parut. (Baht et al., 2018; Bharti et al., 2022) Perkembangan ilmiah mengenai mekanisme regenerasi fraktur berkembang pesat dalam dekade terakhir. Kemajuan ini membawa dampak positif dalam praktik klinis untuk meningkatkan keberhasilan kesembuhan pasien. (Baker et al., 2018) Pemahaman mekanisme regenerasi fraktur yang komprehensif dapat mengungkap target terapi yang baru. (Parker et al., 2024)

Oleh karena itu, artikel ini bertujuan mengintegrasikan kemajuan mengenai mekanisme seluler regenerasi fraktur untuk menyusun pengetahuan yang terpadu dalam mengoptimalkan tata laksana fraktur di masa depan. (Baker et al., 2018; ElHawary et al., 2021; Nazzal et al., 2024; Parker et al., 2024)

## METODE

Artikel ini menggunakan metode penelitian *narrative review* yang dilakukan pada bulan Mei 2026 dengan penelusuran digital dan manual. Penelusuran pustaka digital dilakukan melalui database *Google Scholar* dengan kata kunci *bone healing*, *fracture healing* dan *bone fracture healing cellular* dalam rentang waktu 2016-2026. Penelusuran manual dilakukan menggunakan buku teks histologi tahun 2017 dan 2024.

## HASIL

**Tabel 1. Hasil Penelusuran Tinjauan Pustaka Mekanisme Seluler Pasca-Fraktur**

| Penulis (Tahun Publikasi)                                                                                                                                                                       | Judul                                                                                                                | Pembahasan                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Baht, G. S., Vi, L., & Alman, B. A. (2018)                                                                                                                                                      | <i>The Role of the Immune Cells in Fracture Healing</i>                                                              | Peran sel imun dan mekanisme seluler dalam penyembuhan fraktur tulang |
| Baker, C. E., Moore-Lotridge, S. N., Hysong, A. A., Posey, S. L., Robinette, J. P., Blum, D. M., Benvenuti, M. A., Cole, H. A., Egawa, S., Okawa, A., Saito, M., McCarthy, J. R., Nyman, J. S., | <i>Bone Fracture Acute Phase Response—A Unifying Theory of Fracture Repair: Clinical and Scientific Implications</i> | Mekanisme seluler penyembuhan fraktur tulang                          |

| Penulis (Tahun Publikasi)                                                                      | Judul                                                                                               | Pembahasan                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Yuasa, M., & Schoenecker, J. G. (2018)                                                         |                                                                                                     |                                                                                      |
| Beeharry, M. W., & Ahmad, B. (2024)                                                            | <i>Principles of Fracture Healing and Fixation: A Literature Review</i>                             | Struktur tulang dan mekanisme seluler penyembuhan fraktur tulang                     |
| Bharti, S., Singh, R., & Singh, N. (2022)                                                      | <i>Dynamic functions of bone: A comprehensive review</i>                                            | Struktur anatomi tulang dan mekanisme seluler penyembuhan fraktur tulang             |
| Bikle, D. (2025)                                                                               | Fracture healing: Cellular mechanisms and impact of parathyroid hormone and its analogs             | Mekanisme seluler dan peran hormon paratiroid dalam penyembuhan fraktur tulang       |
| Burgan, J., Rahmati, M., Lee, M., & Saiz, A. M. (2025)                                         | <i>Innate immune response to bone fracture healing</i>                                              | Respon imun <i>innate</i> dan mekanisme seluler dalam penyembuhan fraktur tulang     |
| ElHawary, H., Baradaran, A., Abi-Rafeh, J., Vorstenbosch, J., Xu, L., & Efanov, J. I. (2021)   | <i>Bone Healing and Inflammation: Principles of Fracture and Repair</i>                             | Mekanisme seluler dan faktor yang berperan dalam penyembuhan fraktur tulang          |
| El-Jawhari, J. J., Jones, E., & Giannoudis, P. V. (2016)                                       | <i>The roles of immune cells in bone healing; what we know, do not know and future perspectives</i> | Osteoimunologi dan mekanisme seluler penyembuhan fraktur tulang                      |
| Hellwinkel, J. E., Miclau, T., Provencher, M. T., Bahney, C. S., & Working, Z. M. (2020)       | <i>The Life of a Fracture: Biologic Progression, Healing Gone Awry, and Evaluation of Union</i>     | Mekanisme molekuler dan faktor risiko yang berperan dalam penyembuhan fraktur tulang |
| Kondi, S., & Gowda, S. R. (2023)                                                               | <i>Principles of bone healing</i>                                                                   | Biologi tulang dan mekanisme penyembuhan fraktur tulang                              |
| Lv, S., Wang, G., Dai, L., Wang, T., & Wang, F. (2023)                                         | <i>Cellular and Molecular Connections Between Bone Fracture Healing and Exosomes</i>                | Mekanisme seluler dan molekuler penyembuhan fraktur tulang                           |
| Molitoris, K. H., Huang, M., & Baht, G. S. (2024)                                              | <i>Osteoimmunology of Fracture Healing</i>                                                          | Osteoimunologi dan mekanisme seluler penyembuhan fraktur tulang                      |
| Sheen, J. R., Mabrouk, A., & Garla, V. V. (2026)                                               | <i>Fracture Healing Overview</i>                                                                    | Mekanisme seluler penyembuhan fraktur tulang                                         |
| Steppe, L., Megafu, M., Tschaffon-Müller, M. E. A., Ignatius, A., & Haffner-Luntzer, M. (2023) | <i>Fracture healing research: Recent insights</i>                                                   | Mekanisme dan faktor komorbid penyembuhan fraktur tulang                             |

Penelusuran digital tinjauan pustaka ini mendapatkan 64 artikel yang relevan dengan topik tinjauan, dengan 14 artikel yang mengkaji mekanisme seluler penyembuhan fraktur secara komprehensif. Rangkuman 14 artikel yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini dijabarkan dalam tabel 1. Sedangkan penelusuran manual tinjauan pustaka dilakukan melalui referensi buku teks histologi tahun 2017 dan 2024 untuk menelaah struktur histologi tulang. Data tabel 1 menyajikan 14 artikel utama dalam rentang waktu 2016 – 2026 yang meliputi nama penulis, tahun publikasi, judul artikel dan materi pembahasan artikel terkait. Temuan yang didapat pada artikel tabel 1 mencakup pembahasan struktur dan biologi tulang, mekanisme seluler dan faktor

yang berperan dalam penyembuhan fraktur serta peran sistem imun dalam penyembuhan fraktur (osteoinmunologi). Hasil penelusuran tabel 1 memaparkan adanya peningkatan jumlah kajian mengenai mekanisme seluler penyembuhan fraktur dalam 6 tahun terakhir.

## PEMBAHASAN

Dalam ilmu anatomi dan histologi, jaringan tulang dapat diklasifikasi berdasarkan pengamatan makroskopis dan mikroskopis. Secara makroskopis, tulang dibagi menjadi tulang kortikal (tulang kompak) dan tulang spongiosa (tulang trabekular). Tulang kortikal memiliki struktur padat yang merepresentasikan 80% massa tulang, sedangkan tulang spongiosa memiliki struktur berongga seperti spons yang merepresentasikan 20% massa tulang. Secara mikroskopik, tulang dibagi menjadi tulang lamelar dan tulang *woven*. Tulang *woven* (tulang *primary*) terbentuk saat perkembangan janin serta regenerasi fraktur, dan dikarakteristikan dengan susunan sel tulang tidak teratur (tidak memiliki lamela tulang). Sebaliknya tulang lamelar ditemukan pada tulang dewasa (baik tulang kortikal maupun spongiosa) sebagai pengganti tulang *woven* dengan sel tulang yang tersusun rapi dalam lamela-lamela tulang. (Kondi & Gowda, 2023; Mescher, 2024)

Secara histologis, jaringan tulang tersusun atas sel-sel tulang yang terbenam di dalam lakuna matriks tulang. (Mescher, 2024) Sel-sel yang menyusun jaringan tulang adalah osteoblas, osteosit dan osteoklas. Osteoblas adalah sel berinti tunggal yang mensintesis komponen organik matriks tulang. (Burgan et al., 2025; Mescher, 2024) Osteoblas yang dikelilingi matriks tulang dan terperangkap dalam lakuna akan berdiferensiasi menjadi osteosit. (Mescher, 2024) Osteosit merupakan sel terbanyak dalam jaringan tulang yang berperan dalam homeostasis mineral dan restrukturisasi tulang. (Kondi & Gowda, 2023) Sel terakhir yang menyusun tulang adalah osteoklas. Osteoklas adalah sel raksasa multinuklear yang bertanggung jawab atas resorpsi matriks tulang untuk remodeling. (Mescher, 2024) Matriks tulang adalah matriks ekstraseluler jaringan tulang yang terdiri dari kombinasi komponen organik (36%), komponen anorganik (36%) dan air (28%) berdasarkan volume. (Beeharry & Ahmad, 2024) Matriks tulang akan mengalami kalsifikasi melalui pengikatan kalsium fosfat (komponen anorganik) dan serat kolagen (komponen organik). (Gartner, 2017) Jaringan tulang dilapisi oleh jaringan ikat lunak tidak terkalsifikasi yang disebut periosteum dan endosteum. Periosteum melapisi permukaan luar jaringan tulang, sedangkan endosteum melapisi permukaan dalam jaringan tulang. Kedua pelapis ini kaya akan sel osteoprogenitor yang berperan dalam pertumbuhan dan regenerasi tulang terutama regenerasi pasca fraktur. (Mescher, 2024)

Regenerasi fraktur adalah proses kompleks dan dinamis multifase yang melibatkan mekanisme seluler dan molekuler, dengan tahapan pembentukan hematoma, pembentukan jaringan granulasi, pembentukan kalus dan remodeling tulang. (Baker et al., 2018; Beeharry & Ahmad, 2024; Molitoris et al., 2024) Proses ini terbagi menjadi 2 mekanisme utama, yaitu penyembuhan tulang primer dan penyembuhan tulang sekunder. (Burgan et al., 2025; Hellwinkel et al., 2020) Penyembuhan tulang primer (*direct bone healing*) terjadi pada fraktur yang terfiksasi sempurna, dengan proses osifikasi intramembranosa. (Burgan et al., 2025; Hellwinkel et al., 2020; Sheen et al., 2026) Sedangkan penyembuhan fraktur sekunder (*indirect bone healing*) merupakan mekanisme yang umum terjadi pada fraktur tanpa fiksasi stabil dengan proses osifikasi intramembranosa dan endokondral. (Burgan et al., 2025; ElHawary et al., 2021; Kondi & Gowda, 2023)

### Penyembuhan Tulang Primer (*Direct Bone Healing*)

Penyembuhan tulang primer melibatkan osifikasi intramembranosa melalui diferensiasi sel punca menjadi osteoblas. (Burgan et al., 2025) Penyatuan ujung fraktur tulang terjadi melalui

remodeling lamela tulang dan kanal Havers.(ElHawary et al., 2021) *Cutting cones* terbentuk pada area fraktur dan berperan dalam pembentukan rongga longitudinal melalui aktivitas osteoklas, yang kemudian diikuti oleh aktivitas osteoblas untuk membentuk jaringan tulang baru.(Burgan et al., 2025; ElHawary et al., 2021) Jaringan tulang yang terbentuk menghubungkan ujung fraktur sehingga memungkinkan suplai darah untuk remodeling lamela tulang.(ElHawary et al., 2021)

### **Penyembuhan Tulang Sekunder (*Indirect Bone Healing*)**

Penyembuhan tulang sekunder melibatkan kombinasi osifikasi intramembranosa dan endokondral melalui diferensiasi sel punca menjadi osteoblas dan kondroblas.(Burgan et al., 2025) Osifikasi intramembranosa akan melapisi ujung fraktur tulang dan permukaan periosteum, sementara kalus halus (kalus tulang rawan) mengisi celah antar ujung fraktur. Kalus halus kemudian mengalami mineralisasi dan bertransformasi menjadi tulang (osifikasi endokondral).(Hellwinkel et al., 2020) Mekanisme penyembuhan ini berlangsung dalam 4 fase yang berlangsung tumpang tindih.(Bikle, 2025; ElHawary et al., 2021; Hellwinkel et al., 2020; Klavert & Van Der Eerden, 2021; Sheen et al., 2026)

### **Fase Pembentukan Hematoma**

Saat terjadi fraktur, kerusakan periosteum, otot, jaringan lunak sekitar dan pembuluh darah akan memicu terbentuknya hematoma yang kaya fibrin.(Baht et al., 2018; Bharti et al., 2022; Hellwinkel et al., 2020) Pembentukan hematoma ini menciptakan kondisi hipoksia dan inflamasi yang mengakibatkan nekrosis atau apoptosis osteosit. Hematoma kemudian melepaskan sitokin untuk migrasi sel punca dan sel inflamasi ke area fraktur.(Beeharry & Ahmad, 2024; Burgan et al., 2025; Hellwinkel et al., 2020) Hematoma tersusun oleh berbagai sel seperti eritrosit, trombosit, neutrofil dan monosit.(Bikle, 2025) Hematoma yang terbentuk berfungsi sebagai kerangka sementara (*temporary scaffold*) untuk memerangkap sel inflamasi (neutrofil dan monosit) yang menstimulasi produksi sitokin proinflamasi dan *growth factors*, serta bertindak sebagai pola bagi pembentukan kalus.

Trombosit yang teraktivasi akan menstimulasi sel inflamasi ke area fraktur.(Hellwinkel et al., 2020) Pada awal inflamasi, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag M1 untuk menunjang proses inflamasi. Makrofag dan neutrofil berperan dalam menghancurkan patogen, mendebridemen jaringan nekrotik dan meningkatkan migrasi sel inflamasi melalui sitokin proinflamasi (TNF  $\alpha$ , IL 1 dan IL 6).(Baker et al., 2018; Bikle, 2025; Hellwinkel et al., 2020; Steppe et al., 2023) Saat apoptosis osteosit terjadi, makrofag M2 mulai ditemukan pada area fraktur. Makrofag M2 di area fraktur berasal dari diferensiasi M1 menjadi M2 dan migrasi M2 dari sumsum tulang. Apoptosis osteosit juga memicu rekrutmen osteoklas ke area fraktur. Makrofag M2 kemudian mensekresi berbagai sitokin dan *growth factor* untuk menghambat respons inflamasi serta menstimulasi angiogenesis dan diferensiasi sel punca menjadi osteoblas.(Bikle, 2025; Hellwinkel et al., 2020; Lv et al., 2023) Sel punca juga berperan dalam menekan respon inflamasi dengan membunuh sel inflamasi dan melepaskan sekretom antiinflamasi untuk mendukung perubahan M1 menjadi M2.(Bikle, 2025; Hellwinkel et al., 2020)

### **Fase Pembentukan Kalus Halus**

Fase pembentukan kalus halus ditandai oleh angiogenesis, migrasi, proliferasi dan diferensiasi sel.(Hellwinkel et al., 2020) Angiogenesis berperan untuk menyuplai sumber nutrisi, oksigen dan sel pada area fraktur.(Hellwinkel et al., 2020) Sel progenitor osteokondral pada area fraktur dapat berasal dari tulang (periosteum dan endosteum), jaringan lunak sekitar, sumsum tulang dan pembuluh darah.(Hellwinkel et al., 2020) Seiring migrasi sel progenitor dan angiogenesis, terbentuklah jaringan granulasi di area fraktur.(Bharti et al., 2022; Molitoris

et al., 2024) Jaringan granulasi memberi stabilitas sementara sebelum pembentukan kalus halus.(Baht et al., 2018; Beeharry & Ahmad, 2024; Klavert & Van Der Eerden, 2021; Molitoris et al., 2024)

Kalus halus terbentuk dari rekrutmen sel progenitor yang mengalami diferensiasi kondrogenik.(Baht et al., 2018; Beeharry & Ahmad, 2024; Kondi & Gowda, 2023; Molitoris et al., 2024) Diferensiasi kondrogenik terjadi akibat tekanan oksigen area fraktur yang relatif rendah.(Bharti et al., 2022) Diferensiasi ini menginisiasi kondrogenesis melalui pengendapan jaringan fibrokartilago yang kaya kolagen sehingga menyediakan stabilitas pada area fraktur.(Baht et al., 2018; Burgan et al., 2025; ElHawary et al., 2021; Kondi & Gowda, 2023) Seiring proses regenerasi, kalus halus akan diinvasi endotel yang menstimulasi angiogenesis, sehingga menginduksi hipertrofi kondrosit dan mineralisasi matriks tulang rawan (osifikasi endokondral).(Baht et al., 2018; El-Jawhari et al., 2016; Molitoris et al., 2024) Vaskularisasi kalus ini distimulasi oleh VEGF, FGF-1 dan TGF- $\beta$  dari sekresi trombosit, M2 dan osteoblas.(Bikle, 2025) Melalui osifikasi endokondral, tulang rawan akan digantikan tulang woven (kalus keras).(Beeharry & Ahmad, 2024; Burgan et al., 2025; ElHawary et al., 2021)

### Fase Pembentukan Kalus Keras

Regenerasi jaringan tulang melalui pembentukan kalus keras terjadi secara tumpang tindih melalui osifikasi endokondral (pada area celah fragmen fraktur) dan osifikasi intramembranosa (pada area periosteum tulang fraktur).(Bikle, 2025; Hellwinkel et al., 2020) Pembentukan kalus keras melalui osifikasi endokondral diawali oleh kalsifikasi matriks dan eliminasi tulang rawan.(Bikle, 2025; ElHawary et al., 2021) Eliminasi tulang rawan pada area fraktur terjadi melalui mekanisme apoptosis kondrosit, resorpsi kondrosit oleh osteoklas dan transdiferensiasi/ dediferensiasi kondrosit menjadi osteoblas.(Baht et al., 2018; Bikle, 2025; Hellwinkel et al., 2020; Steppe et al., 2023) Osteoblas pada area fraktur kemudian melepaskan matriks tulang sehingga terbentuk tulang woven (kalus keras).(Baht et al., 2018; Beeharry & Ahmad, 2024; Klavert & Van Der Eerden, 2021) Sementara kalus keras yang terbentuk melalui osifikasi intramembranosa terjadi melalui diferensiasi sel punca menjadi osteoblas.(Kondi & Gowda, 2023) Terdapat tumpang tindih yang signifikan antara fase pembentukan kalus halus dan kalus keras dalam meregenerasi jaringan tulang pasca-fraktur.(ElHawary et al., 2021)

### Fase Remodeling

Fase remodeling adalah fase yang merombak kalus keras (tulang woven) menjadi tulang lamelar, untuk mengembalikan tulang ke bentuk, struktur dan fungsi awal sebelum fraktur.(Bharti et al., 2022; Molitoris et al., 2024) Remodeling kalus keras menjadi tulang lamelar terjadi akibat keseimbangan aktivitas *osteoclast-mediated bone resorption* yang diikuti oleh *osteoblast-mediated bone formation*.(Baht et al., 2018; El-Jawhari et al., 2016) Remodeling tulang pasca-fraktur juga dipengaruhi oleh tekanan mekanis (hukum Wolff) untuk memandu bentuk dan kepadatan akhir tulang.(Beeharry & Ahmad, 2024) Pada mekanisme penyembuhan fraktur, tekanan mekanis ini dapat merangsang sel punca pada fase awal penyembuhan fraktur, mendorong pembentukan kalus dan meningkatkan rekonstruksi tulang pada fase remodeling. Meskipun mekanisme yang mendasari stimulasi mekanis terhadap penyembuhan luka masih belum sepenuhnya dipahami, stimulasi ini diketahui dapat meregulasi fungsi biologi jaringan tulang.(Ma et al., 2023)

### KESIMPULAN

Regenerasi jaringan tulang pasca-fraktur adalah proses kompleks dan dinamis multifase yang melibatkan berbagai mekanisme seluler dan molekuler, dengan tahapan pembentukan hematoma, pembentukan jaringan granulasi, pembentukan kalus dan remodeling tulang. Secara

garis besar, penyembuhan fraktur tulang terbagi menjadi penyembuhan tulang primer dan penyembuhan tulang sekunder. Penyembuhan tulang primer terjadi melalui proses osifikasi intramembranosa, sedangkan penyembuhan fraktur sekunder terjadi melalui kombinasi proses osifikasi intramembranosa dan endokondral.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Univ. Tarumanagara dan Univ. Pertahanan RI, serta semua pihak yang telah berkontribusi sehingga artikel ini dapat diselesaikan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Baht, G. S., Vi, L., & Alman, B. A. (2018). The Role of the Immune Cells in Fracture Healing. *Current Osteoporosis Reports*, 16(2), 138–145. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0423-2>
- Baker, C. E., Moore-Lotridge, S. N., Hysong, A. A., Posey, S. L., Robinette, J. P., Blum, D. M., Benvenuti, M. A., Cole, H. A., Egawa, S., Okawa, A., Saito, M., McCarthy, J. R., Nyman, J. S., Yuasa, M., & Schoenecker, J. G. (2018). Bone Fracture Acute Phase Response—A Unifying Theory of Fracture Repair: Clinical and Scientific Implications. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 16(4), 142–158. <https://doi.org/10.1007/s12018-018-9256-x>
- Beeharry, M. W., & Ahmad, B. (2024). Principles of Fracture Healing and Fixation: A Literature Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.76250>
- Bharti, S., Singh, R., & Singh, N. (2022). Dynamic functions of bone: A comprehensive review. *The Pharma Innovation Journal*, 11(7), 3785–3788.
- Bikle, D. (2025). Fracture healing: Cellular mechanisms and impact of parathyroid hormone and its analogs. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1703129. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1703129>
- Burgan, J., Rahmati, M., Lee, M., & Saiz, A. M. (2025). Innate immune response to bone fracture healing. *Bone*, 190, 117327. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117327>
- ElHawary, H., Baradaran, A., Abi-Rafeh, J., Vorstenbosch, J., Xu, L., & Efanov, J. I. (2021). Bone Healing and Inflammation: Principles of Fracture and Repair. *Seminars in Plastic Surgery*, 35(03), 198–203. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1732334>
- El-Jawhari, J. J., Jones, E., & Giannoudis, P. V. (2016). The roles of immune cells in bone healing; what we know, do not know and future perspectives. *Injury*, 47(11), 2399–2406. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.10.008>
- Gartner, L. P. (2017). *Textbook of Histology* (4th ed.). Elsevier.
- Hellwinkel, J. E., Miclau, T., Provencher, M. T., Bahney, C. S., & Working, Z. M. (2020). The Life of a Fracture: Biologic Progression, Healing Gone Awry, and Evaluation of Union. *JBJS Reviews*, 8(8), e19.00221. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.19.00221>
- Klavert, J., & Van Der Eerden, B. C. J. (2021). Fibronectin in Fracture Healing: Biological Mechanisms and Regenerative Avenues. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 663357. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.663357>
- Kondi, S., & Gowda, S. R. (2023). Principles of bone healing. *Surgery (Oxford)*, 41(10), 625–631. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2023.08.002>
- Lv, S., Wang, G., Dai, L., Wang, T., & Wang, F. (2023). Cellular and Molecular Connections Between Bone Fracture Healing and Exosomes. *Physiological Research*, 72(5), 565–574. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935143>

- Ma, Q., Miri, Z., Haugen, H. J., Moghanian, A., & Loca, D. (2023). Significance of mechanical loading in bone fracture healing, bone regeneration, and vascularization. *Journal of Tissue Engineering*, 14, 20417314231172573. <https://doi.org/10.1177/20417314231172573>
- Mescher, A. L. (2024). *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 17th Edition* (17th ed.). McGraw Hill. <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=3390>
- Molitoris, K. H., Huang, M., & Baht, G. S. (2024). Osteoimmunology of Fracture Healing. *Current Osteoporosis Reports*, 22(3), 330–339. <https://doi.org/10.1007/s11914-024-00869-z>
- Nazzal, M. K., Morris, A. J., Parker, R. S., White, F. A., Natoli, R. M., Kacena, M. A., & Fehrenbacher, J. C. (2024). Do Not Lose Your Nerve, Be Callus: Insights Into Neural Regulation of Fracture Healing. *Current Osteoporosis Reports*, 22(1), 182–192. <https://doi.org/10.1007/s11914-023-00850-2>
- Parker, R. S., Nazzal, M. K., Morris, A. J., Fehrenbacher, J. C., White, F. A., Kacena, M. A., & Natoli, R. M. (2024). Role of the Neurologic System in Fracture Healing: An Extensive Review. *Current Osteoporosis Reports*, 22(1), 205–216. <https://doi.org/10.1007/s11914-023-00844-0>
- Sheen, J. R., Mabrouk, A., & Garla, V. V. (2026). Fracture Healing Overview. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551678/>
- Steppe, L., Megafu, M., Tschaffon-Müller, M. E. A., Ignatius, A., & Haffner-Luntzer, M. (2023). Fracture healing research: Recent insights. *Bone Reports*, 19, 101686. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2023.101686>