DISERTASI

PENGGUNAAN IMPLAN POLI LAKTAT-NATRIUM MONOFLUOROFOSFAT DENGAN KAJIAN AVAILABILITAS FLUOR SEDIAAN, BIOKOMPATIBILITAS DAN BIOAVAILABILITAS FLUOR DALAM DARAH DAN GIGI PADA TIKUS PUTIH

(Penelitian Eksperimental Laboratoris)

96
K 96 /04
wid
p

SURABAYA

WIDJIJONO

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2001

PENGGUNAAN IMPLAN POLI LAKTAT-NATRIUM MONOFLUOROFOSFAT DENGAN KAJIAN AVAILABILITAS FLUOR SEDIAAN, BIOKOMPATIBILITAS DAN BIOAVAILABILITAS FLUOR DALAM DARAH DAN GIGI PADA TIKUS PUTIH

(Penelitian Eksperimental Laboratoris)

Dis
K. 05/04
Wid
P

DISERTASI

Untuk memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran
pada Pascasarjana Universitas Airlangga
dan dipertahankan dihadapan Panitia Ujian Doktor Terbuka

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Oleh:

WIDJIJONO
NIV. 0902112341

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2004

Lembar Pengesahan

DISERTASI INI TELAH DISETUJUI
TIM PROMOTOR DISERTASI

Promotor

Prof. Dr. Sawaldi Martodihardjo MSc. Apt

Ko-promotor I

Prof. Dr. Hj. Nunuk Nyimah Rachdy

Ko-promotor II

Prof. Dr. H. Fasich, Apt

TIM PROMOTOR DISERTASI

Promotor

Prof. Dr Suwaldi Martodihardjo MSc .Apt.

Ko-promotor I

Prof. Dr I Gusti Ngurah Rai. drg

Ko-promotor II
Prof Dr H Fasich. Apt

Telah diuji pada Tahap I
Tanggal 28 Februari 2001

Panitia Penguji Disertasi

Ketua Prof. Dr. A. Aziz Hubeiz, Apt
Anggota
1. Prof. Dr. Suwadi Martodihardjo,MSc , Apt
2. Prof. Dr. I Gusti Ngurah Rai, drg
3. Prof. Dr. H. Fasich, Apt.
4. Dr. Soetopo, drg., MSc
5. Dr. A. Amran Subiyanto, dr , MS
6. Bambang Irawan, drg., PhD
7. Dr. Boedihardjo, drg., MSc
8. Dr. H. Ruslan Effendy, drg., MS

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Rektor Universitas Airlangga
Nomor 2538/J03/PP/2001
Tanggal: 11 Maret 2001

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur dipersembahkan kepada Alloh swt yang telah memberikan hidayat, barokah dan rahmat kepada hambaNya, sehingga penulisan disertasi untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga dapat terselesaikan.

Terima kasih saya ucapkan kepada Prof. R. H. Hartono,drg., FADI (alm.) yang sampai akhir hayatnya telah memberikan bimbingan kepada saya dengan penuh kebapakan dan kearifan.

Kepada Prof. Dr. Suwaldi Martodihardjo, MSc., Apt., terima kasih yang tidak terkira atas kesediaannya untuk melanjutkan pembimbingan dan bertindak sebagai promotor yang dengan penuh kesabaran, kecermatan dan ketelitian selama pembimbingan sehingga disertasi ini dapat tersusun dan terselesaikan.

Terima kasih saya ucapkan kepada Prof. Dr. I Gusti Ngurah Rai, drg., sebagai ko-promotor I yang telah memberikan bimbingan dan arahan-arahan dalam disertasi ini terutama yang berkaitan dengan masalah fluorida dan selalu membesarkan serta memacu semangat saya untuk menyelesaikan disertasi ini.

Kepada Prof. Dr. H. Fasich, Apt., yang bertindak sebagai ko-promotor II saya ucapkan banyak terima kasih atas pembimbingan secara cermat, akurat dan sabar serta curahan pemikiran dan konsep-konsep dasar guna penyempurnaan penulisan sehingga disertasi ini dapat terselesaikan.

Terima kasih saya ucapkan kepada Pemerintah Republik Indonesia melalui Tim Manajemen Program Doktor, Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Departemen

Pendidikan Nasional Republik Indonesia dan telah memberikan dana untuk pendidikan Program Doktor

Kepada Rektor Universitas Airlangga dan mantan Prof. Ir. Soedarto,dr., DTM&H., PhD. Prof. Bambang Rahmo, dr., serta Prof. Ir. R. Soedarso Djojonegoro, dr., saya ucapkan terima kasih sebesar-besarnya atas ijin yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Terima kasih saya ucapkan kepada Direktur Pascasarjana Universitas Airlangga dan mantan Prof. Dr. H. Muhammad Amin, dr., dan Prof. Dr. H. Soedijono Dirdjowidjojo, dr., yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti pendidikan Program Pascasarjana Universitas Airlangga. Kepada Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran dan seluruh Staf pengajar Program Pascasarjana Universitas Airlangga yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu saya ucapkan banyak terima kasih atas tambahan ilmu pengetahuan yang telah beliau berikan, kepada guru-guru saya di: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada, Sekolah Menengah Atas Negeri III Yogyakarta; Sekolah Menengah Pertama Negeri VIII Yogyakarta, Sekolah Dasar Negeri Pandowohardjo II Sleman yang telah membekali dasar-dasar keilmuan sehingga saya dapat mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Program Doktor.

Terima kasih kepada Rektor Universitas Gadjah Mada dan mantan Prof. Dr. Sardjadi Amat, M.A., dan Prof. Dr. Soekanto Reksoadiprodjo, MCom., yang telah memberikan kesempatan dan ijin untuk melanjutkan pendidikan Program Pascasarjana di Universitas Airlangga.

Ucapan terima kasih yang tidak terkira khususnya kepada beliau-beliau: Prof. Dr. A. Aziz Hurbetz, Apt., Prof. Dr. M. Zainuddin, Apt., Dr. Soetopo, MSc.:

Kepada Ketua LPM-UGM. Dr. Ir. Khrisna Agung Santosa, MSc ; Prof. Dr. Samik Wahab, dr., SpAK (mantan) yang telah mendorong dan memberikan fasilitas komputer selama menjalani pendidikan program doktor dan khususnya kepada bekau Prof. Soedjito Sosrodihardjo, MA (mantan) yang selalu memantau perkembangan dimanapun bertemu dengan bekau dengan sapaan *"Pangestengan sampun dumugi pundi sak punika?"*.

Ucapan terima kasih kepada pak Basuni, pak Khumaidi, pak Djoko dan mBak Sis dkk. (PPs UNAIR), Ir. Heru Sasongko MP, mas Dono dan mas Harman (LPM-UGM) atas bantuan dan perhatiannya selama menyelesaikan penulisan ini

Kepada kedua orangtua saya bapak Martosudjijo dan ibu (alm.) diucapkan banyak terima kasih atas bimbingan dan *panggulo wenthahnya* sejak anak-anak sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan doktor ini. Ucapan terima kasih kepada adik saya Subardono yang telah ikut mencari dan mengirimkan bahan MFP dari Australia. Kepada ibu Siti Maemunah Ishak (mertua) diucapkan banyak terima kasih atas dorongan untuk segera menyelesaikan pendidikan ini

Terima kasih kepada Sri Dinawati (istri) yang selalu mendampingi, mendorong dan memberi semangat serta anak-anak Erwin Musthofa Jadied (Didit), Erwin Fatchur Rahman (Tatang), Ahmad Rifai Kautsar (Afik) dan Ahmad Hajan Nurqadry (Anung) yang telah lama kurang mendapat perhatian penuh selama menyelesaikan program pendidikan ini

Ucapan terima kasih dan permohonan maaf kepada rekan-rekan yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu atas dorongan adan bantuan yang diberikan kepada saya melengkap terselesaikannya program pendidikan dokter ini

RINGKASAN

Sebagai antisipasi pemenuhan kebutuhan khemoterapi fluor dalam preventsi karies gigi untuk masyarakat modern kelak dikemudian hari, perlu dikembangkan medikamen sistem lepasan terkendali. Penggunaan produk sistem lepasan obat terkendali pada umumnya menggunakan poli *dl*-asam laktat. Penggunaan polilaktat berdasarkan pada sifat-sifat yang dimiliki antara lain, sifat mekanis, elastisitas, kompatibilitas polimer-obat, biokompatibilitas, permeabilitas obat dan kecepatan biodegradasi yang semuanya memenuhi untuk digunakan sebagai sistem hantaran obat.

Senyawa fluorida telah lama digunakan dalam prevensi karies gigi. Dalam upaya peningkatan kesehatan gigi, senyawa fluorida telah diaplikasikan secara ekstensif serta telah diatur kemanjurannya. Penggunaan senyawa fluorida dapat dilakukan secara sistemik atau dengan cara aplikasi topikal. Natrium monofluorofosfat (MFP) merupakan salah satu dari senyawa fluorida yang secara luas digunakan di kedokteran gigi disamping natrium fluorida (NaF). MFP akan terhidrolisis oleh fosfatase menjadi ion monofluoro-fosfat atau ion fluor. Monofluorofosfat di dalam tubuh merupakan senyawa *intermediate* yang dihasilkan dalam proses metabolisme sel.

Dalam 5 tahun terakhir polilaktat telah dikembangkan di bidang kedokteran antara lain dalam kontrasepsi susuk KB, pengobatan asma, anti kanker dan orthopedik. Di bidang kedokteran gigi polilaktat telah dikembangkan sebagai *wound pack* pada pengobatan penyakit periodontal. Dasar pemikiran pada penelitian penggunaan bahan polilaktat sebagai pembawa fluor adalah sifat akumi biodegradasi yang dimiliki natrium monofluorofosfat dan polilaktat.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui jumlah, laju lepasan fluor dan biokompatibilitas serta bioavailabilitas fluor dari sediaan polilaktat-natrium monofluoro-fosfat (PLA-MFP) dalam rangka penggunaannya sebagai implan fluor atau susuk fluor untuk prevensi karies gigi.

Penelitian yang dilakukan termasuk eksperimental sesungguhnya (*true experimental*) dengan dipenuhinya prinsip-prinsip replikasi, randomisasi dan perlakuan serta kontrol. Penelitian dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo* meliputi: disolusi, biokompatibilitas dan bioavailabilitas fluor. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat disolusi model dayung. Uji biokompatibilitas dilakukan dengan pemeriksaan aktivitas hemolitik akuta dan kultur sel meliputi viabilitas dan aktivitas fagositosis sel makrofag. Uji bioavailabilitas dilakukan dengan cara implantasi PLA-MFP pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan PLA-MFP dengan muatan MFP sebesar 15% sampai 30% (b:b): P15, P2, P25 dan P30 yang diuji dengan menggunakan alat disolusi tipe dayung dalam larutan CMF-PBS 0,1 M pH 7,4 (*in vitro*) menghasilkan pola disolusi fluor yang mengikuti regresi linear. Jumlah fluor yang terdisolusi adalah antara 35,42 *ppb* sampai 171,44 *ppb*. Sediaan PLA-MFP dengan muatan 20% MFP dengan variasi muatan antara 26,40 mg, 58,92 mg dan 264,9 mg (P1, P2, P3) mempunyai kompatibilitas terhadap jaringan dan aman digunakan sebagai bahan implan pada hewan coba tikus putih. Sediaan implan (P1, P2, P3) yang diberikan secara subkutan pada punggung tikus menunjukkan pengaruh bermakna terhadap perbedaan rata-rata bioavailabilitas fluor dalam plasma induk tikus dan perbedaan rata-rata bioavailabilitas fluor gingiva anak tikus antar kelompok. Perlakuan dengan implan P3

pada mduk tikus menyebabkan terjadi perubahan histologis berupa tersisanya matriks protein email-dentin. Pemberian implan dengan dosis optimal P2 maupun suboptimal P1 menunjukkan perbedaan bermakna jumlah amelogenin yang tersisa dan lebih kecil dibandingkan dengan kontrol, sedangkan pemberian fluor diatas dosis optimal P3 menunjukkan jumlah amelogenin lebih besar dibanding dengan kelompok kontrol K. Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP, terdapat kecenderungan sisa amelogenin makin banyak sehingga kemungkinan porusitas gigi semakin besar.

Kesimpulan yang dapat ditarik dari penelitian ini adalah: (1) Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP, makin meningkat jumlah fluor yang availabel dalam pelarut fasfis. Disolusi pada 30 menit pertama dengan pola disolusi cepat dan mengikuti persamaan regresi linear; sedangkan disolusi pada 12 jam pertama dengan pola disolusi lambat dan mengikuti persamaan regresi linear. (2) Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP muatan sampai dengan 254,9 mg MFP mempunyai kompatibilitas yang baik terhadap jaringan pada tikus putih (*in vitro* dan *in vivo*). (3) Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP ditunjukkan bahwa (a) Bioavailabilitas fluor dalam darah makin tinggi tetapi masih dalam kriteria normal; (b) Bioavailabilitas fluor dalam gigi, makin menurun. (c) Implan P2 merupakan bahan implan yang berpengaruh pada deposisi fluor dalam gigi relatif paling tinggi dan aman untuk digunakan sebagai implan subkutan fluor (susuk fluor); (4) Makin besar jumlah fluor dalam darah, makin besar jumlah sisa amelogenin dalam email-dentin.

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk langkah lebih lanjut pada pengembangan wahana prevensi karies gigi menggunakan polimer biodegradabel sebagai implant fluor (susuk fluor) kedokteran gigi.

ABSTRACT

The present research aims to find out the availability, biocompatibility and bioavailability of fluoride in the use of poly dl-lactic acid - sodium monofluorophosphate implants. The experiments were carried out by true experimental which followed the three principles such as replication, randomized and treatment or comparative control. The research included test for the dissolution, the biocompatibility and the bioavailability of fluoride. The rotating paddle dissolution apparatus type 2 was used in the dissolution test. In vitro experiments of the acute hemolytic and cell culture of viability and phagocytosis activity of macrophage cell are carried out for biocompatibility test. More over the in vivo experiment the subcutaneous dorsal implant carried out for bioavailability test in the rats (*Rattus norvegicus*).

The results showed that fluoride release pattern from PLA-MFP implants containing sodium monofluorophosphate as much as 15 to 30 percent followed a linear regression equations and the amount of fluoride release were between 35.42 ppb and 171.44 ppb. The poly dl-lactic acid containing sodium monofluorophosphate between 26.49 mg and 264.9 mg were compatible with tissue and safe for an implant of fluoride delivery systems in the rat. The PLA-MFP implants containing MFP which were implanted subcutaneous in dorsal of the mother-rats gave a significant different of the plasma fluoride and the teeth of young-rats fluoride concentrations.

Based on the results of this study, it may be used to develop the preventive dentistry using biodegradable poly dl-lactic acid substances as vehicle in the fluoride delivery systems and then may be implanted subcutaneously in animal and human.

Key words poly dl-lactic acids, sodium monofluorophosphate, poly dl-lactic acids-sodium monofluorophosphate implant, controlled release delivery systems

DAFTAR ISI

Persyaratan Gelar		iii
Pengesahan		iv
Tim Promotor Disertasi		v
Panitia Penguji Disertasi		vi
Ucapan Terima Kasih		vii
Ringkasan		xi
Abstract		xiii
DAFTAR ISI		xvi
DAFTAR TABEL		xix
DAFTAR GAMBAR		xxi
DAFTAR LAMPIRAN		xxiii
DAFTAR SINGKATAN		xxiv
BAB 1	PENDAHULUAN	1
1.1	Latar Belakang	1
1.2	Rumusan Masalah	9
1.3	Tujuan Penelitian	10
1.3.1	Tujuan Umum	10
1.3.2	Tujuan Khusus	11
1.4	Manfaat Hasil Penelitian	12
1.4.1	Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan	12
1.4.2	Manfaat Bagi Pembangunan	13
BAB 2	TINJAUAN PUSTAKA	14
2.1	Pencegahan Karies Gigi	14
2.1.1	Dasar-dasar Pencegahan Karies Gigi	15
2.1.2	Penggunaan Senyawa Fluorida dalam Pencegahan Karies Gigi	16
2.1.3	Dosis Pemberian Fluor	19
2.1.4	Masa Pemberian Fluor	22
2.1.5	Perencanaan Target Pencapaian Kesehaan Gigi	24
2.2	Senyawa Fluorida	26
2.2.1	Aksi Fluor dalam Proteksi Gigi	26
2.2.2	Metabolisme Fluorida	26
2.2.3	Natrium monofluorofosfat	30
2.3	Sistem Obat Lepasan Terkendali	33
2.3.1	Keuntungan dan Kerugian	34
2.3.2	Klasifikasi	35
2.4	Poli *dl*-asam laktat	41
2.4.1	Asam Laktat	41
2.4.2	Pemanfaatan asam laktat	43

	2.5	Upaya Pengembangan Wahana Pencegahan Kedokteran Gigi	46
	2.6	Bioavailabilitas	48
	2.6.1	Pengertian Bioavailabilitas	48
	2.6.2	Penetapan Kadar Obat	50
	2.7	Biokompatibilitas	51
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		57
	3.1	Kerangka Konseptual Penelitian	57
	3.2	Hipotesis	66
BAB 4	METODE PENELITIAN		67
	4.1	Rancangan Penelitian	67
	4.2	Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	67
	4.2.1	Populasi	67
	4.2.2	Sampel	68
	4.2.3	Besar Sampel	68
	4.2.4	Teknik Pengambilan Simpel	70
	4.3	Variabel Penelitian	70
	4.3.1	Klasifikasi Variabel	70
	4.3.2	Definisi Operasional Variabel	71
	4.4	Bahan Penelitian	72
	4.5	Instrumen Penelitian	74
	4.6	Prosedur Pengambilan Data	75
	4.6	Penentuan Dosis Fluor untuk Implan	75
	4.6.2	Pembuatan Sediaan Implan P15, P20, P25 dan P30	76
	4.6.3	Pembuatan Larutan TISAB II	78
	4.6.4	Pembuatan Larutan Dapar Tris(hidroksimetil)aminometan (Tris) 0,1 M pH 7,4	78
	4.6.5	Penentuan Kesahihan Alat Ukur Fluor	79
	4.7	Cara Analisis Data	79
	4.8	Kerangka Penelitian	79
	4.9	Uji Availabilitas Fluor dari sediaan	80
	4.9.1	Uji Disolusi Fluor	80
	4.9.2	Uji Viabilitas Sel Makrofag	84
	4.9.3	Uji Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag	85
	4.9.4	Uji Respon Jaringan Sekitar Lokasi Implan	86
	4.10	Uji Bioavailabilitas Fluor	88
	4.10.1	Uji Bioavailabilitas Fluor dalam Plasma	88
	4.10.2	Uji Bioavailabilitas Fluor dalam Urin	90
BAB 5	HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL		92
	5.1	Availabilitas Fluor dari sediaan	92
	5.2	Biokompatibilitas	98
	5.2.1	Hemolisis Akuta	99
	5.2.2	Kultur Jaringan	100
	5.2.3	Respon Jaringan Sekitar Lokasi Implan	103

5.3 Bioavailabilitas Fluor 111
5.3.1 Bioavailabilitas Fluor dalam Plasma 111
5.3.2 Bioavailabilitas Fluor dalam Gigi 111

BAB 6 PEMBAHASAN 126
6.1 Availabilitas Fluor Sediaan 127
6.2 Biokompatibilitas 130
6.3 Bioavailabilitas Fluor 135

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN 150
7.1 Kesimpulan 150
7.2 Saran 151

DAFTAR PUSTAKA 152
LAMPIRAN 158

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Rata-rata kadar fluor terdisolusi dari sediaan implan PLA-MFP antara 15% - 30% kedalam larutan dapar fosfat 0,1M pH 7,4	93
Tabel 5.2	Persamaan regresi fluor terdisolusi dari jaringan implan P15, P20, P25, P30 kedalam larutan dapar fosfat 0,1M pH 7,4 pada suhu 37°C (pada jangka waktu 5 menit sampai 30 menit)	96
Tabel 5.3	Persamaan regresi fluor terdisolusi dari jaringan implan P15, P20, P25, P30 kedalam larutan dapar fosfat 0,1M pH 7,4 pada suhu 37°C (pada jangka waktu 1 jam sampai 12 jam)	96
Tabel 5.4	Persentase hemolisis pada inkubasi implan P1, P2, P3 dalam larutan darah oksalat pada suhu 37°C	100
Tabel 5.5	Rata-rata sel makrofag yang viabel pada inkubasi 37°C dengan 5% CO_2 selama 24 jam dan 48 jam dalam media dengan penambahan implan P1,P2, P3	101
Tabel 5.6	Tabel kerja Anava satu arah pada pengaruh inkubasi implan P1, P2, P3 selama 24 jam terhadap viabilitas sel makrofag tikus	102
Tabel 5.7	Tabel kerja Anava satu arah pada pengaruh inkubasi implan P1, P2, P3 selama 48 jam terhadap viabilitas sel makrofag tikus	102
Tabel 5.8	Rata-rata jumlah sel makrofag dengan aktivitas fagositosis pada inkubasi selama 24 jam dan 48 jam dalam media dengan implan P1,P2 P3	103
Tabel 5.9	Tabel kerja Anava satu arah pada pengaruh inkubasi implan P1, P2, P3 selama 24 jam terhadap aktivitas fagositosis sel makrofag tikus	103
Tabel 5.10	Tabel kerja Anava satu arah pada pengaruh inkubasi implan P1, P2, P3 selama 48 jam terhadap aktivitas fagositosis sel makrofag tikus	103
Tabel 5.11	Pengamatan pemeriksaan histologis jaringan sekitar implan P1, P2, P3	104
Tabel 5.12	Rata-rata (...)31 intensitas warna merah (...)ae amelogenin dengan pengecatan PAS karena pengaruh perlakuan implan P1, P2, P3	106
Tabel 5.13	Rata-rata *total color* (...)ab amelogenin dengan pengecatan PAS karena implan P1, P2, P3	110

Tabel 5.14	Rata-rata kadar fluor plasma darah tikus putih dengan implan P1, P2, P3 dan K selama 8 minggu (± SB)	113
Tabel 5.15	Rata-rata kadar fluor plasma per kelompok perlakuan dengan implan P1, P2, P3, K pengamatan dari waktu 0 sampai 56 hari (ppb)	115
Tabel 5.16	Area bawah kurva (*Area under curve*, AUC) fluor plasma tikus dengan implan P1, P2, P3	115
Tabel 5.17	Rata-rata total area bawah kurva kadar fluor plasma pada tikus dengan implan P1, P2, P3, K pengamatan dari hari ke 0 sampai 56	116
Tabel 5.18	Tabel kerja Anava satu arah dari total area bawah kurva kadar fluor plasma pada tikus dengan implan P1, P2, P3	116
Tabel 5.19	Rata-rata jumlah fluor terdisolusi kedalam darah tikus putih dengan implan P1, P2, P3, pada hari ke 1 sampai 56 (± SB)	117
Tabel 5.20	Persamaan regresi disolusi fluor pada hari ke 1 sampai 6	118
Tabel 5.21	Persamaan regresi disolusi fluor pada hari ke 7 sampai 56	118
Tabel 5.22	Area bawah kurva (*Area under curve*, AUC) fluor yang terdisolusi ke dalam plasma tikus dengan implantasi P1, P2, P3	120
Tabel 5.23	Rata-rata total area bawah kurva jumlah fluor terdisolusi kedalam plasma pada tikus dengan implan P1, P2, P3 hari ke 1 – 56	121
Tabel 5.24	Rata-rata kadar fluor gigi seri anak tikus putih umur 2 dan 35 hari dari induk dengan implan P1, P2, P3 dan K	122
Tabel 5.25	Tabel kerja Anava satu arah pengaruh variasi muatan MFP pada implan P1, P2, P3 terhadap kadar fluor gigi seri anak tikus putih umur 2 hari	123
Tabel 5.26	Tabel kerja Anava satu arah pengaruh variasi muatan MFP pada implan P1, P2, P3 terhadap kadar fluor gigi seri anak tikus putih umur 35 hari	123
Tabel 5.27	Kadar fluor terdisolusi dalam plasma *in vivo* P2 dengan kadar fluor terdisolusi dalam dapar fosfat *in vitro* P20	125

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Alur metabolisme fluorida ...	28
Gambar 2.2	Skema hubungan antar tempat pul fluorida ...	29
Gambar 2.3	Skema lepasan obat tipe erosi dan difusi ...	36
Gambar 2.4	Skema siklus asam laktat (Cori) dan siklus glukosa-alanin ...	45
Gambar 3.1	Skema mekanisme model aplikasi fluor berdasarkan konsentrasi fluor plasma terhadap jaringan keras (hipotesis) ...	58
Gambar 3.2	Skema bagan alir Penelitian Penggunaan Implan PLA-MFP dengan kajian Availabilitas Fluor sediaan, Biokompatibilitas dan Bioavailabilitas Fluor dalam darah dan gigi pada tikus putih ...	59
Gambar 3.3	Kerangka konsep penelitian availabilitas sediaan dalam pelarut faalis ...	60
Gambar 3.4	Kerangka konsep penelitian hemolisis akuta ...	62
Gambar 3.5	Kerangka konsep penelitian viabilitas sel makrofag dan aktivitas fagositosis akibat inkubasi implan PLA-MFP dan infeksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* UDQ155 ...	63
Gambar 3.6	Kerangka konsep penelitian respon jaringan sekitar implan, bioavailabilitas fluor dalam darah dan gigi ...	65
Gambar 4.1	Bagan alir penelitian Penggunaan implan politaktat-natrium monofluorofosfat dengan variasi muatan MFP terhadap availabilitas fluor sediaan, biokompatibilitas dan bioavailabilitas fluor dalam darah dan gigi pada tikus putih ...	81
Gambar 4.2	Skema posisi bahan implan pada uji disolusi ...	83
Gambar 5.1	Gratik rata-rata kadar fluor terdisolusi dari sediaan implan P15 kedalam larutan dapar fosfat 0,1M pH 7,4 pada suhu 37°C ...	94
Gambar 5.2	Gratik rata-rata kadar fluor terdisolusi dari sediaan implan P20 kedalam larutan dapar fosfat 0,1M pH 7,4 pada suhu 37°C ...	94
Gambar 5.3	Gratik rata-rata kadar fluor terdisolusi dari sediaan implan P25 kedalam larutan dapar fosfat 0,1M pH 7,4 pada suhu 37°C ...	95

Gambar 5.4	Grafik rata-rata kadar fluor terdisolusi dari sediaan implan P30 kedalam larutan dapar fosfat 0,1M pH 7,4 pada suhu 37 C .	95
Gambar 5.5	Garis regresi linear antara muatan MFP dari implan P1, P2, P3, K dan intensitas warna magenta (+a) amelogenin dengan pengecatan PAS	107
Gambar 5.6	Gambaran histologis perubahan jaringan sekitar lokasi implan P1, P2, P3 dan K	108
Gambar 5.7	Gambaran histologis matriks dentin dan email	109
Gambar 5.8	Gambar histogram besar *total color difference* (ΔE*ab) amelogenin karena implan P1, P2, P3 . .	110
Gambar 5.9	Kurva kadar fluor dalam plasma tikus putih dengan implan PLA-MFP (P1), (P2), (P3) dan K	114
Gambar 5.10	Histogram AUC kadar fluor plasma darah tikus dengan implan P1, P2, P3 dari hari ke 0 sampai 56	116
Gambar 5.11	Kurva disolusi fluor dalam plasma dari 5 ekor tikus putih dengan implantasi P1, P2, P3 pada hari ke 1 sampai 56 . . .	119
Gambar 5.12	Histogram rata-rata total AUC jumlah fluor yang dilepas ke dalam plasma darah dari 5 ekor tikus putih hari ke 1 sampai 56	121
Gambar 5.13	Histogram rata-rata kadar fluor gigi dari 5 ekor anak tikus umur 2 dan 35 hari dari induk dengan implan P1, P2, P3	123
Gambar 5.14	Garis regresi kadar fluor terdisolusi *in vivo vs in vitro* dengan persamaan Y = 2,72 X – 47,63 dengan rho 0,9260	125

DAFTAR LAMPIRAN

Lamp 1	Formula Diet Normal	158
Lamp 2	Kepekaan – Ketelitian, Linearitas dan Stabilitas Pengukuran	159
Lamp 3	Fluor Terdisolusi Dalam Larutan Dapar Fosfat 0,1M pH 7,4 , Biokompatibilitas Sel Makrofag dan Bioavailabilitas Fluor Plasma dan Gigi	160
Lamp. 4	Perhitungan AUC Kadar Fluor Plasma	168
Lamp 5	Analisis Statistik	191
Lamp. 6	Keterangan Laik Penelitian	218
Lamp 7	Surat Keterangan Laboratorium Analisa Kimia dan Fisika Pusat (LAKFIP-UGM)	219
Lamp 8	Keterangan Bahan Natrium Monofluorophosphate	220
Lamp 9	Keterangan keamanan bahan polilaktat	221

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karies gigi merupakan penyakit gigi mayor yang melanda sebagian besar penduduk di dunia (Murray, 1986) dan berdasarkan survai kesehatan rumah tangga (SKRT) 1995 di Indonesia mempunyai prevalensi karies gigi yang tinggi (Roesdal, 1999). Bank data kesehatan mulut global (*The Global Oral Data Bank*, GODB) menunjukkan gambaran prevalensi karies gigi di seluruh dunia. GODB menyatakan bahwa prevalensi karies di negara-negara maju mengalami penurunan, sedangkan di negara-negara berkembang prevalensi karies gigi meningkat, akan tetapi prevalensi karies gigi di negara industri sangat maju seperti Jepang dan Italia justru terjadi kenaikan dari tingkat moderat menjadi tinggi. Pada tahun 1969 negara-negara Hong Kong, Singapura dan Malaysia (klasifikasi sebagai negara berkembang) setelah melakukan fluoridasi air minum selama dua dekade ternyata ternyata pada tahun 1985 didapatkan perubahan prevalensi karies gigi dari kategori tinggi menjadi rendah (Murray, 1986).

Berdasarkan SKRT 1995 prevalensi karies gigi di Indonesia untuk anak kelompok umur 12 tahun didapatkan sebesar 76,92 persen dengan DMFT sebesar 2,21 gigi per anak (Roesdal, 1999), walaupun demikian status kesehatan gigi dan mulut masyarakat masih dirasakan kurang memuaskan bagi profesi kesehatan. Prevalensi penyakit gigi dan mulut masyarakat Indonesia cukup tinggi dan menduduki peringkat ke 4 pada PELITA IV,

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

pencapaian penurunan prevalensi karies gigi belum maksimum bahkan terjadi kecenderungan peningkatan prevalensi karies dari 69,74 persen (tahun 1978) menjadi 76,92 persen (tahun 1995)

Dalam beberapa tahun terakhir ini telah terjadi perkembangan berbagai produk obat dengan modifikasi pelepasan obat aktif pada suatu laju yang terkendali. Perkembangan produk obat meliputi produk lepasan-terkendali dengan pemberian secara *enteral* maupun *parenteral*. Pengembangan produk obat ini dilakukan atas dasar pemikiran kedayagunaan dan ketepatgunaan pemberian obat. Alasan lain perkembangan produk obat lepasan-terkendali adalah untuk mengatasi keridak praktisan akibat rutinitas pemberian obat dalam jangka lama sebagai contoh pemberian obat dalam program pencegahan karies gigi dilakukan dalam jangka lama. Terkait dengan perkembangan produk obat lepasan-terkendali tersebut dalam bidang kesehatan adalah semakin meluasnya penggunaan bahan polimer dalam pelbagai produk (Shargel dan Yu, 1985)

Polimer yang digunakan pada produk lepasan-terkendali dapat bersifat biodegradabel atau non degradabel Polimer biodegradabel yang umum digunakan adalah poli asam laktat atau poli laktat-kopolimer asam glikolat (Langer, 1984). Penggunaan bahan-bahan polimer polilaktat, poli asam-glikolat dan kopolimernya sebagai benang bedah secara *in vivo* mempunyai sifat tidak toksik. Penggunaan poli asam-laktat dan poli asam-glikolat dalam *delivery systems* menunjukkan bahwa polimer ini cepat terdegradasi dalam tubuh *in vivo* dan relatif kedap terhadap obat. Poli asam laktat dan kopolimernya mengalami biodegradasi dengan erosi permukaan

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

secara konstan. Pada implantasi polilaktat secara subdermal, polilaktat mengalami penurunan berat molekul terus menerus akibat pecahnya ikatan ester (Pitt dan Schindler, 1984). Hasil penelitian tentang kekuatan mekanis, elastisitas, kompatibilitas polimer-obat, biokompatibilitas, kemudahan sintesis, permeabilitas obat serta kecepatan biodegradasi. telah ditunjukkan bahwa polimer *dl*-polilaktat dan ε-polikaprolakton merupakan bahan yang paling baik digunakan dalam *delivery systems* (Duncan dkk., 1980).

Dalam bidang Kedokteran Gigi untuk pencegahan karies gigi mendasarkan pada konsep etiologi. Secara teori pencegahan karies gigi dapat dilakukan dengan memodifikasi interaksi faktor-faktor etiologi atau dengan peningkatan faktor-faktor untuk memperkuat resistensi gigi (Silverstone dkk., 1981). Kapasitas penghambatan karies gigi dengan senyawa fluorida telah dilaporkan sejak tahun 1930 Implementasi penggunaan secara ekstensif senyawa fluor dalam program pencegahan karies gigi dilakukan baik secara perorangan maupun massal. Resolusi *World Health Assembly (WHA)* nomer 31.50 tahun 1979 menganjurkan unruk daerah-daerah dengan kadar fluor air minum di bawah optimal dilakukan suplementasi fluor dan aplikasi topikal (WHO, 1984).

Yankell (1988) dan Suwelo (1989) menyatakan bila kadar fluor air minum kurang dari 0,3 ppm. maka dalam pencegahan karies disarankan untuk menambah fluor secara sistemik atau aplikasi lokal Berdasarkan atas data-data kadar fluor air minum di Indonesia dengan rata-rata kurang dari 0,3 *ppm*. maka utnuk prevensi karies gigi perlu tambahan suplemen fluor secara sistemik maupun lokal Pemberian suplemen fluor secara sistemik pada

periode perkembangan dan pertumbuhan gigi menunjukkan kemanjuran dan efektivitas dalam pencegahan karies gigi (Ericsson, 1970; Yankell, 1988; Margolis dan Moreno,1990) Hasil penelitian pada anak-anak yang bermukim di daerah dengan kandungan fluor air minum di bawah kadar optimum dengan perlakuan kumur-kumur larutan fluor selama 3 tahun tidak menunjukkan adanya peningkatan kandungan fluor email, sehingga diasumsikan bahwa fluor email diperoleh selama periode pra erupsi (Bruun, dkk., 1983) Groeneveld dkk. (1990) juga menyatakan bahwa suplemen fluor pada pra erupsi gigi merupakan hal yang sangat penting bagi kelompok masyarakat yang mempunyai risiko tinggi terjadi karies gigi. Menurut Wefel (1990) pemberian fluor dengan kadar rendah tetapi frekuensi aplikasinya tinggi merupakan pemenuhan kebutuhan fluor yang paling baik dalam pencegahan karies gigi Pemberian suplemen fluor dengan masukan setiap hari secara terkendali menunjukkan adanya efektivitas dalam penurunan karies gigi serta mengurangi resiko terjadinya fluorosis (Hargreaves, 1990).

Pengaruh utama fluor terhadap tubuh, terutama akan tampak pada jaringan terkalsifikasi. Senyawa fluor mempunyai efek terapetik jenjang sempit (*narrow therapeutic window*). Senyawa fluor pada konsentrasi rendah mempunyai fungsi meningkatkan kristalinitas gigi dan tulang dengan mengubah senyawa hidroksi apatit menjadi fluor apatit, tetapi pada konsentrasi yang tinggi justru mengakibatkan kelainan berupa fluorosis. Pada prinsipnya kenaikan ingesti fluor yang berlebihan selama masa pembentukan gigi cenderung terjadi porusitas pada email dan dentin (Fejerskov dkk. 1996). Pada pemberian fluor kadar tinggi akan terjadi penghambatan hidrolisis dan

pengeluaran protein ameloginin serta mengakibatkan penurunan jumlah total email terimineralisasi. Zona porusitas disebabkan hipomineralisasi jaringan terkalsifikasi. Porusitas pada umumnya terjadi pada daerah interkristalin, ruang tersebut akan diisi dengan air dan protein sehingga gigi yang mengalami fluorosis kandungan proteinnya lebih banyak dibanding yang tidak fluorosis. Hasil penelitian tentang perubahan biokimiawi secara pasti pada gigi yang mengalami fluorosis sampai saat ini belum ada (Fejerskov dkk., 1996).

Penggunaan senyawa fluor dalam pencegahan karies gigi perlu mendapat perhatian khusus bagi para profesi kesehatan gigi. Hal ini mengingat jangka waktu pemberian fluor dilakukan dalam waktu yang lama yakni sampai usia 12 tahun. Pemberian obat dalam jangka lama terutama suplementasi tablet fluor memerlukan motivasi dan kesadaran yang tinggi dari pasien. Pemberian obat selama belasan tahun ini tidak praktis bila hal tersebut dikaitkan dengan anak-anak penyandang cacat mental, penyandang gangguan kelenjar saliva akibat pengobatan atau radiasi serta kelompok masyarakat miskin. Anak-anak penyandang cacat mental dan penyandang gangguan kelenjar saliva sangat rentan terhadap karies gigi. Menurut Suriasumantri (1985) masyarakat modern sebagian besar aspek kehidupan didasarkan kepada azas efisiensi dan efektivitas, baik teknis maupun ekonomis.

Sodium monofluorophosphate, natrium monofluorofosfat, MFP) merupakan senyawa fluor yang mempunyai potensi sebagai bahan anti karies dan efek toksisitasnya rendah. Pengaruh MFP lebih efektif terhadap

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

tingkat penurunan kelarutan email dibandingkan natrium fluorida (NaF). Absorbsi fluor dari MFP lebih cepat dibanding NaF dan tidak terpengaruh oleh ion kalsium (Cremer dan Buttner, 1970). Kelarutan MFP menjadi 20 kali lipat bila pada pemberian MFP disertai kondisi dengan kalsium tinggi, karena terjadi senyawa kalsium monofluorofosfat yang mempunyai sifat mudah larut (Ericsson, 1983).

Fakta menunjukkan bahwa pada penggunaan senyawa fluor baik secara sistemik dengan fluoridasi air minum maupun aplikasi lokal, ternyata terjadi kenaikan prevalensi fluorosis sebesar 36,3 persen pada anak-anak yang bermukim di daerah dengan fluoridasi air minum (Szpunar dan Burt, 1988) Pendrys dan Stamm (1990) melaporkan kenaikan prevalensi fluorosis terjadi di pemukiman dengan fluoridasi air minum dengan besar prevalensi fluorosis ini kira-kira 10 kali lipat bila dibandingkan dengan pemukimam tanpa fluoridasi air minum.

Pada hakekatnya pemberian obat-obatan kepada penderita selalu diupayakan agar keadaan kadar obat dalam plasma berada dalam batas yang dekat dengan konsentrasi terapetik (Shargel dan Yu, 1985). Dalam pencegahan karies gigi pengaturan jumlah pemberian fluor baik pada fluoridasi air minum, tablet maupun wahana fluor lainnya pada hakekatnya adalah untuk mendapatkan pengaruh terapetik optimum.

Pengukuran laju dan jumlah obat aktif terapetik dalam peredaran darah pada umumnya menggunakan data darah (Shargel dan Yu, 1985). Bertolak dari pertimbangan tersebut maka dalam upaya pencegahan karies gigi perlu diteliti penggunaan model yang didasarkan atas kadar fluor plasma.

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Salah satu wahana obat yang dapat melepaskan obat aktif secara tetap dan jangka lama adalah produk obat sistem lepasan-terkendali.

Analogi dengan keberhasilan pada penggunaan kontrasepsi susuk dalam program keluarga berencana yang mendasarkan atas pemakaian obat sistem lepasan-terkendali, maka dalam upaya pencegahan karies gigi untuk masa depan perlu dicari alternatif bentuk suplemen fluor yang sesuai terutama untuk memenuhi kebutuhan anak-anak cacat mental dan individu penyandang gangguan kelenjar saliva serta keinginan masyarakat modern. Bentuk suplemen fluor harus memenuhi persyaratan: praktis, efektif, efisien, obat aktif terlepas dalam kadar rendah, berlangsung lama dan kompatibel terhadap jaringan tubuh.

Atas dasar sifat-sifat polilaktat: relatif kedap terhadap obat; mengalami biodegradasi dengan erosi permukaan secara konstan; tidak toksis, maka polilaktat-natrium monofluorofosfat (PLA-MFP) yang diberikan secara subkutan merupakan salah satu alternatif pilihan untuk diteliti guna pemenuhan syarat-syarat dan kebutuhan fluor dalam pencegahan karies gigi.

Keaslian penelitian tentang penggunaan polilaktat sebagai bahan pembawa senyawa fluor sistem lepasan-terkendali dengan model yang didasarkan atas kadar fluor plasma sepengetahuan penulis belum pernah dilakukan dan diteliti. Penelitian terdahulu tentang fluor sudah banyak dan secara luas telah diaplikasikan, akan tetapi pada umumnya menggunakan dasar acuan kadar 'optimum' fluor yang terdapat pada air minum 1 *ppm* dengan pemberian fluor secara sistemik berupa: tablet, injeksi, fluoridasi dan

pemberian secara aplikasi topikal dalam bentuk gel, pasta gigi dan obat kumur. Penelitian penggunaan senyawa fluor dengan sistem lepasan terkendali yang telah dilakukan peneliti-peneliti adalah: (a) Penggunaan bahan tumpatan semen ionomer kaca dengan sisi sasarannya adalah email sekitar tumpatan. Tujuan utama adalah memperkuat ketahanan email terhadap kelarutan asam dan untuk pencegahan timbulnya sekunder karies yang terjadi disekitar tumpatan. (b) Pemberian fluor secara berkesinambungan lepasan lambat ke dalam cairan mulut berupa *lozenges* dan tablet bioadesif bertujuan untuk remineralisasi gigi (Horowitz dan Ismail, 1996), dan (c) Penggunaan hidroksi etil metakrilat dan metil metakrilat (HEMA - MMA) sebagai bahan pembawa fluor dengan cara *device* ditempelkan pada sisi bukal gigi molar rahang atas manusia atau diikatkan di mukosa pipi tikus (Mirth,1980, Mirth dkk , 1982 dan 1983; Hirata dkk., 1998).

1.2 Rumusan Masalah

Bertolak dari pendapat dan pemikiran tersebut di atas maka perlu dilakukan penelitian menggunakan model aplikasi senyawa fluor yang didasarkan atas kadar fluor plasma. Permasalahan yang timbul: apakah ada pengaruh penggunaan implan polilaktat-natrium monofluorofosfat (PLA-MFP) sistem lepasan-terkendali dengan variasi muatan MFP terhadap availabilitas fluor sediaan, biokompatibilitas dan bioavailabilitas fluor dalam darah dan gigi.

Dalam penelitian ini permasalahan khusus yang dihadapi adalah:

1. Apakah makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP, fluor yang availabel dalam pelarut faalis makin meningkat (*in vitro*) ?

2 a Apakah makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP , makin menurun kompatibilitas dengan darah (*in vitro*)?

b Apakah makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP, makin menurun jumlah sel makrofag yang vaabel (*in vitro*)?

c. Apakah makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP, makin menurun jumlah sel makrofag dengan aktivitas fagositosis (*in vitro*)?

d Apakah makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP yang diberikan secara subkutan, makin tinggi perubahan jaringan sekitar lokasi implan (*in vivo*)?

3 a Apakah makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP yang diberikan secara subkutan, makin meningkat fluor yang availabel dalam darah (*in vivo*) ?

b Apakah makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP yang diberikan secara subkutan, makin menurun jumlah fluor yang availabel dalam gigi (*in vivo*) ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk pengembangan penggunaan implan PLA-MFP yang diberikan secara subkutan sebagai susuk

fluor yang memenuhi kriteria sebagai medikamen untuk pencegahan karies gigi. Pengembangan ini merupakan upaya mencari wahana pencegahan karies gigi berdasarkan kadar fluor plasma yang bersifat praktis, efektif, efisien, melepas fluor dalam kadar rendah dan terkendali serta berlangsung dalam jangka panjang. Sifat medikamen ini sangat cocok digunakan dalam pencegahan karies gigi terutama pada: anak-anak penyandang cacat mental dan penyandang gangguan kelenjar saliva akibat pengobatan atau radiasi serta berkesesuaian dengan keinginan masyarakat modern. Pada anak-anak penyandang cacat mental dalam tindakan pemeliharaan hygienis mulut sangat tergantung bantuan orang lain. Pada penyandang gangguan kelenjar saliva terjadi kekeringan mulut. Kedua kelompok ini sangat rentan terhadap karies gigi, sehingga harus diperkuat ketahanan giginya terhadap pengaruh asam dalam lingkungan mulut.

Kriteria bahan yang digunakan sebagai pencegahan karies meliputi sifat antara lain mempunyai (1) potensi sebagai antikaries, (2) biokompatibel dengan jaringan, (3) bioavailabilitas fluor optimum (4) jenjang dosis optimum untuk pencegahan karies, serta (5) efektivitas tinggi dalam penurunan *experience* karies. Dalam penelitian ini langkah pembuktian pemenuhan kriteria pencegahan karies tersebut di atas dibatasi pada: availabilitas fluor dalam larutan faalis, biokompatibilitas fluor dengan jaringan dan bioavailabilitas fluor dalam gigi dan darah.

1.3.2 Tujuan Khusus

Dalam penelitian ini dengan tujuan khusus untuk menentukan bahwa:

1. Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP, fluor yang availabel dalam pelarut faalis makin meningkat (*in vitro*).

2 a. Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP, tingkat kompatibilitas dengan darah tidak menurun (*in vitro*).

b. Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP, tidak menurunkan jumlah sel makrofag yang viabel (*in vitro*).

c. Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP, tidak menurunkan jumlah sel makrofag dengan aktivitas fagositosis (*in vitro*).

d. Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP yang diberikan secara subkutan, makin ringan perubahan jaringan sekitar lokasi implan (*in vivo*)

3 a Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP yang diberikan secara subkutan, makin meningkat fluor yang availabel dalam darah (*in vivo*).

b Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP yang diberikan secara subkutan, makin menurun fluor availabel dalam gigi (*in vivo*)

1.4 Manfaat Hasil Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

a Dari penelitian ini diharapkan memperoleh hasil: (1) Suatu formulasi sediaan PLA-MFP dengan pola lepasan fluor dalam jumlah kecil dan

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA

berlangsung lama, (2) Derajat biokompatibilitas dan bioavailabilitas fluor dari implan PLA-MFP dengan variasi muatan MFP yang diberikan secara implan subkutan atau susuk fluor

b Pengembangan lebih lanjut tentang: Dosis optimum fluor dalam implan dan efektivitas implan PLA-MFP terhadap penurunan *experience* karies pada hewan coba serta uji berlanjut pada primata serta relawan manusia. Pengembangan penggunaan PLA-MFP dengan cara implantasi subkutan merupakan upaya alternatif dalam penecegahan karies gigi untuk masa depan

1 4 2 Manfaat Bagi Pembangunan

Hasil pengembangan medikamen pencegahan karies gigi dengan model yang didasarkan pada kadar fluor plasma diharapkan akan memberikan

a Sumbangan metode baru pada pencegahan karies gigi yang sekaligus memenuhi: keinginan masyarakat modern, layanan kesehatan bagi penyandang cacat mental dan gangguan kelenjar saliva.

b. Peluang diversifikasi produk bagi produsen yang telah menggunakan bahan baku senyawa fluor atau senyawa polilaktat berupa produk obat lepasan terkendali yang digunakan secara implan subkutan atau susuk fluor

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pencegahan Karies Gigi

Karies gigi merupakan proses patologis berupa kerusakan jaringan gigi akibat efek samping hasil metabolisme mikroorganisma. Karies gigi merupakan penyakit yang bersifat tidak dapat balik (*reversible*), kumulatif dan progresif (Silverstone dkk., 1981; Roesdal, 1999). Berdasarkan konsep etiologi, karies gigi merupakan suatu penyakit multifaktorial yang melibatkan dan saling pengaruh antara tiga faktor utama yang meliputi: *host* (air ludah dan gigi), jasad renik dan substrat (*diet*) dengan faktor penentu ke empat adalah dimensi waktu. Dengan kata lain untuk terjadinya karies gigi diperlukan *host* yang rentan, flora mulut yang bersifat kariogenik, substrat yang cocok dan ketiga faktor tersebut harus terjadi dan berlangsung dalam waktu yang cukup (Newburn, 1977).

Penyakit gigi dan mulut mempunyai prevalensi yang cukup tinggi di masyarakat dan menduduki peringkat ke 4 urutan penyakit pada akhir Pelita IV. Berdasarkan daftar morbiditas umum dalam kurun waktu 4 tahun (1984-1988) penyakit gigi dan mulut bergeser dari peringkat 4 menjadi peringkat 3 dari 47 jenis penyakit yang ada (Effendi, 1990). Insidensi karies gigi pada anak per tahun pada usia muda lebih tinggi dibanding anak remaja.Hasil survai kesehatan gigi Indonesia tahun 1986 di 21 propinsi didapatkan insidensi karies gigi untuk: (a) anak kelompok umur 8 tahun sebesar 0,4 gigi per anak (Pelita III) dan 0,31 gigi per anak (Pelita IV); (b) anak kelompok umur 14 tahun sebesar 0,27 gigi per anak (Pelita III) dan 0,33 gigi per anak (Pelita IV). Berdasarkan SKRT tahun

1995 untuk anak-anak kelompok umur 12 tahun terjadi penurunan prevalensi karies dengan DMF-T dari 2.60 pada Pelita menjadi 2.21 Prevalensi karies gigi terjadi kecenderungan peningkatan dari 69.74 persen pada Pelita IV menjadi 76.92 persen pada tahun 1995 *mid* Pelita VI (Roesdal, 1999).

2.1.1 Dasar-Dasar Pencegahan Karies Gigi

Berdasarkan atas etiologi karies gigi upaya tindakan pencegahan karies gigi dilakukan dengan cara diantaranya (a) Meningkatkan daya resistensi dari *host*; (b) Mengurangi jumlah mikro organisme kariogenik yang kontak dengan permukaan gigi; (c) Memodifikasi substrat dengan memilih makanan non kariogenik, (d) Memperpendek waktu keberadaan substrat dalam mulut dengan cara membatasi frekuensi pemasukan makanan (Newburn, 1977). Secara teoritis pendekatan pencegahan karies gigi dapat dilakukan dengan memodifikasi interaksi faktor-faktor etiologi atau dengan peningkatan faktor-faktor yang memperkuat resistensi gigi *Pertama*, memodifikasi *diet* individual dengan nutrisi cukup agar pembentukan gigi pada janin dan anak-anak sempurna. *Kedua*, membatasi jumlah dan frekuensi masukan makanan bersifat kariogenik *Ketiga*, dengan penambahan bahan-bahan penghambat proses karies gigi ke dalam *diet* Pendekatan teoritis dilakukan (a) Pengendalian (*control*) plak gigi secara mekanis, kimiawi dan imunologis. (b) Pengendalian diet dan mengurangi frekuensi pemasukan karbohidrat. (c) Peningkatan ketahanan gigi dilakukan dengan. *pertama* metode pencegahan pra erupsi berupa nutrisi yang cukup dan pemberian fluor secara sistemik. *kedua* metode pencegahan pasca erupsi berupa topikal fluor, *fissure sealant* dan larutan remineralisasi (Silverstone dkk., 1981).

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

2.1.2 Penggunaan senyawa fluorida dalam pencegahan karies gigi

Dalam upaya penurunan insidensi karies gigi, sangat erat kaitannya dengan penggunaan dan pemberian fluor secara individual maupun massal. Barbakow dkk (1987) dan Legget dkk (1987) menyatakan bahwa senyawa fluor mendapat perhatian yang sangat besar dan beberapa pakar kesehatan dan bahan ini telah dipergunakan intensif serta dikembang-luaskan penggunaannya baik secara massal berupa fluoridasi air minum dan fluoridasi garam dapur; maupun individual berupa tablet fluor, topikal aplikasi, pasta gigi dan obat kumur

Menurut Barnes (1993) evolusi penggunaan fluor dibagi dalam 4 tahapan utama antara lain (a) Percobaan *trial* fluor untuk pencegahan karies gigi dalam masyarakat dengan cara pengenalan fluoridasi air minum; (b) Keberhasilan pencegahan karies gigi menggunakan metode fluoridasi air minum kemudian dikembangkan secara luas Adanya pertentangan dalam implementasi fluor yang timbul kemudian dilakukan penelitian secara ekstensif dalam penggunaan fluor, (c) Perkembangan lebih lanjut berupa tambahan wahana preventif untuk masyarakat berupa pasta gigi, obat kumur, varnish, larutan dan gel (untuk aplikasi topikal), fluoridasi garam dapur, fluoridasi susu dan tablet fluor (untuk pemberian secara sistemik) dan (d) Keberhasilan pencegahan karies gigi ditandai mulai tahun 1973 dengan penurunan karies gigi di dunia secara global sebesar 80 persen terutama di negara industri dan diikuti di negara berkembang.

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

2.1.2.1 Fluoridasi Air Minum

Dengan dasar resolusi WHO tahun 1969 dan 1975 beberapa negara mengambil kebijaksanaan dalam pencegahan karies gigi menggunakan metode fluoridasi air minum. Pengaruh fluoridasi air minum terhadap kesehatan gigi menjadi subjek penelitian dan perhatian lebih dari 70 tahun (Murray dan Rugg-Gunn, 1982). Fluoridasi air minum merupakan salah satu prosedur yang relatif aman dan biaya murah serta efektif dalam pencegahan karies gigi. Metode ini merupakan pendekatan yang paling baik untuk negara-negara berkembang. Fluoridasi air minum tetap merupakan prosedur yang terbaik walaupun telah dilakukan pemberian fluor secara sistemik baik pada periode perkembangan gigi maupun setelah gigi erupsi (Hargreaves, 1990).

Nilai kegunaan dan fluor dalam air minum sudah diyakini kemanfaatannya oleh para pelaku profesi kesehatan, namun demikian terdapat beberapa kelompok penentang metode fluoridasi air minum tersebut. Pada umumnya pertentangan yang timbul disebabkan karena perbedaan persepsi dalam aspek keamanan, efektivitas dan pandangan moral (Terhune, 1974). Murray dan Rugg-Gunn (1982) menyatakan bahwa oposisi pandangan atau penentangan terhadap metode fluoridasi air minum salah satu penyebabnya adalah faktor psikologis, misalnya deprivasi relatif dengan evidensi akibat kegagalan dalam pemenuhan kebutuhan fluor pada tingkat individual.

Sejumlah negara yang mempunyai tradisi aktivitas kesehatan masyarakat tinggi seperti Denmark, Finlandia, Norwegia, Swedia tidak melakukan fluoridasi air minum secara luas karena tidak mendapat

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

dukungan masyarakat. Di Finlandia, ofisial *The Finnish National Board of Health* telah merekomendasikan penggunaan fluoridasi air minum pada tahun 1967, akan tetapi implementasinya hanya di satu kota saja yaitu di Kuopio (Murray dan Rugg-Gunn, 1982). Beberapa negara tidak menggunakan fluoridasi air minum dalam pencegahan karies gigi dengan berbagai alasan: keterbatasan ekonomi, letak geografis atau alasan teknis lainnya.

2.1.2.2 Pemberian Fluor bentuk lain

Melihat kenyataan bahwa sebagian besar populasi masyarakat di dunia ini banyak yang tidak mendapatkan kemanfaatan penggunaan fluoridasi air minum karena tidak terjangkau jaringannya, maka perlu alternatif cara fluor bentuk lain yang bermanfaat dalam penurunan insidensi karies gigi. Pilihan cara fluor yang telah digunakan berupa tablet fluor, obat kumur, penggunaan topikal dengan pengaturan dan pemberian resep terpadu. Pada penggunaan fluoridasi susu hasilnya menunjukkan adanya penurunan skor DMF-T DMF-S secara bermakna (Leggett dkk., 1987).

Teknik lain adalah penggunaan metode fluoridasi garam-meja. Pemilihan metode ini didasarkan pertimbangan bahwa pada penambahan yodium dalam garam dapur sebagai pengobatan penyakit akibat kekurangan yodium dapat diterima secara universal, maka penambahan fluor dalam garam dapur tentunya dapat pula diterima. Fluoridasi garam dapur telah dikembangkan di Switzerland, Hungaria dan Amerika Utara (Wei dan Wefel, 1982). Keuntungan khusus penggunaan fluoridasi garam dapur: (a) Lebih banyak menyerap tenaga kerja dibanding tenaga kerja yang diserap dalam

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

perusahaan air minum: (b) Meniadakan penghamburan fluor; (c) Teknik sangat sederhana dan relatif murah dalam produksinya, (d) Bebas memilih untuk keperluan rumah tangga dengan tanpa beban psikologis (Ericsson dan Anderson, 1983). Metode fluoridasi garam dan milk ini mempunyai keterbatasan antara lain: *Pertama*, bahwa distribusi garam dapur berfluor tersebut terbatas pada daerah dengan kadar fluor air minumum dibawah optimal, disamping itu pada kelompok etnis tertentu dengan konsumsi garam tinggi perlu observasi khusus. *Kedua*, fluoridasi susu terdapat kesukaran mengontrol kadar fluor yang aman dan efektif terutama adanya fluor yang berasal dari nabati, disamping itu jumlah susu yang diminum juga bervariasi sehingga sukar dalam penentuan *intake* fluor yang diperlukan

2.1.3 Dosis Pemberian Fluor

Penggunaan fluor dalam bentuk apapun sebagai cara dalam usaha pencegahan karies gigi, maka suatu hal yang harus dipertimbangkan adalah dosis optimal yang diterima oleh pemakai cara fluor. Hal ini didasarkan atas pendapat Wei (1982) yang menyatakan bahwa penentuan pemberian jumlah fluor menjadi tanggung jawab dokter gigi sedemikian rupa sehingga pemberian fluor dapat menurunkan insidensi karies gigi di masyarakat tanpa terjadi fluorosis maupun resiko kesehatan lain.

Ketidak terpaduan dalam pemberian fluor dapat mengakibatkan dental fluorosis. Szpunar dan Burt (1988) menyatakan bahwa prevalensi fluorosis pada anak-anak di daerah fluoridasi air minum sebesar 36,3 persen dan adanya kenaikan kadar fluor dalam air minum mengakibatkan

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

prevalensi fluorosis akan meningkat pula. Pendrys dan Stamm (1990) menunjukkan bahwa di Amerika Utara terjadi kenaikan prevalensi fluorosis sebesar 33 persen di daerah fluoridasi air minum dan besar prevalensi tersebut kira-kira 10 kali lipat bila dibandingkan dengan prevalensi fluorosis di daerah non fluoridasi air minum. Ditambahkan pula bahwa laporan-laporan prevalensi fluorosis pada akhir-akhir ini tampak relatif lebih tinggi bila dibandingkan dengan data sebelumnya terutama di Amerika Serikat. Kenaikan prevalensi fluorosis telah dilaporkan terjadi juga di Eropa, New Zealand dan Hong Kong.

Pada daerah-daerah dengan iklim moderat, tingkat optimal fluorida dalam air minum adalah 1 *ppm* fluor. pada iklim dingin direkomendasikan sampai 1,2 *ppm* fluor, sedang pada iklim panas cukup 0,8 *ppm* fluor (Yankell, 1988). Kadar fluor dalam air minum yang diasumsikan optimal dalam pencegahan karies gigi adalah 1 mg fluor per liter. Dalam penentuan dosis optimal harus dipertimbangkan pula kebiasaan minum yang umumnya dipengaruhi oleh temperatur *ambien* sehingga kuantitas fluor yang masuk dalam tubuh tiap hari dipengaruhi iklim setempat. Untuk daerah beriklim 18°C perlu kadar fluor air minum 1,2 mg fluor per liter. pada suhu 19°C sampai 26°C memerlukan 0,9 mg fluor per liter sedang pada suhu di atas 27°C memerlukan 0,7 mg fluor per liter (Murray, 1986).

Air merupakan komponen yang amat penting dalam mata rantai masukan fluor, disamping itu makanan yang mengandung fluor tinggi juga perlu dipertimbangkan. Sebagai contoh program fluoridasi air minum di Jepang disesuaikan sampai 0.6 mg fluor per liter dengan alasan karena

orang Jepang mengkonsumsi makanan dan minuman yang mengandung fluor seperti ikan, teh dan *seaweed* dalam jumlah yang cukup besar (Murray, 1986). Demikian pula di Hong Kong terjadi penyesuaian pengaturan kadar fluor, mulai tahun 1978 kadar fluor air minum diturunkan dari 1 *ppm* menjadi 0,7 *ppm* (Evans, 1990).

Produk farmasetik yang berupa tablet fluor atau pil-vitamin dapat digunakan sebagai suplemen fluor untuk pencegahan karies gigi. Tablet fluor yang tersedia mengandung 0,25 . 0,50 dan 1,0 mg fluor. Produk untuk perawatan topikal berupa larutan atau gel mengandung 0,25 - 24 gram fluor per liter atau per kilogram, sedang pada pasta gigi mengandung 1 gram sampai 1,5 gram fluor per kilogram (Murray, 1986).

Bila suplementasi fluor menggunakan tablet fluor, maka seorang anak harus meneian tablet dalam setahun paling sedikit 200 tablet dengan dosis fluor sesuai usia anak (Suwelo, 1989). Suplementasi fluor berupa tablet yang direkomendasikan ADA bila kadar fluor air minum kurang dari 0,30 *ppm* adalah dengan tablet 0,25 mg fluor untuk usia di bawah 2 tahun, 0,5 mg fluor untuk usia antara 2 - 3 tahun dan 1 mg fluor untuk usia di atas 5 tahun (Yankell, 1988). Dosis maksimum fluor yang aman tiap hari belum ada konsensus, akan tetapi dinyatakan bahwa total *intake* antara 0,05 dan 0,07 mg kg berat badan merupakan dosis yang optimum (Murray, 1986).

Menurut Wefel (1990), pemberian fluor dalam kadar rendah tetapi dengan aplikasi frekuensi tinggi dan dilakukan dalam periode lama merupakan cara pemenuhan upaya pencegahan karies gigi yang paling baik. Hasil penelitian secara *in vitro* tentang demineralisasi dan remineralisasi

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

apatit (Featherstone dkk.,1990) didapatkan bahwa untuk meningkatkan kemanfaatan efek kariostatik tidak perlu menggunakan fluor kadar tinggi tetapi dengan pemberian fluor dalam kadar yang rendah dan dalam jangka waktu yang lama adalah lebih tepat untuk peningkatan kemanjuran klinik.

2.1.4 Masa Pemberian Fluor

Pemberian fluor secara sistemik efektif bila dilakukan sampai usia 12 tahun (Suwelo, 1989). Suplemen fluor harus dilakukan tiap hari secara berkesinambungan dimulai sejak usia dini sampai usia belasan tahun (Wei, 1982). Pemberian fluor secara sistemik pada periode perkembangan dan pra erupsi gigi menunjukkan kemanjuran klinis. Individu pada masa pertumbuhan dan fase mineralisasi gigi menunjukkan deposisi fluor lebih besar dibanding orang dewasa (Yankell, 1988). Pengambilan fluor lebih cepat terjadi pada fase pertumbuhan perkembangan dan efek optimal propilaksi fluor pada gigi dapat dicapai selama fase pra dan awal pasca erupsi. Pengambilan fluor oleh gigi terjadi (a) Fase pembentukan gigi dengan pengambilan fluor terjadi secara uniform seluruh jaringan gigi; (b) Fase mineralisasi dengan pengambilan terbesar pada jaringan termineralisasi dan (c) Fase setelah mineralisasi sempurna dengan pengambilan fluor terbatas pada regio marginal email dan dentin (Yankell, 1988)

Pemberian suplemen fluor pada anak-anak sebagai pencegahan karies gigi direkomendasikan untuk daerah dengan kandungan fluor air minum dibawah optimal (Yankell, 1988). Hasil penelitian selama 3 tahun dengan perlakuan kumur-kumur larutan fluor pada anak-anak bermukim di daerah

fluoridasi air minum menunjukkan bahwa tidak ada peningkatan kandungan fluor email gigi dan diasumsikan bahwa fluor email diperoleh selama periode pra erupsi (Bruun dkk , 1983)

Pemberian suplemen fluor dini pada anak-anak dalam periode pembentukan gigi memberikan efektivitas kariostatis (Margolis dan Moreno, 1990). Pemberian fluor yang dilakukan mulai pra erupsi gigi memberikan penurunan karies gigi sebesar 66 persen pada pit dan fisura serta penurunan sebesar 25 persen pada permukaan halus, sedangkan efek untuk permukaan aproksimal gigi pemberian pra erupsi dan setelah erupsi menunjukkan besar penurunan karies gigi yang sama Suplementasi fluor pada periode pra erupsi untuk kelompok-kelompok yang mempunyai resiko tinggi terjadi karies gigi merupakan tindakan yang sangat penting (Groeneveld dkk., 1990).

Hasil penelitian Thylstrup (1990) menunjukkan adanya kemaknaan pengaruh antara fluoridasi air minum dan metode fluor topikal. Pemberian fluor dengan cara topikal sesudah erupsi mempunyai kemaknaan lebih tinggi dibanding dengan fluoridasi air minum saja Pemberian fluor topikal oleh profesi kesehatan merupakan terapi pendukung dalam penurunan demineralisasi gigi akibat efek samping dari akumulasi bakteri. Penggunaan pasta gigi sehari-hari mulai erupsi gigi merupakan cara yang lebih efisien bila dibarengi dengan pengendalian plak gigi Pemberian fluor topikal akan lebih bermakna bila pada periode pra erupsi diberi suplemen fluor (Groeneveld dkk., 1990).

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

2.1.5 Perencanaan Target pencapaian Kesehatan Gigi

Tema badan kesehatan dunia (WHO) untuk menjelang tahun 2000 adalah **'sehat untuk semua'** merupakan suatu hal yang dapat dijadikan patokan sebagai tujuan yang harus dicapai oleh segenap bangsa di dunia. Strategi global kesehatan mulut ditetapkan pada tahun 1979 berdasarkan *The Global Oral Data Bank (GODB)* bahwa tingkat kesehatan gigi yang ingin dicapai pada tahun 2000 untuk anak kelompok umur 12 tahun dengan DMF tidak lebih dari 3. Strategi ini secara luas telah diterima dan dijadikan sebagai indikator yang harus dicapai dalam program kesehatan mulut masing-masing negara (Barmes, 1993).

Negara Indonesia dalam rangka menuju pembangunan manusia seutuhnya, masalah kesehatan tidak luput dari perhatian pemerintah yang dikaitkan dengan tema kesehatan dunia tersebut. Khusus dalam upaya peningkatan kesehatan gigi masyarakat, prioritas utama yang dilakukan adalah usaha penurunan prevalensi karies gigi. Sebagai realisasi program WHO, maka Departemen Kesehatan Republik Indonesia merencanakan target pencapaian derajat kesehatan gigi untuk REPELITA V, REPELITA VI dan tahun 2000 sebagai berikut (Effendi, 1990) :

a. Bebas karies gigi untuk anak kelompok umur 8 tahun lebih besar sama dengan 65% (REPELITA V), 73% (REPELITA VI) dan 50% (Tahun 2000).
b. Tingkat DMFT untuk anak kelompok umur 14 tahun lebih kecil sama dengan 2,4 (REPELITA V), 2,6 (REPELITA VI) dan 3 (Tahun 2000).

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Berdasarkan SKRT 1995 status kesehatan gigi dan mulut di Indonesia untuk anak kelompok umur 12 tahun telah dicapai dengan DMFT sebesar 2,21 Angka pengalaman karies ini lebih kecil dibandingkan dengan angka WHO dan target nasional. Namun dalam angka persentase prevalensi karies gigi justru terjadi kecenderungan kenaikan dari 69,74 persen (1978) menjadi 76,92 pada tahun 1995 (Roesdal, 1999).

Dalam program pencegahan karies gigi di Indonesia belum ada tanda-tanda akan dilakukan fluoridasi air minum maupun suplemen bentuk lain walaupun negara-negara tetangga seperti Singapura, Malaysia, Thailand, Australia dan Jepang telah menjalankan program fluoridasi air minum Berdasarkan data rata-rata kadar fluor dalam air minum di Indonesia kurang dari 0,3 *ppm* dan kandungan fluor air mineral yang diperdagangkan rata-rata 0,07 *ppm*, maka untuk pencegahan karies gigi disarankan menambah fluor dengan cara sistemik atau pemberian secara lokal (Suwelo, 1989).

Dalam pemberian catu fluor masa depan perlu pertimbangan khususnya terhadap sikap mental khas orang modern yang mempunyai ciri khas, sikap rasional dalam menanggapi semua kegiatan, sikap efisiensi dalam penggunaan waktu maupun harta miliknya, serta tidak begitu senang terlalu terikat dengan aturan suasana kebersamaan, keluarga dan lingkungan (Dalil dkk., 1981). Dalam kaitan dengan usaha penurunan karies gigi dengan cara pemberian fluor, maka metode yang dipilih harus memenuhi keinginan masyarakat modern tersebut yakni sikap rasional, efektif, efisien dan praktis.

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

2.2 Senyawa Fluorida

2.2.1 Aksi Fluor dalam Proteksi Gigi

Senyawa fluorida diperkenalkan sejak tahun1930 Senyawa fluor mempunyai potensi dalam aksi penurunan insidenst karies gigi dan bahan ini telah di kembang-luaskan penggunaannya untuk pencegahan karies gigi (Ericsson, 1970) Senyawa fluor merupakan senyawa sangat reaktif. Sifat-sifat lain senyawa fluor adalah: (a) Merupakan racun terhadap aktivitas enzimatik: (b) Dapat mengganti gugus hidroksi dari hidroksiapatit (HAP) menjadi fluor apatit (FAP) yang lebih tahan terhadap karies, (c) Mensti-mulasi pembentukan tulang (Baylink dkk , 1968).

Wefel (1982) menyatakan bahwa pengaruh senyawa fluor terhadap bahan anorganik gigi serta metabolisme bakteri dalam plak gigi dengan mekanisme: (a) Menurunkan kelarutan email, (b) Meningkatkan kristalinitas email. (c) Menurunkan tenaga permukaan bebas gigi *(free energy surface)*; (d) Desorbsi protein dan bakteri. (e) Mengurangi flora kariogenik: (f) Meng-hambat sistem enzimatik bakteri

2.2.2 Metabolisme Fluorida

Masukan senyawa fluorida baik berupa makanan dan minuman atau udara yang terhirup akan segera diabsorpsi dalam darah Mekanisme absorpsi fluor merupakan suatu difusi sederhana melewati membran permeabel. Fluorida yang tak dapat diabsorbsi akan dieliminasi lewat tinja Dalam usus adanya ion kalsium, magnesium, aluminium dapat menggganggu absorbsi fluor karena akan membentuk senyawa tidak dapat larut (Murray, 1986).

Rata-rata fluor plasma pada orang yang bermukim di daerah dengan kadar fluor air minum sampai 2,5 *ppm* berkisar dari 0,14 sampai 0,19 *ppm*. Tidak terdapat kenaikkan kadar fluor plasma pada orang-orang yang bermukim dengan tambahan kadar fluor air minum sampai 2,5 *ppm* (Terhune, 1974 ; Yankell, 1988). Pada penduduk yang menggunakan air minum dengan 1 *ppm* fluor mempunyai rata-rata kadar fluor plasma 0,1 *ppm* (Armstrong dkk , 1970; Yankell, 1988)

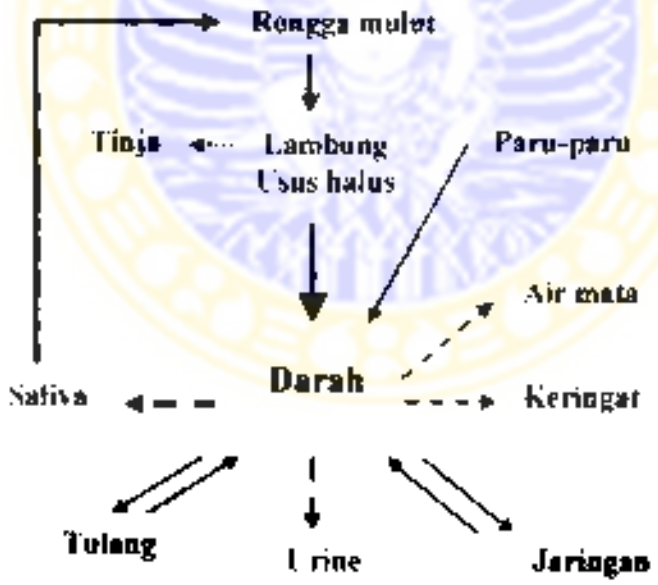
Fluor pada jaringan lunak terletak dalam cairan interstisial, sedangkan fluor pada jaringan terkalsifikasi dideposisi melalui sirkulasi darah dan cairan jaringan. Fluorida yang terdapat dalam jaringan keras berturut-turut makin besar kandungan fluornya adalah sementum, tulang, dentin dan email. Fluor tulang dapat dilepas kembali ke darah akibat dekalsifikasi karena adanya mekanisme *remodeling* dinamis tulang dan berlangsung secara berkesinambungan. Kesetimbangan fluorida terjadi bila dekalsifikasi dan kalsifikasi setimbang dengan manifestasi jumlah ekskresi fluorida sama dengan pemasukan fluorida (Terhune, 1974).

Kebanyakan fluorida di ekskresi lewat urine, sebagian kecil di ekskresi lewat keringat. Ekskresi fluor dalam jumlah sangat kecil dapat terjadi lewat susu, air ludah dan cairan air mata (Terhune, 1974). Alur metabolisme fluorida yang masuk melalui saluran pencernaan dan atau saluran pernafasan secara skematis adalah seperti terlihat pada gambar 2.1.

Menurut Ericsson (1983) sifat-sifat pokok dalam kondisi fisiologis normal dari fluorida antara lain (a) Fluor diabsorbsi sebagai ion fluor atau sebagai HF dan mengikuti hukum difusi pasif. Absorbsi terjadi terutama pada

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

usus halus dan mencapai 90 - 100 persen bila tanpa ada gangguan ion kalsium atau ion logam lain. Adanya gangguan ion kalsium dapat mengurangi absorbsi sampai 50%. Kira-kira ¾ bagian fluor darah terdapat di dalam plasma. (b) Kadar puncak fluor darah kira-kira 0,5 jam pada puasa. (c) Waktu paruh fluor plasma: 4 - 8 jam. (d) Ion fluor plasma sedikit atau tidak terikat pada protein plasma. (e) Deposisi fluor terjadi cepat pada jaringan terkalsifikasi, sedangkan deposisi fluor pada jaringan lunak lebih lambat. (f) Terdapat kesetimbangan antara kadar fluor tulang dengan kadar fluor plasma dan akan terjadi pengurangan fluor tulang pada keadaan puasa atau periode dengan suplai fluor rendah. (g) Ekskresi fluor normal dari ginjal dengan klirens kreatinin sebesar 20 ml/menit dan sedikit terjadi penurunan bila pH urin rendah.

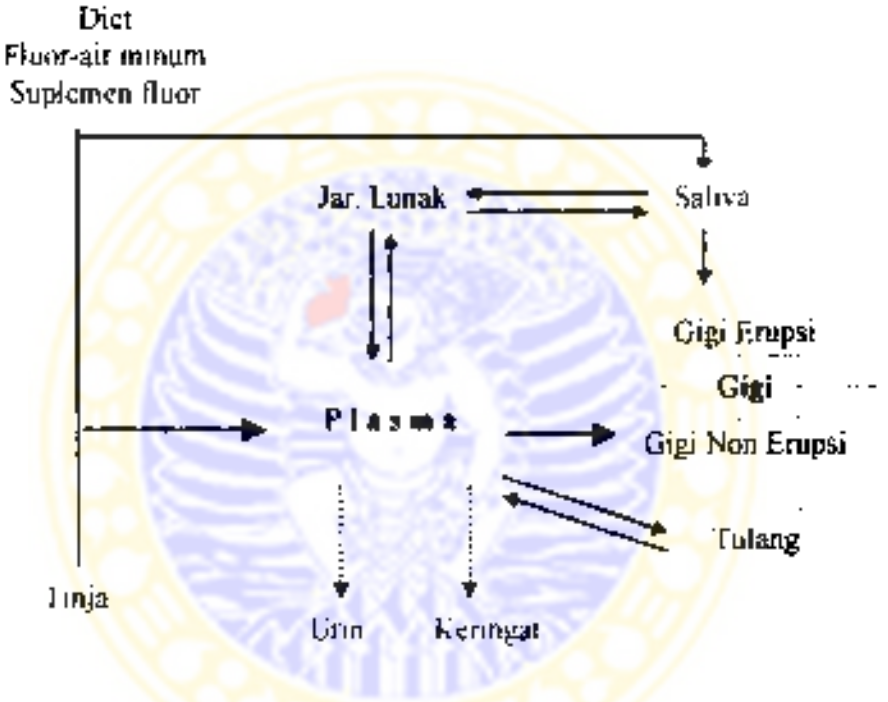


Gambar 2.1 Alur metabolisme fluorida (Ekhund, 1974)

Dari beberapa cara pemberian fluor baik sistemik maupun topikal yang dilakukan pada periode perkembangan dan pertumbuhan maupun

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

setelah gigi erupsi di dalam rongga mulut, maka secara skematis antar hubungan tempat pul (*pool*) fluorida dalam tubuh adalah seperti terlihat gambar 2.2. Tingkat *steady state* fluor dalam plasma tergantung dari besar dosis dan frekuensi pemasukan (Murray, 1986). Dengan kata lain bila pelepasan fluor dalam plasma dapat terkendali maka *steady state* fluor dapat ditentukan. Menurut Shargel dan Yu (1985) menyatakan bahwa kondisi *steady state* pada umumnya dapat dicapai 6.6 kali waktu paruh.



Gambar 2.2 Skema hubungan antar tempat pul fluorida (Yankell, 1988)

Dari gambar 2.1 dan gambar 2.2 dapat dikatakan bahwa kadar fluor plasma memegang peranan penting dalam pengaturan fluor tubuh. Penelitian pada populasi dengan kadar fluor air minum 1 *ppm*, didapatkan kadar fluor plasma sebesar 0.1 *ppm* (Amstrong dkk., 1970, Yankell, 1988), sedangkan penelitian pada daerah dengan kadar fluor air minum 0,15 - 2,5 *ppm* didapatkan rata-rata kadar fluor plasma sebesar 0.14 sampai 0,19 *ppm* (Amstrong dkk., 1970). Apabila dikaitkan dengan pemberian obat pada

penderita, dosis obat yang diberikan selalu diupayakan untuk mencapai kadar obat dalam plasma pada batas yang dekat dengan konsentrasi terapetik. Demikian pula halnya dengan pengaturan dosis pada fluoridasi air minum maupun suplemen fluor dalam bentuk lain pada hakekatnya adalah untuk mendapatkan kadar fluor optimum dalam pencegahan karies gigi. Menimbang bahwa kadar fluor air minum 1 *ppm* (daerah iklim moderat) dengan asumsi merupakan dosis optimum dalam pencegahan karies gigi, maka dapat diambil hipotesis bahwa kadar fluor plasma 0,1 *ppm* adalah konsentrasi terapetik dalam pencegahan karies gigi

2.2.3 Natrium monofluorofosfat (*Sodium monofluorophosphate*, MFP)

Menurut WHO (1984) senyawa fluorida yang sering digunakan sebagai sumber fluor dalam pencegahan karies gigi adalah: natrium fluorida (NaF), *stannous* fluorida (SnF_2), *acidulated phosphate fluoride* (APF) dan akhir-akhir ini digunakan natrium monofluorofosfat (MFP). Senyawa MFP pada tahun 1950 telah dilaporkan mempunyai aktivitas sebagai anti karies dengan toksisitas rendah kira-kira sepertiga daya tingkat peracunannya bila dibanding dengan NaF (White, 1983). Penelitian lain mendapatkan toksisitas akuta MFP adalah 2 sampai 3 kali lebih rendah apabila dibanding dengan NaF (Ericsson,1983). Toksisitas akuta yang lebih rendah ini juga dapat dilihat dari LD_{50} dalam 24 jam dari penelitian pada tikus yang diberikan per oral dengan dosis 570 mg/kg untuk MFP sedang untuk NaF sebesar 80 mg/kg (Smith dan Hodge,1983).

Toksisitas akuta dari MFP lebih rendah dibanding dengan NaF, hal

ini disebabkan availabilitas fluor dari MFP lebih rendah dalam jangka pendek *(short term)* Dalam jangka panjang toksisitas MFP pada ginjal memperlihatkan gambaran yang sama seperti pada NaF begitu juga timbunan fluor dalam tulang (Smith dan Hodge, 1983).

Mellberg (1983) juga melaporkan bahwa MFP digunakan sebagai pasta propilaksi, *sealant, dental cement* dan obat kumur Dalam penurunan terhadap kelarutan email, senyawa MFP lebih efektif dibanding dengan NaF Hal ini kemungkinan disebabkan adanya penyumbatan dari pori difusi pada permukaan email akibat kecepatan deposisi fluor pada apatit atau kalsium fluorida pada kadar NaF yang tinggi (White, 1983). Pada pemberian senyawa MFP yang dibarengi dengan kalsium kadar tinggi akan terjadi reaksi pembentukan garam kalsium monofluorofosfat. Kelarutan kalsium mono-fluorofosfat 20 kali lebih besar dibanding kalsium fluorida , sehingga garam kalsium monofluorofosfat akan terhidrolisis dan melepaskan ion fluor. Pada pemberian MFP dengan tambahan larutan dapar sitrat pengkhelat kalsium, tidak menunjukkan adanya perbedaan absorpsi fluor antara MFP dengan NaF (Ericsson, 1983).

Penelitian dalam ketersediaan hayati fluor dengan pemberian NaF atau MFP pada relawan menunjukkan bahwa total area bawah kurva fluor plasma yang berasal dari MFP besarnya dua kali dibanding fluor yang berasal dari NaF Dengan kata lain bahwa bioavailabilitas fluor dengan pemberian MFP dua kali lebih besar dibanding dengan pemberian NaF (Rigalli dkk., 1996). Percobaan yang dilakukan secara *long term* selama 3 bulan pada tikus dengan dosis 5 *mmol/l* NaF sebagai air minum menunjukkan adanya

abnormalitas dari uji toleransi glukosa serta adanya kenaikan kadar fluor plasma antara 2 *µmol/l* sampai 12 *µmol/l*, sedangkan pada pemberian dosis 5 *µmol/l* MFP tidak memberikan pengaruh terhadap homeostasis glukosa serta kadar fluor plasma selalu dibawah 2 *µmol/l*. Hemeostasis glukosa baru terpengaruh bila kadar fuor plasma melebihi 5 *µmol/l* (Rigalli dkk., 1995).

Dalam kadar rendah larutan natrium monofluorofosfat merupakan senyawa yang stabil, larutan sedikit basa atau netral (White, 1983). MFP dapat didegradasi oleh fosfatase alkali dan fosfatase asam dengan mekanisme serupa dengan hidrolisis atau transfer gugus fosforil dari substrat fosfatase lain (Pearce, 1983). Secara *in vitro* MFP dapat disintesis menggunakan hati babi yang mengandung enzim katalisator. Fluor akan memecah ATP menjadi ADP dan MFP. Sintesis MFP secara *in vitro* dapat dilakukan dengan cara transfer gugus fosforil dari ATP yang dikatalisis oleh piruvat kinase. Sintesis MFP dapat pula terjadi dengan autokatalisis dan enzim fosfoglukomutase dan transfer gugus fosforil dari ATP.

$$ATP - F \longrightarrow ADP - PO_3F^{2-}$$

Senyawa MFP dapat didekomposisi oleh enzim monofluorofosfatase dalam proses fisiologis jaringan pada binatang dan sel mikrobial. Fosfatase merupakan enzim yang kuat dalam proses hidrolisis MFP (Pearce, 1983). Penelitian tentang aksi natrium monofluorofosfat terhadap hidroksi apatit sintetis ditunjukkan bahwa hidroksi apatit yang diberi perlakuan dengan natrium monofluorofosfat mempunyai sifat kurang larut terhadap asam.

Disamping itu ion monofluorofosfat (PO_3F^{2-}) mengganti gugus hidrogen fosfat dari hidroksi apatit Kapasitas penggantian ion monofluorofosfat berkaitan dengan kandungan gugus hidrogen fosfat pada apatit. Penggantian ortofosfat pada hidroksi apatit baik dengan substitusi maupun kondensasi termal dari pirofosfat akan mengurangi pertukaran isotropik dari ortofosfat oleh mineral (Ingram, 1972).

Kadar fluor yang tinggi dapat menyebabkan penghambatan secara partial pada proteinase yang bertanggung jawab untuk memecah protein matriks email. Fluor dengan kadar tinggi akan memperlambat pengeluaran protein selama maturasi email sehingga mengakibatkan tidak terjadi kalsifikasi dan terjadi perkembangan ke arah fluorosis. Kenaikan dosis fluor akan menurunkan secara progresif modulasi ameloblast selama fase maturasi perkembangan email. Apabila terjadi kenaikan kadar fluor secara ekstrim, maka modulasi ameloblast akan hilang sama sekali. Kegagalan dalam proses pengeluaran protein matriks email. akan terjadi kelainan dalam ukuran kristal dan morfologi yang berupa porus pada bagian bawah-permukaan gigi (Bawden dkk., 1995).

2.3 Sistem Obat Lepasan Terkendali

Produk obat konvensional diformulasikan untuk pelepasan obat aktif dengan segera, cepat diabsorpsi secara sistemik dan terserap sempurna. Sejak sekitar tahun 1970 terdapat perkembangan produk obat dengan lepasan pada laju terkendali (Skiens dkk., 1980) Pelepasan obat terkendali memungkinkan untuk mempertahankan kadar obat dalam plasma darah tidak mengalami

fluktuasi. Berbagai istilah banyak digunakan sehubungan dengan pengembangan produk obat lepasan-terkendali, pada prinsipnya mengacu reaksi orde nol walaupun tidak semua mengikuti reaksi orde nol tersebut. Istilah-istilah tersebut antara lain: *prolong action, long action, extended action, timed release, sustained release, controlled release, drug delivery system, programmed drug delivery* dan sebagainya (Shargel dan Yu, 1985). Pada umumnya pengembangan obat sistem lepasan terkendali berdasarkan atas biokompatibilitas polimer organik. Pada awal perkembangan menggunakan polimer non degradabel, sehingga pada akhir periode pengobatan wahana pembawa obat harus diambil dengan operasi bedah. Perkembangan lebih lanjut adalah penggunaan bahan polimer biodegradasi atau bioerosi, dalam hal ini wahana pembawa obat akan habis terdegradasi secara otomatis sehingga operasi pembedahan dapat dihindari (Skiens dkk., 1980).

2.3.1 Keuntungan dan Kerugian

Dalam tahun terakhir ini terdapat perkembangan produk obat dengan pelepasan obat aktif pada laju yang terkendali. Pelepasan terkendali memungkinkan untuk mempertahankan kadar obat dalam plasma darah. Pada laju masukan obat yang tetap, maka kadar obat dalam darah tidak mengalami fluktuasi. Keuntungan produk obat sistem lepasan terkendali: (a) Kadar obat terapetik dalam darah dipertahankan, (b) Tidak terjadi fluktuasi kadar obat dalam darah (c) Memberikan kemudahan bagi penderita dan dosis obat dapat terjamin, (d) Dapat mengurangi biaya Kemungkinan kerugian akibat

efek yang tidak diinginkan dari penggunaan produk obat lepas lambat antara lain: (a) Obat lebih sulit untuk eliminasi dari tubuh, (b) Ukuran produk obat akan menjadi lebih besar terutama produk obat yang lebih besar dari 500 mg, serta (c) Pada obat salut enterik yang kurang baik, obat dapat lepas sebelum mencapai target atau tidak dapat diabsorpsi sama sekali (Shargel dan Yu, 1985).

2.3.2 Klasifikasi

Langer (1984) mengklasifikasikan sistem pelepasan terkendali berdasarkan mekanisme pelepasan meliputi: (1) Sistem difusi terkendali terdiri dari sistem tandon dan sistem matriks, (2) Sistem terkendali secara kimiawi berupa sistem bioerodibel dan sistem rantai anting (*pendant*), serta (3) Sistem pelarut teraktivasi terdiri dari sistem pembengkakan terkendali dan sistem osmotik, serta (4) Sistem terkendali secara magnetik.

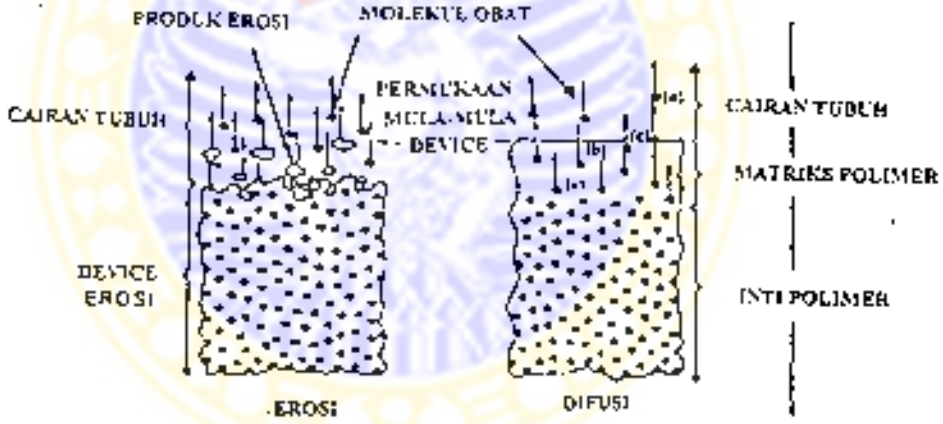
2.3.2.1 Produk Sistem Lepasan Terkendali secara Kimiawi

Perkembangan produk obat dengan sistem lepasan terkendali secara kimiawi pada dasarnya adalah penggunaan bahan polimer yang bersifat biodegradabel atau bioerosi. Bahan polimer yang digunakan harus memenuhi persyaratan antara lain (a) Dapat dibentuk sesuai kebutuhan; (b) Mekanisme lepasan obat dengan cara difusi atau erosi; (c) Kekuatan dan stabilitas dimensinya cukup, (d) Respon terhadap toksisitas rendah; (e) Wahana terdegradasi secara sempurna, dan (f) Dapat disterilisasi (Skiens dkk., 1980).

Bahan polimer biodegradabel apabila ditempatkan di dalam tubuh

akan mengalami perubahan kearah degradasi meliputi: (1) Proses hidrasi struktur tersier dan sekunder pada ikatan hidrogen pecah, (2) Hilangnya kekuatan ikatan kovalen pada kerangka polimer pecah, (3) Hilangnya integritas massa yakni ikatan-ikatan putus dan merupakan tahap awal absorpsi, (4) Pelarutan massa, polimer terlarut menjadi fraksi-fraksi dengan berat molekul kecil atau menjadi fragmen-fragmennya (Heller, 1987).

Produk obat sistem lepasan terkendali tipe erosi pada umumnya mempunyai sifat tidak toksik, mudah diabsorpsi dan terambil secara sistemik. Mekanisme lepasan obat terkendali tipe erosi sangat berbeda dengan tipe difusi. Secara skematis mekanisme pelepasan obat tersebut dapat ditunjukkan seperti gambar 2.3.



Gambar 2.3 Skema lepasan obat tipe erosi dan difusi (Skiens dkk., 1980)

Secara garis besar terdapat perbedaan pada *device* dengan sistem lepasan terkendali dalam pelepasan obatnya. Heller (1987) menyatakan bahwa pada *device* : (a) *Diffusion-Controlled Device*, terdapat dua perbedaan dasar *device* yang digunakan yakni pelepasan bahan aktif pada *monolithic device* dan pelepasan bahan aktif pada *reservoir device*. Pada *monolithic device* terdapat dua jenis pelepasan dengan. (1) Bahan aktif terdispersi dalam

polimer dan (2) Bahan aktif dilarutkan dalam polimer. Pada *reservoir device*, bahan aktif terdapat dalam inti yang dikelilingi membran pengendali lepasan/selongsong. Transport bahan aktif dari inti melewati lubang pada selongsong nonporus. (b) *Solvent Controlled Device* terdapat 2 mekanisme pengendalian secara: osmosis dan pembengkakan (c) *Chemically Controlled Device*, dengan kecepatan pelepasan bahan aktif dari polimer diatur oleh reaksi kimiawi berupa pemecahan secara hidrolisis atau enzimatik pada ikatan yang labil, ionisasi atau protonasi.

2.3.2.2 Produk obat sistem bioerodibel tipe erosi

Heller (1987) menyatakan bahwa pada lepasan terkendali sistem bioerodibel tipe erosi erosi. erosi polimer dapat didefinisikan sebagai konversi suatu bahan yang mula-mula tidak larut dalam air menjadi bahan yang larut dalam air Mekanisme bioerosi dapat dibedakan menjadi 3 jenis: (a) Erosi Tipe I: makro molekul dengan *cross linked* yang larut dalam air membentuk *network* tiga dimensi Erosi terjadi karena pemecahan ikatan silang (tipe IA) atau pemecahan pada kerangka (*backbone*) polimernya (tipe IB). (b) Erosi Tipe II. makro molekul tak larut dalam air diubah menjadi makro molekul terlarut dalam air dengan hidrolisis, ionisasi atau protonasi rantai antingnya *(pendant chain)* (c) Erosi Tipe III makro molekul dengan BM tinggi tidak larut dalam air menjadi molekul-molekul kecil terlarut dalam air dengan pemecahan secara hidrolisis dari ikatan labil pada *backbone* polimer. Karena polimer dikonversi menjadi molekul-molekul kecil yang larut dalam air. maka prinsip aplikasi dari sistem ini adalah untuk pemberian

secara sistemik dengan cara implantasi subkutan, intra muskular atau intra peritoneal (Heller, 1987)

Pada obat yang terdispersi secara homogen dalam molekul polimer sistem monolitik dibedakan. (a) polimer hidrofilik, (b) polimer hidrofobik. Polimer biodegradabel hidrofilik akan mengikuti proses *bulk erosion* karena dapat ditembus secara sempurna oleh air, sedangkan pada polimer hidrofobik mekanisme erosinya dapat terjadi dengan proses *bulk erosion* atau *surface erosion* Polimer yang termasuk dalam proses erosi ini adalah: poli asam laktat, kopolimer glikolat dan asam laktat (Heller, 1987)

Pelepasan bahan aktif dengan mekanisme erosi merupakan fungsi dari jumlah bahan aktif yang dilepas pada waktu t (M_t), konstanta erosi (k_e), kadar awal bahan aktif dalam polimer (C_o) dan jari-jari bentuk spherik, silinder atau slab (r_o). dengan rumus.

$$M_t \quad M_\infty = 1 - (1-kt/c_o r_o)^n$$

$$d(M_t \quad M_\infty) = dt \quad n(1-kt/c_o r_o)^{n-1} (k/c_o r_o)$$

untuk slab n = 1, silinder n = 2, spherik n = 3

(Pitt dan Schindler, 1980)

Polimer biodegradabel yang umum digunakan untuk sistem lepasan terkendali adalah poli asam-laktat atau polilaktat-kopolimer asam glikolat (Langer, 1984). Bahan-bahan polimer yang digunakan sebagai benang bedah *in vivo* yakni: poli asam-laktat, poli asam-glikolat dan kopolimernya mempunyai sifat tidak toksik Penggunaan poli asam-laktat dan poli asam-glikolat sebagai *delivery systems* (*in vivo*) akan cepat terdegradasi dalam

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

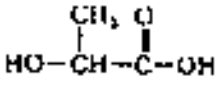
tubuh dan relatif kedap terhadap obat (Pitt dan Schindler. 1984).

Dari hasil penelitian tentang kekuatan mekanis elastisitas, kompatibitas polimer-obat, biokompatibilitas, kemudahan sintesis, permeabilitas obat serta kecepatan biodegradasi menunjukkan bahwa polimer *dl*-polilaktat dan poli ε-kaprolakton merupakan bahan yang paling baik untuk digunakan dalam *delivery systems* (Duncan dkk , 1980)

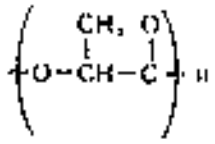
Campuran poli laktat-asam glikolat (PLGA) mempunyai karakterstik: biodegradabel, biokompatibel dan mudah dikombinasikan dengan berbagai obat (Kitchell dkk ,1984) PLGA merupakan poli ester linear yang dapat terhidrolisis dengan katalisis asam/basa dan pecah menjadi molekul asam *d*-laktat, asam *l*-laktat dan asam glikolat. Asam *l*-laktat dan asam glikolat secara fisiologis didapatkan secara endogen dalam tubuh dan dimetabolisasi dalam siklus Kreb's (Vickery dkk., 1984).

Dua konstanta fisik yang merupakan indikator permeabilitas dan kekuatan mekanis polimer adalah suhu transisi kaca (T_g) dan temperatur lebur polimer. Sebagai contoh koefisien difusi dari progesteron dalam polilaktat adalah 600 kali lebih besar dibandingkan dengan apabila wahana pembawanya berupa ε-kaprolakton (Pitt dan Schindler, 1980).

Dalam biodegradasi polilaktat dan ε-kaprolakton secara kualitatif adalah identik dan mengikuti hukum hidrolitik untuk laju lepasannya. Pemecahan polilaktat lebih mudah karena tidak adanya kristalinitas dari polimer dan disebabkan adanya gugus ester serta pengaruh induktif dari atom oksigen pada ulangan unit laktol dari ujung gugus karboksilat. Demikian pula penurunan berat molekul polilaktat lebih cepat dibanding ε-kaprolakton,

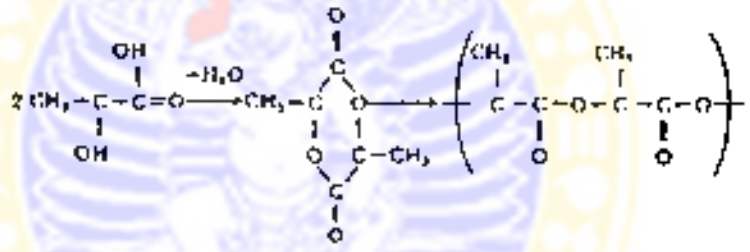


asam laktat



Polilaktida

Polilaktat dibuat dengan cara kondensasi dari asam laktat dengan mengeluarkan molekul air terjadi reaksi sebagai berikut (Nuwayser dkk., 1984):

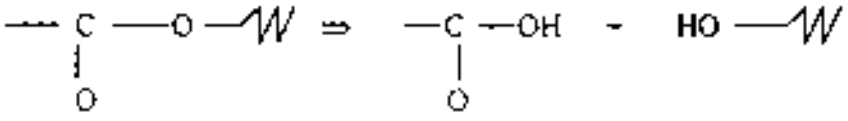


l-asam laktat

poli l(-)laktida

(Nuwayser dkk., 1984)

Poli asam laktat dan kopolimernya mengalami biodegradasi dengan erosi permukaan secara konstan. Pada implantasi subdermal terjadi penurunan bobot molekul yang terus menerus akibat pecahnya ikatan ester :



(Pitt dan Schindler, 1984)

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Asam laktat secara fisiologis dihasilkan oleh tubuh secara terus-menerus dalam metabolisme anaerob dari glukosa dalam sel darah, medula ginjal dan jaringan pada mata. Asam laktat juga dapat diproduksi dari glikogen otot dan terjadi pada waktu kerja keras mendadak seperti lari cepat atau memanjat tangga. Kecepatan lepasan laktat dari jaringan kedalam darah tergantung pada: (a) Kecepatan pembentukan laktat dalam jaringan dari piruvat melalui reaksi dehidrogenase laktat, (b) Konsentrasi piruvat dan NADH (Newsholme dan Leech, 1983).

Dalam tubuh manusia, pergantian laktat diperkirakan 20 *mmol*/kg berat badan kira-kira sebesar 120 gram tiap hari. Kadar laktat dalam plasma darah kurang begitu jelas untuk dapat dibedakan antara kadar laktat normal dengan abnormal, sebagai acuan dengan asumsi: (a) Kadar 1-2 mM dinyatakan normal, (b) Kadar 5 mM dinyatakan abnormal, sedang (c) Kadar diatas 10 mM dinyatakan berbahaya. Kadar laktat dalam darah antara 2 sampai 5 mM merupakan daerah kelabu (*grey area*) yang menunjukkan sebagai batas atas normal atau mungkin telah masuk dalam kategori abnormal (Newsholme dan Leech, 1983).

2.4.2 Pemanfaatan asam laktat

Asam laktat sebenarnya dapat dimanfaatkan tubuh dalam dua mekanisme kerja yaitu

(1) Oksidasi laktat menjadi karbon dioksida dan air melalui siklus asam trikarboksilat dengan reaksi

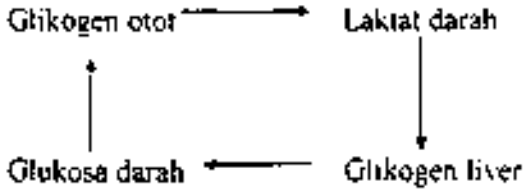
ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

$$\text{Laktat} + H^{+} + 3O_2 \longrightarrow 3CO_2 + 3H_2O$$

Oksidasi laktat ini terjadi dalam liver, korteks ginjal, jantung dan serabut otot.

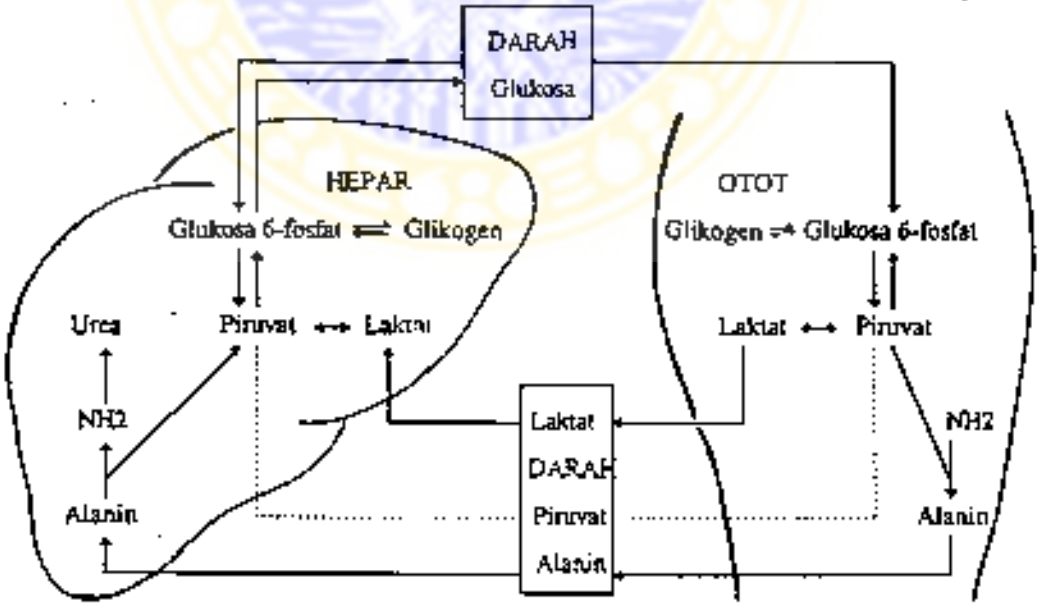
(2) Konversi laktat menjadi glukosa melalui glukoneogenesis merupakan proses penting secara kuantitatif dalam upaya pengeluaran laktat dan berikut proton dari darah. Adanya peningkatan kadar laktat dalam darah akan menstimuli secara langsung terjadinya glukoneogenesis. Kecepatan glukoneogenesis sendiri tergantung pula pada faktor lain termasuk kadar sejumlah hormon dalam darah (glukagon, insulin, glukokortikosteroida) serta suplai oksigen dan akan menentukan ratio kadar ATP/ADP dalam liver. Kenaikan kadar laktat dalam darah menstimuli kecepatan glukoneogenesis serta meningkatkan aktivitas karboksilase piruvat (Newsholme dan Leech, 1983). Secara fisiologis glukoneogenesis akan terjadi pada saat karbohidrat makanan tidak tersedia dalam jumlah cukup. Mekanisme glukoneogenesis juga berfungsi untuk membersihkan berbagai produk metabolisme jaringan yang terdapat dalam sirkulasi darah misalnya laktat dan gliserol (Mayes, 1990).

Senyawa laktat yang terbentuk melalui oksidasi glukosa di dalam otot dan sel darah dibawa kedalam hepar dan ginjal untuk membentuk kembali glukosa. Proses ini dikenal sebagai siklus Cori atau siklus asam laktat (Fruton dan Simmonds,1963, Mayes,1990) yang secara skematis seluruh proses pengambilan glukosa dan penggunaan laktat untuk pembentukan glikogen adalah sebagai berikut



(Fruton dan Simmonds, 1963)

Pada kondisi kelaparan disamping metabolisme glukosa juga terjadi metabolisme jaringan lemak yang menghasilkan gliserol. Gliserol bebas ini juga akan diubah menjadi glukosa lewat proses glukoneogenesis didalam hepar dan ginjal. Diantara hasil metabolik yang diangkut dari otot kedalam hepar selama kelaparan terdapat asam amino yang dominan yaitu alanin yang merupakan hasil dari transaminasi piruvat. Dari kondisi ini dibasilkan postulasi siklus glukosa-alanin, dari siklus laktat dan siklus glukosa-alanin dapat ditampilkan secara skematis seperti pada gambar 2.4



Gambar 2.4 Skema siklus asam laktat (Cori) dan siklus glukosa-alanin (Mayes, 1990)

2.5 Upaya Pengembangan Wahana Pencegahan Kedokteran Gigi

Walaupun sudah sejak tahun 1890 pendekatan dalam pencegahan karies gigi menggunakan bahan khemoterapi khususnya senyawa fluor, namun potensi bahan tersebut belum dapat terealisasi secara sempurna, dengan kata lain penggunaan senyawa fluor untuk pencegahan karies gigi belum optimal (Mirth, 1980). Terdapat dua cara upaya menuju penyempurnaan yakni memodifikasi struktur kimiawi bahan untuk tujuan memproduksi molekul yang mempunyai aktivitas sebagai antikaries yang lebih besar atau cara kedua dengan peningkatan dengan menggunakan bahan pembawa zat aktif.

Upaya menuju kearah penyempurnaan potensi khemoterapi fluor telah dilakukan antara lain: (a) Untuk menjamin ketersediaan fluor yang terdapat dalam air ludah yang berkesinambungan untuk remineralisasi jaringan gigi, telah dibuat sediaan berupa *lozenges* atau tablet bioadesif dengan lepasan fluor lambat (Horowitz dan Ismail, 1996). (b) Mirth dkk., (1982) menggunakan HEMA-MMA berupa *intra oral fluoride releasing device* yang dirancang dengan pelepasan secara terus-menerus sebesar 0,5 mg F/hari yang ditempelkan pada gigi bagian bukal pada 11 orang laki-laki dewasa selama satu bulan menunjukkan peningkatan fluor dalam saliva dan plaque berbeda bermakna dibanding dengan sebelum perlakuan. Kemudian pada tahun 1983 Mirth dkk. melakukan uji penghambatan karies menggunakan *intra oral fluoride releasing device* dari HEMA-MMA dengan lepasan fluor 0,15 mg/hari yang dikatikan pada pipi tikus didapatkan penghambatan terhadap karies pada bagian permukaan aproksimal, sulkus dan fisura gigi lebih efektif

dibanding tikus yang diberi air minum dengan kadar 10 *ppm* F. (c) Pemberian fluor secara terkontrol tiap harinya, menunjukkan efektivitas dalam penurunan karies tanpa terjadi resiko fluorosis (Hargreaves, 1990). (d) Penelitian penggunaan hidroksi etil metakrilat (HEMA) dan metil metakrilat (MMA) sebagai bahan pembawa fluor, didapatkan hasil yang menunjukkan pelepasan fluor mengikuti persamaan regresi dengan jumlah lepasan F pada MFP lebih kecil dibanding pada NaF (Widjijono dkk., 1993). (e) Penelitian yang serupa dengan penelitian Mirth dkk dilakukan oleh Hirata dkk (1998) menggunakan resin sebagai bahan pembawa fluor dalam pencegahan karies gigi berbentuk tablet belahan kacang yang terdiri dari matriks MMA HEMA dengan ratio 50:50 dan membran pembungkus MMA:HEMA dengan ratio70:30. Tablet dikatkan pada pipi tikus dengan pemberian diet 2000 dan *Streptococcus sobrinus* menunjukkan hasil penghambatan karies gigi lebih besar dibandingkan dengan hasil yang diperoleh Mirth dkk. tahun 1983. Penggunaan bahan pembawa fluor dari HEMA-MMA menurut penulis apabila akan digunakan sebagai bahan implan bawah kulit perlu beberapa pertimbangan karena hasil degradasi HEMA maupun MMA merupakan bahan eksogen dan non fisiologis. Bahkan dikhawatirkan degradan HEMA dan MMA dapat menjadi emboli dalam pembuluh darah. (f) Pengembangan medikamen dalam pencegahan penyakit gigi, kini juga telah dikembangkan di Amerika Serikat *dental pack* berupa campuran polilaktat dan serbuk antibiotik sebagai obat *delivery systems* diberikan secara lokal untuk infeksi periodontal. Polilaktat yang digunakan berupa cairan polimer, cairan polimer tersebut akan memadat bila kena cairan dalam mulut dan akan teresorbsi

perlahan-lahan sambil melepaskan antibiotik secara berkesinambungan (Ryder, 1997).

Penelitian Mirth (1980) dan Mirth dkk. (1982; 1983) serta Hirata dkk. (1998) apabila dilihat dari sifat bahan yang dikembangkan untuk sediaan lepasan terkendali adalah mendasarkan pada topikal aplikasi dengan pelepasan sejumlah fluor yang terus-menerus. Penempelan bahan pencegahan karies pada gigi maupun perangkat yang dipakai dalam mulut pada umumnya dirasakan tidak nyaman dan kemungkinan terjadi intasi pada jaringan lunak bagi pasien. Khusus dalam penelitian ini dikembangkan penggunaan bahan pembawa fluor yang bersifat biodegradasi dengan dasar kandungan fluor dari kadar F plasma darah optimal sebesar 0.1 *ppm*.

2.6 Bioavailabilitas

2.6.1 Pengertian Bioavailabilitas

Bioavailabilitas menunjukkan suatu pengukuran laju dan jumlah obat aktif terapetik yang mencapai sirkulasi umum. Studi availabilitas berguna dalam penetapan obat yang berkaitan dengan farmakokinetik obat. Availabilitas relatif adalah ketersediaan obat sistemik dibandingkan dengan suatu standar yang telah diketahui, sedangkan availabilitas absolut merupakan ketersediaan obat sistemik yang diberikan secara oral dibanding dengan pemberian secara *intravenus* (Shargel dan Yu, 1985).

Parameter yang digunakan dalam penentuan bioavailabilitas suatu obat dapat menggunakan data plasma yang meliputi: (a) Waktu konsentrasi plasma mencapai puncak (t_{mak}). Waktu konsentrasi plasma mencapai

puncak, dapat disamakan dengan waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi maksimum, dimana terjadi absorpsi obat terbesar. (b) Konsentrasi plasma puncak ($C_{p\,maks}$) Konsentrasi plasma puncak memberikan petunjuk bahwa obat cukup absorpsinya secara sistemik untuk memberi respon terapetik Disamping itu dapat pula memberikan petunjuk kemungkinan adanya kadar toksik obat dan. (c) Area bawah kurva kadar obat dalam plasma-waktu (AUC). AUC (*Area Under Curve*) merupakan suatu ukuran jumlah bioavailabilitas obat dan mencerminkan jumlah total obat yang mencapai sirkulasi sistemik (Shargel dan Yu, 1985)

Kadar fluor plasma bervariasi tergantung dari masukan dan ditentukan oleh beberapa faktor fisiologis Fluorida dalam plasma tidak terikat protein plasma atau unsur plasma lainnya, sehingga diasumsikan bahwa kadar fluor cairan interstisial dan plasma adalah identik. Terdapat hubungan ***steady state*** antara kadar fluor plasma dengan fluor jaringan lunak dengan ratio yang tetap antara keduanya, walaupun kadar F plasma dapat berubah dengan cepat (Murray, 1986).

Efisiensi pengeluaran fluor plasma dapat terjadi karena adanya ekskresi lewat ginjal dan pengambilan oleh tulang Amstrong dkk. (1970) menyatakan bahwa kadar fluor plasma pada orang di daerah dengan kadar fluor air minum 0,15 *ppm* sampai 2,5 *ppm* adalah berkisar antara 0,14 dan 0,19 *ppm* Pada kelompok masyarakat dengan kadar fluor air minum 1 *ppm*, didapatkan rata-rata kadar fluor plasma 0,1 *ppm* (Amstrong dkk., 1970; Yankell, 1988) Kadar fluor saliva kira-kira 1 *umol* / (0.019 *ppm*) dan jauh lebih rendah bila dibanding dengan kadar fluor plasma Kadar fluor saliva

relatif tergantung dari kecepatan aliran saliva. Walaupun kadar fluor saliva rendah, tetapi kadar tersebut cukup mempunyai daya proteksi terhadap mineral gigi dan mempengaruhi metabolisme mikro organisme plaque gigi. Kecepatan klirens fluor saliva, dapat diperpanjang apabila pada saliva dengan kadar awal tinggi, hal ini disebabkan adanya deposisi CaF_2 pada permukaan gigi dan CaF_2 mengalami pelarutan secara bertahap (Dawes dan Weatherell, 1990).

Didasarkan atas fakta bahwa kadar fluor air minum 1 *ppm* diasumsikan merupakan kadar optimum dalam pencegahan karies gigi, maka secara hipotetis dapat dinyatakan bahwa kadar fluor plasma 0,1 *ppm* adalah konsentrasi fluor plasma yang mendekati terapetik dalam pencegahan karies gigi. Untuk menegakkan hipotesis ini maka perlu diteliti tentang pengaruh pemberian implan subkutan fluor terkendali terhadap availabilitas sediaan fluor (*invitro*), biokompatibilitas dan bioavailabilitas fluor dalam darah dan gigi

2.6.2 Penetapan Kadar Obat

Metode yang digunakan untuk penetapan obat tergantung dari beberapa faktor yang meliputi sifat fisiko-kimia obat, konsentrasi yang diukur, jumlah dan sifat contoh biologis, alat yang tersedia, biaya dan ketrampilan analisi laboratorium. Dalam penetapan kadar obat dalam serum Shargel dan Yu (1985) mempersyaratkan kesahihannya (a) Spesifitas, dalam hal ini metode tersebut benar-benar spesifik untuk obat tertentu tanpa adanya gangguan antar obat, metabolit obat, zat endogen, zat eksogen. (b) Linearitas,

bahwa penetapan kadar obat harus menunjukkan linearitas yang sesuai dengan standar. Linearitas menunjukkan hubungan proporsional antara konsentrasi obat dengan respon instrument. (c) Kepekaan, menunjukkan seberapa besar kadar minimum yang dapat terdeteksi dengan alat yang digunakan. (d) Ketepatan, merupakan hal yang berkaitan dengan reproduksibilitas data yang didapatkan dengan cara replikasi berbagai konsentrasi dan pengukuran ulang kurva konsentrasi standar. (e) Ketelitian, menunjukkan perbedaan antara harga kadar rata-rata dan harga sebenarnya atau konsentrasi yang telah diketahui. (f) Stabilitas, menunjukkan bahwa konsentrasi obat standar dapat dipertahankan dalam kondisi penyimpanan yang sama halnya dengan kondisi cuplikan yang akan ditetapkan kadarnya.

Dalam penelitian ini bahan aktif yang akan dideteksi adalah ion fluor, maka yang digunakan sebagai alat penetapan kadar fluor adalah Potensiometer Elektrode Spesifik Ion Fluor sebagai detektor ion F dengan sensitivitas mencapai 10^{-6} M (0,02 *ppm*). Potensiometer Elektrode Spesifik Ion F tersusun dari suatu membran lanthanum khlorida. Membran ini bersifat selektif untuk ion fluor saja dan memberikan respon elektrokimiawi secara proporsional terhadap aktivitas ion fluor yang terdapat dalam larutan sampel. Beda potensial antara fluor dalam larutan dan membran Elektrode lanthanum khlorida akan terukur dan ditunjukkan dalam layar monitor.

2.7 Biokompatibilitas

McCabe (1990) dan Combe (1992) menyatakan bahwa evaluasi bahan Kedokteran Gigi dibakukan melalui persyaratan fisik, mekanik,

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

kimiawi dan biologis. Evaluasi biologis dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan agar bahan yang digunakan betul-betul tidak berbahaya dalam penanganan operator dan bagi pasien pemakai sehingga bahan dikatakan *biocreptance*. Bahan Kedokteran Gigi yang digunakan harus non toksik, non iritan, non karsinogenik atau non alergik.

Secara tradisional definisi dari suatu bahan biokompatibel adalah bahan yang apabila kontak dengan jaringan hidup mempunyai sifat *inert* terhadap sistem *host*. Dari perkembangan bidang kedokteran gigi terjadi perubahan konsep biokompatibilitas yaitu sifat substansi *inert* menjadi bahan yang terdesain terhadap respon jaringan. Secara konsensus dinyatakan bahwa definisi biokompatibilitas adalah kemampuan suatu bahan dalam performa dengan respon *host* yang tepat dan sesuai pada aplikasi spesifik (Edgerton dan Levine, 1993).

Bila bahan sintetis dimasukkan dalam jaringan, maka permukaan bahan akan terselubungi oleh cairan jaringan. Molekul-molekul cairan jaringan akan diadsorpsi pada permukaan bahan. Adsorpsi pada permukaan bahan menyebabkan energi permukaan bebasnya akan menurun. Masing-masing bahan mempunyai sifat adsorpsi instrinsik dan tergantung dari komposisi kimiawi bahan (Edgerton dan Levine 1993). Material dikatakan biokompatibel bila adanya bahan tersebut mempunyai kualitas tidak merusak lingkungan biologis baik pengaruh bahan terhadap lingkungan maupun lingkungan terhadap bahan. Reaksi biologis yang mungkin terjadi dapat bersifat lokal atau sistemik (Noort, 1994). Objek dalam penelitian implan Kedokteran Gigi adalah untuk memahami proses yang terjadi pada

permukaan jaringan dengan material, sehingga biomaterial harus didesain pada tingkat molekular. Uji biokompatibilitas bahan yang didasarkan atas respon sel dengan cara kultur sel/jaringan dan akses bioaktivitas bahan dalam stimuli inter permukaan didasarkan atas komposisi *interface* dan sifat adsorpsi lapisan permukaan bahan (Edgerton dan Levine, 1993).

McCabe (1990) menyatakan bahwa evaluasi biologis dilakukan dalam tiga tingkatan yaitu: (a) Uji saring sederhana, untuk mengevaluasi toksisitas sistemik akuta, potensi keiritasian dan karsinogenik. (b) Uji pemakaian terbatas *limited usage test)* dilakukan dengan percobaan pada binatang dan (c) Uji coba klinik terkendali dan melibatkan manusia sebagai sukarelawan. Standford (1980) dalam COMET-FDI menyatakan bahwa evaluasi biologis dilakukan dengan tingkat uji yang direkomendasi meliputi: (a) *Initial test*, (b) *Secondary test* dan (c) *Usage test*. Pada umumnya uji sitotoksisitas adalah mengukur pengaruh bahan terhadap beberapa hal antara lain (1) Jumlah/pertumbuhan sel; (2) Integritas membran sel, (3) Biosintetis atau aktivitas enzim, atau (4) Material genetik dari sel. Uji sitotoksisitas mempunyai keuntungan: (a) Menguji fungsi spesifik dan metabolisme sel yang diisolasi; (b) Penyaringan dapat dilakukan dengan jumlah sampel besar secara cepat dan murah; (c) Hasilnya dapat dikuantifikasi; (d) Memberikan sensitivitas yang lebih besar terhadap bahan yang toksik dibanding uji pemakaian, (e) Mempunyai standarisasi cara uji (Craig, 1997)

Evaluasi biologis untuk biokompatibilitas bahan terhadap jaringan dapat digunakan uji sitotoksisitas dengan kultur jaringan dan implantasi pada jaringan. Mjor dkk.,(1977) melakukan uji biokompatibilitas

bahan tumpatan menggunakan teknik kultur sel dengan cara implantasi atau menempatkan bahan tumpatan dalam kavitas gigi secara intakta dan diikuti dengan pemeriksaan secara histologis pulpa gigi. Schmalz (1980) menggunakan teknik kultur sel L-929 sebagai prosedur untuk uji kompatibilitas bahan kedokteran gigi. Teknik ini mudah dilakukan, tidak mahal, hasilnya terukur dan dapat diulang. Nakamura dan Kawahara (1984) menggunakan uji sitotoksisitas pada kultur sel dengan menghitung tingkat pertumbuhan relatif *(Relative Growth Rate , RGR)* untuk menunjukkan kompatibilitas biologis bahan polimer resin.

Bird dkk. (1995) mengembangkan uji biokompatibilitas dengan cara menghitung viabilitas dan tingkat aktivitas fagositosis sel makrofag tikus. Hal ini dapat digunakan secara analogi untuk menunjukkan biokompatibilitas bahan yang bersifat toksis terhadap biologis. Dalam metode ini mempunyai keunggulan dibanding uji kultur Standford (1980) dalam hal dasar penghitungan sel menggunakan jumlah sel per mililiter. Akurasi penentuan betul-betul satu lapis sel pada metode Standford relatif sukar diperoleh. Adanya viabilitas dan aktivitas fungsi sel makrofag berupa fagositosis terhadap bakteri *Porphyromonas gingivalis* menunjukkan tingkat biokompatibilitas sel terhadap bahan toksis. Adanya aktivitas fagosistosis dan tingkat viabilitas sel menunjukkan fungsi sel dalam keadaan baik. Matsusue dkk. (1995) dengan penelitian secara *long term* tentang reaksi jaringan terhadap implantasi polilaktat secara subkutan dan intra rongga medula tulang pada kelinci ditunjukkan adanya histiosit setelah 18 bulan dari waktu implantasi serta adanya aktivitas fagositik yang berlanjut sampai 24 dan 36

bulan. Setelah 62 bulan semua polilaktat telah diabsorpsi dan diganti dengan sel sumsum tulang sedangkan pada implantasi subkutan telah terabsorpsi sempurna setelah 69 bulan dan tidak meninggalkan bekas luka (*scar*). Selama proses degradasi, tidak terdapat sel bodi asing raksasa dan tidak tampak adanya osteolitik akibat lepasan bahan polimer. Demikian pula Chu dkk (1995) telah melakukan penelitian tentang viabilitas sel terhadap matriks polimer poli asam laktat menggunakan jaringan khondrogenik dari perikhondrium, didapatkan hasil sel-sel tetap bertahan hidup. Viabilitas sel dapat ditunjukkan dengan pengecatan fluoresen ganda secara *in situ*.

Combe (1992) menyatakan bahwa *The Brutish Standard Institution* telah mempublikasikan metode untuk penilaian biologis bahan kedokteran gigi misalnya untuk bahan implan meliputi: (a) uji iritasi kulit, pada kelinci, (b) uji implan pada jaringan pada kelinci, (c) uji implan dalam tulang pada kelinci atau marmut.

Garcia dkk. (1981) mencoba mengetahui kemungkinan sumber kegagalan implan Kedokteran Gigi yaitu dengan menguji biokompatibilitas bahan implan terhadap tulang. Dinyatakan bahwa saringan pertama yang dilakukan adalah melihat manifestasi bahan toksik pada jaringan binatang. Pada umumnya uji subkutan, intramuskular dan intra tulang dari bahan implan tidak memperlihatkan picuan terhadap respon peradangan atau alergi. Dari penelitiannya menggunakan bahan implan vitallium dan polimetil metakrilat (PMMA) didapatkan adanya penghambatan pembentukan tulang dan disebabkan adanya residu monomer.

Berdasarkan uraian di atas bahan implan polilaktat-natrium mono-

fluorofosfat yang akan kontak langsung dan lama terhadap jaringan maka perlu dilakukan penelitian tentang uji biokompatibilitas terhadap jaringan Dalam penelitian ini kajian biokompatibilitas bahan dilakukan dengan uji hemolisis, uji kultur jaringan serta uji implantasi secara subkutan. Uji hemolisis akuta guna menentukan tentang integritas membran sel. Uji kultur sel:jaringan dengan metode Bird dkk.(1995) untuk menentukan tentang viabilitas dan aktivitas fagositosis sel. sedangkan uji implantasi subkutan adalah untuk menentukan respon peradangan jaringan sekitar lokasi bahan implan ditanam maupun kemungkinan perubahan lain yang terjadi (Standford, 1980).

Dalam penelitian ini respon jaringan organ ginjal dan hati terhadap perlakuan implan fluor tidak dilakukan berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan hasil sebagai berikut (a) Pemberian fluor kadar tinggi dan jangka lama tidak memberikan pengaruh gangguan baik secara histologis maupun fungsional dari kelenjar tiroid dan hati; (b) Pemberian fluor 50 *ppm* selama 6 bulan pada tikus tidak menunjukkan adanya pengaruh gangguan histologis maupun fungsi dari organ ginjal (Taylor dkk., 1964 sit. WHO, 1984)

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

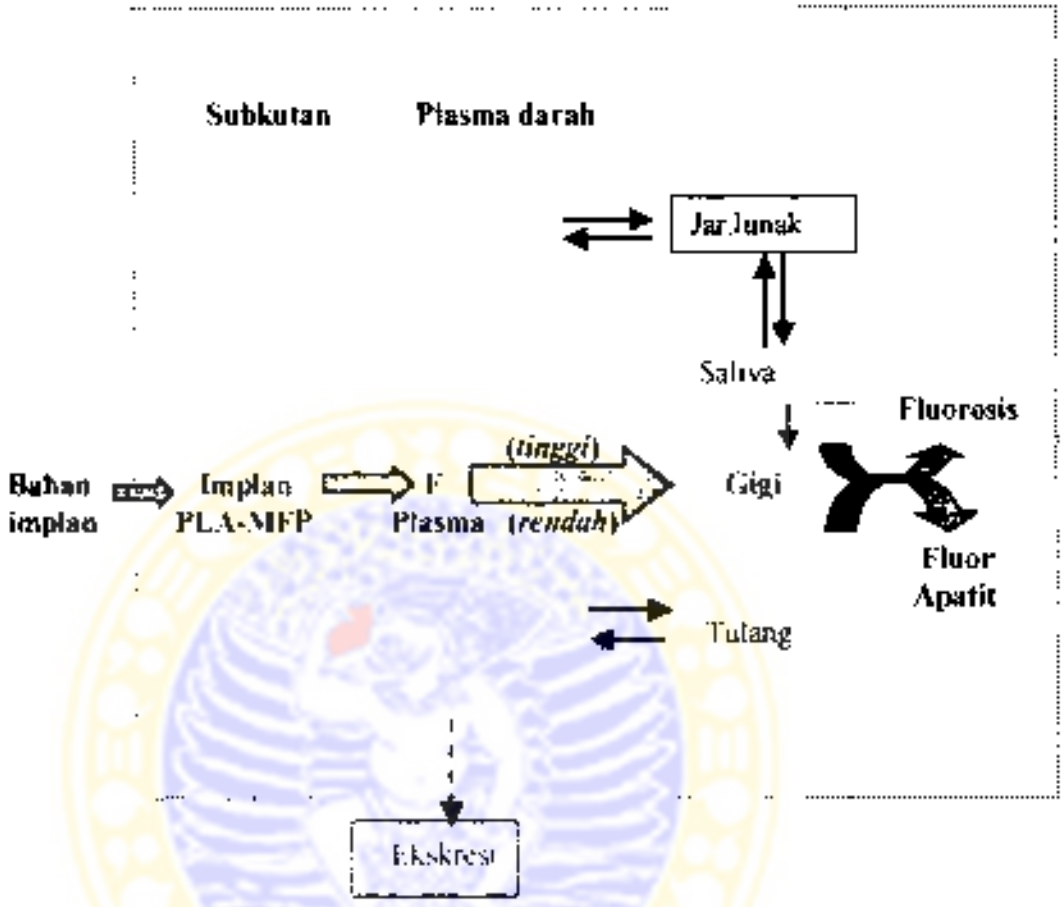
3.1. Kerangka Konseptual Penelitian

Penelitian yang dilakukan menggunakan koosep yang didasarkan atas pemberian obat dengan sistem lepasan-terkendali dengan mengkaji pemberian fluor secara implan subkutan. Medikamen dengan sistem lepasan-terkendali dalam penelitian ini menggunakan bahan *dl*-polilaktat sebagai pembawa zat aktif natrium monofluorofosfat. Polilaktat mempunyai sifat terbaik tentang: kekuatan mekanis, elastisitas, kompatibilitas polimer-obat, biokompatibilitas, kemudahan sintesis, permeabilitas obat, kecepatan biodegradasi dan paling baik untuk digunakan dalam *delivery systems*. Hasil hidrolisis polilaktat berupa asam laktat dan bersifat endogen bagi tubuh. Zat aktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah natrium monofluorofosfat (MFP). Secara fisiologis MFP akan terhidrolisis menjadi ion monofluorofosfat (PO_3F) dan merupakan senyawa *intermediate* dalam metabolisme karbohidrat serta bersifat endogen bagi tubuh. Ion monofluorofosfat dalam tubuh akan terurai menjadi ion fosfat dan ion fluor. Ion fluor diabsorpsi dan masuk dalam sirkulasi darah serta akhirnya sebagian besar di deposisi pada jaringan keras, sebagian kecil dideposisi pada jaringan lunak dan sisanya diekskresi. Ion fluor yang dideposisi pada gigi akan mengubah struktur hidroksi apatit gigi menjadi fluor apatit. Fluor apatit mempunyai sifat lebih tahan terhadap kelarutan dalam asam.

Untuk mengkaji konsep pemikiran tersebut dilakukan penelitian mekanisme model aplikasi fluor berdasarkan konsentrasi fluor plasma baik

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

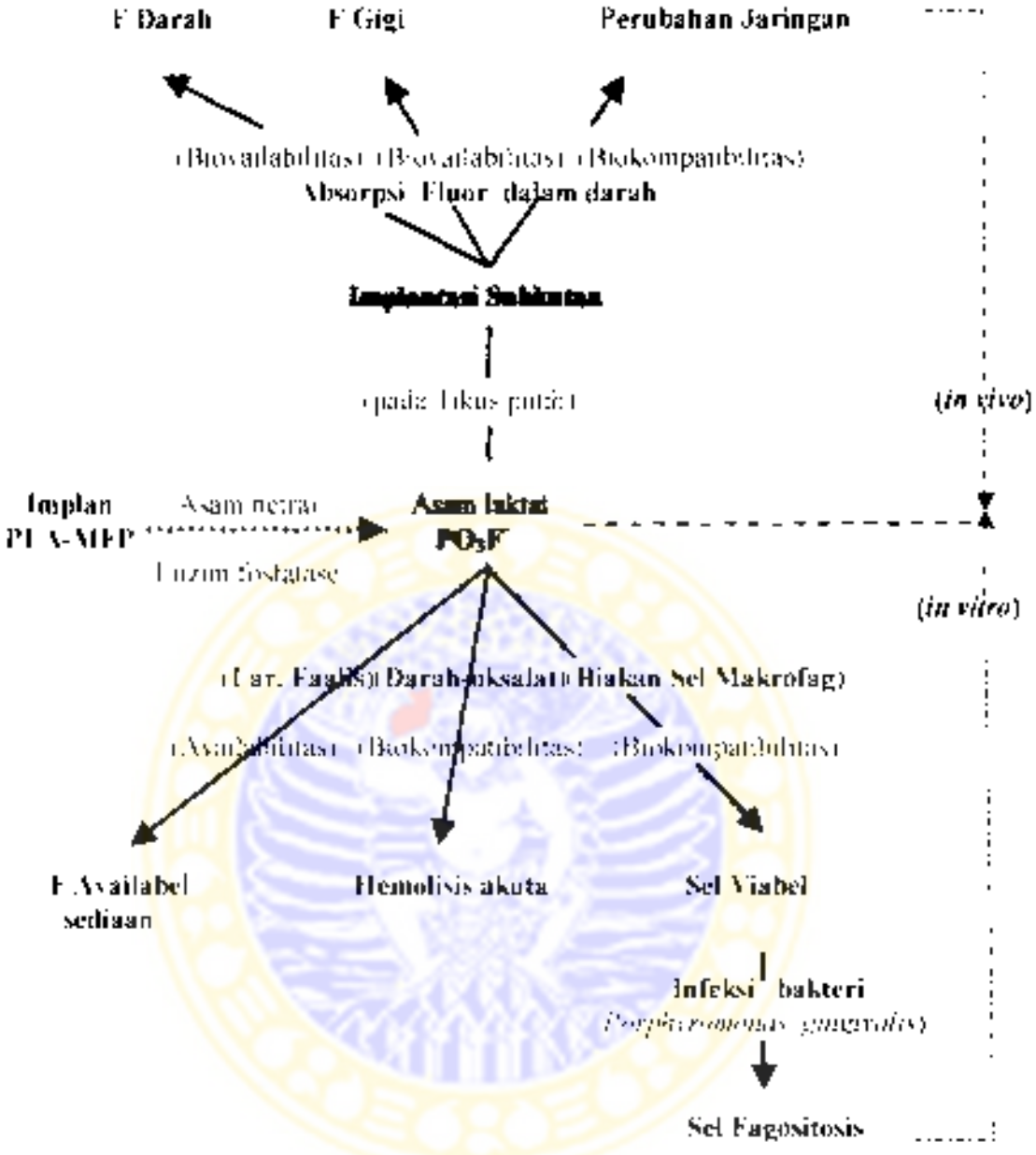
secara *in vitro* maupun *in vivo* adalah dengan kerangka konseptual penelitian (hipotesis) seperti tampak pada Gambar 3.1



Gambar 3.1 Skema mekanisme model aplikasi fluor berdasarkan konsentrasi fluor plasma terhadap jaringan keras (hipotesis)

Secara umum kerangka konsep operasional penelitian "Penggunaan Implan Polilaktat-Natrium monofluorofosfat dengan kajian Availabilitas Fluor Sediaan, Biokompatibilitas dan Bioavailabilitas Fluor dalam Darah dan Gigi pada Tikus Putih, dapat dibuat diagram seperti tersebut pada Gambar 3.2.

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga



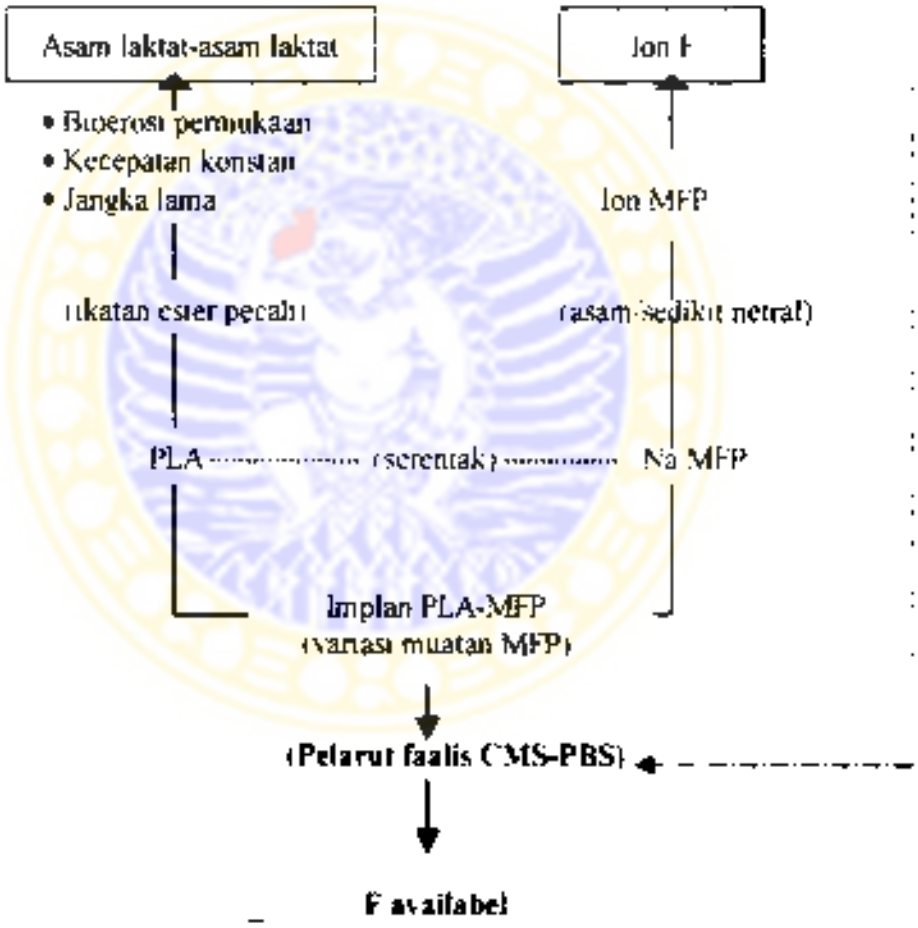
Gambar 3.2 Skema bagan alir Penelitian Penggunaan Implan PLA-MFP dengan kajian Availabilitas Fluor sediaan, Biokompatibelitas dan Bioavailabilitas Fluor dalam Darah dan Gusi pada Tikus Putih

Kerangka Konsep Penelitian Availabilitas Fluor Sediaan

Asam laktat (PLA) merupakan salah satu polimer permukaan dengan laju erosi yang konstan. Implan PLA akan larut dalam rongga lamur. Natrium monofluoro-

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

fosfat (MFP) *in vitro* dalam suasana asam atau sedikit netral terurai menjadi ion MFP dan ion F. Implan PLA-MFP *in vitro* mengalami degradasi dengan mengikuti pola degradasi dari unsur PLA dan MFP. Jika muatan MFP dalam PLA-MFP besar, maka ion F yang terdisolusi semakin besar pula. CMF-PBS 0,1 M pH 7.4 merupakan larutan faalis. Variasi muatan MFP dalam PLA-MFP pada disolusi memberikan variasi jumlah ion F yang availabel dalam pelarut faalis (gambar 3.3)



Gambar 3.3 Kerangka konsep penelitian availabilitas sediaan dalam pelarut faalis.

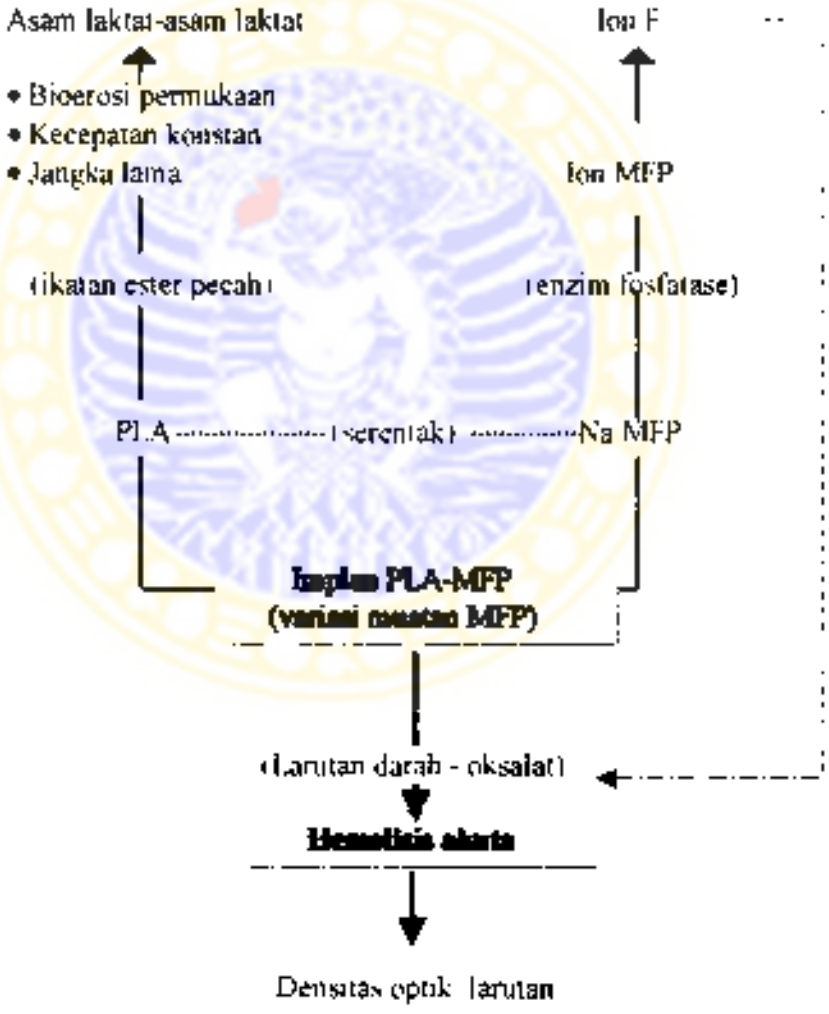
Kerangka Konsep Uji Hemolisis Akuta

Polilaktat (PLA) mempunyai sifat bioerosi permukaan dengan laju erosi yang konstan berlangsung dalam jangka lama. MFP dalam suasana asam atau netral terurai menjadi ion MFP dan ion F. Implan PLA-MFP mengalami degradasi dengan mengikuti pola degradasi dari unsur PLA dan MFP. Jika muatan MFP dalam PLA-MFP besar, maka ion F yang terdisolusi semakin besar. Ion F dalam kadar tertentu menyebabkan hemolisis. Disolusi fluor implan PLA-MFP yang diinkubasi dalam larutan darah-oksalat, dapat menyebabkan perubahan densitas optiknya. Semakin besar fluor yang terdisolusi kedalam larutan darah-oksalat, makin banyak eritrosit yang lisis. Lisis membran eritrosit menyebabkan perubahan densitas optik larutan darah-oksalat. Semakin banyak eritrosit yang mengalami lisis, maka makin besar perubahan densitas densitas optik larutan darah-oksalat. Secara skematis kerangka konsep penelitian hemolisis akuta tampak seperti pada Gambar 3.4

Kerangka Konsep Uji Viabilitas dan Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag

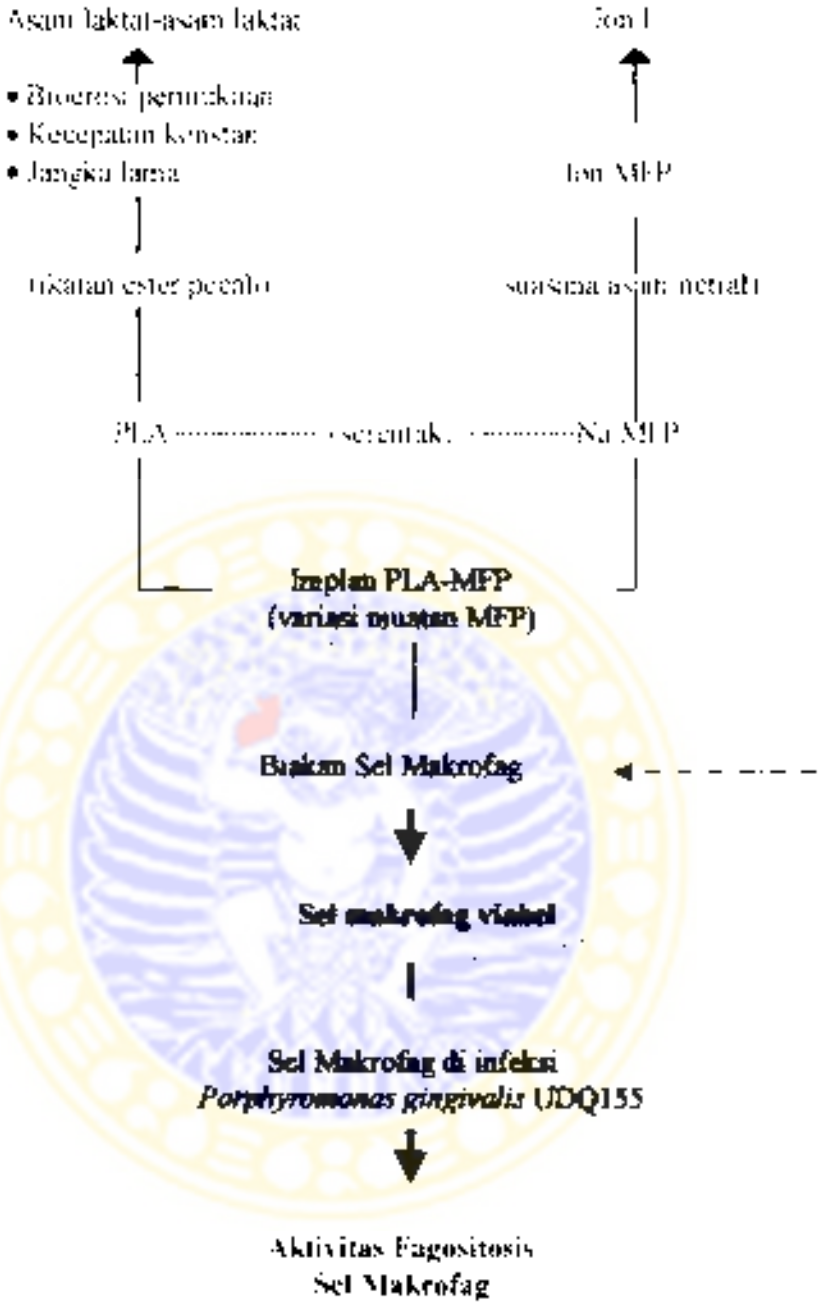
PLA mempunyai sifat bioerosi permukaan dengan laju erosi yang konstan. Implan PLA akan larut dalam rangka lama. MFP dalam suasana asam atau netral terurai menjadi ion MFP dan ion F. Jika muatan MFP dalam PLA-MFP besar, maka ion F yang terdisolusi semakin besar pula. Fluor dalam kadar tertentu menghambat sistem enzimatik sel. Pada perlakuan inkubasi PLA-MFP dalam biakan sel makrofag, semakin besar fluor yang terdisolusi, makin meningkat terjadinya gangguan metabolisme sel. Adanya gangguan metabolisme sel mempengaruhi jumlah sel makrofag yang viabel. Pada

perlakuan inkubasi PLA-MFP dalam biakan sel makrofag yang viabel serta dilakukan infeksi dengan bakteri *Porphyromonas gingivalis ITK 155*, maka semakin besar fluor yang terdisolusi dari implan menyebabkan aktivitas fagositosis sel makrofag menurun. Secara skematis konsep penelitian viabilitas dan aktivitas fagositosis sel makrofag akibat inkubasi PLA-MFP disertai dengan infeksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* seperti pada gambar3.5 dibawah.



Gambar 3.4 Kerangka konsep penelitian hemolisis akuta

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

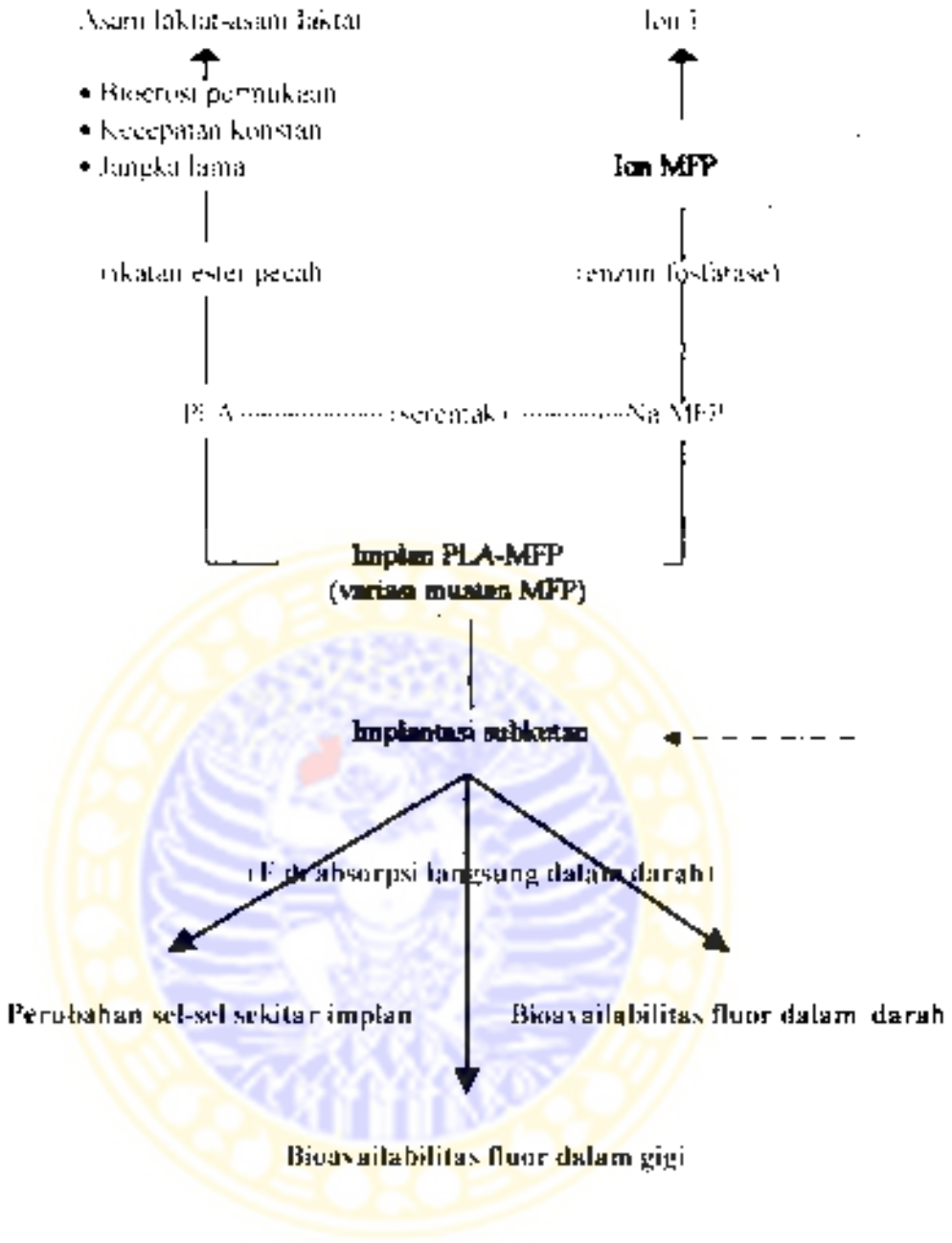


Gambar 3.5 Kerangka konsep penelitian viabilitas sel makrofag dan aktivitas fagositosis akibat insersi implan PLA-MFP dan infeksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* UDQ155

Kerangka Konsep Uji Respon Jaringan sekitar lokasi implan dan Bio-availabilitas Fluor dalam Darah dan Gigi

PLA mempunyai sifat bioerosi permukaan dengan laju erosi yang konstan. Implantasi PLA subdermal, maka implan mengalami penurunan berat molekul secara terus-menerus akibat pecahnya ikatan ester menjadi asam laktat. Implan PLA mengalami pelarutan dalam jangka lama. MFP dalam suasana asam atau netral terurai menjadi ion MFP dan ion F. Implan PLA-MFP mengalami degradasi yang mengikuti pola degradasi dari unsur PLA dan MFP. Jika muatan MFP dalam PLA-MFP besar, maka ion F yang terdisolusi semakin besar pula.

Pada perlakuan implantasi PLA-MFP secara subkutan, semakin besar fluor yang terdisolusi makin besar fluor yang diabsorpsi sehingga menyebabkan peningkatan availabilitas fluor darah. Disamping itu disolusi fluor meningkat dan tinggi menyebabkan reaksi inflamasi terhadap sel-sel sekitar lokasi implan semakin meningkat. Respon reaksi inflamasi dapat dilihat dari perubahan sel sekitar lokasi implan. Sebagai akibat bioavailabilitas fluor dalam darah semakin tinggi, menyebabkan gangguan proses kalsifikasi. Makin besar gangguan proses kalsifikasi, maka sebagai akibatnya deposisi fluor dalam jaringan terkalsifikasi makin menurun. Skema kerangka konsep penelitian respon jaringan terhadap implan berupa perubahan sel-sel sekitar lokasi implan dan bioavailabilitas fluor dalam darah serta gigi seperti terlihat pada Gambar 3.6.



Gambar 3.6 Kerangka konsep penelitian respon jaringan sekitar implan, bioavailabilitas fluor dalam darah dan gigi

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian berupa rancangan eksperimental murni (*true experimental*) dengan terpenuhi tiga prinsip: (1) perlakuan dan kontrol atau perlakuan banding; (2) replikasi, (3) randomisasi. Eksperimen yang dilakukan meliputi: (1) Uji availabilitas sediaan fluor dalam pelarut faalis; (2) Uji biokompatibilitas fluor terhadap jaringan yang meliputi; uji hemolisis akuta, viabilitas sel makrofag, aktivitas fagositosis sel makrofag dan respon jaringan sekitar lokasi implan; (3) Uji bioavailabilitas fluor dalam darah dan gigi tikus.

4.2 Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel

4.2.1 Populasi

a. Populasi dalam uji availabilitas fluor sediaan (*in vitro*) adalah larutan dapar fosfat (*Calcium-magnesium free phosphate buffer solution*, CMF-PBS) 0,1 M pH: 7,4 digunakan sebagai medium pelarut PLA-MFP dengan volume 500 ml.

b. Populasi dalam uji hemolisis akuta (*in vitro*) berupa larutan darah-oksalat yang digunakan untuk merendam implan PLA-MFP.

c. Populasi dalam uji viabilitas sel dan aktivitas fagositosis (*in vitro*) adalah biakan sel makrofag dengan perlakuan pemberian implan PLA-MFP.

d. Populasi uji bioavailabilitas fluor adalah induk tikus putih yang mendapat implan PLA-MFP selama 8 minggu dan anak tikus umur 2 dan 35 hari yang lahir dari induk tikus tersebut.

4.2.2 Sampel

a. Sampel pada uji availabilitas sediaan fluor adalah 1 ml larutan dapar fosfat pH 7,4 (CMF-PBS) sebagai medium perendam PLA-MFP setiap cuplikan.

b Sampel pada uji hemolisis akuta adalah larutan darah-oksalat dalam larutan garam fisiologis dengan volume 10,2 ml (10 ml larutan fisiologis dan 0,2 ml larutan darah oksalat).

c Sampel dalam uji viabilitas sel berupa suspensi sel makrofag dalam larutan trifan biru dengan volume 110 μl.

d. Sampel dalam uji fagositosis sel adalah suspensi sel makrofag yang di infeksi dengan bakteri *Porphyromonas gingivalis* UDO 155 dengan pengecatan Giemsa sebanyak 3 μl dalam *slide* kaca.

e Sampel dalam uji respon jaringan sekitar implan berupa kulit tikus putih yang mendapat implantasi PLA-MFP secara subkutan.

f. Sampel pada uji bioavailabilitas adalah plasma darah induk tikus putih yang mendapat implantasi PLA-MFP serta gigi seri anak tikus yang dilahirkan oleh induk tersebut pada umur 2 hari dan 35 hari

4.2.3 Besar Sampel

a Besar sampel pada uji availabilitas sediaan fluor sesuai dengan rekomendasi Standard Praktis untuk Evaluasi Biologis Bahan Kedokteran Gigi menurut *Federation Dentaire International. Commission on Dental Materials, Instruments, Equipment and Therapeutics* (COMITE-FDI) 1980 untuk percobaan laboratoris (*in vitro* dan *in vivo*), pemeriksaan aktivitas hemolitik akuta memerlukan jumlah sampel 3 replikasi setiap perlakuan.

b Besar sampel dalam uji viabilitas dan fagositosis menurut ketentuan dari COMIET-FDI (1980) adalah minimal sebanyak 3 replikasi

c Besar sampel dalam uji respon jaringan sekitar implan PLA-MFP, sesuai COMIET - FDI 1980 adalah sebanyak 3 replikasi tiap-tiap perlakuan.

d. Besar sampel dalam uji bioavailabilitas fluor, pada rancangan rambang lugas menurut Steel dan Torrie (1981) jumlah replikasi dalam pemeriksaan bioavailabilitas fluor dalam darah dan gigi adalah menggunakan rumus sebagai berikut.

$$r \geq 2\,(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \left(\frac{\sigma}{\hat{c}}\right)^2 \text{ dengan faktor penyesuai } \left(\frac{d_f + 3}{df + 1}\right),$$

sehingga rumus menjadi :

$$n \geq 2\,(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \left(\frac{\sigma}{\hat{c}}\right)^2 \left(\frac{d_f - 3}{d_f + 1}\right)$$

Dari penelitian terdahulu kadar fluor plasma tikus putih: 0,7 ± 0,14 µmol/l; klirens F plasma: 7,34 ml/menit/kg (Whitford dkk.,1991). Simpangan baku (σ): 0.14 µmol/l. dan batas simpangan baku yang diterima dan telah memberikan perbedaan bermakna ($\hat{c}$): 0.35 µmol/l. Bila dalam penelitian ini diambil derajat kemaknaan (α) 0,05 dengan kuat uji (β) 0,10 maka $Z_{\alpha/2}$ = 1,96 serta Z_{β} = 1,28. Kelompok variansi perlakuan (d_f) dalam penelitian ini = 4, maka jumlah replikasi sampel (n) dapat ditentukan dari rumus diatas menjadi:

$$n \geq 2\,(1.96 + 1.28)^2 \times (0,14/0,35)^2 \times (7/5)$$

$$n \geq 4,70 \text{ dibulatkan menjadi}$$

$$n \geq 5$$

4.2.4 Teknik Pengambilan Sampel

a. Dalam uji availabilitas fluor, cuplikan sampel diambil menggunakan *spuit* plastik sebanyak 5 ml pada posisi tengah-tengah antara permukaan larutan dapar fosfat dan permukaan bagian atas dayung. Pengambilan dilakukan pada waktu ke: 5 menit, 10 menit, 15 menit, 20 menit, 25 menit, 30 menit, 1 jam, 3 jam, 6 jam, 9 jam dan 12 jam

b. Dalam uji hemolisis akuta, seluruh sampel digunakan dan diperiksa menggunakan spektrofotometer pada λ 545 nm

c. Dalam uji viabilitas adalah dengan cara menghitung jumlah sel makrofag yang viabel (berwarna biru) dan uji fagositosis adalah menghitung jumlah sel fagositosis (sel warna biru dengan hitam di tengah sel). Penghitungan sel menggunakan alat penghitung Togoshi Counter EH 102 di bawah mikroskop (Nikon)

d. Dalam uji bioavailabilitas fluor pengukuran kadar fluor dilakukan pada larutan plasma dan gigi dalam TISAB II dan HNO3 0,1 M dan kadar fluornya dideteksi menggunakan Potensiometer Spesifik Ion Fluor (Activon).

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Klasifikasi Variabel

a. Variabel bebas: berupa kontak langsung implan PLA-MFP dan fluor terdisolusi kedalam (1) larutan dapar fosfat pH 7,4 (2) jaringan kulit (3) darah dan (4) gigi.

b. Variabel akibat meliputi.

1. Kadar fluor yang terdisolusi dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.

2. Persentase hemolisis yang terjadi dalam larutan darah-oksalat

3. Jumlah sel makrofag yang viabel akibat inkubasi implan PLA-MFP.
4. Jumlah sel fagositosis akibat inkubasi implan PLA-MFP dan infeksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* UDQ 155.
5. Respon peradangan atau perubahan dari jaringan/sel sekitar lokasi pada implantantasi subkutan PLA-MFP.
6. Kadar fluor dalam plasma dan gigi akibat implantasi PLA-MFP.

4.3.2 Definisi Operasional Variabel

1. Implan PLA-MFP: adalah sediaan bahan untuk implan yang terdiri dari polilaktat (PLA) dan natrium monofluorofosfat (MFP) dengan ratio dan jumlah muatan MFP tertentu. Implan PLA-MFP dengan ratio 85 persen PLA dan 15 persen MFP (berat/berat), yang selanjutnya disingkat **P15**. Implan PLA-MFP dengan ratio 80 persen PLA dan 20 persen MFP yang selanjutnya disingkat **P20**. Implan PLA-MFP dengan ratio 75 persen PLA dan 25 persen MFP yang selanjutnya disingkat **P25**. Implan PLA-MFP dengan ratio 70 persen PLA dan 30 persen MFP yang selanjutnya disingkat **P30**. Implan PLA-MFP dengan ratio 80 persen PLA : 20 persen MFP dan bermuatan 26,49 mg MFP yang selanjutnya disingkat **P1.** Implan PLA-MFP dengan ratio 80 persen PLA: 20 persen MFP dan bermuatan 52,98 mg MFP yang selanjutnya disingkat **P2**. Implan PLA-MFP dengan ratio 80 persen PLA: 20 persen MFP dan bermuatan 264,9 mg MFP yang selanjutnya disingkat **P3.**
2. Kadar fluor: adalah jumlah ion fluor dalam larutan per satuan volume. Satuan volume dalam penelitian ini menggunakan *pph* (1 mg F dalam 1000 liter).
3. Persentase hemolisis: jumlah eritrosit darah yang mengalami lisis per seratus

bagian. Dalam penelitian ini penentuan persentase hemolisis berdasarkan besar perubahan dari densitas optik (d.o) larutan akibat pecahnya sel eritrosit dengan penghitungan menggunakan rumus:

$$\text{Hemolisis } \% = \frac{(\text{d.o sampel uji}) - (\text{d.o kontrol neg.})}{(\text{d.o kontrol pos.}) - (\text{d.o kontrol neg.})} \times 100\%$$

1 Respon jaringan terhadap peradangan berupa inflamasi, intensitas inflamasi, nekrosis dan perubahan-perubahan lain (*permanent changes*) sekitar lokasi implan

2 Kadar fluor plasma adalah jumlah ion fluor persatuan volume plasma, dalam penelitian ini menggunakan satuan *ppb* dan diukur menggunakan Potensiometer Spesifik Ion Fluor

3 Kadar fluor gigi adalah jumlah ion fluor dalam gigi seri anak tikus putih persatuan volume larutan gigi, dalam penelitian ini menggunakan satuan *ppb* dan diukur menggunakan Potensiometer Spesifik Ion Fluor.

4.4 Bahan Penelitian

1 Polilaktat (*Poly dl-Lactic Acids*: BM 15-25000, *pro analysis*, Poly Science Inc., Warmington, USA

Polilaktat mempunyai sifat biodegradabel dengan tipe erosi permukaan dengan laju konstan (Pitt dan Schindler, 1984) Polilaktat telah berhasil digunakan dalam program KB sebagai susuk KB. Polilaktat terhidrolisis dalam tubuh dengan katalis asam/basa menjadi asam laktat dan bersifat endogen serta dimetabolisasi dalam siklus Kreb's (Vickery dkk., 1984).

2 Natrium monofluorofosfat (*Sodium monofluorophosphate*, MFP,Na @ 211),

dental product) untuk teknis. Hoechst Australia Ltd., Australia.

Bahan MFP dalam penelitian ini digunakan dengan alasan: (a) banyak digunakan untuk produk kedokteran gigi. (b) MFP mempunyai daya anti karies dan toksisitas lebih rendah dibanding NaF serta mempunyai efektivitas tinggi dalam penurunan kelarutan email (White, 1983) (c) MFP dalam tubuh diurai oleh fosfatase menjadi ion monofluorofosfat. Gugus monofluorofosfat merupakan senyawa *intermediate* dalam metabolisme karbohidrat, sehingga bersifat endogen (Pearce, 1983).

3. *Calcium and Magnesium free phosphate buffer saline*, CMF-PBS 0,1 M dengan pH 7,4
4. *Total Ionic Strength Adjustment Buffer* II (TISAB II)
5. $HClO_4$ 0,5 M; digunakan untuk melarutkan sampel uji berupa jaringan keras (WHO, 1984)
6. HNO_3 65% (Merck)
7. Bakteri *Porphyromonas gingivalis* UDQ 155 (dari Prof.Greg Seymor, Brisbane, Australia).
8. *Macrophage Cell Lines* (ATCC, Rockville, USA)
9. Medium RPMI 1640
10. Medium FCS 10%
11. Larutan Giemsa
12. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP) Universitas Gadjah Mada

Berhubung dengan keterbatasan tentang informasi penggunaan poli-laktat-natrium monofluorofosfat sistim lepasan-terkendali yang diberikan

secara *parenteral*, maka dalam penelitian ini dilakukan pada tikus putih. Pertimbangan penggunaan tikus putih didasarkan bahwa.

a Penelti-peneliti terdahulu antara lain Dean dkk.: McClure dan Mitchell, Zipkin dan McClure: menggunakan tikus putih dalam penelitiannya tentang karies gigi dan kandungan fluor dalam gigi serta tulang paha (McClure, 1962)

b Binatang yang biasa digunakan dalam penelitian tentang karies gigi adalah tikus putih *(Mesnorvegecus albanus)*, hamster Siria atau hamster emas *(Cricetus auratus)*, cotton rats *(Sigmondon hispidus hispidus)* Di antara hewan tersebut tikus putih yang paling luas digunakan (Reen dan Cotton, 1968).

c Penelitian tentang karies gigi dengan induksi pada hewan banyak dilakukan terutama menggunakan *rats* dan *hamster* (WHO, 1984, Mirth dkk ., 1983, Hirata dkk., 1998).

4.5 Instrumen Penelitian

1. Alat disolusi tipe dayung: *Rotating Paddle Dissolution Apparatus* (Erweka Apparatebau - G m b.h, type DT No32792)

   Alat ini dipilih karena menunjukkan karakteristik hidrodinamik lebih baik dibandingkan dengan alat disolusi tipe basket dan memperlihatkan keunggulan geometri sampel yang terkendali serta menghasilkan aliran *laminar* yang baik (Hanson, 1982).

2. Penangas air (DS Digital Contant Temp Bath, Model DSB-1000ED).

3. Potensiometer Spesifik Ion Fluor (Activon Electrode, Calomel Refference) yang dirangkai dengan perangkat digital IPS Tetralizer

   Spesifitas alat ini sangat tinggi karena dirancang khusus untuk

mendeteksi ion fluor dengan sampel berbentuk larutan (WHO, 1984) dan menurut Skoog (1984) mempunyai sensitivitas pengukuran ion fluor mencapai 10^{-6} M (0,02 *ppm*). Kesahihan cukup handal dengan *recovery* alat antara 96,5 sampai 100 persen (Iswani dkk., 1990). Proses lebih cepat, relatif bebas dari gangguan ion dan tidak perlu dilakukan tindakan separasi (WHO, 1984).

4. Penekan hidrolik (Riken Power)
5. Alat pengering (National Hair Dryer 350)
6. Inkubator (Jouan IGI 150)
7. Ruang biak (Laminar Flow Work Station, Gelman Sciences Clean Bench)
8. Penghitung sel (Toghosi Counter TH 102)
9. Spektrofotometer (Coleman Junior II)

4.6 Prosedur Pengambilan Data

4.6.1 Penentuan Dosis Fluor untuk Implan

Penentuan dosis fluor untuk penelitian ini diambil berdasarkan kadar fluor plasma pada orang dewasa yang bermukim di lingkungan dengan fluoridasi air minum 1 *ppm*. Kondisi yang serupa pada tikus putih didapatkan kadar fluor plasma sebesar 0,7 ± 0,14 *µmol* /l. dengan klirens plasma 7,34 ml/menit/kg (Whitford dkk., 1991). Dengan waktu paroh ($t_{1/2}$) 6 jam, maka dapat ditentukan konstanta eliminasi (k_{el}), volume distribusi (V_d), laju lepas (*rate out*) dari fluor. Dosis fluor diperhitungkan dari laju lepas obat untuk satuan waktu tertentu. Untuk penelitian dengan lama 3 bulan pada tikus putih dengan berat badan 250 gram didapatkan dosis muatan MFP 52,98 mg atau dengan lepasan sebesar 0,59 mg F/hari, selanjutnya disingkat P2.

Secara analogi penentuan dosis implan dengan pelepasan-terkendali P1 dengan besar muatan MFP separoh dari implan P2 dan implan P3 dengan muatan MFP 5 kali dari implan P2 dapat diperhitungkan sehingga didapatkan: Implan P1 dengan dosis sebesar 26,49 mg MFP atau dengan pelepasan sebesar 0,29 mg F/hari serta Implan P3 dengan dosis 264,9 mg MFP atau dengan pelepasan sebesar 2,29 mg F/hari.

4.6.2 Pembuatan Sediaan Implan P15, P20, P25 dan P30

Dalam penelitian ini perlakuan dengan variasi muatan natrium monofluorofosfat dalam sediaan polilaktat-natrium monofluorofosfat. Uji availabilitas fluor meliputi: jumlah lepasan fluor, pola dan laju lepasan fluor dari bahan implan polilaktat-natrium monofluorofosfat dengan variasi ratio MFP antara 15 sampai 30 persen (b/b). Variasi muatan obat aktif ini dilakukan sesuai dengan Cowsar dan Dunn (1984) dalam penelitian tentang aplikasi progesteron pada *monolithic fibers* menggunakan polimer biodegradabel (polikaprolakton dan *dl*-polilaktat) dengan kandungan steroid sebesar10 persen sampai 30 persen dengan penampilan yang memuaskan untuk semua polimer maupun dalam kombinasinya dengan obat.

Pembuatan sediaan implan PLA-MFP mengikuti metode Beck dkk. (1980) dengan modifikasi:

a Pembuatan **P15** dilakukan dengan cara sebagai berikut: sebanyak 25,1 mg MFP dimasukkan dalam botol polietilen dan dilarutkan dalam 3ml metanol (selanjutnya disebut **Larutan I**) serta sebanyak 150 mg *dl*-polilaktat (PLA) dimasukkan dalam botol polietilen dan dilarutkan dalam 7 ml campuran

Secara analogi penentuan dosis implan dengan pelepasan-terkendali P1 dengan besar muatan MFP separoh dari implan P2 dan implan P3 dengan muatan MFP 5 kali dari implan P2 dapat diperhitungkan sehingga didapatkan: Implan P1 dengan dosis sebesar 26,49 mg MFP atau dengan pelepasan sebesar 0,29 mg F/hari serta Implan P3 dengan dosis 264,9 mg MFP atau dengan pelepasan sebesar 2,29 mg F/hari

4.6.2 Pembuatan Sediaan Implan P15, P20, P25 dan P30

Dalam penelitian ini perlakuan dengan variasi muatan natrium monofluorofosfat dalam sediaan poli laktat-natrium monofluorofosfat. Uji availabilitas fluor meliputi jumlah lepasan fluor, pola dan laju lepasan fluor dari bahan implan poli laktat-natrium monofluorofosfat dengan variasi ratio MFP antara 15 sampai 30 persen (b/b). Variasi muatan obat aktif ini dilakukan sesuai dengan Cowsar dan Dunn (1984) dalam penelitian tentang aplikasi progesteron pada *monolithic fibers* menggunakan polimer biodegradabel (polikaprolakton dan *dl*-poli laktat) dengan kandungan steroid sebesar10 persen sampai 30 persen dengan penampilan yang memuaskan untuk semua polimer maupun dalam kombinasinya dengan obat.

Pembuatan sediaan implan PLA-MFP mengikuti metode Beck dkk. (1980) dengan modifikasi:

a. Pembuatan P15 dilakukan dengan cara sebagai berikut: sebanyak 25,1 mg MFP dimasukkan dalam botol polietilen dan dilarutkan dalam 3ml metanol (selanjutnya disebut Larutan 1) serta sebanyak 150 mg *dl*-polilaktat (PLA) dimasukkan dalam botol polietilen dan dilarutkan dalam 7 ml campuran

khloroform dan metilen khlorida dengan perbandingan 1:1 (selanjutnya disebut Larutan II). Kedua larutan tersebut kemudian dicampur dan diaduk menggunakan pengaduk magnet sampai homogen. Pelarut organiknya diuapkan menggunakan alat pengering (National Hair dryer 350) pada suhu 50°C sambil terus-menerus diaduk secara manual sampai didapatkan adonan bersifat plastis. Adonan dimasukkan dalam *die* (diameter lubang 4 mm). Untuk mendapatkan densitas yang sama dari bahan implan, adonan dalam *die* diberi tekanan hidrolik sebesar 50 *kgf* cm^2 (Riken Power) selama 1 menit.

b. Pembuatan **P20** dilakukan dengan cara yang sama seperti pembuatan **P15** dengan ratio berbeda yaitu antara 25,1 mg MFP dengan 105,96 mg *dl*-polilaktat (PLA).

c. Pembuatan **P25** dilakukan dengan cara yang sama seperti pembuatan **P15** dengan ratio antara 25,1 mg MFP dan 79,46 mg *dl*-polilaktat (PLA).

d. Pembuatan **P30** dilakukan dengan cara yang sama seperti pembuatan **P15** dengan ratio 25,1 mg MFP dan 61,81 mg PLA.

e. Pembuatan **P1** dengan lepasan 0,29 mg F/ hari (diasumsikan sebagai dosis bawah terapetik) dilakukan dengan cara yang sama dengan ratio antara 26,49 mg MFP dan 105,96mg *dl*-polilaktat (PLA).

f. Pembuatan **P2** dengan lepasan 0,59 mg F/ hari (dengan asumsi sebagai dosis bawah terapetik) dilakukan dengan cara yang sama dengan ratio antara 52,98 mg MFP dan 211,92 mg *dl*-polilaktat (PLA).

g. Pembuatan **P3** dengan lepasan 2,29 mg F/ hari (dengan asumsi sebagai dosis atas terapetik) dilakukan dengan cara yang sama seperti tersebut diatas

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

dengan ratio antara 264,9 mg MFP dan 1059,6 mg *dl*-polilaktat (PLA).

4.6.3 Pembuatan Larutan TISAB II

Larutan *Total Ionic Strength Adjustment Buffer* (TISAB II), dibuat dengan cara melarutkan 58 gram NaCl (Merck) dan 4 gram *Cyclohexylene* (1,2) *Diaminotetra Acetic Acid* (*Monohydrate*) dengan merk Tetraplex IV (CDTA, Merck) dan 57 ml *Glacial Acetic Acid* (Merck) dalam 500 ml akuabides, larutan akan berwarna putih keruh. Kemudian ditambahkan kedalam larutan tersebut NaOH 5M sedikit demi sedikit sambil diaduk dengan pengaduk magnet sehingga mencapai pH 5,1 yang diukur menggunakan pH meter (Hanna Instruments 8520) dan larutan akan berwarna jernih kemudian disimpan pada suhu 23°C sampai saat akan dipergunakan

4.6.4 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat bebas Ca – Mg 0,1 M pH 7,4

Larutan dapar fosfat bebas kalsium-magnesium (*Calcium and magnesium Free Phosphate Buffered Saline*, CMF-PBS) dibuat dengan cara melarutkan 80 gram NaCl, 2 gram KCl; 2 gram KH_2PO_4 dalam 500 ml akuabides pada labu ukur 1000 ml. Secara terpisah larutkan dalam 200 ml akuabides sebanyak 11,5 gram Na_2HPO_4, kemudian larutan Na_2HPO_4 dicampur dengan larutan tersebut diatas dengan menambah akuabides sampai batas garis dengan volume akhir sebesar 1000 ml. Larutan CMF-PBS ini harus disimpan pada suhu 4°C sampai saat akan digunakan.

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

4.6.5 Penentuan Kesahihan Alat Ukur Fluor

Kesahihan pengukuran zat aktif dengan suatu alat meliputi: spesifitas, linearitas, kepekaan, ketelitian dan stabilitas pengukuran. Dalam penelitian ini alat pengukur fluor yang digunakan adalah Potensiometer Elektrode Spesifik ion Fluor (Activon). Spesifitas alat ini sudah terjamin karena alat ini dirancang khusus untuk mendeteksi ion fluor. Untuk linearitas, kepekaan, ketelitian dan stabilitas pengukuran dari alat telah dilakukan kalibrasi dengan hasil yang baik.

4.7 Cara Analisis Data

a. Availabilitas fluor dari sediaan dalam larutan CMF-PBS 0,1 M pH 7,4 data yang diperoleh dianalisis menggunakan analisis regresi.

b. Tingkat hemolisis akuta, data yang didapat menggunakan persentase dan kriteria hemolisis dinyatakan bermakna apabila persentase hemolisis sama atau lebih besar dari 9 persen (Standford, 1980).

c. Viabilitas dan aktivitas fagositosis sel makrofag dari data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji pasangan rata-rata dengan Uji U Mann - Whitney dan Anava satu arah.

d. Respon peradangan jaringan sekitar implan, dilakukan analisis histologis.

e. Bioavailabilitas fluor dalam darah dan gigi, data yang didapat dianalisis menggunakan uji rata-rata dengan Tukey - HSD dan analisis regresi.

4.8 Kerangka Penelitian

Penelitian penggunaan bahan implan PLA-MFP yang dilakukan untuk

menentukan. (a) Availabilitas fluor dari sediaan dengan cara disolusi dalam larutan dapar fosfat bebas Ca dan Mg 0.1 M pH 7,4 (*in vitro*). (b) Biokompatibilitas fluor terhadap jaringan dilakukan dengan uji: (1) hemolisis akuta (*in vitro*), (2) viabilitas sel makrofag (*in vitro*), (3) fagositosis sel makrofag (*in vitro*), (4) respon jaringan sekitar lokasi implan (*in vivo*). (c) Bioavailabilitas fluor dalam darah dan gigi (*in vivo*)

Secara skematis penelitian availabilitas fluor dari sediaan, biokompatibilitas dan bioavailabilitas fluor dalam darah dan gigi tikus putih, dapat digambarkan seperti pada Gambar 4.1.

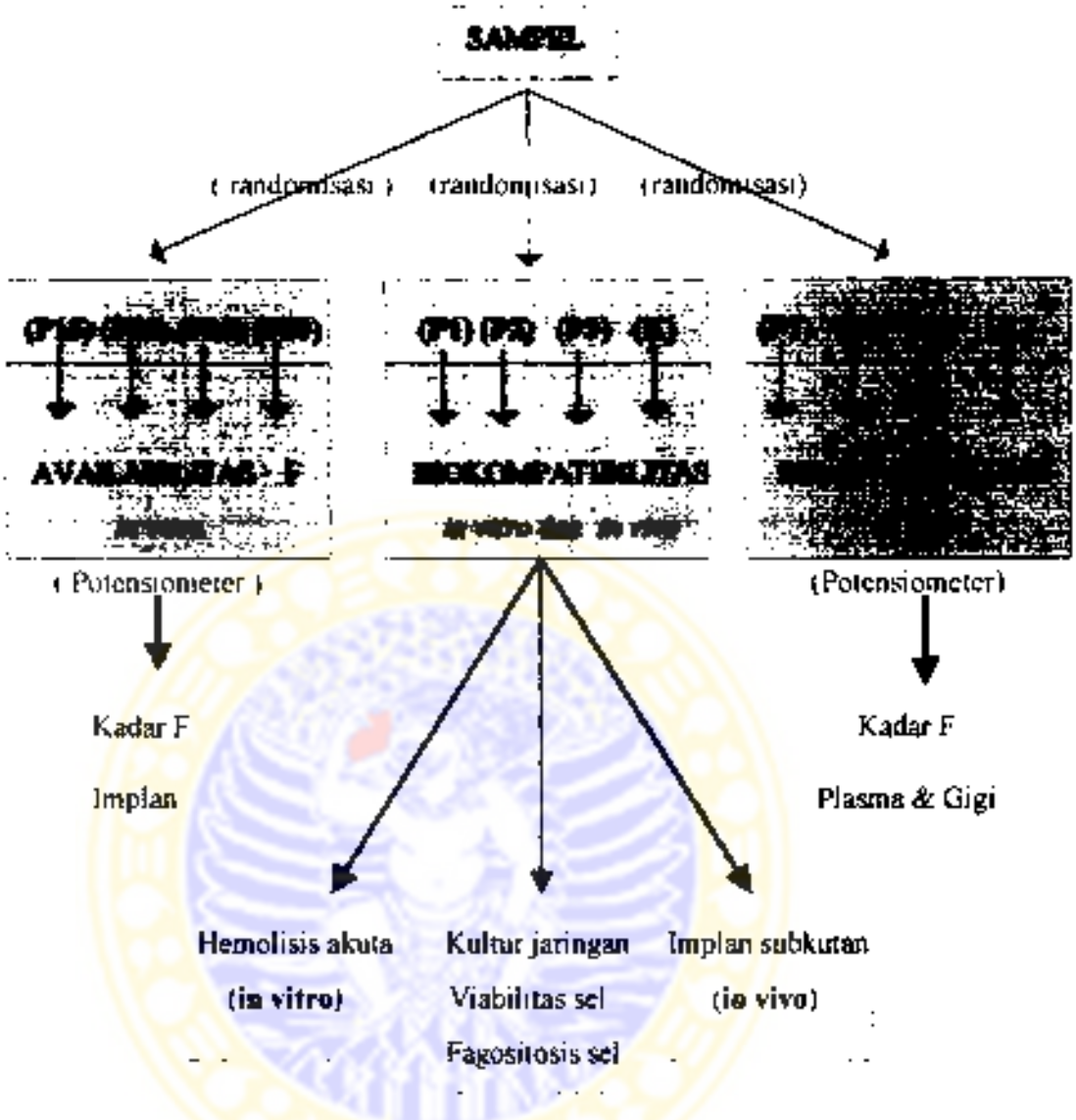
4.9 Uji Availabilitas Fluor dari sediaan (*in vitro*)

4.9.1 Uji Disolusi Fluor

Uji disolusi fluor dilakukan secara *in vitro* dengan desain untuk mengukur laju dan jumlah bahan terdisolusi dalam suatu media cair. Pada dasarnya cuplikan ditahan dalam suatu posisi yang tetap dan dialiri media cair dengan kecepatan tertentu. Dalam penelitian ini diuji availabilitas fluor dari bahan implan PLA-MFP dalam larutan dapar fosfat bebas magnesium-kalsium (CMS-PBS) 0.1 M. pH 7,4

a. Variabel bebas: Pengaruh lama kontak P15, P20, P25, P30 dalam larutan dapar fosfat bebas kalsium-magnesium 0.1 M. pH 7.4 pada suhu 37° C.
b. Variabel akibat: Jumlah fluor terdisolusi dalam larutan dapar fosfat bebas magnesium-kalsium (CMF-PBS) 0.1 M. pH 7.4
c. Bahan-bahan: P15, P20, P25, P30, Larutan dapar fosfat bebas kalsium-magnesium (CMF-PBS) 0.1 M. pH 7.4, Larutan baku NaF

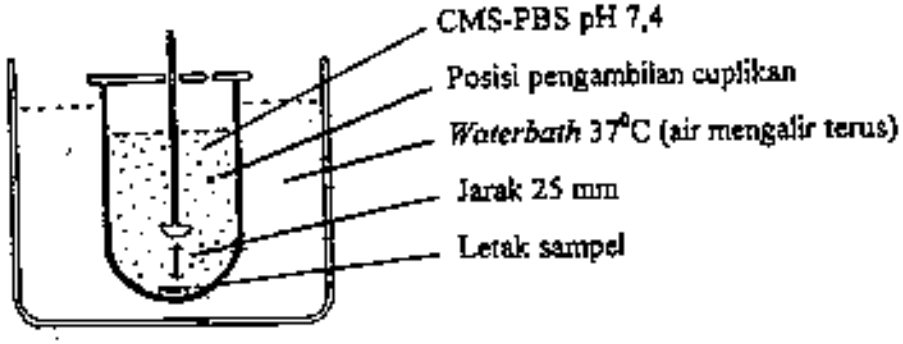
ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga



Keterangan
P15 implan PLA-MFP dengan muatan 15% MFP, **P20** implan PLA-MFP dengan muatan20% MFP, **P25** implan PLA-MFP dengan muatan 25% MFP, **P30** implan PLA-MFP dengan muatan 30% MFP, **P1** implan PLA-MFP dengan kandungan MFP 20% bermuatan 26,49 mg MFP, **P2** implan PLA-MFP dengan kandungan MFP 20% bermuatan 52,98 mg MFP, **P3** implan PLA-MFP dengan kandungan MFP 20% bermuatan 264,9 mg MFP dan **K** implan PLA (kontrol)

Gambar 4.1 Bagan alir penelitian: Penggunaan implan polilaktat-natrium monofluorofosfat dengan variasi muatan MFP terhadap availabilitas fluor sediaan, biokompanbilitas dan bioavailabilitas fluor dalam darah dan gigi pada tikus putih

larutan NaF sehingga dapat ditentukan kadar F dari cuplikan.



Gambar 4.2 Skema posisi bahan implan pada uji disolusi

4.10 Uji Biokompatibilitas

4.10.1 Uji Hemolisis Akuta (*in vitro*)

a. Variabel bebas: pengaruh kontak langsung dan lepasan fluor dari **P1, P2, P3** dengan darah-oksalat setelah pemeraman dalam *waterbath* 37°C selama 60 menit.

b. Variabel akibat: Persentase hemolisis setelah pemeraman dalam *waterbath* 37°C selama 60 menit.

c. Bahan-bahan: **P1, P2, P3** dan **K**; darah tikus putih (segar, *whole*,darah-oksalat); larutan oksalat 2%; larutan garam normal (fisiologis).

d. Alat-alat: spektrofotometer (Coleman Junior II); sentrifuse; *waterbath* 37°C (Memmert no 838032); tabung polietilen, kuvet gelas.

e. Prosedur kerja : (Standford, 1980)

Bahan implan dipotong kecil-kecil 0,5 cm kemudian dimasukkan dalam tabung polietilen selanjutnya ditambahkan 10 ml larutan garam fisiologis serta 0,2 ml darah oksalat. Sebagai kontrol-positip didapatkan dengan cara

menambahkan 0.2 ml darah-oksalat dengan 10ml akuades, sedangkan sebagai kontrol negatip didapatkan dengan menambahkan 0.2 ml darah-oksalat dengan 10 ml larutan garam normal. Baik tabung berisi bahan coba yang akan diuji maupun berisi kontrol dilakukan pemeraman pendahuluan dalam *waterbath* 37°C selama 30 menit untuk mendapatkan kesetimbangan suhu antara larutan dalam tabung dengan lingkungannya. Selanjutnya pemeraman dilanjutkan selama 60 menit, kemudian dilakukan sentrifugasi selama 5 menit dengan daya 750 g. Supernatan dipisahkan dari endapan dan dimasukkan dalam kuvet untuk dibaca densitas optiknya (d.o) menggunakan spektrofotometer pada λ: 545 nm. Persentase hemolisis dapat dihitung menggunakan rumus:

$$\text{hemolisis} = \frac{(\text{d.o sampel uji}) - (\text{d.o kontrol neg.})}{(\text{d.o kontrol pos.}) - (\text{d.o kontrol neg.})} \times 100\ \%$$

Ketentuan dalam pembacaan densitas optik:

a. Densitas optik pada kontrol positip dengan rentang: 0,8 - 0,5
b. Densitas optik kontrol negatip, apabila menunjukkan lebih besar dari 0,3 maka kontrol harus diulang menggunakan tikus putih lain

4.9.2 Uji Viabilitas Sel Makrofag

a. Variabel bebas: pengaruh inkubasi P1, P2, P3 terhadap viabilitas sel makrofag.
b. Variabel akibat: sel makrofag yang viabel
c. Bahan-bahan: P1, P2, P3, K, Bakteri *Porphyromonas gingivalis ATCC 155*, *Macrophage Cell Lines*, Larutan Tripan biru, Medium RPMI 1640, Medium

FCS 10%

d Alat-alat: Inkubator; ruang biak, penghitung sel.

e Cara kerja (menurut Bird, dkk , 1995).

Masing-masing implan P1. P2. P3 dimasukkan dalam piring petri steril berisi sel makrofag (1×10^6 sel/ml). Pemeraman dilakukan dalam inkubator 37° C dengan kadar 5% CO_2 selama 24 jam dan 48 jam, kemudian sel dicuci 2 kali. Selanjutnya diambil 20 µl suspensi sel tersebut dan dimasukkan dalam tabung ependorf berisi 90 µl larutan trifan biru. Viabilitas sel makrofag dihitung menggunakan alat penghitung sel counter di bawah mikroskop.

4.9.3 Uji Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag

a. Variabel bebas: pengaruh inkubasi P1, P2, P3 terhadap aktivitas fagositosis dari sel makrofag

b Variabel akibat: tingkatan aktivitas fagositosis sel makrofag

c. Bahan-bahan: P1, P2, P3 dan K. Bakteri *Porphyromonas gingivalis* U0Q155, *Macrophage Cell Lines*. Larutan Giemsa, Medium RPMI 1640; Medium FCS.

d. Alat-alat: Inkubator, ruang biak, penghitung sel

e. Cara kerja (menurut Bird, dkk , 1995)

Bahan implan terdiri dari 3 kelompok implan P1. P2. P3 dimasukkan dalam biakan sel makrofag dan sebagai kontrol negatip digunakan sel makrofag tanpa perlakuan implan PLA-MFP Perlakuan dan kontrol diperam dalam inkubator selama 24 jam dan 48 jam Kemudian dicuci 2 kali, diambil 1000 sel makrofag dan dimasukkan dalam tabung ependorf Selanjutnya

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

dengan menambahkan 20*µl* suspensi sel bakteri *Porphyromonas gingivalis ATCC 155* kedalam tabung dan dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan putaran 100 kali per menit selama 5 menit. Kemudian tabung diperam selama 30 menit dalam inkubator 37°C dengan kadar 5% CO_2. Supernatan diambil dan ditambahkan FCS 10% pada bagian bawah suspensi sel. Kemudian tabung disentrifugasi pada 2000 *rpm* selama 10 menit. Supernatan dibuang dan ditambahkan suspens paraformaldehid dan diperam lagi dalam inkubator 37° C dengan kadar 5% CO_2 selama 10 menit. Sel dicuci 1 kali, setelah itu ditambahkan larutan Giemsa. Inkubasi sel selama 10 menit dan dilanjutkan dengan sentrifugasi untuk dapat memisahkan larutan Giemsa. Pada suspensi sel tersebut ditambahkan medium 100 µl. Selanjutnya diambil 3 *µl* suspensi sel diletakkan pada kaca *slide* dan ditutup dengan kaca penutup, kemudian dilakukan pemeriksaan sel fagositosis di bawah mikroskop. Sel berwarna biru dengan bakteri (warna hitam) di dalam sel tersebut adalah sebagai sel fagositosis.

4.9.4 Uji Respon Jaringan Sekitar Lokasi Implan subkutan (*in vivo*)

a Variabel bebas: lama kontak implan P1, P2, P3 dengan jaringan sub-kutan.

b Variabel akibat: reaksi jaringan terhadap bahan implan P1, P2, P3.

c Bahan: Bahan implan implan P1, P2, P3, K, tikus putih, eter, *neutral buffered formalin*.

d Alat: pisau bedah; diseksi tumpul, mikroskop cahaya

e Prosedur kerja: (Standford, 1980)

Penyiapan bahan implan dengan ukuran 3 mm (penampang) x 10 mm

(panjang) masing-masing 5 buah dengan kontrol 5 buah. Mencukur rambut bagian punggung, kemudian dilakukan desinfeksi dengan mengoleskan larutan betadine. Dilakukan insisi sepanjang 0,5 cm kemudian dengan diseksi tumpul dibuat rongga sepanjang implan dengan jarak 1cm dari tepi garis insisi. Implan dimasukkan kedalam rongga bawah kulit dan luka insisi ditutup dengan dijahit dengan benang sutera. Bekas luka insisi dan jahitan diolesi larutan betadine secukupnya.

Evaluasi kasar dari daerah insisi dan implantasi dilakukan setelah 48 jam. Uji jangka pendek dilakukan 2 minggu sedangkan uji jangka lama dilakukan setelah 12 minggu. Preparasi histologis dilakukan setelah periode observasi selama 2 minggu dan 12 minggu dengan cara implan beserta jaringan sekitarnya dieksisi, kemudian di blok dan difiksasi dalam dapar formalin netral. Pemotongan spesimen dilakukan dalam arah membujur sepanjang aksis implan, dengan ketebalan 5 μm. Daerah yang diperiksa adalah daerah antara bahan implan dan jaringan sekitarnya serta dievaluasi apakah ada: nekrosis, inflamasi, intensitas inflamasi maupun perubahan-perubahan yang terjadi lainnya (*permanent changes*). Kriteria reaksi jaringan: (1) Tidak ada reaksi atau reaksi ringan bila pada minggu 12 jaringan terorganisasi baik tanpa ada reaksi inflamasi pada daerah yang terpapar bahan implan. (2) Reaksi jaringan moderat apabila: (a) Pada minggu ke 2 terdapat sedikit sel-sel inflamasi pada ujung implan dan sepanjang aksis implan, sedangkan jaringan sekitarnya terdapat sedikit lekosit, limfosit, sel plasma, makrofat atau sel bodi asing. (b) Pada minggu ke 12 terdapat sel-sel inflamasi kronis, limfosit, sel plasma, makrofat atau sel bodi asing pada

ujung implan. sedangkan sepanjang aksis implan terdapat jaringan fibrosa. (3) Reaksi jaringan parah apabila (a) Pada minggu ke 2 terdapat perbedaan nyata reaksi jaringan pada ujung implan dan sepanjang implan terdapat jaringan fibrosa non inflamatif pada ujung implan struktur jaringan hilang dan terdapat akumulasi lekosit netrofil dan limfosit. (b) Pada minggu ke 12 terdapat jaringan fibrosa tidak terinflamasi pada ujung implan sedang jaringan dapat terorganisir tetapi terdapat akumulasi limfosit, sel plasma, makrofag atau sel bodi asing (inflamasi kronis) Bila ada lekosit netrofil yang berkesinambungan menunjukkan adanya desintegrasi jaringan akibat bahan implan.

Ketentuan-ketentuan. (1) Bahan implan dapat diterima : (a) tidak ada atau reaksi jaringan ringan pada minggu ke 2 dan 12, (b) reaksi moderat pada minggu ke 2 tetapi hilang pada minggu ke 12 (2) Bahan implan ditolak atau tidak dapat diterima bila (a) tidak ada atau reaksi ringan pada minggu ke 2 tetapi meningkat menjadi moderat atau parah pada minggu ke 12, (b) reaksi moderat pada minggu ke 2 dan minggu 12; (c) reaksi parah pada minggu ke 2 dan minggu ke 12.

4.10 Uji Bioavailabilitas Fluor

4.10.1 Uji Bioavailabilitas Fluor dalam Plasma

a Variabel bebas lama implan P1, P2, P3 kontak dengan jaringan sub-kutan

b Variabel akibat: jumlah/kadar F yang mencapai sirkulasi sistemik (plasma).

c Bahan: bahan implan (P1), (P2), (P3), implan polilaktat (K); tikus putih

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

(*Rattus norvegicus*) galur Wistar betina; eter, $HClO_4$ 0,5 M; TISAB II; Larutan baku NaF

d. Alat. pisau bedah; diseksi tumpul, Potensiometer Elektrode spesifik ion F, digital TPS Titralizer.

e. Prosedur kerja. (Standford, 1980)

Penyiapan bahan implan dengan ukuran: 3 mm (penampang) x 10 mm (panjang) masing-masing 5 buah untuk perlakuan dan kontrol Penyiapan kulit untuk perlakuan implan dengan cara rambut bagian punggung dicukur sampai bersih lalu dilakukan desinfeksi pada kulit dengan mengoleskan larutan betadine Dilakukan insisi sepanjang 0.5 cm kemudian dengan menggunakan diseksi tumpul dibuat rongga sepanjang implan dengan jarak 1 cm dari tepi garis insisi. Implan dimasukkan dalam rongga dan luka insisi ditutup dengan dijahit menggunakan benang sutera. Pada bilangan waktu 0 hari, 2 hari, 2 hari, 3 hari, 4 hari, 5 hari, 6 hari, 1 minggu, 2 minggu, 3 minggu, 4 minggu, 5 minggu, 6 minggu, 7 minggu dan 8 minggu, diambil darahnya melalui vena orbitalis. Darah ditampung dalam tabung polietilen yang telah diberi natrium heparin, kemudian dilakukan sentrifugasi dengan putaran 1000 kali per menit selama 15 menit untuk memisahkan plasmanya. Cuplikan didapatkan dengan cara melarutkan 1 ml plasma dalam 9 ml $HClO_4$ 0,5 M dan 10 ml TISAB II Pemeriksaan kadar fluor plasma menggunakan potensiometer Elektrode spesifik ion fluor yang dihubungkan dengan digital TPS Titralizer dengan cara interpolasi dari beda potensial terukur terhadap kurva larutan baku NaF

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

4.10.2 Uji Bioavailabilitas Fluor dalam Gigi

Pengaruh penggunaan implan **P1**, **P2** dan **P3** terhadap availabilitas fluor dalam gigi seri pada anak tikus putih (*Rattus norvegicus*).

a. Variabel bebas: Pengaruh penggunaan implan **P1**, **P2**, **P3** terhadap availabilitas fluor dalam gigi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

b. Variabel akibat: availabilitas fluor dalam gigi seri pada anak tikus putih

c. Bahan-bahan: Bahan implan **P1**, **P2**, **P3**, **K**; tikus putih, catu diet normal (modifikasi tanpa fluorida); eter, HClO$_4$ 0,5M; TISAB II, Larutan baku NaF.

d. Alat-alat: *Surgery kit*. Potensiometer Elektrode Spesifik Ion F, digital TPS Titralizer.

e. Prosedur kerja: (Mirth, dkk., 1982 dengan modifikasi):

Memilih secara acak 20 ekor tikus putih (bunting 2 hari), kemudian dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok I: dengan perlakuan implan **P1**; Kelompok II: dengan perlakuan implan **P2**; Kelompok III. dengan perlakuan implan **P3**; Kelompok IV: kelompok kontrol dengan implan **K**. Implantasi dilakukan dengan cara : rambut bagian punggung yang akan diberi implan dicukur sampai bersih lalu dilakukan desinfeksi dengan mengoleskan larutan betadine. Kemudian dilakukan insisi sepanjang 0,5 sentimeter dan dengan menggunakan diseksi tumpul dibuat rongga sepanjang implan dengan jarak 1 cm dari tepi garis insisi. Implan dimasukkan dalam rongga dan luka insisi ditutup dan dijahit menggunakan benang sutera. Semua tikus diberi diet normal dengan modifikasi tanpa mineral fluorida serta akuades secara *ad libitum*. Setelah anak tikus lahir dan berumur 2 hari diambil 5 ekor kemudian dilakukan etanasia lalu gigi dilepas dari rahang kemudian

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Availabilitas Fluor dari sediaan (*in vitro*)

Uji availabilitas fluor sediaan (*in vitro)* dilakukan dengan desain untuk mengukur laju dan jumlah fluor terdisolusi dalam suatu media cair. Media cair yang digunakan dalam penelitian ini adalah larutan dapar fosfat bebas kalsium dan magnesium (CMF-PBS) 0,1 M pH 7,4 pada suhu 37°C. Prinsip dasar penelitian availabilitas fluor sediaan adalah sampel ditahan pada suatu posisi yang tetap dan dialiri media cair dengan kecepatan tertentu. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui jumlah fluor yang terdisolusi pada penggunaan alat disolusi tipe dayung atau disolusi metode kedua. Dasar pemilihan alat ini adalah dengan alasan-alasan antara lain: (a) Alat dapat menunjukkan karakteristik hidrodinamika lebih baik bila dibandingkan dengan alat disolusi tipe basket atau disolusi metode pertama; (b) Untuk sampel dengan bentuk desintegrasi memperlihatkan keunggulan metode pada geometri sampel terkendali dan menghasilkan aliran *laminar* yang baik (Hanson,1982).

Mengingat bahwa kelak pada aplikasi implan dilakukan secara subkutan dan bahan implan akan stasioner dalam jaringan, maka untuk pendekatan seperti kondisi tersebut sampel dibuat stasioner dengan cara diberi beban pemberat. Telah dilakukan penelitian availabilitas fluor (*in vitro*) menggunakan uji disolusi fluor dari sediaan implan PLA-MFP dengan variasi kandungan MFP sebesar 15% sampai 30 % (b/b) dan pengamatan dilakukan pada: 5 menit, 10 menit, 15 menit, 20 menit, 25 menit, 30 menit,1 jam, 3 jam, 6

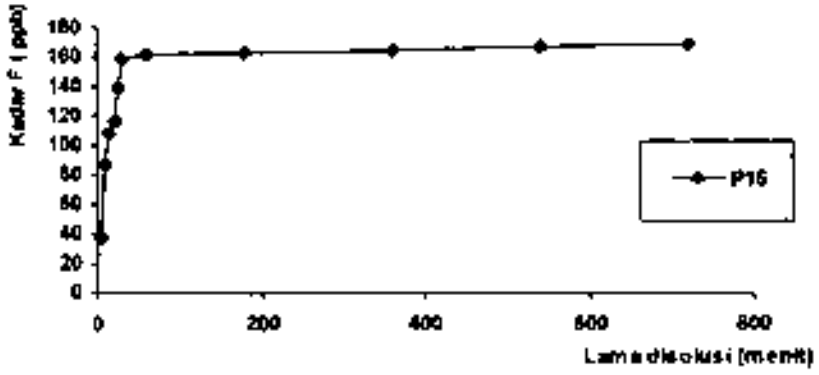
jam, 9 jam dan 12 jam. Hasil uji disolusi menunjukkan jumlah fluor terdisolusi antara 35,42 *ppb* dan 171,44 *ppb*. Rata-rata kadar fluor dalam larutan dapar fosfat 0,1 M pH 7,4 pada suhu 37°C didapatkan hasil seperti terlihat dalam Tabel 5.1 dan Gambar 5.1 sampai Gambar 5.4.

Tabel 5.1 Rata-rata kadar fluor terdisolusi dari sediaan implan PLA-MFP dengan variasi persentase kandungan MFP antara 15% - 30% ke dalam larutan dapar fosfat 0.1 M pH 7,4 pada suhu 37°C (± SB)

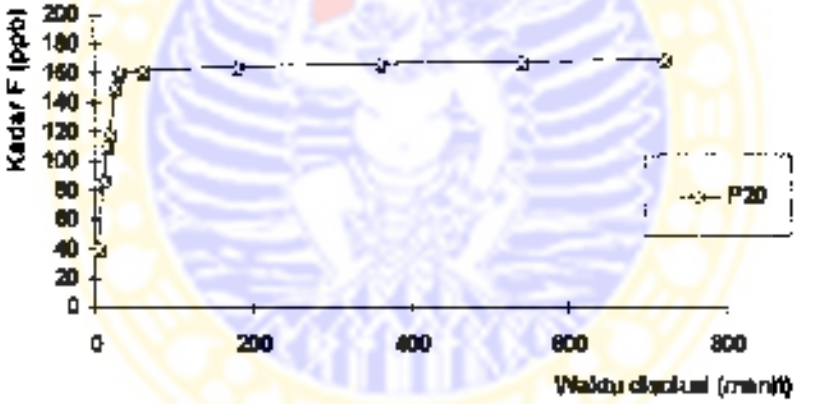
Waktu ke	Rata-rata kadar fluor terdisolusi (*ppb*)			
	P15	P20	P25	P30
5 menit	36,80 ± 1,20	40,27 ± 1,20	44,41 ± 2,37	44,41 ± 2,37
10 menit	86,03 ± 2,20	87,25 ± 1,27	86,92 ± 3,79	91,23 ± 2,54
15 menit	107,84 ± 2,18	111,30 ± 1,25	116,62 ± 6,92	119,98 ± 2,52
20 menit	115,43 ± 1,49	119,26 ± 1,98	135,82 ± 6,30	142,75 ± 2,49
25 menit	138,70 ± 4,39	150,00 ± 4,36	152,71 ± 4,64	157,82 ± 0,48
30 menit	158,32 ± 0,15	160,12 ± 0,00	161,64 ± 0,15	162,00 ± 0,00
1 jam	161,01 ± 1,27	161,90 ± 0,15	163,53 ± 0,15	163,89 ± 0,00
3 jam	162,87 ± 1,05	164,40 ± 0,00	165,33 ± 0,15	165,89 ± 0,00
6 jam	164,15 ± 0,15	166,28 ± 0,00	166,95 ± 0,15	167,67 ± 0,00
9 jam	166,21 ± 0,15	168,17 ± 0,00	168,57 ± 0,16	169,55 ± 0,00
12 jam	168,41 ± 0,30	169,96 ± 0,15	170,19 ± 0,16	171,44 ± 0,00

Keterangan : n masing-masing kelompok 3 sampel,SB simpangan baku **P15** : implan PLA-MFP dengan muatan 15% MFP. **P20** : implan PLA- MFP dengan muatan 20% MFP; **P25** : implan PLA-MFP dengan muatan 25% MFP. **P30** : implan PLA-MFP dengan muatan 30% MFP

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

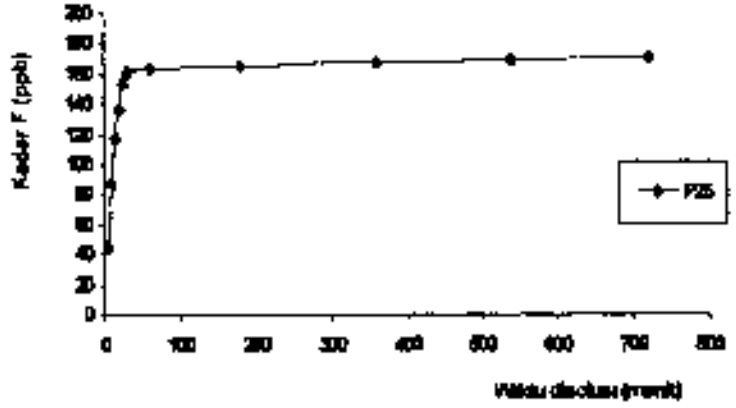


Gambar 5.1 Grafik rata-rata kadar fluor terdisolusi dari sediaan implan **P15** kedalam larutan dapar fosfat 0.1 M pH 7.4 pada suhu 37°C.

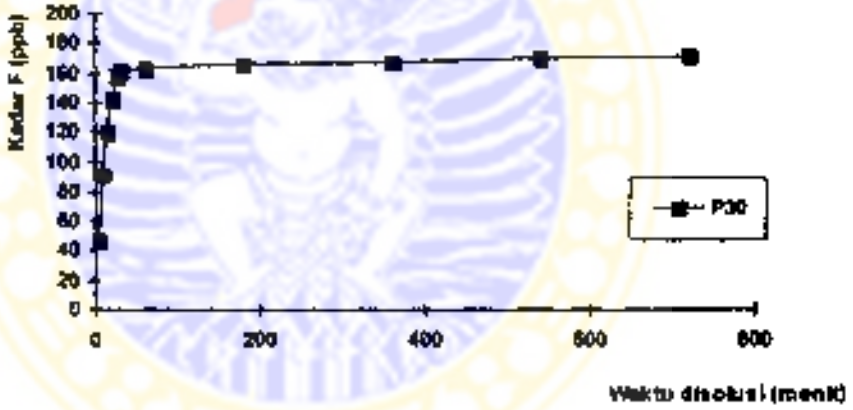


Gambar 5.2 Grafik rata-rata kadar fluor terdisolusi dari sediaan implan **P20** kedalam larutan dapar fosfat 0.1 M pH 7.4 pada suhu 37°C

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga



Gambar 5.3 Grafik rata-rata kadar fluor terdisolusi dari sediaan implan **P25** kedalam larutan dapar fosfat 0.1 M pH 7.4 pada suhu 37 C



Gambar 5.4 Grafik rata-rata kadar fluor terdisolusi dari sediaan implan **P30** kedalam larutan dapar fosfat 0.1 M pH 7.4 pada suhu 37 C

Telah dilakukan analisis secara segmental menggunakan metode analisis regresi dari data Tabel 5.1 untuk jangka waktu antara 5 menit sampai 30 menit dan antara 1 jam sampai 12 jam. Hasil analisis dari data rata-rata kadar fluor terdisolusi dengan jangka waktu 5 menit sampai 30 menit didapatkan persamaan regresi Y = seperti terlihat pada Tabel 5.2

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Kesimpulan bahwa persamaan regresi yang diperoleh tersebut diatas berupa garis lurus. Dari hasil uji statistik baik untuk persamaan regresi dari fluor terdisolusi pada jangka waktu 5 menit sampai 30 menit, maupun pada jangka waktu 1 jam sampai 12 jam diperoleh regresi yang sangat bermakna ($p<0,01$). Berdasarkan hasil uji tersebut maka dapat disimpulkan bahwa persamaan-persamaan regresi diatas berupa garis lurus. Dengan kata lain bahwa pola disolusi fluor dari implan P15, P20, P25, P30 mengikuti persamaan regresi linear untuk segmen waktu antara 5 menit sampai 30 menit dan antara 1 jam sampai 12 jam.

Dari penelitian disolusi fluor secara *in vitro* ini ada dua mekanisme pola disolusi fluor dengan mengikuti persamaan garis lurus: (1) Pertama, pola disolusi fluor cepat dan jumlah relatif besar pada jangka waktu ke 5 sampai 30 menit; (2) Kedua, pola disolusi lambat dan jumlah kecil pada jangka waktu 1 jam sampai 12 jam.

Pada uji disolusi fluor (*in vitro*) ke dalam larutan dapar fosfat 0,1 M temperatur 37°C pH 7,4 jumlah fluor yang terdisolusi dalam larutan merupakan akumulasi disolusi fluor dari pemeriksaan menit ke 5 sampai 12 jam. Berdasarkan hal tersebut dapat dihitung besar laju disolusi fluor dan persentase jumlah fluor terdisolusi sebagai berikut: (a) Laju disolusi fluor dengan pola pertama (cepat) secara berturut-turut untuk P15, P20, P25, P30 adalah sebesar: 5,4164 *ppb*/menit, 5,6061 *ppb*/menit, 5,7895 *ppb*/menit, 5,9018 *ppb*/menit. Perkiraan jumlah fluor terdisolusi dari jumlah awal sediaan (3311,8 *ppb*) adalah sebesar: 4,7804 persen; 4,8348 persen; 4,8834 persen dan 4,8915 persen. (b) Laju disolusi fluor dengan pola kedua (lambat) pada jangka waktu pengamatan 1 jam

sampai 12 jam secara berturut-turut untuk **P15, P20, P25, P30** adalah:14,0200 *ppb*/jam; 14,1851 *ppb*/jam, 14,1936 *ppb*/jam; 14,2961 *ppb*/jam. Perkiraan jumlah fluor yang terdisolusi dari sediaan awal pada pola disolusi fluor kedua adalah 5,0827 persen; 5,1319 persen; 5,1388 persen dan 5,1760 persen. Perbedaan jumlah fluor yang terdisolusi antara disolusi pola pertama (lama akumulasi 30 menit) dengan pola kedua (lama akumulasi 12 jam) secara berturut-turut untuk **P15, P20, P25, P30** sebesar 0,30 persen; 0,29 persen; 0,25 persen dan 0,28 persen. Besar disolusi fluor pola kedua secara berturut-turut untuk **P15, P20, P25, P30** adalah $23,18^{-1}$; $23,71^{-1}$; $24,47^{-1}$; $24,76^{-1}$ kali lipat dibanding disolusi fluor pola pertama. Berdasarkan dari jumlah persentase dan beda laju disolusi fluor dari sediaan implan PLA-MFP tersebut maka dapat dikatakan bahwa sediaan implan PLA-MFP melepaskan fluor kedalam larutan dapar fosfat 0,1M pH 7,4 pada suhu 37°C secara terkendali dan dalam jumlah kecil

Dengan menggunakan dasar perhitungan dari persamaan regresi disolusi fluor pola kedua, maka dapat diperkirakan masa habis persediaan fluor dari implan PLA-MFP. Untuk implan **P15, P20, P25, P30** berturut-turut diperkirakan akan habis pada: 102,18 hari; 93,29 hari; 111,59 hari dan 97,83 hari. Dilihat dari besar laju fluor terdisolusi pola kedua dan lama perkiraan habis cadangan fluor implan, maka dapat dikatakan bahwa mekanisme disolusi fluor dari implan mengikuti mekanisme degradasi dengan cara erosi permukaan

5.2 Biokompatibilitas

Uji biokompatibilitas dari sedian implan PLA-MFP (**P1, P2, P3**) terhadap jaringan secara berturut-turut diasumsikan sebagai gambaran kondisi pemberian

fluor dengan dosis: bawah-terapetik, terapetik dan diatas-terapetik. Uji biokompatibilitas dilakukan tiga jenis uji yaitu: *Pertama*, uji hemolisis akuta merupakan uji *in vitro* untuk bahan implan yang kontak secara langsung dengan jaringan. *Kedua*, uji kultur sel tentang viabilitas dan aktivitas fagositosis sel makrofag secara *in vitro* sebagai dampak kontak langsung bahan implan PLA-MFP dengan kultur jaringan/sel. *Ketiga*, uji implan *in vivo* secara subkutan pada tikus putih untuk menentukan respon reaksi peradangan jaringan sekitar lokasi implan.

5.2.1 Hemolisis Akuta

Uji hemolisis akuta merupakan uji *in vitro* untuk bahan yang secara langsung kontak dengan darah. Uji ini bertujuan untuk evaluasi aktivitas hemolitik akuta sebagai dampak bahan berkontak langsung lama dengan tulang atau jaringan lunak. Aktivitas hemolitik didasarkan atas terlepasnya hemoglobin darah karena pecahnya membran sel eritrosit dan menyebabkan perubahan densitas optik dari larutan darah. Kontrol positip digunakan darah yang ditambah dengan akuades. Penambahan akuades menyebabkan hemolisis secara spontan. Perubahan densitas optik larutan darah dapat dideteksi menggunakan spektrofotometer dengan pembacaan absorbansi pada panjang gelombang 545 nm. Adanya aktivitas hemolitik akuta yang terdeteksi menjadi indikasi penting adanya pengaruh komponen toksis yang terlepas dari bahan dan masuk dalam darah terutama yang berakibat pada sel eritrosit.

Pada uji hemolisis akuta dilakukan berdasarkan standar praktis COMET-FDI (1980), dalam penelitian ini didapatkan persentase hemolisis

PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

larutan darah oksalat antara 0.5 persen dan 2.3 persen seperti tersebut dalam Tabel 5.4. Menurut standar COMIET-FDI, aktivitas hemolisis dari bahan dinyatakan bermakna apabila persentase hemolisis yang terjadi besarnya lebih dari 9 persen (Standford, 1980). Hasil uji aktivitas hemolisis dalam penelitian ini sebesar 0,5 persen sampai 2.1 persen berarti bahwa hemolisis yang terjadi tidak berbeda bermakna dan masih dalam kriteria normal serta dapat diterima jaringan. Dari hasil penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa sediaan implan **P1, P2, P3** mempunyai sifat kompatibel dengan darah.

Tabel 5.4 Persentase hemolisis pada inkubasi implan **P1, P2, P3** dalam larutan darah oksalat pada suhu 37°C.

Implan PLA-MFP	Persentase hemolisis			
	repl.1	repl.2	repl.3	Rata-rata
P1	0,6060	0,5050	0,6060	0,5723
P2	0,5050	1,0101	1,0101	0,8417
P3	2,0202	2,3232	2,3232	2,1212

Keterangan P1 implan PLA-MFP dengan kandungan MFP 20% bermuatan 26,49mg MFP, **P2** implan PLA-MFP dengan kandungan MFP 20% bermuatan 52,98 mg MFP, **P3** implan PLA-MFP dengan kandungan MFP 20% bermuatan 264,9 mg MFP

5.2.2 Kultur Jaringan

Uji kultur jaringan didesain untuk uji langsung adanya komponen bahan toksis yang terlepas dari bahan padat. Bahan uji dimasukkan dalam media kultur jaringan sel makrofag dan dengan pengecatan trifan biru dapat dilihat tingkat viabilitas sel yang ada. Sel makrofag yang viabel dihitung per mililiter. Dengan metode yang sama biakan sel makrofag dimodifikasi dengan penambahan bakteri *Porphyromonas gingivalis* UDQ155 dan dilakukan

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

pengecatan Giemsa akan terlihat aktivitas fagositosis sel makrofag. Adanya komponen bahan toksis yang terlepas ke dalam media kultur jaringan dapat menyebabkan perubahan viabilitas sel dan aktivitas fagositosis sel makrofag.

Pada uji viabilitas sel makrofag dengan lama inkubasi selama 24 jam dalam media dengan perlakuan kontak langsung berupa penambahan sediaan implan **P1, P2, P3**, didapatkan viabilitas sel makrofag dengan rata-rata jumlah sel dengan implan **P1**: $(0,715 \pm 0,014) \times 10^6$; implan **P2**: $(0,635 \pm 0,104) \times 10^6$ dan implan **P3**: $(0,570 \pm 0,082) \times 10^6$, sedangkan pada inkubasi selama 48 jam dengan viabilitas sel dengan perlakuan implan **P1**: $(0,516 \pm 0,76) \times 10^6$; implan **P2**: $(0,360 \pm 0,076) \times 10^6$; serta dengan implan **P3**: $(0,400 \pm 0,052) \times 10^6$ (Tabel 5.5).

Tabel 5.5 Rata-rata sel makrofag yang viabel pada inkubasi 37°C dengan 5% CO_2 selama 24 jam dan 48 jam dalam media dengan penambahan implan **P1, P2, P3**.

Implan PLA-MFP	Sel makrofag yang viabel ($\times 10^6$) Waktu inkubasi		p*)
	24 jam	48 jam	
P1	0,716 – 0,104	0,516 – 0,076	p > 0,05
P2	0,635 – 0,104	0,360 – 0,076	p > 0,05
P3	0,570 – 0,082	0,400 – 0,052	p > 0,05

Keterangan: n masing-masing kelompok 3 sampel,
*) signifikansi menggunakan uji U Mann-Whitney

Dengan menggunakan uji analisis variansi satu arah, bahwa pemberian implan **P1, P2, P3** menunjukkan pengaruh yang tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) terhadap rata-rata sel makrofag yang viabel pada inkubasi selama 24 jam dan 48 jam (Tabel 5.6 dan 5.7).

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Tabel 5.6 Tabel kerja Anava satu arah pada pengaruh inkubasi implan P1, P2, P3 selama 24 jam terhadap viabilitas sel makrofag tikus.

Sumber variasi	Jumlah kuadrat	Derajat kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	,0325	2	,0162	1,7168	,2573
Dalam kelompok	,0567	6	,0095		
Total	,0892	8			

Tabel 5.7 Tabel kerja Anava satu arah pada pengaruh inkubasi implan P1, P2, P3 selama 48 jam terhadap viabilitas sel makrofag tikus.

Sumber variasi	Jumlah kuadrat	Derajat kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	,0372	2	,0186	3,9412	,0807
Dalam kelompok	,0283	6	,0047		
Total	,0656	8			

Dalam uji kultur sel untuk mengetahui fungsi aktivitas fagositosis sel makrofag dilakukan dengan cara menambahkan bakteri *Porphyromonas gingivalis* UDQ155 serta implan P1, P2, P3 ke dalam media kultur jaringan dan dilakukan inkubasi selama 24 jam dan 48 jam. Rata-rata jumlah sel makrofag dengan aktivitas fagositosis didapatkan hasil seperti tersebut dalam Tabel 5.8

Dengan menggunakan analisis variansi satu arah diperoleh hasil bahwa waktu inkubasi selama 24 jam menyebabkan pengaruh bermakna antara jumlah sel fagositosis pada perlakuan P1, P2, P3 dibanding jumlah sel fagositosis sel makrofag kontrol ($p<0,05$), sedang waktu inkubasi selama 48 jam menunjukkan tidak terdapat pengaruh perbedaan bermakna terhadap jumlah sel fagositosis makrofag ($p>0,05$). Dengan menggunakan uji U Mann-Whitney untuk rata-rata sel fagositosis tidak menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan dan kontrol ($p>0,05$

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Tabel 5.8 Rata-rata jumlah sel makrofag dengan aktivitas fagositosis pada inkubasi selama 24 jam dan 48 jam dalam media dengan implan P1, P2, P3

Implan PLA-MFP	Rata-rata jumlah sel fagositosis (± SD) Waktu inkubasi		
	24 jam	48 jam	p *)
(P1)	65,00 ± 8,44	66,00 ± 3,74	p>0,05
(P2)	60,00 ± 4,89	67,25 ± 6,02	p>0,05
(P3)	60,75 ± 5,90	64,75 ± 0,90	p>0,05
Kontrol (K)	78,00 ± 5,47	72,00 ± 2,94	p>0,05

Keterangan: n masing-masing kelompok 4

*) signifikansi menggunakan uji U Mann - Whitney

Tabel 5.9 Tabel kerja Anava satu arah pada pengaruh inkubasi implan P1, P2, P3 selama 24 jam terhadap aktivitas fagositosis sel makrofag tikus.

Sumber variasi	Jumlah kuadrat	Derajat kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	834,1875	3	278,0625	6,9407	,0058
Dalam kelompok	480,7500	12	40,0625		
Total	1314,9375	15			

Tabel 5.10 Tabel kerja Anava satu arah pada pengaruh inkubasi implan P1, P2, P3 selama 48 jam terhadap aktivitas fagositosis sel makrofag tikus.

Sumber variasi	Jumlah kuadrat	Derajat kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	120,5000	3	40,1667	2,685	,0937
Dalam kelompok	179,5000	12	14,9583	2	
Total	300,0000	15			

5.2.3 Respon Jaringan Sekitar Lokasi Implan (*in vivo*)

Uji implan subkutan didesain untuk menaksir toksisitas secara *in vivo* terhadap bahan toksis yang kontak lama dengan jaringan subkutan. Pemeriksaan dilakukan pada jaringan sekitar lokasi tempat implan ditanam

serta dievaluasi adanya nekrosis, inflamasi, keluasan inflamasi dan perubahan-perubahan yang terjadi lainnya (*pertinent changes*). Telah dilakukan uji implan P1, P2, P3 pada 20 ekor tikus putih. Dalam pengamatan setelah implantasi, luka iris mengalami penyembuhan antara 5-7 hari ditengarai dengan mengeringnya bekas luka dan terlepas dari kulit tanpa terbentuk jaringan parut. Pemeriksaan histologis jangka pendek minggu ke 2 tidak dilakukan dengan alasan bahwa pada tikus tanpa reaksi inflamasi yang berlanjut dan telah terjadi penyembuhan luka yang baik. Pemeriksaan histologis pada jangka panjang (minggu ke 8) didapatkan hasil seperti terlihat pada Gambar 5.5 dan Tabel 5.11

Tabel 5.11 Penafsiran pemeriksaan histologis jaringan daerah sekitar implan P1, P2, P3 pada minggu ke 8.

Indikator	Kelompok perlakuan			
	P1	P2	P3	Kontrol
1. Susunan sel	sama	sama	sama	sama
2. Penebalan jaringan	-	-	-	-
3. Infiltrasi lemak	-	+	++	-
4. Sel radang	+	-	+	-
5. Jaringan fibrosa	-	+	-	-

Keterangan + (amat sedikit), ++ sedikit), - (tidak ada)

Dari gambar 5.5 terlihat adanya perubahan jaringan terutama pada sel lemak. Kelompok kontrol (gambar 5.5 A) dan kelompok perlakuan implan P1 menunjukkan susunan jaringan kulit dengan sel-sel normal. Pada perlakuan implan P2 (gambar 5.5 B) telah terjadi peningkatan dalam jumlah sel lemak, sedangkan pada gambar 5.5.C dengan perlakuan implan P3 terjadi infiltrasi lemak lebih banyak dibandingkan dengan kelompok perlakuan implan P2.

Dalam penelitian ini uji imunitas tidak dilakukan dengan alasan dengan alasan bahwa menurut WHO (1984) tidak terdapat evidensi alergi maupun intoleransi terhadap fluor pada masyarakat yang bermukim di daerah dengan program fluoridasi air minum. Demikian pula tidak terdapat tanda atau gejala kelainan ginjal akibat pemberian fluor yang lama maupun di daerah endemi fluorosis.

Berdasarkan indikator: (a) hemolisis akuta, tidak bermakna, (b) sel makrofag viabel terhadap implan PLA-MFP,(c) Aktivitas fagositosis sel makrofag tidak bermakna, (d) perlakuan implantasi PLA-MFP pada tikus putih tidak menimbulkan reaksi peradangan lebih lanjut dan atau parah pada minggu ke 2 sampai minggu ke 8, maka bahan implan P1, P2, P3 dikatakan kompatibel terhadap jaringan.

Dari preparat gigi seri telah dilakukan dekalsifikasi dan pengecatan *PAS* menunjukkan adanya sisa matriks protein dari email-dentin tampak dengan gambaran sangat kompleks pada perlakuan implan P3 dibandingkan dengan perlakuan implan P1, P2 maupun kontrol K. Matriks protein gigi sebagian besar terdiri dari senyawa glikoprotein berupa amelogenin. Glikoprotein karena mengandung gugus1,2-glikol, maka dengan pengecatan *PAS* akan menunjukkan warna magenta. Secara histologis gambaran kompleks dari matriks email dan gigi terlihat pada gambar 5.6

Dari gambaran histologis tersebut adanya amelogenin tersisa dalam gigi, menunjukkan bahwa perlakuan implantasi P3 menyebabkan gangguan pembentukan kristal pada email dan dentin. Besar gangguan pembentukan kristal email dan dentin tergambarkan dengan jumlah sisa amelogenin. Amelogenin

yang tercat merah ini dapat dilakukan kuantifikasi intensitas warnanya menggunakan alat Chromameter CR-200 dengan medan penglihatan berdiameter 8 mm. Kuantifikasi dilakukan pada hasil foto ukuran kartu pos dengan perbesaran 400 kali, diambil dari 1 rol film yang diproses dengan pewarnaan serta mesin pemroses yang sama. Dengan metode pengukuran absolut sistem koordinat ruang warna L* a* b* (L*: faktor kecerahan, a* dan b* : koordinat khromatisitas), maka dihasilkan khroma untuk komponen warna merah magenta. Analisis menggunakan komponen khroma warna merah saja (+a) dari amelogenin maka didapatkan data seperti Tabel 5.12.

Tabel 5.12 Rata-rata (± SB) intensitas warna merah (+a) amelogenin dengan pengecatan PAS karena pengaruh perlakuan implan **P1, P2, P3.**

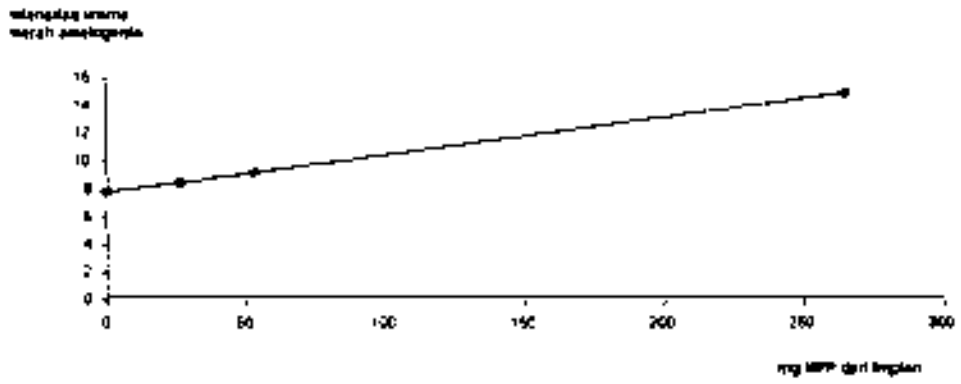
Implan PLA-MFP	Rata-rata intensitas warna	Kemaknaan *)
K	7,076 ± 0,072	P < 0,00
P1	8,592 ± 0,517	P < 0,00
P2	10,272 ± 0,167	P < 0,00
P3	14,738 ± 0,417	P < 0,00

Keterangan n = 5 sampel; *) signifikansi menggunakan t-test

Dari tabel 5.12 dengan menggunakan analisis regresi, didapatkan hasil adanya korelasi positip dan berupa regresi linear antara besar muatan MFP dalam implan **P1, P2, P3, K** terhadap intensitas warna merah magenta amelogenin (gambar 5.7) dengan persamaan regresi:

$$Y = 0{,}0266\ X - 7{,}8744 \qquad rho:\ 0{,}9691$$

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga



Gambar 5.7 Garis regress linear antara muatan MFP dari implan P1, P2, P3, K dan intensitas warna merah magenta (+a) amelogenin dengan pengecatan PAS

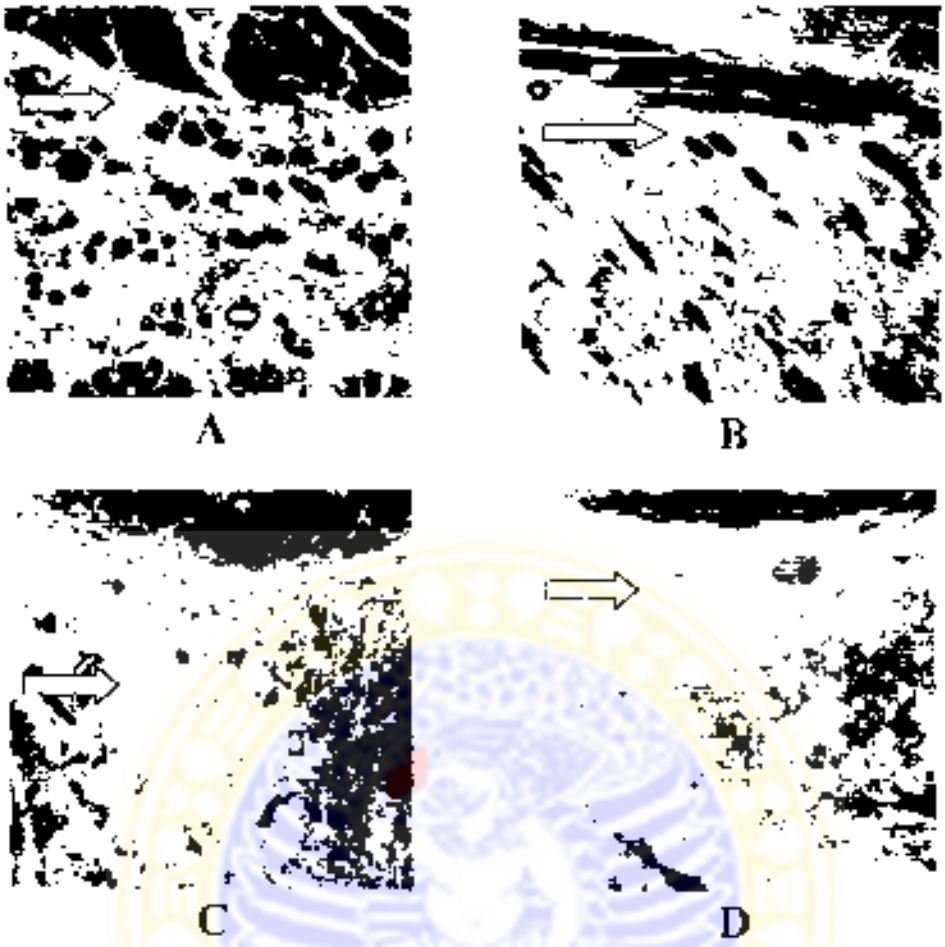
Dari hasil analisis regresi tersebut, menunjukkan bahwa makin besar muatan MFP dalam implan, menyebabkan makin meningkat jumlah amelogenin yang tersisa dalam gigi. Keadaan gigi dengan adanya peningkatan sisa amelogenin, menunjukkan kecenderungan terjadi porusitas pada gigi.

Analisis berdasarkan pengukuran intensitas warna sistem *total color difference* (ΔE*ab) dengan rumus

$$(\Delta E^*ab) = (\Delta L^{*2} + \Delta a^{*2} + \Delta b^{*2})$$

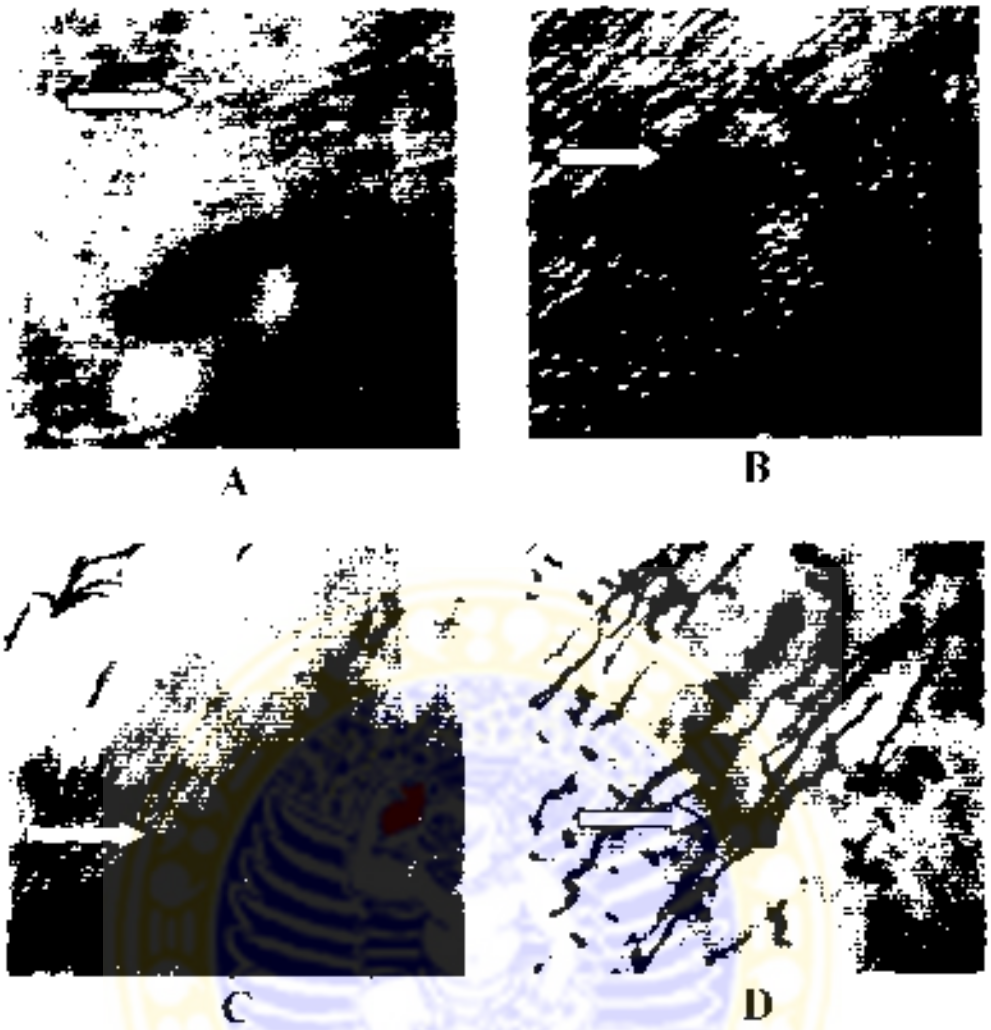
didapatkan rata-rata *total color difference* dari warna amelogenin adalah seperti tercantum dalam Tabel 5.13 dan Gambar 5.8 di bawah. Hasil uji analisis dengan uji-t menunjukkan perbedaan rata-rata *total color difference* amelogenin sangat bermakna antar kelompok.

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga



Gambar 5.6 Gambaran histologis perubahan jaringan sekitar lokasi implan **P1, P2, P3** dan **K**

Perubahan jaringan berupa adanya infiltrasi sel lemak pada perlakuan **P2** dan **P3**. Keterangan : **A**. Gambar histologis pada perlakuan **K**, dengan sel lemak normal. **B**. Gambar histologis pada perlakuan implan **P1** dengan sel lemak normal. **C**. Gambar histologis pada perlakuan implan **P2** dengan adanya peningkatan sel lemak. **D**. Gambar histologis pada perlakuan implan **P3** dengan infiltrasi sel lemak lebih banyak dibanding **P2**. SL, sel lemak



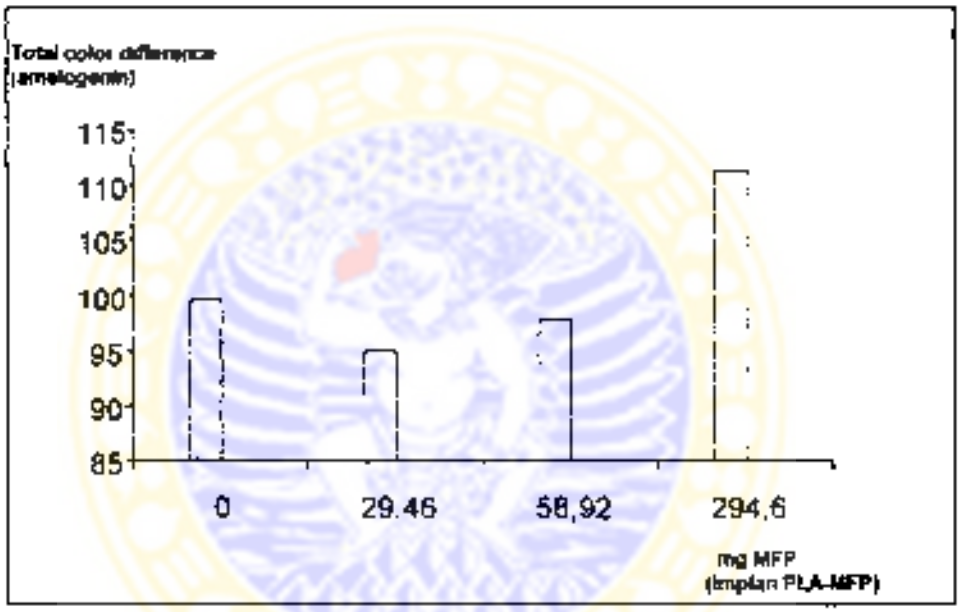
Gambar 5.7 Gambaran histologis matriks dentin dan email
A. Matriks dentin dan email gigi seri tikus pada kelompok kontrol **(K)** serta chromameter menunjukkan besar intensitas warna 7,876 ± 0,760 **B.** Matriks dentin dan email gigi seri tikus pada kelompok implan **P1** dengan chromameter menunjukkan intensitas warna 8,592 ± 0,911 **C.** Matriks dentin dan email gigi seri tikus pada kelompok implan **P2** dengan chromameter menunjukkan intensitas warna 10,272 ± 1,10 **D.** Matriks dentin dan email gigi seri tikus pada kelompok implan **P3** dengan chromameter menunjukkan intensitas warna 11,738 ± 0,817

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Tabel 5.13 Rata-rata *total color difference* (ΔE*ab) amelogenin dengan pengecatan PAS karena pengaruh implantasi P1, P2, P3

Implan	ΔE*ab	p*1
K	[illegible]	P < 0,00
P1	[illegible]	P < 0,00
P2	[illegible]	P < 0,00
P3	[illegible]	P < 0,00

Keterangan : n masing-masing kelompok 5 sampel



Gambar 5.8 Gambar histogram besar *total color difference* (ΔE*ab) amelogenin karena implan P1, P2, P3

Dari data Tabel 5.13 dan gambar 5.8. menunjukkan bahwa pemberian fluor secara implan pada kelompok P1 dosis dibawah *composite* dengan jumlah sisa amelogenin terkecil dan dibawah kontrol serta terdapat kecenderungan makin meningkat jumlah sisa amelogeninnya dengan penambahan dosis fluor *composite* P2 serta dosis diatas *composite* P3

5.3 Bioavailabilitas Fluor

Uji bioavailabilitas fluor dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh perlakuan implan P1, P2, P3 terhadap jaringan sasaran dan besar kandungan fluor plasma sebagai media untuk transportasi fluor melalui sirkulasi darah. Dengan demikian dapat ditentukan tingkat ketersediaan hayati fluor dalam plasma dan jaringan termineralisasi

5.3.1 Biovailabilitas Fluor dalam Plasma

Bioavailabilitas atau ketersediaan hayati menunjukkan suatu pengukuran laju dan jumlah obat aktif terapetik yang mencapai peredaran darah. Dalam penentuan bioavailabilitas ditentukan oleh parameter data plasma yang meliputi waktu konsentrasi plasma mencapai puncak (t_{maks}), konsentrasi plasma puncak (Cp_{maks}) dan area dibawah kurva kadar obat dalam plasma-waktu (AUC)

Dalam penelitian ini parameter data plasma yang dikaji adalah jumlah area bawah kurva (*Area Under Curve*, AUC). Dasar pemilihan parameter ini: (1) Data disolusi fluor *in vitro*, mengikuti pola garis regresi linear dan data-data terletak pada fungsi linear. (2) Dengan asumsi bahwa implan PLA-MFP mengikuti pola lepas lambat maka kadar fluor dalam darah tidak mengalami fluktuasi yang besar. Dengan demikian parameter t_{maks} dan Cp_{maks} dalam penelitian ini kurang mendukung gambaran availabilitas fluor karena waktu untuk mencapai konsentrasi puncak t_{maks} memerlukan waktu yang panjang, sedang konsentrasi puncak Cp_{maks} turun. Penghitungan AUC dengan pendekatan rumus trapesium. Total area di bawah kurva kadar obat dalam

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

plasma waktu diperoleh dengan cara penjumlahan tiap area antara dua jarak waktu pengamatan yang berurutan (Shargel dan Yu, 1985). Adapun rumus trapezium yang digunakan untuk penghitungan AUC adalah sebagai berikut:

$$[AUC]_{t_{n-1}}^{t_n} = \frac{C_{n-1} + C_n}{2} (t_n - t_{n-1})$$

t_n = waktu pengamatan dan konsentrasi obat C_n
t_{n-1} = waktu pengamatan sebelumnya berhubungan dengan konsentrasi obat C_{n-1}

Data availabilitas fluor dalam darah diperoleh dari perlakuan implantasi P1, P2, P3 secara subkutan pada punggung bagian belakang tikus putih umur 3 bulan dengan waktu pengamatan pada 0 hari sampai 8 minggu adalah seperti tampak pada Tabel 5.14.

Kadar fluor plasma darah terukur untuk pada 0 hari besarnya antara 54,16 *ppb* sampai 62,62 *ppb*, sedangkan untuk waktu 1 hari sampai 6 hari berkisar 54,16 *ppb* sampai 232,54 *ppb*. Kadar fluor plasma pada periode 1 minggu sampai 8 minggu setelah implantasi, kadar fluor plasma antara 56,97 *ppb* sampai 268,08 *ppb*. Rata-rata kadar fluor plasma tikus putih per periode pengamatan tercantum pada Tabel 5.14 dan Gambar 5.9.

Penghitungan rata-rata kadar fluor per kelompok perlakuan dengan pengamatan selama 56 hari didapatkan data tersebut dalam Tabel 5.15. Dengan menggunakan analisis varian satu jalur diperoleh hasil . (1) tidak ada pengaruh bermakna dari kadar fluor plasma semua kelompok sebelum implantasi. Berdasarkan hasil analisis ini menunjukkan bahwa dasar awal kadar fluor plasma tikus putih tidak berbeda. dengan perkataan lain kondisi awal sebelum

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

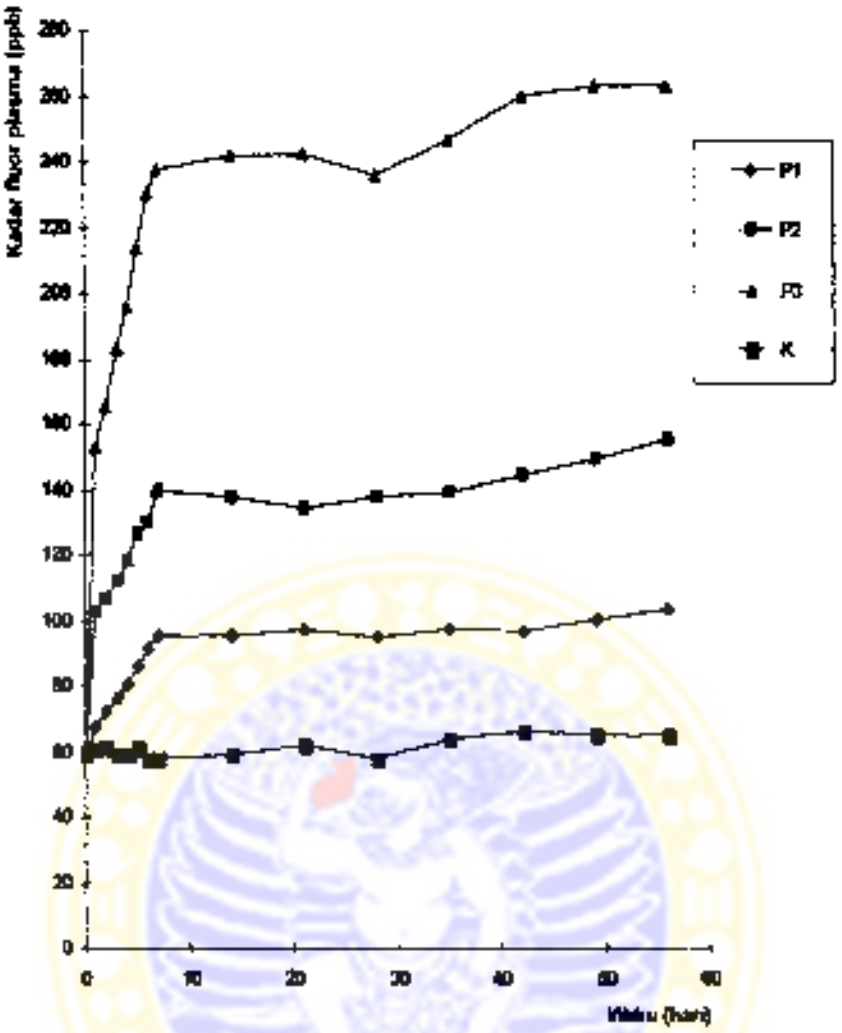
perlakuan adalah homogen. (2) Terdapat pengaruh sangat bermakna terhadap kadar fluor plasma karena perlakuan implantasi P1, P2, P3 serta kontrol ($p<0,01$). Dengan uji Tukey-HSD dalam tingkat kemaknaan p: 0,05 diperoleh perbedaan bermakna kadar fluor pada hari ke 1 sampai ke 56 (minggu ke delapan) akibat adanya perlakuan implan P1, P2, P3 serta kelompok kontrol implan PLA ($p<0,05$).

Tabel 5.14 Rata-rata kadar fluor plasma darah tikus putih dengan implan P1, P2, P3 dan (K) selama 8 minggu (± SB)

Hari ke	Kadar fluor plasma dengan implan PLA-MFP (ppb)				p*)
	P1	P2	P3	K	
0	58,54 ± 2,95	59,17 ± 3,49	60,84 ± 2,28	59,15 ± 3,53	p>0,05
1	67,49 ± 3,48	102,78 ± 1,94	153,01 ± 3,48	60,84 ± 2,28	p<0,05
2	72,49 ± 2,28	106,97 ± 1,64	165,57 ± 3,52	61,68 ± 1,86	p<0,05
3	76,66 ± 3,72	112,08 ± 1,94	183,24 ± 1,63	59,17 ± 1,86	p<0,05
4	80,82 ± 2,27	118,13 ± 1,94	195,80 ± 1,39	59,17 ± 3,49	p<0,05
5	85,82 ± 2,28	126,50 ± 1,27	213,94 ± 1,94	61,68 ± 1,86	p<0,05
6	91,56 ± 2,77	130,22 ± 1,64	230,22 ± 2,80	57,90 ± 0,97	p<0,05
7	95,57 ± 0,97	139,99 ± 3,44	237,44 ± 3,55	57,90 ± 0,97	p<0,05
14	95,57 ± 1,51	137,94 ± 3,80	241,69 ± 4,65	59,29 ± 1,42	p<0,05
21	97,43 ± 1,51	134,35 ± 2,40	242,54 ± 4,25	62,07 ± 0,62	p<0,05
28	95,11 ± 0,97	137,69 ± 2,14	235,74 ± 2,32	58,13 ± 0,82	p<0,05
35	97,20 ± 1,94	138,97 ± 2,14	246,80 ± 5,20	63,61 ± 1,37	p<0,05
42	96,97 ± 1,94	144,61 ± 2,92	259,56 ± 3,00	66,03 ± 0,51	p<0,05
49	100,32 ± 2,04	149,23 ± 2,80	262,97 ± 1,84	65,34 ± 1,51	p<0,05
56	103,07 ± 1,74	155,38 ± 2,29	262,97 ± 3,55	65,11 ± 1,42	p<0,05

Keterangan n masing-masing kelompok 5 sampel, signifikansi beda rata- rata kadar fluor plasma menggunakan uji Tukey- HSD dengan p 0,05

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga



Gambar 5.9 Kurva kadar fluor dalam plasma tikus putih dengan implan PLA-MFP (P1), (P2), (P3) dan K

Rata-rata kadar fluor plasma darah tikus dari hasil pengukuran kadar fluor seluruh sampel kelompok perlakuan dengan implan P1, P2, P3 dan kontrol pada pengamatan selama 56 hari didapatkan hasil dengan variasi antara 61,22 (K) sampai 212,82 ppb (P3) seperti terlihat pada Tabel 5.15. Analisis statistik menggunakan uji Tukey-HSD dengan tingkat kemaknaan 0,05, didapatkan perbedaan bermakna dari rata-rata kadar fluor plasma kelompok implan P1, P2, P3 dibanding dengan kelompok K ($p < 0,05$)

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Tabel 5.15 Rata-rata kadar fluor plasma per kelompok perlakuan dengan implan P1,P2,P3,K pengamatan dari waktu 0 sampai 56 hari (*ppb*).

Induk tikus dengan implan PLA-MFP	Rata-rata kadar F plasma [jenjang kadar fluor]	p*)
P1	87,63 ± 13,24 (n=75) [54,16 - 105,13]	p < 0,05
P2	125,61± 23,30 (n=75) [54,16 - 158,97]	p < 0,05
P3	212,82 ± 53,08 (n=75) [58,34 - 268,08]	p < 0,05
K	61,22 ± 3,22 (n 75) [54,16 - 66,27]	p > 0,05

Keterangan:*) Uji rata-rata menggunakan Tukey-HSD dengan p 0,05

Penghitungan area bawah kurva (*AUC*) dengan pendekatan rumus trapesium didapatkan hasil seperti tercantum pada Tabel 5.16. Hasil perhitungan *AUC* antara 3472,38 *ppb*.hari sampai 13535,61 *ppb*.hari dengan rata-rata *AUC*: 5325,41±26,83 *ppb*.hari (P1), 7659,68±16,89 *ppb*.hari (P2), 13467,64 ± 68,01 *ppb*.hari (P3) dan 13467,64 ± 68,01 *ppb* hari (K) seperti terlihat pada Tabel 5.17 dan Gambar 5.10.

Tabel 5.16 Area bawah kurva (*Area under curve*,AUC) fluor plasma tikus dengan implan P1, P2, P3.

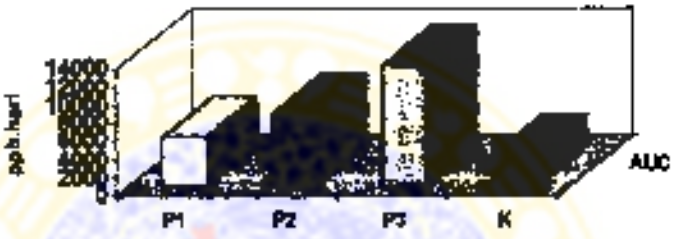
Implan	Besar area bawah kurva (dalam *ppb* hari)					X
PLA-MFP	repl - 1	repl - 2	repl - 3	repl - 4	repl - 5	(± SB)
P1	5297,99	5334,09	5366,97	5319,79	5308,22	5325,41 (26,83)
P2	7634,35	7657,33	7675,16	7656,31	7675,28	7659,68 (16,89)
P3	13489,88	13421,16	13374,10	13535,61	13517,45	13467,64 (68,01)
K	3476,02	3450,90	3478,18	3473,38	3483,01	3472,29 (12,47)

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Tabel 5.17 Rata-rata total area di bawah kurva kadar fluor plasma pada tikus dengan implan P1. P2. P3 dari hari ke 0 sampai 56

Implan PLA-MFP	Rata-rata AUC (ppm hari) (± SB)	p*)
P1	5525.41 ± 26.83	p < 0.05
P2	7956.68 ± 16.89	p < 0.05
P3	13397.92 ± 68.01	p < 0.05
K	3452.5 ± 12.4	p < 0.05

Keterangan signifikansi rata-rata AUC menggunakan uji-t



Gambar 5.10 Histogram AUC kadar fluor plasma darah tikus dengan implan P1. P2. P3 dari hari ke 0 sampai 56

Tabel 5.18 Tabel kerja Anava satu arah dan total area bawah kurva kadar fluor plasma tikus dengan implan P1. P2. P3

Sumber variasi	Jumlah kuadrat	Derajat kebebasan	Rata-rata kuadrat	F ratio	Kemaknaan
Antar kelompok	28294013.7	3	9431337.9	65181.5832	0,00
Dalam kelompok	2315.9953	16	144.7497		
Total	28296329.7	19			

Dengan menggunakan analisis variasi satu arah didapatkan adanya pengaruh secara bermakna akibat pemberian implan P1. P2. P3 terhadap rata-rata total AUC kadar fluor plasma darah (Tabel 5.18). Jumlah fluor terdisolusi dari implan P1. P2. P3 ke dalam darah tikus putih dapat dihitung dengan cara mengurangkan jumlah kadar fluor plasma terukur hari ke 1. 2. 3. dan seterusnya

sampai hari ke 56 dengan jumlah kadar fluor pada kondisi awal (hari ke 0). Perhitungan jumlah rata-rata fluor terdisolusi dari implan P1, P2, P3 kedalam darah riel (dikurangi dengan data-dasar hari ke 0) terlihat pada Tabel 5.19 dengan histogram seperti gambar 11.

Dalam penelitian *in vivo* tentang bioavailabilitas fluor dalam plasma dan gigi terdapat 2 pola mekanisme disolusi fluor. Pola disolusi fluor pertama dengan proses cepat, terjadi antara 1 hari sampai 6 hari dan pola disolusi kedua terjadi pada 7 hari sampai 56 hari dengan proses lambat setelah implantasi.

Tabel 5.19 Rata-rata jumlah fluor terdisolusi ke dalam darah tikus putih dengan implan P1, P2, P3 pada hari ke 1 sampai 56 (± SB)

Hari ke	Kadar fluor plasma dengan implan PLA-MFP (*ppb*)			p*)
	P1	P2	P3	
1	9,15 ± 3,48	43,60 ± 1,55	92,16 ± 2,46	p < 0,05
2	14,15 ± 3,73	48,09 ± 2,39	104,42 ± 2,66	p < 0,05
3	18,32 ± 3,73	52,90 ± 2,69	122,40 ± 2,47	p < 0,05
4	22,48± 2,28	58,96 ± 3,19	134,95 ± 2,66	p < 0,05
5	27,48 ± 3,73	67,33 ± 3,30	153,10± 2,39	p < 0,05
6	33,22 ± 4,05	71,04 ± 4,44	169,37 ± 2,81	p < 0,05
7	37,23 ± 3,81	80,82 ± 4,68	176,59 ±4,63	p < 0,05
14	37,23 ± 3,66	78,77 ± 6,86	180,85 ±5,52	p < 0,05
21	39,09 ± 1,93	75,17 ± 4,04	181,69 ±5,67	p < 0,05
28	36,77 ± 3,47	78,51 ± 2,24	175,88 ±3,52	p < 0,05
35	38,86 ± 3,86	79,89 ± 4,82	185,95 ± 4,84	p < 0,05
42	38,63± 2,76	85,43 ± 4,78	198,72 ±4,81	p < 0,05
49	41,98 ± 2,26	90,05 ± 2,25	202,12 ±1,87	p < 0,05
56	44,73 ± 2,16	96,20 ± 3,91	202,12 ± 1,92	p < 0,05

Keterangan: n masing-masing kelompok 5 sampel, Uji rata-rata antar kelompok menggunakan Tukey-HSD dengan p 0,05

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Secara berturut-turut beda rata-rata laju fluor yang terdisolusi ke dalam darah tikus putih pada implantasi **P1, P2, P3** pada pola-kedua sebesar 36,78 *ppb* hari, 77,60 *ppb* hari dan 179,64 *ppb* hari.

Disolusi fluor *in vivo* pada pola disolusi pertama untuk implan **P1, P2, P3** dengan menggunakan analisis regresi didapatkan pola disolusi mengikuti persamaan garis regresi seperti Tabel 5.20

Tabel 5.20 Persamaan regresi disolusi fluor pada hari ke 1 sampai 6

Yi_{1-6} =	4,35 + 4,7 X	dengan *rho* 0,9984
Yi_{1-6} =	36,7566 + 5,7657 X	dengan *rho* 0,9943
Yi_{1-6} =	76,336 + 15,034 X	dengan *rho* 0,9989

Secara statistik dengan cara membandingkan *rho* terhitung dengan *rho* tabel, didapatkan bahwa *rho* terhitung = 0,9943 sampai 0,9989 tersebut diatas adalah lebih besar dibandingkan dengan *rho* tabel (0,917) dengan derajat kebebasan 4 dan p<0,01. Kesimpulan bahwa regresi yang diperoleh tersebut diatas adalah berupa garis lurus.

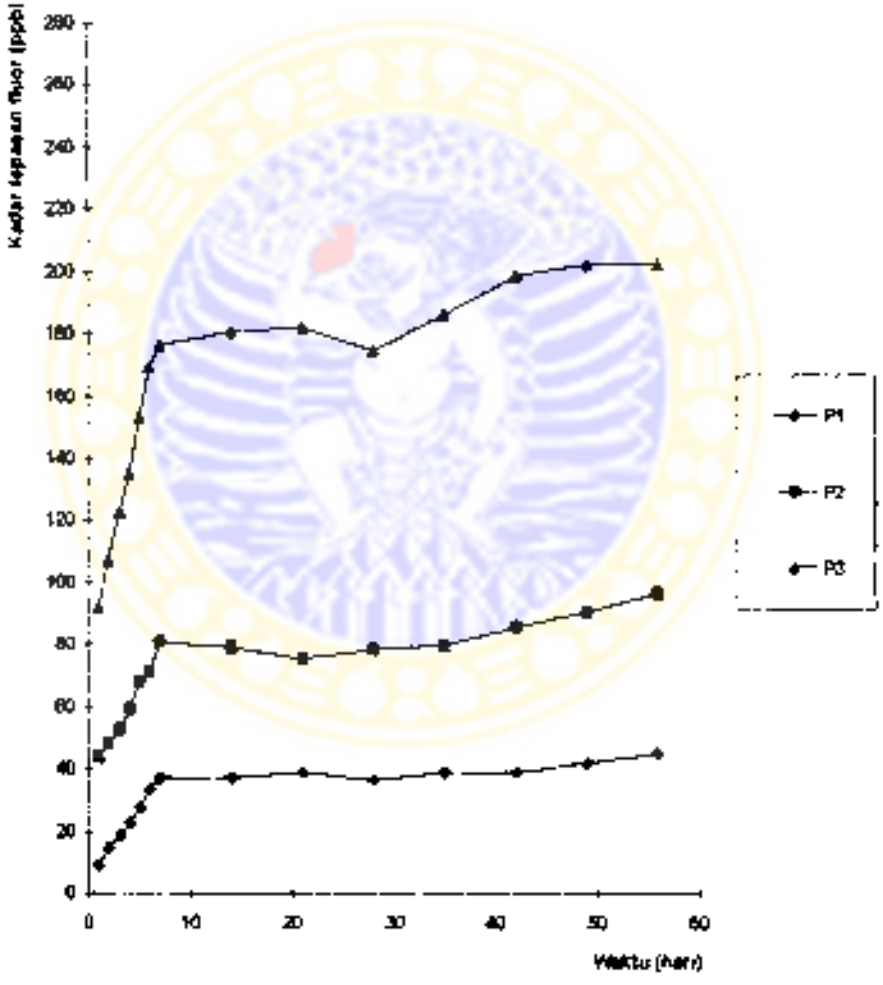
Disolusi fluor pada pola disolusi kedua untuk implan **P1, P2, P3** dengan perhitungan menggunakan analisis regresi didapatkan pola disolusi mengikuti persamaan garis regresi sebagai berikut

Tabel 5.21 Persamaan regresi disolusi fluor pada hari ke 7 sampai 56

Yi_{7-56} =	35,1921 + 0,1308 X	dengan *rho* 0,8208
Yi_{7-56} =	72,5860 + 0,3335 X	dengan *rho* 0,8155
Yi_{7-56} =	169,2657 + 0,5904 X	dengan *rho* 0,8876

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Secara statistik dengan cara membandingkan *rho* terhitung dengan *rho* tabel, didapatkan bahwa *rho* terhitung = 0,8155 sampai 0,8876 tersebut diatas adalah lebih besar dibandingkan dengan *rho* tabel (0,707) dengan derajat kebebasan = 6 dan p<0,05. Kesimpulan bahwa regresi yang diperoleh tersebut diatas adalah berupa garis lurus.



Gambar 5.11 Kurva disolusi fluor dalam plasma dari 5 ekor tikus putih dengan implantasi P1, P2, P3 mulai ke 1 sampai 56

Dari hasil perhitungan statistik diatas dapat dinyatakan bahwa pola disolusi fluor *in vivo* antara hari ke 1 sampai 6 dan pola disolusi fluor antara hari ke 7 sampai ke 56, keduanya mengikuti persamaan regresi berupa garis lurus.

Berdasarkan atas pola disolusi fluor dari bahan implan **P1**, **P2**, **P3** yang mengikuti persamaan garis regresi linear, maka total jumlah fluor yang terdisolusi ke dalam plasma dapat diperhitungkan. Total jumlah fluor yang terdisolusi ke dalam plasma dihitung menggunakan pendekatan rumus trapesium, dengan cara menghitung total area bawah kurva (*AUC*):

$$[AUC]_{t_{n-1}}^{t_n} = \frac{(C_{n-1} - C_n)}{2}(t_n - t_{n-1})$$

Total area bawah kurva dari fluor yang ter disolusi ke dalam plasma unduk tikus dengan perlakuan implantasi **P1**, **P2**, **P3** didapatkan hasil rata-rata 2059,69 ± 149,03 *ppb*.hari untuk **P1**, 4345,71 ± 191,62 *ppb*.hari untuk **P2** dan 10060,12 ± 146,49 *ppb*.hari untuk **P3** tercantum dalam Tabel 5.22.

Tabel 5.22 Area bawah kurva (*Area under curve*,AUC) fluor yang terdisolusi ke dalam plasma tikus dengan implantasi **P1**, **P2**, **P3**.

Implan PLA-MFP	Besar area bawah kurva (dalam *ppb* hari)					X (± SB)
	repl - 1	repl - 2	repl - 3	repl - 4	repl - 5	
P1	2030,97	2067,07	1863,77	2052,77	2275,28	2059,69 (149,03)
P2	4437,31	4225,58	4478,19	4692,74	4244,16	4345,71 (191,62)
P3	9888,76	10154,50	9873,16	10034,05	10250,41	10060,12 (146,49)

mengakibatkan perbedaan terhadap kandungan fluor gigi anak tikus (Tabel 5.24) dan dengan menggunakan analisis variansi satu arah mempunyai pengaruh sangat bermakna terhadap kandungan fluor gigi anak tikus (Tabel 5.25 dan Tabel 5.26). Rata-rata kadar fluor gigi anak tikus yang dianalisis dengan uji Tukey - HSD didapatkan perbedaan bermakna pada seluruh kelompok perlakuan dan kontrol ($p<0,05$).

Tabel 5.24 Rata-rata kadar fluor gigi seri anak tikus putih umur 2 dan 35 hari dari induk dengan implan **P1, P2, P3** dan kontrol **(K)**.

Induk tikus dengan implan PLA-MFP	Rata-rata kadar fluor gigi anak tikus (*ppb*)		p*)
	Umur 2 hari	Umur 35 hari	
P1	2342,01 ± 40,40	27328,04 ± 1188,46	p < 0,05
P2	3648,83 ± 93,63	37267,05 ± 1196,33	p < 0,05
P3	1365,79 ± 21,66	18115,50 ± 1963,19	p < 0,05
K	890,09 ± 16,01	11960,16 ± 897,74	p < 0,05

Keterangan: signifikansi beda rata-rata menggunakan uji-LSD p 0.05

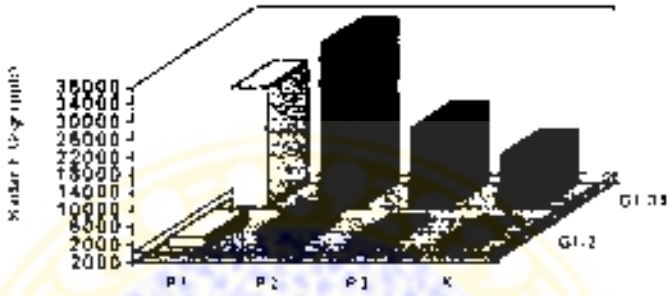
Dari Tabel 5.25 dapat dinyatakan bahwa penggunaan implan PLA-MFP (P1, P2, P3) berpengaruh secara bermakna terhadap rata-rata kadar fluor gigi seri pada tikus umur 2 hari ($p<0.05$). Dengan uji Tukey - HSD memberikan perbedaan bermakna pada rata-rata kadar fluor gigi antara kelompok perlakuan **P1, P2, P3** dan **K** ($p<0.05$).

Dari Tabel 5.26 dapat dinyatakan bahwa penggunaan implan PLA-MFP (P1, P2, P3) berpengaruh secara bermakna terhadap rata-rata kadar fluor gigi seri pada tikus umur 35 hari ($p<0.05$). Dengan uji Tukey - HSD memberikan perbedaan bermakna pada rata-rata kadar fluor gigi antara kelompok perlakuan **P1, P2, P3** dan **K** ($p<0,05$).

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Tabel 5.25 Tabel kerja Anova satu arah pengaruh variasi ukuran MFP pada implan **P1**, **P2**, **P3** terhadap kadar fluor gigi anak tikus umur 2 hari

Sumber variasi	Jumlah kuadrat	Derajat kebebasan	Rata-rata kuadrat	F rasio	Kemaknaan
Antar kelompok	[illegible]	3	568.238865	4.727,4504	0,00
Dalam kelompok	5248.[illegible]	[illegible]	62.07[illegible]		
Total	[illegible]	[illegible]			



Gambar 5.[illegible] Histogram rata-rata kadar fluor gigi dari Sekol anak tikus umur 2 dan 35 hari dari enam rodus tikus dengan implan **P1**, **P2**, **P3**

Tabel 5.26 Tabel kerja Anava satu arah pengaruh variasi ukuran MFP pada implan **P1**, **P2**, **P3** terhadap kadar fluor gigi anak tikus umur 35 hari

Sumber variasi	Jumlah kuadrat	Derajat kebebasan	Rata-rata kuadrat	F rasio	Kemaknaan
Antar kelompok	[illegible]	3	[illegible]	16.26,896	0,0[illegible]
Dalam kelompok	[illegible]	[illegible]	[illegible]		
Total	[illegible]	[illegible]			

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Korelasi Uji Disolusi Fluor *in vitro* dan *in vivo*

Korelasi antara uji disolusi fluor *in vitro* dan *in vivo* dapat ditunjukkan dengan kurva plot-pasangan kadar fluor terdisolusi dari implan **P20** dalam larutan dapar fosfat 0,1M (*in vitro*) terhadap kadar fluor yang ter disolusi dari implan P2 dan masuk ke dalam plasma secara berurutan pada plot-pasangan jangka pengamatan: 5 menit dengan 1 hari; 10 menit dengan 2 hari, 15 menit dengan 3 hari; 20 menit dengan 4 hari, 25 menit dengan 5 hari; 30 menit dengan 6 hari, 1 jam dengan 7 hari, 3 jam dengan 21 hari. 6 jam dengan 42 hari. Hasil plot pasangan tersebut diatas adalah seperti tercantum pada Tabel 5.27.

Dengan menggunakan analisis regresi didapatkan persamaan sebagai berikut:

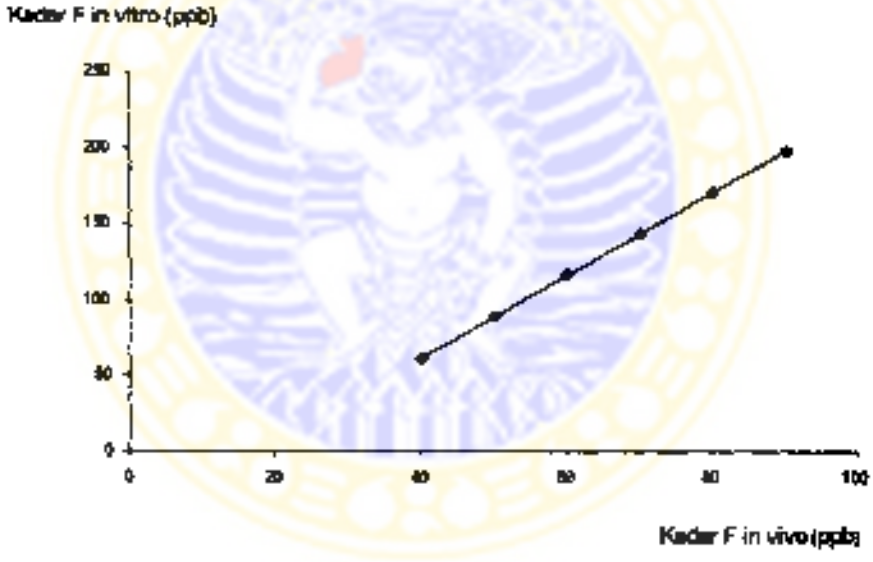
$$Y = 2,7262\ X - 47,6384$$ dengan *rho*: 0,9260

Secara statistik dengan cara membandingkan *rho* terhitung dengan *rho* tabel, didapatkan *rho* terhitung (0,9260) adalah lebih besar dibandingkan dengan *rho* tabel (0,798) dengan df 7 dan p 0.01 Kesimpulan bahwa regresi yang diperoleh tersebut diatas adalah berupa garis lurus (Gambar 5.14). Dengan demikian pola disolusi fluor *in vitro* mempunyai kesamaan dengan pola disolusi fluor *in vivo* yaitu berupa regresi linear. Dengan demikian hasil uji disolusi fluor *in vitro* dapat dipergunakan untuk prediksi pada uji disolusi fluor *in vivo* pada penggunaan implan PLA-MFP dengan muatan natrium monofluorofosfat (MFP) sebesar 20 persen

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Tabel 5.27 **Kadar fluor terdisolusi dalam plasma *in vivo* P2 dengan kadar fluor terdisolusi dalam dapar fosfat *in vitro* P20.**

Waktu pengamatan	kadar fluor *in vivo* **P2**	Kadar fluor *in vitro* **P20**
5 menit vs 1 hari	43,60 *ppb*	40,27 *ppb*
10 menit vs 2 hari	47,80 *ppb*	87,25 *ppb*
15 menit vs 3 hari	52,90 *ppb*	111,30 *ppb*
20 menit vs 4 hari	58,96 *ppb*	119,26 *ppb*
25 menit vs 5 hari	67,33 *ppb*	150,00 *ppb*
30 menit vs 6 hari	71,04 *ppb*	160,12 *ppb*
1 jam vs 7 hari	80,82 *ppb*	161,90 *ppb*
3 jam vs 21 hari	75,17 *ppb*	164,40 *ppb*
6 jam vs 42 hari	85,45 *ppb*	166,28 *ppb*



Gambar 5.14 Garis regresi kadar fluor terdisolusi *in vivo* vs *in vitro* dengan persamaan Y = 2,72 X - 47,63 dengan *dwo* 0,9260

BAB 6

PEMBAHASAN

Bahan utama yang menjadi kajian dalam penelitian ini adalah campuran antara polilaktat (PLA) dan natrium monofluorofosfat (MFP). Telah diketahui bahwa penggunaan bahan polilaktat sudah banyak dikembangkan sebagai bahan pembawa zat aktif dalam sistem obat lepas lambat.Di bidang kedokteran polimer polilaktat telah dikembangkan sebagai: bahan pembawa progesteron dalam kontrasepsi susuk KB; pengobatan peradangan paru-paru pada asma dengan menggunakan anti inflamasi non-steroid (Guiziou dkk., 1996); pengobatan anti kanker menggunakan *bleomycin* (Nakamura dkk., 1995); penggunaan dalam aplikasi orthopedik terutama penyembuhan pada osteokhondral untuk fiksasi dan penyembuhan tendo dan ligamen (Athanasiou dkk., 1996). Di bidang kedokteran gigi telah dikembangkan *dental pock* dan berfungsi sebagai pembawa antibiotika dalam pengobatan pada infeksi periodontal gigi (Ryder, 1997), sedangkan penggunaan bahan natrium monofluorofosfat selama ini secara luas digunakan dalam prevensi karies gigi yang diberikan secara oral atau aplikasi topikal. Bahan-bahan yang digunakan di Kedokteran Gigi harus memenuhi beberapa persyaratan sesuai dengan tujuan penggunaan. Khusus pada penggunaan untuk prevensi karies gigi bahan harus mempunyai sifat kompatibel, mempunyai daya antikaries, meningkatkan ketahanan email terhadap kelarutan asam.

Dalam penelitian ini yang menjadi kajian utama adalah availabilitas fluor, biokompatibilitas bahan dan ketersediaan fluor dalam plasma darah dan gigi. Hal ini dilakukan dengan tujuan membuktikan bahwa fluor yang terkandung dalam sediaan

polilaktat-natrium monofluorofosfat dapat terlepas dengan cara lambat, dalam jumlah kecil dan berlangsung dalam jangka panjang. Biokompatibilitas bahan merupakan syarat utama dan pertama yang harus dipenuhi dari bahan yang akan diaplikasikan pada manusia, sedangkan ketersediaan hayati akan menunjukkan efektivitas zat aktif terhadap jaringan sasaran.

6.1 Availabilitas Fluor sediaan

Availabilitas fluor *in vitro* dibuktikan dengan uji disolusi dari sediaan implan PLA-MFP. Uji disolusi bertujuan untuk mengetahui jumlah dan laju disolusi fluor dari sediaan implan PLA-MFP. Pemeriksaan disolusi fluor merupakan langkah awal sebelum rangkaian penelitian lainnya dilakukan. Jumlah lepasan, pola lepasan dan laju disolusi fluor dari bahan implan merupakan kunci atau titik awal dari serangkaian penelitian ini.

Dalam penelitian availabilitas fluor *in vitro* dilakukan dengan cara disolusi bahan dalam larutan dapar fosfat bebas magnesium-kalsium 0,1 M (CMS-PBS) dengan pH 7,4. Penggunaan larutan CMS-PBS ini dimaksudkan dapat menggambarkan kondisi dalam cairan jaringan terutama darah yang mempunyai rata-rata pH 7,4. Alasan pengambilan larutan dapar fosfat bebas magnesium-kalsium adalah sebagai upaya untuk lebih meyakinkan bahwa dalam larutan sampel tidak terjadi gangguan ion fluor karena terikat kation Mg^{2+} dan Ca^{2+} menjadi magnesium fluorida atau kalsium fluorida yang merupakan senyawa tidak larut. Volume larutan dapar fosfat yang digunakan sebanyak 500 ml hal ini disesuaikan dengan pernyataan Hanson (1982) bahwa volume sebanyak 500 ml telah memenuhi syarat sebagai media pelarut secara *in vitro*. Untuk menjaga agar volume tetap, maka setiap sesudah

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

pengambilan cuplikan sampel harus ditambahkan larutan CMS-PBS sebanyak volume yang diambil dan diperhitungkan pengenceran akibat penambahan larutan tersebut.

Hasil penelitian disolusi fluor *in vitro* dalam media pelarut dapar fosfat pH 7,4 dari bahan implan PLA-MFP bermuatan MFP 15 persen sampai 30 persen menunjukkan besar disolusi fluor antara 35,42 *ppb* (terendah) sampai 171,44 *ppb* (tertinggi). Disolusi fluor dari sediaan implan **P15, P20, P25, P30** ternyata ada 2 jenis pola disolusi fluor. Pola disolusi fluor-pertama, berlang-sung cepat dengan jumlah relatif besar. Pola disolusi fluor-pertama terjadi pada jangka waktu antara 5 menit sampai 30 menit. Laju disolusi fluor secara berurut-turut untuk sediaan implan **P15, P20, P25, P30:** 5,4164 *ppb*/menit, 5,6061 *ppb*/menit, 5,7895 *ppb*/menit dan 5,9018 *ppb*/menit. Pola disolusi fluor dari ke empat sediaan implan mengikuti regresi linear, dengan koefisien regresi antara 95,91 persen sampai 97,12 persen (Tabel 5.4). Pola disolusi fluor-kedua, berlangsung relatif lambat dan dalam jumlah kecil. Pola disolusi fluor-kedua ini terjadi pada jangka waktu antara 1 jam sampai 12 jam. Pola disolusi fluor-kedua ini juga mengikuti regresi linear, dengan koefisien regresi antar 96,72 persen sampai 99,74 persen (Tabel 5.5). Laju disolusi fluor-kedua secara berurut-turut untuk sediaan implan **P15, P20, P25, P30**: 14,0200 *ppb*/jam, 14,1851 *ppb*/jam, 14,1936 *ppb*/jam dan 14,2961 *ppb*/jam.

Disolusi fluor dalam jumlah tinggi dan cepat terjadi pada 30 menit pertama, hal ini kemungkinan disebabkan beberapa alasan koodisional. Alasan-alasan tersebut antara lain (1) Sebagai akibat mekanisme degradasi polimer polilaktat dengan tipe erosi permukaan terus-menerus secara konstan; (2) Jarak difusi ion fluor ke dalam pelarut tidak ada dan langsung masuk dalam pelarut; (3) Sebagai akibat aksi plastisasi pada polimer polilaktat yang menyebabkan ruang antar molekul menjadi lebih besar

dan memberikan keleluasaan gerak difusi ion fluor untuk keluar: (4) Kemungkinan terjadi migrasi unsur fluor kearah bagian tepi batang sediaan implan PLA-MFP pada waktu proses pemampatan dengan tekanan hidrolik. Migrasi fluor kearah bagian tepi sediaan, menyebabkan kandungan fluor bagian tepi akan menjadi tinggi. Ledakan lepasan (*burts-explosion*) dalam jumlah tinggi dan cepat ini, juga pernah dilaporkan oleh Cowsar dan Dunn (1984) dalam penelitiannya tentang lepasan progesteron dari sistem hantaran (*delivery*) menggunakan bahan polimer biodegradabel dan nondegradabel.

Perkiraan jumlah fluor yang telah terlepas selama 30 menit pertama adalah: 4,78 persen, 4,83 persen, 4,88 persen dan 4,89 persen dari jumlah fluor mula-mula. Perkiraan jumlah fluor terlepas pada 12 jam pertama adalah:5,08 persen, 5,13 persen, 5,14 persen dan 5,17 persen. Perkiraan sisa persediaan fluor dalam implan setelah 12 jam pertama adalah: 94,82 persen, 94,87 persen, 94,86 persen dan 94,83 persen. Dengan mengambil dasar laju disolusi fluor sama dengan pola disolusi fluor-kedua, maka habisnya persediaan fluor dari implan PLA-MFP dapat diperhitungkan. Prediksi waktu cadangan fluor habis secara berturut-turut dari implan P15, P20, P25, P30 selama:102,18 hari; 93,29 hari; 111,59 hari dan 97,83 hari setelah implantasi.

Kesimpulan makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP, makin meningkat jumlah fluor yang availabel dalam larutan faalis dan hipotesis yang menyatakan bahwa makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP, makin meningkat jumlah fluor yang availabel dalam pelarut faalis diterima.

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

6.2. Biokompatibilitas

Penelitian uji biokompatibilitas fluor terhadap jaringan merupakan salah satu tangkah dalam rangkaian pengujian bahan kedokteran gigi. McCabe (1990) dan Combe (1992) menyatakan bahwa bahan Kedokteran Gigi dibakukan melalui persyaratan fisika, mekanik, kimiawi dan biologis. Evaluasi biologis dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan agar bahan yang digunakan betul-betul tidak berbahaya dalam penanganan oleh dokter gigi dan bagi pasien yang memakai. Bahan Kedokteran Gigi yang digunakan dipersyaratkan harus non-toksik, non-iritan, non-karsinogenik atau non-alergik.

Dalam penelitian biokompatibilitas dilakukan 2 (dua) jenis uji yaitu: uji saring sederhana dan uji pemakaian terbatas pada hewan coba. Uji saring sederhana dimaksudkan untuk menguji toksisitas akuta dengan: (a) uji hemolisis akuta, (b) uji kultur jaringan untuk viabilitas sel dan aktivitas fungsi fagositosis sel. Bahan implan yang digunakan untuk uji biokompatibilitas adalah polilaktat-natrium mono-fluorofosfat dengan kandungan 20 persen MFP dan bermuatan 26,49 mg MFP **(P1)** untuk perlakuan bawah dosis, 52,98 mg MFP **(P2)** untuk perlakuan dosis optimum dan 264,9 mg MFP **(P3)** untuk perlakuan diatas dosis optimum dan merupakan batas bawah dari kadar F plasma untuk penyandang fluorosis.

Dalam uji hemolisis, pemeraman dilakukan selama 60 menit maka perkiraan fluor yang terlepas bila disolusi fluor mengikuti pola kedua besarnya adalah antara 161 *ppb* sampai 163 *ppb*. Berdasarkan rata-rata fluor plasma normal berkisar antara 140 *ppb* sampai 190 *ppb* (Yankell, 1988), maka jumlah disolusi fluor implan dalam larutan darah oksalat masih dalam kriteria normal. Uji hemolisis telah dilakukan menurut standar praktis COMITE-FDI (1980) didapatkan persentase hemolisis

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

sebesar 0,5 persen sampai 2,3 persen (Tabel 5.6). Dari standar COMIET-FDI aktivitas hemolisis yang terjadi dinyatakan bermakna akibat toksisitas bahan apabila persentase hemolisis lebih dari 9 persen, maka tingkat hemolisis yang terjadi tidak besar karena pengaruh fisik selama proses pengambilan darah pada waktu menggoyang tabung dalam upaya homogenisasi antikoagulan dalam larutan darah dan masih dalam kriteria dapat diterima oleh jaringan. Dari hasil uji hemolisis dapat diambil kesimpulan bahwa sediaan implan **P1, P2, P3** adalah mempunyai sifat kompatibel dengan darah.

Pada uji kultur sel makrofag pada inkubasi selama 24 jam dan 48 jam untuk viabilitas sel didapatkan rata-rata jumlah sel, antara $3,6 \times 10^5$ sel sampai $7,16 \times 10^5$ sel. Viabilitas sel merupakan kemampuan dari sel untuk bertahan hidup dan berkembang akibat disolusi fluor dari implan PLA-MFP. Dari data-data tabel 5.8 dan tabel 5.9 dengan menggunakan analisis varians satu arah dapat ditunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna dalam viabilitas akibat pengaruh variasi muatan MFP dari implan PLA-MFP dengan lama waktu inkubasi 24 jam dan 48 jam. Dengan menggunakan uji U Mann-Whitney rata-rata jumlah sel viabel dari kelompok perlakuan implan **P1, P2, P3** dengan lama waktu inkubasi 24 jam dan 48 jam menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok ($p>0,05$). Dari hasil penelitian ini dapat dinyatakan bahwa variasi muatan MFP dan lama waktu inkubasi tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap viabilitas sel makrofag. Kesimpulan hipotesis diterima, bahwa makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP tidak menyebabkan perbedaan bermakna dalam jumlah sel makrofag yang viabel

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Dalam uji kultur sel makrofag untuk mengetahui fungsi aktivitas fagositosis memperlihatkan adanya sel dengan aktivitas fagositosis antara 60 sampai 78 sel dari 100 sel yang diperiksa. Aktivitas fagositosis menunjukkan kemampuan dari fungsi sel untuk menghancurkan bakteri yang di infeksikan atau benda asing yang berada dalam lingkungan sel. Adanya disolusi fluor yang dibarengi dengan di infeksikan bakteri *Porphyromonas gingivalis* ternyata kemampuan fagositosis sel tetap tinggi, berarti sel makrofag dalam keadaan kemampuan fungsi fisiologis yang tinggi.

Dari data Tabel 5.11 dan Tabel 5.12 dengan menggunakan analisis variansi satu arah dapat ditunjukkan bahwa pada inkubasi selama 24 jam menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p<0.05$) terhadap aktivitas fagositosis sel makrofag akibat pengaruh variasi implantasi P1, P2, P3 sedangkan pada inkubasi selama 48 jam menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna terhadap aktivitas fagositosis sel makrofag ($p>0,05$). Akan tetapi apabila dilihat dari rata-rata jumlah sel fagositik antar kelompok perlakuan implan P1, P2, P3 menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna pada inkubasi 24 jam dan 48 jam ($p>0,05$). Hal tersebut memperlihatkan adanya perbedaan dalam jenjang yang relatif sempit. Kesimpulan hipotesis diterima, bahwa makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP tidak menyebabkan perbedaan bermakna dalam aktivitas fagositosis sel makrofag.

Dari viabilitas dan aktivitas fagositosis sel makrofag tampak tidak sempurna, kemungkinan hal ini disebabkan adanya perubahan penurunan pH media yang ditandai dengan perubahan warna media merah muda menjadi jernih kekuningan. Adanya perubahan pH media ini kemungkinan menyebabkan kemampuan sel untuk berkembang menurun, sehingga tinggal sel-sel yang terpilih dan mampu bertahan hidup serta berkembang saja yang mempunyai viabilitas sebagai yang terlihat pada

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

tabel 5 5. Rata-rata jumlah sel makrofag dengan aktivitas fagositosis pada inkubasi selama 24 jam dan 48 jam adalah seperti terlihat pada tabel 5 10. Dengan uji U Mann-Whitney menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna rata-rata jumlah sel fagositik antar kelompok implan P1, P2, P3 dan kontrol pada inkubasi selama 24 jam dan 48 jam ($p>0,05$). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh bagian degradan polilaktat telah mengalami metabolisasi dalam siklus Krebs pada sel. Penurunan viabilitas dan fagositosis sel makrofag kemungkinan bukan sebagai akibat terlepasnya fluor kedalam media bersama-sama dengan degradan asam laktat. Apabila penurunan viabilitas dan aktivitas fagositosis sel makrofag akibat disolusi fluor dalam media, mestinya akan memberikan pengaruh berbeda bermakna terhadap rata-rata sel fagositosis kelompok implan implan P1, P2, P3 dengan kontrol yang tidak mengandung fluor.

Kompatibilitas sediaan implan PLA-MFP ini dimungkinkan karena sediaan terdiri dari senyawa polilaktat dan natrium monofluorofosfat kedua senyawa tersebut bersifat endogen. Polilaktat sendiri merupakan polimer asam laktat yang mudah terhidrolisa menjadi asam laktat. Asam laktat sendiri merupakan senyawa endogen. Senyawa natrium monofluorofosfat terdiri dari ion natrium dan anion monofluorofosfat. Anion monofluorofosfat sendiri merupakan senyawa *intermediate* bersifat transien yang terdapat dalam metabolisme sel. Anion monofluorofosfat sebenarnya tidak pernah teridentifikasi secara positip dalam jaringan hidup. Ketidak teridentifikasinya senyawa ini disebabkan karena perubahan secara cepat monofluorofosfat menjadi fluor anorganik dan ortofosfat baik dalam kondisi asam, alkali atau secara simultan adanya pelepasan fosfatase sel (Pearce, 1983). Dengan telah dikenalnya senyawa-senyawa tersebut oleh jaringan maka natrium

monofluorofosfat tidak menjadi benda asing lagi bagi jaringan hidup sehingga mempunyai tingkat kompatibilitas yang baik terhadap jaringan. Apabila terjadi efek toksisitas akan berpengaruh terhadap sel atau jaringan tubuh. Mekanisme terjadinya pengaruh toksisitas karena obat atau bahan lain dibedakan prosesnya antara lain secara: (a) langsung akibat lepasan toksin yang berasal dari obat atau bahan akan merusak sel. (b) tidak langsung adanya lepasan toksin akan mengganggu proses metabolisme dalam sel. Dari kedua proses tersebut pada akhirnya menimbulkan kerusakan atau gangguan dalam sel atau jaringan tubuh (Phillips, 1991).

Dalam uji implan secara subkutan telah dibuktikan bahwa implan P1, P2, P3 tidak menunjukkan reaksi inflamasi berlanjut setelah pengamatan jangka 8 minggu. Secara visual reaksi inflamasi yang terjadi pada minggu pertama akibat luka iris adalah dalam kriteria normal dan wajar. Pada keadaan normal luka iris akan sembuh mulai 3 hari dan penyembuhan sempurna setelah 7 hari. Dalam pengamatan setelah implantasi, luka iris mengalami penyembuhan antara 5-7 hari ditengarai dengan mengeringnya bekas luka dan terlepas dari kulit. Mengingat keadaan tersebut, maka pemeriksaan histologis jangka pendek minggu ke 2 tidak dilakukan dengan alasan bahwa pada tikus tidak terjadi reaksi inflamasi yang berlanjut dan telah terjadi penyembuhan luka secara sempurna. Dari pemeriksaan histologis jaringan sekitar lokasi implan Gambar 5.5 terjadi perubahan dalam struktur jaringan berupa kecenderungan peningkatan jumlah sel lemak pada perlakuan implan P2 dan P3. Peningkatan jumlah lemak atau infiltrasi lemak dalam jaringan ini adalah merupakan upaya mekanisme pembatasan jumlah fluor yang diabsorpsi darah. Kesimpulan hipotesis diterima, bahwa makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP menyebabkan perubahan jaringan sekitar lokasi implan. Hal yang perlu mendapat

perhatian dan penelitian lebih lanjut adanya infiltrasi lemak tersebut kemungkinannya terhadap reaksi apaptosis pada jaringan

Dalam penelitian ini, uji imunitas jaringan terhadap fluor tidak dilakukan dengan alasan bahwa menurut WHO (1984) tidak terdapat evidensi alergi maupun intoleransi terhadap fluor pada masyarakat yang bermukin di daerah dengan program fluoridasi air minum. Demikian pula tidak terdapat tanda atau gejala kelainan ginjal akibat pemberian fluor yang lama maupun di daerah endemi fluorosis. Tidak terdapat evidensi berkaitan dengan kandungan fluor di berbagai geografik yang berbeda terhadap mortalitas kanker akibat ingesti fluor.

Bertolak dari hasil-hasil ketiga uji biokompatibilitas berupa: aktivitas hemolisis akuta, uji kultur jaringan dalam aspek viabilitas dan aktivitas fagositosis sel makrofag serta uji implan subkutan menunjukkan bahwa bahan implan P1, P2, P3 kompatibel dengan jaringan, dengan kata lain penggunaan bahan PLA-MFP sebagai implan fluor atau susuk fluor aman bagi hewan coba tikus putih.

6.3 Bioavailabilitas Fluor

Uji kandungan fluor jaringan bertujuan untuk mengetahui besar ketersediaan hayati fluor dalam jaringan tubuh. Ketersediaan fluor hayati dipengaruhi oleh jumlah fluor yang diabsorpsi dan masuk dalam sirkulasi darah. Darah merupakan media untuk transportasi fluor guna pemenuhan kebutuhan dari jaringan termineralisasi (tulang dan gigi) atau diekskresi terutama lewat urina. Fluor dalam darah sebagian besar terdapat dalam plasma darah (75%). Darah dianggap sebagai salah satu kompartemen sentral dalam distribusi fluor (Ekstrand, 1996). Dari penelitian pada populasi dengan program fluoridasi air minum 1 ppm terdapat hubungan antara kadar

fluor air minum dengan kadar fluor plasma. Kadar fluor plasma normal adalah antara 0.14 ppm sampai 0,19 *ppm* (Armstrong dkk , 1970; Yankell, 1988).

Telah dilakukan uji implan P1, P2, P3 secara subkutan pada punggung tikus putih umur 3 bulan. Waktu pengamatan dilakukan pada hari ke 0 (sebelum implan) sampai hari ke 56. Kadar fluor plasma darah terukur untuk waktu pengamatan 0 hari besarnya antara 54,16 *ppb* sampai 62,52 *ppb*, sedangkan hasil rata-rata tiap periode pengamatan dari 0 sampai 56 hari, didapatkan kadar fluor plasma antara 62,50 *ppb* sampai 268,08 *ppb*. Rata-rata kadar fluor plasma selama keseluruhan pengamatan terdapat variasi kadar fluor antara 57,90 *ppb* sampai 262,97 *ppb* (Tabel 5.15).

Dari data rata-rata kadar fluor plasma seperti terlihat pada Tabel 5.15, maka dengan menggunakan analisis variansi satu jalur diperoleh hasil: (1) tidak ada perbedaan bermakna kadar fluor plasma sebelum implantasi ($p>0,05$). Berdasarkan hasil analisis ini menunjukkan bahwa dasar awal kadar fluor plasma tikus putih tidak berbeda, dengan perkataan lain kondisi awal sebelum perlakuan adalah homogen dan (2) Terdapat pengaruh sangat bermakna terhadap kadar fluor plasma karena perlakuan implantasi P1, P2, P3 dan kontrol ($p<0.01$). Dengan uji Tukey-HSD, diperoleh hasil ada perbedaan bermakna rata-rata kadar fluor antar kelompok pada hari ke1 sampai hari ke 56 akibat perlakuan implan P1, P2, P3 serta kelompok kontrol (K) dengan implantasi PLA ($p<0.05$).

Pada kondisi *in vivo* disolusi fluor dari implan P1, P2, P3 terdapat 2 (dua) pola lepasan. Pola disolusi fluor-pertama terjadi antara hari ke 1 sampai ke 6 dan pola disolusi fluor-kedua terjadi antara hari ke 7 sampai ke 56. Kedua pola disolusi fluor mengikuti persamaan regresi linear. Dari hasil disolusi fluor bersifat *linear* berarti dalam mekanisme disolusi fluor untuk masing-masing pola, jumlahnya relatif

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

sama besar per satuan waktu. Beda besar disolusi fluor masing-masing pola-lepasan tergantung dari gradien persamaan regresinya.

Hasil pemeriksaan kadar fluor plasma masing-masing kelompok menunjukkan adanya fluktuasi kadar fluor. Fluktuasi kadar fluor terjadi baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan dengan implan P1, P2, P3. Kadar fluor plasma dengan fluktuasi yang tidak tetap ini menurut Ekstrand (1996) disebabkan oleh mekanisme distribusi fluor tidak diatur secara homeostasis walaupun telah diberi suplai fluor dan dipertahankan dalam jumlah yang tetap. Kadar fluor plasma darah sangat dipengaruhi oleh mekanisme distribusi fluor pada jaringan dengan perfusi baik (*well-perfused*) dan jaringan dengan perfusi fluor kurang baik (*poorly-perfused*). Jaringan dengan perfusi fluor baik seperti hati, ginjal, darah dan jaringan ini dianggap sebagai kompartemen sentral. Jaringan dengan perfusi fluor kurang baik seperti kulit, otot skelet dan jaringan lemak dan jaringan ini dianggap sebagai kompartemen perifer. Distribusi fluor dalam jaringan dengan perfusi baik berlangsung dengan cepat, sedang distribusi fluor dalam jaringan dengan perfusi tidak baik berlangsung lebih lambat. Disamping itu kadar fluor plasma darah yang *steady state* ditentukan pula oleh masukan fluor, besar ekresi dan akumulasi fluor pada jaringan terkalsifikasi (Ekstrand, 1996). Mekanisme pengaturan kadar fluor plasma tidak secara homeostasis ini didukung oleh fakta yang diperoleh pada pemeriksaan reaksi jaringan sekitar implan yang menunjukkan adanya infiltrasi lemak pada perlakuan implan PLA-MFP P2 dan P3. Infiltrasi lemak pada jaringan sekitar implan, menunjukkan adanya mekanisme untuk membatasi lepasnya fluor sampai batas yang dapat diterima jaringan. Kesimpulan hipotesis yang menyatakan, bahwa makin besar muatan MFP

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

dalam implan PLA-MFP yang diberikan secara subkutan, makin besar fluor yang availabel dalam darah diterima.

Pada keadaan jaringan gigi serta tulang dalam pertumbuhan dan perkembangan maka fluor akan diambil oleh kedua jaringan tersebut untuk pembentukan kristal fluor apatit. Apabila jaringan gigi dan tulang sudah selesai dalam pertumbuhan dan perkembangannya maka sebagian besar fluor akan diekresi keluar tubuh lewat urine. Fluktuasi kadar fluor plasma seperti pada gambar 5.18 terdapat gambaran antara lain: (a) Pada minggu pertama tikus dalam masa bunting dan kadar fluor plasma relatif konstan, dalam hal ini kemungkinan disolusi fluor dari implan PLA-MFP diambil dan digunakan oleh janin dalam pembentukan jaringan tulang dan gigi. (b) Mulai minggu kedua sampai minggu ke empat terjadi gejala penurunan kadar fluor plasma, hal ini menunjukkan bahwa pengambilan fluor pada tahap awal lebih sedikit dan makin meningkat sesuai dengan umur dan perkembangan dan pertumbuhan tulang dan gigi anak tikus dalam kandungan serta sebagian fluor dipergunakan sendiri oleh induk tikus. (c) Mulai minggu ke lima setelah implantasi fluor terdapat kenaikan relatif dari fluor plasma, dalam periode ini kecenderungan kenaikan kadar fluor plasma menunjukkan kebutuhan dan pengambilan fluor menurun jumlahnya sesuai umur dan pertumbuhan-perkembangan jaringan terkalsi-fikasi. Salah satu sekresi fluor dari induk tikus pada periode ini adalah ke kelenjar susu dan sebagian besar di ekskresi melalui urine. Dalam uji kandungan fluor gigi anak tikus dari induk tikus yang diberi implan P1, P2, P3 didapatkan rata-rata kadar fluor gigi anak tikus umur 2 hari dan umur 35 hari sebesar: 890,09 *ppb* (terendah pada kelompok kontrol) sampai 37267.05 *ppb* (tertinggi pada kelompok P3).

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Pengaruh variasi muatan MFP dalam sediaan implan P1, P2, P3 ternyata mengakibatkan adanya perbedaan sangat bermakna terhadap kandungan fluor gigi anak tikus telah terbukti dengan uji analisis varians satu arah ($p < 0,01$). Rata-rata kadar fluor gigi anak tikus yang dianalisis dengan uji-LSD didapatkan perbedaan secara bermakna untuk seluruh kelompok ($p<0,05$). Suatu kenyataan yang diperoleh dalam penelitian ini, bahwa pada perlakuan implantasi PLA-MFP dengan muatan 264,9 mg MFP (P3) yang besarnya 5 kali lipat dari muatan implan PLA-MFP (P2) ternyata hanya didapatkan rata-rata kadar fluor gigi kurang dari separoh kandungan fluor gigi anak tikus dari induk dengan implan PLA-MFP (P2). Hal ini menunjukkan deposisi fluor dalam gigi tikus putih tidak bersifat proporsional dengan kenaikan jumlah pemberian fluor. Hasil deposisi yang tidak proporsional ini dipengaruhi oleh sifat terapetik fluor dengan sifat *narrow therapeutic window*. Hal ini dapat ditunjukkan dari kadar fluor plasma induk tikus pada minggu ke 3 (akhir masa bunting) khususnya pada perlakuan dengan implan PLA-MFP (P3) sebesar 242,54 *ppb* telah melebihi kriteria normal. Menurut Bawden dkk., (1995) dan Fejerskov, dkk (1996) kadar fluor yang tinggi pada masa pertumbuhan dan perkembangan gigi dan tulang dapat menyebabkan penghambatan pengambilan protein amelogenin dan mengakibatkan kuantitas mineralisasi berkurang. Dari data kadar fluor gigi anak tikus umur 2 hari dibandingkan dengan anak tikus 35 hari terdapat perbedaan kadar rata-rata yang bermakna akibat variasi muatan MFP pada induk tikus masing-masing ($p<0,05$). Dalam hal ini kadar fluor gigi anak tikus umur 2 hari merupakan hasil deposisi fluor berasal dari induk tikus yang diperoleh melalui lintasan transport plasenta. Kajian tentang jalan lintasan melalui plasenta ada beberapa pendapat. Sebagian pakar membuat postulat bahwa plasenta merupakan *barrier total* terhadap

fluor, sedang pakar yang lain menyatakan bahwa plasenta bersifat barrier secara parsial atau pakar lain lagi mengklaim bahwa plasenta berperan sebagai barrier apabila terjadi kenaikan fluor secara tiba-tiba Menurut Ekstrand (1996) plasenta berfungsi sebagai barrier bila terjadi kenaikan secara tiba-tiba, hal ini didasarkan atas fakta bahwa pada gigi susu jarang atau tidak terjadi fluorosis Plasenta sebagai jalan lintasan fluor sesuai dengan fakta yang didapatkan oleh Amstrong dkk. (1970) dengan melakukan pengukuran fluor pada pembuluh uterina dan arteri serta vena umbilika pada pasien yang menjalani bedah Caesar ternyata tidak didapatkan perbedaan gradien secara bermakna antara kandungan fluor ibu dengan bayinya Apabila kadar fluor tinggi maka plasenta akan berfungsi sebagai *barrier partial* untuk membatasi masuknya fluor berlebihan ke janin Data-data terbaru dari penelitian pada manusia menunjukkan bahwa plasenta tidak merupakan *barrier* mutlak terhadap jalan lintasan fluor ke janin Terdapat hubungan langsung antara kadar fluor serum ibu dengan janinnya, kadar fluor tali pusar sebesar 75 persen dari kadar fluor ibunya (Ekstrand, 1996). Dalam penelitian ini sebagian besar sumber fluor untuk anak tikus sampai dengan umur 3 minggu, berasal dari susu induk tikus saja. Masa menyusui pada tikus berlangsung antara 21 hari sampai 23 hari Fluor yang berasal dari sumber makanan, kemungkinan andilnya sangat kecil karena formula diet tikus telah dimodifikasi tanpa kandungan natrium fluorida

Pengaruh utama fluor terhadap tubuh, terutama akan tampak pada jaringan terkalsifikasi Senyawa fluor mempunyai efek terapeutik dengan jenjang terapetik sempit (*narrow therapeutic window*). Senyawa fluor pada konsentrasi rendah mempunyai fungsi meningkatkan kristalinitas dengan merubah hidroksi apatit menjadi fluor apatit pada gigi dan tulang, tetapi dalam konsentrasi yang tinggi justru

mengakibatkan kelainan pada struktur gigi dan tulang berupa fluorosis. Pada prinsipnya kenaikan ingesti fluor yang terjadi selama masa pembentukan gigi cenderung terjadi porusitas dalam email dan dentin (Fejerskov dkk. 1996). Pemberian fluor dalam jangka lama menyebabkan peningkatan kebutuhan kalsium. Fluor dalam jumlah tertentu mengurangi aktivitas enzim protease, sehingga mengakibatkan hambatan pemecahan sebagian dari matriks protein dengan konsekuensi terjadi penurunan dari total protein selama tahap maturasi email-dentin (Richards, 1990). Pada kadar fluor tinggi terjadi penghambatan lebih besar dalam hidrolisis dan pengeluaran protein amelogenin yang mengakibatkan penurunan kuantitas hasil mineralisasi dari email serta terjadi porusitas. Porusitas pada umumnya terjadi pada daerah interkristalin, ruang tersebut akan diisi dengan air dan protein sehingga gigi yang mengalami fluorosis kandungan proteinnya lebih banyak dibanding yang tidak fluorosis. Meskipun demikian sampai saat ini belum ada hasil penelitian yang secara pasti dapat untuk menentukan tentang perubahan biokimiawi pada gigi yang mengalami fluorosis (Fejerskov dkk., 1996).

Penelitian pada hewan tentang pengaruh kadar fluor tinggi terhadap perkembangan email, menunjukkan kerja fluor dengan cara penghambatan dalam hidrolisis dan pengeluaran protein amelogenin selama tahap maturasi dari perkembangan email. Penghambatan pengeluaran protein amelogenin selama tahap maturasi lebih disebabkan pada penghambatan fungsi atau sekresi proteinase selama maturasi email. Dinyatakan bahwa fluor dengan kadar tinggi merubah secara spesifik kuantitas dan atau aktivitas proteinase ekstraselular yang sangat diperlukan untuk hidrolisis protein amelogenin selama tahap maturasi. Penghambatan pengeluaran amelogenin merupakan suatu mekanisme yang bersifat kritis dalam proses terjadinya

fluorosis email. Gigi dengan hipomineral apabila erupsi, mineralisasi emailnya tetap tidak sempurna (Fejerskov dkk, 1996) Mekanisme deposisi mineral (termasuk fluor) dalam jaringan terkalsifikasi dapat dibagi menjadi tiga kelompok: (a) Adanya super-saturasi fosfat secara lokal sehingga terjadi presipitasi spontan. (b) Provisi nukleator heterogen dalam matriks. (c) Penghilangan atau netralisasi dari penghambatan proses mineralisasi. Ketiga mekanisme ini dapat terjadi secara terpisah atau serempak dalam ekstra selular atau intraselular (Posner, 1996). Menurut White dan Nancollas (1990) pada keadaan larutan dengan kadar fluor rendah, reaksi yang mungkin terjadi adalah

(1) Dalam larutan yang sangat jenuh terjadi pertumbuhan kristal fluor apatit dengan reaksi

$$10\,Ca^{2+} + 6\,PO_4^{3-} + 2\,F \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6F_2 \qquad \text{(reaksi 1) atau:}$$

(2) Pertukaran iso ionik dari F dengan OH dalam apatit.

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 2F \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6F_2 + 2\,OH \qquad \text{(reaksi 2)}$$

Deposisi fluor pada gigi seri anak tikus dari induk dengan implan PLA-MFP (P1) dan PLA-MFP (P2) diperkirakan mengikuti reaksi (1) dan reaksi (2). Hal ini dapat dilihat dari peningkatan jumlah fluor yang terdapat dalam gigi seri anak tikus umur 2 hari dan 35 hari

Pada kondisi larutan dengan kadar fluor tinggi justru terjadi reaksi disolusi apatit yang telah ada dan membentuk CaF_2 dengan reaksi.

$$(3)\quad Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 20\,F \rightarrow 10\,CaF_2 + 6\,PO_4^{-3} + 2\,OH^{-}$$

(reaksi 3)

Kemungkinan deposisi fluor pada keadaan larutan dengan kadar fluor tinggi, justru akan mengurangi kristal apatit yang seharusnya telah terbentuk atau telah ada.

Hal ini merupakan kemungkinan yang diperlihatkan dengan implantasi yang bermuatan MFP 5 kali lipat pada implan PLA-MFP (P3) tetapi menghasilkan deposisi fluor dalam apatit gigi kurang dari separoh kandungan fluor dengan implan PLA-MFP (P2).

Dilihat dari data Tabel 5.14 diperkirakan pada pemberian implan PLA-MFP (P3) dengan muatan 264,9 mg MFP mulai menunjukkan adanya gejala penghambatan pembentukan kristal apatit atau lebih tepat terjadi pengurangan kristal apatit yang telah terbentuk. Kemungkinan penambahan muatan MFP diatas 264,9 mg dapat mengakibatkan fluorosis. Kesimpulan hipotesis yang menyatakan, bhawa makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP yang dibenkan secara subkutan, makin menurun fluor yang availabel dalam gigi dapat diterima.

Dengan pemeriksaan secara histologis dari gigi dapat ditunjukkan adanya gambaran kelainan pada email dan dentin. Sebagai akibat dari adanya kadar fluor yang tinggi menyebabkan berkurangnya jumlah kristal. Berkurangnya jumlah kristal secara tidak langsung juga akan mengurangi jumlah total fluor dalam kristal fluor apatit. Akibat lain dari kadar fluor tinggi pada masa pertumbuhan dan perkembangan gigi, maka akan terjadi porus pada email dan dentin. Rongga porus ini akan terisi molekul-molekul kecil, salah satu diantaranya adalah protein amelogenin (Fejerkov dkk., 1996). Dengan preparat gigi yang didekalsifikasi kemudian dilakukan pengecatan PAS, protein amelogin ini akan dapat ditunjukkan secara spesifik dengan warna magenta. Dalam penelitian ini ditunjukkan bahwa secara kualitatif kandungan protein amelogenin pada kelompok perlakuan implan P3 adalah tertinggi dengan bentuk sangat kompleks apabila dibandingkan dengan kelompok perlakuan implan P1, P2 maupun dengan kontrol (K). Secara kuantitatif amelogenin ini dapat diukur

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

menggunakan Chromameter. Dasar kerja alat Chromameter adalah mengukur kecerahan dan koordinat ruang warna. Warna merah magenta yang terjadi pada hasil foto akan terdeteksi dengan pengukuran absolut menggunakan sistem L*a*b*. Warna merah ditunjukkan dengan angka positip dan koordinat warna a* yakni tanda +a. Dari pengukuran intensitas khroma dengan analisis *total difference color* dari preparat gigi yang di dekalsifikasi dan dilakukan pengecatan PAS terbukti pada P1 dan P2 lebih rendah dibanding K, sedangkan P3 lebih tinggi dibandingkan K. Pada analisis menggunakan unsur khroma merah (+a) saja didapatkan data semakin besar kadar F menyebabkan semakin besar amelogenin yang tertinggal di dalam email dan gigi. Dari analisis statistik menggunakan regresi didapatkan korelasi positip kuat antara dosis pemberian fluor terhadap jumlah amelogenin yang tersisa dan mempunyai hubungan mengikuti regresi linear.

Pada kenyataan dalam lingkungan pemukiman dengan air minum berkadar fluor tinggi, anak yang dilahirkan disana tidak pernah didapatkan adanya fluorosis pada gigi-susu. Hal ini disebabkan oleh fungsi plasenta akan sebagai *barrier* aktif secara parsial terhadap fluor. Apabila terjadi kondisi dengan fluor tinggi atau terjadi kenaikan kadar fluor secara tiba-tiba, maka plasenta akan berfungsi sebagai *barrier* aktif (Ekstrand, 1996). Mekanisme ini bila kebutuhan dalam pembentukan gigi dan tulang dalam janin telah mencukupi, maka fluor akan cepat diekresi keluar tubuh sehingga pada anak-anak jarang atau tidak pernah ditemukan fluorosis pada gigi susu (WHO, 1984). Kelainan fluorosis akibat tingginya kadar fluor lingkungan, pada umumnya justru terjadi setelah gigi erupsi karena mendapat fluor diadsorbsi atau pertukaran ion pada bagian perifer permukaan gigi. Berdasarkan dari pendapat tersebut pemberian implan pada induk tikus dengan dosis-atas terapetik tidak

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

memungkin mengakibatkan fluorosis pada gigi anak tikus yang dilahirkan. Pengamatan secara visual belum menunjukkan terjadinya fluorosis gigi. Kemungkinan fluorosis justru dapat terjadi pada induk tikus apabila ekskresi fluor lewat urine gagal dan atau terjadi deposisi fluor secara berlebihan pada permukaan email gigi yang sumbernya adalah fluor dari saliva. Kesimpulan bahwa makin besar jumlah fluor dalam darah, makin besar jumlah sisa amelogenin dalam gigi.

Hubungan Disolusi Fluor dari implan PLA-MFP *in vitro* dan *in vivo*

Disolusi fluor dari implan PLA-MFP pada kondisi *in vitro* dalam penelitian ini ternyata berbeda bila dibandingkan dengan disolusi fluor pada kondisi *in vivo*. Hal ini dapat diterangkan berdasarkan hasil disolusi fluor dari implan **P20** dan implan **P2**, keduanya merupakan implan yang mempunyai muatan MFP sebesar 20 persen. Pada kondisi *in vitro* implan **P20** untuk perkiraan selama 1 (satu) hari akan melepaskan fluor sebanyak 203,63 *ppb*, sedangkan pada kondisi *in vivo* implan **P2** melepaskan fluor sejumlah 43,60 *ppb*. Pada kondisi *in vivo* selama satu hari jumlah fluor yang terlepas 21,41 persen dari jumlah fluor yang lepas pada kondisi *in vitro*. Perbedaan jumlah disolusi fluor ini dapat diterangkan bahwa. (1) Pada kondisi *in vitro* MFP yang terhidrolisis akan langsung masuk ke dalam media dapar fosfat 0,1 M. (2) Pada kondisi *in vivo* MFP yang terhidrolisis untuk dapat masuk ke dalam sirkulasi darah harus difusi melalui membran pembuluh darah sangat dipengaruhi kondisi lingkungan jaringan (3) Adanya perbedaan komposisi media *vinker* antara kondisi *in vitro* (larutan CMS-PBS 0,1 M) dibandingkan dengan kondisi *in vivo* (berupa darah dengan komposisi lebih kompleks). Dalam komposisi darah terdapat senyawa lemak dan diperkirakan lemak mempengaruhi difusi fluor. Lemak merupakan salah satu dari

jaringan yang dapat menimbun fluor walaupun bersifat *poorly perfused*, namun hal ini tetap dapat mempengaruhi jumlah dan aktivitas difusi fluor. (4) Dari data pemeriksaan histologis ditunjukkan adanya infiltrasi lemak pada kelompok perlakuan PLA-MFP. Infiltrasi lemak merupakan mekanisme dari jaringan untuk membatasi atau mengisolasi adanya benda asing atau zat yang bersifat toksis. Dengan adanya infiltrasi lemak ini, mengakibatkan fluor yang terlepas dan masuk ke dalam sirkulasi darah tidak akan melebihi kadar fluor plasma normal.

Dari perkiraan laju disolusi fluor dari implan PLA-MFP dapat ditunjukkan adanya hubungan jumlah persentase disolusi fluor antara kondisi kondisi *in vitro* dengan *in vivo*, khususnya untuk implan PLA-MFP dengan muatan sebesar 20 persen MFP. Dari perkiraan laju disolusi fluor kondisi *in vitro* **P20,** (muatan F awal: 3311,8 *ppb*) sebesar:14,1851 *ppb* jam atau 340,4424 *ppb*/hari (pola-kedua disolusi fluor) , sedangkan pada *in vivo* **P2,** dengan rata-rata laju disolusi fluor (pola-kedua disolusi fluor) sebesar 77,6019 *ppb*/hari, maka besar disolusi fluor kondisi *in vivo* adalah sebesar 22,79 persen dari besar disolusi fluor kondisi *in vitro*, atau jumlah disolusi fluor *in vivo* besarnya $4,3870^{-1}$ kali disolusi fluor *in vitro*. Analisis regresi dengan plot-pasangan disolusi fluor pada uji *in vitro* dan *in vivo* diperoleh korelasi yang kuat dan berupa garis lurus. Pola disolusi fluor *in vitro* dan *in vivo* mempunyai kesamaan yaitu berupa regresi linear. Dengan demikian penelitian *in vitro* dapat untuk mengestimasikan jumlah fluor yang diperlukan pada kondisi *in vivo*

Perspektif Hasil Penelitian

Dilihat dari aspek sifat alamiah yang dimiliki oleh kedua senyawa yang dipergunakan dalam penelitian ini, sangat dimungkinkan dari hasil penelitian ini

memberikan perspektif teoritis yang cukup cerah untuk masa depan. Hal ini dapat diterangkan dengan dua pertimbangan dari senyawa yang digunakan antara lain: Pertama, senyawa poli laktat adalah suatu senyawa polimer yang tersusun atas asam laktat. Poli laktat mempunyai sifat-sifat: bioerosi permukaan dengan degradasi secara konstan; laju degradasi kecil; permeabilitas obat-polimer relatif rendah; biokompatibilitas terhadap jaringan baik dan hasil akhir dari degradasi adalah asam laktat. Asam laktat sendiri bagi tubuh merupakan senyawa endogen, disamping itu sebenarnya asam laktat dapat berperan sebagai sumber pembentuk glukosa atau glikogen sebagai hasil proses glikoneogenesis dengan siklus Cori dalam metabolisme anaerobik. Hal kedua, adalah senyawa natrium monofluorofosfat, senyawa ini termasuk senyawa fluorida yang banyak digunakan dalam prevensi karies gigi. Natrium monofluorofosfat dalam tubuh akan terhidrolisis oleh enzim fosfatase menjadi ion natrium dan ion monofluorofosfat (PO_3F^{2-}) atau ion F anorganik. Monofluorofosfat sendiri merupakan senyawa antara (*intermediate*) dan bersifat transien serta terjadi dalam proses metabolisme sel, sehingga monofluorofosfat ini juga dapat dikatakan bersifat endogen bagi tubuh. Senyawa yang telah dikenal tubuh dan bersifat endogen apabila terdapat dalam kadar tidak berlebihan, maka adanya kedua bahan tersebut dalam tubuh akan diterima atau mempunyai biokompatibilitas yang baik.

Dari aspek praktis pemilihan polilaktat-natrium monofluorofosfat menjanjikan suatu perpektif praktis masa depan yang bagus. Dalam beberapa aspek pengobatan, polilaktat telah berhasil dikembangkan sebagai obat sistem lepasan terkendali. Hasil penelitian dari sediaan implan menggunakan bahan polilaktat dan natrium monofluorofosfat pada ratio 80:20 (b/b), dengan uji hemolisis akuta, uji

kultur jaringan untuk viabilitas dan aktivitas fagositosis sel makrofag serta uji implantasi subkutan untuk respon reaksi peradangan jaringan sekitar bahan implan (*long term*) terbukti mempunyai biokompatibilitas yang baik terhadap jaringan. Dengan kata lain bahwa poli laktat-natrium monofluorofosfat dapat digunakan sebagai bahan implan fluor atau susuk fluor yang aman khususnya pada tikus putih.

Uji availabilitas fluor (*in vitro*) menggunakan metode disolusi tipe dayung, menunjukkan bahwa pola disolusi fluor mengikuti persamaan regresi linear untuk segmen pada pengamatan antara 5 menit sampai 30 menit maupun waktu pengamatan antara 1 jam sampai 12 jam. Jumlah disolusi fluor berkisar antara 35,42 *ppb* dan 171,44 *ppb*. Jumlah disolusi fluor *in vitro* ini masih dalam range kadar fluor normal.

Pada uji bioavailabilitas fluor (*in vivo*) dengan cara implantasi subkutan dengan waktu pengamatan 1 hari sampai 56 hari menunjukkan rata-rata kadar fluor plasma antara 61,23 *ppb* sampai 212,82 ppb. Pada uji *in vivo* jumlah disolusi fluor dari implan PLA-MFP hanya kelompok perlakuan **P2** yang termasuk dalam kategori kadar fluor plasma normal, sedangkan untuk kelompok **P1** dan kelompok kontrol termasuk dalam kategori kadar fluor bawah-normal serta kelompok **P3** dalam kategori kadar fluor diatas-normal. Dari kedua uji disolusi fluor *in vitro* dari sediaan implan **P20** dan uji disolusi fluor *in vivo* dari implan **P2** merupakan sediaan implan yang memberikan disolusi fluor dalam plasma masuk jenjang kadar fluor plasma normal.

Berdasarkan atas perkiraan besar laju disolusi fluor dari implan PLA-MFP telah ditunjukkan adanya hubungan jumlah persentase disolusi fluor antara kondisi kondisi *in vitro* dengan *in vivo*, khususnya untuk implan PLA-MFP dengan muatan MFP 20 persen. Perkiraan disolusi fluor **P20** (*in vitro*): 14,1851 *ppb* jam atau

340,4424 *ppb*/hari sedangkan pada P2 *in vivo* sebesar 77,6019 *ppb*/hari, maka besar disolusi fluor kondisi *in vivo* adalah sebesar 22,79 persen dari besar disolusi fluor kondisi *in vitro*. Pola disolusi fluor *in vitro* dan *in vivo* mempunyai kesamaan yaitu berupa regresi linear dan telah terbukti terdapat hubungan regresi linear antara disolusi fluor *in vitro* dengan disolusi fluor *in vivo*. Hal ini menunjukkan adanya hubungan proporsional antara disolusi fluor *in vitro* dengan disolusi fluor *in vivo*. Dengan demikian penelitian *in vitro* dapat untuk mengestimasikan jumlah fluor yang diperlukan pada kondisi *in vivo*.

Berdasarkan dari hasil penelitian tentang availabilitas (*in vitro*) dan ketersediaan hayati fluor dari sediaan implan PLA-MFP dengan muatan 20 persen MFP, menunjukkan bahwa implan P2 dengan muatan 52,98 mg MFP memberikan hasil disolusi fluor dalam kadar normal bagi tubuh dan tingkat bikompatibilitas cukup baik dan aman digunakan sebagai bahan implan sub-kutan pada tikus putih. Perspektif masa depan pengembangan medikamen prevensi karies gigi menggunakan polimer polilaktat dan senyawa natrium monofluorofosfat sebagai implan fluor atau susuk fluor cukup menjanjikan untuk pemenuhan kebutuhan: (1) masyarakat modern yang menuntut segala aspek bersifat praktis, efektif dan efisien. (2) penyandang cacat mental: kelompok ini dalam tindakan pemeliharaan kebersihan mulut dan gigi memerlukan bantuan orang lain dan (3) penyandang kelainan gangguan kelenjar saliva: pada umumnya terjadi kekeringan mulut, dengan akibat kebersihan mulut dan gigi jelek dan rentan terjadi karies gigi. Adanya wahana prevensi karies gigi bentuk susuk fluor dengan mekanisme memperkuat email-dentin dan pengaruh asam lingkungan mulut, maka diharapkan dapat mengurangi kerentanan terjadinya karies gigi

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 KESIMPULAN

Dari penelitian tentang pengaruh penggunaan implan polilaktat-natrium monofluorofosfat dengan variasi muatan MFP terhadap availabilitas, biokompatibilitas dan bioavailabilitas fluor dalam darah dan gigi pada tikus putih dapat diambil kesimpulan bahwa:

1. Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP, makin besar fluor yang availabel dalam pelarut faalis (*in vitro*).
2. a. Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP sampai 246,9 mg MFP, implan kompatibel dengan darah (*in vitro*).
   b. Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP sampai 246,9 mg MFP, jumlah sel makrofag yang viabel tidak berbeda bermakna (*in vitro*).
   c. Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP sampai 246,9 mg MFP, tidak ada perbedaan bermakna jumlah sel makrofag dengan aktivitas fagositosis (*in vitro*).
   d. Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP yang diberikan secara subkutan, makin besar perubahan (*pertinent change*) jaringan sekitar lokasi implantasi (*in vivo*).
3. a Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP yang diberikan secara subkutan, makin besar fluor yang availabel dalam darah (*in vivo*).
   b. Makin besar muatan MFP dalam implan PLA-MFP yang diberikan secara subkutan, makin menurun kadar fluor yang availabel dalam gigi (*in vivo*).

DAFTAR PUSTAKA

Amstrong WD, Gedalia I, Singer L, Weatherell JA, Weidmann SM, 1970. Distribution of Fluorides, dalam **Fluoride and Human Health**, Geneva, WHO, pp: 95 - 97

Athanasiou KA, Niederauer GG, Agrawal CM, 1996. Sterilization, toxycity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid / polyglycolic acid copolimers, **Biomaterials** 17 : 93 -102.

Barbakow F, Sener B, Lutz F, Imfeld T, 1987. Fluoride retention by human enamel after in vitro application of nicomethanol hydrofluoride, **ASDC J Dent Child** : 9 - 14.

Barmes D, 1993. **Towards a Better Oral Health Future**, WHO-ORH-WHD/1993.

Bawden JW, Crenshaw MA, Wright JT, LeGeros RZ, 1995. Consideration of Possible Biologic Mechanisms of Fluorosis, **J Dent Res** 74 (7): 1349 - 1352

Baylink DJ, Duane PPB, Farley SM, Farley JR, 1968. Monofluorophosphate Physiology: The effects of Fluoride on Bone, **Caries Res** 17 (Suppl.1) : 56 - 76.

Beck LR, Cowsar DR, Lewis DH, 1980. Systemic and local delivery of contraceptive steroids using biodegradable microcapsules, dalam (Hafez ESE, van Os WAA eds) **Biodegradables and Delivery Systems for Contraception**, Boston-Massachusetts, 63 - 82, G.K. Hall Medical Pub., pp:63 - 82.

Bird PS, Gemmel E, Polak B, Paton R.G, Sosroseno W, Seymour GJ, 1995. Protective immunity to Porphyromonas gingivalis infection in a murine model, **J Periodontol** 66: 351 - 362.

Bruun C, Poulsen S, Ostergaard V, Hojbjerg R, 1983. Preeruptive Acquisition of Fluoride by Surface Enamel of Permanent Teeth after Daily Use of Fluoride Supplements, **Caries Res.** 17: 89 - 91.

Chu CR, Monosov AZ, Amiel D, 1995. In situ assessment of cell viability within biodegradable polylactic acid polymer matrices, **Biomaterials** 16: 1381 -1384.

Combe EC, 1992. **Notes on Dental Material**, 6th ed., 5-6 Churchill Livingstone, Edinburg-London-Madrid-Melbourne-New York-Tokyo, Churchill : pp: 5-6.

Cowsar DR, Dunn RL, 1984. Biodegradable and Nondegradable Fibrous Delivery Systems, dalam (Zatuchni GI, Goldsmith A, Shelton JD, Sciarra JJ, eds) **Long-Acting Contraceptive Delivery Systems**, Philadelphia, Harper & Row, Pub., pp: 145 -163.

Craig RG, 1997. Biocompatibility of Dental Materials, **Restorative Dental Materials**, 7th ed., St. Louis, CV Mosby Co, pp: 137 - 147.

Creuer HD, Buttner W, 1970. Absorption of Fluoride, dalam **Fluoride and Human Health**, Geneva, WHO, pp: 84 -85

Dalil A, Sukardi, Kuwato T, Kodiran, 1981. Penelitian sikap mental pembangunan pada orang-orang Kecamatan Godean Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY), Fakultas Psikologi UGM, **J Psikologi** 11: 11 - 19

Dawes C, Weatherell JA, 1990. Kinetics of Fluoride in the Oral Fluids, **J Dent Res** 69 (Spec Iss): 638 - 644

Duncan GW, Burton FG, Skiens WE, 1980. Device design and System Application, dalam (Hafez ESE, van Os WAA, eds) **Biodegradables and Delivery Systems for Contraception**, Boston-Massachusetts, GK. Hall Medical Pub., pp: 109 - 122

Edgerton M, Levine MJ, 1993. Biocompatibility: Its future in prosthodontics research, **J Prosthet Dent** 69 : 406 - 415.

Effendi I, 1990. **Pengembangan Pelayanan Kesehatan Gigi dan Mulut sampai Tahun 2000**, Jakarta, Ditkesgi, Dit yan med Depkes RI, pp: 1 - 6.

Ekstrand J, 1996. Fluoride Metabolism, dalam (Fejerkov O, Ekstrand J, Burt BA, eds) **Fluoride in Dentistry**, 2nd edit., Copenhagen, Munksgaard, pp:55 - 67.

Ericsson Y, 1970. **Introduction**, dalam **Fluoride and Human Health**, Geneva, WHO, p: 13.

Ericsson Y, 1983. **Monofluorophosphate** Physiology : General Considerations, **Caries Res** *17 (Suppl 1)* : 46-55.

Ericsson Y, Anderson R, 1983. Fluoride ingestion with Fluoridated Domestic Salt under Swedish Dietary Conditions, **Caries Res** 17 (Suppl 1) : 277 - 288.

Evans RW, 1990. An Epidemiological Study of The Dependence of Dental Fluorosis on Fluoride Exposure during Critical Periods of Tooth Development (Abstract of Poster no. 13). **J Dent Res** 69 (Spec Iss) : 829.

Featherstone JDB, Glena R, Shariyati N, Shields CP, 1990. Dependence of invitro Demineralization of Apatite and Remineralization of Dental Enamel on Fluoride Concentration, **J Dent Res** 69 (Spec Iss) : 620-625.

Fejerskov O, Richards A, DenBesten P, 1996. The effect of fluoride on tooth mineralization, dalam (Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, eds) **Fluoride in Dentistry**, Copenhagen, Munksgaard, pp: 112 - 147.

Fruton JS, Simmonds S, 1963. **General Biochemistry**, 2nd ed., New York, John Wiley & Sons, Inc , pp: 491 - 494.

Garcia DA, Sullivan TM, O'neill DM, 1981. The Biocompatibility of Dental Implant Materials Measured in an Animal Model, **J Dent Res** 60 : 44 - 49.

Groeneveld A, Van Eck AAMJ, Dirks OB, 1990. Fluoride in Caries Prevention: Is the Effect pre-or post Eruptive ? **J Dent Res** 69 (Spec.Iss) : 751-755.

Guiziou B, Armstrong DJ, Elliott PNC, Ford JL, Rostron C, 1996. Investigation of in-vitro release characteristics of NSAID-loaded polylactic acid microspheres. **J Microencaps** 13 : 701 - 708

Hanson WA, 1982. **Handbook of Dissolution Testing**, Oregon, Pharmaceutical Technology Pub., pp: 115 - 124.

Hargreaves JA, 1990. Water Fluoridation and Fluoride Supplementation: Considerations for The Future. **J Dent Res** 69 (Spec Iss) : 765-770.

Heller J, 1987. Use of Polymer in Controlled Release of Active Agents, dalam (Robinson JR, Lee VHL eds), **Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications**, 2nd ed., New York-Basel, Marcel Dekker Inc., pp: 180 - 209.

Hirata Y, Arakawa H, Iizuka Y, 1998 Application of Resin Using Fluoride for The Prevention of Dental Caries, **Bull Kanagawa Dent Col.** 26: 98 -102.

Horowitz HS, Ismail AI, 1996 Topical Fluorides in Caries Prevention, dalam Fejerkov, O, Ekstrand, J, Burst, BA, (ed.) **Fluoride in Denstistry**, 2nd. Ed., Copenhagen, Munksgaard, pp: 322.

Ingram GS, 1972. The Reaction of Monofluorophosphate with Apatite, **Caries Res** 6: 1 - 15

Jenkins GN, Venkateswarlu P, Zipkin I, 1970. Physiological effect of small dosis of fluoride, dalam **Fluoride and Human Health**, Geneva, WHO, pp: 210-211

Kitchell JP, Crooker SC, Wise DL, Zaneveld JD, 1984. Preparation of Biodegradable Fibrous Delivery Systems, dalam (Zatuchni GI, Goldsmith A, Shelton JD, Sciarra JJ, eds) **Long-Acting Contraceptive Delivery Systems**, Harper & Row, Pub., Philadelphia, pp: 164-168.

Langer RS, 1984. Polymers and Drug Delivery Systems, dalam Zatichni, G.I., Goldsmith A., Shelton JD, Sciarra JJ, (Edit) **Long-Acting Contraceptive Delivery Systems**, Philadelphia, Harper & Row, Pub., pp. 23 - 32.

Legget BJ, Garbee WH, Gardiner JF, 1987 The Effect of Fluoridated chocolate flavored milk on caries incidence in elementary school children: two and three-year studies, **ASDC J. Dent. Child** : 18 - 21

Margolis HC, Moreno EC, 1990. Physicochemical Perspective on Cariostatic Mechanisms of Systemic and Topical Fluorides, **J Dent Res** 69 (Spec Iss) . 606 - 613.

Matsusue Y, Hanafusa S., Yamamuro T, Shikinami Y, Ikada Y, 1995. Tissue reaction of bioabsorbable ultra high strength poly (l-lactide) rod : A long - term study in rabbits, **Clinical Orthopaedics and Related Research** 317 246 - 253

Mayes PA, 1990. Glukoneogenesis dan Pengendalian Kadar Glukosa Darah, dalam (Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, edit.), **Biokimia Harper**, Edisi ke 22 (terjemahan), Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC, pp: 224 - 225

McCabe JF, 1990. **Applied Dental Materials**, 7th ed., London-Edinburg-Boston-Melbourne-Paris-Berlin-Viena, Blackwell Scientific Pub., p : 26.

McClure FJ, Zipkin I, 1962. Physiologic effect of fluoride as related to water fluoridation, dalam (McClure, ed), **Fluoride Drinking Waters**, Bethesda-Maryland, US Departement of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institude of Dental Research, pp 354 - 359.

Mellberg JR, 1983. Monofluorophosphate Utilization in Oral Preparations : Laboratory Observations, **Caries Res** 17 (Suppl 1, 102-118.

Mirth DB, 1980 The Use controlled and Sustained Release Agents in Dentistry: a Rewiew of Applications for the Control of Dental Caries. **Pharmacol Ther Dent.** 5: 59 - 67

Mirth DB, Shern RJ, Emilson CG, Adderly DD, Li SH, Gomez IM, Bowen WH, 1982.Clinical Evaluation of an Intraoral Device for the controlled release of Fluoride, **J A D A** (105). 791 - 797.

Mirth DB, Adderly DB, Amsbaugh SM, Monell-Torrens E, Li SH, Bowen WH, 1983. Inhibition of experimental Dental Caries using an intraoral fluoride-releasing device, **JADA** 107 : 55 - 58.

Mjor, IA, Hensen-Pettersen A, Skogedal D, 1977. Biologic Evaluation of Filling Materials. A Comparison of Results Using Cell Culture Techniques, Implantation Test and Pulp Studies, **Int Dent J** 27 (2) . 124-129.

Murray JJ, Rugg-Gunn AJ, 1982. Water fluoridation up date. In (Stewart RE ed), **Pediatric Dentistry**, London, CV Mosby, pp 717 -726

Murray, JJ, 1986. **Appropriate Use of Fluorides for Human Health**, Geneva, WHO, pp: 7-11, 34-37, 41-40.

Nakamura M, Kawahara H, 1984. Long Term Biocompatibility Test of Denture Base Resins in vitro, **J. Prosthet. Dent.** 52 (5) : 694-698.

Nakamura K, Natsugoe S, Kumanohoso T, Aikou t, Shinkawa T, Yamada K, Fukuzaki H, 1995. Controlled release of poly-D,L-lactic acid containing bleomycin. **Anti - Cancer Drugs** 6: 483 - 487.

Newburn E, 1977. Etiology of Dental Caries. In (Cadwell RC, Stallard RE, eds), **A Textbook of Preventive Dentistry**, CADWELL, Philadelphia-London-Toronto, WB Saunders, pp. 36 -58.

Newsholme EA, Leech AR, 1983 **Biochemistry for Medical Sciences**, Chichester-New York-Brisbane-Toronto- Singapore. John Wiley and Sons, pp: 526 - 529

Noort, R van, 1994. Biomaterials, Biocompatibility and Biomechanics. **Introduction to Dental Materials**, London, Mosby, pp: 2 - 4

Nuwayser ES, Williams DL, Kerigan JH, Nucefora WA, Armstrong JC, 1984. Microencapsulation of Contraceptive Steroids, dalam (Zatuchni GI, Goldsmith A, Shelton JD, Sclarra JJ, edis) **Long-Acting Contraceptive Delivery Systems**, Philadelphia, Harper & Row, pp: 64 - 76.

Pearce EIF, 1983. Biochemistry of Monofluorophosphate, **Caries Res. 17 (Suppl 1)** : 21-35

Pendrys DG, Stamm JW, 1990. Relationship of Total Intake to Beneficial Effects and Enamel Fluorosis, **J Dent Res** 69 (Spec Iss): 529 - 538.

Phillips RW, 1991. **Skinner's Science of Dental Materials**, 9th ed.. Philadelphia, WB Saunders , pp: 61 - 67.

Pitt CG, Schindler A, 1980. The design of controlled drug delivery systems based on biodegradable polimer, dalam (Hafez ESE, van Os WAA eds): **Biodegradables and Delivery Systems for Contraception**, Boston - Masachussets, G.K.Hall Medical Pub., p: 27

Pitt CG, Schindler A, 1983. Biodegradation of Polimers, dalam (Bruck SD ed): **Controlled Drug Delivery**, volume I, Basic Concepts, Boca Raton Florida, CRC Press Inc., pp: 53 - 77.

Pitt CG, Schindler A, 1984. Capronor-A Biodegradable Delivery System for Levonorgestrel, dalam (Zatuchni GI, Goldsmith A, Shelton JD, Sclarra JJ, eds) **Long-Acting Contraceptive Delivery Systems**, Philadelphia, Harper & Row, Pub , pp : 48 - 65.

Posner AS, 1996. The effect of fluoride in bone mineralization, dalam (Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, eds) **Fluoride in Dentistry**, Copenhagen, Munksgaard, pp: 88 - 94

Reen van R, Cotton WR, 1968. Method for Scoring Dental Caries in Experimental Animals, dalam (Harris RS, ed) **Art and Science of Dental Caries Research**, New York-San Francisco-London, Academic Press, pp: 277 - 309.

Richards A, 1990 Nature and Mechanisms of Dental Fluorosis in Animals. **J Dent Res** 69 (Spec Iss). 701 - 705.

Rigalli A, Alloatti R, Menoyo I, Puche RC, 1995. Comparative study of effect of sodium fluoride and sodium monofluorophosphate on glucose hemostasis in the rat. **Arzneimittelforsch/Drug Res** 45: 289 -292

Rigalli A, Morosano M, Puche RC, 1996 Bioavailability of fluoride administered as sodium fluoride or sodium monofluorophosphate to human volunteers. **Arzneimittelforsch/Drug Res** 46: 531 - 533.

Roesdal N, 1999. **Profil Kesehatan Gigi dan Mulut di Indonesia Pada Pelita VI**, Dep Kes RI, Dit Yan Med, Dit Kes Gi, Jakarta, pp. 1 - 87.

Ryder MI, 1997. The use of polylactic acid polymers in local drug delivery and guided tissue regeneration. **J Nihon Univ Sch Dent** 39 : 1 - 7

Schmalz G, 1980. A Cell Culture Method for Screenning the Biocompatibility of Dental Materials. In (Winter GD, Gobbons D.F, Plenk Jr, H eds), **Biomaterials *1980***, Chichester, New York, Brisbane-Toronto-Singapore, John Wiley and Sons, pp: 321 - 326

Shargel L., Yu ABC, 1985 **Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan**, Edisi kedua (terjemahan), Penerbit. Universitas Airlangga (AUP), Surabaya, pp: 454 - 456

Silverstone LM, Johnson NW, Hardie JM, Williams RAD, 1981. **Dental Caries, Aetiology, Pathology and Prevention**, London - Basingstoke, The Macmillan Press Ltd., pp 4 - 15

Skiens WE, Burton FG, Duncan GW, 1980. Biodegradables and Delivery Systems for Contraception, dalam (Hafez ESE, van Os WAA eds): **Biodegradables and Delivery Systems for Contraception**, Boston - Masachussets, G.K.Hall Medical Pub., pp : 3 - 13

Skoog DA, 1985 Potentiometric Methods, **Principles of Instrumental Analysis**, 3rd ed., Philadelphia, Saunders College Publishing, pp: 616-617.

Smith FA, Hodge HC, 1983 Toxicology of Monofluorophosphate, **Caries Res.** 17 (Suppl 1):36-45.

Standford JW, 1980. Recommended Standard Practices for Biological Evaluation of Dental Materials, **Int Dent J** 30 (2) : 140-147.

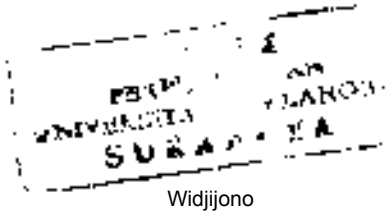
Steel RGD, Torrie JH, 1981. **Principled aods procedures of Statistics**, Sidney - Tokyo, McGraw Gill Book Co, pp. 231 - 233

Sumasumantri JS, 1985. **Filsafat Ilmu**, Sebuah Pengantar Populer, Jakarta, Sinar Harapan, p: 266.

Suwaldi M, 1987. Low-Melting Phenytoin Prodrugs in vitro and in vivo Correlations, **Dissertation**, University of Kansas, pp 141 -147.

Suwelo IS, 1989. **Pemberian Tablet Fluor untuk Pencegahan Karies Gigi berdasarkan Kadar Fluorida dalam air minum dan Prevalensi Karies Gigi di Indonesia**, Jakarta, pp 5 - 12.

Sqpunar SM, Burt BA, 1988. Dental Caries, Fluorosis and Fluoride Exposure in Michigan School children, **J Dent Res** 67 (5): 802 - 806.



Terhune RC, 1974. Fluorides. In(Holroyd SV, Wynn RL, Requa-Clark B, eds) **Clinical Pharmacology in Dental Practice**, St. Louis-Washington-Toronto, CV Mosby Co, pp: 225 - 241.

Thylstrup A, 1990. Clinical Evidence of the Role of Pre-eruptive in Caries Prevention, **J Dent Res** 69 (Spec Iss) : 742 - 750.

Vickery BH, McRae GI, Sanders LN, Kent JS, Nester Jr. JJ, 1984. In vivo Assessment of Long Acting Formulation of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogs, dalam (Zatuchni G., Goldsmith A, Shelton JD, Sciarra JJ, eds) **Long-Acting Contraceptive Delivery Systems**, Philadelphia, Harper & Row, Pub., pp: 180 - 189.

Wefel JS, 1982. Mechanism of actions of fluoride, dalam (Stewart RE, Barber TK, Troutman KC, Wei SHY, eds) **Pediatric Dentistry**, Toronto - London, CV Mosby Co., pp: 772 - 777.

Wefel JS, 1990. Effect Fluoride on Caries Development and Progression Using Intra-oral Models, **J Dent Res** 69 (Spec.Iss) : 626-633.

Wei SHY, 1982. Fluoride Supplementation, dalam (Stewart RE, Barber TK, Troutman KC, Wei SHY, eds) **Pediatric Dentistry**, St.Louis-Toronto-London, CV Mosby Co., pp: 737 - 744.

Wei SHY, Wefel JS, 1982. Advances in Fluoride Research, dalam (Stewart, RE, Barber, TK, Troutman, KC, Wei, SHY, eds) **Pediatric Dentistry**, St.Louis-Toronto-London, CV Mosby Co., pp: 780 - 787.

White WE, 1983. Monofluorophosphate-Its Beginning, **Caries Res** 17 (Suppl 1): 2-8.

White DJ, Nancollas GH, 1990. Physical and Chemical Considerations of Role of Firmly and Loosely Bound Fluoride in Caries Prevention, **J Dent Res** 69 (Spec Iss): 587 - 594.

Whitford GM, 1990. The Physiological and Toxicological Characteristics of Fluoride, **J Dent Res** 69 (Spec Iss) : 539 -549

Whitford GM, Biles ED, Birdsong-Whitford, 1991. A Comparative Study of Fluoride Pharmacokinetics in Five Species, **J Dent Res** 70 (6) : 948 - 951.

WHO, 1984. **Fluorine and Fluorides**, Environmental Health Criteria No.36, Geneva, pp: 13, 38 - 69.

Widjijono, Widowati, S, Sunarintyas S, 1993. Hubungan antara lama perendaman terhadap pelepasan ion F dari campuran HEMA-MMA-Fluor dalam larutan fisiologis, FKG - UGM, **CERIL** III : 32 -37.

Widjijono, 1999. Pengaruh Polilaktat terhadap Lepasan dan Homogenitas Fluor pada penggunaan Polilaktat-Phoskadent sebagai implan fluor, **Penelitian Mandiri**, Lembaga Penelitian UGM (Tidak dipublikasikan), Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Yankell SL, 1988. Fluorides, dalam (Holdroyd SV, Wynn RL, Requa-Clark B, eds) **Clinical Pharmacology in Dental Practice**, St. Louis-Washington-Toronto, CV Mosby Co., pp: 335 - 343.

LAMPIRAN 1

Formula Diet Normal

Lamp.1.1 Formula Diet Protein Normal untuk tikus putih dan mencit dengan modifikasi

Vitamin free casein	27%
Starch	59%
Vegetable oil	10%
Salt mixture USP XIV	4%

Plus ICN vitamin diet fortification mixture
(*INC Nutritional Biochemical Catalog* 1979/1980)

Lamp.1.2 Formula campuran garam : 1000 mg

(dengan modifikasi tanpa sodium fluoride)

Ammonium alum	0,0923	mg
Cupric sulfat	0,0777	mg
Ferri ammonium citrate	15,2814	mg
Manganesa sulfate	0,2008	mg
Potasium Iodide	0,0405	mg
Calcium carbonate	68,6	mg
Calcium citrate	308,3	mg
Calcium bifosfat	112,8	mg
Magnesium carbonate	35,2	mg
Magnesium sulfate	38,3	mg
Potasium chloride	125,2070	mg
Potasium fosfat dibasic	218,8	mg
Sodium chloride	77,1	mg

Lamp.1.3 Formula campuran vitamin fortifikasi ICN

Vitamin A (200.000 ui/g)	11,25	mg
Vitamin D (400.000 ui/g)	6,25	mg
Alpha tocopherol	125	mg
Ascorbic acid	112,5	mg
Inositol	125	mg
Menadion	5,62	mg
p Amino benzoic acid	125	mg

Niacin	112,5	mg
Riboflavin	25	mg
Pyridoxin HCl	25	mg
Thiamin HCl	25	mg
Ca. Panthothenas	75	mg
Biotin	500	mg
Folic acid	2,250	mg
Vitamin B12	33,75	mg
Glucose ad	25	gr

LAMPIRAN 2
Kepekaan-Ketelitian, Linearitas dan Stabilitas Pengukuran

Lamp.2.1 Hasil pengukuran fluor dari Larutan NaF dan dapar fosfat pH 7.4
(Kepekaan-ketelitian)

Larutan NaF	Larutan dapar fosfat pH 7.4
800 *ppb*	800 *ppb*
600 *ppb*	600 *ppb*
400 *ppb*	400 *ppb*
200 *ppb*	200 *ppb*
100 *ppb*	100 *ppb*
50 *ppb*	50 *ppb*
20 *ppb*	20 *ppb*
10 *ppb*	13,33 *ppb*
5 *ppb*	6.66 *ppb*
0 *ppb*	0 *ppb*

Lamp.2.2 Linearitas Pengukuran (Dengan analisis regresi)

(a) Untuk larutan baku NaF dengan persamaan:

$Y_{NaF} = 218,1332 - 0,1758\ X$ dengan koefisien regresi (rho) sebesar : 0,9892

(b) Untuk larutan dapar fosfat pH 7,4 dengan persamaan:

$Y_{PBS} = 217,8079 - 0,1753\ X$ dengan koefisien regresi (rho) sebesar : 0,9896

Secara statistik dengan cara membandingkan rho terhitung dengan rho tabel. didapatkan bahwa rho terhitung dari persamaan regresi diatas(rho untuk NaF = 0,9892 dan rho dapar fosfat = 0,9896) adalah lebih besar dibandingkan dengan rho tabel (0,765) dengan df = 8 dan $p < 0,01$. Kesimpulan bahwa regresi yang diperoleh tersebut diatas adalah berupa garis lurus

Lamp. 2.3 Hasil pengukuran beda potensial dan kadar fluor larutan baku NaF sebelum dan setelah penyimpanan pada suhu kamar (Stabilitas)

Kadar F Larutan baku NaF	Beda potensial sebelum disimpan	Beda potensial sesudah 1 minggu
800 *ppb*	86 mev	86 mev
600 *ppb*	114 mev	114 mev
400 *ppb*	135 mev	135 mev
200 *ppb*	172 mev	172 mev
100 *ppb*	196 mev	196 mev
50 *ppb*	208 mev	208 mev
20 *ppb*	217 mev	217 mev
0 *ppb*	226 mev	226 mev

LAMPIRAN 3
Fluor Terdisolusi Dalam Larutan Dapar Fosfat 0,1 M pH 7,4; Biokompatibilitas Sel Makrofag Bioavailabilitas Fluor Plasma dan Gigi

Lamp. 3.1 Fluor Terdisolusi Dalam Larutan Dapar Fosfat 0,1 M pH 7,4 (Availabilitas Fluor dalam Pelarut Faalis)

Waktu	Kadar fluor (*ppb*)			
	P 15	P 20	P 25	P 30
5 menit	37,50	39,58	45,75	45,81
	35,42	41,67	45,81	47,92
	37,50	39,58	41,67	47,92
10 menit	83,75	86,39	89,23	94,17
	83,19	86,65	82,55	89,76
	86,13	88,71	88,97	89,76
15 menit	110,07	112,15	116,82	117,07
	105,71	111,90	123,43	121,44
	107,75	109,86	109,60	121,44
20 menit	116,71	119,79	130,50	145,64
	115,80	120,94	134,18	141,31
	113,79	117,07	142,78	141,31
25 menit	135,73	148,07	157,98	158,38
	136,64	146,93	149,20	157,54
	143,75	155,00	150,95	157,54
30 menit	158,50	160,12	161,73	162,00
	158,23	160,12	161,73	162,00
	158,23	160,12	161,46	162,00

1 jam	160,21	161,99	163,62	163,89
	162,48	161,72	163,62	163,89
	160,35	161,99	163,35	163,89
3 jam	162,07	164,40	165,51	165,78
	164,07	164,40	165,24	165,78
	162,48	164,40	165,24	165,78
6 jam	164,07	166,28	167,13	167,67
	164,07	166,28	166,86	167,67
	164,33	166,28	166,86	167,67
9 jam	165,93	168,17	168,76	169,55
	166,20	168,17	168,48	169,55
	166,20	168,17	168,48	169,55
12 jam	168,07	169,78	170,38	171,44
	168,58	170,03	170,10	171,44
	168,60	170,05	170,10	171,44

Keterangan: P15 adalah implan dengan kandungan 15% MFP; P20 adalah implan dengan kandungan 20% MFP; P25 adalah implan dengan kandungan 25% MFP dan P30 adalah implan dengan kandungan 30% MFP.

Lamp. 3.2 Biokompatibilitas: Viabilitas dan Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag

Lamp.3.2.1 Efek Inkubasi Implan P1, P2 dan P3 selama 24 jam terhadap viabilitas sel makrofag tikus

Kelompok sampel	P1 (29,46 mg) ($x10^6$)	P2 (58,92 mg) ($x10^6$)	P3 (294,6 mg) ($x10^6$)
1.	0,80	0,75	0,50
2.	0,60	0,60	0,66
3.	0,75	0,55	0,55
Rata-rata ± SB	0,716±0,104	0,633±0,104	0,57±0,082

Lamp.3.2.2 Efek Inkubasi Implan P1, P2 dan P3 selama 48 jam terhadap viabilitas sel makrofag tikus

Kelompok sampel	P1 (29,46 mg) ($x10^6$)	P2 (58,92 mg) ($x10^6$)	P3 (294,6 mg) ($x10^6$)
1.	0,45	0,30	0,45
2.	0,40	0,35	0,60
3.	0,35	0,45	0,50
Rata-rata ± SB	0,40±0,052	0,36±0,076	0,516±0,076

Lamp.3.2.3 Efek Inkubasi Implan P1, P2, P3 dan K selama 24 jam terhadap fagositosis sel makrofag tikus

Kelompok sampel	P1 (29,46mg)	P2 (58,92mg)	P3 (294,6mg)	K (0,0 mg)
1.	55	66	60	81
2.	61	54	67	72
3.	72	60	63	84
4.	72	60	53	75
Rata-rata ± SB	65,0±8,445	60,0±4,898	60,75±5,909	78,0±5,477

Lamp.3.2.4 Efek Inkubasi Implan P1, P2, P3 dan K selama 48 jam terhadap fagositosis sel makrofag tikus

Kelompok sampel	P1 (29,46mg)	P2 (58,92mg)	P3 (294,6mg)	K (0,0 mg)
1.	65	59	65	71
2.	62	70	64	72
3.	66	73	64	69
4.	71	67	66	76
Rata-rata ± SB	66,0±3,74	67,25±6,021	64,75±0,900	72,0±2,944

Lamp. 3.3 HASIL PENGUKURAN BIOAVAILABLITAS FLUOR PLASMA DAN GIGI

Lamp.3.3.1 Kadar Fluor dalam plasma darah tikus putih dengan implan PLA-MFP bermuatan 26,49 mg MFP (P_1) pada pengamatan hari ke 0 sampai 56 hari (dalam *ppb*).

Hari	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
0.	58,34	58,34	62,52	58,34	54,16
1	66,66	70,82	66,66	70,82	62,50
2	70,82	75,00	70,82	75,00	70,82
3	70,82	79,16	79,16	79,16	75,00
4	79,16	79,16	83,32	83,32	79,16
5	83,32	87,50	87,50	83,32	87,50
6	91,66	95,34	91,66	87,50	91,66
7	96,51	95,34	94,18	95,34	96,51
14	94,18	94,18	96,51	95,34	97,67
21	97,67	98,83	98,83	96,51	95,34
28	96,51	95,34	94,18	94,18	95,34
35	94,18	98,83	96,51	98,83	97,67
42	98,83	96,51	98,83	94,18	96,51
49	98,83	98,83	102,56	102,56	98,83
56	102,56	102,56	105,13	102,56	102,56
X	86,67	88,38	88,55	87,79	86,74
SB	14,07	12,91	13,28	12,71	14,87

Keterangan: r - replikasi sampel

Lamp.3.3.2 Kadar Fluor plasma darah tikus putih dengan implan PLA-MFP bermuatan 52,98 mg MFP (P_2) pada pengamatan hari ke 0 sampai 56 hari(dalam ppb).

Hari	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
0	58,34	62,52	58,34	54,16	62,52
1	102,32	104,64	102,32	100,00	104,64
2	106,98	106,98	106,98	104,64	109,30
3	113,94	111,62	111,62	109,30	113,94
4	118,60	116,28	118,60	116,28	120,92
5	125,58	125,58	127,90	125,58	127,90
6	130,22	127,90	132,56	130,22	130,22
7	138,46	135,89	143,59	138,46	143,59
14	135,89	138,46	138,46	143,59	133,33
21	133,33	135,89	133,33	135,89	133,33
28	135,64	138,20	138,20	135,64	140,77
35	141,02	138,46	141,02	138,46	135,89
42	143,59	141,02	143,59	146,15	148,72
49	148,72	153,84	148,72	146,15	148,72
56	158,97	153,84	153,84	153,84	156,41
X	125,44	125,42	125,93	124,55	126,68
SB	24,14	23,04	24,13	25,29	23,06

Keterangan: r - replikasi sampel

Lamp.3.3.3 Kadar Fluor plasma darah dengan implan PLA-MFP bermuatan 264,9 mg MFP (P_3) pada pengamatan hari ke 0 sampai 56 hari (dalam ppb).

Hari	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
0	62,52	58,34	62,52	62,52	58,34
1	151,16	151,16	153,48	155,80	153,48
2	165,10	162,78	165,10	167,44	167,44
3	183,72	181,38	181,38	186,04	183,72
4	197,66	195,34	193,00	197,66	195,34
5	216,26	213,94	211,64	216,26	211,64
6	230,22	230,22	227,90	232,54	230,22
7	234,04	238,29	234,04	242,55	238,29
14	246,80	242,55	234,04	242,55	242,55
21	238,29	242,55	238,29	246,80	246,80
28	234,04	234,04	234,04	238,29	238,29
35	255,31	242,55	246,80	242,55	246,80
42	255,31	259,57	259,57	259,57	263,82
49	263,82	263,82	263,82	263,82	259,57
56	263,82	259,57	268,08	263,82	259,57
X	213,20	211,73	211,58	214,54	213,05
SB	54,49	55,08	54,09	54,14	55,00

Keterangan: r - replikasi sampel

Lamp.3.3.4 Kadar Fluor plasma darah tikus putih dengan implan PLA - kontrol (dalam ppb).

Hari	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
0	58,34	62,52	54,16	58,34	62,52
1	62,52	62,52	58,34	62,52	58,34
2	62,52	62,52	62,52	62,52	58,34
3	58,34	58,34	58,34	58,34	62,52
4	58,34	54,16	62,52	58,34	62,52
5	62,52	58,34	62,52	54,16	58,34
6	62,52	62,52	58,34	62,52	62,52
7	56,97	58,13	56,97	59,30	58,13
14	59,30	58,13	61,62	59,30	58,13
21	62,74	61,62	61,61	62,79	61,62
28	58,13	56,97	58,13	58,13	59,30
35	62,79	62,29	65,11	62,79	65,11
42	66,27	66,27	66,27	65,11	66,27
49	65,11	66,27	62,79	66,27	66,27
56	66,27	65,11	66,27	65,11	62,79
X	61,51	61,04	61,03	61,03	61,51
SB	3,07	3,55	3,54	3,34	2,95

Keterangan: r - replikasi sampel

Lamp.3.3.5 Kadar lepasan Fluor ke dalam plasma darah tikus putih dari implan PLA-MFP dengan muatan 26,49 mg MFP (dalam ppb).

Hari	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
1	8,32	12,48	4,14	12,48	8,34
2	12,48	16,66	8,30	16,66	16,66
3	12,48	20,82	16,64	20,82	28,84
4	20,82	20,82	20,80	24,98	25,00
5	24,98	29,16	24,98	24,98	33,34
6	33,32	37,00	29,14	29,16	37,50
7	38,17	37,00	31,66	37,00	42,35
14	35,84	35,84	33,99	37,00	43,51
21	39,33	40,49	36,31	38,17	41,18
28	38,17	37,00	31,36	35,84	41,18
35	35,84	40,49	33,99	40,49	43,51
42	40,49	38,17	36,31	35,84	42,35
49	40,49	40,49	40,04	44,22	44,67
56	44,22	44,22	42,61	44,22	48,40
X	30,35	32,16	27,89	31,56	35,48
SB	12,13	10,25	11,58	10,12	11,74

Keterangan: r - replikasi sampel

Lamp.3.3 6 Kadar lepasan Fluor ke dalam plasma darah tikus putih dari implan PLA-MFP dengan muatan 52,98 mg MFP (dalam ppb)

Hari	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
1	43,98	42.12	43,98	45,84	42,12
2	48,64	44,46	48,64	50,48	46,78
3	55,60	49,10	53,28	55,14	51,42
4	60,26	53,76	60,26	61,12	58,40
5	67,24	63,06	69,56	71,42	65,38
6	71,88	65,38	74,22	76,06	67,70
7	80,12	73,37	85,25	84,30	81,07
14	77,55	75,94	80,12	89,43	70,81
21	74,99	73,37	74,99	81,75	70,81
28	77,30	75,68	79,86	81,48	78,75
35	82,68	75,94	82,68	84,30	73,37
42	85,25	78,50	85,25	91,99	86,20
49	90,38	91,32	90,38	91,99	86,20
56	100,63	91,32	95,52	99,68	93,89
X	73,31	68,80	73,85	76,06	70,17
SB	16,49	16,40	16,48	16,85	15,98

Lamp.3.3.7 Kadar lepasan Fluor ke dalam plasma darah tikus putih dari implan PLA-MFP dengan muatan 264,9 mg MFP (dalam ppb).

Hari	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
1	88,64	92,82	90,96	93,28	95,14
2	102,58	104,44	102,58	104,92	109,10
3	121,20	123,04	118,86	123,52	125,38
4	135,14	137,00	130,48	135,14	137,00
5	153,74	155,60	149,12	153,30	153,30
6	167,70	171,88	165,38	170,02	171,88
7	171,52	179,95	171,52	180,03	179,95
14	184,28	184,21	171,52	180,03	184,21
21	175,77	184,21	175,77	184,28	188,46
28	171,52	175,70	171,52	175,77	179,95
35	192,79	184,21	184,28	180,03	188,46
42	192,79	201,23	197,05	197,05	205,48
49	201,30	205,48	201,30	201,30	201,23
56	201,30	201,23	205,56	201,30	201,23
X	161,44	164,35	159,70	162,85	165,76
SB	36,42	36,43	36,33	35,40	35,85

Keterangan: r - replikasi sampel

Lamp. 3 3.8 Kadar Fluor gigi anak tikus umur 2 hari dari induk tikus dengan perlakuan implan PLA-MFP bermuatan 26,49 mg MFP (dalam ppb)

Sampel	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
1.	2382,56	2382,53	2383,56	2335 80	2290.90
2	2290,93	2382,56	2335,80	2382,56	2290,93
3.	2335.80	2290.93	2382.53	2382.56	2382,56
4	2290.90	2335.80	2335.80	2290.93	2382,53
5	2382,53	2290,90	2382,56	2290.93	2335,80
X	2336,54	2336,54	2363,85	2336,55	2336,54
SB	45,81	45,82	25,60	45,81	45,82

Keterangan: r - replikasi sampel

Lamp.3.3 9 Kadar Fluor gigi anak tikus umur 35 hari dari induk tikus dengan perlakuan implan PLA-MFP bermuatan 26,49 mg MFP (dalam ppb).

Sampel	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
1.	25856,836	27137.701	27370.642	27137.701	28562,028
2.	28807.195	28931.364	27370,642	28562.028	27137.701
3.	27253,674	25746,337	28807,195	28441,002	28562,028
4.	28684.087	25746.337	28562,028	27137.701	27253,674
5.	25636,778	27253,674	25746,337	25968,288	25528,147
X	27247,714	26963,082	27571,368	27449,344	27408,715
SB	1502,068	1318,143	1216.552	1073.454	1254.420

Keterangan: r - replikasi sampel

Lamp.3.3.10 Kadar Fluor gigi anak tikus umur 2 hari dari induk tikus dengan perlakuan implan PLA-MFP bermuatan 52,98 mg MFP (dalam ppb).

Sampel	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
1.	3723,96	3611.11	3504,90	3611,11	3724,00
2.	3504,90	3723.96	3724,00	3611,11	3723,96
3.	3724.00	3504.94	3723,96	3724.00	3611.11
4.	3504.94	3724.00	3723,96	3723.96	3504.94
5.	3723,96	3504,90	3611,11	3723.96	3724.00
X	3636,35	3613,78	3657,58	3678,82	3657,60
SB	119,98	109.54	98.35	61.81	98,34

Keterangan r - replikasi sampel

Lamp.3.3.11 Kadar Fluor gigi anak tikus umur 35 hari dari induk tikus dengan perlakuan implan PLA-MFP bermuatan 52,98 mg MFP (dalam ppb).

Sampel	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
1.	37108,510	35311,157	36486,935	39287,913	36950,752
2	36950,752	38800,872	36950,752	35004,104	37266,570
3.	39287,913	37108,510	38800,872	37108,510	38482,832
4.	36640,241	35004,104	37108,510	37426,513	36640,241
5.	36486,935	38482,832	38169,964	36640,241	38169,964
X	37294,870	36941,405	37503,406	37094,356	37502,071
SB	1140,905	1751,598	951,617	1540,908	792,170

Keterangan r - replikasi sampel

Lamp 3.3 12 Kadar Fluor gigi anak tikus umur 2 hari dari induk tikus dengan perlakuan implan PLA-MFP bermuatan 264,9 mg MFP (dalam ppb).

Sampel	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
1.	1323,88	1369,52	1385,44	1383,55	1383,55
2.	1385,44	1353,93	1883,55	1369,52	1369,52
3.	1353,95	1385,44	1369,52	1369,52	1323,88
4.	1353,93	1369,52	1385,55	1323,88	1353,95
5.	1369,52	1385,44	1323,88	1383,55	1385,44
X	1357,34	1372,77	1369,18	1366,00	1363,26
SB	22,80	13,20	26,12	24,57	25,39

Keterangan r - replikasi sampel

Lamp.3.3.13 Kadar Fluor gigi anak tikus umur 35 hari dari induk tikus dengan perlakuan implan PLA-MFP bermuatan 264,9 mg MFP (dalam ppb).

Sampel	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
1.	22203,344	16880,091	19517,741	16880,091	22203,344
2.	19599,065	16951,016	16740,008	19681,069	16670,834
3.	16740,008	22295,474	16809,758	16951,016	16809,758
4.	16809,750	16670,834	19899,065	19437,089	19437,089
5.	16670,834	16670,834	16809,758	16740,008	16809,758
X	18404,607	17893,649	17895,266	17937,854	18386,156
SB	2458,532	2463,862	1518,768	1484,423	2428,362

Keterangan. r - replikasi sampel

Lamp 3 3.14 Kadar Fluor gigi anak tikus umur 2 hari dari induk tikus dengan perlakuan implan PLA - kontrol (dalam ppb).

Sampel	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
1	916,12	875,69	888,76	875,69	888,77
2	888,76	916,12	888,76	888,77	875,69
3.	875,69	916,12	875,69	888,76	875,69
4.	888,77	875,69	888,77	916,12	916,12
5.	875,69	888,69	916,12	875,69	875,69
X	889,00	894,46	8921,62	889,01	886,39
SB	16,50	20,47	14,81	16,51	17,55

Keterangan: r - replikasi sampel

Lamp.3.3.15 Kadar Fluor gigi anak tikus umur 35 hari dari induk tikus dengan perlakuan implan PLA - kontrol (dalam ppb).

Sampel	r-1	r-2	r-3	r-4	r-5
1.	13290,313	10264,164	11668,721	13061,170	11668,725
2.	10259,730	11719,454	13174,745	13061,170	11770,631
3.	11618,425	13290,313	10354,200	11770,631	11770,631
4.	11770,631	13061,170	11822,257	11618,425	13174,745
5.	11882,257	11668,721	11822,257	11618,425	11822,257
X	11744,271	12000,764	11768,436	12225,964	12041,397
SB	1088,242	1223,985	999,187	764,962	636,003

Keterangan: r - replikasi sampel

LAMPIRAN 4
PERHITUNGAN AUC KADAR FLUOR PLASMA

Lamp. 4.1 Perhitungan Area bawah kurva kadar fluor plasma dari implan P_1 (repl- 1)

AUC (0 - 1 hari) = (58,34 + 66,66)/2 ppb x 1 hari = 62,50 ppb.hari

AUC (1 - 2 hari) = (66,66 + 70,82)/2 ppb x 1 hari = 68,74 ppb hari

AUC (2 - 3 hari) = (70,82 – 70,82)/2 ppb x 1 hari = 70,82 ppb.hari

AUC (3 - 4 hari) = (70,82 + 79,16)/2 ppb x 1 hari = 74,99 ppb.hari

AUC (4 - 5 hari) = (79,16 + 83,32)/2 ppb x 1 hari = 81,24 ppb.hari

AUC (5 - 6 hari) = (83,32+ 91,66)/2 ppb x 1 hari = 87,49 ppb.hari

AUC (6 - 7 hari) = (91,66 – 96,51)/2 ppb x 1 hari = 94,08 ppb.hari

AUC (7 - 14 hari) = (96,51 + 94,18)/2 ppb x 7 hari = 667,42 ppb.hari

AUC (14 - 21 hari) = (94,18 + 997,67)/2 ppb x 7 hari = 671,47 ppb hari

AUC (21 - 28 hari) = (97,67 + 96,51)/2 ppb x 7 hari = 679 63 ppb.hari

AUC (28 - 35 hari) = (96,51 + 94,18)/2 ppb x 7 hari = 667.41 ppb hari

AUC (35 - 42 hari) = (94,18 + 98,83)/2 ppb x 7 hari = 675,53 ppb hari

AUC (42 - 49 hari) = (98,83 + 98,83)/2 ppb x 7 hari = 691,81 ppb hari

AUC (49 - 56 hari) = (98,83 + 102,56)/2 ppb x 7 hari = 704,86 ppb hari

AUC (0 - 56 hari) = AUC_{0-1} + . . AUC_{49-56} = 5257,99 ppb.hari

Lamp 4.2 Perhitungan Area bawah kurva kadar fluor plasma dari implan P_1 (repl-2)

AUC (0 - 1 hari) = (58,54 + 70,82)/2 ppb x 1 hari = 64,68 ppb.hari

AUC (1 - 2 hari) = (70,82 + 75,00)/2 ppb x 1 hari = 72,91 ppb.hari

AUC (2 - 3 hari) = (75,00 + 79,16)/2 ppb x 1 hari = 77,08 ppb.hari

AUC (3 - 4 hari) = (79,16 + 79,16)/2 ppb x 1 hari = 79,16 ppb hari

AUC (4 - 5 hari) = (79,16 + 87,50)/2 ppb x 1 hari = 83,33 ppb.hari

AUC (5 - 6 hari) = (87,50 + 95,34)/2 ppb x 1 hari = 91,42 ppb hari

AUC (6 - 7 hari) = (95,34 + 95,34)/2 ppb x 1 hari = 95,34 ppb.hari

AUC (7 - 14 hari) = (95,34 + 94,18)/2 ppb x 7 hari = 663,32 ppb.hari

AUC (14 - 21 hari) = (94,18 + 98,83)/2 ppb x 7 hari = 675,53 ppb.hari

AUC (21 - 28 hari) = (98,83 + 95,34)/2 ppb x 7 hari = 679,59 ppb.hari
AUC (28 - 35 hari) = (95,34 + 98,83)/2 ppb x 7 hari = 679,59 ppb.hari

AUC (35 - 42 hari) = (98,83 + 96,51)/2 ppb x 7 hari = 683,69 ppb.hari

AUC (42 - 49 hari) = (96,51 + 98,83)/2 ppb x 7 hari = 683,69 ppb hari
AUC (49 - 56 hari) = (98,83 + 102,56)/2 ppb x 7 hari = 704,86 ppb.hari
AUC (0 - 56 hari) = AUC_{0-1} + ...AUC_{49-56} = 5334,09 ppb hari

Lamp 4.3 Perhitungan Area bawah kurva kadar fluor plasma dari implan P_3 (repl-3)

AUC (0 - 1 hari) = (62,52 +66,66)/2 ppb x 1 hari = 64,59 ppb.hari

AUC (1 - 2 hari) = (66,66 + 70,82)/2 ppb x 1 hari = 68,74 ppb.hari

AUC (2 - 3 hari) = (70,82 + 79,16)/2 ppb x 1 hari = 74,99 ppb.hari

AUC (3 - 4 hari) = (79,16 + 83,32)/2 ppb x 1 hari = 81,24 ppb.hari

AUC (4 - 5 hari) = (83,32 + 87,50/2 ppb x 1 hari = 85,41 ppb.hari

AUC (5 - 6 hari) = (87,50 + 91,66)/2 ppb x 1 hari = 89,58 ppb.hari

AUC (6 - 7 hari) = (91,66 + 94,18)/2 ppb x 1 hari = 92,92ppb.hari

AUC (7 - 14 hari) = (94,18 + 96,51)/2 ppb x 7 hari = 667,41 ppb.hari

AUC (14 - 21 hari) = (96,51 + 98,83)/2 ppb x 7 hari = 683,69 ppb.hari

AUC (21 - 28 hari) = (98,83 + 994,18)/2 ppb x 7 hari = 675,53 ppb.hari
AUC (28 - 35 hari) = (94,18 + 96,512 ppb x 7 hari = 667,41 ppb hari

AUC (35 - 42 hari) = (96,51 + 98,83)/2 ppb x 7 hari = 683,69 ppb.hari

AUC (42 - 49 hari) = (98,83 + 102,56)/2 ppb x 7 hari = 704,86 ppb.hari
AUC (49 - 56 hari) = (102,56 + 105,13)/2 ppb x 7 hari = 726,91 ppb.hari
AUC (0 - 56 hari) = AUC_{0-1} + ...AUC_{49-56} = 5366,97 ppb.hari

Lamp. 4.4 Perhitungan Area bawah kurva kadar fluor plasma dari implan P_1 (repl-4)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (58,34 + 70,82)/2 ppb x 1 hari = 64,58 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (70,82 + 75,00)/2 ppb x 1 hari = 72,91 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (75,00 + 79,16)/2 ppb x 1 hari = 77,08 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (79,16 + 83,32)/2 ppb x 1 hari = 81,24 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (83,32 + 83,32)/2 ppb x 1 hari = 83,32 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (83,32 + 87,50)/2 ppb x 1 hari = 85,41 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (87,50 + 95,34)/2 ppb x 1 hari = 91,42 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (95,34 + 95,34)/2 ppb x 7 hari = 667,38 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (95,34 + 96,51)/2 ppb x 7 hari = 671,47 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (96,51 + 94,18)/2 ppb x 7 hari = 667,41 ppb.hari
$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (94,18 + 98,83)/2 ppb x 7 hari = 675,53 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (98,83 + 94,18)/2 ppb x 7 hari = 675,53 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (94,18 + 102,56)/2 ppb x 7 hari = 688,59 ppb.hari
$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (102,56 + 102,56)/2 ppb x 7 hari = 717,92 ppb.hari
$AUC_{(0-56\ hari)}$ = AUC_{0-1} + ... $AUC_{49-56\ hari}$ = 5319,78 ppb.hari

Lamp. 4 5 Perhitungan Area bawah kurva kadar fluor plasma dari implan P_1 (repl-5)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (54,16 + 62,50)/2 ppb x 1 hari = 58,33 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (62,50 + 70,82)/2 ppb x 1 hari = 66,66 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (70,82 + 75,00)/2 ppb x 1 hari = 72,91 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (75,00 + 79,16)/2 ppb x 1 hari = 77,08 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (79,16 + 87,50)/2 ppb x 1 hari = 83,33 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (87,50 + 91,66)/2 ppb x 1 hari = 89,58 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (91,66 + 96,51)/2 ppb x 1 hari = 94,08 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (96,51 + 97,67)/2 ppb x 7 hari = 679,63 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (97,67 + 95,34)/2 ppb x 7 hari = 675,53 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (95,34 + 95,34)/2 ppb x 7 hari = 667,38 ppb.hari
$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (95,34 + 97,67)/2 ppb x 7 hari = 675,53 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (96,67 + 96,51)/2 ppb x 7 hari = 679,63 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (96,51 + 98,83)/2 ppb x 7 hari = 683,69 ppb.hari
$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (98,83 + 102,56)/2 ppb x 7 hari = 704,86 ppb.hari
$AUC_{(0-56\ hari)}$ = AUC_{0-1} + ... $AUC_{49-56\ hari}$ = 5308,22 ppb.hari

Lamp. 4 6 Perhitungan Area bawah kurva kadar fluor plasma dari implan P_2 (repl- 1)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (58,34 + 102,32)/2 ppb x 1 hari = 80,33 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (102,32 + 106,98)/2 ppb x 1 hari = 104,65 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (106,98 + 113,94)/2 ppb x 1 hari = 110,47 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (113,94 + 118,60)/2 ppb x 1 hari = 116,27 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (138,60 + 125,58)/2 ppb x 1 hari = 122,09 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (125,58 + 130,22)/2 ppb x 1 hari = 127,90 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (130,22 + 138,46)/2 ppb x 1 hari = 134,34 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (138,46 + 135,89)/2 ppb x 7 hari = 960,22 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (135,89 + 133,33)/2 ppb x 7 hari = 942,27 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (133,33 + 135,64)/2 ppb x 7 hari = 941,39 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (135,64 + 141,02)/2 ppb x 7 hari = 968,31 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (141,02 + 143,59)/2 ppb x 7 hari = 996,13 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (143,59 + 148,72)/2 ppb x 7 hari = 1023,08 ppb.hari
$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (148,72 + 158,97)/2 ppb x 7 hari = 1076,91 ppb.hari
$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(55-56\ hari)}$ = 7634,36 ppb.hari

Lamp 4.7 Perhitungan Area bawah kurva kadar fluor plasma dari implan P_2 (repl-2)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (62,52 + 104,64)/2 ppb x 1 hari = 83,58 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (104,64 + 106,98)/2 ppb x 1 hari = 105,81 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (106,98 + 111,62)/2 ppb x 1 hari = 109,30 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (111,62 + 116,28)/2 ppb x 1 hari = 113,95ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (116,28 + 125,58)/2 ppb x 1 hari = 120,93 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (125,58 + 127,90)/2 ppb x 1 hari = 126,74 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (127,90 + 135,89)/2 ppb x 1 hari = 131,89 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (135,89 + 138,46)/2 ppb x 7 hari = 960,22 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (138,46 + 135,89)/2 ppb x 7 hari = 960,22 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (135,89 + 138,20)/2 ppb x 7 hari = 959,31 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (138,20 + 138,46)/2 ppb x 7 hari = 968,31 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (138,46 + 141,02)/2 ppb x 7 hari = 978,18 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (141,02 + 153,84)/2 ppb x 7 hari = 1032,01 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (153,84 + 153,84)/2 ppb x 7 hari = 1076,88 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(55-56)}$ = 7727,33 ppb.hari

Lamp. 4.8 Perhitungan Area bawah kurva kadar fluor plasma dari implan P_2 (repl-3)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (58,34 + 102,32)/2 ppb x 1 hari = 80.33 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (102.32 + 106.98)/2 ppb x 1 hari = 104.65 ppb hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (106,98 + 111,62)/2 ppb x 1 hari = 109.30 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (111.62 + 83,32)/2 ppb x 1 hari = 115.11 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (83.32 + 118.60)/2 ppb x 1 hari = 125.25 ppb hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (118,60 + 127,90)/2 ppb x 1 hari = 130.23 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (132,56 + 143,59)/2 ppb x 1 hari = 138.07 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (143,59 + 138,46)/2 ppb x 7 hari = 987.17 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (138.46 + 133.33)/2 ppb x 7 hari = 951.26 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (133.33 + 138,20)/2 ppb x 7 hari = 950,35 ppb hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (138,20 + 141.02)/2 ppb x 7 hari = 977.27 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (141.02 + 143.59)/2 ppb x 7 hari = 996.13 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (143,59 + 148,72)/2 ppb x 7 hari = 1023,08 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (148.72 + 153.84)/2 ppb x 7 hari = 1058.96 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = AUC_{0-1} + ... AUC_{49-56} = 7745.18 ppb.hari

Lamp. 4.9 Perhitungan Area bawah kurva kadar fluor plasma dari implan P_2 (repl-4)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (54,16 + 100,00)/2 ppb x 1 hari = 77.08 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (100,00 + 104.64)/2 ppb x 1 hari = 102.32 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (104,64 + 109,30)/2 ppb x 1 hari = 106,97 ppb hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (109.30 + 116.28)/2 ppb x 1 hari = 112.79 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (116.28 + 125,58)/2 ppb x 1 hari = 120.93 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (125.58 + 130,22)/2 ppb x 1 hari = 127.90 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (130.22 + 138.46)/2 ppb x 1 hari = 134.34 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (138,46 + 143,59)/2 ppb x 7 hari = 987.17 ppb hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (143,59 + 135,89)/2 ppb x 7 hari = 978,18 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (135,89 + 135,64)/2 ppb x 7 hari = 950,35 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (135,64 + 138,46)/2 ppb x 7 hari = 959.35 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (138,46 + 146,15)/2 ppb x 7 hari = 996,13 ppb hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (146,15 + 146,15)/2 ppb x 7 hari = 1023.05 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (146,15 + 153,84)/2 ppb x 7 hari = 1049.96 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(49-56\ hari)}$ = 7726.52 ppb.hari

Lamp. 4.10 Perhitungan Area bawah kurva kadar fluor plasma dari implan P_2 (repl-5)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (62,52 + 104,64)/2 ppb x 1 hari = 83.58 ppb hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (104,64 + 109,30)/2 ppb x 1 hari = 106.97 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (109,30 + 113.94)/2 ppb x 1 hari = 111.62 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (113,94 + 120,92)/2 ppb x 1 hari = 117.43 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (120,92 + 127.90)/2 ppb x 1 hari = 124,41 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (127,90 + 130.22)/2 ppb x 1 hari = 129.06 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (130,22 + 143,59)/2 ppb x 1 hari = 136.90 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (143,59 + 133.33)/2 ppb x 7 hari = 969.22 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (133,33 + 133,33)/2 ppb x 7 hari = 933,31 ppb hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (133,33 + 140.77)/2 ppb x 7 hari = 959.35 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (140,77 + 135,89)/2 ppb x 7 hari = 968.31ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (135,89 + 148,72)/2 ppb x 7 hari = 996,13 ppb hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (149,72 + 148.72)/2 ppb x 7 hari = 1041.04 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (148,72 + 156,41)/2 ppb x 7 hari = 1067,92 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(49-56\ hari)}$ = 7745.25 ppb.hari

Lamp. 4.11 **Perhitungan Area bawah kurva kadar fluor plasma dari implan P_2 (repl- I)**

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (62,52 + 151,16)/2 ppb x 1 hari = 106.84 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (151,16 + 165.10)/2 ppb x 1 hari = 158.13 ppb hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (165,10 + 183,72)/2 ppb x 1 hari = 174.41 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (183,72 + 197.66)/2 ppb x 1 hari = 190.69 ppb hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (197,66 + 216.26)/2 ppb x 1 hari = 206.96 ppb hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (216,26 + 230,22)/2 ppb x 1 hari = 223.24 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (230,22 + 234,04)/2 ppb x 1 hari = 232.13 ppb hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (234,04 + 246,80)/2 ppb x 7 hari = 1682.94 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (246.80 + 238.29)/2 ppb x 7 hari = 1697.81 ppb hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (238.29 + 234.04)/2 ppb x 7 hari = 1655.15 ppb hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (234,04 + 255,31)/2 ppb x 7 hari = 1712.72 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (255,31 + 255,31)/2 ppb x 7 hari = 1787.17 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (255,31 263,82)/2 ppb x 7 hari = 1816.95 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (263.82 + 263.82)/2 ppb x 7 hari = 1846.74 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ... $AUC_{(49-56\ hari)}$ = 13489,88 ppb.hari

Lamp 4.12 Perhitungan Area bawah kurva kadar fluor plasma dari implan P_5 (repl-2)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (58,34 + 151,16)/2 ppb x 1 hari = 104.75 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (151,16 + 162,78)/2 ppb x 1 hari = 156,97 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (162,78 + 181,38)/2 ppb x 1 hari = 172.08 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (181,38 + 195,34)/2 ppb x 1 hari = 188.36 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (195,34 + 213,94)/2 ppb x 1 hari = 204,64 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (213,94 + 230,22)/2 ppb x 1 hari = 222,08 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (230,22 + 238,29)/2 ppb x 1 hari = 234.25 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (238,29 + 242.55)/2 ppb x 7 hari = 1682.94 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (58.13 + 61.62)/2 ppb x 7 hari = 419.12 ppb hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (61,62 + 59,30)/2 ppb x 7 hari = 423,22 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (59.30 + 65.11)/2 ppb x 7 hari = 435.43 ppb hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (65,11 + 66,27)/2 ppb x 7 hari = 459,83 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (66,27 + 66,27)/2 ppb x 7 hari = 463.89 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (66.27 + 62,79)/2 ppb x 7 hari = 451,71 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(49-56)}$ = 3483.01 ppb hari

Lampiran perhitungan AUC lepasan fluor ke dalam plasma (*in vivo*) (tanpa base-line fluor)

Lamp. 4.21 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_1)-(repl-1)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 8,12)/2 ppb x 1 hari = 4.06 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (8,12 + 12,48)/2 ppb x 1 hari = 10,30 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (12,48 + 12,48)/2 ppb x 1 hari = 12,48 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (12.48 + 20.82)/2 ppb x 1 hari = 16.65 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (20,82 + 24,98)/2 ppb x 1 hari = 22.90 ppb hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (24.98 + 33,32)/2 ppb x 1 hari = 29,15 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (33,32 + 38,17)/2 ppb x 1 hari. = 35,74 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (38.17 + 35.84)/2 ppb x 7 hari = 259,03 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (35.84 + 39,33)/2 ppb x 7 hari = 263,09 ppb hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (39,33 + 38,17)/2 ppb x 7 hari = 271,25 ppb hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (38.17 + 35.84)/2 ppb x 7 hari = 259,03 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (35,84 + 40,49)/2 ppb x 7 hari = 267,15 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (40.49 + 40.49)/2 ppb x 7 hari = 283.43 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (40,49 + 44,22)/2 ppb x 7 hari = 296,48 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(49-56)}$ = 2030,74 ppb.hari

Lamp. 4.22 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_1)-(repl-2)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 12,48)/2 ppb x 1 hari = 6,24 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (12,48 + 16,66)/2 ppb x 1 hari = 14,57 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (16,66 + 20,82)/2 ppb x 1 hari = 18,74 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (20,82 + 20,82)/2 ppb x 1 hari = 20,82 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (20,82 + 29,16)/2 ppb x 1 hari = 24,99 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (29,16 + 37,00)/2 ppb x 1 hari = 33,08 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (37,00 + 37,00)/2 ppb x 1 hari = 37,00 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (37,00 + 35,84)/2 ppb x 7 hari = 254,94 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (35,84 + 40,40)/2 ppb x 7 hari = 267,15 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (40,49 + 37,00)/2 ppb x 7 hari = 271,21 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (37,00 + 40,49)/2 ppb x 7 hari = 271,21 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (40,49 + 38,17)/2 ppb x 7 hari = 275,31 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (38,17 + 40,49)/2 ppb x 7 hari = 275,31 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (40,49 + 44,22)/2 ppb x 7 hari = 296,48 ppb..hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(55-56)}$ = 2067,05 ppb.hari

Lamp. 4.23 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_1) (repl-3)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 4,14)/2 ppb x 1 hari = 2,07 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (4,14 + 8,30)/2 ppb x 1 hari = 6,22 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (8,30 + 16,64)/2 ppb x 1 hari = 12,47 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (16,64 + 20,80)/2 ppb x 1 hari = 18,72 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (20,80 + 24,98)/2 ppb x 1 hari = 22,89 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (24,98 + 29,14)/2 ppb x 1 hari = 27,06 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (29,14 + 31,66)/2 ppb x 1 hari = 30,40 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (31,56 + 33,99)/2 ppb x 7 hari = 229,77 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (33,99 + 36,31)/2 ppb x 7 hari = 246,05 ppb hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (36,31 + 31,36)/2 ppb x 7 hari = 236,84 ppb hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (31,36 + 33,99)/2 ppb x 7 hari = 229,77 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (33,99 + 36,31)/2 ppb x 7 hari = 246,05 ppb hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (36,31 + 40,04)/2 ppb x 7 hari = 267,22 ppb hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (40,04 + 42,61)/2 ppb x 7 hari = 289,27 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(55-56)}$ = 1864,80 ppb hari

Lamp. 4.24 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_1)-(repl-4)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 12,48)/2 ppb x 1 hari = 6,24 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (12,48 + 16,66)/2 ppb x 1 hari = 14,57 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (16,66 + 20,82)/2 ppb x 1 hari = 18,74 ppb hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (20,82 + 24,98)/2 ppb x 1 hari = 22,90 ppb hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (24,98 + 24,98)/2 ppb x 1 hari = 24,98 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (24,98 + 29,16)/2 ppb x 1 hari = 27,07 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (29,16 + 37,00)/2 ppb x 1 hari = 33,08 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (37,00 + 37,00)/2 ppb x 7 hari = 259,00 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (37,00 + 38,17)/2 ppb x 7 hari = 263,09 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (38,17 + 35,84)/2 ppb x 7 hari = 259,03 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (35,84 + 40,49)/2 ppb x 7 hari = 267,15 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (40,49+ 35,84)/2 ppb x 7 hari = 267,15 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (35,84 + 44,22)/2 ppb x 7 hari = 280,21 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (44,22 + 44,22)/2 ppb x 7 hari = 309,54 ppb hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(55-56)}$ = 2052,75 ppb.hari

Lamp. 4.25 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_1)-(repl-5)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 8,34)/2 ppb x 1 hari = 4,06 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (8,34 + 16,66)/2 ppb x 1 hari = 12,48 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (16,66 + 28,84)/2 ppb x 1 hari = 22,75 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (28,84 + 25,00)/2 ppb x 1 hari = 26,92 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (25,00 + 33,34)/2 ppb x 1 hari = 29,17 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (33,34 + 37,50)/2 ppb x 1 hari = 35,42 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (37,50 + 42,35)/2 ppb x 1 hari = 39,92 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (42,35 + 43,51)/2 ppb x 7 hari = 300,51 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (43,51 + 41,18)/2 ppb x 7 hari = 296,41 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (41,18 + 41,18)/2 ppb x 7 hari = 288,26 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (41,18 + 43,51)/2 ppb x 7 hari = 296,41 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (43,51 + 42,35)/2 ppb x 7 hari = 300,51 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (42,35 + 44,67)/2 ppb x 7 hari = 304,57 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (44,67 + 48,40)/2 ppb x 7 hari = 325,74 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(49-56)}$ = 2283,13 ppb.hari

Lamp. 4.26 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_2) (repl-1)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 43,98)/2 ppb x 1 hari = 21,99 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (43,98 + 48,64)/2 ppb x 1 hari = 46,31 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (48,64 + 55,60)/2 ppb x 1 hari = 52,12 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (55,60 + 60,26)/2 ppb x 1 hari = 57,93 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (60,26 + 67,24)/2 ppb x 1 hari = 63,75 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (67,24 + 71,88)/2 ppb x 1 hari = 69,56 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (71,88 + 80,12)/2 ppb x 1 hari = 76,00 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (80,12 + 77,55)/2 ppb x 7 hari = 551,84 ppb.hari

AUC (21-28 hari) = (77.55 + 74.99)/2 ppb x 7 hari = 533.89 ppb hari

AUC (28-35 hari) = (74.99 + 77.30)/2 ppb x 7 hari = 533.01 ppb.hari

AUC (35-42 hari) = (77.30 + 82.68)/2 ppb x 7 hari = 559.93 ppb hari

AUC (42-49 hari) = (82.68 + 85.25)/2 ppb x 7 hari = 587.75 ppb.hari

AUC (49-56 hari) = (85.25 + 90.38)/2 ppb x 7 hari = 614.70 ppb.hari

AUC (56-63 hari) = (90.38 + 100.63)/2 ppb x 7 hari = 668.53 ppb hari

AUC (0-63 hari) = AUC (0-1) + ... AUC (56-63) = 4437.31 ppb hari

Lamp 4.27 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_2)-(repl-2)

AUC (0-1 hari) = (0.00 + 42.12)/2 ppb x 1 hari = 21.06 ppb hari

AUC (1-2 hari) = (42.12 + 44.46)/2 ppb x 1 hari = 43.29 ppb hari

AUC (2-3 hari) = (44.46 + 49.10)/2 ppb x 1 hari = 46.78 ppb hari

AUC (3-4 hari) = (49.10 + 53.76)/2 ppb x 1 hari = 51.43 ppb.hari

AUC (4-5 hari) = (53.76 + 63.06)/2 ppb x 1 hari = 58.41 ppb.hari

AUC (5-6 hari) = (63.06 + 65.38)/2 ppb x 1 hari = 64.22 ppb.hari

AUC (6-7 hari) = (65.38 + 73.37)/2 ppb x 1 hari = 69.37 ppb.hari

AUC (7-14 hari) = (73.37 + 75.94)/2 ppb x 7 hari = 522.58 ppb.hari

AUC (14-21 hari) = (75.94 + 73.37)/2 ppb x 7 hari = 522.58 ppb hari

AUC (21-28 hari) = (73.37 + 75.68)/2 ppb x 7 hari = 521.67 ppb.hari

AUC (28-35 hari) = (75.68 + 75.94)/2 ppb x 7 hari = 530.67 ppb hari

AUC (35-42 hari) = (75.94 + 78.50)/2 ppb x 7 hari = 540.54 ppb.hari

AUC (42-49 hari) = (78.50 + 91.32)/2 ppb x 7 hari = 594.37 ppb hari

AUC (49-56 hari) = (91.32 + 91.32)/2 ppb x 7 hari = 638.61 ppb.hari

AUC (0-56 hari) = AUC (0-1) + ...AUC (49-56) = 4225.58 ppb.hari

Lamp 4.28 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_2)-(repl-3)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 43,98)/2 ppb x 1 hari = 21,99 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (43,98 + 48,64)/2 ppb x 1 hari = 46,31 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (48,64 + 53,28)/2 ppb x 1 hari = 50,96 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (53,28 + 60,26)/2 ppb x 1 hari = 56,77 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (60,26 + 69,56)/2 ppb x 1 hari = 64,91 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (69,56 + 74,22)/2 ppb x 1 hari = 71,89 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (74,22 + 85,25)/2 ppb x 1 hari = 79,73 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (85,25 + 80,12)/2 ppb x 7 hari = 578,79 ppb hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (80,12 + 74,99)/2 ppb x 7 hari = 542,88 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (74,99 + 79,86)/2 ppb x 7 hari = 541,97 ppb hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (79,86 + 82,68)/2 ppb x 7 hari = 568,89 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (82,68 + 85,25)/2 ppb x 7 hari = 587,75 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (85,25 + 90,38)/2 ppb x 7 hari = 614,70 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (90,38 + 95,52)/2 ppb x 7 hari = 650,63 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(49-56)}$ = 4478,19 ppb hari

Lamp. 4 29 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_2)-(repl-4)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 45,84)/2 ppb x 1 hari = 22,92 ppb hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (45,84 + 50,48)/2 ppb x 1 hari = 48,34 ppb hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (50,48 + 55,14)/2 ppb x 1 hari = 52,81 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (55,14 + 61,12)/2 ppb x 1 hari = 58,13 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (61,12 + 71,42)/2 ppb x 1 hari = 66,27 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (71,42 + 76,06)/2 ppb x 1 hari = 73,74 ppb hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (76,06 + 84,30)/2 ppb x 1 hari = 80,18 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (84,30 + 89,43)/2 ppb x 7 hari = 608,05 ppb hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (69,45 + 81,73)/2 ppb x 7 hari = 599,06 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (81,73 + 81,48)/2 ppb x 7 hari = 571,23 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (81,48 + 84,30)/2 ppb x 7 hari = 580,23 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (84,30 + 91,99)/2 ppb x 7 hari = 617,01 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (91,99 + 91,99)/2 ppb x 7 hari = 643,93 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (91,99 + 99,68)/2 ppb x 7 hari = 670,84 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(49-56)}$ = 4692,74 ppb.hari

Lamp. 4.30 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_7)-(repl-5)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 42,12)/2 ppb x 1 hari = 21,06 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (42,12 + 46,78)/2 ppb x 1 hari = 44,45 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (46,78 + 51,42)/2 ppb x 1 hari = 49,10 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (51,42 + 58,40)/2 ppb x 1 hari = 54,91 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (58,40 + 65,38)/2 ppb x 1 hari = 61,89 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (65,38 + 67,70)/2 ppb x 1 hari = 66,54 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (67,70 + 81,07)/2 ppb x 1 hari = 74,38 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (3 81,07 + 70,81)/2 ppb x 7 hari = 531,58 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (70,81 + 70,81)/2 ppb x 7 hari = 495,67 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (70,81 + 78,25)/2 ppb x 7 hari = 521,71 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (78,25 + 73,37)/2 ppb x 7 hari = 530,67 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (73,37 + 86,20)/2 ppb x 7 hari = 558,49 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (86,20 + 86,20)/2 ppb x 7 hari = 603,40 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (86,20 + 93,89)/2 ppb x 7 hari = 630,31 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ...$AUC_{(49-56)}$ = 4244,16 ppb.hari

Lamp. 4.31 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_3)-(repl-1)

$AUC_{(0-56\ hari)} = AUC_{(0-1)} + \ldots\ldots\ldots AUC_{(49-56)} =$ 9888,76 ppb. $AUC_{(0-1\ hari)} =$
(0,00 + 88,64)/2 ppb x 1 hari = 44,32 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (88,64 + 102,58)/2 ppb x 1 hari = 95,61 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (102,58 + 121,20)/2 ppb x 1 hari = 111,89 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (121,20 + 135,14)/2 ppb x 1 hari = 128,17 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (135,14 + 153,74)/2 ppb x 1 hari = 144,44 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (153,74 + 167,70)/2 ppb x 1 hari = 160,72 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (167,70 +171,52)/2 ppb x 1 hari = 169,61 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (171,52 + 184,28)/2 ppb x 7 hari = 1245,30 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (184,28 + 175,77)/2 ppb x 7 hari = 1260,17 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (175,77 + 171,52)/2 ppb x 7 hari = 1215,51 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (171,52 + 192,79)/2 ppb x 7 hari = 1275,08 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (192,79 + 192,79)/2 ppb x 7 hari = 1349,53 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (192,79 + 201,30)/2 ppb x 7 hari = 1279,31 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (201,30 + 201,30)/2 ppb x 7 hari = 1409,10 ppb.hari

Lamp. 4.32 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_3)-(repl-2)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 92,82)/2 ppb x 1 hari = 46,41 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (92,82 + 104,44)/2 ppb x 1 hari = 98,63 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (104,44 + 123,04)/2 ppb x 1 hari = 113,92 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (123,04 + 137,00)/2 ppb x 1 hari = 130,20 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (137,00 + 155,60)/2 ppb x 1 hari = 146,30 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (155,60 + 171,88)/2 ppb x 1 hari = 163,74 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (171,88 + 179,95)/2 ppb x 1 hari = 175,91 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (179,95 – 184,21)/2 ppb x 7 hari = 1274,56 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (184,21 + 184,21)/2 ppb x 7 hari = 1289.47 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (184,21 + 175,70)/2 ppb x 7 hari = 1259.68 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (175,70 + 184,21)/2 ppb x 7 hari = 1259.68 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (184,21 + 201,23)/2 ppb x 7 hari = 1349.04 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (201,23 + 205,48)/2 ppb x 7 hari = 1423.48 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (205,48 + 201,23)/2 ppb x 7 hari = 1423,48 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ... $AUC_{(49-56)}$ = 10154,50 ppb.hari

Lamp 4.33 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor plasma ke plasma dari implan PLA-MFP (P_3)-(repl-3)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 90,96)/2 ppb x 1 hari = 45.48 ppb.hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (90,96 + 102,58)/2 ppb x 1 hari = 96,77 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (102,58 + 118,86)/2 ppb x 1 hari = 110.72 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (118,86 + 130,48)/2 ppb x 1 hari = 124.67 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (130,48 + 149,12)/2 ppb x 1 hari = 139,98 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (149,12 + 165,38)/2 ppb x 1 hari = 157.25 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (165,38 + 171,52)/2 ppb x 1 hari = 168.45 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (171,52 + 171,52)/2 ppb x 7 hari = 1200.64 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (171,52 + 175,77)/2 ppb x 7 hari = 1215.51 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (175,77 + 171,52)/2 ppb x 7 hari = 1215.51 ppb.hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (171,52 + 184,28)/2 ppb x 7 hari = 1245,30 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (184,28 + 197,05)/2 ppb x 7 hari = 1334.65 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (197,05 + 201,30)/2 ppb x 7 hari = 1394,22 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (201,30 + 205,56)/2 ppb x 7 hari = 1424.01 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ……..$AUC_{(49-56)}$ = 9873,16 ppb.hari

Lamp. 4.34 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_3)-(repl-4)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 93,28)/2 ppb x 1 hari = 46.64 ppb hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (93,28 + 104,92)/2 ppb x 1 hari = 99,10 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (1104.92 + 123.52)/2 ppb x 1 hari = 114.22 ppb hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (123,53 + 135,14)/2 ppb x 1 hari = 129.33 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (135,14 + 153,30)/2 ppb x 1 hari = 144,22 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (153,30+ 170,02)/2 ppb x 1 hari = 161.66 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (170,02 + 180,03)/2 ppb x 1 hari = 175,02 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (180,03 + 180,03)/2 ppb x 7 hari = 1260.21 ppb.hari

$AUC_{(14-21\ hari)}$ = (180,03 + 184,28)/2 ppb x 7 hari = 1275.08 ppb.hari

$AUC_{(21-28\ hari)}$ = (184,28 + 175,77)/2 ppb x 7 hari = 1260.17 ppb hari

$AUC_{(28-35\ hari)}$ = (175,77 + 180,03)/2 ppb x 7 hari = 1245.30 ppb.hari

$AUC_{(35-42\ hari)}$ = (180,03 + 197,05)/2 ppb x 7 hari = 1319.78 ppb.hari

$AUC_{(42-49\ hari)}$ = (197,05 + 201,30)/2 ppb x 7 hari = 1394.22 ppb.hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (201,30 + 201,30)/2 ppb x 7 hari = 1409,01 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ……$AUC_{(49-56)}$ = 10034.05 ppb.hari

Lamp. 4.35 Perhitungan Area bawah kurva lepasan fluor ke plasma dari implan PLA-MFP (P_3)-(repl-5)

$AUC_{(0-1\ hari)}$ = (0,00 + 95,14)/2 ppb x 1 hari = 47.57 ppb hari

$AUC_{(1-2\ hari)}$ = (95,14 + 109,10)/2 ppb x 1 hari = 102,12 ppb.hari

$AUC_{(2-3\ hari)}$ = (109,10 + 125,38)/2 ppb x 1 hari = 117.24 ppb.hari

$AUC_{(3-4\ hari)}$ = (125,38 + 137,00)/2 ppb x 1 hari = 131.19 ppb.hari

$AUC_{(4-5\ hari)}$ = (137,00 + 153,30)/2 ppb x 1 hari = 145,15 ppb.hari

$AUC_{(5-6\ hari)}$ = (153,30 + 171,88)/2 ppb x 1 hari = 162.59 ppb.hari

$AUC_{(6-7\ hari)}$ = (171,88 + 179,95)/2 ppb x 1 hari = 175,91 ppb.hari

$AUC_{(7-14\ hari)}$ = (179,95 + 184,21)/2 ppb x 7 hari = 1274,56 ppb.hari

$AUC_{(24-31\ hari)}$ = (184,21 + 188,46)/2 ppb x 7 hari = 1304,34 ppb hari

$AUC_{(31-38\ hari)}$ = (188,46 + 179,95)/2 ppb x 7 hari = 1289,43 ppb hari

$AUC_{(38-45\ hari)}$ = (179,95 + 188,46)/2 ppb x 7 hari = 1289,43 ppb hari

$AUC_{(\ldots-\ldots\ hari)}$ = (188,46 + 205,48)/2 ppb x 7 hari = 1378,79 ppb hari

$AUC_{(\ldots-\ldots\ hari)}$ = (205,48 + 201,23)/2 ppb x 7 hari = 1423,48 ppb hari

$AUC_{(49-56\ hari)}$ = (201,23 + 201,23)/2 ppb x 7 hari = 1408,61 ppb.hari

$AUC_{(0-56\ hari)}$ = $AUC_{(0-1)}$ + ... $AUC_{(49-56)}$ = 10250,41 ppb hari

LAMPIRAN 5.
ANALISIS STATISTIK

Lamp. 5.1 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP dengan inkubasi 24 jam terhadap viabilitas sel makrofag.

----------ONE WAY----------

Variable EFEK Efek inkubasi 24 jam
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3

Analisis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	,0372	,0186	3,9412	,0807
Within Groups	6	,0283	,0047		
Total	8	,0656			

Lamp. 5.2 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP dengan inkubasi 48 jam terhadap viabilitas sel makrofag.

----------ONE WAY----------

Variable EFEK Efek inkubasi 48 jam
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3

Analysis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	,0325	,0162	1,7168	,2573
Within	6	,0567	,0095		
Total	8	,0892			

Lamp.5.3 Uji rata-rata viabilitas sel makrofag pada inkubasi 24 jam dan 48 jam

264,9 mg

-------Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test-----

EFEK Efek inkubasi
By JAM Perlakuan P_3

Mean Rank	Cases	
5,00	3	JAM = 1 24 jam
2,00	3	JAM = 2 48 jam
	6	Total

		Exact	Corrected for ties	
U	W	2-Tailed P	Z	2-Tailed P
,0	15,0	,1000	-1,9640	,0495

52,98 mg

-------Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test-----

EFEK Efek inkubasi
By JAM Perlakuan P_2

Mean Rank	Cases	
5,00	3	JAM = 1 24 jam
2,00	3	JAM = 2 48 jam
	6	Total

		Exact	Corrected for ties	
U	W	2-Tailed P	Z	2-Tailed P
,0	15,0	,1000	-1,9640	,0495

26,49 mg

-------Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test-----

EFEK Efek inkubasi
By JAM Perlakuan P_1

Mean Rank	Cases	
5,00	3	JAM = 1 24 jam
2,00	3	JAM = 2 48 jam
	6	Total

		Exact	Corrected for ties	
U	W	2-Tailed P	Z	2-Tailed P
,5	14,5	,1000	-1,7712	,0765

Lamp. 5.4 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP dengan inkubasi 24 jam terhadap fagositosis sel makrofag.

----------ONE WAY----------

Variable EFEK Efek inkubasi 24 jam
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3

Analysis of variance

Source	D F	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob
Between Groups	3	834,1875	278,0625	6,9407	,0058
Within Groups	12	480,7500	40,0625		
Total	15	1314,9375			

-------ONEWAY--------

Variable EFEK Efek inkubasi 24 jam
By Variable KELP Kelompok perlakuan

Multiple range test : LSD testwith significance level ,05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 4,4756 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 3,08

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

		G G G G r r r r p p p p 2 1 3 4
Mean	KELP	
60,0000	Grp 2	
60,7500	Grp 1	
65,0000	Grp 3	
78,0000	Grp 4	* * *

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.5 Uji rata-rata viabilitas sel makrofag pada inkubasi 24 jam dan 48 jam

264,9 mg

----Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test-----

EFEK Efek inkubasi
By JAM Perlakuan P_3

Mean Rank	Cases	
3,50	4	JAM = 1 24 jam
5,50	4	JAM = 2 48 jam
	8	Total

		Exact	Corrected for ties	
U	W	2-Tailed P	Z	2-Tailed P
4,0	14,0	,3429	-1,1616	,2454

52,98 mg

----Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test----

EFEK Efek inkubasi
By JAM Perlakuan P_2

Mean Rank	Cases	
3,25	4	JAM = 1 24 jam
5,75	4	JAM = 2 48 jam
	8	Total

		Exact	Corrected for ties	
U	W	2-Tailed P	Z	2-Tailed P
3,0	13,0	,2000	-1,4520	,1465

26,49 mg

----Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test----

EFEK Efek inkubasi
By JAM Perlakuan P_1

Mean Rank	Cases	
4,50	4	JAM = 1 24 jam
4,50	4	JAM = 2 48 jam
	8	Total

		Exact	Corrected for ties	
U	W	2-Tailed P	Z	2-Tailed P
8,0	18,0	1,0000	,0000	1,0000

PLA

-------Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test-----

EFEK Efek inkubasi
By JAM Perlakuan K

Mean Rank	Cases	
5,88	4	JAM = 1 24 jam
3,13	4	JAM = 2 48 jam
	8	Total

		Exact	Corrected for ties	
U	W	2-Tailed P	Z	2-Tailed P
2,5	23,5	,1143	-1,5972	,1102

Lamp.5.6 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 0 hari terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 0 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D.F	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	3	16.6421	5,5474	,5733	,6407
Within Groups	16	154,8083	9,6755		
Total	19	171,4504			

-------ONEWAY--------

Variable LAMA Lama implan 0 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,

Multiple range tests: HSD test with significance level ,05
The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 2,1995 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

No two groups are significantly different at the 0,050 level

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Lamp. 5.7 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 1 hari terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 1 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3, K

Analysis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob
Between Groups	3	16726,0559	8908,6853	1431,6316	,0000
Within Groups	16	99,5640	6,2228		
Total	19	26825,6199			

-------ONEWAY------

Variable LAMA Lama implan 1 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3, K

Multiple range tests: HSD test with significance level ,05
The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 1,7639 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	G G G G r r r r p p p p 4 1 2 3
60,8480	Grp 4	
67,4920	Grp 1	*
102,7840	Grp 2	* *
153,0160	Grp 3	* * * *

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.8 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 2 hari terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 2 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	3	32809,2732	10936,4244	2867,5173	,0000
Within Groups	16	61,0224	3,8139		
Total	19	32870,2956			

------ONEWAY--------

Variable LAMA Lama implan 2 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests: HSD test with significance level ,05
The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 1,3809 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	Grp 4	Grp 1	Grp 2	Grp 3
61,6840	Grp 4				
72,4920	Grp 1	*			
106,9760	Grp 2	*	*		
165.5720	Grp 3	*	*	*	

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.9 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 3 hari terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 3 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	3	45223,7304	8908,6853	2414,8417	,0000
Within Groups	16	99,8795	6,2425		
Total	19	45323,6099			

-------ONEWAY--------

Variable LAMA Lama implan 3 hari

By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests: HSD test with significance level ,05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 1,7667 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	Grp 4	Grp 1	Grp 2	Grp 3
59,1760	Grp 4				
76,6600	Grp 1	*			
112,0840	Grp 2	*	*		
183,2480	Grp 3	*	*	*	

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp.5.10 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 4 hari terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 4 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D F	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob
Between Groups	3	54067,9971	18022,6657	2885,2838	,0000
Within Groups	16	99,9426	6,2464		
Total	19	54167,9397			

----------ONEWAY----------

Variable LAMA Lama implan 4 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests: HSD tests with significance level .05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 1,7673 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	Grp 4	Grp 1	Grp 2	Grp 3
59,1760	Grp 4				
80,8240	Grp 1	*			
118,1360	Grp 2	*	*		
195,8000	Grp 3	*	*	*	

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.11 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 5 hari terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 5 han
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob
Between Groups	3	68642,0621	22880,6874	3747,3631	,0000
Within Groups	16	97,6930	6,1058		
Total	19	68739,7551			

-------ONEWAY--------

Variable LAMA Lama implan 5 hari

By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests : HSD test with significance level ,05
The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 1,7473 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	Grp 4	Grp 1	Grp 2	Grp 3
59,1760	Grp 4				
85,8280	Grp 1	*			
213,9480	Grp 2	*	*		
183,2480	Grp 3	*	*	*	

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.12 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 6 hari terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

. . .. ONE WAY

Variable LAMA Lama implan 6 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean of Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	3	80892,7641	26964,2547	6497,1603	,0000
Within Groups	16	66,4026	4,1502		
Total	19	80959,1666			

--------ONEWAY--------

Variable LAMA Lama implan 6 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests : HSD test with significance level ,05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 1,4405 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	G G G G r r r r p p p p 4 1 2 3
61,6840	Grp 4	
91,5640	Grp 1	*
130,2240	Grp 2	* *
230,2200	Grp 3	* * * *

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp.5.13 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 7 hari terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 7 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D F	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	3	89900,8838	29966,9613	4401,5482	,0000
Within Groups	16	108,9324	6,8083		
Total	19	90009,8162			

--------ONEWAY--------

Variable LAMA Lama implan 7 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests : HSD test with significance level ,05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 1,8450 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	G G G G r r r r P P P P 4 1 2 3
57,9000	Grp 4	
95,8080	Grp 1	*
139,9980	Grp 2	* *
237,4420	Grp 3	* * * *

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.14 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 2 minggu terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 2 minggu
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D F	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob
Between Groups	3	93297,3297	31099,1099	2064,4005	,0000
Within Groups	16	241,0316	15,0645		
Total	19	93538,3613			

-------ONEWAY--------

Variable LAMA Lama implan 2 minggu
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests : HSD test with significance level ,05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 2,7445 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	G r p 4	G r p 2	G r p 1	G r p 3
59,2960	Grp 4				
95,5760	Grp 2	*			
136,4080	Grp 1	*	*		
241,6980	Grp 3	*	*	*	

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.15 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 3 minggu terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 3 minggu
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob
Between Groups	3	91492,6563	30497,5521	3110,1433	,0000
Within Groups	16	156,8934	9,8058		
Total	19	91649,5497			

-------ONEWAY-------

Variable LAMA Lama implan 3 minggu
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests : HSD test with significance level ,05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 2,2143 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	Grp 4	Grp 2	Grp 1	Grp 3
62,0760	Grp 4				
97,4360	Grp 2	*			
136,9200	Grp 1	*	*		
242,5460	Grp 3	*	*	*	

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.16 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 4 minggu terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 4 minggu
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	3	87829,1816	29276,3939	10052,6969	,0000
Within Groups	16	46,5967	2,9123		
Total	19	87875,7783			

--------ONEWAY--------

Variable LAMA Lama implan 4 minggu
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests : HSD test with significance level ,05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 1,2067 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	Grp 4	Grp 1	Grp 2	Grp 3
58,1320	Grp 4				
95,1100	Grp 1	*			
127,6900	Grp 2	*	*		
235,7400	Grp 3	*	*	*	

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.17 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 5 minggu terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 5 minggu
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	3	95142,5272	31714,1757	3390,1981	,0000
Within Groups	16	149,6747	9,3547		
Total	19	95292,2019			

-------ONEWAY--------

Variable LAMA Lama implan 5 minggu
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests : HSD test with significance level ,05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 2,1627 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE 4,04

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	G G G G r r r r p p p p 4 1 2 3
63,6180	Grp 4	
97,2040	Grp 1	*
138,9700	Grp 2	* *
246,8020	Grp 3	* * * *

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 4.19 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 7 minggu terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 7 minggu
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	3	111139,1111	37046,3704	8358,5599	,0000
Within Groups	16	70,9144	4,4321		
Total	19	111210,0255			

-------ONEWAY-------

Variable LAMA Lama implan 7 minggu
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests : HSD test with significance level ,05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 1,4886 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	Grp 4	Grp 1	Grp 2	Grp 3
65,3420	Grp 4				
100,3220	Grp 1	*			
149,2300	Grp 2	*	*		
262,7700	Grp 3	*	*	*	

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.20 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP selama 8 minggu terhadap kadar fluor plasma pada tikus putih.

----------ONE WAY----------

Variable LAMA Lama implan 8 minggu
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob
Between Groups	3	111556,9528	37185,6509	6441,2934	,0000
Within Groups	16	92,3682	5,7730		
Total	19	111649,3210			

-----ONEWAY-------

Variable LAMA Lama implan 8 minggu
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests : HSD test with significance level ,05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 1,6990 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 4,04

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	G G G G r r r r p p p p 4 1 2 3
65,1100	Grp 4	
101,3020	Grp 1	*
155,3800	Grp 2	* *
262,9720	Grp 3	* * * *

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.21 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP terhadap kadar fluor gigi pada tikus putih umur 2 hari.

----------ONE WAY----------

Variable UMUR Umur 2 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D F	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob
Between Groups	3	11067765,7	36892588,55	6747,4504	,0000
Within Groups	96	524890,0098	5467,6043		
Total	99	111202055,7			

-------ONEWAY--------

Variable UMUR Umur 2 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests : LSD test with significance level ,05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 52,2858 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE 2,81

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	G r p 4	G r p 3	G r p 1	G r p 2
890,0972	Grp 4				
1385,7148	Grp 3	*			
2342,0476	Grp 1	*	*		
3648,8300	Grp 2	*	*	*	

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.21 Tabel kerja Anava pengaruh implan PLA-MFP terhadap kadar fluor gigi pada tikus putih umur 35 hari.

----------ONE WAY----------

Variable UMUR Umur 35 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Analysis of variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	3	9155847912	3051949304	1626,8967	,0000
Within Groups	96	180089570,2	1875933,023		
Total	99	9335937482			

-------ONEWAY--------

Variable UMUR Umur 35 hari
By Variable KELP Kelompok perlakuan P_1, P_2, P_3 ,K

Multiple Range Tests : LSD test with significance level ,05

The difference between two mean is significant if
MEAN (J) - MEAN (I) >= 968,4867 * RANGE * SQRT (1/N(I) + 1/N (J)
with the following value(s) for RANGE : 2,81

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	KELP	G G G G r r r r p p p p 4 3 1 2
11960,1667	Grp 4	
18115,5054	Grp 1	*
27328,0450	Grp 2	* *
37267,0600	Grp 3	* * * *

Homogeneous Subsets (highest and lowest means are not significantly different)

Lamp. 5.22 Tabel kerja Anava pada pengaruh implantasi PLA-MFP dengan muatan 26,49 mg sampai 264,9 mg MFP pada tikus hari ke 0.

Sumber	Jumlah kuadrat	Derajad kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	41,5630	3	13,8543	2,3220	,1139
Dalam kelompok	95,4645	16	5,9665		
Total	137,0275	19			

Lamp. 5.23 Tabel kerja Anava pada pengaruh implantasi PLA-MFP dengan muatan 26,49 mg sampai 264,9 mg MFP pada tikus hari ke 14.

Sumber	Jumlah kuadrat	Derajad kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	89986,8769	3	29995,6256	4540,9612	,0000
Dalam kelompok	105,6891	16	6,6056		
Total	90092,5660	19			

Lamp. 5.24 Hasil Uji Tukey - HSD antar rata-rata kadar fluor plasma hari ke 14

fluor plasma	Kelompok	24,69 mg MFP (P_1)	52,98 mg MFP (P_2)	264,9 mg MFP (P_3)	Kontrol PLA (K)
Rata-rata kadar		Kelompok			
95,57 ppb	26,49 mg MFP (P_1)	-			
139,99 ppb	52,98 mg MFP (P_2)	S	-		
237,44 ppb	264,9 mg MFP (P_3)	S	S	-	
57,90 ppb	Kontrol PLA (K)	S	S	S	-

Keterangan: S = berbeda bermakna

Lamp. 5.25 Tabel kerja Anava pengaruh implantasi PLA-MFP dengan muatan 26,49 mg sampai 264,9 mg MFP pada tikus minggu ke 2.

Sumber	Jumlah kuadrat	Derajad kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	3297,3297	3	31099,1099	2064,4005	,0000
Dalam kelompok	241,0316	16	15,0645		
Total	93538,3613	19			

Lamp. 5.26 Hasil Uji Tukey - HSD rata-rata kadar fluor plasma pada hari ke 14

Rata-rata kadar fluor plasma	Kelompok	Kelompok			
		26,49 mg MFP (P_1)	52,98 mg MFP (P_2)	264,9 mg MFP (P_3)	Kontrol PLA (K)
95.57 ppb	26,49 mg MFP (P_1)	-			
136.40 ppb	52,98 mg MFP (P_2)	S	-		
241.69 ppb	264,9 mg MFP (P_3)	S	S	-	
59.29 ppb	Kontrol PLA (K)	S	S	S	-

S = berbeda bermakna

Lamp. 5.27 Tabel kerja Anava pada pengaruh implantasi PLA-MFP dengan muatan 26,49 mg sampai 264,9 mg MFP pada tikus hari ke 21.

Sumber	Jumlah kuadrat	Derajad kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	91492,6563	3	30497,5521	3110,1433	,0000
Dalam kelompok	156,8934	16	9,8058		
Total	91649,5497	19			

Lamp. 5. 28 Hasil uji Tukey - HSD rata-rata kadar fluor plasma pada hari ke 21

Rata-rata kadar fluor plasma	Kelompok	Kelompok			
		26,49mg MFP (P_1)	52,98 mg MFP (P_2)	264,9 mg MFP (P_3)	Kontrol PLA (K)
97,57 ppb	26,49 mg MFP (P_1)	-			
136,92 ppb	52,98 mg MFP (P_2)	S	-		
242,54 ppb	264,9 mg MFP (P_3)	S	S	-	
62,07 ppb	Kontrol PLA (K)	S	S	S	-

S = berbeda bermakna

Lamp. 5.29 Tabel kerja Anava pada pengaruh implantasi PLA-MFP dengan muatan 26.49 mg sampai 264,9 mg MFP pada tikus hari ke 28.

Sumber	Jumlah kuadrat	Derajad kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	87829,1816	3	29276,3939	10052,6969	,0000
Dalam kelompok	46,5967	16	2,9123		
Total	87875,7783	19			

Lamp. 5.30 Hasil uji Tukey - HSD kadar fluor plasma pada hari ke 28

Rata-rata kadar fluor plasma	Kelompok	Kelompok			
		26,49 mg MFP (P_1)	52,98 mg MFP (P_2)	264,9 mg MFP (P_3)	Kontrol PLA (K)
95,11 ppb	26,49 mg MFP (P_1)	-			
127,69 ppb	52,98 mg MFP (P_2)	S	-		
235,74 ppb	264,9 mg MFP (P_3)	S	S	-	
58,13 ppb	Kontrol PLA (K)	S	S	S	-

S = berbeda bermakna

Lamp. 5.31 Tabel kerja Anava pada pengaruh implantasi PLA-MFP dengan muatan 26,49 mg sampai 264,9 mg MFP pada tikus hari ke 35.

Sumber	Jumlah kuadrat	Derajad kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	95412,5272	3	31714,1757	3390,1981	,0000
Dalam kelompok	149,6747	16	9,3547		
Total	95292,2019	19			

Lamp. 5.32 Hasil uji Tukey - HSD rata-rata kadar fluor plasma pada hari ke 35

Rata-rata kadar fluor plasma	Kelompok	Kelompok			
		26,49 mg MFP (P_1)	52,98mg MFP (P_2)	264,9 mg MFP (P_3)	Kontrol PLA (K)
97,20 ppb	26,49 mg MFP (P_1)	-			
138,97 ppb	52,98 mg MFP (P_2)	S	-		
246,80 ppb	264,9 mg MFP (P_3)	S	S	-	
63,61 ppb	Kontrol PLA (K)	S	S	S	-

S = berbeda bermakna

Lamp. 5.33 Tabel kerja Anava pengaruh implantasi PLA-MFP dengan muatan 26,49 mg sampai 264,9 mg MFP pada tikus hari ke 42.

Sumber	Jumlah kuadrat	Derajad kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	108133,2532	3	36044,4177	6655,9750	,0000
Dalam kelompok	86,6456	16	5,4153		
Total	108219,8987	19			

Lamp. 5.34 Hasil uji Tukey - HSD rata-rata kadar fluor plasma pada hari ke 42

Rata-rata kadar fluor plasma	Kelompok	Kelompok			
		52,98 mg MFP (P_1)	264,49 mg MFP (P_2)	264,9 mg MFP (P_3)	Kontrol PLA (K)
96,97 ppb	26,49 mg MFP (P_1)	-			
144,61 ppb	5298 mg MFP (P_2)	S	-		
259,56 ppb	264,9 mg MFP (P_3)	S	S	-	
66,03 ppb	Kontrol PLA (K)	S	S	S	-

S = berbeda bermakna

Lamp. 5.35 Tabel kerja Anava pada pengaruh implantasi PLA-MFP dengan muatan 26,49 mg sampai 264,9 mg MFP pada tikus hari ke 49.

Sumber	Jumlah kuadrat	Derajad kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	111139,1111	3	37046,3704	8358,5599	,0000
Dalam kelompok	70,9144	16	4,4321		
Total	111210,0255	19			

Lamp.5.36 Hasil uji Tukey - HSD rata-rata kadar fluor plasma pada hari ke 49

Rata-rata kadar fluor plasma	Kelompok	Kelompok			
		26,49 mg MFP (P_1)	52,98 mg MFP (P_2)	264,9 mg MFP (P_3)	Kontrol PI (K)
100,32 ppb	26,49 mg MFP (P_1)	-			
149,23 ppb	52,98 mg MFP (P_2)	S	-		
2262,77 ppb	264,9 mg MFP (P_3)	S	S	-	
65,34 ppb	Kontrol PLA (K)	S	S	S	-

S = berbeda bermakna

Lamp. 5.37 Tabel kerja Anava pada pengaruh implantasi PLA-MFP dengan muatan 26,49 mg sampai 264,9 mg MFP pada tikus hari ke 56.

Sumber	Jumlah kuadrat	Derajad kebebasan	Rata-rata kuadrat	F	Kemaknaan
Antar kelompok	111556,9528	3	37185,6509	6441,2934	,0000
Dalam kelompok	92,3682	16	5,7730		
Total	111649,3210	19			

Lamp. 5.38 Hasil uji Tukey - HSD rata-rata kadar fluor plasma pada hari ke 56

Rata-rata kadar fluor plasma	Kelompok	Kelompok			
		26,49 mg MFP (P_1)	52,98 mg MFP (P_2)	264,9 mg MFP (P_3)	Kontrol PL (K)
101,30 ppb	26,49 mg MFP (P_1)	-			
155,38 ppb	52,98 mg MFP (P_2)	S			
262,97 ppb	264,9 mg MFP (P_3)	S	S	-	
65,11 ppb	Kontrol PLA (K)	S	S	S	-

S = berbeda bermakna

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

DEPARTEMEN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS GADJAH MADA
UNIT PENGEMBANGAN HEWAN PERCOBAAN
Alamat : Jl. Agro Karangmalang, Kampus UGM, Yogyakarta 55281 Telp. 901361

SURAT KETERANGAN
No : 53 / IV/ UPHP/99

Kepala Unit Pengembangan Hewan Percobaan Universitas Gadjah Mada menerangkan bahwa:

Nama : Widjijono, drg., SU.
NIM : 099211234 D
Program : Ilmu Kedokteran, Pascasarjana UNAIR

telah melakukan penelitian uji biokompatibilitas dan availabilitas dengan menggunakan hewan coba Rattus Norvegicus galur Wistar dari UPHP - UGM dan memenuhi persyaratan kelayakan perlakuan terhadap hewan coba serta dinyatakan telah:

Laik Etik Penelitian

dalam penelitian yang berjudul: " Biokompatibilitas, Availabilitas dan Kandungan Fluor pada penggunaan Implan Polilaktat - Sodium monofluorofosfat ".
Demikian surat keterangan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 10 April 1999

Kepala
ub. Sekretaris

drh. Sudjiman Djojosengodjo,SU.
NIP. 130367528

Yogyakarta, 16 Desember 2000

S U R A T K E T E R A N G A N

Laboratorium Kimia dan Fisika Pusat Universitas Gadjah Mada (LAKFIP - UGM) Yogyakarta menerangkan bahwa pada hari Jum'at tanggal 15 Desember 2000:

N a m a : Widjijono, drg , SU
Alamat : Fakultas Kedokteran Gigi UGM

telah melakukan dan menyelesaikan pengukuran ulang larutan standard fluor menggunakan alat Potensiometer Elektrode Spesifik Ion F (Activon Electrode IAB 100 Fluoride 71, Fisher Electrode Calomel Reference dan dirangkai dengan TPS Digital), untuk keperluan ini telah kami tunjuk Teknisi pendamping
N a m a : Anom Irawan
Alamat : LAKFIP - UGM

Hasil pengukuran :

Kadar F (ppb)	Beda Potensial (mev)
800 ppb	86
600 ppb	114
400 ppb	135
200 ppb	172
100 ppb	195
50 ppb	208
20 ppb	216
10 ppb	221
0 ppb	226

Persamaan regresi: Y = 216,8548 - 0,1737 X r = -0,9888

Demikian keterangan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Kepala
LAKFIP - UGM

(Dr. Narsito)

25 FEBR. '91 16:26 BK-LADENBURG-GERMANY
ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

BK Ladenburg

Optimization —
rationalization —
development
of products
and processes

**Product systems
for the toothpaste industry**

PHOSKADENT® Na 211

Nomenclature	Sodium monofluorophosphate	
Chemical Formula	Na_2PO_3F	Molecular weight: 144
Analytical Data	Na_2PO_3F content:	min. 93%
	P_2O_5:	approx. 49%
	pH (1% solution):	7.5±0.3
	Pb:	>5 ppm
	Free fluoride:	>1.0%
Appearance	White powder, tasteless and odourless	
Solubility	about 30 g in 100 ml water at +25 °C	
Toxicity	LD_{50} oral (rat):	570 mg/kg (Shourie et al., J.dent. Res. 29: 529—533 (1950))
	LD_{50} oral (mouse):	710 mg/kg (Lim et al., Caries Res. 12: 177—179 (1978))
Handling	It is advisable to wear a face mask when handling the product.	
Packaging	Multilayer paper bags, polycoated	
Storage	Store dry, otherwise there is a tendency for the product to form lumps.	
Application	Fluoridating agent for dentifrices	

rder No. & Emp

OLYSCIENCES, INC. MATERIAL CAT. NO. : 16585
00 VALLEY ROAD SAFETY
ARRINGTON, PA. 18976 DATA
215) 343-6484 SHEET FEB. 05, 1990

ECTION I IDENTIFICATION
hemical Name: POLY-DL-LACTIC ACID

ECTION II HAZARDOUS INGREDIENTS DATA

Hazardous Components:	OSHA-TWA ppm	OSHA-TWA mg/m3	OSHA-STEL ppm	OSHA-STEL mg/m3
NE	NE	NE	NE	N

ECTION III PHYSICAL DATA

oiling Point : decomposes — % Volatile by Volume : N/D
apor Pressure : N/D — Evaporation Rate : N/D
C degrees — (Butyl Acetate = 1)
apor Density : N/D — Specific Gravity : N/D
olubility in Water: soluble — Melting Point : indefinit
ppearance and Odor : white solid

ECTION IV EXPLOSION AND FIRE HAZARD DATA

ash Point: N/A — Flammable Limits:
est Mode: N/A — LEL: N/D UEL: N/D

xtinguishing Media: water, carbon dioxide, dry chemical powder, foam
pecial Fire Fighting Procedures: Firefighters must wear self-contained
reathing apparatus and fully protective equipment. Keep fire-exposed
ontainers cooled with water stream.
nusual Fire and Explosion Hazards: NE

OLYSCIENCES, INC. HAZARD CODE: AAZbs

* *

POLYSCIENCES, INC. provides the information contained herein in good faith but makes no representation as to its comprehensiveness or accuracy. Individuals receiving this information must exercise their independent judgement in determining its appropriatness for a particular purpose. POLYSCIENCES, INC. makes no representations or warranties, either expressed or implied of merchantability, fitness for particular purposes with respect to the information set forth herein or to which the information refers. Accordingly POLYSCIENCES, INC. will not be responsible for damages resulting from the use of or reliance upon this information.

* *

N/A = Not Applicable; NE = Not Established; N/D = No Data

SHA = Occupational Safety and Health Administration
CGIH = American Conference of Governmental Industrial Hygienists
FPA = National Fire Protection Association

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

MATERIAL SAFETY DATA SHEET CATALOG NO. ;-365 , Page 2

SECTION V HEALTH HAZARD

Route(s) of Entry: Inhalation: yes Skin:yes Ingestion: yes
Health Hazards (acute and chronic):None known
Medical Conditions Generally Aggravated by Exposure: NE

Signs and Symptoms of Exposure: None expected. Could be nuisance dust if dust is generated.

Emergency and First Aid Procedures:
Skin Contact: Wash affected area with copious amounts of water.
Eye Contact : Flush eyes with water for at least 15 minutes.
Inhalation : Remove to fresh air. Give oxygen or artificial respiration, as needed.
Ingestion : Drink 1 or 2 glasses of water. Call physician.
Seek medical treatment if discomfort persists.

SECTION VI REACTIVITY DATA
Stability: stable
Conditions to Avoid: moisture and heat
Incompatability: oxidizing agents
Hazardous Decomposition Products: carbon oxides
Hazardous Polymerization: will not occur
Conditions to Avoid: NE

SECTION VII SPILL OR LEAK PROCEDURES
Steps to be Taken in Case Material is Released or Spilled: Wear self-contained breathing apparatus, rubber boots and gloves. Sweep up. Do not raise dust. Wash and ventilate spill site after pickup is complete
Waste Disposal Method: Biodegradable polymer. Dispose of in compliance with all local, state, and Federal regulations, or contact an approved and licensed disposal agency.

SECTION VIII SPECIAL PROTECTION INFORMATION
Respiratory Protection:OSHA/MHSA approved dust respirator if needed
Ventilation: mechanical as necessary to control dust
Protective Gloves:rubber Eye Protection:safety goggles
Other Protective Equipment: safety shower and eye bath

SECTION IX SPECIAL PRECAUTIONS
Precautions to be Taken in Handling and Storage: Store material at 4 C. Keep storage container tightly closed. Avoid prolonged or frequent exposure. Wash thoroughly after handling.