

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

**UJI EFEKTIFITAS PELET ALENDRONAT DENGAN
PEMBAWA BOVINE HYDROXYAPATITE-GELATIN
DAN GLUTARALDEHID PADA MODEL DENGAN
DEFEK TULANG AKIBAT OSTEOPOROSIS**



KKC. KKC
FF.FK.03/20
Azmi
U

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

HAFIZHA AULIA AZMI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS
SURABAYA
2020**

SKRIPSI

UJI EFEKTIFITAS PELET... HAFIZHA AULIA

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

**UJI EFEKTIFITAS PELET ALENDRONAT DENGAN
PEMBAWA BOVINE HYDROXYAPATITE-GELATIN
DAN GLUTARALDEHID PADA MODEL DENGAN
DEFEK TULANG AKIBAT OSTEOPOROSIS**

HAFIZHA AULIA AZMI
051011064

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS
SURABAYA
2020**

SKRIPSI

UJI EFEKTIFITAS PELET... HAFIZHA AULIA

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

LEMBAR PERSETUJUAN

PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul :

**UJI EFEKTIFITAS PELET ALENDRONAT DENGAN PEMBAWA
BOVINE HYDROXYAPATITE-GELATIN DAN GLUTARALDEHID
PADA MODEL DENGAN DEFEK TULANG AKIBAT
OSTEOPOROSIS**

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

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.



Surabaya, 26 Februari 2020



Hafizha Aulia Azmi
051011064

SKRIPSI

UJI EFEKTIFITAS PELET... HAFIZHA AULIA

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Hafizha Aulia Azmi

NIM : 051011064

Fakultas : Farmasi

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang ditulis dengan judul :

**UJI EFEKTIFITAS PELET ALENDRONAT DENGAN PEMBAWA
BOVINE HYDROXYAPATITE-GELATIN DAN GLUTARALDEHID
PADA MODEL DENGAN DEFEK TULANG AKIBAT
OSTEOPOROSIS**

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

Dengan syarat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.



Surabaya, 26 Februari 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Hafizha Aulia Azmi".

Hafizha Aulia Azmi
051011064

SKRIPSI

UJI EFEKTIFITAS PELET... HAFIZHA AULIA

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA



Lembar Pengesahan

UJI EFEKTIFITAS PELET ALENDRONAT DENGAN PEMBAWA
BOVINE HYDROXYAPATITE-GELATIN DAN GLUTARALDEHID
PADA MODEL DENGAN DEFEK TULANG AKIBAT
OSTEOPOROSIS

SKRIPSI

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

2020

Oleh:

HAFIZHA AULIA AZMI
NIM : 051011064

Disetujui Oleh :

Pembimbing Utama

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Aniek Setya Budiadin".

Dr. Aniek Setya Budiadin, M.Si.,
Apt.
NIP. 195912121989032001

Pembimbing Serta

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Mahardian Rahmadi".

Mahardian Rahmadi, S.Si., Apt.,
M.Sc., Ph.D
NIP. 198103142005011002

SKRIPSI

UJI EFEKTIFITAS PELET... HAFIZHA AULIA

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah dan Puji syukur telah saya panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta hidayah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan usulan skripsi yang berjudul “UJI EFEKTIFITAS PELET ALENDRONAT DENGAN PEMBAWA BOVINE HYDROXYAPATITE-GELATIN DAN GLUTARALDEHID PADA MODEL DENGAN DEFEK TULANG AKIBAT OSTEOPOROSIS” dengan baik. Tugas tersebut merupakan salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dalam proses penyelesaian tugas ini, pastinya saya mendapat banyak sekali bantuan dari berbagai pihak baik itu secara material dan moral. Oleh karena itu saya tidak lupa untuk menyampaikan banyak terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

1. Ibu Samirah S.Si, Apt., Sp.FRS selaku dosen pembimbing utama, Ibu Dr. Aniek Setya Budiatin, M.Si, Apt. selaku dosen pembimbing serta dan Bapak Mahardian Rahmadi, S.Si., Apt., M.Sc., Ph.D juga selaku dosen pembimbing serta yang dengan sabar meluangkan waktu dan tenaganya dalam memberikan bimbingan, motivasi, arahan, dorongan, serta semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Umi Athijah, M.S., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program Sarjana S-1 Pendidikan Apoteker.
3. Ibu Dr. Budi Suprapti, M.Si, Apt. selaku Ketua Departemen Farmasi Klinis beserta para anggota dosen dan staf karyawan, yang telah memberikan kesempatan dan izin untuk menggunakan fasilitas departemen dalam penyelesaian skripsi ini.

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

4. Bapak Chrimawan Ardianto, M.Farm., M.Sc., Ph.D., Apt dan Bapak Drs. Sumarno, Sp.FRS., Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan hingga terselesaikan skripsi ini.
5. Ibu Dr. Riesta Primaharinastiti, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen wali atas segala bimbingan dan perhatian selama menjalankan program S-1 Pendidikan Apoteker.
6. Seluruh dosen dan staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas bekal ilmu yang telah diberikan selama masa perkuliahan.
7. Kedua orang tua, kakak, adik dan juga eyang uti saya yang telah memberikan kasih sayang, restu, doa, serta dukungan sehingga saya dengan lancar menempuh S-1 Pendidikan Apoteker.
8. Sahabat-sahabat saya Yenni, Tutuw, Prita, Senja, Fitri, Yoeone yang tiada habis-habisnya memberi dukungan dan semangat selama mengerjakan tugas akhir.
9. Alke Taçenta yang telah membantu dan menginspirasi saya.
10. Rekan-rekan UKM Taekwondo Universitas Airlangga yang telah memberi banyak pengalaman berorganisasi dan berkarya selama menempuh studi di Universitas Airlangga.
11. Seluruh kerabat kerja DS Ent. dan Ciputra corp. yang telah memberi kesempatan untuk bekerja dan kuliah secara bersamaan.

Kebenaran dan kesempurnaan hanyalah milik Allah SWT. Besar keinginan saya agar skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi almamater dan dunia kefarmasian tentunya.

Surabaya, 26 Februari 2020

Peneliti



RINGKASAN

UJI EFEKTIFITAS PELET ALENDRONAT DENGAN PEMBAWA
BOVINE HYDROXYAPATITE-GELATIN DAN GLUTARALDEHID
PADA MODEL DENGAN DEFEK TULANG AKIBAT
OSTEOPOROSIS

Hafizha Aulia Azmi

Osteoporosis merupakan penyakit metabolik tulang ditandai oleh menurunnya massa tulang sehingga kecenderungan tulang fraktur. Alendronate adalah obat golongan bifosfonat potensial meningkatkan kepadatan mineral tulang dan menurunkan peluang terjadinya fraktur pada wanita pascamenopause osteoporosis. Alendronat oral menimbulkan efek samping iritasi lambung, *osteonecrosis* rahang dan bioavailabilitasnya rendah. Maka penelitian ini dilakukan formulasi sediaan alendronat dalam bentuk implan pelet yang bekerja secara lokal. Sediaan ini berisi pembawa yaitu bovine hydroxyapatite - gelatin dimana mampu menghantarkan alendronat dan mengisi defek tulang akibat osteoporosis.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektifitas sediaan pelet yang berisi BHA – gelatin – alendronat jika *dicrosslink* dengan glutaraldehid. Parameter yang digunakan adalah kadar ALP dalam darah dimana ALP adalah *marker* pertumbuhan tulang serta radiologi tulang menggunakan *x-ray* pada tulang femur tikus.

Hasil penelitian pada kadar ALP menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok. Pada kelompok BHA-GEL-ALE memperoleh rerata kadar $352,50 \pm 7,500$ sedangkan dengan glutaraldehid memperoleh

kadar $343,33 \pm 120,478$. Hal ini ditunjukkan dengan angka P-value (0,271) lebih besar dari nilai α (0,05).

Dari hasil radiologi tulang, terjadi penutupan 8,95% pada kelompok BHA – GEL – ALE, sedangkan 2,73% pada kelompok dengan glutaraldehid. Hal ini dikarenakan glutaraldehid mengikat kuat gelatin dan alendronat terikat kuat dengan BHA. Alendronat belum sepenuhnya terlepas dari pembawa.

Berdasarkan hasil yang didapatkan menunjukan bahwa sediaan pelet alendronat yang *dicrosslink* dengan glutaraldehid mengakibatkan perubahan tidak signifikan pada ALP dalam darah pada minggu ke-6 perlakuan, serta mampu menunjukkan pengurangan diameter pada *defect* tulang akibat osteoporosis.

ABSTRACT**Effectivity Test On Alendronate Pellet With Bovine Hydroxyapatite-Gelatin And Glutaraldehyde In Model With Bone Defect Due To Osteoporosis.**

Hafizha Aulia Azmi

Osteoporosis is a bone metabolic disease which shown by low mass bone density. It most likely will cause bone fracture. Alendronate is a biphosphonate drug group which had potential to increase mineral bone density and lower the chance for fracture to happen in post-menopause woman osteoporosis. Oral alendronate caused side effect stomach irritation, jaw osteonecrosis, and had low bioavaibility. This study will formulate alendronate in implant pellet which effect locally. This form will contain carrier bovine hydroxyapatite-gelatin where it's able to deliver alendronate and fill bone defect due to osteoporosis.

The purpose of this study is to determine the effectiveness of pellet containing BHA-gelatin-alendronat if crosslinked by glutaraldehyde. The parameter used in this study is ALP concentration in blood where ALP is the marker of bone growth and bone radiology using x-rays on the femur bone of mice.

The result of this study on ALP concentration showed non-significant difference in between groups. In the group of BHA-GEL-ALE, the means level were $352,50 \pm 7,500$, meanwhile with glutaraldehyde were $343,33 \pm 120,478$. This is showed by P-value number (0,271) bigger than the value of α (0,05).

From the result of bone radiology, there was a closure 8,95% in BHA-GEL-ALE group, meanwhile in glutaraldehyde group was 2,73%. It because glutaraldehyde strongly binds to gelatin while alendronate strongly binds with BHA. Alendronate is not completely detached from the carrier.

Based on the result obtained, it showed that alendronate pellet which crosslinked with glutaraldehyde resulted in insignificant change in ALP in the blood on 6th week of treatment and able to show a reduction of diameter on bone defect due to osteoporosis.

Keyword : Osteoporosis, Alendronate, *Bovine Hydroxyapatite*, Gelatin, *Glutaraldehyde*, ALP



DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN	iii
SURAT PERNYATAAN	iv
LEMBAR PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
RINGKASAN	viii
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I : PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Manfaat Penelitian	7
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tinjauan Tentang Tulang	8
2.1.1 Struktur Tulang	8
2.1.2 Matriks Tulang	8
2.1.3 Sel-sel Penyusun Tulang	9
2.1.4 Bone Remodelling	10
2.2 Tinjauan Tentang Osteoporosis	12
2.2.1 Definisi Osteoporosis	12
2.2.2 Jenis Osteoporosis	13
2.2.2.1 Osteoporosis Primer	13

2.2.2.2 Osteoporosis Sekunder	14
2.2.3 Patofisiologi Osteoporosis	15
2.2.4 Fraktur Akibat Osteoporosis	15
2.3 Tinjauan Tentang Obat Golongan Bifosfonat	17
2.4 Tinjauan Tentang Alendronat	20
2.4.1 Farmakokinetika	21
2.4.2 Efek Samping Obat	21
2.4.3 Penghantaran Alendronat Lokal	21
2.5 Tinjauan Tentang Sediaan	22
2.5.1 Hidroksiapatit dan <i>Bovine Hydroxyapatite</i>	22
2.5.2 Gelatin	24
2.5.3 Glutaraldehid	25
2.6 Tinjauan Tentang <i>Crosslinking Agent</i>	26
2.6.1 Pengertian <i>crosslinking</i>	26
2.6.2 Mekanisme <i>crosslinking</i> glutaraldehid dengan gelatin	27
2.7 Tinjauan Tentang <i>Alkaline Phosphatase (ALP)</i>	27
2.8 Tinjauan Tentang Tikus Ovariectom	29
2.9. Tinjauan Tentang Radiologi X-Ray	30
BAB III : KERANGKA KONSEPTUAL	32
3.1 Skema Kerangka Konseptual	32
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	33
3.3 Hipotesis	35
BAB IV : METODE PENELITIAN	36
4.1 Rancangan penelitian	36
4.2 Materi Penelitian	36
4.3.1 Alat penelitian	36
4.3.2 Bahan penelitian	36
4.3 Subyek Penelitian	36

4.4 Protokol Penelitian	37
4.4.1 Rancangan Penelitian	37
4.4.2 Pengelompokan Hewan Coba.....	38
4.4.3 Kerangka Operasional	39
4.5 Variabel Penelitian	40
4.5.1 Variabel Bebas	40
4.5.2 Variabel Tergantung	40
4.5.3 Variabel Terkendali	40
4.6 Prosedur Penelitian	40
4.6.1 Penanganan Hewan Coba	40
4.6.2 Prosedur Kerja	41
4.6.2.1 Pembuatan Model Tikus Osteoporosis.....	41
4.6.2.1.1 Pre-Operasi.....	41
4.6.2.1.2 Teknik Operasi	42
4.6.2.1.3 Post-Operasi	43
4.6.3 Pemberian Sediaan Pelet Hidroksiapatit - Gelatin –Alendronat - Glutaraldehyd.....	43
4.6.3.1 Penentuan Dosis Alendronat pada sediaan Pelet.....	43
4.6.3.2 Pembuatan Sediaan Pelet BHA – Gelatin –Alendronat - Glutaraldehyd.....	43
4.6.3.2.1 Jumlah Bahan yang Ditimbang	43
4.6.3.2.2 Prosedur Pembuatan Sediaan Pelet BHA – Gelatin – Alendronat – Glutaraldehyd.....	44
4.6.3.3 Penanaman sediaan pada Femur Tikus	44
4.6.3.3.1 Pre-Operasi.....	44
4.6.3.3.2 Teknik Operasi	45
4.6.4 Teknik Pengambilan Sampel	46
4.7 Analisis Data	47

BAB V : HASIL PENELITIAN	48
5.1 Pengaruh Implan Pelet Alendronat Dengan Glutaraldehid Sebagai <i>Crosslink</i> terhadap Kadar <i>Alkaline Phospatase</i>	48
5.2 Pengaruh Implan Pelet Alendronat Dengan Glutaraldehid Sebagai <i>Crosslink</i> terhadap Ukuran Celah Tulang pada Pengamatan Makroskopik	49
5.3 Pengaruh Implan Pelet Alendronat Dengan Glutaraldehid Sebagai <i>Crosslink</i> terhadap Ukuran Celah Tulang pada Hasil Radiologi	50
BAB VI : PEMBAHASAN	54
BAB VII : KESIMPULAN DAN SARAN	59
7.1 Kesimpulan	59
7.2 Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Fase remodeling tulang	11
Gambar 2.2 Tulang normal dan tulang osteoporosis	13
Gambar 2.3 Rumus Bangun Bifosfonat	18
Gambar 2.4 Rumus bangun alendronate	20
Gambar 2.5.1 Rumus Bangun Hidroksiapatit	23
Gambar 2.5.3 Rumus Bangun Glutaraldehid	25
Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual	32
Gambar 4.1 Skema Pengelompokan Hewan Coba	38
Gambar 4.2 Skema Kerangka Operasional	39
Gambar 5.1 Pengamatan Makroskopik Tulang Femur Tikus	50
Gambar 5.2 Radiologi Tulang Femur Tikus	51

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Perlakuan Ovariectomi pada Tikus	41
Tabel 4.2 Jumlah Bahan yang Ditimbang untuk Sediaan Pelet BHA – Gelatin – Alendronat – Glutaraldehyd.....	43
Tabel 4.3 Perlakuan Pemberian Sediaan pada Tikus	46
Tabel 5.1 Rerata <i>Alkaline Phosphatase</i> (ALP) $\pm$ Standard Error dalam serum tikus	48
Tabel 5.2 Data hasil Pengamatan Ukuran Celah	52
Tabel 5.3 Hasil uji <i>Post Hoc</i> LSD pada ukuran celah tulang	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Tabel Konversi Dosis Manusia – Hewan	68
Lampiran 2 : Kadar ALP dalam Serum	69
Lampiran 3 : Analisis Data Spss- <i>One Way</i> Anova Diameter Celah Tulang.....	72
Lampiran 4 : Prosedur Kerja	75

DAFTAR SINGKATAN

ALE	: Alendronate
ALP	: Alkaline Phosphatase
BHA	: Bovine Hydroxyapatite
BHA-Gel	: Bovine Hydroxyapatite-Gelatin
FPPS	: Farnesyl Pyrophosphate Synthase
GEL	: Gelatin
GLU	: Glutaraldehyde
HA	: Hydroxyapatite
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
M-CSF	: Macrophage Colony-Stimulating Factors
OPG	: Osteoprotegerin
PPi	: Pirofosfat Inorganik
PTH	: Parathyroid hormone
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand
RANK	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B
TGF- β	: Tumor Growth Factor- β
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
WHO	: World Health Organization



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Pendahuluan

Kasus osteoporosis dapat dijumpai di seluruh dunia dan sampai saat ini masih merupakan masalah dalam kesehatan masyarakat terutama negara berkembang. Data *World Health Organization* (WHO) menyebutkan terdapat sekitar 200 juta orang penderita osteoporosis diseluruh dunia. Osteoporosis merupakan satu penyakit metabolik pada tulang yang ditandai oleh penurunan massa tulang. Hal ini disebabkan karena berkurangnya matriks dan mineral tulang disertai dengan kerusakan mikroarsitektur pada jaringan tulang. Mekanisme osteoporosis secara patofisiologis disebabkan oleh jumlah sel osteoklas (sel perombak tulang) melebihi dari jumlah sel osteoblas (sel pembentuk tulang). Keadaan ini mengakibatkan aktivitas sel osteoklas meningkat dan mengakibatkan penurunan massa tulang (Kawiyana, 2009). Penurunan kekuatan tulang mengakibatkan tulang cenderung mudah patah (Syam, *et al.*, 2014). Fraktur (patah tulang) adalah terputusnya kontinuitas struktur tulang yang disebabkan oleh trauma baik langsung maupun tidak langsung (Martono, 2017).

Fraktur dapat diterapi dengan tujuan menempatkan ujung-ujung dari patahan tulang agar posisi tulang satu sama lain kembali berdekatan, selain itu juga menjaga supaya tulang tetap menempel seperti semula. Proses penyembuhan umumnya memerlukan waktu minimal 4 minggu, tetapi menjadi lebih panjang/lama pada pasien usia lanjut. Setelah proses penyembuhan fraktur selesai, tulang biasanya kembali kuat dan berfungsi dengan baik (Corwin, 2010). Namun pada penderita osteoporosis, struktur tulang menjadi lebih rapuh, keropos dan cenderung mudah patah sehingga