

SKRIPSI

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ORAL *BOVINE HYDROXYAPATITE* DAN KALSIUM LAKTAT PADA DEFEK TULANG DENGAN IMPLANTASI PELET *BOVINE HYDROXYAPATITE*-GELATIN



HUZAIFAH AROFIK

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI PRAKTIS KBK FARMASI KLINIS
SURABAYA**

2022

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Huzaifah Arofik

NIM : 051811133119

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

Perbandingan Efektivitas Oral *Bovine Hydroxyapatite* dan Kalsium Laktat pada Defek Tulang dengan Implantasi Pelet *Bovine Hydroxyapatite*-Gelatin

adalah benar-benar merupakan hasil karya 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, 11 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Huzaifah Arofik

NIM. 051811133119

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Huzaifah Arofik

NIM : 051811133119

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

Perbandingan Efektivitas Oral *Bovine Hydroxyapatite* dan Kalsium Laktat pada Defek Tulang dengan Implantasi Pelet *Bovine Hydroxyapatite*-Gelatin

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, 11 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,

 
Huzaifah Arofik

NIM. 051811133119

Lembar Pengesahan

**Perbandingan Efektivitas Oral *Bovine Hydroxyapatite* dan
Kalsium Laktat pada Defek Tulang dengan Implantasi Pelet
Bovine Hydroxyapatite-Gelatin**

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat
mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2022

Oleh:

Huzaifah Arofik

NIM. 051811133119

**Skripsi ini telah disetujui
Tanggal 28 Juli 2022 Oleh:**

Pembimbing Utama



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

NIP. 195912121989032001

Pembimbing Serta



Dr. Apt. Samirah, S.Si., Sp. FRS.

NIP. 198004202003122001

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah dan puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT. Yang telah melimpahkan rahmat, hidayah serta taufik-Nya. Solawat serta salam penulis curahkan kepada junjungan Nabi besar Muhammad SAW atas terselesainya skripsi penulis yang berjudul **“Perbandingan Efektivitas Oral *Bovine Hydroxyapatite* dan Kalsium Laktat pada Defek Tulang dengan Implantasi Pelet *Bovine Hydroxyapatite*-Gelatin”** dengan lancar, baik dan benar. Tugas tersebut merupakan salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Dengan terselesainya skripsi tersebut, penulis mengucapkan banyak terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

- (1) Ibu Dr. Apt. Aniek Setya Budiadin, M. Si. selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Dr. Apt. Samirah S. Si., Sp. FRS selaku dosen pembimbing serta yang dengan kesabaran beliau dalam meluangkan waktu juga tenaga untuk memberikan bimbingan, arahan juga dorongan sehingga dapat selesainya skripsi penulis.
- (2) Bapak Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CA selaku Rektor Universitas Airlangga dan Bapak Prof. Apt. Junaidi Khotib, S. Si., M. Kes., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatannya untuk penulis dapat menyelesaikan program sarjana S1 Pendidikan Apoteker.
- (3) Bapak Apt. Andi Hermansyah, S. Farm., M. Sc., Ph.D. selaku ketua Departemen Farmasi Praktis, beserta dosen dan staff karyawan laboratorium atas kesempatan dan izin penulis dapat menggunakan fasilitas departemen dalam menyelesaikan skripsi penulis.
- (4) Penyandang dana Riset Inovatif Produktif (RISPRO) LPDP dengan Ibu Dr. Apt. Aniek Setya Budiadin, M. Si. selaku ketua penelitian atas kesempatannya penulis dapat bergabung dalam *project bone graft* dan menyelesaikan skripsi dengan lancar.
- (5) Bapak Prof. Dr. Apt. Suharjono, MS dan Bapak Prof. Apt. Junaidi Khotib, S. Si., M. Kes., Ph.D. selaku dosen penguji atas saran dan masukan sehingga skripsi penulis dapat terselesaikan dengan lebih baik.
- (6) Ibu Dr. Apt. Wenny Putri Nilamsari, S. Farm., Sp. FRS. Selaku dosen wali atas segala bimbingan, perhatian dan nasehatnya kepada penulis selama menempuh program sarjana S1 Pendidikan Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- (7) Seluruh dosen dan staff pengajar Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas bekal ilmu yang diberikan selama masa perkuliahan.

- (8) Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi (KEMENRISTEKDIKTI) dan Yayasan Widya Husada atas beasiswa yang dipercayakan kepada penulis selama menempuh pendidikan program sarjana S1 Pendidikan Apoteker.
- (9) Bapak Gunawan dan Ibu Narindrani selaku kedua orang tua penulis, Putri Dwi Rinawannafik selaku adik kandung penulis dan seluruh keluarga penulis yang selalu memberikan kasih sayang, doa serta dukungan sehingga dengan lancar penulis dapat menuntut ilmu dan menempuh program sarjana S1 Pendidikan Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
- (10) Tim belajar Sang Juara, Nongki, Pharmacc dan Flakka 2018 yang telah mendukung, menerima serta menemani penulis dari awal perkuliahan hingga penyelesaian skripsi. Alvi Jauharotus Syukriya, S. Si selaku pendamping peneliti selama pengerjaan skripsi dan teman-teman tim skripsi *project bone graft* (Indri Lestari, Rizka Nanda Sadiwa, Bulan Rhea K.H.P, Vira Berliana Putri dan Bakhithah Firdaus Hassan) yang saling memberikan semangat, dorongan dan motivasi selama pengerjaan skripsi.
- (11) Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan semangat dalam penyelesaian skripsi penulis. Terima kasih semuanya, semoga sukses.

Akhir kata dengan terselesainya skripsi penulis, semoga ilmu dan pengalaman yang diperoleh bermanfaat bagi penulis maupun pembaca sehingga dapat terus berkontribusi dalam meningkatkan kualitas mutu kesehatan di Indonesia.

Surabaya, 11 Juli 2022

Penulis

RINGKASAN

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ORAL *BOVINE HYDROXYAPATITE* DAN KALSIMUM LAKTAT PADA DEFEK TULANG DENGAN IMPLANTASI PELET *BOVINE HYDROXYAPATITE*-GELATIN

Huzaifah Arofik

Tulang merupakan jaringan ikat khusus yang mengeras dengan proses mineralisasi oleh kalsium fosfat dalam bentuk hidroksiapatit. Cedera traumatis yang paling banyak terjadi pada manusia yakni fraktur tulang. Penanganan medis untuk rekonstruksi dan memfasilitasi regenerasi tulang umumnya adalah *bone graft* dengan prosedur pembedahan yang menempatkan tulang baru atau matriks komposit ke dalam ruang sekitar patah tulang atau lubang tulang yang rusak (defek) untuk membantu mempercepat proses penyembuhan. Implan pelet BHA-GEL telah terbukti mampu mempercepat proses perbaikan tulang melihat presentase jumlah tulang baru dan kontak antara komposit dengan tulang.

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, dilakukanlah penelitian dengan menempatkan pelet BHA-GEL (9: 1) sebagai implan berbentuk silinder dengan diameter 4 mm dan berat 100 mg, dibuat dengan tekanan 1 ton pada defek tulang femur kelinci disertai pemberian suplemen oral BHA 500 mg atau kalsium laktat 500 mg untuk mengetahui efektivitas penambahan kedua suplemen tersebut. Hewan coba yang digunakan sejumlah 48 ekor kelinci dan dibagi menjadi empat kelompok yakni defek (kontrol), implan pelet BHA-GEL, implan pelet BHA-GEL + oral BHA, dan implan pelet BHA-GEL + oral kalsium laktat. Model penelitian yang dilakukan yakni *burr hole defect model* dengan prinsip membuat defek parsial pada hewan coba di bagian kortikal tulang femur kelinci. Diameter defek dibuat 4,2 mm. Pada hari ke 7, 14 dan 28 setelah perlakuan,

hewan coba diterminasi dan dilakukan evaluasi berdasarkan hasil radiologi X-Ray dan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*.

Pada hasil radiologi X-Ray diamati penutupan celah tulang dan pertumbuhan kalus. Diketahui penutupan celah tulang pada kelompok implan pelet BHA-GEL + oral BHA lebih cepat dan presentase pertumbuhan kalus sekitar defek lebih besar dibanding kelompok implan pelet BHA-GEL + oral kalsium laktat. Namun secara statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok tiap periode terminasi baik dari hasil pengukuran penutupan celah tulang maupun pertumbuhan kalus pada sekitar defek tulang. Untuk itu dapat disimpulkan penambahan oral BHA dapat mempercepat penutupan celah tulang sekitar defek akibat fraktur dengan implan pelet BHA-GEL dan tidak berbeda signifikan dengan oral kalsium laktat berdasarkan hasil radiologi X-Ray.

Pada hasil pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* diamati jumlah sel osteoblast, osteoklast dan osteosit. Secara statistik menunjukkan pada hari ke 7 jumlah ketiga sel tulang tersebut tidak berbeda signifikan antar kelompok. Pada hari ke 14 didapatkan perbedaan signifikan jumlah sel osteoblast antara kelompok implan pelet BHA-GEL + oral BHA dan kelompok implan pelet BHA-GEL + oral kalsium laktat terhadap kelompok defek (kontrol). Sedangkan jumlah sel osteoklast dan osteosit tidak menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok. Pada hari ke 28 jumlah sel osteoblast dan osteoklast antar kelompok menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Sedangkan jumlah sel osteosit menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok implan pelet BHA-GEL + oral BHA terhadap kelompok defek (kontrol), implan pelet BHA-GEL maupun kelompok implan pelet BHA-GEL + oral kalsium laktat. Untuk itu dapat disimpulkan penambahan oral BHA dapat meningkatkan jumlah sel osteoblast, osteoklast dan osteosit pada defek tulang akibat fraktur dengan implan pelet BHA-GEL. Pada hari ke 28, penambahan oral BHA

dapat meningkatkan jumlah sel osteosit dan berbeda signifikan dengan oral kalsium laktat berdasarkan hasil pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*.

ABSTRACT

Comparison of the Effectiveness of Oral Bovine Hydroxyapatite and Calcium Lactate on Bone Defects with Bovine Hydroxyapatite-Gelatin Pellet Implantation

Huzaifah Arofik

Bone graft is a commonly used therapy for reconstruction and facilitating bone regeneration due to fracture. BHA-GEL pellet implants have been shown to be able accelerate the process of bone repair by looking at the percentage of new bone and the contact between the composite and bone. Based on these results, a study was conducted by placing BHA-GEL (9:1) pellet implants in rabbit femoral bone defects accompanied by 500 mg oral supplement of BHA or calcium lactate to determine the effectiveness of addition supplements. The research model used was a burr hole defect model with a diameter of 4.2 mm in the cortical part of the rabbit femur. On the 7th, 14th and 28th days after treatment, a total of 48 rabbits were terminated and evaluated based on X-Ray radiology results and *Hematoxylin-Eosin* staining.

The results of X-Ray radiographs were observed for bone gap closure and callus growth. The addition of oral BHA can cause accelerate the closure of bone gap around the fracture defect with BHA-GEL pellet implants and is not significant with oral calcium lactate.

In the results of *Hematoxylin-Eosin* staining, the number of bone cells was observed. The addition of oral BHA can increase the number of osteoblasts, osteoclasts and osteocytes in bone defects due to fractures with BHA-GEL pellet implants. On day 28, the addition of oral BHA increased the number of osteocytes and was significantly different from oral calcium lactate.

Keyword: *Fracture, Bovine Hydroxyapatite, Gelatin, Calcium Lactate, Radiology, Hematoxylin-Eosin.*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH	ii
SURAT PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH	xvii
BAB 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	6
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Anatomi Tulang	7
2.2 Histologi Tulang	8
2.2.1 Osteoblast.....	9
2.2.2 Osteosit	10
2.2.3 Osteoklast.....	11
2.2.4 <i>Bone Lining Cell</i>	12
2.2.5 Matriks Tulang.....	13

2.2.6 Remodeling Tulang.....	13
2.3 Fraktur Tulang.....	14
2.4 Fraktur <i>Healing</i>	15
2.4.1 Fase Inflamasi	16
2.4.2 Fase Proliferasi.....	17
2.4.3 Fase Remodeling.....	17
2.5 <i>Bone Graft</i>	18
2.5.1 <i>Bovine Hydroxyapatite</i>	19
2.5.2 Gelatin.....	20
2.5.3 Kombinasi BHA-GEL	21
2.6 Suplemen Oral Kalsium.....	22
2.6.1 Suplemen <i>Bovine Hydroxyapatite</i>	24
2.6.2 Kalsium Laktat.....	25
2.7 Evaluasi.....	27
2.7.1 Radiologi X-Ray	27
2.7.2 Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i>	27
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	29
3.1 Kerangka Konseptual	29
3.2 Hipotesis.....	30
BAB IV METODE PENELITIAN	32
4.1 Jenis Penelitian.....	32
4.2 Sampel Penelitian.....	32
4.3 Variabel Penelitian	33
4.3.1 Variabel Bebas	33
4.3.2 Variabel Tergantung	33
4.3.3 Variabel Terkendali	33
4.4 Bahan dan Alat.....	33
4.4.1 Bahan Penelitian	33
4.4.2 Alat Penelitian.....	33
4.5 Definisi Operasional	33
4.6 Kerangka Operasional Penelitian.....	35
4.7 Prosedur Penelitian	36
4.7.1 Preparasi Sampel Pelet BHA-GEL	36
4.7.2 Perhitungan Dosis Oral BHA dan Kalsium Laktat	36

4.7.3 Pengelolaan Hewan Coba	37
4.7.4 Pengelompokan Hewan Coba	38
4.7.5 Pre Operasi Pembuatan Model Kelinci Fraktur	38
4.7.6 Operasi Pembuatan Model Kelinci Fraktur	39
4.7.7 Post Operasi Pembuatan Model Kelinci Fraktur	39
4.7.8 Teknik Pengambilan Sampel	40
4.7.9 Dekalsifikasi Tulang	40
4.8 Evaluasi Penelitian	41
4.8.1 Tahap Pemeriksaan Evaluasi Radiologi X-Ray	41
4.8.2 Tahap Pemeriksaan Evaluasi Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i>	42
4.9 Cara Analisis Data	42
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	44
5.1 Pengaruh Suplemen Oral BHA atau Kalsium Laktat Terhadap Ukuran Celah Tulang berdasarkan Hasil Radiologi X-Ray	44
5.2 Pengaruh Suplemen Oral BHA atau Kalsium Laktat Terhadap Pertumbuhan Kalus berdasarkan Pengamatan Makroskopis	48
5.3 Pengaruh Suplemen Oral BHA atau Kalsium Laktat Terhadap Jumlah Sel Tulang Berdasarkan Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i>	53
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	60
6.1 Kesimpulan	60
6.2 Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN.....	72

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1 Angka Kecukupan Kalsium yang Dianjurkan (Per Orang Per Hari)	23
IV.1 Farktor Konversi Perhitungan Dosis	37
IV.2 Pembagian Kelompok Perlakuan	39
IV.3 Kriteria Skoring Hasil Radiologi X-Ray Lane- Sandhu	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Anatomi Tulang	8
2.2 Jenis Sel Tulang	9
2.3 Sel Osteoblast	10
2.4 Sel Osteosit	11
2.5 Sel Osteoklast	12
2.6 Proses <i>Bone Remodeling</i>	14
2.7 Jenis Fraktur Tulang	15
2.8 Proses Perbaikan Fraktur	16
2.9 Struktur Hidroksiapatit dan β -Trikalسيوم Fosfat	20
2.10 Struktur Gelatin	21
2.11 Hasil FTIR <i>Bovine Hydroxyapatite</i>	25
2.12 Struktur Kalsium Laktat	27
2.13 Histologis Sel Pembentukan Tulang	28
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	31
4.1 Pengamatan Sel dalam 5 Lapang Pandang	34
4.2 Kerangka Operasional Penelitian	35
4.3 Bagan Pengelompokan Hewan Coba	38
5.1 Pelet BHA-GEL yang Diimplantasikan pada Defek Tulang Bagian Femur Kelinci	44
5.2 Hasil Radiologi X-Ray	46
5.3 Grafik Hasil Pengukuran Penutupan Celah Tulang	47
5.4 Pemberian Suplemen BHA atau Kalsium Laktat secara Oral	48
5.5 Makroskopis Tulang Femur Kelinci Setelah Perlakuan	49
5.6 Grafik Hasil Perhitungan dengan Skoring Lane- Sandhu	50
5.7 Hasil Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i>	54
5.8 Grafik Jumlah Sel Osteoblast	55
5.9 Grafik Jumlah Sel Osteoklast	56
5.10 Grafik Jumlah Sel Osteosit	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Surat Kelaikan Etik	72
2 Alat, Bahan, Ruangan dan Prosedur Penelitian	73
3 Analisis Hasil Evaluasi Radiologi X-Ray	80
4 Analisis Hasil Evaluasi Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i>	86

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

BHA	: <i>Bovine Hydroxyapatite</i>
BMD	: <i>Bone Mineral Density</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenic Protein</i>
COS	: <i>Chitooligosaccharide</i>
DBM	: <i>Demineralized Bone Matrix</i>
BMU	: <i>Bone Morphological Unit</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
GEL	: <i>Gelatin</i>
HA	: <i>Hydroxyapatite</i>
HE	: <i>Hematoxylin-Eosin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
M – CSF	: <i>Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
MSC	: <i>Mesenchymal stem cells</i>
OHC	: <i>Ossein Hydroxyapatite</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand</i>
rhBMP	: <i>Recombinant Human Bone Morphological Proteins</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TNF - α	: <i>Tumor Necrosis Factor - α</i>
β –TCP	: <i>Beta Tricalcium Phosphate</i>