

SKRIPSI

**PENGARUH STEROID ANDROGENIK ANABOLIK
(SUSTANON 250) TERHADAP JUMLAH SEL
OSTEOBLAS PADA FEMUR TIKUS PUTIH GALUR
WISTAR**



Oleh:

Nama : Natania Zerlinda Purnadi

NRP : 1523012049

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA**

2015

SKRIPSI

PENGARUH STEROID ANDROGENIK ANABOLIK (SUSTANON 250) TERHADAP JUMLAH SEL OSTEOBLAS PADA FEMUR TIKUS PUTIH GALUR WISTAR

Diajukan kepada
Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Memperoleh
Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Nama : Natania Zerlinda Purnadi

NRP : 1523012049

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA**

2015

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Natania Zerlinda Purnadi

NRP : 1523012049

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil skripsi yang berjudul:

**PENGARUH STEROID ANDROGENIK ANABOLIK
(SUSTANON 250) TERHADAP JUMLAH SEL OSTEOLAS
PADA FEMUR TIKUS PUTIH GALUR WISTAR**

Benar-benar merupakan hasil karya sendiri. Apabila di kemudian hari ditemukan bahwa skripsi tersebut ternyata merupakan hasil plagiat dan/atau hasil manipulasi data, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan/atau pencabutan gelar akademik yang telah diperoleh, serta menyampaikan permohonan maaf pada pihak-pihak terkait.

Demikian surat pernyataan ini dibuat dengan penuh kesadaran,

Surabaya, 03 Desember 2015



Yang membuat pernyataan

Natania Zerlinda Purnadi

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya :

Nama : Natania Zerlinda Purnadi

NRP : 1523012049

Menyetujui skripsi/karya tulis ilmiah saya yang berjudul :

**PENGARUH STEROID ANDROGENIK ANABOLIK
(SUSTANON 250) TERHADAP JUMLAH SEL OSTEOBLAS
PADA FEMUR TIKUS PUTIH GALUR WISTAR**

Untuk dipublikasi/ditampilkan di internet atau media lain. (Digital Library Perpustakaan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya) untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang – Undang Hak Cipta.

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

Surabaya, 14 Januari 2016



Yang membuat pernyataan,

Natania Zerlinda Purnadi

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi yang ditulis oleh Natania Zerlinda Purnadi NRP. 1523012049 telah diuji dan disetujui oleh Tim Penguji Skripsi pada tanggal 4 Desember 2015 dan telah dinyatakan lulus oleh

Tim Penguji

1. Ketua : Nario Gunawan, dr., Sp.OT

()

2. Sekretaris : Dr. Endang Isbandiati S., dr., MS., Sp.FK

()

3. Anggota : Dra. Tania S. Hariadi. MS

()

4. Anggota : Galuh Nawang P., M.Farm., Klin., Apt

()

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya



Prof. Willy F. Maramis, dr., Sp.KJ(K)
NIK. 152.97.0302

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmatNya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka me

menuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Penulis menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Yth. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip. Sc., Ph.D. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
2. Yth. Prof. Willy F. Maramis, dr., SpKJ(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
3. Yth. Nario Gunawan, dr., Sp.OT selaku dosen pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan penulis dalam penyusunan skripsi ini.
4. Yth. Dr. Endang Isbandiati Soediono, dr., MS., Sp.FK selaku dosen pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan penulis dalam penyusunan skripsi ini.

5. Yth. Dra. Tania S. Hariadi, MS dan Galuh Nawang Prawesti M.Farm., Klin.Apt selaku penguji skripsi yang telah memberikan saran dan masukan bagi penulis sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.
6. Ytc. Kedua orang tua penulis, Edy Charlie dan Maria Magdalena Sondakh, dan kakak penulis yang tiada henti memberikan doa, kasih sayang, perhatian dan dukungan pada saat mengerjakan skripsi ini.
7. Teman-teman angkatan 2012 Program Studi Pendidikan Dokter Widya Mandala Surabaya, selaku teman seperjuangan dan teman berbagi untuk saling bertukar pemikiran dan pengalaman yang secara tidak langsung membantu penulis dalam proses pembuatan skripsi ini.
8. Pihak-pihak yang telah membantu penulis selama proses penelitian berlangsung sampai proses penyusunan skripsi selesai.

Akhir kata penulis berharap Tuhan yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Surabaya, 26 November 2015

Natania Zerlinda Purnadi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
SURAT PERNYATAAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
RINGKASAN.....	xvi
ABSTRAK.....	xix
ABSTRACT.....	xx
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tulang.....	6
2.1.1 Sel Tulang.....	6
2.1.1.1 Osteoblas.....	6

2.1.1.2 Osteosit.....	7
2.1.1.3 Osteoklas.....	8
2.1.2 Matriks Tulang.....	9
2.1.3 Osteogenesis.....	10
2.1.4 Pertumbuhan, Remodeling, dan Perbaikan Tulang.....	10
2.2 Androgen.....	12
2.2.1 Testosteron.....	12
2.2.2 Sekresi Testosteron Oleh Sel-Sel Interstisial Leydig Di Dalam Testis.....	12
2.2.3 Metabolisme Testosteron.....	14
2.3 Efek Fisiologis dan Farmakologis Testosteron.....	15
2.3.1 Efek yang Terjadi Melalui Reseptor Androgen.....	15
2.3.2 Efek Androgen Pada Beberapa Tahap Kehidupan.....	15
2.3.2.1 <i>In Utero</i>	15
2.3.2.2 Pubertas.....	16
2.3.2.3 Masa Dewasa.....	17
2.3.2.4 Lanjut Usia.....	17
2.4 Steroid Androgenik Anabolik.....	18
2.4.1 Metabolisme.....	18
2.4.2 Mekanisme Kerja.....	19
2.5 Pengaruh Androgen Terhadap Tulang.....	20
2.6 Penggunaan Steroid Androgenik Anabolik Secara Klinis.....	22
2.7 Penggunaan Steroid Androgenik Anabolik Secara Salah.....	23
2.8 Kerangka Konsep.....	25

2.9 Hipotesis.....	26
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	27
3.1 Etika Penelitian.....	27
3.2 Desain Penelitian.....	28
3.3 Identifikasi Variabel Penelitian.....	28
3.4 Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	29
3.5 Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel.....	31
3.5.1 Populasi Penelitian.....	31
3.5.2 Sampel Penelitian.....	31
3.5.3 Teknik Pengambilan Sampel.....	31
3.5.4 Kriteria Inklusi.....	32
3.6 Kerangka Kerja Penelitian.....	33
3.7 Prosedur Pengumpulan Data.....	34
3. 7.1 Mikroteknik.....	35
3.8 Validitas dan Reliabilitas Alat Ukur.....	38
3.9 Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	38
BAB 4 PELAKSANAAN DAN HASIL PENELITIAN.....	39
4.1 Karakteristik Hewan Coba.....	39
4.2 Pelaksanaan Penelitian.....	39
4.3 Hasil Penelitian dan Analisis.....	40
4.3.1 Uji Normalitas (<i>Kolmogorov-Smirnov</i>).....	40
4.3.2 Uji Homogenitas (<i>Levene Test</i>).....	41
4.3.3 Uji Beda (<i>One Way ANOVA</i>)	42
4.4 Gambaran Histologi Osteoblas.....	43

BAB 5 PEMBAHASAN.....	46
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
6.1 Kesimpulan.....	49
6.2 Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....	51
LAMPIRAN.....	58

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	29
Tabel 4.1 Uji Normalitas Jumlah Osteoblas.....	41
Tabel 4.2 Uji Homogenitas Jumlah Osteoblas.....	42
Tabel 4.3 Uji Beda Jumlah Osteoblas.....	42
Tabel 4.4 Nilai rata-rata Jumlah Osteoblas pada tiap kelompok.....	43

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Osteoblas, osteosit, dan osteoklas.....	7
Gambar 4.1 Perbedaan gambaran histologi osteoblas.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 : Analisis Data.....	58
Lampiran 2 : Komite Etik.....	61
Lampiran 3: Surat Ijin Penelitian.....	62
Lampiran 4 : Tabel Pengeluaran.....	63
Lampiran 5 : Foto-foto Penelitian.....	64
Lampiran 6 :Kartu Bimbingan Skripsi.....	67

DAFTAR SINGKATAN

BSAP	: <i>Bone Specific Alkaline Phosphatase</i>
CYP19	: <i>Cytochrome P450 gene</i>
DHT	: <i>Dihidrotestosteron</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPD	: <i>Deoksipiridinolin</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
FSH	: <i>Follicle-Stimulating Hormone</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
IGF-1	: <i>Insulin-Like Growth Factor-1</i>
GnRH	: <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
hCG	: <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
M-CSF	: <i>Macrophage-Colony-Stimulating Factor</i>
m-RNA	: <i>messenger- Ribonucleic Acid</i>
NTX	: <i>Cross-Linked N-Telopeptide</i>
P1CP	: <i>Carboxy-Terminal Propeptide Of Type 1 Procollagen</i>
P1NP	: <i>Procollagen Type 1 Amino-Terminal Propeptide</i>
PTH	: <i>Parathyroid Hormone</i>
RANKL	: <i>Receptor Activator Of Nuclear Factor-Kb Ligand</i>
RER	: <i>Rough Endoplasmic Reticulum</i>

ROS : *Reactive Oxygen Species*

RUNX2 : *Runt-Related Transcription Factor 2*

SHBG : *Sex Hormone-Binding Globulin*

WADA : *World Anti-Doping Agency*

RINGKASAN

PENGARUH STEROID ANDROGENIK ANABOLIK (SUSTANON 250) TERHADAP JUMLAH SEL OSTEOLAS PADA FEMUR TIKUS PUTIH GALUR WISTAR

Nama : Natania Z. Purnadi

NRP : 1523012049

Efek ergogenik dalam penggunaan obat lazim disebut doping sering dikonsumsi di bidang olahraga antara lain atlet binaragawan menggunakan dosis tinggi untuk meningkatkan massa otot agar dapat tampil prima. Steroid androgenik anabolik adalah turunan sintetis dari hormon testosteron pria, diproduksi untuk memaksimalkan efek anabolik dan meminimalkan efek androgenik. Testosteron adalah salah satu hormon kelamin pria yang disekresi oleh testis, berfungsi terhadap perkembangan karakteristik tubuh pria baik primer maupun sekunder, antara lain untuk pembentukan dan perkembangan organ genitalia pria.

Salah satu steroid androgenik anabolik yang beredar di pasaran ialah Sustanon, terdiri dari 4 senyawa ester testosteron yang berbeda dan menyediakan pelepasan testosteron dalam serum darah yang terus menerus untuk jangka waktu lama. Secara klinis, steroid androgenik anabolik digunakan untuk terapi sulih androgen pada pria dengan hipogonadisme atau untuk merangsang pertumbuhan pada anak laki-laki yang mengalami keterlambatan pubertas.

Androgen menghambat resorpsi tulang, melalui reseptor androgen secara langsung dapat menghambat kemampuan resorptif sel osteoklas pada janin manusia, tikus, dan burung. Reseptor androgen juga bekerja melalui Runx2, faktor

transkripsi osteoblas yang memicu osteoklastogenesis. Tingkat penurunan estrogen atau androgen dapat menurunkan mekanisme pertahanan terhadap stres oksidatif dalam tulang. Penurunan mekanisme pertahanan menyebabkan peningkatan resorpsi tulang terkait dengan kehilangan dari kedua hormon ini. Penurunan estrogen atau androgen menyebabkan peningkatan resorpsi tulang.

Pada penelitian ini menggunakan *post test only group control design*. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih galur Wistar jenis kelamin jantan berusia 6 bulan sebanyak 24 ekor yang diberikan steroid androgenik anabolik (Sustanon 250). Sampel diambil secara acak dan dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok kontrol hanya diberi pelarut minyak jagung 1,25 ml/minggu, kelompok 2 diberikan Sustanon 250 dengan dosis 3 mg/kgbb, kelompok 3 5 mg/kgbb, dan kelompok 4 10 mg/kgbb, dilarutkan dalam minyak jagung hingga volume mencapai 1,25 ml per minggu selama 4 minggu. Setelah 4 minggu, hewan coba dikurbankan, lalu tulang bagian femur diambil untuk kebutuhan pembuatan preparat histologi.

Hasil penelitian menunjukkan rata-rata jumlah osteoblas pada kelompok 2 yang diberikan Sustanon 250 dosis 3 mg/kgbb, kelompok 3 yang diberikan Sustanon 250 dosis 5 mg/kgbb, dan kelompok 4 yang diberikan Sustanon 250 dosis 10 mg/kgbb dilarutkan dalam minyak jagung adalah 16,67, 31,33, dan 49,67, lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberikan pelarut minyak jagung tanpa Sustanon 250 yaitu 7,17. Hasil tersebut menunjukkan bahwa penambahan Sustanon 250 memiliki pengaruh terhadap jumlah osteoblas. Larutan Sustanon yang diberikan melalui injeksi intramuskular berperan untuk

mengaktifkan reseptor androgen yang terdapat di dalam osteoblas juga dapat merangsang proliferasi osteoblas.

Aktivasi non-spesifik dari domain pengikatan ligan reseptor androgen oleh senyawa androgenik dan ergogenik dapat menginduksi efek anti-apoptosis pada osteoblas. Pada orang dengan hipogonadisme, diberikan testosteron dalam bentuk gel untuk substitusi selama 90 hari. Dari penelitian tersebut, dilaporkan bahwa terjadi peningkatan konsentrasi osteokalsin dan P1NP. Osteokalsin dan P1NP merupakan salah satu indikator yang dapat digunakan untuk mengukur kadar osteoblas melalui darah dan urin.

ABSTRAK

Pengaruh Steroid Androgenik Anabolik (Sustanon 250) Terhadap Jumlah Sel Osteoblas Pada Femur Tikus Putih Galur Wistar

Nama : Natania Z. Purnadi

NRP : 1523012049

Penggunaan steroid androgenik anabolik (Sustanon 250) merupakan salah satu obat yang paling sering digunakan dalam bidang olahraga di seluruh dunia, sedangkan dalam bidang klinis digunakan sebagai terapi sulih androgen pada pria dengan hipogonadisme. Pemberian androgen dapat mengaktifkan reseptor androgen dalam tulang, mempengaruhi proses pembentukan dan resorpsi tulang melalui sel osteoblas dan osteoklas.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian Sustanon 250 terhadap jumlah osteoblas femur dari penggunaan jangka pendek.

Dua puluh empat ekor tikus Wistar usia rata-rata 6 bulan dibagi menjadi 4 kelompok secara acak untuk diberikan Sustanon 250 dosis 3 mg/kgbb, 5 mg/kgbb, 10 mg/kgbb, dan kelompok kontrol yang hanya diberikan minyak jagung sebagai pelarut 1,25 ml. Pemberian ini dilakukan seminggu sekali selama 4 minggu menggunakan *post test only group control design*.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan rata-rata jumlah osteoblas pada kelompok kontrol, kelompok tikus yang diberikan Sustanon 250 dosis 3 mg/kgbb, 5 mg/kgbb, dan 10 mg/kgbb adalah 7,17, 16,67, 31,33, dan 49,67. Peningkatan jumlah osteoblas secara signifikan terjadi pada pemberian kelompok perlakuan Sustanon 3, 5, dan 10 mg/kgbb.

Key words : Sustanon 250, androgen, jumlah osteoblas.

ABSTRACT

Anabolic Androgenic Steroids (Sustanon 250) Influence On The Number Of Osteoblasts In The Femur Wistar Strain Rats

Name : Natania Z. Purnadi
NRP : 1523012049

The use of anabolic androgenic steroids (Sustanon 250) is one of the drugs most commonly used in the field of sport throughout the world, whereas in clinical use as androgen replacement therapy in men with hypogonadism. Administration of androgens can activate androgen receptors in bone, affecting the process of formation and resorption of bone through osteoblasts and osteoclasts.

This study was conducted to determine the effect of Sustanon 250 against the femur osteoblast number of short-term use.

Twenty-four Wistar rats average age of 6 months were divided into 4 groups using random sampling were injected with Sustanon 250 3 mg/kg.b.wt, 5 mg/kg.b.wt, and 10 mg/kg.b.wt and a control group were injected with corn oil as a solvent 1,25ml. Sustanon 250 administration once a week for 4 weeks using a post-test only control group design.

Based on the results, the average number of osteoblasts in the control group, groups of rats were injected 3 mg/kg.b.wt, 5 mg/kg.b.wt and 10 mg/kg.b.wt are 7,17, 16,67, 31,33, and 49,67. Significant increase in the number of osteoblasts occur in the treatment group Sustanon 3, 5, and 10 mg/kg.b.wt.

Key words : Sustanon 250, androgens, the number of osteoblasts