



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

Kampus A Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo no. 47 Surabaya 60132
Telp. (031) 5030255 Fax. (031) 5020256
Laman://www.fkg.unair.ac.id; e-mail: mail@fkg.unair.ac.id

SALINAN

**KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOMOR: 577/UN3.1.2/2021**

TENTANG

**TUGAS MENJADI TIM PENGUJI PADA UJIAN DISERTASI TERTUTUP
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SEMESTER GASAL TAHUN AJARAN 2021/2022**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS AIRLANGGA

- Menimbang : a. bahwa untuk menjamin kelancaran pelaksanaan pendidikan/pengajaran pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga khususnya dalam melaksanakan kurikulum sistem kredit semester, maka perlu menugaskan tenaga pengajar untuk menguji sesuai dengan kondisi pandemi pada bidangnya masing-masing;
- b. bahwa pembelajaran semester gasal secara sesuai bidangnya dilakukan sehubungan dengan adanya Surat Edaran nomor : 529/UN3/PK/2021 tanggal 28 September 2021 tentang Pelaksanaan Proses Belajar Mengajar *Blended* Dan *Hybrid* Semester Gasal 2021/2022 Di Lingkungan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Akibat Dampak Pandemi COVID-19;
- c. bahwa tenaga pengajar yang namanya tersebut dalam daftar terlampir memenuhi syarat untuk menjadi penguji pada ujian Disertasi Tertutup sesuai bidangnya;
- d. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a, b dan c, perlu diterbitkan Keputusan Dekan tentang Tugas Menjadi Tim Penguji Pada Ujian Disertasi Tertutup Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Gigi Semester Gasal Tahun Ajaran 2021/2022.
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 20 tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78 Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia nomor 4301);
2. Undang – Undang nomor 14 tahun 2005 tentang Guru dan Dosen (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2005 Nomor 157 Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4586);
3. Peraturan Menteri Pendayagunaan Aparatur Negara dan Reformasi Birokrasi Nomor 17 Tahun 2013 tentang Jabatan Fungsional Dosen dan Angka Kreditnya;
- 4.Peraturan.....

4. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 36 tahun 2017 tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor Berbasis Riset Universitas Airlangga;
5. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 39 Tahun 2017 tentang Perubahan atas Peraturan Rektor Nomor 42 Tahun 2016 tentang Organisasi dan Tata Kerja Universitas Airlangga;
6. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 11/UN3/2020 tentang Pedoman Pendidikan Universitas Airlangga;
7. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 20/UN3/2020 tentang Perubahan Atas Peraturan Rektor Nomor 36/UN3/2017 tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor Berbasis Riset Universitas Airlangga;
8. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 762/UN3/2020 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas dan Direktur Sekolah Pascasarjana, dan Direktur Rumah Sakit Universitas Airlangga Periode 2020 – 2025.

MEMUTUSKAN :

- Menetapkan** : KEPUTUSAN DEKAN TENTANG TUGAS MENJADI TIM PENGUJI PADA UJIAN DISERTASI TERTUTUP PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN GIGI FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS AIRLANGGA SEMESTER GASAL TAHUN AJARAN 2021/2022.
- KESATU** : Menugaskan kepada tenaga pengajar yang namanya tercantum dalam daftar terlampir, untuk menjadi Tim Penguji pada Ujian Disertasi Tertutup sebagaimana tersebut dalam lampiran Keputusan Dekan ini.
- KEDUA** : Dalam melaksanakan tugasnya sebagai penguji tersebut bertanggung jawab kepada Dekan melalui Koordinator Program Studi.
- KETIGA** : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Surabaya
pada tanggal 19 Oktober 2021
DEKAN

ttd.

AGUNG SOSIAWAN
NIP. 197112112008121003

SALINAN disampaikan Yth.

1. Koordinator Program Studi
2. Ketua Departemen
3. Ketua Bagian
4. Yang Bersangkutan

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Bagian Tata Usaha,



SOETJOKO
NIP. 196402081987091001

IRAN KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DR : 577/UN3.1.2/2021 TANGGAL 19 OKTOBER 2021

ANG : TUGAS MENJADI TIM PENGUJI PADA UJIAN DISERTASI TERTUTUP PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN GIGI FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS AIRLANGGA SEMESTER GASAL TAHUN AJARAN 2021/2022

Nama Calon Doktor	Judul Disertasi	Nama Penguji		Tanggal Ujian
		Ketua	Anggota	
Debby Saputera, drg.,Sp.Pro. NIM : 021820173001	Mekanisme Osteogenesis Setelah Pemberian Kombinasi Ellagic Acid Dan <i>Bovine Bone Xenograft</i> Pasca Ekstraksi Gigi (Penelitian Eksperimental Pada <i>Cavia Cobaya</i>)	Prof. Dr. David B. Kamadjaja,drg.,MDS.,Sp.BM.(K)	1. Prof. Dr. Intan Nirwana,drg.,M.Kes. 2. Dr. Michael Josef Kridanto K.,drg.,M.Kes.,Sp.Pro.(K). 3. Prof. Dr. Aulanni'am,drh., DES. 4. Prof.Dr. A. Retno Pudji Rahayu,drg.M. Kes. 5. Prof.Dr. Ida Bagus Narmada,drg. Sp.Ort.(K) 6. Dr. Taufan Bramantoro,drg.,M.Kes.	21 Oktober 2021

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Bagian Tata Usaha,



SOETJOKO
NIP. 196402081987091001

Surabaya, 19 Oktober 2021
Dekan,

ttd

AGUNG SOSIAWAN
NIP. 197112112008121003

**MEKANISME OSTEOGENESIS SETELAH PEMBERIAN
KOMBINASI ELLAGIC ACID DAN *BOVINE BONE*
XENOGRAFT PASCA EKSTRAKSI GIGI
(Penelitian Eksprimental Pada *Cavia cobaya*)**

DISERTASI



Oleh :

**DEBBY SAPUTERA
NIM : 021820173001**

**PROGRAM STUDI DOKTOR
ILMU KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**MEKANISME OSTEOGENESIS SETELAH PEMBERIAN
KOMBINASI ELLAGIC ACID DAN *BOVINE BONE*
XENOGRAFT PASCA EKSTRAKSI GIGI**

(Penelitian Eksperimental Pada *Cavia cobaya*)

DISERTASI

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Program Doktor Ilmu Kedokteran Gigi
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya

Oleh :

DEBBY SAPUTERA

NIM : 021820173001

Menyetujui

Promotor

Prof. Dr. Intan Nirwana, drg., M.Kes

NIP. 195704301977032001

Ko Promotor

Dr. Michael Josef, drg., M.Kes, Sp.Prof (K)

NIP. 196305311989021001

**Ketua Program Studi
Doktor Ilmu Kedokteran Gigi**

Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort (K)

NIP. 195601071981031003

ABSTRAK

MEKANISME OSTEOGENESIS SETELAH PEMBERIAN KOMBINASI ELLAGIC ACID DAN BOVINE BONE XENOGRAFT PASCA EKSTRAKSI GIGI

Latar belakang: *Ellagic acid* adalah polifenol yang ditemukan dalam buah delima, memiliki stimulan osteoblastogenesis, osteoinduktif dan memiliki sifat anti-inflamasi. *Bovine bone xenograft* bersifat osteokonduktif, sifat matriks *bone graft* yang mendukung perlekatan sel-sel pembentuk tulang. Kombinasi *ellagic acid* dan *bovine bone xenograft* merupakan bentuk kombinasi yang dapat memberikan efek sinergis pada proses pertumbuhan *woven bone* seiring dengan pembentukan tulang. **Tujuan:** untuk mengetahui mekanisme osteogenesis setelah pemberian kombinasi *ellagic acid* dan *bovine bone xenograft* pasca ekstraksi gigi. **Bahan dan metode:** Tiga puluh enam cavia cobaya jantan dibagi menjadi enam kelompok. Insisif kiri mandibula diekstraksi. Kelompok K(-) sebagai kontrol negatif, kelompok K(+) sebagai kelompok kontrol positif yang diberi *bovine bone xenograft* dan kelompok P yang diberi kombinasi *ellagic acid* dan *bovine bone xenograft*. Cavia cobaya didekapitasi pada hari ke-7 dan hari ke-14 setelah perawatan dan rahang dipotong untuk pemeriksaan imunohistokimia untuk mengamati pemeriksaan ekspresi TNF- α , IL-10, BMP-2, *Alkaline Phospatase*, *Osteocalcin* dan Hematoxillin Eosin untuk mengamati pembentukan *woven bone*. Data dianalisis dengan uji univariat dilanjutkan dengan uji post hoc ($P < 0,05$). **Hasil:** menunjukkan ekspresi TNF- α menurun, ekspresi IL-10, BMP-2, *Alkaline Phospatase*, *Osteocalcin* dan pembentukan *woven bone* meningkat pada hari ke-7 dan ke-14. Korelasi analisis jalur menunjukkan hubungan kausalitas antara *ellagic acid* dan *bovine bone xenograft* mempengaruhi ekspresi TNF- α , IL-10, BMP-2, *Alkaline Phospatase*, *Osteocalcin* dan pembentukan *woven bone*. **Kesimpulan:** Kombinasi *ellagic acid* dan *bovine bone xenograft* dapat secara efektif mempercepat pembentukan *woven bone* pasca ekstraksi gigi.

Kata kunci : *bovine bone xenograft, ellagic acid, woven bone*

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRACT.....	ix
RINGKASAN DISERTASI.....	xi
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL	xxii
DAFTAR GAMBAR	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxv
DAFTAR SINGKATAN	xxvii
BAB I	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan.....	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II.....	8
2.1 <i>Punica Granatum Linn</i> (PGL).....	8
2.1.1 Ellagic Acid (EA).....	9
2.1.2 Peran EA pada parameter anti inflamasi.....	9
2.1.3 Peran EA dalam pembentukan tulang.....	10
2.1.4 Konsentrasi pada EA.....	11
2.2 <i>Bone Graft</i> Kedokteran Gigi	11
2.2.1 Dasar Pemikiran Untuk <i>Bone Graft</i>	11
2.2.2 Lokasi/ Indikasi Untuk <i>Bone Graft</i>	12
2.2.3 Persyaratan Ideal Untuk <i>Bone Graft</i>	13
2.2.4 Klasifikasi <i>Bone Graft</i> Berdasarkan Sumber Bahan.....	14

2.2.4.1	<i>Bovine Bone Xenografi (BBX)</i>	17
2.3	Trauma.....	18
2.3.1	Trauma Pada Gigi	18
2.3.2	Luka.....	19
2.4	Proses Penyembuhan Luka Ekstraksi Gigi.....	19
2.4.1	Koagulasi dan hemostasis	20
2.4.2	Peradangan	22
2.4.3	Fase Proliferasi.....	23
2.4.4	Modeling dan Remodeling.....	24
2.5	<i>Alveolar Ridge Preservation (ARP)</i>	25
2.5.1	Prosedur preservasi <i>ridge</i>	25
2.5.2	Indikasi dan Kontraindikasi <i>Preservasi Alveolar Ridge</i>	26
2.5.3	Alveolar Ridge Remodeling.....	27
2.5.4	Socket Healing	29
2.5.5	Rasional Ekstraksi Soket Preservasi	30
2.5.6	Fitur mikroskopis dari tulang	30
2.6	Mekanisme Hantaran Sinyal Pada Proses Inflamasi	31
2.6.1	DAMPs dan Proses Inflamasi	31
2.7	<i>Tool Like Receptor (TLR)</i>	33
2.7.1	Tool Like Receptor 2 (TLR2).....	34
2.8	Makrofag	34
2.9	Inflamasi (Radang).....	35
2.9.1	Aktivasi Pattern Recognition Receptors (PRRs).....	37
2.9.2	Peran PRRs: DAMPs endogen oleh TLR	38
2.9.3	Aktivasi Jalur Inflamasi	38
2.9.3.1	NF- κ B signaling pada inflamasi	38
2.9.4	Pelepasan Marker Inflamasi	39
2.9.5	Rekrutmen Sel Inflamasi.....	39
2.10	Pensinyalan molekuler di balik anabolisme tulang yang diinduksi polifenol	
	40	

2.10.1	Jalur respon inflamasi	42
2.10.2	Jalur pensinyalan Akt.....	42
2.10.3	Jalur pensinyalan TGF-b/BMP	43
2.11	Sitokin proinflamasi	44
2.11.1	Tumor Necrotic Factor Alpha (TNF α).....	44
2.11.1.1	Peran TNF α dalam inflamasi	44
2.11.1.2	Peran TNF α dalam Aktivasi Makrofag.....	45
2.11.2	<i>Interleukin 6</i> (IL-6)	45
2.11.2.1	Peran IL-6 dalam inflamasi.....	45
2.11.3	<i>Interleukin 1</i> (IL-1)	45
2.11.3.1	Peran IL-1 dalam inflamasi.....	46
2.12	Sitokin Anti inflamasi	46
2.12.1	<i>Interleukin 10</i> (IL-10)	46
2.12.2	Peran IL-10 dalam anti inflamasi.....	47
2.12.3	<i>Interleukin 10</i> menghambat pembentukan osteoklas	47
2.12.4	<i>Interleukin 10</i> memicu diferensiasi osteoblas	47
2.12.5	Regulasi molekular osteoblas.....	48
2.12.6	Sel Osteoprogenitor.....	48
2.13	Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2).....	49
2.13.1	Jalur smad dari BMP-2 dalam osteogenesis	50
2.13.2	Jalur Smad dari BMP 2 terhadap TNF- α	51
2.14	<i>Runt-related transcription factor 2</i> (Runx-2).....	52
2.15	<i>Extracellular Matrix</i> (ECM)	53
2.16	<i>Bone Remodeling</i>	53
2.16.1	Osteoprotogerin (OPG).....	54
2.16.2	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL).....	55
2.16.3	Receptor activator of NF- κ B (RANK).....	55
2.17	Marker untuk <i>bone formation</i>	56
2.17.1	Alkalin Phospatase (ALP).....	56
2.17.1.1	Struktur <i>Alkaline phosphatase</i>	57

2.17.1.2	Ekspresi Alkaline phosphatase.....	57
2.17.1.3	Mekanisme pensinyalan dalam mineralisasi sel tulang	58
2.17.2	<i>Osteocalcin</i> (OCN).....	58
2.17.2.1	<i>Osteocalcin dan Runt related transcription factor 2</i>	59
2.17.3	<i>Osteopontin</i> (OPN)	59
2.18	Osteoblas.....	59
2.18.1	Diferensiasi dan Fungsi Osteoblas	60
2.18.2	Regulasi Transkripsi dalam Osteoblastogenesis	62
2.18.3	Jalur Pensinyalan dalam Osteoblastogenesis	62
2.18.4	Regulasi Sitokin Osteoblastogenesis	63
2.19	Osteoklas	63
2.19.1	Jalur Sinyal dalam Diferensiasi Osteoklas.....	64
2.19.2	Sitokin Osteoclastogenesis.....	65
2.19.3	Sitokin Anti Osteoklastogenik	66
2.20	<i>Woven bone</i>	66
2.21	Hewan coba <i>Cavia cobaya</i>	67
2.22	Pemeriksaan Imunohistokimia	68
2.22.1	Pewarnaan Imunohistokimia	69
2.22.2	Metode perhitungan IHC.....	70
2.23	Pemeriksaan Histopatologi Anatomi (HPA)	71
2.23.1	Sistem scoring histopatologi	72
2.24	Pengukuran <i>Woven Bone</i>	72
BAB III	75
3.1	Kerangka Konsep Penelitian	75
3.2	Keterangan Konsep Penelitian	76
3.3	Hipotesis.....	78
BAB IV	80
4.1	Jenis Penelitian	80
4.2	Populasi, Teknik penghitungan sampel dan Besar sampel.....	81
4.2.1	Populasi.....	81

4.2.2	Tehnik penghitungan sampel	81
4.2.3	Besar sampel	82
4.3	Pembagian kelompok penelitian	82
4.4	Variabel Penelitian	83
4.5	Definisi Operasional	83
4.6	Luaran Penelitian	85
4.7	Bahan dan Alat Penelitian	85
4.7.1	Bahan	85
4.7.2	Alat	86
4.8	Lokasi Penelitian	87
4.8.1	Lokasi	87
4.8.2	Waktu	87
4.9	Kerangka Operasional Penelitian	88
4.10	Prosedur penelitian	88
4.10.1	Perijinan Ethical clearance	88
4.10.2	Ellagic Acid	88
4.10.3	Bovine Bone Xenograft (BBX)	88
4.10.4	Poly Etylen Glycol (PEG)	89
4.10.5	Pencampuran ellagic acid dengan <i>bovine bone xenograft</i>	89
4.11	Perlakuan Hewan Coba	89
4.11.1	Tahapan persiapan Hewan Coba	89
4.11.2	Tahapan perlakuan Hewan Coba	90
4.11.3	Ekstraksi gigi Hewan Coba	90
4.11.4	Aplikasi Ellagic Acid dan <i>bovine bone xenograft</i>	90
4.11.5	Tahap Euthanasia Hewan Coba	90
4.12	Pembuatan Preparat Histologis (HPA)	91
4.12.1	Perendaman Jaringan dengan Larutan Phosphate Buffered Formalin ..	91
4.12.2	Perendaman larutan dekalsifikasi	91
4.12.3	Pemrosesan Jaringan	91
4.13	Pembuatan Preparat Imunohistokimia (IHC)	93

4.14	Cara analisis dan pengolahan data.....	94
BAB V.....		95
5.1	Hasil penelitian.....	95
5.1.1	Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia	95
5.1.1.1.2	Pemeriksaan Ekspresi IL-10	96
5.1.1.1.3	Pemeriksaan Ekspresi BMP-2.....	97
5.1.1.1.4	Pemeriksaan Ekspresi <i>Alkaline Phospatase</i>	98
5.1.1.1.5	Pemeriksaan Ekspresi <i>Osteocalcin</i>	99
5.1.2	Hasil Pemeriksaan Histopatologi.....	100
5.1.2.1	Pemeriksaan <i>Woven bone</i>	100
5.2	Analisis Hasil Penelitian	101
5.2.1	Rerata dan Standar deviasi.....	101
5.2.2	Uji Normalitas.....	108
5.2.3	Uji Homogenitas.....	109
5.2.4	Uji One-Way Anova	109
5.2.5	Uji <i>post Hoc</i> LSD	111
5.2.6	Hubungan antar variabel yang diteliti.....	116
5.2.7	Analisis jalur mekanisme pembentukan <i>woven bone</i> setelah pemberian kombinasi <i>ellagic acid</i> dan <i>bovine bone xenograft</i> pada hari ke-7.....	116
5.2.8	Analisis jalur mekanisme pembentukan <i>woven bone</i> setelah pemberian kombinasi <i>ellagic acid</i> dan <i>bovine bone xenograft</i> pada hari ke-14.....	120
BAB VI		124
6.1	Pemberian kombinasi <i>ellagic acid</i> dan <i>bovine bone xenograft</i> pada pembentukan <i>woven bone</i> pasca ekstraksi gigi terhadap ekspresi TNF- α	124
6.2	Pemberian kombinasi <i>ellagic acid</i> dan <i>bovine bone xenograft</i> pada pembentukan <i>woven bone</i> pasca ekstraksi gigi terhadap ekspresi IL-10	127
6.3	Pemberian kombinasi <i>ellagic acid</i> dan <i>bovine bone xenograft</i> pada pembentukan <i>woven bone</i> pasca ekstraksi gigi terhadap ekspresi BMP-2.....	130
6.4	Pemberian kombinasi <i>ellagic acid</i> dan <i>bovine bone xenograft</i> pada pembentukan <i>woven bone</i> pasca ekstraksi gigi terhadap ekspresi <i>Alkaline Phospatase</i>	133

6.5 Pemberian kombinasi <i>ellagic acid</i> dan <i>bovine bone xenograft</i> pada pembentukan <i>woven bone</i> pasca ekstraksi gigi terhadap ekspresi <i>Osteocalcin</i>	136
6.6 Pemberian kombinasi <i>ellagic acid</i> dan <i>bovine bone xenograft</i> pada pembentukan <i>woven bone</i> pasca ekstraksi gigi terhadap luas <i>woven bone</i>	138
6.7 Analisis jalur hubungan kausalistik, mekanisme pembentukan <i>woven bone</i> pada pemberian kombinasi <i>ellagic acid</i> dan <i>bovine bone xenograft</i>	141
6.7.1 Analisis jalur berdasarkan <i>literature</i>	141
6.7.2 Analisis jalur berdasarkan <i>pathway analisis</i>	155
6.8 Temuan baru	158
6.9 Tindak lanjut terhadap temuan	159
6.10 Keterbatasan penelitian	159
BAB VII	160
7.1 Kesimpulan.....	160
7.2 Saran.....	161
DAFTAR PUSTAKA	162
LAMPIRAN.....	191