

SKRIPSI

**EFEKTIVITAS BIOSCREW PLA DENGAN PENGISI BHA-
GEL-ALE PADA FIKSASI FRAKTUR TULANG MELALUI
EKSPRESI VEGF DAN OSTEOCALCIN**



BULAN RHEA KAULIKA HADINAR PUTRI

051811133115

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

HALAMAN JUDUL

SKRIPSI

**EFEKTIVITAS BIOSCREW PLA DENGAN PENGISI BHA-GEL-ALE
PADA FIKSASI FRAKTUR TULANG MELALUI EKSPRESI VEGF
DAN OSTEOCALCIN**

BULAN RHEA KAULIKA HADINAR PUTRI

051811133115

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI PRAKTIS
SURABAYA
2021**

Lembar Pengesahan

EFEKTIVITAS BIOSCREW PLA DENGAN BHA-GEL-ALE PADA FIKSASI FRAKTUR TULANG MELALUI EKSPRESI VEGF DAN OSTEOCALCIN

SKRIPSI

Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Airangga 2022

Oleh :

Bulan Rhea Kaulika Hadinar Putri

051811133115

Disetujui Oleh :

Pembimbing Utama



Dr. Aniek Setiya Budiatin, M.Si., Apt.

NIP. 195912121989032001

Pembimbing Serta



**Dewi Wara Shinta, S. Farm., M. Farm.
Klin., Apt.**

NIP. 19851018200812200

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Bulan Rhea Kaulika Hadinar Putri

N I M : 051811133115

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

Efektivitas Bioscrew PLA dengan Pengisi BHA-GEL-ALE pada Fiksasi Fraktur Tulang Melalui Ekspresi VEGF dan Osteocalcin

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, 29 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,

 Me ,-

Bulan Rhea Kaulika Hadinar Putri
NIM. 051811133115

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Bulan Rhea Kaulika Hadinar Putri

N I M : 051811133115

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

Efektivitas Bioscrew PLA dengan Pengisi BHA-GEL-ALE pada Fiksasi Fraktur Tulang Melalui Ekspresi VEGF dan Osteocalcin

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, 29 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,

  0,-

Bulan Rhea Kaulika Hadinar Putri
NIM. 051811133115

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kepada Allah S.W.T. yang telah melimpahkan rahmat, karunia, dan hidayah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan proposal skripsi yang berjudul *“EFEKTIVITAS BIOSCREW PLA DENGAN PENGISI BHA-GEL-ALE PADA FIKSASI FRAKTUR TULANG MELALUI EKSPRESI VEGF DAN OSTEOCALCIN”* dengan baik dan benar. Proposal ini merupakan salah satu tugas sebagai syarat untuk memperoleh gelar sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa penulisan dan penyusunan proposal skripsi ini dapat berjalan baik dan lancar karena adanya pengarahan, bimbingan, dan bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, saya ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ibu Dr. Aniek Setya Budiadin, M.Si, Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Dewi Wara Shinta, S. Farm., M. Farm. Klin., Apt. selaku dosen pembimbing serta yang dengan sabar meluangkan waktu dan tenaganya dalam memberikan bimbingan, arahan, dorongan dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Prof. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program Sarjana S-1 Pendidikan Apoteker.
3. Bapak Andi Hermansyah S.Farm., M.Sc., Ph.D., Apt. selaku Ketua Departemen Farmasi Praktis beserta para anggota dosen dan staf karyawan, yang telah memberikan kesempatan dan izin untuk menggunakan fasilitas departemen dalam penyelesaian skripsi ini.
4. Bapak Bambang Subakti Zulkarnain S.Si., M.Klin.Pharm., Apt. dan Bapak Chrisman Ardiyanto S. Farm., M.Sc., Ph.D., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan hingga terselesaikan skripsi ini.
5. Ibu Dr. Dewi Isa Diartuti M.Si., Apt. selaku dosen wali atas segala bimbingan, perhatian, dan nasehatnya selama menjalankan program S-1 Pendidikan Apoteker.
6. Ibu Samirah S.Si., Sp. FRS., Apt. yang bersedia memberikan konsultasi kepada penulis dalam menghadapi masalah terkait penelitian ini.
7. Seluruh dosen dan staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas bekal ilmu yang telah diberikan selama masa perkuliahan.

8. Bapak Sapto Utomo Hadi dan Ibu Indah Dwi Buanartutik selaku orang tua saya, Kakak Bunga Ajeng Hadinar Putrid Dan Adek Bumi Sabda Kalingga Abhiyaksa selaku saudara kandung penulis yang selalu memberikan kasih sayang, doa, serta dukungan sehingga saya dengan lancar menempuh S-1 Pendidikan Apoteker.
9. Teman-teman tim seperjuangan skripsi Vira, Rofik, Indri, Rizka, dan Bakhita yang saling memberikan semangat, dorongan, dan motivasi, saling mengingatkan, selama pengerjaan skripsi ini.
10. Teman-teman yang membantu selama penelitian : Kak Wahda, Mba Maria, Mba Nily, Mba Ima, Mba Orchid, Mba Saidah, Mba Alvi, Mas Fikri, Maulid, Balqish, Libna yang selama ini telah mendukung, menerima, serta menemani saya selama awal perkuliahan hingga penyelesaian skripsi ini.
11. Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan semangat dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih untuk semuanya, semoga sukses.

Akhir kata, dengan terselesaikannya skripsi ini, semoga ilmu yang didapat penulis bermanfaat bagi kemajuan di bidang kesehatan Indonesia.

Penulis

RINGKASAN

**Efektivitas Bioscrew PLA dengan BHA-GEL-ALE Pada Fiksasi Fraktur Tulang
Melalui Ekspresi VEGF dan Osteocalcin**

Bulan Rhea Kaulika Hadinar Putri

Defek tulang adalah kondisi serius yang umumnya disebabkan oleh keadaan patologis atau trauma lokal yang menimbulkan terjadinya fraktur. Fraktur adalah rusaknya kontinuitas tulang yang disebabkan tekanan eksternal yang datang lebih besar dari yang dapat diserap oleh tulang. Di Indonesia angka kecelakaan fraktur tercatat ada 300-400 kasus perbulannya 14,7% mengalami fraktur pada femur (Rahmasari, 2008). Penanganan fraktur dapat dilakukan dengan *immobilisasi* yaitu tindakan untuk mencegah pergeseran antar tulang terjadi secara terus-menerus. Salah satu immobilisasi yang dapat dilakukan adalah Fiksasi internal, yang sering dilakukan adalah *plate and screw*. Screw berbahan logam memiliki kekurangan membutuhkan biaya yang mahal, dilakukan pembedahan kembali untuk mengambil screw logam, dapat meninggalkan bekas lubang yang berpotensi menimbulkan fraktur lanjutan, dan mudah menyebabkan iritasi jaringan. Inovasi yang dikembangkan digunakan bahan biodegradable dan meminimalkan iritasi yang dapat terjadi yaitu dengan polimer PLA (*polylactid acid*). Kekurangan PLA antara lain, penyembuhan fraktur membutuhkan waktu yang lama, PLA akan terdegradasi dalam waktu 24 minggu dan hasil degradasi PLA yaitu asam laktat bersifat asam memiliki pH 3-4 menimbulkan rasa nyeri pada tempat pemasangan. Pada penelitian ini dilakukan penambahan suspensi BHA-GEL-ALE pada Bioscrew dengan tujuan untuk mengurangi efek samping dari degradasi Bioscrew PLA serta untuk mempercepat proses pertumbuhan tulang. Metode yang dilakukan secara *in vivo* dengan menggunakan hewan coba kelinci yang dilakukan pembentukan defek pada tulang femur pada salah satu kakinya, dan dilakukan pengamatan secara imunohistokimia pada hari ke-28 dan hari ke-35 menggunakan antibodi VEGF dan Osteocalcin. Selanjutnya dilakukan pengamatan secara kualitatif yaitu dengan visual terlihat bahwa tulang yang di implant menggunakan Bioscrew yang telah diisi BHA-GEL-ALE memiliki intensitas warna yang lebih kuat dan jumlah area yang terwarnai lebih banyak bila dibandingkan dengan kelompok tanpa implant (defek) dan kelompok yang diimplan hanya dengan Bioscrew PLA. Hal ini menunjukkan jumlah Ekspresi Antibodi VEGF dan Osteocalcin lebih tinggi pada kelompok Bioscrew BHA-GEL-ALE. Dilakukan penilaian IRS terhadap ekspresi antibody menggunakan luas area dan intensitas warna yang ditunjukkan. Hasilnya terdapat perbedaan yang secara signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok Bioscrew BHA-GEL-ALE ($P < 0,05$) serta kelompok Bioscrew PLA dengan kelompok Bioscrew BHA-GEL-ALE ($P < 0,05$). Berdasarkan data terlihat kecenderungan kenaikan pada ekspresi osteocalcin dan tidak ada perubahan pada ekspresi VEGF, dapat diasumsikan bahwa fase pada kelompok yang diimplan BHA-GEL-ALE adalah fase remodeling dimana ekspresi osteocalcin didapatkan dari sel osteoblast yang telah dewasa yang mana menandakan fase remodeling pada proses *Fracture Healing*.

Kesimpulan : Penanaman implan Bioscrew yang telah ditambahkan suspensi BHA-GEL-ALE pada defek tulang femur kelinci dapat meningkatkan ekspresi VEGF (*Vascular Endothel Growth Factor*) dan peningkatan ekspresi OC (*Osteocalcin*) pada proses *fracture healing*.

ABSTRACT

**The Effectiveness of Bioscrew PLA filled with BHA-GEL-ALE On Bone Fracture
Fixation Through Expression of VEGF and Osteocalcin**

Bulan Rhea Kaulika Hadinar Putri

Bone defects are serious conditions that are generally caused by pathological conditions or local trauma leading to fracture. A fracture is a break in the continuity of the bone caused by external pressure that is greater than what the bone can absorb. In Indonesia, the fracture accident rate is recorded at 300-400 cases per month, 14.7% have fractures in the femur (Rahmasari, 2008). Fracture treatment can be done by immobilization. One of the immobilization that can be done is internal fixation, which is often done is plate and screw. The innovation developed uses biodegradable materials and minimizes irritation that can occur, namely with PLA (polylactid acid) polymers. The disadvantages of PLA include, fracture healing takes a long time, PLA will be degraded within 24 weeks and the result of PLA degradation is lactic acid which is acidic having a pH of 3-4 causing pain at the installation site. In this study, BHA-GEL-ALE suspension was added to the Bioscrew with the aim of reducing the side effects of PLA Bioscrew degradants and to accelerate the process of bone growth. The method was carried out in vivo using rabbit experimental animals which had a defect in the femur bone formed on one leg, and immunohistochemical observations were made on day 28 and day 35 using VEGF and Osteocalcin antibodies. The results showed that Bioscrew filled with BHA-GEL-ALE had a stronger color intensity and more stained areas than the group without implants (defects) and the group implanted only with PLA Bioscrew. This shows the amount of VEGF and Osteocalcin Antibody Expression is higher in the Bioscrew BHA-GEL-ALE group. An IRS assessment was carried out and the results showed a significant difference between the control group and the BHA-GEL-ALE Bioscrew group ($P < 0.05$) and the PLA Bioscrew group and the BHA-GEL-ALE Bioscrew group ($P < 0.05$)

Conclusion : Bioscrew implants with BHA-GEL-ALE suspension added to rabbit femoral bone defects can increase the expression of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and increase the expression of OC (Osteocalcin) in the fracture healing.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	vi
RINGKASAN	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Penelitian Umum	5
1.3.2 Tujuan Penelitian Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II.....	7
TINJAUAN TEORI	7
2.1 Tinjauan Tentang Tulang.....	7
2.1.1 Anatomi Tulang	7
2.1.2 Histologi Tulang	8
2.1.3 Matriks Tulang.....	11
2.1.4 Mineral Tulang.....	12
2.1.5 Pembentukan Tulang	12
2.2 Epidemiologi.....	12
2.3 Tinjauan Tentang Fraktur	13
2.3.1 Klasifikasi Fraktur	13

2.3.2 <i>Fracture Healing</i>	14
2.4 Fiksasi Tulang.....	20
2.4.1 Plate and Screw	21
2.4.2 Bioscrew	22
2.5 Tinjauan Tentang Sediaan	23
2.5.1 Hidroksiapatit (HA)	23
2.5.2 Gelatin.....	24
2.5.3 Alendronate.....	25
2.6 Tinjauan Tentang <i>Crosslink</i>	27
2.7 Tinjauan Tentang VEGF (Vascular Endothelium Growth Hormon)	27
2.8 Tinjauan Tentang OC (<i>Osteoclastin</i>).....	28
2.9 Tinjauan Tentang Imunohistokimia.....	30
BAB III.....	31
KERANGKA KONSEPTUAL	31
3.1 Uraian Kerangka Konseptual.....	31
3.2 Skema Kerangka Konseptual.....	34
Gambar 3.1. Kerangka Konseptual.....	34
3.3 Hipotesis	34
BAB IV	35
METODE PENELITIAN	35
4.1 Rancangan Penelitian.....	35
4.2 Materi Penelitian.....	35
4.2.1 Waktu dan Tempat Penelitian	35
4.2.2 Alat Penelitian	35
4.2.3 Bahan Penelitian.....	35
4.3 Subyek Penelitian	36
4.4 Protokol Penelitian	36
4.4.1 Rancangan Penelitian	36
4.4.2 Pengelompokan Hewan Coba	37
4.4.3 Kerangka Operasional.....	38
4.5 Variabel Penelitian.....	38
4.5.1 Variabel Bebas	38

4.5.2 Variabel Tergantung	38
4.5.3 Variabel Terkendali.....	38
4.6 Prosedur Kerja	39
4.6.1 Pembuatan Sediaan Bioscrew	39
4.6.2 Penanganan Hewan Coba.....	40
4.6.3 Prosedur Kerja Pembuatan Model Kelinci Fraktur dan Penanaman Implan	40
4.7 Tahap Pemeriksaan Ekspresi VEGF dan OC dengan Imunohistokimia (IHC).....	41
4.8 Analisis Data.....	42
4.9 Etik Penelitian	44
BAB V.....	45
HASIL DAN PEMBAHASAN	45
5.1 Hasil Pewarnaan dengan Antibodi <i>Vascular Endothelium Growth Factor</i> (VEGF) dan Osteocalcin (OC)	45
5.1.1 Vascular Endothelium Growth Factor (VEGF)	45
BAB VI	63
KESIMPULAN DAN SARAN	63
6.1 Kesimpulan	63
6.2 Saran	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

- Tabel II.1** Proses-proses penting regenerasi jaringan tulang.
- Tabel IV.1** Skala semikuantitatif IRS merupakan hasil perkalian antara skor persentase sel positif (A) dengan skor intensitas reaksi warna (B), $IRS = (A \times B)$
- Tabel V.1** Skala IRS dengan skor A adalah persentase jumlah sel positif dan skor B merupakan intensitas reaksi warna yang terbentuk (Hendrawan, 2017)
- Tabel V.2** Hasil ekspresi VEGF dengan perhitungan IRS pada kelompok kontrol positif, kelompok screw PLA, dan Bioscrew BHA-GE-ALE pada hari ke 28 dan 35.
- Tabel V.3** Hasil Uji Kruskal-Wallis hari ke 28 untuk nilai IRS Ekspresi VEGF
- Tabel V.4** Hasil Uji Kruskal-Wallis hari ke 35 untuk nilai IRS Ekspresi VEGF
- Tabel V.5** Hasil Uji Mann-Whitney terhadap kelompok Kontrol Positif dan Kelompok Bioscrew PLA di hari ke-28 untuk nilai IRS Ekspresi VEGF
- Tabel V.6** Hasil Uji Mann-Whitney terhadap kelompok Kontrol Positif dan Kelompok Bioscrew BHA-GEL-ALE di hari ke-28 untuk nilai IRS Ekspresi VEGF
- Tabel V.7** Hasil Uji Mann-Whitney terhadap kelompok Bioscrew PLA dan Kelompok Bioscrew BHA-GEL-ALE di hari ke-28 untuk nilai IRS Ekspresi VEGF
- Tabel V.8** Hasil Uji Mann-Whitney terhadap kelompok Kontrol Positif dan Kelompok Bioscrew PLA di hari ke-35 untuk nilai IRS Ekspresi VEGF
- Tabel V.9** Hasil Uji Mann-Whitney terhadap kelompok Kontrol Positif dan Kelompok Bioscrew BHA-GEL-ALE di hari ke-35 untuk nilai IRS Ekspresi VEGF
- Tabel V.10** Hasil Uji Mann-Whitney terhadap kelompok Bioscrew PLA dan Kelompok Bioscrew BHA-GEL-ALE di hari ke-35 untuk nilai IRS Ekspresi VEGF
- Tabel V.11** Hasil Uji Mann Whitney Terhadap Hari pengujian yaitu hari ke 28 dan 35 pada semua kelompok untuk nilai IRS Ekspresi VEGF.

Tabel V.12 Skala IRS dengan skor A adalah persentase jumlah sel positif dan skor B merupakan intensitas reaksi warna yang terbentuk (Hendrawan, 2017).

Tabel V.13 Hasil ekspresi Osteocalcin dengan perhitungan IRS pada kelompok kontrol positif, kelompok screw PLA, dan Bioscrew BHA-GE-ALE pada hari ke 28 dan 35.

Tabel V.14 Hasil Uji Kruskal-Wallis hari ke 28 untuk IRS Ekspresi Osteocalcin.

Tabel V.15 Hasil Uji Kruskal-Wallis hari ke 35 untuk IRS Ekspresi Osteocalcin.

Tabel V.16 Hasil Uji Mann-Whitney terhadap kelompok Kontrol Positif dan Kelompok Bioscrew PLA di hari ke-28 untuk IRS Ekspresi Osteocalcin.

Tabel V.17 Hasil Uji Mann-Whitney terhadap kelompok Kontrol Positif dan Kelompok Bioscrew BHA-GEL-ALE di hari ke-28 untuk IRS Ekspresi Osteocalcin.

Tabel V.18 Hasil Uji Mann-Whitney terhadap kelompok Bioscrew PLA dan Kelompok Bioscrew BHA-GEL-ALE di hari ke-28 untuk IRS Ekspresi Osteocalcin.

Tabel V.19 Hasil Uji Mann-Whitney terhadap kelompok Kontrol Positif dan Kelompok Bioscrew PLA di hari ke-35 untuk IRS Ekspresi Osteocalcin.

Tabel V.20 Hasil Uji Mann-Whitney terhadap kelompok Kontrol Positif dan Kelompok Bioscrew BHA-GEL-ALE di hari ke-35 untuk IRS Ekspresi Osteocalcin.

Tabel V.21 Hasil Uji Mann-Whitney terhadap kelompok Bioscrew PLA dan Kelompok Bioscrew BHA-GEL-ALE di hari ke-35 untuk IRS Ekspresi Osteocalcin.

Tabel V.22 Hasil Uji Mann Whitney Terhadap Hari pengujian yaitu hari ke 28 dan 35 pada semua kelompok untuk IRS Ekspresi Osteocalcin.

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 2.1** Morfologi sel osteoblas. Sel osteoblas ditandai dengan panah hitam (Stocum, 2012).
- Gambar 2.2** Morfologi sel osteosit. Sel osteosit ditandai dengan panah hitam (Galus *et al.*, 2016).
- Gambar 2.3** Morfologi sel osteoklas. Sel osteoklas ditandai dengan panah hitam (Fraile *et al.*, 2015).
- Gambar 2.4** Fraktur terbagi secara umum (Benjamin, 2019).
- Gambar 2.5** Proses perbaikan fraktur yang melibatkan fase inflamasi dan reparatif (Claes *et al.*, 2012).
- Gambar 2.6** Proses remodeling tulang (Raggatt & Partridge, 2010).
- Gambar 2.7** *Fracture healing*. Hari ke 0-5 adalah fase inflamasi yang ditandai dengan terbentuknya hematoma; Hari ke 5-21 adalah fase reparatif yang ditandai dengan adanya proses revaskularisasi, dan terbentuknya soft callus, serta jaringan fibrous, dan mulai terjadi pembentukan hard callus; Hari 21-36 adalah fase remodeling yang ditandai dengan adanya osteosit dan terbentuknya hard callus (Einhorn & Gerstenfeld, 2014).
- Gambar 2.8** (a) *wire* dengan bentuk seperti angka delapan (Lu *et al.*, 2004); (b) penerapan *plate and screw* (Zhou *et al.*, 2017)
- Gambar 2.9** Struktur bifosfonat dan perkiraan potensi relatif untuk penghambatan osteoklas (Drake *et al.*, 2008).
- Gambar 2.10** A, Bifosfonat yang mengandung nitrogen secara selektif menghambat farnesyl pyrophosphatesynthase (FPPS) dalam osteoklas. B, osteoklastosis bifosfonat dari permukaan tulang menyebabkan penghambatan FPPS dan apoptosis osteoklas. BP = mengandung nitrogen bifosfonat; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzim A (Drake *et al.*, 2008).

Gambar 2.11 Mekanisme reaksi terjadinya ikatan kovalen antara GEN-GTA dan GEL yang membungkus poly (ethylene terephthalate) = PET (Ginalska *et al.*, 2005).

Gambar 2.12 Diagram struktur sekunder dari osteocalcin. (Lee *et al.*, 2000).

Gambar 2.13 Pewarnaan dan immunolabelling tulang trabecular sapi dengan *osteocalcin* (10µg/ml *polyclonal rabbit anti-bovine*) (Yang *et al.*, 2003).

Gambar 3.1. Kerangka Konseptual

Gambar 4.1 Skema Pengelompokan Hewan Coba

Gambar 4.2 Kerangka Prosedural

Gambar 5.1 Perbesaran 40x terhadap preparat tulang femur kelinci yang telah dilakukan perwarnaan dengan antibodi VEGF. Tanda panah berwarna hitam menunjukkan daerah yang telah mengalami regenerasi ditandai dengan mulai terbentuknya daerah trabekular. Sedangkan tanda panah berwarna merah menunjukkan bagian defek atau tempat screw yang diimplankan

Gambar 5.2 *Immunoreactivity* VEGF pada matriks tulang Femur kelinci. Tanda panah adalah ekspresi VEGF ditandai dengan warna kecoklatan. Perbesaran total 400x.

Gambar 5.3 Grafik Nilai IRS Ekspresi VEGF pada pertumbuhan Tulang Femur Kelinci, Setiap grafik batang mewakili $IRS \pm SD$. Tanda * menunjukkan Sig. < 0,05 dengan Uji Mann-Whitney.

Gambar 5.4 Preparat IHC tulang femur kelinci mengekspresikan Osteocalcin ditunjukkan oleh panah hitam tebal.

Gambar 5.5 *Immunoreactivity* Osteocalcin pada matriks tulang Femur kelinci. Tanda panah adalah ekspresi Osteocalcin ditandai dengan warna kecoklatan. Perbesaran total 400x.

Gambar 5.6 Grafik Nilai IRS Ekspresi Osteocalcin pada pertumbuhan Tulang Femur Kelinci, setiap grafik batang mewakili $IRS \pm SD$. Tanda * menunjukkan Sig. < 0,05 dengan Uji Mann-Whitney.

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran I. Prosedur Pembuatan Sediaan Bioscrew BHA-GEL-ALE	69
Lampiran II. Prosedur Pembuatan Defek dan Implantasi Bioscrew	70
Lampiran III. Hasil Pengamatan Preparat IHC	69
Lampiran IV. Analisis Statistik Data Immunoreactive Score	72
Lampiran V. Sertifikat Etik	80
Lampiran VI. Jadwal dan Anggaran Kegiatan	81

DAFTAR SINGKATAN

BHA = *Bovine Hydroxyapatite*

BMP = *Bone Morphogenic Protein*

EDTA = *Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*

FGF = *Fibroblast Growth Factor*

GEL = *Gelatin*

GEN = *Gentamisin*

GA = *Glutaraldehyd*

HA = *Hidroksiapatit*

HIF = *Hipoksia Induce Factor*

IGF-1 = *Insulin-like Growth Factor 1*

IHC = *Imunohistology Chemistry*

IL = *Interleukin*

IRS = *Immuno Reactive Score*

KTM = *Ketamine*

LP = *Lapangan Pandang*

MSC = *Mesenchymal Stem Cells*

OC = *Osteocalcin*

OSE-2 = *Osteoblast Spesific Cis Acting Element*

PBS = *Phosphate Buffer Saline*

PDGF = *Platelet Derived Growth Factor*

PTH = *Parathyroid Hormone*

RANK / RANKL = *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand* xx

β -TCP = β -Tricalcium Phosphate

TGF = *Transforming Methyl Benzidine*

TNFR = *Tumor Necrosis Factor Receptor*

TNF- α = *Tumor Necrosis Factor- α*

VEGF = *Vascular Endothelium Growth Factor*

VEGFR = *Vascular Endothelium Growth Factor Receptor*