

## DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan .....	
Sampul Dalam .....	i
Prasyarat Gelar .....	ii
Pernyataan Orisinalitas .....	iii
Persetujuan Usulan Penelitian Tesis.....	iv
Persetujuan Tesis .....	v
Penetapan Panitia Penguji .....	vi
Kata Pengantar .....	vii
Persetujuan Publikasi Tugas Akhir .....	ix
Abstrak .....	x
Abstract .....	x
Daftar Isi .....	xii
Daftar Tabel .....	xvii
Daftar Gambar .....	xviii
Daftar Lampiran .....	xx
Daftar Singkatan .....	xxi

<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1 Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
1.4.1 Teoritis .....	6
1.4.2 Praktis .....	6
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	7
2.1 Struktur dan Komposisi Tulang .....	7
2.1.1. Struktur Anatomi Tulang .....	7
2.1.2. Struktur Molekular Tulang .....	8
2.1.3. Komponen Sel-sel Tulang .....	9
2.1.1.1 <i>Osteoprogenitor Cell</i> .....	10
2.1.1.2 Osteoblas .....	10
2.1.1.3 Osteosit .....	12
2.1.1.4 Osteoklas .....	12
2.2 Defek Tulang .....	13
2.3 <i>Critical Size Defect</i> .....	14
2.4 Pendekatan Klinis untuk Meningkatkan Regenerasi Tulang .....	14
2.5 <i>Bone Graft</i> .....	15
2.5.1. Pengertian <i>Bone Graft</i> .....	15
2.5.2. Macam-macam <i>Bone Graft</i> .....	16

2.5.2.1. <i>Autogenous Bone Graft</i> .....	16
2.5.2.2. <i>Allogenic Bone Graft</i> .....	17
2.5.2.3. <i>Xenogenic Bone Graft</i> .....	17
2.5.2.3.1. <i>Demineralized freeze dried bovine bone xenograft</i> .....	18
2.5.2.3.2. <i>Freeze dried bovine bone xenograft</i> .....	19
2.5.2.3.3. <i>Bovine Hydroxyapatite</i> .....	21
2.5.2.4. <i>Alloplast Bone Graft</i> .....	21
2.5.3. <i>Sifat Bone Graft</i> .....	22
2.6 <i>Protein pasca Bone Grafting</i> .....	24
2.7 <i>Respon Keradangan Pasca Aplikasi Bone Grafting</i> .....	26
2.8 <i>Respon Imun Pasca Aplikasi Bone Grafting</i> .....	28
2.9 <i>Peran Angiogenesis dalam Bone Grafting</i> .....	29
2.10 <i>Osifikasi Intramembran</i> .....	31
2.11. <i>Bone Marker Formasi Tulang</i> .....	32
2.12 <i>Pemeriksaan Alkaline Phosphatase dan Osteocalcin</i> .....	35
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	37
3.1 <i>Kerangka Konsep Penelitian</i> .....	37
3.2 <i>Penjelasan Kerangka Konsep</i> .....	38
3.3 <i>Hipotesis Penelitian</i> .....	40
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b>	41
4.1 <i>Rancangan Penelitian</i> .....	41
4.2 <i>Unit Eksperimen</i> .....	42
4.2.1 <i>Kriteria Inklusi</i> .....	42
4.2.2 <i>Kriteria Eksklusi</i> .....	42

4.3 Randomisasi .....	42
4.4 Variabel Penelitian .....	43
4.4.1 Variabel Bebas ( <i>Independent Variable</i> ) .....	43
4.4.2 Variabel Tergantung ( <i>Dependent Variable</i> ) .....	43
4.4.3 Variabel Kendali .....	43
4.4.4 Definisi Operasional .....	44
4.5 Materi dan Bahan Penelitian .....	46
4.5.1 Materi Penelitian .....	46
4.5.2 Bahan dan Alat Penelitian .....	46
4.6 Jadwal dan Lokasi Penelitian .....	47
4.6.1 Jadwal Penelitian .....	47
4.6.2 Tempat Penelitian .....	47
4.7 Kerangka Operasional .....	47
4.7.1 Uji Laik Etik Penelitian .....	47
4.7.2 Penanaman DFDBX-BHA dan FDBX pada Hewan Coba .....	47
4.7.2.1 Pembuatan <i>Critical Size Defect</i> pada Mandibula Kelinci .....	48
4.7.2.2 Implantasi Kombinasi DFDBX-BHA dan FDBX pada Defek Mandibula Kelinci .....	49
4.7.2.3 Pengorbanan Hewan Coba dan Pengambilan Spesimen Jaringan Penelitian .....	50
4.7.3 Prosedur Dekalsifikasi Spesimen Penelitian .....	51
4.7.4 Pemrosesan Spesimen Penelitian .....	51
4.7.5 Pewarnaan Immunohistokimia .....	52
4.7.6 Pengamatan Ekspresi <i>Osteocalcin, Alkaline Phosphatase</i> .....	53

4.8 Analisa Data .....	54
4.9 Skema Prosedur Penelitian .....	55
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA.....</b>	<b>56</b>
5.1. Hasil Pemeriksaan Histologi Osteoblas .....	56
5.2. Hasil Pemeriksaan Immunohistokimia Ekspresi <i>Osteocalcin</i> .....	58
5.3. Hasil Pemeriksaan Immunohistokimia Ekspresi <i>Alkaline Phosphatase</i> .....	61
5.4 Analisis Hasil Pemeriksaan Jumlah Sel Osteoblas, Ekspresi <i>Osteocalcin</i> dan <i>Alkaline Phosphatase</i> .....	63
5.4.1 Analisis Hasil Pemeriksaan Osteoblas .....	63
5.4.2 Analisis Hasil Pemeriksaan Ekspresi <i>osteocalcin</i> .....	68
5.4.3 Analisis Hasil Pemeriksaan Ekspresi <i>alkaline phosphatase</i> .....	73
<b>BAB 6 PEMBAHASAN.....</b>	<b>79</b>
6.1 Ekspresi <i>Osteocalcin</i> .....	81
6.2 Ekspresi <i>alkaline phosphatase</i> .....	83
6.3 Jumlah Sel osteoblas .....	86
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>95</b>
7.1 Kesimpulan .....	95
7.2 Saran .....	95
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>96</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>107</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Statistika Deskriptif Osteoblas .....	66
Tabel 5.2 Hasil uji post Hoc jumlah osteoblas .....	67
Tabel 5.3 Statistika Deskriptif Ekspresi <i>osteocalcin</i> .....	71
Tabel 5.4 Hasil uji post Hoc Ekspresi <i>osteocalcin</i> .....	72
Tabel 5.5 Statistika Deskriptif Ekspresi <i>Alkaline phosphatase</i> .....	76
Tabel 5.6 Hasil uji post Hoc Ekspresi <i>Alkaline phosphatase</i> .....	77

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 <i>Bone remodelling</i> .....	13
Gambar 2.2 Angiogenesis dan diferensiasi osteoblas .....	30
Gambar 2.3 Osifikasi Intramembran .....	31
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	37
Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian .....	41
Gambar 4.2 Defek Mandibula Kelinci .....	48
Gambar 4.3 Pembuatan <i>Critical Size Defect</i> Mandibula Kelinci .....	49
Gambar 4.4 Aplikasi <i>bone graft</i> .....	50
Gambar 4.5 Skema Prosedur Penelitian .....	55
Gambar 5.1 Gambar Mikroskopis Osteoblas Pengamatan Minggu Ke-2.....	57
Gambar 5.2 Gambar Mikroskopis Osteoblas Pengamatan Minggu Ke-4.....	58
Gambar 5.3 Gambar Mikroskopis Osteoblas Pengamatan Minggu Ke-8.....	58
Gambar 5.4 Gambar Mikroskopis ekspresi <i>osteocalcin</i> Pengamatan Minggu Ke-2.....	59
Gambar 5.5 Gambar Mikroskopis ekspresi <i>osteocalcin</i> Pengamatan Minggu Ke-4.....	60
Gambar 5.6 Gambar Mikroskopis ekspresi <i>osteocalcin</i> Pengamatan Minggu Ke-8.....	60
Gambar 5.7 Gambar Mikroskopis ekspresi <i>alkaline phosphatase</i> Pengamatan Minggu Ke-2.....	62

Gambar 5.8 Gambar Mikroskopis ekspresi <i>alkaline phosphatase</i>	
Pengamatan Minggu Ke-4.....	62
Gambar 5.9 Gambar Mikroskopis ekspresi <i>alkaline phosphatase</i>	
Pengamatan Minggu Ke-8.....	63
Gambar 5.10 Deskripsi variabel Jumlah sel osteoblas .....	65
Gambar 5.11 Deskripsi variabel <i>osteocalcin</i> .....	70
Gambar 5.12 Deskripsi variabel <i>alkaline phosphatase</i> .....	75



**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Lembar Kelaikan Etik Penelitian .....	107
Lampiran 2. Analisis Statistik Hasil Penelitian .....	108
Lampiran 3. Foto dan Dokumentasi Penelitian .....	120

**DAFTAR SINGKATAN**

BHA	: <i>Bovine Hydroxyapatite</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenetic Protein</i>
BMPR	: <i>Bone Morphogenetic Proteins Receptor</i>
CFU-F	: <i>Fibroblast Colony Forming Unit</i>
CFU-GM	: <i>Granulocyt-Macrophage Colony-Forming Unit</i>
DFDBX	: <i>Demineralized Freeze Dried Bovine Bone Xenograft</i>
DFDBX+BHA-2	: <i>Kelompok DFDBX kombinasi BHA minggu ke-2</i>
DFDBX+BHA-4	: <i>Kelompok DFDBX kombinasi BHA minggu ke-4</i>
ECM	: <i>Matriks Ekstraseluler</i>
FDBX	: <i>Freeze Dried Bovine Bone Xenograft</i>
FDBX	: <i>Freeze Dried Bovine Bone Xenograft</i>
FDBX-2	: <i>Kelompok FDBX minggu ke-2</i>
FDBX-4	: <i>Kelompok FDBX minggu ke-4</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factors</i>
GLA-protein	: <i>Gamma Carboxyglutamic protein</i>
HA	: <i>Hidroksiapatit</i>
HE	: <i>Hematoxylin Eosin</i>
IGF	: <i>Insulin Like Growth Factors</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
ITD	: <i>Institute of Tropical Disease</i>
K-2	: <i>Kelompok kontrol minggu ke-2</i>
K-4	: <i>Kelompok kontrol minggu ke-4</i>
MSC	: <i>Mesenchymal Stem Cell</i>
M-SCF	: <i>Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
OB	: <i>Osteoblas</i>
OC	: <i>Osteoklas</i>
OCIF	: <i>Osteoclast Inhibiting Factor</i>

OCP	: <i>Osteoclast Precursor</i>
ODF	: <i>Osteoclast Differentiation Factor</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
OPGL	: <i>Osteoprotegerin Ligand</i>
OPs	: <i>Osteogenic Proteins</i>
OS	: <i>Osteosit</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factors</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear Neutrophilic Leukocyte</i>
PTH	: <i>Hormon Paratiroid</i>
RANK	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor <math>\kappa\beta</math></i>
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor <math>\kappa\beta</math> Ligand</i>
TGF- $\alpha$	: <i>Transforming Growth Factor <math>\alpha</math></i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math></i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRANCE	: <i>TNF Related Activation-Induced Cytokine</i>
TRAP	: <i>Tartrate-Resistant Acid Phosphatase</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>