

***INJECTABLE HYDROGEL* BERBASIS ASAM HIALURONAT-
DOXYCYCLINE SEBAGAI BANTALAN SENDI UNTUK
PENDERITA OSTEOARTHRITIS**

SKRIPSI



MUHAMMAD FABIAN DAFFA MAHENDRA

PROGRAM STUDI S-1 TEKNIK BIOMEDIS

DEPARTEMEN FISIKA

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS AIRLANGGA

2022

***INJECTABLE HYDROGEL* BERBASIS ASAM HIALURONAT-
DOXYCYCLINE SEBAGAI BANTALAN SENDI UNTUK PENDERITA
OSTEOARTHRITIS**

SKRIPSI

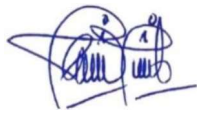
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Teknik
Bidang Teknik Biomedis pada Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga

MUHAMMAD FABIAN DAFFA MAHENDRA

081811733042

Disetujui oleh:

Pembimbing I,



Dr. Prihartini Widiyanti drg.,

M.Kes, S.Bio, CCD

NIP. 197502222009122001

Pembimbing II,



Drs. Djonv Izak Rudyardjo, M.Si

NIP. 196802011993031004

LEMBAR PENGESAHAN NASKAH SKRIPSI

Judul : *Injectable Hydrogel* Berbasis Asam Hialuronat-Doxycycline
Sebagai Bantalan Sendi Untuk Penderita Osteoarthritis

Penyusun : Muhammad Fabian Daffa Mahendra

Nomor Induk : 081811733042

Program Studi : Teknik Biomedis

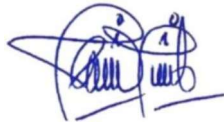
Pembimbing I : Dr. Prihartini Widiyanti, drg., M.Kes., S.Bio, CCD

Pembimbing II : Drs. Djony Izak Rudyardjo, M.Si.

Tanggal Sidang : 27 Oktober 2022

Disetujui Oleh:

Pembimbing I,



Dr. Prihartini Widiyanti drg.,

M.Kes, S.Bio, CCD

NIP. 197502222009122001

Pembimbing II,



Drs. Djony Izak Rudyardjo, M.Si

NIP. 196802011993031004

Mengetahui,

Ketua Departemen Fisika
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Airlangga



Herri Trilaksana, S.Si., M.Si., Ph.D

NIP. 197712282003121003

Koordinator Program Studi S1 Teknik
Biomedis
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Airlangga



Dr. Riries Rulaningtyas, S.T., M.T.

NIP. 197903152003122002

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan, namun tersedia di perpustakaan dalam lingkungan Universitas Airlangga, diperkenankan untuk dipakai sebagai referensi kepustakaan, tetapi pengutipan harus seizin penyusun dan atau harus menyebutkan sumbernya sesuai kebiasaan ilmiah dan kelaziman mensitir atau menyalin pendapat penulis lainnya. Dokumen skripsi ini merupakan hal milik Universitas Airlangga.

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Muhammad Fabian Daffa Mahendra

NIM : 081811733042

Program Studi : S-1 Teknik Biomedis

Judul Skripsi : *Injectable Hydrogel* Berbasis Asam Hialuronat-Doxycycline
Sebagai Bantalan Sendi Untuk Penderita Osteoarthritis

Menyatakan dengan sungguh-sungguhnya bahwa bagian atau keseluruhan isi skripsi ini tidak pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademis pada bidang studi dan/atau universitas lain dan tidak pernah dipublikasikan/ditulis oleh individu selain penyusun kecuali bila dituliskan dengan format kutipan dalam isi Skripsi.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpanan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan yang berlaku di Universitas Airlangga. Pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar tanpa paksaan dari pihak manapun.

Surabaya, 22 Oktober 2022

Yang membuat pernyataan,



Muhammad Fabian Daffa Mahendra

NIM. 081811733042

Muhammad Fabian Daffa Mahendra, 2022. *Injectable Hydrogel Berbasis Asam Hialuronat-Doxycycline Sebagai Bantalan Sendi Untuk Penderita Osteoarthritis*. Skripsi ini dibawah bimbingan Dr. Prihartini Widiyanti, drg., M.Kes., S.Bio, CCD. dan Drs. Djony Izak Rudyardjo, M.Si. Program Studi Teknik Biomedis, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga.

ABSTRAK

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif yang terjadi pada sendi lutut yang menyebabkan nyeri luar biasa, rasa nyeri tersebut meliputi area kartilago, lapisan sendi, ligamen, dan tulang yang berimbas pada kekakuan dan keterbatasan ruang gerak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hasil karakterisasi asam hialuronat-doxycycline (HA-DOX) dengan variasi (A) HA Only, (B) HA-DOX 0,71 mg; (C) HA-DOX 1,43 mg; dan (D) HA-DOX 2,86 mg sebagai hidrogel bantalan sendi dengan hasil Uji SEM, FTIR, uji degradasi, uji kuat tarik (*Tensile Strength*), dan uji injektabilitas. Serta mengetahui komposisi terbaik dari keseluruhan sampel sebagai kandidat *injectable hydrogel* sebagai tatalaksana OA. Pembuatan sampel HA-DOX menggunakan metode *freeze-thawing* selama 24 jam didalam *freezer* dengan suhu -16°C dan 1 jam pada suhu ruangan untuk menjadi hidrogel, serta pembuatan film hidrogel dengan menggunakan metode pengeringan dalam oven pada suhu 37°C sebagai sampel pengujian karakterisasi. Pengujian FTIR menunjukkan bahwa terdapat interaksi antar molekul dengan adanya gugus $\text{C}=\text{O}$ dan $\text{N}-\text{H}$ yang terlihat, serta memiliki gugus yang ada pada asam hialuronat yaitu $\text{N}-\text{H}$ pada $3344,27\text{ cm}^{-1}$, gugus $-\text{CH}_2$ *Bending* pada $1407,35\text{ cm}^{-1}$, dan gugus $-\text{CH}_3$ *Bending* pada $1376,44\text{ cm}^{-1}$. Uji kuat tarik menunjukkan hasil dengan rentang 9,1 – 32,7 MPa. Hasil uji sitotoksitas (*MTT Assay*) menunjukkan hasil viabilitas sel dengan rentang 70,29 – 83,93 %. Hasil uji injektabilitas menunjukkan hasil persentase injektabilitas dengan rentang 94,07 – 97,69 %. Berdasarkan hasil uji SEM, terlihat rongga pada variasi sampel (B) merupakan yang terbaik, karena memiliki densitas lebih tinggi dengan minimal jumlah rongga. Dimana dapat disimpulkan berdasarkan hasil uji karakterisasi *tensile strength*, uji SEM, uji sitotoksitas dan uji injektabilitas didapatkan bahwa sampel HA-DOX (B) dengan variasi DOX sebesar 0,71 mg merupakan sampel dengan komposisi terbaik sebagai kandidat *injectable hydrogel* sebagai bantalan sendi untuk penderita osteoarthritis.

Kata Kunci: Osteoarthritis (OA), Asam Hialuronat, Doxycycline, *Injectable Hydrogel*.

Muhammad Fabian Daffa Mahendra, 2022. ***Injectable Hydrogel Based of Hyaluronic Acid-Doxycycline for Joint Cushion of Osteoarthritis Sufferers.*** Thesis under guidance of Dr. Prihartini Widiyanti, drg., M.Kes., S.Bio, CCD. and Drs. Djony Izak Rudyardjo, M.Si. Biomedical Engineering, Department of Physics, Faculty of Science and Technology, Airlangga University.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease of the knee joint that causes excruciating pain, the pain covers the area of cartilage, joint lining, ligaments, and bones which results in stiffness and limited range of the joint motion. This study aims to determine the results of the characterization of hyaluronic acid-doxycycline (HA-DOX) with variations of (A) HA Only, (B) HA-DOX 0.71 mg; (C) HA-DOX 1.43 mg; and (D) HA-DOX 2.86 mg as joint bearing hydrogel with the results of SEM, FTIR, degradation tests, tensile strength tests, and injectability tests. As well as knowing the best composition of the entire sample as a candidate for injectable hydrogel as the treatment of OA. The fabrication of HA-DOX samples using the freeze-thawing method, within 24 hours in the freezer at -16°C and 1 hour at room temperature to become hydrogels, and the fabrication of the hydrogel films using the drying method in an oven at 37°C as a sample for the characterization test. The FTIR test shows that there is an intramolecular interaction with C = O and N - H groups, and has a group present in hyaluronic acid that contain N - H at 3344,27 cm⁻¹, group of -CH₂ Bending at 1407,35 cm⁻¹, and group of -CH₃ Bending at 1376,44 cm⁻¹. The tensile strength test showed the results in the range of 9.1 – 32.7 MPa. The results of the cytotoxicity test (MTT Assay) showed the cell viability in the range of 70.29 – 83.93%. The results of the injectability test showed the percentage of injectability are in the range of 94.07 – 97.69%. From the results of the SEM test, it showed that the cavity in the sample variation (B) is better, because it has a higher density with a minimum number of cavities. Where it can be concluded from the results of the tensile strength test, SEM test, cytotoxicity test and injectability test, it can be assumed that the HA-DOX (B) sample with 0.71 mg DOX variation was the sample with the best composition as a candidate for injectable hydrogel as a joint cushion for patients with osteoarthritis.

Keywords: Osteoarthritis (OA), Hyaluronic Acid, Doxycycline, Injectable Hydrogel.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa berkat rahmat, hidayah dan karunia-Nya naskah skripsi dengan judul ***“Injectable Hydrogel Berbasis Asam Hialuronat-Doxycycline Sebagai Bantalan Sendi Untuk Penderita Osteoarthritis”*** dapat diselesaikan. Naskah skripsi ini ditulis sebagai langkah awal dalam penyusunan skripsi yang merupakan salah satu syarat akademik guna mendapatkan Gelar Sarjana Teknik pada Program Studi S1 Teknik Biomedis, Departemen Fisika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga.

Dalam penulisan naskah skripsi ini, penulis melakukan banyak usaha dan kerja keras, namun tak lepas dari bantuan serta dukungan berbagai pihak. Oleh sebab itu, dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus kepada:

1. Ibunda Diah Wahyumurti, Ayahanda Dedy Mahendra, beserta keluarga dan saudara yang telah mendukung dan mendoakan penulis dalam penyusunan naskah skripsi.
2. Adik penulis, Azzahra Diandra yang membantu memberikan semangat serta doa kepada penulis.
3. Bapak Herri Trilaksana, S.Si, M.Si. Ph.D, selaku Kepala Departemen Fisika Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga.
4. Ibu Dr. Riries Rulaningtyas, S.T, M.T., selaku Koordinator Program Studi S1 Teknik Biomedis Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan dalam proses penulisan naskah skripsi.
5. Ibu Dr. Prihartini Widiyanti drg., M.Kes, S.Bio, CCD, selaku dosen pembimbing I yang telah memberi banyak nasehat, bantuan, bimbingan, serta motivasi dalam penulisan naskah skripsi.
6. Bapak Drs. Djony Izak Rudyardjo, M.Si, selaku dosen pembimbing II dan yang telah memberi arahan, nasehat, bantuan, serta bimbingan dalam penyelesaian naskah skripsi.
7. Para dosen dan staff S1 Teknik Biomedis yang telah membimbing serta memberikan wawasan ilmu selama di bangku perkuliahan.
8. Teman-teman Bimbingan Skripsi yang telah menemani dan saling memberi semangat dalam penulisan naskah skripsi.

9. Teman-teman Teknik Biomedis Universitas Airlangga angkatan 2018, BEATIN' yang selalu ada untuk menemani dalam berproses bersama sejak hari pertama kuliah.
10. Selina Ayda Reza, Indira Maretta Hulu, Alief Enva Setiawan, Vania Artanti Pratama, Maditya Amirul Hamzah, Brian Johanes Reynaldi, Sonia Adilina Hartati, serta teman-teman lainnya, yang membantu dalam kegiatan perkuliahan dan memotivasi dalam proses penyusunan naskah skripsi.
11. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam melancarkan proses penyusunan naskah skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan secara teknis penulisan maupun substansi dalam naskah skripsi ini. Oleh karena itu, penulis sangat terbuka terhadap kritik dan saran yang membangun dari semua pihak untuk menyempurnakan naskah skripsi ini. Penulis berharap bahwa naskah skripsi ini sedikit banyaknya dapat memberi manfaat baik kepada penulis sendiri dan juga pihak lain.

Surabaya, 22 Oktober 2022

Penulis

Muhammad Fabian Daffa Mahendra

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERNYATAAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN NASKAH SKRIPSI.....	iii
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	iv
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN	v
ABSTRAK	vi
<i>ABSTRACT</i>	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Perumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Batasan Masalah	7
1.5 Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Anatomi Kartilago	9
2.2 Osteoarthritis.....	11
2.3 Asam Hialuronat	12
2.4 Doxycycline	16
2.5 Hidrogel	17
2.6 Biomaterial untuk Terapi Osteoarthritis (<i>Injectable Hydrogel</i>).....	18
2.7 Uji Fourier Transform Infrared (FTIR).....	19
2.7 Uji Scanning Electron Microscope (SEM)	20
2.8 Uji Kuat Tarik (<i>Tensile Strength</i>)	22
2.9 Uji Injektabilitas (Uji Suntik)	24
2.10 Uji Degradasi	25
2.11 Uji Sitotoksitas (MTT <i>Assay</i>).....	26
BAB III METODE PENELITIAN	28
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	28

3.2 Bahan dan Alat Penelitian.....	28
3.3 Variabel Penelitian.....	29
3.4 Skema Penelitian.....	29
3.5 Prosedur Penelitian	30
3.5.1 Preparasi Hidrogel HA-DOX	30
3.5.2 Fabrikasi Sampel HA-DOX	30
3.5.3 Karakterisasi Sampel.....	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	39
4.1 Hasil Sintesis Asam Hialuronat-Doxycycline (HA-DOX)	39
4.2 Hasil Karakterisasi	39
4.2.1 Uji FTIR.....	39
4.2.2 Uji SEM.....	41
4.2.3 Uji Kuat Tarik.....	42
4.2.4 Uji Injektabilitas.....	44
4.2.5 Uji Degradasi	45
4.2.6 Uji Sitotoksisitas (MTT Assay).....	46
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
5.1 Kesimpulan.....	49
5.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN.....	57
Lampiran 1. Bahan-bahan yang Digunakan dalam Pembuatan Hidrogel HA-DOX.....	57
Lampiran 2. Alat-alat yang yang Digunakan dalam Pembuatan Hidrogel HA-DOX.....	58
Lampiran 3. Alat-alat yang Digunakan dalam Karakterisasi Hidrogel HA-DOX	59
Lampiran 4. Perhitungan Pembuatan Hidrogel HA-DOX.....	60
Lampiran 5. Proses Pembuatan Hidrogel HA-DOX.....	60
Lampiran 6. Spektra Hasil Uji FTIR.....	63
Lampiran 7. Tabel Data Bilangan Gelombang Hasil FTIR HA-DOX	65
Lampiran 8. Perhitungan Nilai Uji Kuat Tarik (<i>Tensile Strength</i>)	66
Lampiran 9. Hasil Pengujian Kuat Tarik (<i>Tensile Strength</i>)	66
Lampiran 10. Data Pengujian Injektabilitas.....	68
Lampiran 11. Hasil Uji Sitotoksisitas (MTT Assay).....	68

DAFTAR TABEL

Nomor	Judul Tabel	Halaman
2.1	Sifat Tulang Rawan Asli Manusia Yang Sehat	11
4.1	Data Bilangan Gelombang Hasil FTIR Hidrogel HA-DOX	39
4.2	Hasil Keseluruhan Uji Sitotoksitas MTT Assay HA-DOX	47

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul Gambar	Halaman
2.1	Komponen Sendi Lutut	9
2.2	Perbandingan Antara Kartilago Normal (kiri) dan Kartilago Arthritis (kanan)	12
2.3	Struktur Kimia Asam Hialuronat	13
2.4	Struktur Kimia Doxycycline	16
2.5	Hidrogel	17
2.6	Prinsip Kerja FTIR	19
2.7	Skema Instrumentasi Alat SEM	21
2.8	Skema Uji Tarik	22
2.9	Spesimen Percobaan dan Kurva Uji Kuat Tarik	23
3.1	Skema Penelitian <i>Injectable Hydrogel</i> HA-DOX	29
3.2	Larutan HA-DOX Homogen	31
3.3	Sampel Film Hidrogel	32
3.4	Alat Uji FTIR	33
3.5	Alat Uji SEM	34
3.6	Alat Pengujian <i>Tensile Strength</i>	35
3.7	Jarum Suntik Berukuran 18G kapasitas 5cc	36
3.8	Alat ELISA <i>Reader</i> dan <i>Microplate</i>	38
4.1	Spektra FTIR Hidrogel HA-DOX dengan Variasi Konsentrasi <i>HA Only</i> (A), HA-DOX 0,71 mg (B), HA-DOX 1,43 mg (B), HA-DOX 2,86 mg (D)	40

4.2	Sampel HA-DOX (A) HA Only (perbesaran 5000x)	41
4.3	Sampel HA-DOX (B) HA 0,71 mg (perbesaran 5000x)	41
4.4	Sampel HA-DOX (C) HA 1,43 mg (perbesaran 5000x)	42
4.5	Sampel HA-DOX (D) HA 2,86 mg (perbesaran 5000x)	42
4.6	Diagram Nilai <i>Tensile Strength</i> Hidrogel HA-DOX	43
4.7	Diagram Persentase Injektabilitas HA-DOX	45
4.8	Awal Tahap Pengujian Degradasi	45
4.9	Sampel HA-DOX Larut Dengan Larutan PBS	46
4.10	Diagram Hasil Uji Sitotoksitas Hidrogel HA-DOX	47

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Judul Lampiran	Halaman
1.	Bahan-bahan yang Digunakan dalam Pembuatan Hidrogel HA-DOX	57
2.	Alat-alat yang Digunakan dalam Pembuatan Hidrogel HA-DOX	57
3.	Alat-alat yang Digunakan dalam Karakterisasi Hidrogel HA-DOX	59
4.	Perhitungan Pembuatan Hidrogel HA-DOX	59
5.	Proses Pembuatan Hidrogel HA-DOX	60
6.	Spektra Hasil Uji FTIR	63
7.	Tabel Data Bilangan Gelombang Hasil FTIR HA-DOX	65
8.	Perhitungan Nilai Uji Kuat Tarik (<i>Tensile Strength</i>)	66
9.	Hasil Pengujian Kuat Tarik (<i>Tensile Strength</i>)	66
10.	Data Pengujian Injektabilitas	68
11.	Hasil Uji Sitotoksitas (<i>MTT Assay</i>)	68