



**PENGARUH HIDROKSIAPATIT CANGKANG RAJUNGAN
TERHADAP KADAR *ALKALINE PHOSPHATASE* DALAM
PROSES *BONE HEALING* TULANG *FEMUR* KELINCI**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran

NAILY FAIRUZ SALMA EL MILLA

22010119140106

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

2022

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI
PENGARUH HIDROKSIAPATIT CANGKANG RAJUNGAN TERHADAP
KADAR *ALKALINE PHOSPHATASE* DALAM PROSES *BONE HEALING*
TULANG FEMUR KELINCI

Disusun oleh:
NAILY FAIRUZ SALMA EL MILLA
22010119140106

Telah disetujui
Semarang, 13 Oktober 2022
Pembimbing 1 **Pembimbing 2**

dr. Robin Novriansyah, Sp.B,
Sp.OT(K), M.Si.Med
NIP 197511082014121001

Dr. dr. Meita Hendraningtyas,
Sp.PK(K), M.Si.Med
NIP 197905312008122022

Penguji

dr. Vega Karlowee, Sp.PA(K), M.Si.Med
NIP 198001302008122002

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 : Nailly Fairuz Salma El Milla
NIM : 22010119140106
Program studi : Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Hidroksiapatit Cangkang Rajungan terhadap
Kadar *Alkaline Phosphatase* dalam Proses *Bone Healing*
Tulang Femur Kelinci

Dengan ini menyatakan bahwa:

- (a) Karya tulis ilmiah ini adalah asli dan belum pernah dipublikasikan atau diajukan untuk mendapat gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- (b) Karya tulis ini ditulis sendiri tulisan asli 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 dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 23 Maret 2022



Nailly Fairuz Salma El Milla

NIM 22010119140106

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis menyadari sangatlah sulit untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya 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. Robin Novriansyah, Sp.B, Sp.OT(K), M.Si.Med dan Dr. dr. Meita Hendraningtyas, Sp.PK(K), M.Si.Med selaku dosen pembimbing I dan II yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk membimbing penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini

4. dr. Vega Karlowee, Sp.PA(K), M.Si.Med selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan arahan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini
5. Dr. Rifky Ismail, S.T., M.T. sebagai dosen dari Teknik Mesin UNDIP yang telah menyumbangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk mendukung penelitian ini
6. drh. Hery Wahyono selaku pimpinan Animal Center Semarang dan drh. Sitarina Widyarini, MP, Ph.D selaku ketua Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah mendukung penelitian ini
7. Seluruh staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah mendidik penulis
8. Keluarga penulis yang senantiasa memberikan dukungan dan bantuan bagi penulis selama masa studi
9. Bella Renata, Hanun Nabila Putri, Kevin Christian Tjandra, Felix Joviandi, dan Kevin Manuel Nugroho yang telah mendukung keberjalanan penelitian dan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini
10. Para sahabat yang selalu memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini
11. Teman-teman Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Angkatan 2019 atas kebersamaan dan kerjasamanya selama 3 tahun

12. Serta pihak lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat diselesaikan

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, 12 September 2022

Penulis,



Naily Fairuz Salma El Milla

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I.....	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 Ilmu Pengetahuan	5
1.4.2 Manfaat Penelitian Bagi Institusi Pendidikan	5

1.4.3	Manfaat Penelitian Bagi Penelitian Selanjutnya	5
1.5	Keaslian Penelitian.....	5
BAB II.....		7
TINJAUAN PUSTAKA		7
2.1	Tulang <i>Femur</i>	7
2.1.1	Anatomi Tulang <i>Femur</i> Manusia	7
2.1.2	Anatomi Tulang <i>Femur</i> Kelinci	8
2.1.3	Histologi Tulang <i>Femur</i>	9
2.1.3.1	Osteoblas	9
2.1.3.2	Osteosit	9
2.1.3.3	Osteoklas	10
2.1.4	<i>Bone Healing</i>	10
2.1.5	Proses <i>Bone Healing</i>	11
2.1.5.1	Respons Inflamasi Akut	11
2.1.5.2	Pembentukan Kalus Tulang	12
2.1.5.3	Angiogenesis	12
2.1.5.4	Mineralisasi dan Resorpsi Kalus Kartilago.....	12
2.1.5.5	<i>Bone Remodelling</i>	13
2.1.6	<i>Diamond Concept</i>	14
2.1.6.1	Sel-sel Osteogenik	15

2.1.6.2 Mediator Osteoinduktif	16
2.1.6.3 Matriks Ekstraseluler Osteokonduktif	16
2.1.6.4 Lingkungan Mekanik	17
2.1.6.5 Vaskularitas dan Faktor Host	17
2.2 <i>Bone Graft</i>	17
2.2.1 Peran <i>Bone Graft</i> dalam <i>Bone Healing</i>	18
2.2.1.1 Osteokonduksi.....	18
2.2.1.2 Osteoinduksi	18
2.2.1.3 Osteogenesis	19
2.2.2 Hidroksiapatit	19
2.2.2.1 Hidroksiapatit <i>Bovine</i>	19
2.2.2.2 Hidroksiapatit Cangkang Rajungan	20
2.3 <i>Alkaline Phosphatase</i>	21
2.3.1 Struktur <i>Alkaline Phosphatase</i>	21
2.3.2 Metabolisme ALP	22
2.3.3 <i>Alkaline Phosphatase</i> dalam Proses <i>Bone Healing</i>	24
2.4 Kerangka Teori	27
2.5 Kerangka Konsep.....	27
2.6 Hipotesis 27	
2.6.1 Hipotesis Mayor.....	27

2.6.2 Hipotesis Minor	28
BAB III	29
METODE PENELITIAN.....	29
3.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	29
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	29
3.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	29
3.4 Populasi dan Sampel	30
3.4.1 Populasi Target.....	30
3.4.2 Populasi Terjangkau	30
3.4.3 Sampel.....	31
3.4.3.1 Kriteria Inklusi	31
3.4.3.2 Kriteria Eksklusi	31
3.4.4 Cara Sampling	31
3.4.5 Besar Sampel.....	32
3.5 Variabel Penelitian.....	32
3.5.1 Variabel Bebas	32
3.5.2 Variabel Terikat.....	33
3.6 Definisi Operasional	33
3.7 Cara Pengumpulan Data	33
3.7.1 Alat dan Bahan	33

3.7.2	Jenis Data	35
3.7.3	Cara Kerja	35
3.7.3.1	Persiapan Hidroksiapatit	35
3.7.3.2	Prosedur Pra-operasi	36
3.7.3.3	Prosedur Operasi	36
3.7.3.4	Prosedur Pasca-operasi	38
3.7.3.5	Penilaian Klinik dan Biokimia	38
3.7.3.6	Prosedur Pengambilan Sampel Darah	38
3.7.3.7	Cara Pengambilan Data	39
3.8	Alur Penelitian	41
3.9	Analisis Data	42
3.10	Etika Penelitian	42
3.11	Jadwal Penelitian	43
BAB IV		44
HASIL PENELITIAN		44
4.1	Karakteristik Subjek Penelitian	44
4.2	Analisis Kadar Alkalin Fosfatase Antar Kelompok	46
4.2.1	Analisis Deskriptif Kadar ALP Serum Kelinci	46
4.2.2	Uji <i>One-Way ANOVA</i> Kadar ALP Serum Antar Kelompok	47
4.3	Analisis Kadar Alkalin Fosfatase Antar Waktu Pengambilan Data	48

4.3.1	Uji Normalitas	48
4.3.2	Uji <i>One-Way ANOVA</i>	49
4.4	Hubungan antara Kadar Alkalin Fosfatase Setiap Kelompok dengan Waktu Pengambilan Data	49
BAB V		51
PEMBAHASAN		51
5.1	Kadar <i>Alkaline Phosphatase</i> Serum Darah Kelinci	51
5.2	Kadar <i>Alkaline Phosphatase</i> Serum Darah Kelinci dan Fase <i>Bone Healing</i>	53
5.3	Keterbatasan Penelitian.....	55
BAB VI.....		56
SIMPULAN DAN SARAN		56
6.1	Simpulan.....	56
6.2	Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA		58
LAMPIRAN.....		64

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	6
Tabel 2. Definisi Operasional	33
Tabel 3. Jadwal Penelitian	43
Tabel 4. Uji Normalitas dan Homogenitas Kadar ALP Serum Antar Kelompok.	46
Tabel 5. Hasil Uji <i>One-Way ANOVA</i>	47
Tabel 6. Hasil Uji Normalitas Kadar ALP Serum Darah Kelinci Antar Waktu Pengambilan Data	48
Tabel 7. Uji <i>One-Way ANOVA</i> Antar Waktu Pengambilan Data	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Tulang Femur Dikutip dari Paulsen, 2013 ²⁰	7
Gambar 2. Anatomi Tulang Femur Kelinci Dikutip dari Ajayi, <i>et al</i> , 2012 ²²	8
Gambar 3. Bone Healing Dikutip dari Einhorn TA, <i>et al.</i> 2014 ²⁹	14
Gambar 4. Diamond Concept Dikutip dari Andrzejowski, 2019 ³⁰	15
Gambar 5. Struktur molekular TNAP (<i>Tissue non-specific Alkaline Phosphatase</i>) Dikutip dari Vimalraj S, 2020. ³⁵	21
Gambar 6. Mekanisme persinyalan ekspresi ALP Dikutip dari Vilmaraj, 2020 ³⁵	23
Gambar 7. Mekanisme persinyalan dalam mineralisasi tulang Dikutip dari Vimalraj, 2020 ³⁵	24
Gambar 8. Kerangka Teori.....	27
Gambar 9. Kerangka Konsep	27
Gambar 10. Rancangan Penelitian	29
Gambar 11. Alur Penelitian	41
Gambar 12. Diagram CONSORT (<i>Consolidated Report of Trial</i>)	45
Gambar 13. Grafik Garis Hubungan antara Rerata Kadar ALP Serum Darah Tiap Kelompok dengan Waktu Pengambilan Data	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	64
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian	65
Lampiran 3. Data Hasil Pengukuran Kadar ALP Serum Darah Kelinci.....	66
Lampiran 4. Hasil Analisis Data	67
Lampiran 5. Hasil Pemeriksaan Radiologi	74
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian.....	78
Lampiran 7. Biodata Mahasiswa.....	80

DAFTAR SINGKATAN

BMP	: <i>Bone morphogenetic protein</i>
HA	: Hidroksiapatit
ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
TNAP	: <i>Tissue non-specific alkaline phosphatase</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
Implan BHA	: Implan hidroksiapatit <i>bovine</i>
Implan BHA-GEN	: Implan hidroksiapatit <i>bovine</i> – gentamisin
M-CSF	: <i>Macrophage colony – stimulating factor</i>
MSC	: <i>Mesenchymal stem cells</i>
RANKL	: <i>Receptor activator of nuclear factor Kβ – ligand</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor – beta</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor – alpha</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: Fraktur atau diskontinuitas memerlukan proses fisiologis *bone healing* untuk mengembalikan fungsi normal tulang. Proses ini dapat dibantu dengan prosedur *bone grafting* implan hidroksiapatit *bovine* yang secara ekonomis sulit dijangkau. Hidroksiapatit sendiri dapat diekstrak dari bahan alami, salah satunya cangkang rajungan yang jumlahnya besar dan tinggi kalsium. Oleh karena itu, diperlukan penelitian untuk menguji apakah hidroksiapatit cangkang rajungan dapat digunakan sebagai alternatif dari HA *bovine*, salah satunya menggunakan parameter kadar *Alkaline Phosphatase* (ALP) sebagai indikator biokimia terhadap aktivitas osteoblas.

Tujuan: Menilai pengaruh hidroksiapatit *bovine*, hidroksiapatit cangkang rajungan, dan tanpa pemberian implan apapun terhadap kadar ALP serum kelinci.

Metode: Penelitian eksperimental dengan desain *post-test only control group design*. Subjek penelitian adalah 36 ekor kelinci *New Zealand* yang dibagi menjadi kelompok kontrol negatif tanpa pemberian implan, kontrol positif dengan HA *bovine*, dan kelompok perlakuan dengan implan HA cangkang rajungan. Setiap kelompok kemudian dibagi kembali menjadi 3 kelompok berdasarkan waktu pengambilan data yaitu minggu ke-2, minggu ke-4, dan minggu ke-6. Kadar ALP diukur dengan metode spektrofotometri dan diuji secara statistika menggunakan uji *One-Way ANOVA*.

Hasil: Kadar ALP pada kelinci dengan implan HA cangkang rajungan tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol negatif dan kontrol positif. Saat dilakukan uji statistika pada data kadar ALP antar waktu pengambilan data, tidak didapat perbedaan yang signifikan pada ketiga kelompok.

Simpulan: Penggunaan cangkang rajungan dapat dipertimbangkan sebagai bahan baku alternatif sintesis HA.

Kata kunci: Fraktur, Hidroksiapatit Cangkang Rajungan, *Alkaline Phosphatase*

ABSTRACT

Background: Fracture or bone discontinuity accounts for 5,8% of trauma patients yearly. The bone healing process to return bone to its functional state could be further accelerated by bone grafting with hydroxyapatite. As of now, bovine hydroxyapatite still counts as the gold standard for bone grafting. Other than bovine, hydroxyapatite could be extracted from other natural sources such as crab shells, which is abundant in quantity and contains high amount of calcium. To evaluate the effect of crab shell hydroxyapatite, the level of alkaline phosphatase in the rabbit blood serum is assessed to measure the activity of osteoblasts.

Aim: To analyze the effect of bovine hydroxyapatite, crab shell hydroxyapatite, and lack of implant on the rabbit blood serum ALP.

Methods: The experimental research was done using a post-test only control group design. The research subjects were 36 New Zealand rabbits divided into negative control group without implant, positive control with bovine hydroxyapatite, and treatment group with crab shell hydroxyapatite. Each group then divided again into 3 based on the length of experiment period: 2 weeks, 4 weeks, and 6 weeks. Rabbit blood serum ALP is then measured with spectrophotometry and tested with One-Way ANOVA.

Results: The ALP level of rabbits with crab shell hydroxyapatite implant does not show a significant difference with either the negative control group or positive control group. When statistical test was used to analyze the difference among ALP levels within different periods, no significant differences were observed in all three groups.

Conclusion: Crab shell hydroxyapatite could be considered as an alternative for hydroxyapatite synthesis material.

Keywords: Fracture, Crab Shell Hydroxyapatite, Alkaline Phosphatase