

TESIS

PERBANDINGAN SIFAT ANTIGENIK *SCAFFOLD FREEZE-DRIED CANCELLOUS BOVINE BONE* DAN *SCAFFOLD DECELLULARIZED FREEZE-DRIED CANCELLOUS BOVINE BONE* TERHADAP *SCAFFOLD DEPROTEINIZED CANCELLOUS BOVINE BONE MATERIAL*

(Penelitian Observasional Laboratorik *In Vitro*)



OLEH:

MARIA MONTESSORY
NIM 012115653216

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

PERBANDINGAN SIFAT ANTIGENIK *SCAFFOLD FREEZE-DRIED CANCELLOUS BOVINE BONE* DAN *SCAFFOLD DECELLULARIZED FREEZE-DRIED CANCELLOUS BOVINE BONE* TERHADAP *SCAFFOLD DEPROTEINIZED CANCELLOUS BOVINE BONE MATERIAL*

(Penelitian Observasional Laboratorik *In Vitro*)

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat
Untuk Menyelesaikan
Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**

OLEH:

**MARIA MONTESSORY
NIM 012115653216**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN
TESIS INI TELAH DISETUJUI
14 JUNI 2022

Oleh:

Pembimbing Utama



Dr. Ni Putu Mira Sumarta, drg.,Sp.BM (K)
NIP.197803292005012001

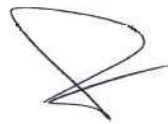
Pembimbing Serta



Andra Rizqiawan, drg., Ph.D.,Sp.BM (K)
NIP. 198109232005011001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)
NIP.196502271990031010

HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Maria Montessory

NIM : 012115653216

Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Klinik

Judul : Perbandingan Sifat Antigenik *Scaffold Freeze-Dried Cancellous Bovine Bone* dan *Scaffold Decellularized Freeze-Dried Cancellous Bovine Bone* terhadap *Scaffold Deproteinized Cancellous Bovine Bone Material*

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Pada Tanggal 14 Juni 2022

Panitia Penguji

1. Ketua : M. Subhan Amir, drg., Ph.D., Sp.BM (K)
2. Anggota : Dr. Ni Putu Mira Sumarta, drg., Sp. BM (K)
3. Anggota : Andra Rizqiawan, drg., Ph.D., Sp.BM (K)
4. Penguji I : Prof. Dr. David B. Kamadjaja, drg., MDS., Sp. BM (K)
5. Penguji II : Prof. Dr. Theresia Indah Budhy S., drg., M.Kes., Sp.PMM (K)

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya Saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah Saya nyatakan dengan benar.

Nama : Maria Montessory
NIM : 012115653216

Tanda Tangan

A handwritten signature in dark ink is written over a yellow and red revenue stamp. The stamp features the number '1000' in large red digits, the word 'METRAN' in red, and 'TEMPER' in red below it. At the bottom of the stamp, the alphanumeric code '3CC47AJX208079705' is printed. The signature is fluid and cursive, covering the right side of the stamp.

Selasa, 14 Juni 2022

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Airlangga, Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Maria Montessory

NIM : 012115653216

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga, hak bebas royalti noneksklusif (*non-exclusive royalty-free right*) atas karya ilmiah Saya yang berjudul :

PERBANDINGAN SIFAT ANTIGENIK SCAFFOLD FREEZE-DRIED CANCELLOUS BOVINE BONE DAN SCAFFOLD DECELLULARIZED FREEZE-DRIED CANCELLOUS BOVINE BONE TERHADAP SCAFFOLD DEPROTEINIZED CANCELLOUS BOVINE BONE MATERIAL

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalih media/ memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*data base*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir Saya selama tetap mencantumkan nama Saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik hak cipta. Demikian pernyataan ini Saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 14 Juni 2022



Maria Montessory
NIM : 012115653216

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kepada Allah SWT atas segala karuniaNya sehingga Tesis Program Pendidikan Magister Kedokteran Klinik ini dapat diselesaikan dengan baik. Perkenankanlah Saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) Selaku Dekan Fakultas Kedokteran (FK) Universitas Airlangga (UNAIR) periode 2020-2025 dan Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U (K) Selaku Dekan FK UNAIR periode 2015-2020 yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan jenjang magister di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Dr. Agung Sosiawan drg., M.H., M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi (FKG) Universitas Airlangga (UNAIR) Periode 2020-2025 dan Prof. Dr. R. Darmawan Setijanto, drg., M.Kes selaku Dekan FKG UNAIR periode 2015-2020 yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Magister dan Spesialis.
3. Prof. Dr. Irwanto., dr., Sp.A(K) sebagai Ketua Program Studi (KPS) Ilmu Kedokteran Klinik (IKK) jenjang Magister periode 2020-2025 dan Dr. Aditiawarman, dr., Sp.OG (K) sebagai KPS IKK periode 2012-2020 yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh Pendidikan jenjang Magister Fakultas Kedokteran UNAIR. Dr. R. Aries Muharram, drg., M.Kes., Sp. BM(K) selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah Mulut dan Maksilofasial, dengan kesabaran memberikan bimbingan, semangat, arahan dan masukan dalam penyusunan tesis ini.
4. M. Subhan Amir, drg., PhD., Sp.BM(K) selaku Ketua Program Studi (KPS) Bedah Mulut dan Maksilofasial (BMM) FKG UNAIR periode 2020-2025, Dr. Ni Putu Mira Sumarta, drg., Sp.BM(K) selaku KPS BMM UNAIR periode 2017-2020 dan pembimbing utama tesis selaku pembimbing utama yang telah mencurahkan pikiran, tenaga ,dan waktu serta dengan sabar selalu mengingatkan dan mendorong penulis untuk menyelesaikan tesis ini dengan baik, serta Achmad Hariadi, drg.,

MS.,Sp.BM(K) selaku KPS BMM periode 2014-2017 yang telah memberikan kesempatan menempuh studi Spesialis dan Magister, memberikan bimbingan, motivasi dan masukan sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.

5. Dr. R. Aries Muharram, drg., M.Kes., Sp.BM (K) sebagai Ketua Departemen (Kadep) Bedah Mulut dan Maksilofasial (BMM) FKG UNAIR periode 2017-2020, Prof. Dr. David B. Kamadjaja, drg., MDS., Sp.BM (K), sebagai Kadep BMM FKG UNAIR periode 2017-2020 dan sebagai Guru Besar Ilmu Bedah Mulut dan Maksilofasial FKG UNAIR, serta Roberto Manahan Yantje Simanjuntak, drg., MS., Sp.BM(K) selaku Kadep BMM FKG UNAIR Periode 2014-2017 yang telah memberikan banyak dukungan, masukan dan bimbingan selama penulisan tesis dan selama menempuh studi.
6. Andra Rizqiawan, drg., Ph.D., Sp.BM(K), FICS selaku pembimbing serta, Wakil Dekan III, dan Guru Ilmu Bedah Mulut dan Maksillofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah membimbing, mengarahkan, mendukung dan meluangkan waktu dalam menjalankan proses pendidikan magister ini
7. Prof. Dr. Theresia Indah Budhy S., drg., M.Kes., Sp.PMM(K) selaku Penguji yang turut memberikan saran, koreksi, masukan, dukungan dalam penelitian dan penulisan tesis ini
8. Prof. R.M. Coen Pramono D., drg., SU., Sp.BM(K)., FICS, selaku Guru Besar Ilmu Bedah Mulut dan Maksilofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga dan Direktur Rumah Sakit Khusus Pendidikan Gigi dan Mulut Universitas Airlangga serta seluruh staf pengajar Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Bedah Mulut dan Maksilofasial: Indra Mulyawan, drg., Sp.BM(K)., FICS, Ganendra Anugraha, drg., Sp.BM(K)., FICS, Liska Barus, drg., Sp.BM(K)., M.Ked.Klin, Reza Al Fessi, drg., Sp,BM(K)., M.Ked.Klin yang banyak memberikan ilmu pengetahuan yang bermanfaat, pengalaman klinik dan pengarahan yang sangat berharga selama penulis mengikuti pendidikan.
9. Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes. dan Bapak Yoni

Abdurrahman Agung, A.Md.AK, dan Indah Pebriani, A.Md.AK yang telah mendukung dan membantu kelancaran dan terlaksanannya penelitian ini.

10. Tania Saskianti drg., Sp.KGA sebagai Kepala Research Center Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya dan segenap anggotanya yang telah menyediakan sarana dan alat penelitian serta membantu pelaksanaan penelitian sehingga semua berjalan lancar.
11. Ibu Rochmatus Sholichah, Ibu Desi Setya Puspitasari, Bapak Nurlikan, selaku bagian administrasi yang selalu membantu untuk kelancaran administrasi selama menempuh pendidikan jenjang Magister di Universitas Airlangga
12. Kedua orang tua Saya, Bapak Drs. Sudirman, MM, M.Pd dan Ibu Rety Karyani, serta kedua anak Saya yang tercinta dan terkasih, Jibril Aidan Dentya dan Ratu Mikail Dentya yang senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan moril dan spritual untuk kelancaran studi dan penulisan tesis ini
13. Saudara-saudara Saya, dr.Bagoes Ario Bimo, Truly Wulandari, SE, Ak, dan Dimas Agung Jaya Prasetya, S.M. yang senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan moril dan spritual untuk kelancaran studi dan penulisan tesis ini
14. Kakak kelas angkatan XIX : Nurul Farizah, drg. dan teman-teman seperjuangan angkatan XX: Dion Sandro Satrya, drg., Agung Swastika Purnama, drg., Jeni Lolo Allo, drg., dan Arum Nur Kartika Putri, drg., serta seluruh rekan-rekan residen Bedah Mulut dan Maksilofasial Universitas Airlangga yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, terima kasih untuk doa, bantuan, dan dukungannya
15. Semua pihak terkait yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya bagi keilmuan di bidang Kedokteran Gigi.

Surabaya, 14 Juni 2022

Penulis

ABSTRAK

PERBANDINGAN SIFAT ANTIGENIK *SCAFFOLD FREEZE-DRIED CANCELLOUS BOVINE BONE* DAN *SCAFFOLD DECELLULARIZED FREEZE-DRIED CANCELLOUS BOVINE BONE* TERHADAP *SCAFFOLD DEPROTEINIZED CANCELLOUS BOVINE BONE MATERIAL*
(Penelitian Observasional Laboratorik *In Vitro*)

Latar belakang: *Scaffold Deproteinized Bovine Bone Material* (DBBM) telah banyak digunakan sebagai scaffold rekayasa jaringan karena tidak bersifat antigenik, namun bersifat *non-resorbable*. *Scaffold Freeze-Dried Bovine Bone* (FDBB) dikembangkan untuk mengatasi masalah ini. Untuk mengatasi masalah antigenisitas residual, maka dilakukan deselularisasi pada FDBB (dc-FDBB).

Tujuan: Untuk membandingkan sifat antigenik *scaffold* FDBB dan *scaffold* dc-FDBB terhadap *scaffold* DBBM.

Metode: *Scaffold* FDBB, dc-FDBB, dan DBBM diobservasi untuk melihat residu sel osteoblas dan osteosit dengan pengecatan HE menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 40 x dan 400 x. Selain itu dilakukan analisis konsentrasi DNA pada ketiga *scaffold* menggunakan spektrofotometer. Selanjutnya dilakukan uji ANOVA.

Hasil: Pada *scaffold* FDBB tampak beberapa osteosit rusak dengan struktur geometri matriks ekstraselular kondisi baik tetapi *scaffold* dc-FDBB tidak terlihat sel osteoblas dan osteosit dengan kerusakan struktur geometri matriks ekstraselular. Konsentrasi DNA *scaffold* FDBB, dc-FDBB, dan DBBM didapatkan dari hasil pengukuran spektrofotometer dengan nilai rerata 19.75 ng/ μ L, 16.84 ng/ μ L, dan 8.72 ng/ μ L. Tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok FDBB dan dc-FDBB ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Pada penelitian ini *scaffold* FDBB dan dc-FDBB menunjukkan tidak bersifat antigenik.

Kata kunci : FDBB, Sifat antigenik, Konsentrasi DNA

ABSTRACT

COMPARISON OF ANTIGENIC CHARACTERISTICS OF SCAFFOLD FREEZE-DRIED CANCELLOUS BOVINE BONE AND SCAFFOLD DECELLULARIZED FREEZE-DRIED CANCELLOUS BOVINE BONE ON SCAFFOLD DEPROTEINIZED CANCELLOUS BOVINE BONE MATERIAL

(*In Vitro* Laboratory Observational Research)

Background: Deproteinized Bovine Bone mineral (DBBM) has been widely used as tissue engineering scaffold, one of the reasons is that it is not antigenic, however, it is considered non-resorbable. Freeze-Dried Bovine Bone (FDBB) scaffold was developed to overcome this problem. To address the issue of residual antigenicity, decellularization of FDBB was carried out (dc-FDBB).

Objective: To compare the antigenic characteristics of the FDBB scaffold and dc-FDBB scaffold compared with DBBM scaffold.

Methods: FDBB, dc-FDBB, and DBBM were observed for residual osteoblasts and osteocytes with HE staining using a light microscope with 40 x and 400 x magnification. In addition, DNA concentration analysis was carried out on the three scaffolds using a spectrophotometer. Furthermore, the ANOVA test was carried out.

Results: There was degradation to osteocytes with favorable extracellular matrix geometrical structure condition on the FDBB scaffold but on dc-FDBB scaffold no osteoblasts and osteocytes with damaged extracellular matrix geometrical structures were seen. The concentrations of DNA scaffold FDBB, dc-FDBB, and DBBM were obtained from the results of spectrophotometer measurements with mean values of 19.75 ng/ μ L, 16.84 ng/ μ L, and 8.72 ng/ μ L. There was no significant difference between the FDBB and dc-FDBB groups ($p > 0,05$).

Conclusion: The observations represented that the three scaffolds did not exhibit any antigenic characteristics.

Keywords: FDBB, Antigenic characteristics, DNA concentration

DAFTAR ISI

	HALAMAN
Halaman Judul	i
Halaman Syarat.....	ii
Halaman Pengesahan.....	iii
Halaman Pengesahan Panitia Penguji Tesis.....	iv
Halaman Orisinalitas.....	v
Halaman Publikasi.....	vi
Kata Pengantar.....	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat Akademis.....	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Bahan Tandur Tulang.....	7
2.1.1 Bahan Tandur Tulang Alami	8
2.1.2 Bahan Tandur Tulang Sintetik	10
2.2 <i>Bovine Bone Xenograft</i>	11
2.2.1 <i>Deproteinized Bovine Bone Mineral (DBBM)</i>	14
2.2.2 <i>Freeze-Dried Bovine Bone (FDBB)</i>	16

2.2.3 <i>Freeze-Dried Bovine Bone</i> dengan Metode Deselulerisasi	18
2.2.3.1 Efek Deselulerisasi terhadap <i>Freeze-Dried Bovine Bone</i>	21
2.2.3.2 Evaluasi Aseluleritas Setelah Proses Deselulerisasi	22
2.2.3.3 Evaluasi Kuantitas DNA Setelah Proses Deselulerisasi	24
2.2.4. <i>Demineralized Freeze Dried Bovine Bone</i> (DFDBB)	26
2.3 Respon <i>Host</i> terhadap <i>Xenograft</i>	27
2.3.1 Respon Inflamasi terhadap <i>Xenograft</i>	27
2.3.2 Respon Imun Terhadap <i>Xenograft</i>	30
2.3.2.1 Respon Imun Seluler terhadap <i>Xenograft</i>	30
2.3.2.2 Respon Imun Humoral terhadap <i>Xenograft</i>	32

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Bagan Kerangka Konseptual.....	35
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	35
3.3 Hipotesis Penelitian.....	36

BAB 4 METODE PENELITIAN.

4.1 Jenis Penelitian.....	39
4.2 Rancangan Penelitian	39
4.3 Besar Sampel Penelitian.....	39
4.4 Variabel Penelitian	40
4.4.1 Variabel Bebas	40
4.4.2 Variabel Terikat	40
4.4.3 Variabel Terkendali	41
4.5 Definisi Operasional	41
4.6 Alat dan Bahan Penelitian.....	42

4.6.1 Alat Penelitian.....	42
4.6.2 Bahan Penelitian	42
4.7 Lokasi Penelitian.....	43
4.8 Prosedur Penelitian	43
4.8.1 Evaluasi Gambaran Sel Osteoblas dan Osteosit secara Histologis	43
4.8.2 Ekstraksi dan Kuantifikasi DNA	44
4.9 Alur Penelitian	46
4.10 Analisis Statistik	46
 BAB 5 HASIL PENELITIAN.	
5.1 Hasil Penelitian.....	48
5.1.1 Evaluasi Gambaran Residu Sel Osteoblas dan Osteosit pada <i>Scaffold</i> FDCBB, dc-FDCBB, dan DCBBM.....	48
5.1.2 Evaluasi Konsentrasi DNA <i>Scaffold</i> FDCBB, dc-FDCBB, dan DCBBM	49
5.2 Analisis Data	50
 BAB 6 PEMBAHASAN	53
 BAB 7 PENUTUP	
7.1 Kesimpulan	57
7.2 Saran.....	57
 DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Gambaran mikroskopis tulang kanselus.....	13
Gambar 2.2 Gambaran mikroskopis tulang kortikal	14
Gambar 2.3 Deproteinized Bovine Bone Material pada pemeriksaan SEM.....	16.
Gambar 2.4 Freeze-Dried Bovine Bone pada pemeriksaan SEM.....	17
Gambar 2.5 Pengecatan HE pada xenograft non-deselulerisasi & deselulerisasi	23
Gambar 2.6 Panjang gelombang yang diserap DNA, RNA, dan protein.....	25
Gambar 2.7 Polarisasi monosit menjadi MI dan M2	24
Gambar 2.8 Mekanisme penolakan xenograft	34
Gambar 3.1 Kerangka konseptual	35
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian.....	39
Gambar 4.2 Komponen <i>NanoDrop</i>	45
Gambar 4.3 Skema penelitian	46
Gambar 5.1 Gambaran mikroskop <i>scaffold</i>	46
Gambar 5.2 Grafik rerata konsentrasi DNA pada ketiga scaffold	49

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ADCC	: <i>Antibody Dependent Cell-mediated Cytolysis</i>
BHA	: <i>Bovine Hydroxyapatite</i>
CTL	: <i>Cytotoxic T Cell</i>
CDC	: <i>Complement Dependent Cytolysis</i>
DBBM	: <i>Deproteinized Bovine Bone Mineral</i>
DCBBM	: <i>Deproteinized Cancellous Bovine Bone Mineral</i>
dc-FDCBB	: <i>decellularized Freeze-Dried Cancellous Bovine Bone</i>
FBGC	: <i>Foreign Body Giant Cell</i>
Fc	: <i>Fragment crystallizable</i>
FDBB	: <i>Freeze-Dried Bovine Bone</i>
FDCBB	: <i>Freeze-Dried Cancellous Bovine Bone</i>
HA	: <i>Hydroxyapatite</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
Ig	: <i>Imunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
MMP	: <i>Matrix Metaloproteinase</i>
MSC	: <i>Mesenchymal Stem Cell</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptor</i>
SDS	: <i>Sodium Dodecyl Sulphate</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>