

**MEKANISME PEMBENTUKAN *Odontoblast Like Cell*
DENGAN PEMBERIAN NANO *BETA TRI CALSIUM*
PHOSPHATE CANGKANG *Anadara granosa* PADA
JARINGAN PULPA PERFORASI**

(Penelitian in vivo pada *Rattus norvegicus*)

DISERTASI



Oleh :
APRILIA
NIM : 021810173010

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

**MEKANISME PEMBENTUKAN *Odontoblast Like Cell*
DENGAN PEMBERIAN NANO *BETA TRI CALSIUM*
PHOSPHATE CANGKANG *Anadara granosa* PADA
JARINGAN PULPA PERFORASI**

(Penelitian in vivo pada *Rattus norvegicus*)

DISERTASI



Oleh :
APRILIA
NIM : 021810173010

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

LEMBAR PENGESAHAN
MEKANISME PEMBENTUKAN *Odontoblast Like Cell*
DENGAN PEMBERIAN NANO *BETA TRI CALSIUM*
***PHOSPHATE* CANGKANG *Anadara granosa* PADA**
JARINGAN PULPA PERFORASI

(Penelitian in vivo pada *Rattus norvegicus*)

DISERTASI

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

Oleh :

APRILIA
NIM : 021810173010

Menyetujui :

Promotor



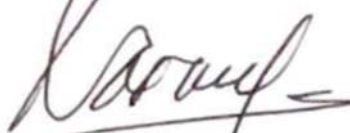
Prof. Dr. Sri Kunarti, drg.,MS.,SpKG(K)
NIP : 195203281979012001

Ko Promotor



Prof. Dr. Theresia Indah Budhy S, drg.,
MKes., SpPMMF(K).
NIP : 196106071987032005

Ketua Program Studi
Doktor Ilmu Kedokteran Gigi



Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg.,Sp.Ort(K)
NIP : 195601071981031003

PENETAPAN PANITIA

Disertasi ini telah di uji dan di nilai oleh Panitia Penguji Ujian Tahap I Disertasi
(Tertutup)
Pada Tanggal 25 Agustus 2022

Panitia Penguji

Ketua :
Prof. Dr. Erni Maduratna S, drg., M.Kes., SpPerio(K)

Anggota :

1. Prof. Dr. Sri Kunarti, drg.,MS.,SpKG(K)
2. Prof. Dr. Theresia Indah Budhy S, drg., MKes., SpPMMF(K).
3. Prof. Dr. Anita Yuliati, drg., M.Kes.
4. Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes., SpPMMF(K).
5. Dr. Taufan Bramantoro, drg.,M.Kes.
6. Dr. Yosi Kusuma Eriwati, drg.,M.Si.

Ditetapkan dengan surat keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga
Tentang Tugas Menjadi Tim Penguji Pada Ujian Disertasi Tertutup

Nomor : No SK : 390/UN3.1.2/2022
Tanggal : 23 Agustus 2022

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini saya.

Nama : Aprilia

NIM : 021810173010

Program Studi: Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Gigi

Alamat / No. Telp: Mulyosari Utara VI no 42 Surabaya / 08123283256

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Disertasi saya ini adalah asli dan benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas namakan saya, serta bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiatism) dari hasil karya orang lain. Disertasi belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik baik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh. Karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, 1/9 / 202-2

Yang membuat pernyataan,


27162AKX032128046
Aprilia

NIM: 021810173010

UCAPAN TERIMA KASIH



Alhamdulillah rabbil'alamin, segala puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT yang Maha Pengasih Lagi Maha Penyayang, yang telah melimpahkan rahmat, taufiq dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini.

Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Moh. Nasich, SE., MT., Ak selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan, ijin, dan fasilitas yang telah diberikan untuk menempuh dan menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Ilmu Kedokteran Gigi Jenjang Doktor Universitas Airlangga.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Dr. Agung Sosiawan, drg.,M.Kes, Wakil Dekan I: Prof.Dr.Ira Widjiastuti, drg.,M.Kes.,Sp.KG(K), Wakil Dekan II: Dr. Muhammad Lutfi, drg., M.Kes (K), Wakil Dekan III: Andra Rizkiawan, drg., PhD., Sp.BM. Serta Jajaran Dekanat periode TA 2015-2020: Dekan: Prof.Dr.R.Darmawan Soetijanto, drg.,MKes., Wakil Dekan I: Prof. Dr. Anita Yulianti, drg., M.Kes, Wakil Dekan II: Dr. Agung Sosiawan, drg.,M.Kes, Wakil Dekan III: Prof.Dr.Rini Devijanti Ridwan, drg.,M.Kes atas kesempatan yang telah diberikan untuk mengikuti dan menyelesaikan Program Pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
3. Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort (K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Gigi Jenjang Doktor yang telah memberikan ijin untuk pembuatan disertasi, dukungan dan motivasi dalam melaksanakan pendidikan, penelitian, dan setiap tahap ujian yang ditempuh dalam pendidikan.
4. Prof. Dr. Sri Kunarti, drg.,MS.,SpKG(K), selaku Promotor, Pembimbing Akademik, dan Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga TA 2018-2021 yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan jenjang Doktor, yang selalu memberikan bimbingan, arahan, dukungan serta selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi di tengah kesibukannya, selama saya menempuh pendidikan ini, terutama dalam melakukan penelitian dan penulisan disertasi.
5. Prof. Dr. Theresia Indah Budhy S, drg.,MKes.,SpPMMF(K). atas kesediaan beliau menjadi Ko-promotor, selalu mengingatkan saya untuk segera menyelesaikan sekolah, menyempatkan waktu untuk memberikan bimbingan, dukungan, arahan, masukan dan motivasi serta semangat positif yang diberikan dalam penelitian dan penulisan disertasi.

6. Para Penguji Proposal, kelayakan dan tertutup : Prof. Dr. Erni Maduratna S, drg.,M.Kes.,SpPerio(K)., Prof. Dr. Anita Yulianti, drg., M.Kes., Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg.,M.Kes.,SpPMMF(K)., Dr.Taufan Brahmantoro,drg., M.Kes., Dr. Yosi Kusuma Eriwati, drg.,M.Si. yang telah bersedia menjadi penguji ditengah kesibukan beliau sehingga dapat memberikan masukan dan bimbingan dalam penulisan disertasi saya.
7. Anggota Pembina Bidang Umum Yayasan Nala Laksamana Pertama (Purn) Bambang Sucahyo, drg.,SpOrt. Ketua Pengawas Yayasan Nala Laksamana Muda (Purn) Dr. Manahan Simorangkir, SE.,M.Sc. Ketua Pengurus Yayasan Nala Laksamana Muda (Purn) B. Ken Tri Basuki, M.Si(Han).,CHRMp., beserta seluruh jajaran pengurus Yayasan Nala yang telah mengizinkan, memberikan kesempatan dan dukungan kepada saya untuk mengikuti pendidikan jenjang Doktor di FKG Universitas Airlangga Surabaya.
8. Rektor Universitas Hang Tuah Surabaya, Laksamana Muda TNI (Purn) Prof. Dr. Ir. Supartono M.M., CIQAR., Wakil Rektor I : Prof. Dr. Dian Mulawarmanti, drg.,MS.,PBO., Wakil Rektor II : Laksamana Muda TNI (Purn) Dr.Ir. Siswo H.S., M.MT., IPU. Wakil rektor III : Laksamana Muda TNI (Purn) Dr. Sulistiyanto, SE., MM., M.Sc., PSC., yang telah mengizinkan dan memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan jenjang Doktor di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya.
9. Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya, Laksamana Pertama TNI (Purn) Dr. R.A. Nora Lelyana, drg., M.H.Kes., FICD., Wakil Dekan 1: Dr. Kristanti Parisihni, drg., M.Kes., Wakil Dekan 2: Dr. Syamsulina Revianti, drg.,M.Kes.,PBO., Wakil Dekan 3: Dr. Arya Brahmanta, drg., Sp.Ort., yang telah mengizinkan dan memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan jenjang doktor di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya.
10. Direktur RSGM Nala Husada Laksamana Pertama TNI (Purn) Lita Agustia., drg.,M.H.Kes, Wakil Direktur 1: Dr. Widyastuti, drg.,SpPerio., yang telah mengizinkan, memberikan dukungan dan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan jenjang Doktor di FKG Universitas Airlangga Surabaya.
11. Sejawat sekalian di Departemen Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Dr. Twi Agnita C, drg., SpKG., Dr. Linda Rochyani, drg., SpKG., Karlina Samadi,drg.,MS.,SpKG(K), Henu Sumekar, drg.,SpKG, Fani Pangabdian, drg.,SpKG., Diana Soesilo, drg.,SpKG, Yongki Hadinata, drg., SpKG., Sinta Puspita, drg., SpKG., Dewi Laksmi, drg., MAP yang selalu memberikan dorongan dan semangat kepada saya untuk mengikuti pendidikan jenjang Doktor di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya.
12. Seluruh staf pengajar di Program Doktor Ilmu Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu pengetahuan dasar dan terapan yang sangat berharga dan bermanfaat dalam penyusunan disertasi.

13. Dr. Rima Parwati sari, drg., MKes., PBO., Yuyun Nailufa, S. Farm., M. Farm., Apt. yang telah bersedia menyediakan waktu ditengah kesibukan untuk membantu penelitian, memberikan masukan, arahan yang sangat berharga dalam penelitian dan penyusunan disertasi.
14. Pak Heri Soemantoro di Laboratorium Ilmu Biokimia Unit Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Mbak Uma, Mbak Devi di laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Mas Yoni di Research Center Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, Mas Alfian dan sejawat tendik di Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah yang telah membantu penelitian saya.
15. Teman-teman di Program Studi Doktoral Ilmu Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga angkatan 2018, terutama Dr. Vivin Ariestania, drg., Sp.Prod., Dr. Devi Rianti, drg., M.Kes, Dr. Devi Eka Juniarti, drg., M.Kes, Sp.KG(K)., Dr. Febriastuti Cahyani, drg., MKes., SpKG(K). serta semua yang tidak bisa disebutkan satu persatu dengan tidak mengurangi rasa penghargaan saya. Terimakasih atas saran, semangat, dukungan, kebersamaan dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan ini.
16. Teman-teman Dosen, tendik di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Staf Medis dan Non medis di RSGM Nala Husada Universitas Hang Tuah yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu terima kasih doa dan dukungannya selama saya menempuh Pendidikan Doktor di FKG Unair.
17. Tim Manajemen RSGM Nala Husada Tandy Izzued A, drg., MM, Dwiane Risalona S.Psi, Dina Irsyandi Ali, drg., Charissa Roderica, drg., MM., Cakrawartya S, drg., Aria artistya, ST., Anggun Prawira, SKG., Dita Maharani, SE., Bangun K, S.Sos., Niro Kustur. atas bantuan, support, kebersamaan dan dukungan dalam penelitian, penulisan disertasi, serta pelaksanaan ujian terbuka .
18. Pendidikan ini dapat diselesaikan tidak terlepas dari dukungan keluarga tercinta, terimakasih yang tulus saya sampaikan pada orang tua saya, bapak Ir.H.R.Sumarno (alm), ibu Hj.Tri Martini, dr., SpBK., serta saudara-saudara saya Hj. Ika Puspitasari, dr., SpKFR dan suami H. David Rahardian, ST., MM, Dini Sulliaty, ST., MM., MSc, dan suami M Kautsar Kurniawan, ST., MT, beserta putra-putrinya. Mertua saya bapak H. Suratin Ihsan (alm), ibu Hj. Siti Ziena, beserta adik ipar saya Dewi, Ahmad dan Ria beserta keluarga terima kasih atas doa-doanya, dukungan dan semangat yang diberikan selama saya menempuh pendidikan ini..
19. Ucapan terima kasih sebesar-besarnya pada suami saya tercinta M Nurhidayat Ihsan, S.Ag., M.Si dan putra saya Rafialdi Rayhan dan Farhan Pradipta atas ijin, pengertian, kesabaran, pengorbanan, dukungan dan semua doa-doa nya selama saya menempuh pendidikan ini.

Besar harapan saya penelitian ini dapat bermanfaat bagi kemajuan Ilmu Kedokteran Gigi khususnya bidang Konservasi Gigi dan semoga Allah SWT selalu melimpahkan keberkahan dan kekuatan bagi kita semua sehingga dapat mengemban dan berbagi ilmu pengetahuan untuk kepentingan kemanusiaan.

Aamiin ya robbal' Alamin.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Surabaya, Agustus 2022

Penulis

ABSTRAK

Latar belakang: Material *pulp capping* yang saat ini masih menjadi pilihan dan merupakan gold standart adalah CaOH, saat ini banyak penelitian mengatakan CaOH dapat membentuk tunnel defect sehingga mempengaruhi keberhasilan perawatan. Material *pulp capping* harus memiliki sifat pelepasan ion kalsium untuk merangsang proses regenerasi dentin reparatif. β -TCP memiliki komposisi kimia yang mendekati struktur tulang dan gigi, mampu melepaskan kalsium, bersifat biocompatibel, bioresorbabel (mudah diserap), dan bersifat osteokonduktifitas.

Tujuan: Menganalisis mekanisme pemberian nano β -TCP cangkang *anadara granosa* terhadap pembentukan odontoblast like cell pada jaringan pulpa perforasi.

Metode: Penelitian *experimental laboratories* dengan *randomized post-test only group design*. Penelitian ini menggunakan 54 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus strain Wistar*) dibagi dalam 9 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan. Setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Gigi M1 atas dipreparasi kavitas klas I dan diperforasi kemudian kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan, kelompok kontrol positif dengan kalsium hidroksida, kelompok perlakuan dengan nano β -TCP dari cangkang *anadara granosa*. Setelah pengamatan selama 7,14,21 hari tikus di korbakan diambil gigi perlakuan dan sebagian rahang untuk dilakukan pengecatan metode imunohistokimia untuk melihat ekspresi *IL-10*, *TGF- β* , *BMP2*, *VEGF*, *COL-1* dan pengecatan HE untuk melihat *odontoblast like cell*.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa nano β -TCP dari cangkang *anadara granosa* mampu meningkatkan ekspresi *IL-10*, *TGF- β* , *BMP2*, *VEGF*, *COL-1* dibandingkan dengan Kontrol negative dan kontrol positif pada hari ke-7 dan ke-14. serta meningkatkan jumlah *Odontoblast like cell* dari hari ke-7, ke-14 dan ke-21.

Kesimpulan : Peningkatan ekspresi *IL10*, *TGF β* , *VEGF*, *BMP2*, *COL-1* dan peningkatan jumlah *odontoblast like cell* menunjukkan bahwa mekanisme kerja nano β -TCP dari cangkang *anadara granosa* dapat mengarah ke pembentukan dentin reparative.

Keywords: nano β -TCP, *dentin reparative*, *Odontoblast like cell*, *imunohistokimia*, *anadara granosa*

ABSTRACT

Introduction: Pulp capping material which is currently still an option and is the gold standard is CaOH. Many research say CaOH can make tunnel defects so that it affects the success of treatment. The pulp capping material must have the property of releasing calcium ions to stimulate the reparative dentin regeneration process. β -TCP has a chemical composition that is close to the structure of bones and teeth, is able to release calcium, is biocompatible, bioresorbable, and has osteoconductivity.

Purpose: To analyze the mechanism of administration of nano β -TCP shells of *Anadara granosa* on the formation of odontoblast like cells in perforated pulp tissue.

Methods: Experimental laboratory study with randomized post-test only group design. This research used 54 *Rattus norvegicus* strain Wistar divided into 9 groups, negative control group, positive control group, and treatment group. Each group consisted of 6 rats. The upper M1 tooth was prepared in a class I cavity and perforated, then the negative control group without treatment, the positive control group with CaOH, the treatment group with nano β -TCP from the shell of *Anadara granosa*. After observing for 7,14,21 days, the rats were sacrificed, treated teeth and jaws were taken for immunohistochemical staining to see the expression of IL-10, TGF- β , BMP2, VEGF, COL-1 and HE staining to see odontoblast like cells.

Results: The results showed that nano β -TCP from *Anadara granosa* shell was able to increase the expression of IL-10, TGF- β , BMP2, VEGF, COL-1 compared to negative control and positive control on days 7,14. as well as increasing the number of odontoblast like cells from the 7,14,21 days.

Conclusion: Increased expression of IL10, TGF- β , VEGF, BMP2, Col-I and increased number of odontoblast like cells indicate that the mechanism of action of nano β -TCP from *Anadara granosa* shell can lead to reparative dentin formation.

Keywords: nano β -TCP, reparative dentin, Odontoblast like cell, immunohistochemistry, *Anadara granosa*

RINGKASAN

Material yang sampai saat ini masih menjadi material pilihan untuk material *pulp capping* adalah kalsium hidroksida karena dapat merangsang dentin reparatif, reaksi inflamasi yang minimal, biokompatibel terhadap jaringan, memiliki kandungan antibakteri yang baik, sitotoksitas rendah. Penelitian mengatakan bahwa kalsium hidroksida mengakibatkan 89% jembatan dentin yang terbentuk mengandung cacat terowongan/*tunnel defect*. Adanya *tunnel defect* ini dapat menyebabkan masuknya bakteri ke dalam pulpa. *Tunnel defect* terbentuk karena material kalsium hidroksida dalam proses membentuk jembatan dentin/*dentin bridge* nya kurang sempurna. Hal ini dikarenakan *sealing ability* di dalam dinding dentin kurang maksimal sehingga menjadi penyebab awal kegagalan material ini. Kegagalan ini menyebabkan tidak terbentuknya *long term biological seal* terhadap bakteri. Selain itu sifat material kalsium hidroksida ini juga memiliki pH alkalin 11-12 sehingga dapat mengakibatkan nekrosis lokal dari jaringan pulpa di sekitar lokasi yang cedera. Kalsium hidroksida secara klinis dapat larut dalam 1 sampai 2 tahun. Banyak penelitian melaporkan bahwa tingkat keberhasilan *pulp capping* dengan kalsium hidroksida bervariasi mulai dari 13% hingga 95%.

Material *pulp capping* harus memiliki sifat pelepasan ion kalsium untuk merangsang proses regenerasi dentin reparatif. Kalsium memainkan peran yang sangat diperlukan tidak hanya dalam pembentukan matriks mineral tetapi juga dalam transduksi jalur sinyal intraseluler yang terlibat dalam mempertahankan dan mengatur proses biologis normal. Oleh karena itu penelitian terbaru menunjukkan bahwa kalsium yang dilepaskan dari biomaterial adalah salah satu faktor kunci yang memediasi proses mineralisasi dan bahwa kalsium yang dilepaskan dari material *pulp capping* mungkin merupakan komponen aktif dalam pembentukan dentin reparatif.

Berdasarkan hal tersebut maka perlu dicari alternatif lain material *pulp capping direct* yang dapat digunakan dalam bidang kedokteran gigi yang harus mampu mengoptimalkan regenerasi dentin, sehingga proses peradangan dan dampak terjadinya nekrosis dapat diminimalisir. Pemanfaatan material dasar dari material yang dapat diperoleh dari lingkungan alam, contohnya cangkang *anadara granosa*, yang memiliki kadar kalsium sebanyak 98% penting untuk pertumbuhan tulang dan gigi pada proses remineralisasi. Cangkang AG melalui metode hidrotermal selama 18 jam pada suhu 200°C dan sinterring selama 3 jam dengan suhu 900°C didapat hidroksi apatite (15%), *Beta - tricalcium phosphate* (β -TCP) (79%), dan CaOH_2 (6%).

Variabel yang diteliti adalah *IL-10* yang merupakan parameter jalur anti inflamasi yang akan merangsang peningkatan ekspresi growth factor *TGF β* , *BMP2*, *VEGF*, *COL-I* yang merupakan parameter terbentuknya dentin reparative dan meningkatkan jumlah *odontoblast like cell*.

Tujuan penelitian adalah menganalisis mekanisme nano β -TCP dari cangkang *anadara granosa* pada perawatan *pulp capping*.

β -TCP secara kimia memiliki rumus $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ memiliki komposisi kimia yang mendekati struktur tulang dan gigi. β -TCP dapat dipakai sebagai pengganti tulang yang potensial karena bersifat biokompatibel, bioresorbabel (mudah diserap), dan bersifat osteokonduktifitas.

Pemberian β -TCP akan menghasilkan Ca^{2+} yang akan langsung mengenai makrofag melalui jalur *Calcium-Sensing Receptor* (CaSR). Sinyaling calcium/calmodulin mengatur ekspresi gen di odontoblas. Ca^{2+} ekstraseluler akan meningkatkan Ca^{2+} intraseluler diaktivasi oleh mediator CaSR - untuk mulai mengaktivasi *Phospholipase C* (PLC) yang mengarah ke peningkatan *inositol 1,4,5- trisphosphate* (IP3). Kalsium mengaktifkan calmodulin yang pada gilirannya akan mengaktifkan *CaM Kinase II* (CaMKII) dan *kalsineurin* yang mengarah ke modulasi ekspresi anggota faktor transkripsi *Activator protein 1* (AP-1). Adanya aktivasi AP-1 meningkatkan proses regenerasi yang distimulus oleh berbagai *GF*. Proses ini akan meningkatkan jumlah pembuluh darah karena adanya angiogenesis, peningkatan BMP2 yang meningkatkan diferensiasi *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) menjadi *odontoblas like cell*, dan *transforming growth factor* (TGF- β) yang menginduksi *Alkaline Phosphatase* (ALP) untuk meningkatkan sekresi *Collagen type I* (COL-1). *Odontoblas like cell* akan menstimulus *Runx2* melalui Smad 1/5/8 dengan perantara Smad 4. Selanjutnya *Runx2* menginduksi terbentuknya osteoblas yang matur dengan mensekresi osteopontin dan osteocalcin. ALP juga terbentuk melalui Smad yang berfungsi menyiapkan suasana alkalis pada jaringan osteoid yang terbentuk, sehingga memicu pembentukan COL-1. Osteopontin dan osteocalcin, serta COL-1 akan segera mengalami kalsifikasi yang berperan dalam pembentukan matriks dentin sehingga mempercepat proses pembentukan dentin reparatif.

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian *experimental laboratories* dengan *randomized post-test only group design*. Penelitian menggunakan hewan coba 54 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus strain Wistar*) jantan berumur 4-5 bulan dan berat badan 250-300 gram memiliki kesehatan fisik yang baik dibagi dalam 9 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan) pengamatan hari ke-7, ke-14 dan ke-21, kelompok kontrol positif (kalsium hidroksida) pengamatan hari ke-7, ke-14 dan ke-21, kelompok perlakuan (*nano β -TCP* dari cangkang *anadara granosa*) pengamatan hari ke-7, ke-14 dan ke-21. Kelompok A-1 yaitu kontrol negatif selama 7 hari, dimana gigi molar pertama utuh dipreparasi kavitas klas I dan diperforasi tetapi tidak dilakukan perawatan *pulp capping direct*. Kelompok A-2 yaitu kontrol negatif pengamatan selama 14 hari dengan perlakuan yang sama dengan A-1. Kelompok A-3 yaitu kelompok kontrol negatif pengamatan selama 21 hari dengan perlakuan yang sama dengan A-1 dan A-2. Kelompok B-1 yaitu kelompok kontrol positif dimana gigi molar pertama utuh dipreparasi kavitas klas I dan diperforasi dilakukan perawatan *pulp capping direct* dengan material kalsium hidroksida, diamati selama 7 hari. Kelompok B-2 yaitu kelompok kontrol positif pengamatan selama 14 hari dengan perlakuan yang sama dengan kelompok B-1. Kelompok B-3 yaitu kelompok kontrol positif pengamatan selama 21 hari, dengan perlakuan yang sama dengan kelompok B-1 dan B-2. Kelompok C-1 yaitu kelompok perlakuan dimana gigi molar pertama utuh dipreparasi kavitas klas I dan diperforasi dilakukan perawatan *pulp capping direct* dengan material *nano β -TCP* dari cangkang *anadara granosa*, diamati selama 7 hari. Kelompok C-2 yaitu kelompok perlakuan pengamatan 14 hari dengan perlakuan yang sama dengan kelompok C-1. Kelompok C-3 yaitu kelompok perlakuan pengamatan 21 hari dengan perlakuan yang sama dengan kelompok C-1 dan C-2.

Variabel yang dianalisis dalam penelitian ini adalah hasil pemeriksaan ekspresi *IL-10*, *TGF- β* , *BMP2*, *VEGF*, *COL-1* dengan metode imunohistokimia

pada sel makrofag pada hari ke 7 dan 14. *Odontoblast like cell* dengan metode HE pada hari ke 7, 14 dan 21.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nano β -TCP dari cangkang anadara granosa mampu meningkatkan ekspresi *IL-10*, *TGF- β* , *BMP2*, *VEGF*, *COL-1* dibandingkan dengan Kontrol negatif dan kontrol positif pada hari ke-7 dan ke-14. Begitu juga pada pembentukan *Odontoblast like cell* terjadi peningkatan dari hari ke-7, ke-14 dan ke-21.

Pada uji beda antar kelompok ekspresi *IL-10* hari ke-7 menggunakan *Post Hoc Test (Tukey's HSD test)* di dapatkan hasil data $p < 0,005$ pada semua kelompok sehingga dapat dikatakan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan, kontrol negatif dan kontrol positif. Begitu juga pada hari ke-14 di dapatkan hasil data $p < 0,005$ pada semua kelompok sehingga dapat dikatakan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan, kontrol negatif dan kontrol positif.

Pada uji Sig. t-test ekspresi *IL-10* antara hari ke-7 dan ke-14 pada kelompok kontrol negatif didapatkan hasil $p = 0,001$ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna. Pada kelompok kontrol positif didapatkan hasil $p = 0,000$ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna. Pada kelompok perlakuan didapatkan hasil $p = 0,001$ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna.

Pada uji beda antar kelompok hari ke-7 ekspresi *TGF- β* menggunakan *Post Hoc Test (Tukey's HSD test)* di dapatkan hasil data $p < 0,005$ terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan, kontrol negatif dan kontrol positif. Begitu juga pada hari ke-14 ekspresi *TGF- β* di dapatkan hasil data $p < 0,005$ maka dikatakan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan, kontrol negatif, kontrol positif. Pada uji Sig. t-test ekspresi *TGF- β* kelompok kontrol negatif antara hari ke-7 dan ke-14 didapatkan hasil $p = 0,049$ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna. Pada kelompok kontrol positif didapatkan hasil $p = 0,109$ menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna. Pada kelompok perlakuan didapatkan hasil $p = 0,001$ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna.

Pada uji beda antar kelompok ekspresi *BMP2* pada hari ke-7 menggunakan *Post Hoc Test (Mann Whitney test)* di dapatkan hasil data $p < 0,005$ maka dikatakan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan, kontrol negatif dan kontrol positif. Pada hari ke-14 di dapatkan hasil data $p < 0,005$ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan, kontrol negatif dan kontrol positif. Pada uji **Sig. t-test** ekspresi *BMP2* antara hari ke-7 dan ke-14 pada kelompok kontrol negatif didapatkan hasil $p = 0,001$ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna. Pada kelompok kontrol positif didapatkan hasil $p = 0,002$ terdapat perbedaan bermakna. Pada kelompok perlakuan didapatkan hasil $p = 0,034$ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna.

Pada uji beda antar kelompok hari ke-7 ekspresi *VEGF* menggunakan *Post Hoc Test (Tukey's HSD test)* di dapatkan hasil data $p < 0,005$ terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan, kontrol negatif dan kontrol positif. Pada hari ke-14 di dapatkan hasil data $p < 0,005$ hal tersebut menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan, kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif. Pada uji Sig. t-test ekspresi *VEGF* antara hari ke-7 dan ke-14 pada kelompok kontrol negatif didapatkan hasil $p = 0,076$ hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna. Pada kelompok kontrol positif

didapatkan hasil $p=0,028$ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna. Pada kelompok perlakuan didapatkan hasil $p=0,010$ menunjukkan perbedaan bermakna.

Pada uji beda antar kelompok hari ke-7 ekspresi *COL-1* menggunakan *Post Hoc Test (Tukey's HSD test)* di dapatkan hasil data $p<0,005$ jadi terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kontrol negatif dan kontrol positif, kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif. Pada hari ke-14 di dapatkan hasil data $p<0,005$ pada semua kelompok hal tersebut menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif, begitu juga pada kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif. Pada uji Sig. t-test antara hari ke-7 dan ke-14 pada kelompok kontrol negative didapatkan hasil $p=0,016$ hal tersebut menunjukkan terdapat perbedaan bermakna. Pada kelompok kontrol positif didapatkan hasil $p=0,001$ hal tersebut menunjukkan terdapat perbedaan bermakna. Pada kelompok perlakuan didapatkan hasil $p=0,007$ hal tersebut menunjukkan terdapat perbedaan bermakna.

Hasil analisis jalur antar variabel pada hari ke-7 pemberian β -TCP meningkatkan ekspresi *VEGF* yang mengarah ke peningkatan ekspresi *COL-1*. Pada hari ke-14 pemberian β -TCP meningkatkan ekspresi IL-10 yang mengarah ke peningkatan *BMP2*, dan terdapat jalur lain melalui ekspresi *TGF β* yang akan meningkatkan jumlah *Odontoblast Like Cell*. Temuan baru penelitian ini adalah pemberian nano β -TCP dari cangkang *anadara granosa* mekanismenya dapat mengarah ke pembentukan *odontoblast like cell* yang mengarah ke pembentukan dentin reparatif.

DAFTAR ISI

	Hal
Sampul Depan	i
Halaman Judul	ii
Lembar Pengesahan	iii
Penetapan Panitia Penguji Ujian tertutup Disertasi	iv
Surat Pernyataan Orisinalitas	v
Ucapan Terima kasih	vi
Abstrak/Abstract	x
Ringkasan	xii
Daftar Isi	xvi
Daftar Tabel	xxiii
Daftar Gambar	xxviii
Daftar Lampiran	xxx
Daftar Singkatan	xxxi

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	13
1.3. Tujuan Penelitian	
1.3.1. Tujuan Umum	13
1.3.2. Tujuan Khusus	14
1.4. Manfaat Penelitian	
1.4.1. Manfaat Teoritis	14
1.4.2. Manfaat Praktis	14

	Hal
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Struktur Gigi	16
2.1.1 Email	17
2.1.2 Dentin	17
2.1.3 Sementum	22
2.1.4 Pulpa	22
2.1.5 Kompleks Dentin Pulpa	23
2.1.6 Morfologi Pulpa	25
2.1.7 Pulpa sebagai jaringan ikat	27
2.1.8 Matriks ekstraseluler pulpa	27
2.2. Dentinogenesis	28
2.3. Sel pada jaringan pulpa	30
2.3.1. Odontoblast	30
2,3.2. Diferensiasi Odontoblas	32
2.3.3. Sel Fibroblas	33
2.3.4. <i>Undifferentiated mesenchymal cell</i>	35
2.3.5. Sel-sel imunokompeten	35
2.4. Mekanisme <i>wound healing</i> pada pulpa	36
2.5. <i>Pulp Capping</i>	37
2.6. Parameter Proses pembentukan dentin reparatif	38
2.6.1 <i>Vascular endothelial growth factor (VEGF)</i>	39
2.6.2 <i>Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2)</i>	40
2.6.3 Sitokin	41
2.6.3.1 Sitokin pro-infammatory	42
2.6.3.2 Sitokin anti-infammatory	43

	Hal
2.7. Pembentukan dentin reparatif	47
2.8. <i>Anadara granosa</i>	48
2.8.1. Morfologi <i>Anadara granosa</i>	48
2.8.2. Taksonomi dan habitat <i>Anadara granosa</i>	50
2.8.3. Komposisi cangkang <i>Anadara granosa</i>	51
2.9. Proses terbentuknya senyawa β -TCP pada proses pengolahan cangkang kerang darah (<i>Anadara granosa</i>)	51
2.10. <i>Tri Calcium Phosphate</i>	52
2.11. Nano partikel	54
2.11.1. Metode Pembuatan nano	56
2.11.2. Polimer	58
2.11.3. Polimer Alginat	59
2.11.4. Crosslinker CaCl ₂	60
BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1. Kerangka Konseptual Penelitian	61
3.2. Penjelasan Kerangka Konseptual Penelitian	62
3.2. Hipotesis penelitian	64
BAB 4. METODE PENELITIAN	
4.1. Jenis Penelitian	65
4.2. Rancangan Penelitian	65
4.3. Populasi	67
4.4. Sampel	67
4.4.1 Kriteria Sampel	67
4.4.2. Menentukan Besar Sampel	68
4.4.3. Teknik Sampling	69

	Hal
4.4.4. Pembagian Kelompok Sampel	69
4.5. Variabel Penelitian	71
4.5.1. Variabel bebas	71
4.5.2. Variabel tergantung	71
4.5.3 Variabel kendali	71
4.6. Definisi Operasional Variabel	72
4.7. Alat dan Baha Penelitian	
4.7.1. Alat Penelitian	74
4.7.2. Bahan Penelitian	74
4.8. Lokasi dan Waktu Penelitian	76
4.9. Cara Kerja	
4.9.1. Prosedur Pelaksanaan Penelitian	76
4.9.2. Prosedur Pembuatan Beta Tri Kalsium Phosphate	76
4.9.3. Prosedur pembuatan encapsulasi <i>Beta Tri Calsium Phosphate</i> (β -TCP).	78
4.9.4. Prosedur Pemeriksaan Material nano <i>Beta Tri Calsium Phosphate</i> (β -TCP)	79
4.9.4.1. Uji Particle Size Analysis (PSA)	79
4.9.4.2. Uji FTIR	80
4.9.4.3. Uji X-RD (<i>X-ray Diffraction</i>)	82
4.9.4.4. Penentuan kadar kalsium	82
4.9.4.5. Uji Sitotoksisitas	83
4.9.5. Prosedur persiapan pada hewan coba tikus putih (<i>Rattus norvegicus strain Wistar</i>).	85
4.9.6. Prosedur perlakuan hewan coba tikus putih (<i>Rattus norvegicus strain Wistar</i>)	85

	Hal
4.9.7. Penanganan Hewan Coba tikus putih (<i>Rattus norvegicus strain Wistar</i>) setelah Dekaputasi	87
4.9.8. Pembuatan preparat histologi anatomi (HPA) dengan pengecatan HE	88
4.9.9. Prosedur Pembuatan Preparat Imunohistokimia	91
4.9.10. Metode penghitungan terhadap hasil pemeriksaan	92
4.10. Pengolahan dan Analisis Data	93
4.11. Alur Penelitian	94
4.11.1 Alur Pembuatan β -TCP	94
4.11.2 Alur Pembuatan encapsulasi β -TCP	95
4.11.3 Alur Pelaksanaan Penelitian	96
BAB 5 HASIL PENELITIAN	
5.1. Deskripsi data Hasil Penelitian	97
5.2. Uji Beda Variabel Antar Kelompok Penelitian	102
5.2.1. Hasil Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi <i>IL-10</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar	102
5.2.2. Hasil Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi <i>TGF-β</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar	108
5.2.3. Hasil Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi <i>BMP2</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar	113
5.2.4. Hasil Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi <i>VEGF</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar	119
5.2.5. Hasil Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi <i>COL-1</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar	125
5.2.6. Hasil Pemeriksaan odontoblast like cell pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar	131

	Hal
5.3. Hubungan kausalistik antar variabel yang diteliti pada hewan coba	141
5.3.1. Analisis jalur hubungan kausalistik mekanisme kerja β -TCP (<i>Beta Tri Calcium Phosphate</i>) dari sintesis cangkang <i>anadara granosa</i> terhadap jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar	141

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1. Hasil Uji Material nano β -TCP (<i>Beta-tricalcium phosphate</i>).....	147
6.1.1. Uji Partikel Size (PSA)	147
6.1.2. Uji FTIR	147
6.1.3. Uji XRD	148
6.1.4. Uji Penetapan Kadar Kalsium	148
6.1.5. Uji Sitotoksitas	150
6.2. Pemberian nano β -TCP dari cangkang <i>anadara granosa</i> sebagai material <i>pulp capping direct</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar terhadap peningkatan ekspresi <i>IL-10</i>	158
6.3. Pemberian nano β -TCP dari cangkang <i>anadara granosa</i> sebagai material <i>pulp capping direct</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar terhadap peningkatan ekspresi <i>TGF-β</i>	159
6.4. Pemberian nano β -TCP dari cangkang <i>anadara granosa</i> sebagai material <i>pulp capping direct</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar terhadap peningkatan ekspresi <i>BMP2</i>	162
6.5. Pemberian nano β -TCP dari cangkang <i>anadara granosa</i> sebagai material <i>pulp capping direct</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar terhadap peningkatan ekspresi <i>VEGF</i>	165
6.6. Pemberian nano β -TCP dari cangkang <i>anadara granosa</i> sebagai material <i>pulp capping direct</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar terhadap peningkatan ekspresi <i>COL-1</i>	166
6.7. Pemberian nano β -TCP dari cangkang <i>anadara granosa</i> sebagai material <i>pulp capping direct</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi	170

	Hal
molar pertama rahang atas tikus wistar terhadap pembentukan <i>odontoblast like cell</i>	
6.8. Analisis jalur hubungan kausalistik mekanisme Pemberian nano β -TCP dari cangkang <i>anadara granosa</i> sebagai material <i>pulp capping direct</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada hari ke 7	173
6.9. Analisis jalur hubungan kausalistik mekanisme Pemberian nano β -TCP dari cangkang <i>anadara granosa</i> sebagai material <i>pulp capping direct</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada hari ke 14	174
Temuan Baru	177
Tindak Lanjut terhadap Temuan	178
Keterbatasan Penelitian	178
BAB 7 PENUTUP	
7.1. Kesimpulan	179
7.2. Saran	179
DAFTAR PUSTAKA	180
Lampiran	203

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 5.1 Deskripsi data variabel pemeriksaan ekspresi <i>IL-10</i> , <i>TGF-β</i> , <i>BMP2</i> , <i>VEGF</i> , <i>COL-1</i> dan <i>Odontoblast Like Cell</i> pada gigi tikus wistar	99
Tabel 5.2 Hasil Uji Normalitas Shapiro-Wilk	100
Tabel 5.3 Hasil Uji Homogenitas	101
Tabel 5.4 Hasil Uji Komparasi	101
Tabel 5.5 Tabel deskriptif data perbandingan kelompok berdasarkan hari pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>IL-10</i>	103
Tabel 5.6 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke 7 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>IL-10</i>	104
Tabel 5.7 Tabel Post Hoc Test (<i>Tukey's HSD test</i>) hari ke 7 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>IL-10</i>	104
Tabel 5.8 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke 14 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>IL-10</i>	105
Tabel 5.9 Tabel Post Hoc Test (<i>Tukey's HSD test</i>) hari ke 14 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>IL-10</i>	105
Tabel 5.10 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Negatif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>IL-10</i> ...	106
Tabel 5.11 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Positif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>IL-10</i>	106
Tabel 5.12 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Perlakuan pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>IL-10</i>	107
Tabel 5.13 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping indirect</i> terhadap ekspresi <i>TGFβ</i>	108

	Hal
Tabel 5.14 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke 7 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>TGF-β</i>	109
Tabel 5.15 Tabel Post Hoc Test (Mann Whitney test) hari ke 7 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>TGF-β</i>	110
Tabel 5.16 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke 14 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>TGF-β</i>	110
Tabel 5.17 Tabel Post Hoc Test (Tukey's HSD test) hari ke 14 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>TGF-β</i>	111
Tabel 5.18 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Negatif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>TGF-β</i> ..	111
Tabel 5.19 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Positif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>TGF-β</i> ..	112
Tabel 5.20 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Perlakuan pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>TGF-β</i>	112
Tabel 5.21 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>BMP2</i>	114
Tabel 5.22 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke 7 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>BMP2</i>	115
Tabel 5.23 Tabel Post Hoc Test (Mann Whitney test) hari ke 7 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>BMP2</i>	116
Tabel 5.24 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke-14 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>BMP2</i>	116
Tabel 5.25 Tabel Post Hoc Test (Tukey's HSD test) hari ke 14 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>BMP2</i>	117

	Hal
Tabel 5.26 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Negatif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>BMP2</i> ...	117
Tabel 5.27 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Positif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>BMP2</i> ...	118
Tabel 5.28 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Positif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>BMP2</i> ...	118
Tabel 5.29 Tabel deskriptif data perbandingan kelompok berdasarkan hari pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>VEGF</i>	120
Tabel 5.30 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke 7 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>VEGF</i>	121
Tabel 5.31 Tabel <i>Post Hoc Test (Tukey's HSD test)</i> hari ke 7 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>VEGF</i>	122
Tabel 5.32 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke 14 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>VEGF</i> ..	122
Tabel 5.33 Tabel <i>Post Hoc Test (Tukey's HSD test)</i> hari ke 14 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>VEGF</i>	123
Tabel 5.34 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Negatif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>VEGF</i> . ..	123
Tabel 5.35 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Positif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>VEGF</i> ...	124
Tabel 5.36 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Perlakuan pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>VEGF</i>	124
Tabel 5.37 Tabel deskriptif data perbandingan kelompok berdasarkan hari pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>COL-1</i>	126

	Hal
Tabel 5.38 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke 7 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>COL-1</i>	127
Tabel 5.39 Tabel Post Hoc Test (Tukey's HSD test) hari ke 7 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>COL-1</i>	128
Tabel 5.40 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke 14 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>COL-1</i>	128
Tabel 5.41 Tabel Post Hoc Test (Tukey's HSD test) hari ke 14 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>COL-1</i>	128
Tabel 5.42 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Negatif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>COL-1</i> ..	129
Tabel 5.43 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Positif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>COL-1</i> ..	130
Tabel 5.44 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Perlakuan pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>COL-1</i>	130
Tabel 5.45 Tabel deskriptif data perbandingan kelompok berdasarkan hari pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap <i>odontoblast like cell</i>	132
Tabel 5.46 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke 7 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>Odontoblas Like Cell</i>	133
Tabel 5.47 Tabel Post Hoc Test (Tukey's HSD test) hari ke 7 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>Odontoblas Like Cell</i>	133
Tabel 5.48 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke 14 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>Odontoblas Like Cell</i>	134
Tabel 5.49 Tabel Post Hoc Test (Tukey's HSD test) hari ke 14 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>Odontoblas Like Cell</i>	135

	Hal
Tabel 5.50 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan pada hari ke 21 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>Odontoblas Like Cell</i>	135
Tabel 5.51 Tabel Post Hoc Test (Tukey's HSD test) hari ke 21 Pengaruh pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>Odontoblas Like Cell</i>	136
Tabel 5.52 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Negatif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>Odontoblas Like Cell</i>	136
Tabel 5.53 Tabel Post Hoc Test (Tukey's Hsd Test) Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol negatif Pengaruh Pemberian Material Pada Perawatan <i>Pulp Capping Direct</i> Terhadap <i>Odontoblas Like Cell</i>	137
Tabel 5.54 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Positif pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>Odontoblas Like Cell</i>	137
Tabel 5.55 Tabel Post Hoc Test (Tukey's Hsd Test) Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Kontrol Positif Pengaruh Pemberian Material Pada Perawatan <i>Pulp Capping Direct</i> Terhadap <i>Odontoblas Like Cell</i>	138
Tabel 5.56 Uji normalitas, homogenitas dan signifikan Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Perlakuan pemberian material pada perawatan <i>pulp capping direct</i> terhadap ekspresi <i>Odontoblas Like Cell</i>	138
Tabel 5.57 Tabel Post Hoc Test (Tukey's Hsd Test) Perbandingan Hari Berdasarkan Kelompok Perlakuan Pengaruh Pemberian Material Pada Perawatan <i>Pulp Capping Direct</i> Terhadap <i>Odontoblas Like Cell</i>	139

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 2.1 Struktur gigi	16
Gambar 2.2 Lapisan gigi	26
Gambar 2.3 Representasi diagram dari lapisan odontoblas dan subodontoblastik pulpa	27
Gambar 2.4 Cangkang <i>Anadara granosa</i>	48
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian	66
Gambar 4.2 Proses encapsulasi	79
Gambar 5.1 Grafik ekspresi <i>IL-10</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada semua kelompok	103
Gambar 5.2 Gambaran histologi ekspresi <i>IL-10</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar	107
Gambar 5.3 Grafik ekspresi <i>TGF-β</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada semua kelompok	109
Gambar 5.4 Gambaran histologi ekspresi <i>TGF-β</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar	113
Gambar 5.5 Grafik ekspresi <i>BMP2</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada semua kelompok	114
Gambar 5.6 Gambaran histologi ekspresi <i>BMP2</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar	119
Gambar 5.7 Grafik rerata ekspresi <i>VEGF</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada hari ke-7 dan ke-14 pada semua kelompok	120
Gambar 5.8 Gambaran histologi ekspresi <i>VEGF</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar	125
Gambar 5.9 Grafik rerata ekspresi <i>COL-1</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada hari ke-7 dan ke-14 pada semua kelompok	126

	Hal
Gambar 5.10	Gambaran histologi ekspresi <i>COL-1</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar 131
Gambar 5.11	Grafik rerata <i>odontoblast like cell</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada hari ke-7, ke-14 dan ke-21 pada semua kelompok 132
Gambar 5.12	Kondisi patologis dimana terlihat odontoblast like cell pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada kelompok kontrol negatif 139
Gambar 5.13	Kondisi patologis dimana terlihat odontoblast like cell pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada kelompok kontrol positif. 140
Gambar 5.14	Kondisi patologis dimana terlihat odontoblast like cell pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada kelompok perlakuan 140
Gambar 5.15	Analisis jalur akhir mekanisme kerja β -TCP dari cangkang <i>anadara granosa</i> terhadap terbentuknya <i>dentin reparative</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada hari ke-7 142
Gambar 5.16	Analisis jalur akhir mekanisme kerja β -TCP dari cangkang <i>anadara granosa</i> terhadap terbentuknya <i>dentin reparative</i> pada jaringan pulpa perforasi gigi molar pertama rahang atas tikus wistar pada hari ke-14 144

DAFTAR LAMPIRAN

	Hal
Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik.	203
Lampiran 2 Hasil Analisis Laboratorium Identifikasi Jenis Biota	204
Lampiran 3 Uji PSA	206
Lampiran 4 Uji FTIR	207
Lampiran 5 Uji XRD	208
Lampiran 6 Uji Kompleksiometri	213
Lampiran 7 Proses pembuatan <i>Beta Tri Calcium Phosphate</i> (β -TCP)	214
Lampiran 8 Proses pembuatan Nano <i>Beta Tri Calcium Phosphate</i> dengan proses <i>ionotropic gelation</i>	218
Lampiran 9 Proses perlakuan pada tikus wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	220
Lampiran 10 Analisis IHC Dan HPA Menggunakan Stata 16	222
Lampiran 11 Analisis Jalur Menggunakan Smartpls 3	252

DAFTAR ISTILAH

β -TCP	: Beta Tri Calsium Phosphate
AG	: Anadara Granosa
ALP	: Alkaline Phosphatase .
AP-1	: Activator protein 1.
BMP-2	: Bone morphogenetic protein-2
BMP-4	: Bone morphogenetic protein-4
Ca(OH)_2	: Kalsium hidroksida
Ca^{2+}	: Kalsium
CaCl_2	: Kalsium klorida
CaCO_3	: Calsium Carbonate
CaMKII	: CaM Kinase II
CaSR	: Calcium-Sensing Receptor.
COL-1	: Collagen type I.
DAMPs	: Damage Associated Molecular Pattern molecules ().
FGF	: Fibroblast growth factor
GF	: Growth factor
HA	: hydroxyapatite
hDPCs	: human dental pulp cells
HE	: Hematoksilin Eosin
I κ B	: Inhibitor of kappa Beta
IL-1	: Interleukin-1
IL-10	: Interleukin-10
IL-13	: Interleukin-13
IL-4	: Interleukin-4
IL-6	: Interleukin-6
IP3	: inositol 1,4,5- trisphosphate.
MSC	: Mesencymal Steam Cell.
NF- κ B	: Nukleus Factor-Kappa Beta
OCN	: Osteokalsin
OPG	: Osteoprotegerin
OPN	: Osteopontin.
PLC	: Phospholipase C .
TGF- β	: Transforming Growth Factor
TNF- α	: Tumor necrosis factor alpha
VEGF	: Vascular endothelial growth factor