

SKRIPSI

**EFEKTIVITAS *BIOSCREW* PLA BERPENGISI BHA-GEL-
ALE TERHADAP PERTUMBUHAN TULANG MELALUI
ANALISIS RADIOLOGI DAN HISTOLOGI**



VIRA BERLIANA PUTRI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI PRAKTIS
SURABAYA
2022**

SKRIPSI

**EFEKTIVITAS *BIOSCREW* PLA BERPENGISI BHA-GEL-
ALE TERHADAP PERTUMBUHAN TULANG MELALUI
ANALISIS RADIOLOGI DAN HISTOLOGI**



VIRA BERLIANA PUTRI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI PRAKTIS
SURABAYA
2022**

Lembar Pengesahan

**EFEKTIVITAS *BIOSCREW* PLA BERPENGISI BHA-GEL-
ALE PADA PERTUMBUHAN TULANG MELALUI
ANALISIS RADIOLOGI DAN HISTOLOGI**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2022

Oleh :

Vira Berliana Putri

NIM : 051811133117

**Skripsi ini telah disetujui
tanggal 22 Juli 2022 oleh :**

Pembimbing Utama



**Dr. apt. Aniek Setiya Budiadin, M.Si
NIP.195912121989032001**

Pembimbing Serta



**apt. Chrismawan Ardianto, M.Sc, PhD
NIP.198402292008011003**

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Vira Berliana Putri

NIM : 051811133117

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul :

EFEKTIVITAS *BIOSCREW* PLA BERPENGISI BHA-GEL-ALE PADA PERTUMBUHAN TULANG MELALUI ANALISIS RADIOLOGI DAN HISTOLOGI

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 21 Juli 2022



Vira Berliana Putri

NIM : 051811133117

SURAT PERSETUJUAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Vira Berliana Putri

NIM : 051811133117

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul :

EFEKTIVITAS *BIOSCREW* PLA BERPENGISI BHA-GEL-ALE PADA PERTUMBUHAN TULANG MELALUI ANALISIS RADIOLOGI DAN HISTOLOGI

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 21 Juli 2022



Vira Berliana Putri

NIM : 051811133117

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah Puji Syukur telah saya panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat, berkah, dan hidayah-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan sebaik-baiknya.

Dengan selesainya skripsi yang berjudul **“EFEKTIVITAS *BIOSCREW PLA* BERPENGISI BHA-GEL-ALE TERHADAP PERTUMBUHAN TULANG MELALUI ANALISIS RADIOLOGI DAN HISTOLOGI”** ini, saya mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. apt. Aniek Setiya Budiadin, M.Si., selaku dosen pembimbing utama dan Bapak apt. Chrismawan Ardianto, M.Sc, PhD, selaku dosen pembimbing serta yang dengan tulus dan sabar dalam membimbing dan memberikan dorongan serta arahan sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA. Selaku Rektor Universitas Airlangga.
3. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si, M.Kes., Ph.D selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menyelesaikan program S1 Pendidikan Apoteker
4. apt. Andi Hermansyah, S.Farm., M.Sc., Ph.D, selaku Ketua Departemen Farmasi Praktis beserta para anggota dosen dan staf karyawan, yang telah memberikan izin dan kesempatan untuk menggunakan fasilitas departemen dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Dr., dr. Imam Susilo, SpPA(K)., FISC.M., MIAP. dan dr. Priangga Adi Wiratama, SpPA., selaku dosen Departemen Anatomi & Histologi Fakultas Kedokteran UNAIR yang telah meluangkan waktu dan membimbing saya dalam menyelesaikan salah satu uji dalam skripsi ini
6. Dr. apt. Yulistiani, M.Si., dan Dra. apt. Toetik Aryani, M.Si., selaku dosen penguji yang telah memberikan saran hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
7. Dr. apt. Dewi Isadiartuti, M.Si., selaku dosen wali yang telah membimbing saya selama menjalankan pendidikan di S1 Pendidikan Apoteker.
8. Seluruh dosen dan staf pengajar Fakultas Farmasi UNAIR atas ilmu yang telah diberikan selama saya menjalankan pendidikan S1 Pendidikan Apoteker.

9. Keluarga saya, terutama kedua orang tua saya Bapak Sugeng dan Ibu Wahyu Purworini yang selalu memberikan dukungan, doa, serta kasih sayang yang tak pernah pudar sehingga saya dapat menempuh S1 Pendidikan Apoteker dengan lancar.
10. Tim seperjuangan skripsi, Bakhitah, Bulan, Rofik, Indri dan Rizka yang saling memberikan dukungan, semangat, motivasi, saling mengingatkan ketika ada lupa dan salah selama menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman-teman angkatan Flakka 2018, kelas Flakkaasoooy, dan Paguyuban Kost Pink terutama Bakhitah, Sheirly, Fami, Ama, Sindi dan Oci yang selama ini saling memberi dan berbagi dukungan, semangat, motivasi, hiburan, serta menemani saya dari awal perkuliahan S1 Pendidikan Apoteker.
12. Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan dukungan dan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.

Akhir kata, dengan terselesaikannya skripsi ini semoga Allah SWT membalas kebaikan semuanya dengan pahala yang berlipat ganda dan semoga ilmu yang didapat penulis dapat bermanfaat dalam kemajuan ilmu dan teknologi terutama di bidang kesehatan.

Surabaya, 21 Juli 2022

Peneliti

RINGKASAN

EFEKTIVITAS *BIOSCREW* PLA BERPENGISI BHA-GEL-ALE TERHADAP PERTUMBUHAN TULANG MELALUI ANALISIS RADIOLOGI DAN HISTOLOGI

Vira Berliana Putri

Secara umum, bahan fiksasi yang digunakan untuk intervensi fraktur berasal dari logam. Namun seiring penggunaannya, ditemui reaksi kurang menguntungkan seperti perangkat bergejala, alergi atau toksisitas logam, migrasi perangkat keras, kegagalan logam, dan adanya fraktur sekunder. *Poly-lactic acid* (PLA) adalah bahan biodegradable yang paling banyak digunakan dalam penelitian dan pekerjaan klinis di bidang ortopedi untuk menggantikan logam. Namun, tingginya produk berupa kristal dan asam yang dihasilkan selama proses degradasi PLA dapat menyebabkan osteolisis dan melonggarnya implan. Untuk meningkatkan penyembuhan dan meningkatkan fiksasi tulang, bahan fiksasi umumnya secara rutin dilapisi dengan bahan anorganik, seperti ceramic. Bahan ceramic yang sering digunakan dalam penelitian ortopedi adalah Hidroksiapatit (HA). HA sering dikombinasikan dengan bahan-bahan lain untuk meningkatkan kemampuan regenerasi tulang. Penelitian terdahulu telah menggunakan bahan *Bovine Hydroxyapatite* (BHA) yang dikombinasikan dengan Gelatin (GEL) dan Alendronat (ALE) sebagai bahan pengisi tulang yang dibuat dalam bentuk *scaffold* untuk meningkatkan potensi penggantian tulang. GEL dapat mengubah karakteristik permukaan BHA dan akan meningkatkan potensi BHA sebagai tempat terdispersinya bahan aktif. Sedangkan ALE sering digunakan dalam penelitian ortopedi karena dapat mencegah melonggarnya implan akibat osteolisis dengan mencegah osteoklastogenesis dan dapat meningkatkan kontak implan ke tulang. Oleh karena itu, pada penelitian ini komposit tersebut akan digunakan sebagai pengisi dari *bioabsorbable screw* yang berbahan dasar PLA.

Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektivitas *Bioscrew* PLA yang diisi komposit BHA-GEL-ALE terhadap pertumbuhan tulang. Hewan coba yang digunakan adalah kelinci jenis *New Zealand White* sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok fraktur, *Bioscrew* PLA dan *Bioscrew* PLA berpengisi BHA-GEL-ALE yang kemudian dibagi menjadi 2 sub-kelompok berdasarkan hari pengamatan yaitu hari ke-28 dan hari ke-35. Femur bagian metafisis hewan coba kelinci di bor dengan ukuran diameter 4,2 mm dan kedalaman 9 mm, kemudian diberi perlakuan sesuai kelompoknya. Terminasi dilakukan pada hari ke-28 dan ke-35 setelah pengeboran. Pertumbuhan tulang diamati melalui metode radiologi, meliputi radiologi sinar-X dengan *X-Ray device* untuk melihat apakah sudah terjadi pengurangan ukuran defek dibandingkan dengan ukuran defek awal dan CT scan dengan *GE Revolution EVO 500* dan *RadiAnt DICOM Viewer* untuk mengetahui ukuran diameter tulang kortikal bagian luar dan dalam yang terbentuk serta dilakukan pengamatan makroskopis untuk melihat adanya pertumbuhan tulang (kalus) yang dinilai dengan sistem skoring Lane-Shandu.

Selain itu, pertumbuhan tulang juga diamati melalui metode histologi dengan pengamatan pada perbesaran 40x dan 400x menggunakan mikroskop cahaya yang dilengkapi kamera dan aplikasi *Image R*. Perhitungan jumlah sel osteoblast, osteoklast dan osteosit dilakukan pada 5 area lapang pandang dengan perbesaran 400x pada preparat *Hematoxylin-Eosin*.

Hasil analisis radiologi sinar-X hari ke-28 tidak menunjukkan adanya perbedaan diameter defek dengan defek awal antar ketiga kelompok, sedangkan pada hari ke-35 terdapat kecenderungan untuk berkurang. Namun, CT *scan* hari ke-28 menunjukkan ukuran diameter defek kelompok *Bioscrew* PLA berpengisi BHA-GEL-ALE paling kecil dibandingkan kelompok lainnya dan pada hari ke-35 diameter defek kelompok *Bioscrew* PLA paling besar. Hasil pengamatan makroskopis hari ke-28 dan ke-35 juga memberikan hasil bahwa pertumbuhan kalus serta pertumbuhan tulang yang lebih baik teramati pada kelompok *Bioscrew* PLA berpengisi BHA-GEL-ALE. Sedangkan pertumbuhan tulang yang lebih lambat teramati pada kelompok *Bioscrew* PLA. Hasil pengamatan dengan metode histologi, didapati adanya pertumbuhan tulang trabekular yang lebih baik pada kelompok *Bioscrew* PLA berpengisi BHA-GEL-ALE disusul dengan kelompok fraktur dan *Bioscrew* PLA. Pada hari ke-28, jumlah sel osteoblast dan osteosit paling banyak ditemui pada kelompok *Bioscrew* PLA berpengisi BHA-GEL-ALE serta jumlah sel osteoklastnya lebih rendah dibanding kelompok *Bioscrew* PLA. Pada hari ke-35, jumlah osteosit kelompok fraktur dan *Bioscrew* PLA berpengisi BHA-GEL-ALE meningkat sedangkan jumlah sel osteoblast dan osteoklast pada ketiga kelompok cenderung menurun. Terjadi penurunan jumlah sel osteosit pada kelompok *Bioscrew* PLA yang kemungkinan diakibatkan oleh terjadinya osteolisis.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa adanya komposit BHA-GEL-ALE pada *Bioscrew* PLA dapat mempercepat proses pertumbuhan tulang dan dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi dari sel osteoblast dan osteosit serta menekan proporsi jumlah sel osteoklast. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan rentang waktu yang lebih panjang untuk mengetahui efektivitas penggunaan implan dalam kurun waktu yang lama hingga terjadi penutupan celah yang optimal.

ABSTRACT

Effectiveness of BHA-GEL-ALE-filled Bioscrew on Bone Growth Through the Radiological and Histological Analysis

Vira Berliana Putri

Due to the acid products during PLA degradation which can lead to osteolysis and implant loosening, it is important to add materials that can enhance healing ability and protect the implant from osteolysis. This study aimed to assess the effectiveness of PLA Bioscrew filled with BHA-Gelatin (GEL)-Alendronate (ALE) 1% composite on bone growth through radiological and histological method. The rabbit femur was drilled with a diameter of 4.2 mm and 9 mm in depth and termination was carried out on the 28th and 35th days after drilling.

The results showed that there was a significant difference ($p < 0.05$) in bone and cells growth on 28th day between the BHA-GEL-ALE-filled Bioscrew group compared to the PLA Bioscrew and the fracture group. On 35th day there was no significant difference between the BHA-GEL-ALE-filled Bioscrew group and the fracture group, whereas there was a significant difference to the PLA Bioscrew group. The X-ray results on 28th day did not show any difference in the diameter of the defect with the initial defect between the three groups, whereas on 35th day it tended to decrease. However, CT scan on 28th day showed the diameter of the defect in the BHA-GEL-ALE-filled Bioscrew group was the smallest compared to the other groups and on 35th day the diameter of the defect in the PLA Bioscrew group was the largest. In conclusion, the presence of BHA-GEL-ALE composite in PLA bioscrews can accelerate the process of bone growth and has a positive effect on bone cells.

Keyword : PLA, Bioscrew, *Bovine Hydroxyapatite*, Gelatin, Alendronate

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	ii
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tinjauan Tentang Tulang	7
2.1.1 Anatomi dan Histologi Tulang	7
2.1.2 Remodeling Tulang	10
2.2 Tinjauan Tentang Fraktur	12
2.2.1 <i>Bonegraft</i>	13
2.2.2 <i>Fracture Healing</i>	15

2.3 Tinjauan Tentang Sediaan.....	19
2.3.1 <i>Bioscrew</i>	19
2.3.2 <i>Poly Lactic Acid</i> (PLA)	21
2.3.3 Desain <i>Bioscrew</i> PLA.....	23
2.3.4 <i>Bovine Hydroxyapatite</i> (BHA).....	24
2.3.5 Gelatin	24
2.3.6 Alendronat	25
2.3.7 Glutaraldehid	27
2.3.8 Ikatan antara Komposit BHA-GEL-ALE	28
2.4 Tinjauan Tentang Pewarnaan HE (<i>Hematoxilin & Eosin</i>).....	29
2.5 Tinjauan Tentang Radiologi.....	31
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	33
3.1 Kerangka Konseptual	33
3.2 Hipotesis Penelitian.....	38
BAB IV METODE PENELITIAN	39
4.1 Rancangan Penelitian	39
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	39
4.3 Materi Penelitian	39
4.3.1 Alat Penelitian	39
4.3.2 Bahan Penelitian	39
4.4 Subjek Penelitian.....	40
4.5 Protokol Penelitian	40
4.5.1 Rancangan Penelitian	40
4.5.2 Kerangka Operasional	42
4.6 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	42
4.6.1 Variabel Penelitian	42

4.6.2 Definisi Operasional	43
4.7 Prosedur Kerja.....	45
4.7.1 Pembuatan Sediaan <i>Bioscrew</i>	45
4.7.2 Penanganan Hewan Coba	45
4.7.3 Uji Radiologi	47
4.7.4 Uji Histologi	47
4.8 Uji Kelaikan Etik.....	49
4.9 Analisis Data	49
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	50
5.1 Pengaruh Implan <i>Bioscrew</i> PLA dan <i>Bioscrew</i> PLA Berpengisi BHA-GEL-ALE terhadap Celah Tulang Berdasarkan Hasil Analisis Radiologi dan Pengamatan Makroskopis	50
5.2 Pengaruh Implan <i>Bioscrew</i> PLA dan <i>Bioscrew</i> PLA Berpengisi BHA-GEL-ALE terhadap Pertumbuhan Sel Tulang Berdasarkan Hasil Analisis Histologi Pewarnaan Hematoksilin-Eosin	56
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	64
6.1 Kesimpulan	64
6.2 Saran.....	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN.....	73

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel IV.1 Rancangan Formula Sediaan	45
Tabel IV.2 Sistem Skoring Lane-Shandu	47

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Hierarki Struktur Tulang	8
Gambar 2.2 Siklus Remodeling Tulang	12
Gambar 2.3 Tipe fraktur	13
Gambar 2.4 Model 4 Fase <i>Bone Healing</i>	19
Gambar 2.5 Mekanisme komplikasi <i>Bioscrew</i>	20
Gambar 2.6 Reaksi sintesis <i>Poly lactic acid</i> (PLA)	22
Gambar 2.7 Desain <i>Bioscrew</i> PLA	23
Gambar 2.8 Perbedaan struktur Pirofosfat dan Bifosfonat	25
Gambar 2.9 Penyerapan dan distribusi BP ke dalam kompartemen	26
Gambar 2.10 Struktur kimia glutaraldehid	27
Gambar 2.11 Gambaran skematis reaksi <i>cross-linking</i> antara GA dengan gugus hidroksil dan gugus amino	28
Gambar 2.12 Ikatan antara HA-gelatin-alendronate-glutaraldehid	29
Gambar 2.13 Pembentukan tulang	31
Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual	38
Gambar 4.1 Bagan Rancangan Penelitian	41
Gambar 4.2 Kerangka Operasional Penelitian	42
Gambar 4.3 Ilustrasi penentuan 5 area lapang pandang	49
Gambar 5.1 Hasil radiologi sinar-X hari ke-28 dan ke-35	51
Gambar 5.2 Hasil pengamatan makroskopis hari ke-28 dan ke-35	52
Gambar 5.3 Grafik rata-rata skoring pertumbuhan tulang	52
Gambar 5.4 Hasil CT-Scan hari ke-28 dan ke-35	53
Gambar 5.5 Grafik diameter celah tulang	54
Gambar 5.6 Hasil pengamatan preparat tulang femur hari ke-28	57
Gambar 5.7 Hasil pengamatan preparat tulang femur hari ke-35	58
Gambar 5.8 Grafik rata-rata jumlah sel	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Alat, Bahan, dan Prosedur Kerja	74
Lampiran 2. Hasil Skoring dan Analisis Statistik Pengamatan Makroskopis Pertumbuhan Tulang	78
Lampiran 3. Hasil Perhitungan Jumlah Sel Tulang	81
Lampiran 4. Hasil Pengamatan Preparat Tulang Femur	84
Lampiran 5. Hasil Analisis Statistik Pengamatan Histologi Pertumbuhan Tulang	86
Lampiran 6. Sertifikat Etik Hewan	92

DAFTAR SINGKATAN

ALE	: Alendronat
<i>Bioscrew</i>	: <i>Bioabsorbable Screw</i>
BHA	: <i>Bovine Hydroxyapatite</i>
BHA-GEL	: <i>Bovine Hydroxyapatite-Gelatin</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenetic Proteins</i>
BP	: <i>Bisphosphonate</i>
BTE	: <i>Bone Tissue Engineering</i>
CT	: <i>Computerized Tomography</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FPPS	: <i>Farnesyl Pyrophosphate Synthase</i>
GA	: Glutaraldehyde
GEL	: Gelatin
HA	: Hidroksiapatite
HE	: <i>Hematoxylin & Eosin</i>
HPMC	: <i>Hydroxypropyl Methyl Cellulose</i>
ICS	: <i>Incremental Cell Search</i>
IGF	: <i>Insulin-like Growth Factor</i>
LA	: <i>Lactic Acid</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MSC	: <i>Mesenchymal Stem Cell</i>
NBPs	: <i>Nitrogen containing Bisphosphonate</i>
PCL	: <i>Poly ϵ Caprolactone</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PDLLA	: <i>Poly-DL-Lactic Acid</i>
PGA	: <i>Poly-Glicolic Acid</i>
PLA	: <i>Poly-Lactic Acid</i>
PLGA	: <i>Poly-Lactic-Glicolic Acid</i>
PLLA	: <i>Poly-L-Lactic Acid</i>
PTH	: <i>Parathyroid Hormone</i>

PVA : *Polyvinyl Alcohol*
TCP : *Tricalcium Phosphate*
TGF : *Transforming Growth Factor*
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*