

**EFEK PEMBERIAN KOMBINASI
EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE (EGCG) DAN
NANO HYDROXIAPATITE TERHADAP EKSPRESI BMP-2
DAN *ODONTOBLAST LIKE CELL* SEBAGAI
KANDIDAT BAHAN PULP CAPPING
(Penelitian *In Vivo*)**

KARYA TULIS AKHIR



Oleh :

PARAMITA TANJUNG SARI
021918036304

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU KONSERVASI GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**EFEK PEMBERIAN KOMBINASI
EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE (EGCG) DAN
NANO HYDROXIAPATITE TERHADAP EKSPRESI BMP-2
DAN ODONTOBLAST LIKE CELL SEBAGAI
KANDIDAT BAHAN PULP CAPPING
(Penelitian *In Vivo*)**

KARYA TULIS AKHIR

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan
Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Program Studi Ilmu Konservasi Gigi
di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya

Oleh:

Paramita Tanjung Sari

021918036304

Menyetujui :

Pembimbing Utama



Prof. Dr. Kun Ismiyatin, drg., M.Kes., SpKG(K)
196004021986012001

Pembimbing Serta



Dr. Sukaton, drg. M.Kes., SpKG(K) NIP.
NIP. 195908011987011001

Mengetahui
Koordinator Program Studi



Dr. Galih Sampoerno, drg., M.Kes., Sp.KG(K)
NIP.197106261999031001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU KONSERVASI GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**PENETAPAN PANITIA PENGUJI
KARYA TULIS AKHIR**

Karya tulis akhir ini telah diuji pada :

Hari : Senin

Tanggal : 13 Juni 2022

PANITIA PENGUJI :

Ketua : 1. Prof. Dr. Tamara Yuanita, drg., MS.,Sp.KG(K)

Anggota : 2. Dr. Dian Agustin Wahjuningrum, drg., Sp.KG(K)

3. Dr. Nirawati Pribadi, drg., Sp.KG(K), M.Kes

4. Prof. Dr.Kun Ismiyatin, drg.,M.Kes., SpKG(K)

5. Dr. Sukaton,drg. M.Kes., SpKG(K)

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Paramita Tanjung Sari
NIM : 021918036304
Program Studi : Ilmu Konservasi Gigi
Jenjang : Spesialis (Sp)
Fakultas : Kedokteran Gigi Universitas Airlangga

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiat dalam penulisan karya tulis akhir yang berjudul :

**EFEK PEMBERIAN KOMBINASI
EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE (EGCG) DAN
NANO HYDROXIAPATITE TERHADAP EKSPRESI BMP-2
DAN ODONTOBLAST LIKE CELL SEBAGAI
KANDIDAT BAHAN PULP CAPPING
(Penelitian *In Vivo*)**

Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Surabaya, 22 Mei 2022
Yang menyatakan



Paramita Tanjung Sari
021918036304

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji Syukur Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan berkat dan rahmat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan Karya Tulis Akhir dengan judul:

“EFEK PEMBERIAN KOMBINASI *EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE* (EGCG) DAN *NANO HYDROXIAPATITE* TERHADAP EKSPRESI BMP-2 DAN *ODONTOBLAST LIKE CELL* SEBAGAI KANDIDAT BAHAN PULP CAPPING (Penelitian *In Vivo*)”

Karya tulis akhir ini dibuat untuk memenuhi syarat dalam rangka menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga atas kesempatan untuk menyelesaikan karya tulis akhir pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Bidang Ilmu Konservasi Gigi pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
3. Prof. Dr. Darmawan Setijanto, drg., M.Kes selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
4. Dr. Widya Saraswati, drg., M.Kes., Sp.KG(K) selaku Ketua Departemen Konservasi Gigi yang telah memberikan ijin untuk pembuatan Karya Tulis Akhir dan yang senantiasa membimbing saya selama menempuh pendidikan di bidang Konservasi Gigi Universitas Airlangga.

5. Prof. Dr. Ira Widjiastuti, drg., M.Kes., Sp.KG (K) selaku mantan Kepala Departemen Ilmu Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memfasilitasi dan memberikan ijin di awal hingga berjalannya proses pembuatan karya tulis ini serta yang senantiasa membimbing saya selama menempuh pendidikan di bidang Konservasi Gigi Universitas Airlangga..
6. Dr. Galih Sampoerno, drg., M.Kes., Sp.KG(K) selaku Ketua Program Studi Departemen Konservasi Gigi dan Pembimbing Akademik Penulis Prof. Dr. Kun Ismiyatin, drg., M.Kes., Sp.KG (K) selaku Mantan Ketua Program Studi Departemen Konservasi Gigi yang telah memberi ijin, bimbingan, masukan dan motivasi sehingga karya tulis ini dapat terselesaikan serta senantiasa membimbing saya selama menempuh pendidikan di bidang Konservasi Gigi Universitas Airlangga.
7. Prof. Dr. Kun Ismiyatin, drg., M.Kes., Sp.KG (K) selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah meluangkan waktu dan sabar dalam memberikan bimbingan, mengarahkan dan mengevaluasi setiap tahapan pekerjaan sehingga Karya Tulis akhir ini dapat terselesaikan dengan baik serta senantiasa membimbing saya selama menempuh pendidikan di bidang Konservasi Gigi Universitas Airlangga.
8. Dr. Sukaton, drg., Sp.KG(K) selaku Dosen Pembimbing Serta yang selalu sabar dan meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan pada penulisan Karya Tulis Akhir ini, serta mengarahkan dan mengevaluasi setiap tahapan pengerjaan, sehingga Karya Tulis Akhir ini dapat terselesaikan dengan baik.
9. Prof. Dr. Tamara Yuanita, drg.,MS., Sp.KG(K) selaku Ketua Panitia Penguji Karya Tulis Akhir yang telah meluangkan waktu di tengah kesibukannya dan senantiasa membimbing dan memberikan masukan kepada saya dalam penyusunan karya tulis akhir ini.

10. Dr. Dian Agustin Wahjuningrum, drg., Sp.KG(K) selaku anggota penguji Karya Tulis Akhir yang telah membimbing, memberikan banyak saran serta masukkan kepada saya dalam penyusunan karya tulis akhir ini.
11. Dr. Nirawati Pribadi, drg., Sp.KG(K), M.Kes dan dr. H. Setijohadi Sp.PD selaku anggota penguji Karya Tulis Akhir yang telah memberikan motivasi, arahan, membimbing dan memberikan segala masukan bagi penulis dalam menempuh pendidikan spesialis konservasi gigi.
12. Seluruh Dosen Pengajar dan Staf Bagian Ilmu Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga saya mengucapkan terima kasih atas segala pembelajaran, arahan, nasehat dan bantuan kepada saya selama proses perkuliahan.
13. Wibi Riawan, S.Si., M.Biomed selaku Dosen Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang atas bimbingan dan bantuannya dalam penelitian ini.
14. Orang tua tercinta Ir. Bambang Sutedjo dan Hendy Mudji Rahayu, SE atas dukungan dan pengorbanan serta senantiasa memberikan cinta, doa dan dorongan moril selama pendidikan dan pembuatan Karya Tulis Akhir ini.
15. Suami Munir Agung Wisudawanto, S.Kom, dan ananda Rafardhan Eren Arizky, keponakan Rayhan Daniswara dan kakak Akbar Tanjung, ST. atas dukungan yang senantiasa memberikan cinta, doa serta dorongan moril selama pembuatan Karya Tulis Akhir ini.
16. Teman – teman PPDGS Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya angkatan 2019 yang senantiasa saling menyemangati selama mengikuti pendidikan.
17. Drg. Afif Fathur Rahman atas waktu, motivasi dan dukungan selama proses pembelajaran dan pembuatan karya tulis akhir penulis.

18. Semua pihak yang turut membantu dalam penyelesaian Karya Tulis Akhir ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Saya menyadari bahwa karya tulis akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan. Semoga karya tulis akhir ini memberikan manfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Surabaya, 22 Mei 2022

Penulis

ABSTRACT

**EFFECT OF COMBINATION EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE
(EGCG) AND NANO HYDROXIAPATITE ON BMP-2 AND
ODONTOBLAST LIKE CELL EXPRESSION
AS A CANDIDATE FOR PULP CAPPING MATERIALS
(IN VIVO STUDY)**

Background: Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) can act as anticarcinogenic, antimetastatic, antioxidant, antihypertensive, antihypercholesterolemic, anti-dental caries, anti-bacterial and immunomodulatory or anti-allergic. Nano Hydroxyapatite (n-HA) is biocompatible and well tolerated in human oral tissue and has osteoconductive ability and is able to stimulate osteoblast differentiation and bone formation, is non-toxic and does not cause inflammation. Direct pulp capping using oblique calcium hydroxide failed because of a tunnel defect in the reparative dentin so that bacteria could penetrate into the pulp and exacerbate the pulp inflammatory process. The use of a combination of EGCG and n-HA is expected to be an alternative material in pulp capping treatment. **Aim:** analyze the effect of a mixture of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) and Nano Hydroxyapatite (nHA) on the expression of Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) and the formation of Odontoblast Like Cells (OLC) as a candidate pulp capping materials. **Methods:** This study used 54 rats which were randomly divided into 6 treatment groups which were given n-HA, EGCG, and a mixture of EGCG and n-HA on the inflamed pulp after which the cavity was closed with RMGIC. Observation of BMP-2 and OLC expression was carried out on the 7th and 14th days. **Result:** The results of data analysis using the Tukey HSD test on the 7th day of BMP-2 expression showed that there was a significant difference between the n-HA groups with EGCG and a mixture of the two ingredients. On the 14th day showed a significant difference in each group. On the 7th day of OLC formation, there was a significant difference between the n-HA group and the EGCG group with the mixed group. While on the 14th day showed a significant difference in each group. **Conclusion:** The mixture of EGCG and n-HA as a candidate pulp capping material can increase the expression of BMP-2 and the formation of OLC.

Key words: EGCG, Nano Hidroksiapatit, BMP-2, Odontoblast like cells, Health and Well Being.

ABSTRAK

**EFEK PEMBERIAN KOMBINASI *EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE* (EGCG)
DAN *NANO HYDROXIAPATITE* TERHADAP EKSPRESI BMP-2 DAN
ODONTOBLAST LIKE CELL SEBAGAI KANDIDAT BAHAN PULP CAPPING
(PENELITIAN IN VIVO)**

Latar belakang: *Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) dapat berperan sebagai antikarsinogenik, antimetastatik, antioksidatif, antihipertensi, anti hiperkolesterolemia, anti karies gigi, anti bakterial dan imunomodulator atau antialergi. Nano Hidroksiapatit (n-HA) bersifat biokompatibel dan ditoleransi dengan baik pada jaringan rongga mulut manusia dan memiliki kemampuan osteokonduktif serta mampu merangsang diferensiasi osteoblast dan pembentukan tulang, non toksisitas dan tidak menimbulkan inflamasi. *Direct pulp capping* dengan menggunakan kalsium hidoksida serong mengalami kegagalan karena adanya *tunnel defect* pada dentin reparative sehingga bakteri dapat berpenetrasi ke dalam pulpa dan memperparah proses inflamasi pulpa. Penggunaan kombinasi EGCG dan n-HA diharapkan dapat menjadi bahan alternative dalam perawatan *pulp capping*. **Tujuan:** untuk menganalisis pengaruh pemberian campuran *Epigallocatechin-3-Gallate* (EGCG) dan *Nano Hidroksiapatit* (nHA) terhadap ekspresi dari *Bone Morphogenetic Protein-2* (BMP-2) dan pembentukan *Odontoblast Like Cells* (OLC) sebagai kandidat bahan pulp capping. **Metode:** Penelitian ini menggunakan 54 ekor tikus yang dibagi secara acak menjadi 6 kelompok perlakuan yang diberi n-HA, EGCG, serta campuran EGCG dan n-HA pada pulpa yang terinflamasi setelah itu kavitas ditutup dengan RMGIC. Pengamatan ekspresi BMP-2 dan OLC dilakukan pada hari ke-7 dan ke-14. **Hasil:** Hasil analisis data menggunakan uji Tukey HSD pada ekspresi BMP-2 hari ke-7 menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada antar kelompok n-HA dengan EGCG dan campuran kedua bahan. Pada hari ke-14 menunjukkan perbedaan yang bermakna pada masing – masing kelompok. Pada pembentukan OLC hari ke-7 menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada antar kelompok n-HA dan kelompok EGCG dengan kelompok campuran. Sedangkan pada hari ke-14 menunjukan perbedaan yang bermakna pada masing – masing kelompok. **Kesimpulan:** Campuran EGCG dan n-HA sebagai kandidat bahan pulp capping dapat meningkatkan ekspresi dari BMP-2 dan pembentukan OLC.

Kata kunci: EGCG, Nano Hidroksiapatit, BMP-2, *Odontoblast like cells*, *Health and Well Being*

DAFTAR ISI

COVER.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	iii
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
<i>ABSTRACT</i>	ix
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.3.1 Tujuan Umum	8
1.3.2 Tujuan Khusus	8
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	8
1.4.2 Manfaat Praktisi	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Anatomi Gigi.....	10
2.2 Dentin Pulpa Kompleks	15
2.3 Inflamasi Pulpa	22
2.4 Pulp Capping.....	27
2.4.1 Pulp Capping Direct.....	29
2.4.2 Pulp Capping Indirect	30
2.4.3 Bahan Pulp Capping.....	32
2.4.3.1 Kalsium Hidroksida	32
2.4.3.2 Mineral Trioxide Aggregate (MTA)	33
2.5 Proses Penyembuhan Pulpa	33
2.6 Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG)	36
2.7 Nano Hidroksiapatit (n-HA)	38
2.8 Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)	44
2.8.1 Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2)	47
2.9. Odontoblast Like Cells (OLC).....	51
2.10 Hewan Coba.....	54
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	56
3.1 Kerangka Konseptual.....	57
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	58

3.3 Hipotesis Penelitian.....	58
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	59
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	59
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	60
4.2.1 Tempat Penelitian	60
4.2.2 Waktu Penelitian	61
4.3. Sampel yang Digunakan	61
4.3.1 Kriteria Inklusi	61
4.3.2 Kriteria Eksklusi	61
4.3.3 Besar Sampel.....	62
4.4. Variabel Penelitian.....	63
4.4.1 Variabel Bebas	63
4.4.2 Variabel Terkait	63
4.4.3 Variabel Kendali	63
4.5. Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	63
4.6. Alat dan Bahan Penelitian.....	65
4.6.1 Alat Penelitian.....	65
4.6.2 Bahan Penelitian	65
4.7. Prosedur Penelitian	66
4.8. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium.....	69
4.8.1 Pemeriksaan HPA	69
4.8.2 Pemeriksaan Imunohistokimia.....	70
4.9. Analisis Data	72
4.10 Alur Penelitian	73
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS STATISTIK.....	74
5.1 Efek Aplikasi Campuran EGCG dan n-HA Terhadap Ekspresi BMP-2 Pada Hari ke-7 dan ke-14.....	75
5.1.1 Analisa Statistik Ekspresi BMP-2 pada Hari ke-7 dan ke-14	76
5.1.2 Hasil Pengamatan Imunohistokimia Ekspresi BMP-2 Pada Hari ke-7 dan ke-14.....	80
5.2 Efek Aplikasi Campuran EGCG dan n-HA Terhadap Ekspresi OLC pada Hari ke-7 dan ke-14.....	82
5.2.1 Analisis Statistik Pembentukan OLC pada Hari ke-7 dan ke-14	82
5.2.2 Hasil Pengamatan HE Odontoblast Like Cells (OLC Pada Hari ke-7 dan ke-14.....	86
5.3 Hasil Perbedaan Ekspresi BMP-2 dan Pembentukan OLC Pada Hari ke-7 dan ke-14.....	88
BAB 6 PEMBAHASAN	89
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	96
DAFTAR PUSTAKA	97
LAMPIRAN	102

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Rancangan Penelitian	52
Tabel 5.1 Jumlah sampel, rerata, dan standar deviasi ekspresi BMP-2 pada hari ke-7 da ke 14	68
Tabel 5.2 Hasil Uji <i>Saphiro Wilk</i> dan <i>Levene test</i> ekspresi BMP-2 pada hari ke-7.....	70
Tabel 5.3 Hasil Uji Tukey HSD Ekspresi BMP-2 pada hari ke-7	70
Tabel 5.4 Hasil Uji <i>Saphiro Wilk</i> dan <i>Levene test</i> ekspresi BMP-2 pada hari ke-14.....	71
Tabel 5.5 Hasil Uji Tukey HSD Ekspresi BMP-2 pada hari ke-14.....	72
Tabel 5.6 Jumlah sampel, rerata, dan standar deviasi ekspresi OLC pada hari ke-7 dan ke-14	76
Tabel 5.7 Hasil Uji <i>Saphiro Wilk</i> dan <i>Levene test</i> ekspresi OLC pada hari ke-7	77
Tabel 5.8 Hasil Uji Tukey-HSD Pembentukan OLC pada Hari Ke-7.....	78
Tabel 5.9 Hasil Uji <i>Saphiro Wilk</i> pembentukan OLC pada hari ke-14	78
Tabel 5.10 Hasil Uji <i>Wilcoxon Mann Whitney</i> pembentukan OLC pada hari ke-14	79
Tabel 1.11 Hasil Uji <i>Independent T-Test</i> dan <i>Mann Whitney Test</i> pada hari ke-7 dan ke-14.....	82

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Pembagian zona pada region pulpa di bagian perifer	9
Gambar 2.2 Komponen pulpa	11
Gambar 2.3 Odontoblast layer dan region sub odontoblast dari pulpa gigi	16
Gambar 2.4 Ilustrasi Tahapan Pebaikan Jaringan	22
Gambar 5. 2 Ekspresi BMP-2 jaringan pulpa gigi pada hari ke-7	74
Gambar 5. 3 Ekspresi BMP-2 jaringan pulpa gigi pada hari ke-14	75
Gambar 5. 4. Gambaran Histologi OLC yang terbentuk pada hari ke-7.....	80
Gambar 5. 5. Gambaran Histologi OLC yang terbentuk pada hari ke-14.....	81

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5. 1 Nilai Rerata dari Ekspresi BMP-2 Pada Hari Ke-7 dan Ke-14 pada masing-masing kelompok perlakuan.....	69
Grafik 5.2 Nilai Rerata dari Pembentukan OLC Pada Hari Ke-7 dan Ke-14 pada masing-masing kelompok perlakuan.....	77

DAFTAR SINGKATAN

EGCG = *Eppigallocatechin-3-gallate*
n-HA = Nano Hidroksiapatit
OLC = *Odontoblast Like Cells*
BMP-2 = *Bone Morphogenic Protein - 2*
TGF- β = *Transforming Growth Factor β*
FGF = *Fibroblast Growth Factor*
VEGF = *Vascular Endhotelial Growth Factor*
PDGF = *Platelet Derivied Growth Factor*
ALP = *Alkaline Phosphatase*
DPSCs = *Dental Pulp Stem Cells*
MTA = *Mineral Trioxide Aggregate*
SHED = *Human exfoliated deciduous teeth*
SPDC = *dental pulp stem cell*
SCAP = *Stem cell apical papilla*
CaSR = *Calcium Sensing Receptor*
PLC = *phospholipase C*
PKC = *Protein Kinase C*