

SKRIPSI

**PERBANDINGAN KADAR KALSIUM DALAM DARAH
DAN *BONE ALKALINE PHOSPHATASE* DARI
PEMBERIAN ORAL BHA DAN KALSIUM LAKTAT
PADA KELINCI MODEL FRAKTUR YANG
DIIMPLANTASI PELET BHA-GELATIN**



INDRI LESTARI

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

2022

Lembar Pengesahan

Perbandingan Kadar Kalsium dalam Darah dan *Bone Alkaline Phosphatase* dari Pemberian Oral BHA dan Kalsium Laktat pada Kelinci Model Fraktur yang Diimplantasi Pelet BHA-Gelatin

SKRIPSI

**Dibuat untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2022

Oleh :

**Indri Lestari
NIM : 051811133071**

**Skripsi ini telah disetujui tanggal
15 Agustus 2022 oleh :**

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Serta



**Drs. apt. Didik Hasmono, MS
NIP. 195809111986011001**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini,

Nama : Indri Lestari

NIM : 051811133071

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

Perbandingan Kadar Kalsium dalam Darah dan *Bone Alkaline Phosphatase* dari Pemberian Oral BHA dan Kalsium Laktat pada Kelinci Model Fraktur yang Diimplantasi Pelet BHA-Gelatin

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 atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

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

Surabaya, 21 Juni 2022

Yang membuat pernyataan,



Indri Lestari

NIM. 051811133071

SURAT PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini,

Nama : Indri Lestari

NIM : 051811133071

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

Perbandingan Kadar Kalsium dalam Darah dan *Bone Alkaline Phosphatase* dari Pemberian Oral BHA dan Kalsium Laktat pada Kelinci Model Fraktur yang Diimplantasi Pelet BHA-Gelatin

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

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

Surabaya, 21 Juni 2022

Yang membuat pernyataan



Indri Lestari

NIM. 051811133071

KATA PENGANTAR

Puji syukur Alhamdulillah saya panjatkan kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah memberikan Rahmat, Taufik, dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan naskah usulan skripsi yang berjudul **“PERBANDINGAN KADAR KALSIUM DALAM DARAH DAN *BONE ALKALINE PHOSPHATASE* DARI PEMBERIAN ORAL BHA DAN KALSIUM LAKTAT PADA KELINCI MODEL FRAKTUR YANG DIIMPLANTASI PELET BHA-GELATIN”**. Skripsi penelitian ini merupakan salah satu syarat yang harus dipenuhi mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dalam penyusunan Tugas Akhir.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat berbagai kekurangan dalam penyusunan naskah skripsi. Namun semua itu dapat diatasi karena bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ibu Dr.,apt. Aniek Setiya Budiatin.,M.Si selaku pembimbing utama yang dengan tulus ikhlas, sabar, dan meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan dan memberikan semangat bagi penulis dalam menyelesaikan naskah usulan skripsi ini
2. Bapak Drs.,apt., Didik Hasmono, MS selaku pembimbing serta yang dengan tulus ikhlas meluangkan banyak waktu untuk membimbing dan memberikan pengarahan dalam menyelesaikan naskah usulan skripsi ini
3. Rektor Universitas Airlangga Surabaya Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menempuh pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Bapak Prof. apt Junaidi Khotib S.Si., M.Kes., Ph.D selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan fasilitas yang memadai bagi penulis dalam menempuh pendidikan
5. Bapak apt. Andi Hermansyah, S.Farm., M.Sc., Ph.D. selaku ketua Departemen Farmasi Praktis yang telah memberi izin kepada penulis untuk menggunakan sarana dan fasilitas di Departemen Farmasi Praktis
6. Ibu Prof. Dr. apt Budi Suprapti, Dra., M.Si., dan Ibu apt. Arina Dery Puspita Sari, S.Farm., M.Farm.Klin selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan bagi penyempurnaan naskah usulan skripsi ini
7. Bapak Prof. Dr. apt. rer.nat. Muhammad Yuwono, MS. selaku dosen wali atas segala bimbingan dan nasehat selama menjalankan program studi S1 Pendidikan Apoteker

8. Seluruh bapak dan ibu dosen beserta staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas bekal ilmu yang diberikan selama masa perkuliahan
9. Bapak Murshid selaku staff laboratorium Farmasi Klinis Universitas Airlangga yang telah membantu jalannya penelitian
10. Bapak Jemakun dan Ibu Suyati selaku kedua orang tua, Yeni Oktavia dan Rosita selaku kakak perempuan, dan keluarga yang selalu memberikan doa, dukungan, dan semangat kepada penulis
11. Teman-teman tim seperjuangan (Rizka Nanda Sadiwa, Huzaufah Arofik, Bakhith Firdaus H, Vira Berliana Putri, dan Bulan Rhea Kaulika) selaku tim Bonegraft yang sangat membantu dan sangat bekerja keras dalam mengerjakan penelitian Bonegraft ini
12. Teman-teman terdekat di Kelas C Farmasi 2018 (Rafifah, Milenia, Wafa, Anggita, Nazila, Wilya, Ayunda, Ananda) yang mulai dari awal perkuliahan selalu memberikan semangat dan bekerja sama dalam menyelesaikan perkuliahan di Fakultas Farmasi ini
13. Mba Alvi Jauharotus S yang telah membantu dalam kelancaran penelitian yang dilakukan
14. Teman-teman semua yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada saya dalam menyelesaikan naskah skripsi
15. Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan semangat dalam penyelesaian naskah skripsi ini.

Akhirnya penulis berharap agar naskah skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan semua pihak.

Surabaya, 18 Juni 2022



Penulis

RINGKASAN

Perbandingan Kadar Kalsium dalam Darah dan *Bone Alkaline Phosphatase* dari Pemberian Oral BHA dan Kalsium Laktat pada Kelinci Model Fraktur yang Diimplantasi Pelet BHA-Gelatin

Indri Lestari

Fraktur merupakan terputusnya kontinuitas tulang yang dapat disebabkan karena cedera atau aktivitas yang berlebihan. Penanganan medis yang digunakan untuk mengatasi fraktur salah satunya adalah menggunakan terapi *bonegraft* dengan menempatkan bahan pengganti (matriks komposit) ke dalam tulang yang rusak (*defect*). *Bonegraft* harus bersifat biokompatibel, mempunyai sifat mekanik yang baik, serta mudah dimanipulasi. *Bovine Hydroxyapatite* (BHA). Implan BHA-GEL yang digunakan sebagai pengisi tulang juga diyakini dapat mempercepat proses perbaikan tulang yang mengalami fraktur.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar BALP dan kalsium darah pada penggunaan implan BHA-GEL dan pengaruh pemberian oral BHA atau oral kalsium laktat pada kelinci model fraktur. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris menggunakan hewan coba kelinci dengan desain *post test only control group study* dengan hewan coba kelinci New Zealand diberikan defek pada femur sebesar 4,2 mm kemudian diberikan perlakuan sesuai kelompok masing-masing lalu dilakukan pengamatan kadar BALP dan kalsium darah dengan pemeriksaan ELISA pada hari ke-7, 14, dan 28 yang disesuaikan dengan fase penyembuhan fraktur pada femur.

Hasil kadar BALP menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada hari ke-7 antara kelompok pelet + oral BHA dan kelompok pelet + oral kalsium laktat dengan kelompok defek dan pelet ; antara kelompok defek dengan pelet, pelet + oral BHA, dan pelet + oral kalsium laktat pada hari ke-14. Sedangkan hasil kadar kalsium menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada hari ke-14 antara kelompok defek dan pelet dengan pelet + oral BHA, pelet + oral kalsium laktat ; antara kelompok defek dengan kelompok pelet, pelet + oral kalsium laktat pada hari ke-28.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kadar kalsium dalam darah dan kadar BALP pada kelinci yang mendapatkan pemberian oral BHA tidak mempunyai perbedaan yang signifikan dengan oral kalsium laktat.

ABSTRACT

Comparison of Calcium Levels in the Blood and Bone Alkaline Phosphatase from Oral Administration of BHA and Calcium Lactate in Rabbit Fracture Models Implanted with BHA-Gelatin Pellets

Indri Lestari

Fractures are neuromuscular damage due to tissue trauma or disconnection of bone tissue. One of the medical treatments used to treat fractures is bonegraft. One of the ingredients that can be used is Bovine hydroxyapatite (BHA). BHA-GEL implants are used as bone fillers which are believed to accelerate fracture healing. This study aimed to analyze the levels of BALP and blood calcium in the use of BHA-GEL implants and the effect of giving oral BHA or calcium lactate in rabbit fracture models. New Zealand rabbits were given a femur defect of 4.2 mm and treated according to each group and BALP and calcium levels were monitored with ELISA on days 7, 14, and 28. The results of BALP levels showed a significant difference ($p < 0.05$) on day 7 between the pellet + oral BHA and pellet + oral calcium lactate with defects and pellet groups; between the defect group with pellet, pellet + oral BHA, and pellet + oral calcium lactate on day 14. While the results of calcium levels showed a significant difference ($p < 0.05$) on day 14 between the defect and pellet group with pellet + oral BHA, pellet + oral calcium lactate ; between the defect group with pellet, pellet + oral calcium lactate on day 28. From the results of the study it can be said that there is no significant difference in calcium and BALP levels in the use of BHA-GEL oral BHA implants with calcium lactate oral BHA-GEL implants.

Keywords : *fracture, bonegraft, Bovine Hydroxiapatite, BALP, calcium lactate*

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	ii
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tulang	5
2.1.1 Komponen Jaringan Tulang	6
2.1.2 Bentuk Tulang	9
2.2 Fraktur	9
2.2.1 Definisi Fraktur	9
2.2.2 Etiologi Fraktur	10
2.2.3 Gejala Fraktur	10
2.2.4 Patofisiologi Fraktur	10
2.2.5 Klasifikasi Fraktur	11
2.2.6 Komplikasi Fraktur.....	12
2.2.7 Fracture Healing	12
2.2.8 Klasifikasi Penyembuhan Fraktur	13
2.2.9 Fase Penyembuhan Fraktur	14
2.3 Bone Remodelling.....	16
2.4 Bonegraft.....	17
2.5 Hidroksiapatit.....	18
2.5.1 Bovine Hidroksiapatit.....	19
2.6 Gelatin	20

2.7 Kalsium	21
2.7.1 Farmakokinetik Kalsium	22
2.7.2 Mekanisme Kerja Kalsium	24
2.7.3 Kadar Kalsium dalam Darah	24
2.7.4 Fungsi dan Fisiologi Kalsium.....	25
2.7.5 Kalsium Laktat	26
2.7.6 Kalsium dari Bovine Hydroxyapatite.....	27
2.8 Bone Alkaline Phosphatase.....	28
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Konseptual	30
3.2 Hipotesis Penelitian.....	32
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis Penelitian.....	33
4.2 Rancangan Penelitian	33
4.3 Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel.....	34
4.3.1 Sampel.....	34
4.3.2 Banyaknya Replikasi	34
4.3.3 Teknik Pengambilan Sampel.....	35
4.4 Variabel Penelitian.....	35
4.5 Definisi Operasional.....	35
4.6 Bahan dan Alat Penelitian.....	36
4.6.1 Bahan Penelitian.....	36
4.6.2 Preparasi Pelet BHA-GEL.....	36
4.6.3 Perhitungan Dosis Oral BHA dan Kalsium Laktat.....	36
4.6.4 Alat Penelitian	37
4.7 Kelaikan Etik.....	37
4.8 Kerangka Operasional Penelitian.....	38
4.8.1 Implantasi Pelet BHA-GEL.....	38
4.8.2 Perlakuan Pascaoperasi Implantasi Pelet BHA-GEL	39
4.8.3 Perlakuan Pemberian Obat Peroral.....	39
4.8.4 Teknik Pengambilan Sampel Serum Kelinci.....	40
4.9 Prosedur Pemeriksaan	40
4.9.1 Prosedur Pemeriksaan BALP	40
4.9.2 Prosedur Pemeriksaan Kalsium dalam Darah	41
4.10 Cara Pengolahan dan Analisis Data	42

4.10.1 Kadar BALP	42
4.10.2 Kadar Kalsium dalam Darah	43
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
5.1 Pelet <i>Bovine Hydroxiapatite</i> (BHA)-Gelatin (GEL).....	45
5.2 Hasil Pembuatan Model Fraktur dan Perlakuan pada Hewan Coba	45
5.3 Kadar Bone Alkaline Phosphatase	46
5.4 Kadar Kalsium Darah.....	46
5.5 Hasil Analisis Statistik	46
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 KESIMPULAN	54
6.2 SARAN	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	63

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel V. 1 Data Hasil Pengukuran Kadar BALP pada hari ke-7, 14, dan 28	46
Tabel V. 2 Data Hasil Pengukuran Kadar Kalsium pada hari ke-7, 14, dan 28	46
Tabel V. 3 Hasil Uji <i>One-way</i> ANOVA Kadar BALP pada hari ke-7, 14, dan 28	47
Tabel V. 4 Hasil Uji <i>Post Hoc LSD</i> Kadar BALP Hari ke-7, 14, dan 28	48
Tabel V. 5 Hasil Uji <i>One-way</i> ANOVA Kadar Kalsium pada hari ke-7, 14, dan 28	50
Tabel V. 6 Hasil Uji <i>Post Hoc LSD</i> Kadar Kalsium dalam darah pada hari ke-7, 14, dan 28	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2. 1 Struktur tulang (Gasser and Kneissel, 2017)	6
2. 2 Fase Perbaikan Fraktur di Femur (Einhorn and Gerstenfeld 2015)	13
2. 3 Fase Penyembuhan Tulang (Derrickson and Tortora, 2013)	14
2. 4 Struktur Kimia Gelatin (Liu, Liu, and Wang, 2011)	21
2. 5 Mekanisme Absorpsi Kalsium (Gropper et al, 2009)	23
2. 6 Kontrol Kadar Kalsium dalam darah (Patel and Golfarb, 2010)	24
2. 7 Struktur Kimia Kalsium Laktat (Sweetman, 2009)	26
4.1 Pengenceran Larutan Standart	41
5. 1 Pelet BHA-GEL	45
5. 2 Defek pada femur kelinci yang diimplatasi pelet BHA-GEL	45
5. 3 Pemberian suplementasi BHA maupun kalsium laktat secara oral dengan metode sonde (A). Pengambilan sampel darah kelinci melalui vena marginal setelah satu jam pemberian oral (B)	46
5. 4 Histogram hasil uji post hoc LSD Kadar BALP dimana $*p < 0,05$ terhadap kelompok defek	48
5. 5 Histogram hasil uji post hoc LSD Kadar Kalsium dimana $*p < 0,05$ terhadap kelompok defek	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sertifikat Keterangan Kelaikan Etik	63
2. Dokumentasi Alat, Bahan, dan Prosedur Kerja	64
3. Hasil Analisis Kadar BALP	67
4. Hasil Analisis Kadar Kalsium	69
5. Hasil Pengolahan Statistik Kadar BALP	71
6. Hasil Pengolahan Statistik Kadar Kalsium	75
7. Lembar Pengumpul Data	79

DAFTAR SINGKATAN

ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
BALP	: <i>Bone Alkaline Phosphatase</i>
bFGF	: <i>basic Fibroblast Growth Factor</i>
BHA	: <i>Bovine Hidroksiapatit</i>
BMPs	: <i>Bone Morphogenic Protein</i>
BMU	: <i>Basic Nuclear Unit</i>
BSP	: <i>Bone Sialoprotein</i>
CRH	: <i>Corticotropic Releasing Hormone</i>
CSF	: <i>Colony-Stimulating Factor</i>
FGFs	: <i>Fibroblast Growth Factors</i>
GEL	: <i>Gelatin</i>
HPA	: <i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like growth factor-1</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
INF- γ	: <i>Interferon Gamma</i>
M-CSF	: <i>Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
MSC	: <i>Mesenchymal Stem Cell</i>
OC	: <i>Osteoklas</i>
Osx	: <i>Osterix</i>
OB	: <i>Osteoblas</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PMCA1b	: <i>Plasma Membrane Calcium ATPase 1b</i>
PTH	: <i>Parathyroid Hormone</i>
RANK	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TNF- α .	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRAP	: <i>Tartrat Asam Fosfatase</i>
TRPV	: <i>Transient Receptor Potential Vanilloid</i>
VDR	: <i>Vitamin D receptor</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>