

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang Masalah

Karies sampai saat ini masih merupakan masalah terbesar yang harus di hadapi, prevalensi penyakit gigi dan mulut menurut data riset kesehatan dasar Indonesia tahun 2018 mencapai 57,6% dan berdasarkan Profil Data Kesehatan Indonesia tahun 2011 mencatat penyakit pulpa dan periradikuler terdapat pada urutan ke-7 penyakit rawat jalan di Indonesia tahun 2010 (Depkes RI, 2010; Riskesdas, 2018). Proses karies gigi dapat dicegah dengan melakukan perawatan dengan menggunakan material restorasi.

Penelitian Al-Hisayat *et al* (2006), mengatakan dari 204 gigi pulpitis yang mengalami perforasi, didapatkan 90 gigi (44,11%) dengan perforasi yang disebabkan karena trauma mekanis dan 114 gigi (55,9%) dengan perforasi yang disebabkan karena karies. Pada kasus karies yang luas dan dalam sering terjadi trauma mekanis yang disebabkan oleh karena alat pada saat proses melakukan pembersihan kavitas (Larjava, 2012). Dentin tersier merupakan lapisan dentin yang terbentuk sebagai respon akibat adanya iritasi/trauma yang mengenai atap pulpa. Tipe dentin tersier ditentukan berdasarkan sel yang bertanggung jawab pada pembentukan dentin, yaitu dentin reaksioner dan dentin reparatif. Dentin reaksioner merupakan dentin tersier yang dibentuk oleh sel-sel hidup odontoblas, respon tersebut akan nampak setelah adanya rangsangan/trauma ringan. Dentin reparatif merupakan dentin tersier yang dibentuk oleh sel odontoblas yang terlihat setelah adanya rangsangan/trauma berat (Hargreaves and Goodis, 2002).

Pemeliharaan jaringan pulpa supaya tetap vital merupakan hal utama yang harus dilakukan oleh dokter gigi, agar gigi dapat berfungsi sempurna, dengan melakukan perawatan pada pulpa dan melakukan restorasi (Murray *et al*, 2003). Perawatan tersebut biasa disebut dengan *pulp capping*. Perawatan *pulp capping* adalah salah satu perawatan endodontik yang bertujuan untuk mempertahankan vitalitas dari pulpa (Fajriyani *et al*, 2016). Perawatan *pulp capping* menurut *American Association of Endodontists* (AAE)(2015), adalah suatu prosedur perawatan pulpa gigi menggunakan biomaterial yang diletakkan diatas pulpa yang mengalami trauma untuk merangsang terbentuknya dentin reparatif, mencegah terjadinya invasi bakteri, dan menjaga vitalitas pulpa (Ingle *et al*, 2009; Hasheminia, 2009). *Pulp capping* terbagi menjadi dua teknik, yaitu *pulp capping direct* dan *pulp capping indirect*. *Pulp capping direct* adalah prosedur pengaplikasian material yang biokompatibel ke atap pulpa yang terbuka yang disebabkan oleh karies atau trauma untuk merangsang terbentuknya dentin reparatif (Walton and Torabinejad, 2008; Kurniasari, 2017). *Pulp capping indirect* adalah perawatan pada pulpa yang masih tertutup oleh lapisan dentin yang tipis yang akan diberikan bahan pelindung (Walton and Torabinejad, 2008; Kurniasari, 2017).

Perkembangan material restorasi sampai saat ini masih terus berlanjut yang bertujuan menghasilkan material restorasi yang memiliki sifat fisis dan mekanis yang baik serta memiliki biokompatibel yang baik untuk di aplikasikan secara klinis. Beberapa penelitian *in vitro* menemukan bahwa penempatan material restorasi dalam dentin dapat berpotensi toksik sehingga dapat merusak pulpa oleh karena itu biokompatibilitas material restorasi merupakan hal yang penting agar

dapat digunakan sebagai material restorasi pada gigi vital. (Dahl and Ørstavik, 2010).

Material yang umum digunakan dan masih menjadi material pilihan untuk *pulp capping* adalah kalsium hidroksida karena dapat merangsang dentin reparatif, reaksi inflamasi yang minimal, bersifat biokompatibel terhadap jaringan, memiliki kandungan antibakteri yang baik (Salako *et al*, 2003; Haghgoo *et al*, 2007, Nakata *et al*, 2000; Tran *et al*, 2012; Swarup *et al*, 2014).

Beberapa studi jangka panjang mengenai kalsium hidroksida telah membuktikan bahwa kalsium hidroksida kurang dapat beradaptasi baik dengan dentin, kurang dapat merangsang differensiasi odontoblas secara konsisten, memiliki pH yang tinggi, kalsium hidroksida memiliki sifat mudah larut. Hal ini yang mengakibatkan terbentuknya *tunnel defect* (Escandarizadeh *et al*, 2006; Qureshi *et al*, 2014). Selain itu juga Kalsium hidroksida memiliki toksisitas yang sangat tinggi terhadap sel, kemampuan adesinya kurang, sehingga dapat terjadi mikroleakage hal ini menyebabkan ketidakmampuan dari kalsium hidroksida dalam menekan terjadinya inflamasi (Ghoddussi *et al*, 2014; Hargreaves *et al*, 2012).

Secara histologis bila kalsium hidroksida diletakkan diatas Jaringan pulpa yang terbuka dalam jangka waktu yang lama maka akan mengakibatkan terjadinya nekrosis dan diikuti reaksi inflamasi (Larjava, 2012; Chen and Suh, 2017). Dalam waktu satu minggu, lapisan peradangan akan digantikan oleh jaringan granulasi dengan fibroblas dan pembuluh darah. Sel progenitor kemudian diinduksi untuk berproliferasi dan bermigrasi ke daerah luka di mana sel berdiferensiasi menjadi *odontoblast like cell* yang mampu mensintesis protein yang terlibat dalam pembentukan dentin reparatif. Jika peradangan menetap di pulpa, perkembangan

dentin reparatif terhambat dan diikuti oleh terjadinya nekrosis pulpa (Grossman, 2014)

Penelitian Tran *et al* (2012), menunjukkan pembentukan dentin reparatif di daerah trauma mekanis yang di aplikasi oleh kalsium hidroksida nampak adanya *tunnel defect*. Penelitian Song *et al* (2017) 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 (Simon *et al.*, 2012; Song *et al*, 2017). Kegagalan ini menyebabkan tidak terbentuknya *long term biological seal* terhadap bakteri (Modena *et al*, 2009). 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 (Tran *et al*, 2012). Kalsium hidroksida secara klinis dapat larut dalam 1 sampai 2 tahun (Song *et al*, 2017). Hal ini sangat mempengaruhi dalam pemilihan restorasi untuk kasus *pulp capping*, terutama pada restorasi yang menggunakan resin asam/etsa (Song *et al*, 2017). Banyak penelitian melaporkan bahwa tingkat keberhasilan *pulp capping* dengan kalsium hidroksida bervariasi mulai dari 13% hingga 95%, (Al-Hiyasat *et al*, 2006; Song *et al*, 2017).

Song *et al* (2017) mengatakan bahwa material *pulp capping* harus memiliki sifat pelepasan ion kalsium untuk merangsang proses regenerasi dentin reparatif. Penelitian Apati *et al* (2012), Tonelli *et al* (2012) mengatakan bahwa

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 (Sangwan *et al*, 2013; Natale *et al*, 2015). Hal tersebut menunjukkan bahwa kalsium yang dilepaskan dari material *pulp capping* 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 hewani, contohnya cangkang *anadara granosa*. Cangkang *Anadara Granosa (AG)* memiliki kandungan mineral seperti kalsium, sulfur, aluminium, besi, tembaga dan juga yodium. Cangkang kerang AG mengandung 98,68% *Calcium Carbonate* ( $\text{CaCO}_3$ ). Kadar kalsium sebanyak 98% yang merupakan kandungan terbesar, karena kalsium mengandung mineral penting untuk pertumbuhan tulang dan gigi pada proses remineralisasi (Nurjanah *et al*, 2005; Solang, 2017).

Cangkang AG dapat disintesis menjadi *hydroxyapatite* (72%), *Beta-tricalcium phosphate* ( $\beta$ -TCP) (21%), dan  $\text{CaOH}_2$  (6%) melalui metode hidrotermal selama 12 jam pada suhu  $200^\circ\text{C}$  sintering pada suhu  $900^\circ\text{C}$  selama 3 jam (Sari, 2018). Pada penelitian pendahuluan yang sudah dilakukan cangkang AG melalui metode hidrotermal selama 18 jam pada suhu  $200^\circ\text{C}$  dan sintering selama 3 jam

dengan suhu  $900^{\circ}\text{C}$  menghasilkan *hydroxyapatite* (15%), *Beta-tricalcium phosphate* ( $\beta$ -TCP) (79%), dan  $\text{CaOH}_2$  (6%).

Biomaterial yang biasanya digunakan sebagai pengganti tulang dan gigi adalah *hydroxyapatite* ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) dan *Beta-tricalcium phosphate* ( $\beta$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ). Kedua biomaterial ini memiliki komposisi kimia yang mendekati komponen anorganik yang ada di dalam tulang (Takazaki *et al*, 2009; Hardiyanti, 2013; Selvia *et al*, 2012). Dimana Tulang dan gigi memiliki komposisi yang mengandung 70% mineral dan 30% matriks. Senyawa mineral yang berada di dalam tulang dan gigi pada umumnya berbentuk senyawa kalsium. Kalsium pada tulang ini berikatan dengan gugus-gugus senyawa, antara lain fosfat, hidroksida, dan karbonat. Senyawa kalsium di dalam tulang yang banyak berikatan dengan fosfat disebut dengan kalsium fosfat. Senyawa kalsium fosfat ini memberikan sifat keras di dalam tulang dan gigi (Jalesman *et al*, 2006; Dewi, 2011). *Beta-tricalcium phosphate* ( $\beta$ -TCP) memiliki stoikiometri yang mirip dengan prekursor biologis amorf mineral tulang dengan perbandingan molar Ca/P sebesar 1,5 sehingga  $\beta$ -TCP ini memiliki potensi untuk memperbaiki jaringan keras vertebrata, misalnya untuk rekonstruksi tulang maupun untuk penambal gigi (Kannan *et al*, 2006; Dewi, 2011; Dahlan *et al*, 2012). Material  $\beta$ -TCP dapat disintesis menjadi kalsium dan fosfat. (Dewi, 2011)

*Beta-tricalcium phosphate* ( $\beta$ -TCP) dapat dipakai sebagai pengganti tulang yang potensial karena bersifat *biocompatible* (biomaterial mampu menyesuaikan/cocok dengan tubuh penerima), *bioresorbabel* (mudah diserap), dan bersifat *osteokonduktifitas* (biomaterial mampu mendukung pelekatan sel-sel osteoblas baru dan osteoprogenitor), memiliki struktur yang saling berhubungan

sehingga sel-sel baru dapat berpindah dan pembuluh darah baru dapat terbentuk. Osteoprogenitor adalah sel yang berfungsi untuk membentuk jaringan tulang. (Laurenchin *et al*, 2006; Krishna *et al*, 2007; Selvia *et al*, 2012; Hardiyanti, 2013).

Oleh karena itu penelitian ini terinspirasi untuk melihat apakah  $\beta$ -TCP mampu merangsang terbentuknya dentin reparatif. Dentin reparatif merupakan dentin yang terbentuk karena adanya respon terhadap trauma pada pulpa. Dentin reparatif terbentuk untuk menggantikan jaringan dentin yang rusak akibat trauma. Pembentukan dentin reparatif merupakan mekanisme pertahanan yang utama dan akan terbentuk secara alamiah untuk menutup trauma pada pulpa dengan demikian dapat menghilangkan efek dari trauma (Walton and Torabinejad, 2008). Pembentukan dentin reparatif juga dapat terbentuk akibat efek kimia dari bahan yang diaplikasikan pada gigi yang mengalami trauma pada pulpa sehingga mampu memulai pembentukan dentin reparatif melalui salah satu perawatan yakni *pulp capping* (Ferracane and Cooper, 2010).

Dinding pulpa yang mengalami perforasi karena adanya trauma mekanik akan mengalami respon inflamasi. Respon inflamasi memainkan peran penting baik dalam penyembuhan normal maupun patologis. Segera setelah terjadi trauma, sistem imun bawaan (*innate*) diaktifkan sebagai respons yang dikenal dengan *Damage Associated Molecular Pattern molecules (DAMPs)*. Kondisi lingkungan hipoksia pada luka menstimulasi banyak jenis sel, termasuk sel inflamasi. Seiring dengan masuknya neutrofil, monosit yang bersirkulasi memasuki luka dan berdiferensiasi menjadi makrofag pada jaringan yang luka. Makrofag adalah pemain kunci dari proses regenerasi yang melibatkan fagositosis, presentasi antigen, dan sekresi berbagai sitokin, kemokin, dan *growth factors* (GF) yang

melindungi tubuh dari inflamasi. Makrofag mempunyai beberapa macam fenotipe, yaitu M1 dan M2. Pada awal inflamasi, M1 yang dicirikan dengan produksi sitokin *tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )*, *interleukin-1 (IL-1)* dan *interleukin-6 (IL-6)* banyak ditemukan, sedangkan pada tahapan selanjutnya ditemukan adanya M2, yaitu dengan munculnya sitokin anti-inflamasi seperti *interleukin-10 (IL-10)*, *interleukin-4 (IL-4)* dan *interleukin-13 (IL-13)* (Koh and DiPietro, 2013).

Beberapa penelitian mengatakan pulpa yang terjadi trauma atau terinfeksi dapat menyebabkan kematian odontoblast dan menghilangkan potensi dentinogenesis reaksioner. Odontoblas merupakan sel yang tidak dapat repair/memperbaiki setelah terkena trauma yang besar (Haniastuti, 2008). Goldberg and Smith (2004) mengatakan bahwa *Odontoblast like cells* berasal dari progenitor sel pulpa yang mengalami diferensiasi. Sel progenitor ini diinduksi oleh adanya faktor pertumbuhan untuk melakukan proliferasi, migrasi dan diferensiasi menjadi *odontoblast like cells* (Kuratate *et al.*, 2008). *Transforming growth factor (TGF- $\beta$ )* adalah merupakan salah satu faktor pertumbuhan yang secara langsung terlibat dalam sitodiferensiasi *odontoblast like cells* (Smith, 2003). *Transforming growth factor (TGF- $\beta$ )* akan diproduksi oleh sel inflamasi yaitu makrofag yang memiliki fungsi untuk mengeluarkan sitokin (*ILN, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$* ). *Odontoblast like cells* akan mensintesis matriks dentin yang akan termineralisasi menjadi dentin reparatif (Walton and Torabinejad, 2008).

*Beta-tricalcium phosphate* dapat melepaskan kalsium pada lapisan ekstraseluler yang akan masuk kedalam lapisan intraseluler melalui jalur *Calcium-Sensing Receptor (CaSR)*. Sinyaling *calcium/calimodulin* mengatur ekspresi gen di osteoblas. Kalsium ekstraseluler akan meningkatkan kalsium intraseluler melalui

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). Keberadaan AP-1 meningkatkan proses regenerasi yang distimulus oleh berbagai hormone pertumbuhan. (Zayzafoon, 2006; Shaofeng *et al*, 2020).

*Beta-tricalcium phosphate* merupakan biomaterial yang dapat menstimulasi pembentukan *odontoblast like cells*. *Odontoblast like cells* merupakan sel odontoblas yang dihasilkan dari sel *undifferential mesenchyme* karena mengalami kematian seiring berjalannya waktu sehingga tidak bisa membentuk matriks ekstraseluler pada saat pembentukan dentinal bridge yang dihasilkan dari sebuah medikamen (Margono, 2012).

*Odontoblast 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 (Chen *et al*, 2014)

Peningkatan konsentrasi kalsium dapat meningkatkan diferensiasi odontogenik/osteogenik dan mineralisasi pada *human dental pulp cells* (hDPCs) yang pada akhirnya dapat meningkatkan keberhasilan perawatan *pulp capping*

*direct* pada pasien yang mengalami trauma mekanik pada pulpa (Shaofeng *et al*, 2020 )

Kalsium yang dilepaskan dari bahan *pulp capping* memainkan peran penting dalam menjaga viabilitas dan fungsi pulpa gigi manusia, dan peningkatan konsentrasi kalsium ekstraseluler dapat mendorong diferensiasi odontogenik/osteogenik dan mineralisasi hDPCs. Material *pulp capping* berbasis kalsium dapat mempromosikan masuknya kalsium dari ruang ekstraseluler melalui CaSR (Shaofeng *et al*, 2020 )

Penggunaan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantar obat di bidang kedokteran gigi mulai digunakan, prinsip rekayasa jaringan, ukuran partikel material dapat mempengaruhi efek biologi, yaitu makin kecil ukuran partikel, makin luas permukaannya, sehingga makin meningkat pula interaksi material dan jaringan sekitarnya (Firdyawati, 2014). Nanopartikel adalah partikel koloid padat dengan diameter 1-1000 nm. Ukuran partikel nano yang dibutuhkan dalam sistem penghantaran obat adalah 50-300 nm. Ukuran partikel memainkan peran penting dalam menentukan distribusi dan pelepasan obat, kemampuan menargetkan sistem nanopartikel, dan toksisitas (Sabdoningrum *et al*, 2021). Beberapa kelebihan nanopartikel adalah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal (Buzea *et al*, 2007; Martien *et al*, 2012), memiliki kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih baik, melalui difusi maupun opsonifikasi, dan fleksibilitasnya. Kelebihan lain dari nanopartikel adalah adanya peningkatan afinitas dari sistem karena peningkatan luas permukaan kontak pada jumlah yang sama (Kawashima *et al*, 2000; Martien

*et al*, 2012). Pemilihan metode pembuatan nanopartikel bergantung pada karakter fisikokimia dari polimer dan sifat obat/material yang digunakan (Abdassah, 2017).

Metode pembuatan nanopartikel pada penelitian ini dilakukan dengan metode *ionotropic gelation* dengan teknik aerosolisasi dimana metode ini memiliki keunggulan yaitu zat aktif dapat dienkapsulasi tanpa menggunakan pelarut organik dan temperatur tinggi yang dapat merusak zat aktif. Metode *ionotropic gelation* ini merupakan metode yang sederhana, cepat, *cost-effective* (Hariyadi *et al*, 2014; Astina *et al*, 2020).

Metode *ionotropic gelation* pada penelitian ini menggunakan polimer *Na-alginat* dan  $\text{CaCl}_2$  sebagai ion penyambung silang (*crosslinker*). Pemilihan material polimer haruslah tepat agar tidak mempengaruhi efektivitas nano partikel sebagai sistem yang melindungi material aktif (Choudhury *et al*, 2009). Jenis polimer yang tidak tepat dapat mempengaruhi kemampuan meningkatkan efek absorpsi, meningkatkan penetrasi zat aktif dan bersifat lepas terkontrol. Polimer alam yang sering digunakan sebagai matriks nanopartikel yaitu alginat (Jawahar *et al*, 2006). Beberapa penelitian mengatakan bahwa alginat terbukti mampu merangsang pembentuk tulang, alginat secara efektif mengarah pada regenerasi tulang melalui pengiriman faktor pertumbuhan dan faktor osteoinduktif (Majmudar *et al*, 1991; Hu *et al*, 2021). Alginat memiliki sifat antioksidan dan anti-inflamasi (Qu *et al*, 2017; Mortazavi-Jahromi *et al*, 2018; Hu *et al*, 2021). Alginat sebagai material penyembuh luka dapat menghalangi munculnya bakteri patogen ke dalam luka, dapat menurunkan risiko infeksi dan mempercepat penyembuhan luka pada keadaan lingkungan luka yang lembab (Kothale *et al*, 2020; Paul *et al*, 2004; Hu *et al*, 2021).

Kalsium klorida ( $\text{CaCl}_2$ ) merupakan material yang dapat digunakan sebagai penyambung silang pada pembentukan nano partikel dengan polimer alginat (Gulati *et al.*, 2011; Prasetyaningrum *et al.*, 2021). Penambahan ion kalsium sebagai penyambung silang, menyebabkan terbentuknya gelasi melalui ikatan ion yang spesifik dengan guluronat sehingga menyebabkan perubahan konformasi struktur natrium alginat. Kalsium klorida ( $\text{CaCl}_2$ ) mudah disambungkan dengan Na alginat karena ion kalsium terikat pada residu asam guluronat yang merupakan komponen *Na-alginat* (Artiga *et al.*, 2017). Kadar kalsium menentukan kepadatan gel yang terbentuk (Gulati *et al.*, 2011; Prasetyaningrum *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini di dapatkan ukuran partikel 295 nm. Gardin *et al* (2012) mengatakan ukuran partikel ideal  $\beta$ -TCP adalah sekitar 50-500 nm. Nano  $\beta$ -TCP mampu meningkatkan adhesi sel, proliferasi dan diferensiasi untuk sistem fungsional jaringan.

Pembentukan dentin reparatif secara fisiologis terbagi atas 4 tahap yaitu: (1) Tahap eksudasi (1-5 hari); (2) Tahap proliferasi (3-7 hari); (3) Tahap pembentukan odontoblast like cells (5-14 hari); (4) Tahap pembentukan dentin reparatif (>14 hari) (Simon *et al.*, 2012; Budhiartie, 2018). Dentin reparatif setelah 4 minggu baru dapat terlihat jelas secara histologi dengan pewarnaan HE (*Hematoksilin Eosin*) (Budhiartie, 2018). Secara histologi dentin reparatif terdiri dari lapisan irreguler terdapat osteodentin dengan warna gelap dan tubular dentin dengan warna yang lebih pucat pada pewarnaan HE (*Hematoksilin Eosin*) (Long *et al.*, 2017). Menurut Koike *et al* (2014) pada minggu kedua pembentukan dentin reparatif pada *pulp capping direct*, dentin yang terbentuk belum melindungi atau menutupi pulpa dengan sempurna masih terlihat celah. Pada minggu keempat

baru akan nampak pembentukan dentin reparatif dapat terlihat jelas sudah terbentuk dan menutupi atau melindungi pulpa secara keseluruhan. Pembentukan dentin reparatif dapat terlihat melalui uji histologi dengan pewarnaan HE (*Hematoksilin Eosin*) pada hari ke-30 (Decup *et al.*, 2000; Andelin *et al.*, 2003). Pada hari ke-21 hingga 30 pembentukan dentin reparatif yang termineralisasi rata-rata baru nampak terbentuk (Famiano *et al.*, 2014).

Berdasarkan latar belakang masalah diatas maka diharapkan peneliti dapat membuktikan peningkatan ekspresi *IL-10*, *TGF $\beta$* , *BMP2*, *VEGF*, *COL-1* dan pembentukan *Odontoblast like Cell* setelah pemberian nano  $\beta$ -TCP cangkang *anadara granosa*.

## **1.2. Rumusan Masalah**

1. Apakah pemberian nano  $\beta$ -TCP cangkang *anadara granosa* dapat meningkatkan ekspresi *IL-10*, *TGF $\beta$* , *BMP2*, *VEGF*, *COL-1* (hari ke-7 dan ke-14) pada jaringan pulpa perforasi.
2. Apakah pemberian nano  $\beta$ -TCP cangkang *anadara granosa* dapat merangsang pembentukan *odontoblast like cell* (hari ke-7,14 dan 21) pada jaringan pulpa perforasi.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum :**

Menganalisis mekanisme pemberian nano  $\beta$ -TCP cangkang *anadara granosa* terhadap peningkatan ekspresi *IL-10*, *TGF $\beta$* , *BMP2*, *VEGF*, *COL-1* dan pembentukan *odontoblast like cell* pada jaringan pulpa perforasi.

### 1.3.2. Tujuan Khusus :

1. Membuktikan pemberian nano  $\beta$ -TCP cangkang *Anadara granosa* dapat meningkatkan ekspresi *IL-10*, *TGF $\beta$* , *BMP2*, *VEGF*, *COL-1* (hari ke-7 dan ke-14) pada jaringan pulpa perforasi.
2. Membuktikan pemberian nano  $\beta$ -TCP cangkang *Anadara granosa* dapat merangsang pembentukan *odontoblast like cell* (hari ke-7,14 dan 21) pada jaringan pulpa perforasi

### 1.4. Manfaat Penelitian

#### 1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi keilmuan dalam menganalisis peran nano  $\beta$ -TCP cangkang *anadara granosa* terhadap ekspresi *IL-10*, *TGF- $\beta$* , *BMP2*, *VEGF*, *COL-1* yang berperan dalam proses pembentukan *odontoblast like cell*. Penelitian ini dapat mensintesis biomaterial nano  $\beta$ -TCP cangkang *anadara granosa* bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya bidang konservasi.

#### 1.4.2. Manfaat Praktis

Alternatif material *pulp capping* sudah banyak di eksplorasi sebagai salah satu terobosan di bidang konservasi gigi. Pemanfaatan bahan limbah alami *Anadara granosa*, merupakan salah satu bentuk mengoptimalkan proses daur ulang dan meminimalisir pemakaian material sintetis, serta pemanfaatan biota laut yang merupakan kekayaan Indonesia yang belum banyak dieksplorasi yang sangat bermanfaat di bidang kesehatan terutama kedokteran gigi.

Secara aplikatif, hasil penelitian ini didapatkan suatu rancangan biomaterial baru yang ekonomis dan diperoleh dari limbah alam di Indonesia untuk digunakan sebagai bahan *pulp capping*.