



**PENGARUH PEMBERIAN HIDROKSIAPATIT CANGKANG KERANG
HIJAU TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI *BONE HEALING***

Studi Pada Defek Tulang *Femur* Kelinci

LAPORAN HASIL

KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran

FELIX JOVIANDI

22010119130087

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

2022

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI
PENGARUH PEMBERIAN HIDROKSIAPATIT CANGKANG KERANG
HIJAU TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI *BONE HEALING*
Studi Pada Defek Tulang *Femur* Kelinci**

Disusun oleh:

**FELIX JOVIANDI
22010119130087**

Telah disetujui
Semarang, 13 Oktober 2022

Pembimbing

**dr. Vega Karlowee, Sp.PA(K), Ph.D.
NIP 198001302008122002**

Ketua Penguji

Penguji

**dr. Meita Hendrianingtyas, Sp.PK(K),
M.Si.Med.
NIP. 197905312008122022**

**dr. RR. Lydia Purna Widyastuti
Setjadiningrat Kuntjoro, Sp.Rad(K)
NIP. 198212012008122004**

Mengetahui

Ketua Program Studi Kedokteran

**dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med., Ph.D
NIP. 198302182009122004**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa : Felix Joviandi
NIM : 22010119130087
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Pemberian Hidroksiapatit Cangkang Kerang Hijau Terhadap Gambaran Histopatologi *Bone Healing* (Studi Pada Defek Tulang *Femur* Kelinci)

Dengan ini menyatakan bahwa:

- (a) Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- (b) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
- (c) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 1 Maret 2022

Yang membuat pernyataan,



Felix Joviandi

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini peneliti lakukan untuk memenuhi syarat guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis sadar akan sulitnya merampungkan penelitian dan penyusunan Karya tulis Ilmiah ini tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak dengan ini, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan setingginya kepada:

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, S.H., M.Hum selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis, sehingga dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar
3. dr. Vega Karlowee, Sp.PA, Ph.D(K) selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk membimbing dan melaksanakan penelitian bersama penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini
4. dr. Meita Hendrianingtyas, Sp.PK(K), M.Si.Med selaku dosen ketua penguji yang telah memberikan saran, arahan dan bimbingan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini

5. dr. RR. Lydia Purna Widyastuti Setjadiningrat Kuntjoro, Sp.Rad(K) selaku dosen penguji yang juga telah memberikan saran, arahan dan bimbingan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini
6. dr. Robin Novriansyah, Sp.B, Sp.OT(K), M.Si.Med yang telah memberikan saran, arahan dan bimbingan dalam pelaksanaan penelitian dan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini
7. Dr. Rifky Ismail, S.T., M.T. sebagai dosen dari Teknik Mesin UNDIP yang telah menyumbangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk mendukung penelitian ini
8. drh. Sugiyono, M.Sc selaku pelaksana lab dan drh. Sitarina Widyarini, MP, Ph.D dan drh. Sugiyono, M.Sc. selaku ketua Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah mendukung penelitian ini
9. Seluruh staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi bekal pengetahuan kepada penulis
10. Orang tua penulis, Jong Bun Jaw dan Jenny Jahja A.Md.M, yang senantiasa memberikan dukungan moral dan material sejak awal penelitian sampai saat ini dan kedepannya
11. Kakak Penulis, dr. Jessica Jovia, yang memberikan dukungan moral dan saran dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan Karya Tulis Ilmiah.
12. Bella Renata, Hanun Nabila Putri, Kevin Christian Tjandra, Kevin Manuel Nugroho, dan Nailly Fairuz Salma El Milla yang telah

mendukung keberjalanan penelitian ini dan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini Bersama-sama

13. Para sahabat penulis, Matilda Katarina, Andrew Nathaniel, Maria Fransiska Gunawan, Alicia Geraldine Adinda Bramanjaya, Prudence Lucianus, Florencia Irena, Reza Adhitya dan juga Kelly Monica yang selalu memberikan dukungan moral dan emosional, serta masukan-masukan kepada penulis dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini
14. Teman-Teman BBDM 16 Atas kerjasama, dukungan, kekompakan, dan kebersamaannya.
15. Teman-teman Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro angkatan 2019 atas kerjasamanya selama ini serta pihak lain yang tidak mungkin penulis sebutkan satu-persatu.

Akhir kata penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu penulis. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 28 September 2022

Penulis,



Felix Joviandi

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Penelitian Bagi Peneliti.....	5
1.4.2 Manfaat Penelitian Bagi Ilmu Pengetahuan.....	6

1.4.3 Manfaat Penelitian Bagi Masyarakat Umum	6
1.5 Keaslian Penelitian	6
BAB II LANDASAN TEORI	9
2.1 Tulang <i>Femur</i>	9
2.1.1 Anatomi Tulang <i>Femur</i> Manusia	9
2.1.2 Anatomi Tulang <i>Femur</i> Kelinci	10
2.1.3 Histologi Tulang <i>Femur</i>	11
2.2 Bone Healing.....	15
2.2.1 Proses <i>Bone Healing</i>	16
2.3 Diamond Concept.....	18
2.3.1 Mediator Osteoinduktif	19
2.3.2 Sel Osteogenik	19
2.3.3 Matriks Osteokonduktif	19
2.3.4 Stabilitas Secara Mekanik	20
2.3.5 Vaskularisasi dan <i>Host</i>	20
2.4 Bone Graft.....	20
2.4.1 Pengaruh <i>Bone Graft</i> pada proses <i>Bone Healing</i>	21
2.4.2 Hidroksiapatit.....	22
2.5 Penilaian Histopatologi <i>Oryan</i>	24
2.6 Kerangka Teori.....	26

2.7 Kerangka Konsep	27
2.8 Hipotesis.....	27
2.8.1 Hipotesis Mayor	27
2.8.2 Hipotesis Minor.....	27
BAB III METODE PENELITIAN	29
3.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	29
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	29
3.3 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	29
3.4 Populasi dan Sampel	31
3.4.1 Populasi Target.....	31
3.4.2 Populasi Terjangkau.....	31
3.4.3 Sampel.....	31
3.4.4 Cara Sampling	32
3.4.5 Besar Sampel.....	32
3.5 Variabel Penelitian	34
3.5.1 Variabel Bebas	34
3.5.2 Variabel Terikat	34
3.6 Definisi Operasional.....	34
3.7 Cara Pengumpulan Data.....	35
3.7.1 Alat dan Bahan.....	35

3.7.2 Jenis Data	37
3.7.3 Cara Kerja	37
3.8 Alur Penelitian	43
3.9 Analisis Data	43
3.10 Etika Penelitian	44
3.11 Jadwal Penelitian.....	45
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	46
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	46
4.2 Uji Normalitas Data Shapiro-wilk	46
4.3 Uji <i>One-Way ANOVA</i> dan <i>Kruskal Wallis</i> Data Skoring <i>Oryan et.al.</i> Antar kelompok perlakuan dan Antar waktu perlakuan.....	47
4.3.1 Uji Statistik antar kelompok tindakan pada kurun waktu Minggu Ke—6, antar kelompok tindakan pada kurun waktu Minggu Ke—4, dan antar kelompok tindakan pada kurun waktu Minggu Ke—2.....	48
4.3.2 Uji statistik antar minggu pada kelompok kontrol negatif, antar minggu pada kelompok kontrol Positif, antar minggu pada kelompok perlakuan.....	49
4.3.3 Hubungan rata-rata hasil skor <i>Oryan et.al.</i> setiap kelompok perlakuan dengan waktu Pengambilan Data.....	50
4.4 Uji <i>One-Way ANOVA</i> dan <i>Kruskal Wallis</i> Data Luas Area Pembentukan Tulang Baru (<i>Immature</i>) Antar kelompok perlakuan pada kurun waktu yang sama.....	51

4.4.1 Uji statistik antar kelompok pada minggu ke—6 dan antar kelompok pada minggu ke—2	51
4.4.2 Uji statistik antar kelompok pada minggu ke—4.....	52
4.4.3 Hubungan Luas Area Pembentukan Tulang Baru Setiap Kelompok dengan Waktu Pengambilan Data.	53
BAB V PEMBAHASAN	54
5.1 Gambaran Histopatologi <i>Bone Healing</i> Berdasarkan Skoring <i>Oryan</i>	54
5.2 Luas Area Pembentukan Tulang Baru (<i>Immature</i>) Berdasarkan Aplikasi Cell-Sense	57
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	60
6.1 Kesimpulan	60
6.2 Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN.....	72

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	6
Tabel 2. Definisi Operasional.....	34
Tabel 3. Jadwal Penelitian.....	45
Tabel 4. Uji Normalitas Data <i>Shapiro-Wilk</i>	47
Tabel 5. Uji <i>One-Way ANOVA</i> dan <i>Kruskal Wallis</i> Data Skoring <i>Oryan et.al.</i> ...	47
Tabel 6. Uji <i>Post-Hoc LSD</i> dan <i>Mann Whitney</i> Kelompok Minggu Ke—6, Minggu Ke—4, dan Minggu Ke—2.....	48
Tabel 7. Uji <i>Post Hoc LSD</i> Antar Minggu Pada Kelompok Kontrol Negatif, Positif, dan Perlakuan	49
Tabel 8. Uji <i>One-Way ANOVA</i> dan <i>Kruskal Wallis</i> Data Luas Area Pembentukan Tulang Baru (<i>Immature</i>)	51
Tabel 9. Uji <i>Post Hoc Games-Howell</i> antar Kelompok pada Minggu Ke—6 dan Uji <i>Post-Hoc LSD</i> antar kelompok pada Minggu Ke—2.	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Tulang <i>Femur</i>	9
Gambar 2. Perbandingan Anatomi <i>Femur</i> Kelinci dengan Manusia.....	10
Gambar 3. Osteoblas,Osteosit, dan Osteoklas.....	12
Gambar 4. Osteoblas.	13
Gambar 5. Osteosit.	14
Gambar 6. Osteoklas.	15
Gambar 7. <i>Bone Healing</i>	18
Gambar 8. <i>Diamond Concept</i>	19
Gambar 9. Perbandingan grafik difraktogram hidroksiapatit dengan variasi waktu tahan hidrotermal 14, 16, dan 18 jam.....	24
Gambar 10. Sistem Skoring yang disesuaikan	25
Gambar 11. Kerangka Teori	26
Gambar 12. Kerangka Konsep.....	27
Gambar 13. Rancangan Penelitian.....	29
Gambar 14. Alur Penelitian.	43
Gambar 15. Diagram CONSORT (<i>Condolidated Report of Trial</i>)	46
Gambar 16. Grafik Hubungan rata-rata hasil Skor <i>Oryan</i> Tiap Kelompok Terhadap Waktu Pengambilan Data.....	50
Gambar 17. Grafik Hubungan Luas Area Pembentukan Tulang Baru (<i>Immature</i>) terhadap Waktu Pengambilan Data.....	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearence</i>	72
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	73
Lampiran 3. Data Hasil Penilaian Klinik dan Histopatologi Bone Healing berdasarkan Sistem Skoring <i>Oryan</i>	74
Lampiran 4. Gambaran Histopatologi Tulang Kelinci pada Lokasi Implanasi HA	75
Lampiran 5. Hasil Uji Statistik Data	78
Lampiran 6. Metode Pembuatan Slide Histopatologi	97
Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian	100
Lampiran 8. Biodata Mahasiswa	103

DAFTAR SINGKATAN

HA	: Hidroksiapatit
BMP	: <i>Bone morphogenetic protein</i>
FGF	: <i>Fibroblast growth factor</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived growth factor</i>
IL	: Interleukin
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kβ-Ligand</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor-beta</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
PCC	: <i>Precipitated Calcium Carbonate</i>
BHA	: <i>Bovine Hydroxyapatite</i>
XRD	: <i>X-Ray Diffraction</i>

ABSTRAK

Pendahuluan: Terapi defek tulang menggunakan material pengganti yang ditransplantasi pada defek tulang disebut *bone grafting*. Biomaterial yang sering digunakan adalah Hidroksiapatit (HA). Pembuatan HA (*bovine*) tidak mudah dan memerlukan biaya yang tinggi dan Indonesia masih bergantung impor dari Jepang dan Korea. HA dari cangkang kerang hijau berhasil diproduksi teknik mesin UNDIP dengan kemurnian lebih tinggi daripada HA *bovine* komersil.

Tujuan: Mengidentifikasi dan menganalisis pengaruh hidroksiapatit cangkang kerang hijau terhadap gambaran histopatologi *bone healing* pada defek tulang *Femur* kelinci.

Metode: Penelitian *true experimental*, dengan *post-test only control group design*. Subjek penelitian adalah 36 ekor kelinci jantan New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*) dibagi 3 kelompok yaitu, Kontrol Negatif (n=12) (tanpa implan), Kontrol Positif (n=12) (implan HA *Bovine*), dan Perlakuan (n=12) (HA Cangkang Kerang Hijau) kemudian dibagi 3 kelompok waktu (n=4) yaitu 2, 4, dan 6 minggu observasi setelah implantasi. Gambaran histopatologi berupa luas area jaringan tulang baru (*immature*) didapatkan dengan menggunakan mikroskop dan aplikasi *Cell-Sense* dan gambaran histopatologi berupa total skor menggunakan skoring *Oryan*.

Hasil: Uji statistik menunjukkan hasil signifikan pada skor *Oryan* minggu ke—6, ke—4, ke—2 dan pada tiap kelompok tindakan antar minggunya. Luas area menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan dan kontrol negatif pada minggu yang sama.

Kesimpulan: Implan hidroksiapatit cangkang kerang hijau memiliki potensi sebagai alternative implan selain hidroksiapatit *bovine*

Kata Kunci: Biomaterial, Hidroksiapatit, Cangkang Kerang Hijau, *Bovine*, *Bone grafting*.

ABSTRACT

Background: Treatment of bone defects using replacement material transplanted into bone defects is known as bone grafting. The most commonly used biomaterial is Hydroxyapatite (HA). Making HA (bovine) is not an easy process and requires high costs and Indonesia still depend on imports from Japan and Korea. HA from green mussel shells has been successfully produced by UNDIP mechanical engineering and has a higher purity than commercial Bovine HA.

Aim: To identify and analyze the effect of hydroxyapatite in green mussel shells on histopathological description of bone healing in rabbit femur bone defects.

Methods: Experimental research with true experimental design with post-test only control group design. The research subjects were 36 male New Zealand rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) divided into 3 action groups, namely, Negative Control (n=12) (without implants), Positive Control (n=12) (Bovine HA implants), and Treatment (n=12) (Green Shellfish HA) were further divided into 3 observation time groups (n=4), namely, 2 weeks, 4 weeks, and 6 weeks of treatment after implant placement. Histopathological description in the form of the area of immature bone tissue was obtained using a microscope and the Cell-Sense application, then histopathological description in the form of a total score using *Oryan* scoring system adapted to the research.

Results: The statistical test showed significant results on the 6th, 4th, 2nd week group's *Oryan* scores and in each inter-week action group. The area of new bone (Immature) also showed a significant difference between the negative control and treatment groups in the same week.

Conclusion: Green mussel shell hydroxyapatite implants have potential as an alternative to bovine hydroxyapatite implants

Keywords: Biomaterial, Hydroxyapatite, Green Mussel Shells, Bovine, Bone Grafting