

DISERTASI

**KARIES GIGI, KELAINAN ENDODONTIK DAN STUDI MEKANISME
HYDROXYAPATITE BOVINE TOOTH GRAFT (HAp-BTG)
PADA PROSES PENYEMBUHAN SOKET TULANG
ALVEOLAR GIGI POST EKSTRAKSI**

(Penelitian *in vivo* pada hewan coba *Rattus norvegicus strain Wistar*)



NANIK ZUBAIDAH

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

DISERTASI

**KARIES GIGI, KELAINAN ENDODONTIK DAN STUDI MEKANISME
HYDROXYAPATITE BOVINE TOOTH GRAFT (HAp-BTG)
PADA PROSES PENYEMBUHAN SOKET TULANG
ALVEOLAR GIGI POST EKSTRAKSI**

(Penelitian *in vivo* pada hewan coba *Rattus norvegicus strain Wistar*)

NANIK ZUBAIDAH

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

**KARIES GIGI, KELAINAN ENDODONTIK DAN STUDI MEKANISME
HYDROXYAPATITE BOVINE TOOTH GRAFT (HAp-BTG)
PADA PROSES PENYEMBUHAN SOKET TULANG
ALVEOLAR GIGI POST EKSTRAKSI**

(Penelitian *in vivo* pada hewan coba *Rattus norvegicus strain Wistar*)

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Surabaya**

Oleh :

**NANIK ZUBAIDAH
NIM: 011827017302**

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

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**KARIES GIGI, KELAINAN ENDODONTIK DAN STUDI MEKANISME
HYDROXYAPATITE BOVINE TOOTH GRAFT (HAp-BTG) PADA
PROSES PENYEMBUHAN SOKET TULANG
ALVEOLAR GIGI POST EKSTRAKSI**

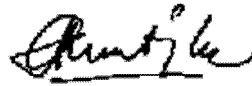
(Penelitian *in vivo* pada hewan coba *Rattus norvegicus strain Wistar*)

YANG TELAH DISETUJUI PADA

TANGGAL: 28 Juli 2022

Oleh:

Promotor



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

NIP. 19520328 197901 2 001

Kopromotor



Prof. Dr. Ernie Maduratna Setiawatie, drg., MKes., Sp Perio (K)

NIP. 19660212 199203 2 001

HALAMAN PERSETUJUAN TIM PENGUJI

Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai oleh
panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada tanggal: 28 Juli 2022

Panitia Penguji:

Ketua : 1. Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., SpOrt(K)

Anggota : 2. Prof. Dr. Sri Kunarti, drg., MS., SpKG(K)

3. Prof. Dr. Ernie Maduratna Setiawatie, drg., MKes., Sp Perio (K)

4. Prof. Dr. Usman Hadi, dr., SpPD-KPTI.FINASIM

5. Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES

6. Prof. Dr. Retno Indrawati, drg., M.Si

7. Prof. Dr. David Buntoro Kamadjaja, drg., MDS., SpBM(K)

8. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 186/UN.2.11/HK/2022
Tanggal : 28 Juli 2022

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Nanik Zubaidah
NIM : 011827017302
Program Studi: Doktor Ilmu Kedokteran
Alamat : Jl. Dukuh Kupang Timur 14 No. 84 Surabaya

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Disertasi saya ini adalah asli, benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas-namakan saya, serta bukan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiatism*) hasil karya orang lain. Disertasi ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik 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. Apabila di kemudian 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, 28 Juli 2022
Yang membuat pernyataan



Nanik Zubaidah
NIM. 011827017302

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmannirrahim,

Assalamu'alaikumwarahmatullahiwabarakatuh,

Alhamdulillah rabbil 'alamin, segala puji syukur ke hadirat Allah Subhana Wa Ta A'la yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunia yang telah dilimpahkan sehingga amanah untuk menjalani seluruh proses pendidikan, penelitian dan penyusunan disertasi yang berjudul Karies gigi, kelainan endodontik dan studi mekanisme *hydroxyapatite bovine tooth graft (hap-btg)* pada proses penyembuhan soket tulang alveolar gigi post ekstraksi dapat diselesaikan hingga tahap sekarang ini.

Disertasi ini dapat diselesaikan tidak lepas dari dorongan, bimbingan, arahan, saran dan koreksi dari Promotor, Ko-Promotor, Tim Penguji dan banyak pihak yang dengan atau tanpa disadari menjadi inspirasi dan pendukung proses pendidikan ini. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, perkenankan kami menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

Prof. Dr. Sri Kunarti, drg, MS, Sp.KG(K), sebagai Promotor yang dengan penuh pengertian, perhatian dan kesabaran telah memberikan dukungan mental, meluangkan banyak waktu untuk berdiskusi dan memberikan masukan, memberi ruang kreatif yang cukup luas, dan banyak kemudahan kepada kami untuk menjalani seluruh proses pendidikan ini. Sekali lagi kami sampaikan hormat dan terima kasih yang tulus dan mendalam.

Prof. Dr. Ernie Maduratna Setiawatie, drg., M.Kes., Sp.Perio(K), sebagai Ko-Promotor yang banyak memberikan masukan penting yang sangat

bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini. Ketelitian dan kedalaman proses berpikir beliau turut membentuk penelitian dan disertasi ini. Selain itu, ucapan terimakasih yang tulus dan mendalam juga kami sampaikan kepada beliau selaku Guru pembimbing kami selama menempuh pendidikan program studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., MT., Ak, selaku Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Budi Santoso, dr, SpOG selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang juga kami ingat yang mewawancarai saya pada saat masuk program Doktor di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga ini. Kami sampaikan hormat dan terimakasih

Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes., M.H, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga dan atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Darmawan Setijanto, drg., M.Kes, mantan Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberikan ijin untuk dapat mengikuti pendidikan ilmu Kedokteran jenjang Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., Sp. OG(K), selaku Koordinator Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode 2020-

2025, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi penulis selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., MSc., Sp.PD-KR., FINASIM, mantan Koordinator Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode 2015-2020, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi kami selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Dr. Reny Itishom, M.Si, sebagai Gugus Penjaminan Mutu dan Koordinator Pelaksanaan Program Studi Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi kami selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Tim Penguji Usulan Penelitian, Kelayakan dan Penilaian Disertasi yaitu yang banyak memberikan support, arahan serta masukan penting dan sangat mendasar sesuai bidang keahliannya yang sangat bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini; Prof.Dr.Usman Hadi, dr., SpPD-KPTI.FINASIM; Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes; Prof.Dr.Ida Bagus Narmada, drg.,SpOrt(K) ; Prof. Dr.Retno Indrawati,drg.,M.Si; Prof.Dr.Aulanni'am, drh, DES.

Dr. Widya Saraswati, drg., M.Kes., SpKG(K), selaku Ketua Departemen Ilmu Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga. Seluruh senior, guru, sejawat, dan saudara kami di Departemen Ilmu Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, kami mengucapkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan dan dukungannya. Semua Staf dosen keluarga besar Departemen Ilmu Konservasi Gigi yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan motivasi dan semangat untuk segera menyelesaikan disertasi ini.

Prof. Dr. Ira Widjiastuti, drg., M.Kes., SpKG(K), mantan Ketua Departemen Ilmu Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, yang telah memberikan ijin dan kesempatan serta supportnya untuk saya sampai dapat menyelesaikan pendidikan di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Adik-adik Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ilmu Konservasi Gigi yang telah banyak membantu selama ini;

Semua staf pengajar pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dasar dan ilmu terapan yang sangat bermanfaat serta kritik, saran dan perbaikan pada proposal penelitian untuk penulisan disertasi penulis sampai akhirnya disertasi ini dapat terselesaikan;

Seluruh rekan Angkatan 2019 pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah bekerja sama dan saling memberikan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini: **Dr. Dwi Murtiastutik, dr., Sp.KK(K), FINS DV, FAADV, Dr. Azwin Mengindra Putera, dr., SpA(K); Tutik Kusmiati, dr, Sp.P(K), FAPSR, Neurinda Permata Kusumastuti, dr, Sp.A(K), Rizka Fathoni Perdana, dr, Sp.THT-KL(K), Pungky Mulawardhana, dr, Sp. OG(K), dan Dr. Muhammad Ilham Aldika Akbar, dr., Sp. OG(K)**. Saya menyampaikan ungkapan terima kasih atas segala keakraban dan kekompakan yang telah terjalin selama ini.

Staf pendidikan di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga: mbak **Adhriyani, SE, mbak Fitriya Diah Isnaini, A.Md, mas Sobkhi Mafakhir, S.Kom., mbak Paramita Kurnia Sari, A.Md** yang telah sangat membantu kelancaran administrasi selama pendidikan;

Persembahkan terima kasih yang tulus, rasa hormat ananda kepada orang tua yang telah melahirkan kami dan yang telah membesarkan kami dengan segala kurang lebihnya. Hanya doa dan rasa terima kasih untuk hutang budi yang tak mungkin dapat terbalas dengan apapun; **Ayahanda Alm Mayor TNI/AD H.Achmad Soehadi dan Ibunda Almh Hj.Muzayanah, Ayah Mertua Alm Pramu Misdi dan Ibu Mertua Almh Mukani**, semoga kelak ilmu yang kami pelajari dapat menjadi amal jariyah alm ayahanda dan almh ibunda. Saudara- saudara kami atas semangat dan dukungannya.

Kepada suami tercinta **Prof. Dr. Kuntaman, dr., M.S., SpMK(K)**, yang banyak memberikan pelajaran hidup, memberikan semangat yang luar biasa dengan segala supportnya dalam pendidikan Doktor ini. Ananda tersayang : **Yanuar Ari Pratama, dr (PPDS Bedah Plastik); Dwi Cahya Febrimulya, dr.,M.Ked.Klin., SpOG; Rahma Ira Mustikasari. dr.,M.Ked.Klin., SpA** yang sangat mensupport saya, menjadi semangat untuk menyelesaikan dalam pendidikan Doktor yang dalam sisa usia yang sudah lanjut ini. Semoga kelak menjadi anak yang sholeh dan sholehah, berguna bagi nusa dan bangsa. Kepada saudara kandung saya dari keluarga besar Alm. H.Achmad Soehadi dan saudara ipar dari keluarga besar Alm Pramu Misdi yang saya cintai dan banggakan, terima kasih atas perhatian, dukungan, dan kasih sayangnya selama ini.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, yang telah memberi motivasi, dukungan dan membantu hingga disertasi ini dapat terselesaikan. Dengan segenap kerendahan hati, penulis menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih banyak kekurangan sehingga penulis mohon maaf

sebesar-besarnya atas segala kekurangan tersebut. Semoga hasil penelitian in bermanfaat bagi umat manusia pada umumnya dan ilmu kedokteran gigi pada khususnya, semoga Allah Subhana Wa Ta'ala melimpahkan taufik dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini. Amin ya rabbal 'alamin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Surabaya, 28 Juli 2022

Penulis

RINGKASAN

KARIES GIGI, KELAINAN ENDODONTIK DAN STUDI MEKANISME *HYDROXYAPATITE BOVINE TOOTH GRAFT (HAp-BTG)* PADA PROSES PENYEMBUHAN SOKET TULANG ALVEOLAR GIGI POST EKSTRAKSI

(Penelitian *invivo* pada hewan coba *Rattus norvegicus strain Wistar*)

Nanik Zubaidah

Disertasi kami ini menghasilkan suatu temuan baru tentang mekanisme osteogenesis soket tulang alveolar gigi tikus *Rattus Norvegicus Strain Wistar* setelah pemberian bahan *graft Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft (HAp-BTG)* dengan melibatkan beberapa penelitian yang mendukung dan saling berhubungan satu sama lain.

Beberapa penelitian yang terlibat dalam penelitian pada disertasi kami ini diawali dengan **penelitian pertama** yang bertujuan untuk mengetahui gambaran klinis, faktor *host*, dan presentasi *Streptococcus mutans* yang berhubungan dengan kejadian karies pada anak dan dewasa yang berkunjung ke poli gigi Universitas Airlangga. Karies gigi merupakan penyebab utama masalah gigi, mempengaruhi permukaan gigi dan menjadi jalur masuk infeksi endodontik. Dua bakteri utama penyebab karies gigi adalah *Streptococcus mutans* dan *Streptococcus sobrinus* karena memiliki sifat asam dan asidogenik.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional* dengan n 50 pasien pada masing- masing kelompok, anak dengan karies (6-12 tahun) dan dewasa dengan karies (18- 35 tahun). Sampel karies gigi diambil dengan ekskavator steril dan dimasukkan ke dalam media angkut BHI dan diinkubasi langsung pada suhu 37 °C selama semalam.

Hari berikutnya disubkultur secara mikrobiologis dalam media selektif *Tryptone Yeast Cystine Sucrose Bacitracin* (TYCSB). Spesies bakteri dan serogrup diperiksa dengan PCR. Semua data pasien didapatkan dari rekam medis dan observasi langsung.

Hasil dari penelitian ini yaitu sebagian besar jenis karies adalah media pada anak-anak dan orang dewasa. Kebersihan rongga mulut (OHIS) pada anak-anak lebih tinggi daripada pada orang dewasa, tetapi tidak berbeda secara signifikan menurut skor DMFT. Skor tertinggi untuk gigi berlubang, tanggal, dan ditambal adalah 16, 8 dan 7, dengan rata-rata 6,82, 1,22 dan 0,63, tergolong kategori cukup tinggi. Kesimpulan dari penelitian ini adalah Prevalensi *S. mutans* lebih tinggi pada karies anak-anak daripada orang dewasa, tetapi di antara pasien dewasa, kejadian adanya *S. mutans* dan *S. sobrinus* secara bersamaan lebih sering ditemukan pada kasus DMFT yang lebih tinggi, daripada keberadaan jenis koloni bakteri tersebut secara tunggal. Serogrup mutans e, f dan d lebih banyak terjadi pada karies di anak-anak daripada orang dewasa.

Penelitian ke-dua juga mendukung penelitian pada disertasi kami ini yaitu mengetrapkan pada penatalaksanaan interdisipliner untuk perawatan rehabilitasi estetik dan fungsional pada gigi anterior dengan *dental anxiety* menurut tata kelola endodontik secara konvensional yang berhubungan dengan bakteri penyebab karies gigi antara lain *Streptococcus mutan* dan *Streptococcus Sobrinus*. Karies gigi merupakan salah satu penyakit kronis yang tersebar luas diseluruh dunia yang dapat timbul pada satu permukaan gigi atau lebih dan dialami oleh setiap orang serta dapat menyerang anak-anak maupun orang dewasa. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang telah kami lakukan sebelumnya dikatakan bahwa prevalensi *S. mutans* lebih

tinggi pada karies anak-anak daripada orang dewasa, tetapi di antara pasien dewasa, kejadian adanya *S. mutans* dan *S. sobrinus* secara bersamaan lebih sering ditemukan pada kasus DMFT yang lebih tinggi, daripada keberadaan jenis koloni bakteri tersebut secara tunggal.

Karies gigi merupakan suatu penyakit jaringan keras gigi yang melibatkan enamel, dentin dan pulpa. Proses karies gigi tersebut akan berjalan progresif meluas sampai menembus pulpa gigi terutama pada gigi depan yang dapat berakibat mengganggu estetik secara maksimal, mengalami perubahan bentuk sehingga mengganggu penampilan dan mengurangi rasa percaya diri serta dapat menimbulkan peningkatan rasa kecemasan (anxiety) pada diri pasien. Pasien dengan kecemasan gigi dapat diobati dengan aman dengan pemahaman yang tepat. Hasil dari metode ini cukup memuaskan.

Pada Eraglobalisasi saat ini rehabilitasi estetik menjadi lebih populer dan telah dikenal oleh banyak masyarakat umum. Sebagai dokter gigi harus memiliki pendekatan diagnostik logis ketika merencanakan rehabilitasi estetik dan fungsi dari gigi sehingga menciptakan penampilan gigi estetik dan mengembalikan fungsi gigi sesuai sistem stomatognatik seperti yang diharapkan oleh pasien. Kehilangan struktur gigi tidak hanya mempengaruhi estetik, tetapi juga menimbulkan gangguan pengunyahan, kesulitan bicara dan gangguan psysilogis sosial. Hal ini juga dapat meningkatkan rasa kecemasan (anxiety) bagi orang yang pernah mengalami perawatan gigi yang kurang menyenangkan sebelumnya, karena perawatan estetik diperlukan waktu yang lama. Pasien dengan kecemasan yang tinggi saat dilakukan perawatan gigi dapat diobati dengan aman dengan pemahaman yang tepat serta

menggunakan metode audio-visual shg pasien dapat tenang dan nyaman selama perawatan. Hasil dari metode ini cukup memuaskan.

Gigi yang rusak akibat karies kompleks dapat ditangani dengan perawatan restoratif atau endo-restorasi untuk mengembalikan penampilan, fungsi, dan bentuk estetikanya sesuai dengan sistem stomatognatik. Penatalaksanaan pada kasus Gigi dengan karies ringan dan sedang dapat dirawat dengan restorasi komposit, sedangkan karies parah ditangani dengan perawatan saluran akar, diikuti dengan penyisipan pasak dan inti, dan dipasang dengan mahkota logam yang menyatu dengan porselen. Untuk mengembalikan gigi anterior yang hilang, bisa di buatkan jembatan antar gigi atau bisa dibuatkan implant sebagai pengganti gigi yang hilang. Agar pemasangan implant bisa kuat dan retentif maka diperlukan suatu bahan *graft* yang diberikan saat sebelum insersi implant kedalam tulang alveolar untuk mempercepat proses pertumbuhan tulang baru (osteogenesis) dan terjadi regenerasi pertumbuhan tulang baru yang lebih cepat dan padat.

Penelitian ke-tiga ini tentang pola kolagen, Col1A, BSP dan MMP-8 pada socket tulang alveolar pasca ekstraksi gigi tikus wistar setelah diinduksi dengan *hydroxyapatite bovine tooth graft (HAp-BTG)*. Hasil penelitian ini juga sangat erat hubungannya dan sangat mendukung pada hasil penelitian utama dari disertasi kami yaitu tentang proses mekanisme osteogenesis soket tulang alveolar pada tikus rattus Novergicus Strain Wistar. Sampai saat ini, rekonstruksi defek tulang masih menjadi tantangan bagi para ahli endodontist dibidang bedah endodontik, karena proses penyembuhan seringkali mengalami gangguan atau bahkan kegagalan. Idealnya keberhasilan suatu pengobatan diharapkan terjadi regenerasi tulang baru.

Pada era globalisasi saat ini untuk membantu proses penyembuhan tulang dilakukan terapi dengan menggunakan suatu bahan pengganti yaitu *bone graft* yang banyak digunakan dalam prosedur bone regeneratif. Bahan *bone graft* telah diimplementasikan secara luas dan telah beredar di pasaran saat ini dalam berbagai pemakaian klinis dibidang kedokteran gigi yang digunakan secara rutin terutama dalam implantology, prosthodontik, periodontik, endodontik dan bedah mulut untuk memperbaiki defek tulang. Prosedur regeneratif menggunakan *bone graft* merupakan tindakan yang menjanjikan di bidang kedokteran gigi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatan kepadatan kolagen, kolagen tipe I (Col1A), sialoprotein tulang (BSP) dan *matriks metalloproteinase-8* (MMP-8) pada soket tulang alveolar pasca pencabutan gigi Rattus Norvegicus strain Wistar setelah diinduksi dengan *bone graft* hidroksiapatit dari gigi sapi (*HAp-BTG*).

Metode penelitian ini menggunakan 28 ekor tikus Wistar dibagi menjadi 2 kelompok secara acak, perlakuan dan kontrol, dan menjadi 2 sub kelompok, hari ke-14 dan ke-28. Gigi insisivus kiri bawah tikus Wistar diekstraksi. Soket pasca ekstraksi diisi dengan PEG sebagai kelompok kontrol dan PEG+*HAp-BTG* sebagai kelompok perlakuan. Pada hari ke 14 dan 28, tikus Wistar dikorbankan dan diambil mandibulanya. Dengan menggunakan pewarnaan *Masson's Trichrome* (MT) pada pemeriksaan histopatologi, kepadatan kolagen diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x. Untuk Col1A, BSP dan MMP-8 diperiksa pada slide sediaan imunohistokimia (IHC), diamati menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 1000x dalam 20 bidang mikroskopis dan minyak imersi untuk mengidentifikasi sel berwarna coklat yang menunjukkan ekspresi Col1A, BSP atau MMP-8.

Analisis statistik data dilakukan dengan menggunakan SPSS ver.26. Hasil penelitian ini diperoleh kepadatan kolagen mengalami peningkatan yang tidak signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan, sedangkan terdapat perbedaan yang signifikan pada CollA, BSP dan MMP-8 antara kelompok perlakuan dan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa *HAp*-BTG dapat menginduksi peningkatan CollA yang memiliki peran penting dalam memperkuat jaringan ikat di soket gigi, daripada kolagen pada umumnya. Kesimpulan pada penelitian ini adalah *HAp*-BTG berpotensi mempercepat pemulihan soket gigi pasca ekstraksi dan meningkatkan kekuatan jaringan ikat dengan menginduksi CollA yang membantu proses percepatan pertumbuhan tulang baru (osteogenesis).

Penelitian ke-empat merupakan penelitian utama dalam disertasi kami dengan menunjukkan suatu temuan baru hasil mekanisme osteogenesis soket tulang alveolar setelah pemberian *hydroxyapatite bovine tooth graft* (*HAp*-BTG) melalui ekspresi BMP-2, RUNX-2, OSX, OCN, jumlah osteoblas dan osteoklas. Temuan ini diharapkan sebagai dasar pengembangan terapi dengan konsep *Bone regenerative* untuk percepatan penyembuhan soket tulang alveolar gigi, dengan menggunakan *HAp*-BTG sebagai bahan *graft* yang bersifat osteo-induksi pada pertumbuhan tulang. Pemanfaatan bahan ini disamping untuk memanfaatkan limbah gigi sapi, juga bisa mengurangi produk impor bahan *bone-graft*.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme dan percepatan osteogenesis soket tulang alveolar gigi tikus *Rattus novergicus strain Wistar* setelah pemberian bubuk *graft* gigi sapi *HAp*-BTG pada hari ke-3, 7, 14, 21, dan 28 melalui pengamatan parameter penyembuhan tulang, yakni: OCN (*Osteocalcin*), BMP2 (*Bone Morphogenic Protein-2*), OSX (*Osterix*), RUNX-2 (*Runt-related*

transcription factor-2), jumlah osteoblas, dan osteoklas. Pada penelitian ini kami menggunakan metode eksperimental laboratoris dengan menggunakan rancangan *post test only control group design*. Penelitian ini telah mendapat izin laik etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga (348/HRECC.FODM/VII/2020)). Penelitian dengan hewan coba dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Rattus norvegicus strain Wistar* yang berjumlah total 50 ekor tikus Wistar dibagi menjadi 2 kelompok secara acak, kontrol dan perlakuan, dan menjadi 5 sub kelompok, hari ke-3, 7, 14, 21 dan 28. Bahan yang digunakan adalah *bovine tooth graft* hidroksiapatit (*HAp*- BTG) tipe *powder* (ukuran partikel sekitar 3,5 µm) yang disterilkan dengan sinar gamma di BATAN (Badan Tenaga Atom Nasional = National Atomic Energy Centre) Jakarta, Indonesia. *HAp*-BTG dipersiapkan dengan membuat campuran kombinasi PEG (*Polyethylene glycol*) 400 dan PEG 4000 dibuat dengan perbandingan 80% : 20 %. Gigi insisivus kiri bawah tikus Wistar diekstraksi. Soket pasca ekstraksi diisi dengan PEG (*Polyethylen glycol*) sebagai kelompok kontrol dan PEG+*HAp*-BTG sebagai kelompok perlakuan.

Pada hari ke-3, 7, 14, 21 dan 28, tikus Wistar dikorbankan dan diambil mandibulanya, dibuat blok paraffin, dipotong tebal 5 mikron, menjadi sediaan gelas untuk pemeriksaan mikroskopis. Pemeriksaan variabel dilakukan dengan pengecatan HE (*Hematoksin-Eosin*) untuk sel osteoblas dan osteoklas diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x dan imunohistokimia (IHC) untuk marker OCN, BMP2, OSX dan RUNX-2. Penghitungan sel dengan mikroskop cahaya pembesaran 1000x. Analisis menggunakan SPSS versi 25. Hasil

penelitian ini menunjukkan ekspresi BMP-2 ada perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol. RUNX-2 pada kelompok perlakuan menunjukkan terjadi peningkatan ekspresi dari hari ke 3 menuju hari ke 14, dan selanjutnya tidak lagi ada perbedaan bermakna.

Ekspresi OSX tidak ada peningkatan secara bermakna di hari ke 3 dibanding kelompok kontrol, namun meningkat secara signifikan pada hari ke 7. Ekspresi OCN terjadi peningkatan bermakna dari hari ke 3 menuju hari ke 14, dan selanjutnya tidak ada perbedaan bermakna. Hasil pemeriksaan osteoblast (OB) dengan pengecatan Hematoksilin-Eosin (HE), terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol. Sedangkan jumlah sel antar hari pengamatan pada kelompok perlakuan, jumlah sel OB menurun secara bermakna pada hari ke 7 dibanding hari ke 3, selanjutnya meningkat secara bermakna sampai hari ke 28. Hasil pemeriksaan osteoclast (OC), memberikan gambar sebaliknya, pada kelompok perlakuan lebih rendah dan ada perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol.

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa pemberian *HAp*-BTG dapat meningkatkan ekspresi BMP-2, RUNX-2, OSX, OCN, jumlah osteoblas dan menurunkan jumlah osteoklas, pada kelompok perlakuan secara umum bermakna dan lebih cepat dibanding kontrol. Bahan *HAp*-BTG dapat digunakan untuk membantu mempercepat proses pertumbuhan tulang baru (Osteogenesis) pada soket tulang alveolar tikus *Rattus norvegicus strain Wistar* pasca ekstraksi gigi.

SUMMARY

DENTAL CARIES, ENDODONTIC DISORDERS AND HYDROXYAPATITE MECHANISM STUDY OF BOVINE TOOTH GRAFT (*HAp*-BTG) IN THE PROCESS OF HEALING THE ALVEOLAR BONE SOCKETS OF DENTAL POST EXTRACTION (In vivo study on experimental animals *Rattus norvegicus* strain Wistar)

Nanik Zubaidah

Our dissertation results in a new finding on the mechanism of osteogenesis of the alveolar bone socket of the *Rattus Norvegicus* Wistar rat tooth after induction of Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft (*HAp*-BTG) graft material by involving several studies that support and are interconnected with each other. Several studies involved in the research in our dissertation began with **the first study**, which aimed to determine the clinical picture, host factors, and presentation of *Streptococcus mutans* associated with the incidence of caries in children and adults who visited the dental clinic of Universitas Airlangga. Dental caries is the main cause of dental problems, affecting the tooth surface and becoming a route of entry for endodontic infections. The two main bacteria that cause dental caries are *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* because they have acidic and acidogenic properties.

The method used in this study was an observational study with a cross-sectional approach with n 50 patients in each group, children with caries (6-12 years) and adults with caries (18-35 years). Dental caries samples were taken using a sterile excavator, put into the BHI transport medium, and directly incubated at 37 °C overnight. The next day it was microbiologically subcultured in Tryptone Yeast Cystine Sucrose Bacitracin (TYCSB) selective medium. PCR examined bacterial

species and serogroups. All patient data were obtained from medical records and direct observation.

The results of this study are that most types of caries are caries moderate in children and adults. In children, oral hygiene (OHIS) was higher than in adults but no significant difference according to DMFT scores. The highest scores for cavities, missing, and fillings were 16, 8, and 7, with an average of 6.82, 1.22, and 0.63, belonging to the pretty high category. This study concludes that the prevalence of *S. mutans* is higher in caries in children than in adults, but among adult patients, *S. mutans* and *S. sobrinus* concurrently are more frequently found in cases of DMFT, which is higher than the presence of this type. Single bacterial colonies. Mutans serogroups e, f, and d were more common in caries in children than adults.

The second study also supports the research in our dissertation, namely applying a case model in the conventional management of endodontic disorders associated with bacteria that cause dental caries, including *Streptococcus mutans* and *Streptococcus Sobrinus*. *Dental caries* is a chronic disease that is widespread throughout the world which can occur on one or more tooth surfaces and is experienced by everyone and can affect both children and adults. This statement follows the results of our previous study, which stated that the prevalence of *S. mutans* was higher in caries in children than in adults, but among adult patients, the occurrence of *S. mutans* and *S. sobrinus* concurrently was more common in cases - certain cases. DMFT was higher than the presence of this type of bacterial colony alone.

Dental caries is a disease of the hard tissues of the teeth involving the enamel, dentin, and pulp. Dental caries will progressively spread to penetrate the

dental pulp, especially in the front teeth, which can result in maximally disturbing the esthetics, changing shape so that it interferes with appearance and reduces self-confidence, and can cause an increase in anxiety in the patient. Patients with dental anxiety can be treated safely with proper understanding. The results of this method are pretty satisfactory.

In the current era of globalization, aesthetic rehabilitation is becoming more popular and recognized by many people in general. As a dentist, you must have a logical diagnostic approach when planning the esthetic and functional rehabilitation of the teeth to create an aesthetic tooth appearance and restore the function of the teeth according to the stomatognathic system as expected by the patient. Loss of tooth structure affects esthetics and causes masticatory disorders, speech difficulties, and social psychological disorders. It can also increase anxiety for people who have experienced unpleasant dental treatments before because aesthetic treatments take long. Patients with high anxiety during dental treatment can be treated safely with proper understanding and audio-visual methods to be calm and comfortable during treatment. The results of this method are pretty satisfactory.

Teeth damaged by complex caries can be treated with restorative or endo-restoration treatments to restore their appearance, function, and aesthetic form according to the stomatognathic system—management of the case. Teeth with mild and moderate caries can be treated with composite restorations, whereas severe caries is treated with root canal treatment, followed by the insertion of posts and cores and fixed with porcelain-fused metal crowns. Bridges can be made between teeth or implants to replace missing teeth to restore missing anterior teeth. For the implant to be strong and retentive, it is necessary to use a graft material given before

insertion of the implant into the alveolar bone to accelerate the process of new bone growth (osteogenesis) and the regeneration of new bone growth is faster and denser.

The third study investigated the pattern of collagen, CollA, BSP, and MMP-8 in the alveolar bone socket after tooth extraction of *Rattus norvegicus* strain Wistar rats after being induced with hydroxyapatite bovine tooth graft (HAp-BTG). The results of this study are also closely related and very supportive of the main research results of our dissertation, namely the process of osteogenesis of the alveolar bone socket mechanism in *Rattus Novergicus* Wistar Strain rats. Until now, the reconstruction of bone defects is still a challenge for endodontists in the field of endodontic surgery because the healing process is often interrupted or even fails. Ideally, the success of a treatment is expected to occur in the new bone regeneration.

In the current era of globalization, to help the bone healing process, therapy is carried out using a substitute material, namely bone graft, widely used in regenerative bone procedures. Bone graft material has been implemented widely and has been circulating in the market today in various clinical applications in dentistry that are used routinely, especially in implantology, prosthodontics, periodontics, endodontics, and oral surgery repair bone defects. Regenerative procedure using bone graft is a promising action in dentistry. This study aims to determine the increase in the density of collagen, type I collagen (CollA), bone sialoprotein (BSP), and matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in the alveolar bone socket after tooth extraction *Rattus norvegicus* strain Wistar after being induced with hydroxyapatite bone graft from teeth. Bovine tooth (HAp-BTG).

This research method used 28 Wistar rats divided into 2 groups randomly, treatment and control, and into two subgroups, on the 14th and 28th days. The lower

left incisor of the Wistar rat was extracted. The post-extraction socket was filled with PEG as the control group and PEG+HAp-BTG as the treatment group. On days 14 and 28, Wistar rats were sacrificed, and mandibles were taken. Using Masson's Trichrome (MT) staining for histopathological examination, collagen density was observed using a microscope with a magnification of 1000x. For CollA, BSP and MMP-8 were examined on immunohistochemical (IHC) slides, observed using a light microscope at 1000x magnification in 20 microscopic fields and oil immersion to identify brown cells showing CollA, BSP, or MMP-8 expression.

Statistical analysis of the data was performed using SPSS ver.26. This study showed that collagen density did not increase significantly between control and treatment groups, while there were significant differences in CollA, BSP, and MMP-8 between the treatment and control groups. Therefore, this study indicates that HAp-BTG can increase CollA, which has an essential role in strengthening the connective tissue in the tooth socket, rather than collagen in general. This study concludes that HAp-BTG can accelerate the recovery of post-extraction tooth sockets and increase the strength of connective tissue by inducing CollA, which helps accelerate the process of accelerating new bone growth (osteogenesis).

The fourth study is the leading study in our dissertation by showing a new finding of the mechanism of osteogenesis of the alveolar bone socket after induction of hydroxyapatite bovine tooth graft (HAp-BTG) through the expression of BMP- 2, RUNX-2, OSX, OCN, the number of osteoblasts and osteoclasts. These findings are expected to be the basis for developing therapy with the Bone regenerative concept to accelerate the healing of the alveolar bone socket of the teeth, using

HAp-BTG as a graft material that is osteoinduction of bone growth. Utilization of this material can also reduce imported products of bone-graft material.

This study aims to determine the mechanism and acceleration of osteogenesis of the alveolar bone socket in the teeth of *Rattus norvegicus* Wistar rats after induction of HAp-BTG bovine tooth graft powder on days 3, 7, 14, 21, and 28 by observing bone healing parameters, namely: OCN (Osteocalcin), BMP2 (Bone Morphogenic Protein-2), OSX (Osterix), RUNX-2 (Runt-related transcription factor-2), osteoblast count, and osteoclasts. This study used an experimental laboratory method with a post-test control group design. This research has received ethical approval from the Ethics Commission of the Faculty of Dentistry, Airlangga University (348/HRECC.FODM/VII/2020)). Research with experimental animals was carried out at the Biochemistry Laboratory, Faculty of Medicine, Airlangga University.

The experimental animals used in this study were the *Rattus norvegicus* Wistar strain. 50 Wistar rats were divided into 2 groups randomly, control and treatment, and into five subgroups, on days 3, 7, 14, 21, and 28. Materials The method used was a powder-type bovine tooth graft hydroxyapatite (HAp-BTG) (particle size about 3.5 m) which was sterilized by gamma rays at BATAN (National Atomic Energy Agency = National Atomic Energy Center) Jakarta, Indonesia. HAp-BTG was prepared by making a combination mixture of PEG (Polyethylene glycol) 400 and PEG 4000 made with an 80%: 20% ratio. The lower left incisor of the Wistar rat was extracted. The post-extraction socket was filled with PEG (Polyethylene glycol) as the control group and PEG+HAp-BTG as the treatment group.

On days 3, 7, 14, 21, and 28, Wistar rats were sacrificed, and their mandibles were taken. Paraffin blocks were made, cut 5 microns thick, and made glass preparations for microscopic examination. The variable examination was performed with HE (Hematoxylin-Eosin) staining for osteoblasts, and osteoclasts were observed using a microscope with 400x magnification and immunohistochemistry (IHC) for OCN, BMP2, OSX, and RUNX-2 markers. Cell count with 1000x magnification light microscope. The analysis used SPSS version

25. The results of this study showed a significant difference in the expression of BMP-2 between the treatment groups compared to the control group. RUNX-2 in the treatment group showed increased expression from day 3 to day 14. There was no longer any significant difference.

There was no significant increase in OSX expression on day 3 compared to the control group, but it increased significantly on day 7. OCN expression increased significantly from day 3 to day 14, and there was no significant difference. The results of the examination of osteoblasts (OB) with Hematoxylin-Eosin (HE) staining showed significant differences between the treatment groups and the control group. While the number of cells between days of observation in the treatment group, the number of OB cells decreased significantly on day 7 compared to day 3, then increased significantly until day 28. The results of the osteoclast (OC) examination gave the opposite picture. It was lower in the treatment group, and there was a significant difference compared to the control group.

Based on the results of this study, it can be concluded that induction of HAp-BTG can increase the expression of BMP-2, RUNX-2, OSX, OCN, the number of osteoblasts and decrease the number of osteoclast, in the treatment group was

generally significant and faster than the control group. HAp-BTG material can be used to help accelerate the process of new bone growth (Osteogenesis) in the alveolar bone socket of *Rattus norvegicus* strain Wistar rats after tooth extraction.

ABSTRAK

**KARIES GIGI, KELAINAN ENDODONTIK DAN STUDI MEKANISME
 HYDROXYAPATITE BOVINE TOOTH GRAFT (HAp-BTG) PADA
 PROSES PENYEMBUHAN SOKET TULANG ALVEOLAR GIGI
 POST EKSTRAKSI**

(Penelitian *invivo* pada hewan coba *Rattus norvegicus strain Wistar*)

Nanik Zubaidah

Prevalensi karies gigi masih menjadi isu penting di negara ber- penghasilan rendah menengah seperti Indonesia karena peran bakteri kariogenik, co-presentasi kebersihan mulut yang buruk, kebiasaan konsumsi makanan lengket dan penyakit yang mendasarinya. Hal ini bertujuan mengetahui gambaran klinis, faktor pejamu dan presentasi *Streptococcus mutans* yang berhubungan dengan kejadian karies pada anak dan dewasa yang berkunjung ke poli gigi Universitas Airlangga. Penelitian observasional dengan pendekatan cross-sectional dengan 50 pasien pada masing-masing kelompok karies anak (6-12 tahun) dan dewasa (18-35 tahun). Sampel karies gigi diambil dengan ekskavator steril dan dimasukkan ke dalam media angkut BHI dan diinkubasi langsung pada suhu 37°C selama semalam. Hari berikutnya disubkultur secara mikrobiologi dalam medium selektif Tryptone Yeast Cystine Sucrose Bacitracin (TYCSB). Spesies bakteri dan serogrup diperiksa dengan PCR. Semua data pasien dikumpulkan dari rekam medis dan observasi langsung. Karies sebagian besar jenis media pada anak-anak dan orang dewasa. Kebersihan mulut (OHIS) pada anak-anak lebih tinggi daripada pada orang dewasa tetapi tidak berbeda secara signifikan menurut DMFT mereka. Skor tertinggi untuk gigi berlubang, tanggal dan ditambal adalah 16, 8 dan 7, dengan rata-rata 6,82, 1,22 dan 0,63 dianggap cukup tinggi. Prevalensi *S. mutans* lebih tinggi pada karies anak-anak daripada orang dewasa, tetapi pada pasien dewasa kejadian *S. mutans* dan *S. sobrinus* berhubungan dengan DMFT yang lebih tinggi. Serotipe *mutans* e, f dan d lebih banyak ditemukan pada anak-anak daripada orang dewasa. Karies gigi baik ringan maupun berat baik yang terjadi pada anak-anak maupun dewasa disarankan agar sesegera mungkin untuk dilakukan perawatan gigi. Tindakan perawatan gigi pada pasien yang sangat sensitif kadang kala dapat

menyebabkan rasa cemas. **(Jurnal ke-1)**

Pasien yang disertai dengan kecemasan seringkali membutuhkan perawatan gigi khusus. Kecemasan untuk perawatan gigi masih menjadi masalah yang signifikan bagi sebagian orang. Mereka sering menyebabkan penghindaran perawatan gigi yang dapat mengakibatkan penurunan yang signifikan dari kesehatan mulut dan gigi. Intervensi musik dapat menjadi manajemen nonfarmakologis untuk mengatasi masalah ini. Kebutuhan dan permintaan akan restorasi estetik gigi semakin meningkat dan harus direspon oleh dokter gigi secara tepat. Keberhasilan dalam memulihkan gigi dengan hasil yang optimal akan sangat mempengaruhi rasa percaya diri dan meningkatkan kualitas hidupnya. Gigi anterior yang rusak akibat karies kompleks berdampak pada penampilan dan dapat mempengaruhi kepercayaan diri karena estetika yang buruk. Restorasi gigi anterior dari berbagai kerusakan baik bentuk maupun fungsinya sangat berharga. **Tujuan:** Melaporkan penatalaksanaan estetik dan rehabilitatif pada karies kompleks pada gigi anterior dengan restorasi endo dengan pendekatan stomatognatik pada pasien dengan ansietas gigi. **Kasus:** Wanita 46 tahun dengan karies kompleks pada gigi anterior rahang atas: 15, 14, 13, 12, 11, 23, 24 dan gigi anterior rahang bawah: 44, 43, 42, 41, 31, 32, 33, 34, serta hilang 21 dan 22 pasca ekstraksi datang ke klinik dengan keluhan penampilan kurang sedap dipandang yang mempengaruhi kepercayaan dirinya. Pasien ingin merestorasi gigi anterior atas dan bawahnya untuk tujuan fungsional dan estetika. Gigi dengan karies ringan dan sedang dirawat dengan restorasi komposit, sedangkan karies parah ditangani dengan perawatan saluran akar, diikuti dengan penyisipan pasak dan inti, dan dipasang dengan mahkota logam yang menyatu dengan porselen. Untuk mengembalikan gigi anterior yang hilang, jembatan dibuat. Gigi yang rusak akibat karies kompleks dapat ditangani dengan perawatan restoratif atau endo-restorasi untuk mengembalikan penampilan, fungsi, dan bentuk estetisnya sesuai dengan sistem stomatognatik. Pasien dengan kecemasan gigi dapat diobati dengan aman dengan pemahaman yang tepat. Gigi dengan karies yang berat disertai anxiety pada pasien dapat dilakukan terapi estetik endo-restorasi. Namun jika perawatan endodontik tersebut terutama gigi posterior, mengalami kegagalan maka dapat dilakukan perawatan bedah endodontik salah satunya adalah hemiseksi atau pencabutan gigi yang dapat menimbulkan suatu defek tulang alveolar gigi. **(Journal ke-2).**

Defek tulang alveolar dapat terjadi akibat pencabutan gigi dan juga prosedur bedah endodontik seperti hemiseksi. Kedokteran gigi regeneratif dengan menggunakan bahan bone graft menjanjikan dalam pengaturan klinis untuk mengetahui peningkatan densitas kolagen, kolagen tipe I (Col1A), bone sialoprotein (BSP) dan matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) pada soket tulang alveolar pasca pencabutan gigi Rattus Norvegicus strain Wistar setelah diinduksi dengan cangkok gigi sapi hidroksiapatit (*HAp-BTG*). Dua puluh delapan ekor tikus Wistar secara acak dibagi menjadi 2 kelompok, perlakuan dan kontrol dan 2 sub kelompok, hari ke-14 dan ke-28. Ekstraksi pada gigi insisivus kiri bawah tikus Wistar dilakukan. Soket pasca ekstraksi diisi dengan PEG sebagai kelompok kontrol dan PEG+HAp-BTG sebagai kelompok perlakuan. Pada hari ke 14 dan 28 diambil mandibula tikus wistar. Dengan menggunakan pewarnaan Masson's Trichrome untuk pemeriksaan imunologi melalui pemeriksaan histopatologi, densitas kolagen diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x. Col1A, BSP dan MMP-8 diperiksa dengan imunohistokimia, dan diamati dengan mikroskop cahaya perbesaran 1000x. Hasil yang didapat dari penelitian ini adalah tidak terdapat perbedaan densitas kolagen yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol, sedangkan Col1A, BSP dan MMP-8 berbeda nyata antara kelompok perlakuan dan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa *HAp-BTG* dapat menginduksi peningkatan Col1A yang memiliki peran penting dalam memperkuat jaringan ikat di soket gigi, daripada kolagen pada umumnya. *HAp-BTG* berpotensi mempercepat pemulihan soket gigi pasca ekstraksi dan meningkatkan kekuatan jaringan ikat dengan menginduksi Col1A. **(Journal ke-3)**

Bedah Endodontik (hemiseksi) adalah prosedur bedah gigi yang melibatkan soket tulang alveolar dan jaringan peri radikular. Di era sekarang ini, optimalisasi proses penyembuhan tulang dimutakhirkan dengan menggunakan induksi bone graft. Penelitian ini untuk mengetahui mekanisme osteogenesis soket tulang alveolar pasca pencabutan gigi tikus Wistar, setelah pemberian graft gigi sapi (*Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft = HAp-BTG*). Sebanyak 50 ekor tikus Wistar dipilih secara acak menjadi dua kelompok, kontrol dan perlakuan, dan menjadi lima sub kelompok, pada hari ke 3, 7, 14, 21, dan 28. Soket pasca ekstraksi diisi dengan PEG (Polyethylene glycol) sebagai kontrol dan PEG + *HAp-BTG* sebagai kelompok perlakuan. Pada hari ke 3, 7, 14, 21, dan 28 tikus Wistar dikorbankan, diambil mandibulanya, dibuat blok parafin, dipotong setebal 4 mikron, dan dibuat preparat kaca untuk pemeriksaan mikroskopis. Analisis variabel dilakukan dengan pewarnaan HE (Hematoxylin-Eosin) untuk osteoblas dan osteoklas dan imunohistokimia untuk RUNX2, Osx, OCN, BMP-2. Jumlah sel yang diekspresikan per bidang mikroskop dianalisis. Secara

umum, jumlah ekspresi sel pada kelompok perlakuan secara signifikan lebih tinggi, kecuali untuk kontrasepsi oral yang lebih rendah secara signifikan. Peningkatan puncak variabel terjadi pada hari ke 14 untuk RUNX2 dan OCN, pada hari ke 7 untuk Osx, sedangkan OB meningkat secara signifikan pada hari ke 21 dan bertahan hingga hari ke 28. Penurunan sel OC terjadi pada hari ke tujuh dan tetap rendah hingga hari ke 28. bahwa pemberian *HAp-BTG* dapat mempercepat penyembuhan tulang alveolar yang ditunjukkan dengan peningkatan ekspresi BMP-2, RUNX2, Osx, OCN, jumlah osteoblas, dan penurunan osteoklas. **(Jurnal ke-4)**

Kata kunci: *Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft*, Osteogenesis, Osteoblas, Osteoklas, *Detal health*

ABSTRACT**DENTAL CARIES, ENDODONTIC DISORDERS AND HYDROXYAPATITE
MECHANISM STUDY OF BOVINE TOOTH GRAFT (*HAp*-BTG) IN THE
PROCESS OF HEALING THE ALVEOLAR BONE SOCKETS OF DENTAL
POST EXTRACTION****(In vivo study on experimental animals *Rattus norvegicus* strain Wistar)**

Nanik Zubaidah

The prevalence of dental caries remains an important issue in low-middle income countries like Indonesia due to the role of cariogenic bacteria, co-presentation of bad oral hygiene, bad habits, and underlying diseases. This study will explore the clinical pattern, host factors, and presentation of *Streptococcus mutans* related to caries incidence among children and adults visiting the Universitas Airlangga dental clinic. This study was observational with a cross-sectional approach with 50 patients in each group of carious children (6-12 y.o.) and adults (18-35 y.o.). Dental decay samples were taken by sterile excavator, put in a BHI's transport medium, and directly incubated at 37 C overnight. The next day was sub-cultured microbiologically in Tryptone Yeast Cystine Sucrose Bacitracin (TYCSB) selective medium. The species and serogroups of *Streptococcus mutans* were examined by PCR.

We collected patient data from medical records and direct observation. Caries was mostly media type in both children and adults. Oral hygiene (OHIS) in children was higher than in adults but not significantly different according to their DMFT. The highest decay, missed, and filled teeth (DMFT) scores were 16, 8, and 7, with an average of 6.82, 1.22, and 0.63, considered quite high. The prevalence of *S. mutans* was higher in children's caries than in adults. But among the adult patients, the co-incidence of *S. mutans* and *S. sobrinus* was associated with higher DMFT. The mutans serotypes e, f, and d were more prevalent among

children than adults. Both mild and severe dental caries in children and adults are advised to get dental treatment as soon as possible. Dental procedures in very sensitive patients can sometimes cause anxiety. **(The first study)**

Patient with dental anxiety often requires special dental treatment. Anxiety for dental treatment still becomes significant issue for some people. They often lead to avoidance of dental care which may result in significant deterioration of oral and dental health. Music intervention can be a non-pharmacological management to overcome this issue. The need and demand for aesthetic dental restorations are increasing and should be responded by the dentist accordingly. Success in restoring teeth with optimal results will greatly affects self-confidence and improve their quality of life. Damaged anterior teeth due to com Patient with dental anxiety often requires special dental treatment. Anxiety about dental treatment still becomes a significant issue for some people. They often lead to avoidance of dental care, which may significantly deteriorate oral and dental health. Music intervention can be non-pharmacological management to overcome this issue. The need and demand for aesthetic dental restorations are increasing and should be responded to by the dentist accordingly. Success in restoring teeth with optimal results will significantly affect self-confidence and improve their quality of life. Damaged anterior teeth due to complex caries affect appearance and may impact confidence due to poor aesthetics. Restoration of anterior teeth from various damages in form and function is precious. This case report will discuss the aesthetic and rehabilitative management of complex caries on anterior teeth. We applied endo-restoration with a stomatognathic approach in patients with dental anxiety. plex caries has an effect on appearance and may impact confidence due to poor aesthetic. Restoration of anterior teeth from various damages in terms of form and function is highly valuable. report an aesthetic and rehabilitative management of complex caries on anterior teeth by endo-restoration with stomatognathic approach in patient with dental anxiety.

Case: A 46-year-old female with complex caries in anterior maxillary teeth: 15, 14, 13, 12, 11, 23, 24 and mandibular anterior teeth: 44, 43, 42, 41, 31, 32, 33, 34, as well as missing 21 and 22 post-extraction came to the clinic with a complaint of unsightly appearance which affects her self-confidence. The patient desired to restore her upper and lower anterior teeth for functional and aesthetic purposes. We managed teeth with mild and moderate caries with a composite restoration. In contrast, severe caries were managed with root canal treatment, followed by the insertion of post and core, and mounted with porcelain fused to a metal crown. We use a fabricated bridge to restore missing anterior teeth. Damaged teeth by complex caries can be managed by restorative or endo-restorative treatment to restore their appearance, function, and aesthetic form in accordance with the stomatognathic system. Patients with dental anxiety can be safely treated with proper understanding. The result of this method was satisfying. Conclusion: Teeth with severe caries accompanied by anxiety in patients can be treated with endo-restoration aesthetics. However, suppose the endodontic treatment, especially the posterior teeth, fails. In that case, endodontic surgical treatment can be carried out, such as hemisection or tooth extraction, which can cause an alveolar bone defect. **(The second study)**

Alveolar bone defects can occur as a result of tooth extraction. It was commonly using the intervention of Endodontic surgical procedures such as hemisection. Regenerative dentistry by using bone grafts is promising in clinical settings. This study will explore the increase of any variables related to bone healing in alveolar bone socket post tooth extraction of Rattus Norvegicus strain Wistar after inducing with hydroxyapatite bovine tooth graft (*HAp*-BTG). These indicators were collagen density, type I collagen (Col1A), bone sialoprotein (BSP), and matrix metalloproteinase-8 (MMP-8). Twenty-eight Wistar rats were randomly selected into two groups, treatment and control, and two sub-groups, days 14th and 28th. Extraction to the lower left incisor of the Wistar rat was performed. The post-extraction

socket was filled with PEG as the control group and PEG+*HAp*-BTG as the treatment group. On 14th and 28th day, the mandible of the Wistar rats was taken. Masson's Trichrome staining on histopathological examination observed the collagen density using a microscope with 400x of magnification. The *CollA*, *BSP*, and *MMP-8* were examined by immunohistochemistry and was observed by a light microscope with 1000x magnification. There is no significant difference in collagen density between the treatment and control groups, whereas *CollA*, *BSP*, and *MMP-8* significantly differed between the treatment and control groups. It showed that *HAp*-BTG could increase *CollA*, which is pivotal in strengthening the connective tissue in the dental socket, rather than collagen in general. *HAp*-BTG can potentially speed up the recovery of dental socket post-extraction and increase the strength of connective tissue by inducing *CollA*. **(This third study)**

Surgical Endodontic (hemisection) is a dental surgical procedure involving the alveolar bone socket and the peri radicular tissue. In today's era, optimizing the bone healing process is updated by using bone graft induction. **Aims:** This study to determine the mechanism of osteogenesis of the alveolar bone socket post dental extraction of Wistar rats after administration of a bovine tooth graft (Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft = *HAp*-BTG). A total of 50 Wistar rats were randomly selected into two groups, control and treatment, and into five sub-groups on days 3, 7, 14, 21, and 28. The post-extraction socket was filled with PEG (Polyethylene glycol) as the control and PEG + *HAp*-BTG as the treatment group. On days 3, 7, 14, 21, and 28, Wistar rats were sacrificed, mandibles were taken, paraffin blocks were made, cut 4 microns thick, and made into glass preparations for microscopic examination.

The variable analysis was performed by staining HE (Hematoxylin-Eosin) for osteoblasts and osteoclasts and immunohistochemistry for *RUNX2*, *Osx*, *OCN*, and *BMP-2*. The expressed cell count per microscope field were analysed. **Result:** In general, the number

of cell expressions in the treatment group was significantly higher, except for significantly lower OC. The increased peak of variables occurred on day 14 for RUNX2 and OCN, on day 7 for Osx, while OB was significantly increased on day 21 and remained until day 28. The decrease of OC cells occurred on day seven and remained low until 28 days. It was **concluded** that the administration of *HAp*-BTG can accelerate alveolar bone healing as indicated by increased expression of BMP-2, RUNX2, Osx, OCN, number of osteoblasts, and decreased osteoclasts. **(The fourth study)**

Keywords: *Hydroxyapatite Bovine tooth graft, Osteogenesis, Osteoblast, Osteoclast, Dental health*

DAFTAR ISI

HALAMAN COVER.....	i
HALAMAN COVER DALAM.....	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN TIM PENGUJI.....	v
SURAT PERNYATAAN.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
RINGKASAN.....	xiii
<i>SUMMARY</i>.....	xxi
ABSTRAK.....	xxix
<i>ABSTRACT</i>.....	xxxii
DAFTAR ISI.....	xxxv
DAFTAR TABEL.....	xxxix
DAFTAR GAMBAR.....	xl
DAFTAR LAMPIRAN.....	xlii
DAFTAR SINGKATAN.....	xliii
 BAB 1 PENDAHULUAN.....	 1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	15
1.3 Tujuan Penelitian.....	16
1.3.1 Tujuan umum.....	16
1.3.2 Tujuan khusus.....	16
1.4 Manfaat Penelitian.....	17
1.4.1 Manfaat teoritis.....	17
1.4.2 Manfaat praktis.....	17
1.5 Ikhtisar.....	17
1.6 Kerangka Konsep.....	20
1.6.1 Penjelasan kerangka konseptual.....	21
1.7 Hipotesis.....	24
1.8 Daftar Pustaka.....	24
 BAB 2 GAMBARAN KLINIS DAN PREVALENSI <i>STREPTOCOCCUS</i>	
<i>MUTANS</i> DAN <i>STREPTOCOCCUS SOBRINUS</i> PADA PASIEN DEWASA	
DAN ANAK-ANAK DENGAN KARIES GIGI.....	30
2.1 Pendahuluan.....	31
2.2 Bahan dan Metode.....	33
2.3 Desain Penelitian.....	33

2.3.1 Pengambilan sampel dan pengumpulan data.....	33
2.4 Analisis Data	37
2.5 Hasil	37
2.6 Diskusi.....	42
2.7 Kesimpulan.....	47
2.8 Kontribusi Penulis	48
2.9 Konflik Kepentingan	48
2.10 Ucapan Terima Kasih.....	48
2.11 Daftar Pustaka	48

BAB 3 PENATALAKSANAAN INTERDISIPLIN UNTUK PERAWATAN REHABILITASI ESTETIK DAN FUNGSIONAL PADA GIGI ANTERIOR DENGAN *DENTAL ANXIETY*

3.1 Pendahuluan	53
3.2 Kasus	57
3.3 Manajemen Kasus	58
3.4 Diskusi.....	63
3.5 Kesimpulan.....	67
3.5 Daftart Pustaka	68

BAB 4 Pola kolagen, Colla, BSP dan MMP-8 pada socket tulang alveolar pasca ekstrak gigi rattus norvegicus strain wistar setelah diinduksi dengan *Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft*.....

4.1 Pendahuluan	71
4.2 Materials and Methods	73
4.3 Metode Penelitian	74
4.4 Hasil	77
4.5 Discussion	79
4.6 Kesimpulan.....	82
4.7 Daftar Pustaka	82

BAB 5 MEKANISME OSTEOGENESIS SOKET TULANG ALVEOLAR GIGI PASCA INDUKSI DENGAN *HYDROXYAPATITE BOVINE TOOTH GRAFT* : EKSPRESI BMP-2, RUNX2, OSX, OCN, OSTEOBLAST DAN OSTEOKLAS PADA HEWAN PERCOBAAN RATTUS NOVERGICUS STRAIN WISTA

5.1 Pendahuluan	87
5.1.1 Latar belakang masalah	87
5.2 Metode Penelitian	94
5.2.1 Tujuan penelitian.....	94
5.2.2 Desain penelitian.....	94
5.2.3 Populasi dan sampel penelitian	96
5.2.3.1 Kriteria inklusi	96
5.2.3.2 Kriteria eksklusi	96
5.2.4 Replikasi penelitian	97
5.2.5 Teknik pengambilan sampel.....	98
5.2.6 Variabel penelitian	99
5.2.6.1 Variabel bebas.....	99

5.2.6.2	Variabel tergantung.....	99
5.2.6.3	Variabel kendali	99
5.2.7	Definisi operasional variabel	100
5.2.8	Bahan dan alat penelitian	102
5.2.8.1	Bahan penelitian.....	102
5.2.8.2	Alat Penelitian.....	102
5.2.9	Tempat dan waktu penelitian.....	102
5.2.9.1	Tempat penelitian.....	102
5.2.9.2	Waktu penelitian	103
5.3	Prosedur Penelitian	103
5.3.1	Kelaikan etik.....	103
5.3.2	Persiapan pembuatan <i>Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft</i> (<i>HAp-BTG</i>).....	103
5.3.3	Persiapan <i>hydroxyapatite</i> gigi sapi.....	103
5.3.4	Prosedure transplantasi <i>HAp-Bovine Tooth Graft (HAp-BTG)</i> pada Tikus Wistar (model hewan coba).....	104
5.3.5	Dekapitasi dan Pengambilan Spesimen Penelitian	105
5.4	Metode Perhitungan Hasil Ekspresi	106
5.5	Analisis Immunohistokimia (IHC).....	108
5.5.1	Analisis ekspresi IHC BMP.....	108
5.5.2	Analisis ekspresi IHC OCN.....	109
5.5.3	Analisis ekspresi IHC <i>Osx</i>	110
5.5.4	Analisis ekspresi IHC <i>RUNX2</i>	111
5.5.5	Analisis Hematoxillin-Eosin (H-E) Osteoblas.....	112
5.5.6	Analisis Hematoxillin-Eosin (H-E) Osteoklas.....	112
5.6	Analisis Statistik	113
5.7	Alur penelitian.....	114
5.8	Hasil Penelitian Dan Analisis Statistik	115
5.8.1	Hasil penelitian	115
5.8.2	Deskripsi data hasil penelitian	115
5.8.3	Uji beda variabel antar kelompok penelitian.....	117
5.8.4	Hasil pemeriksaan IHC dan H-E.....	117
5.8.4.1	Hasil pemeriksaan Immunohistokimia ekspresi BMP-2.....	117
5.8.4.2	Hasil pemeriksaan immunohistokimia ekspresi <i>RUNX2</i>	120
5.8.4.3	Hasil pemeriksaan Immunohistokimia ekspresi <i>Osx</i>	123
5.8.4.4	Hasil pemeriksaan Immunohistokimia ekspresi OCN	126
5.8.4.5	Hasil pemeriksaan Histopatologi Anatomi dengan pewarnaan H-E jumlah <i>Osteoblast</i> (OB).....	129
5.8.4.6	Hasil pemeriksaan Histopatologi Anatomi dengan pewarnaan H-E jumlah <i>Osteoclast</i> (OC).....	131
5.9	Jalur Analisis	133
5.9.1	Analisa jalur seluruh waktu (hari ke-3, 7, 14, 21, dan 28)	133
5.9.2	Analisa jalur per waktu.....	134
5.9.2.1	Analisis jalur hari ke-3.....	134
5.9.2.2	Analisis Jalur hari ke-7	135
5.9.2.3	Analisis Jalur hari ke-14	136
5.9.2.4	Analisis Jalur hari ke-21	137
5.9.2.5	Analisis Jalur hari ke-28	138
5.9.3	Kesimpulan analisa jalur	139
5.10	Diskusi.....	139

5.10.1	Karakteristik dan pembuatan <i>Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft (HAp-BTG)</i>	139
5.10.2	Peran <i>Bovine Tooth Graft</i> dalam Osteogenesis pada defek tulang alveolar	142
5.10.3	Ekspresi BMP-2 dalam mekanisme osteogenesis.....	143
5.10.4	Ekspresi RUNX2 dalam mekanisme osteogenesis	144
5.10.5	Ekspresi Osx dalam Mekanisme Osteogenesis	145
5.10.6	Ekspresi OCN dalam Mekanisme Osteogenesis	146
5.10.7	Jumlah Osteoblas dalam Mekanisme Osteogenesis	148
5.10.8	Jumlah Osteoklas dalam Mekanisme Osteogenesis	149
5.11	Analisis Jalur Mekanisme Osteogenesis Tulang Alveolar Setelah Pemberian <i>Scaffold Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft (HAp-BTG)</i>	150
5.12	Kesimpulan	152
5.13	Daftar Pustaka	153
BAB 6 DISKUSI UMUM		159
6.1	Daftar Pustaka	177
BAB 7 PENUTUP.....		182
7.1	Kesimpulan.....	182
7.2	Saran.....	188
LAMPIRAN		189

DAFTAR TABEL

Table 2.1 Primer untuk identifikasi serotipe <i>S. mutans</i> and <i>S. Sobrinus</i>	35
Tabel 2.2 Data demografi dan pola kebersihan rongga mulut, skor DMFT dan mikroba pada gigi berlubang di pasien anak-anak dan dewasa.....	38
Tabel 2.3 Distribusi serogrup <i>S. mutans</i> dan <i>S. sobrinus</i> pada pasien anak-anak dan dewasa dengan profil DMFT dan OHIS yang bervariasi	40
Tabel 2.4 Distribusi DMFT pada anak atau dewasa dengan kebiasaan konsumsi makanan lengket/manis atau konsumsi makanan tidak lengket.....	41
Tabel 2.5 Pola Jenis Karies, OHIS dan DMFT pada pasien yang berkunjung ke poli gigi dengan berbagai latar pendidikan.	42
Tabel 4.1 Skoring kepadatan kolagen dalam pemeriksaan mikroskopis preparat slide HPA.....	76
Tabel 4.2 Rerata densitas kolagen (skor) pemeriksaan histopatologi soket gigi pasca ekstraksi setelah diinduksi hidroksiapatit bovine too graft (<i>HAp</i> -BTG) (kelompok perlakuan), dibandingkan dengan kelompok kontrol.....	78
Table 4.3 Kepadatan sel yang diekspresikan (col1A, bsp, mmp8) per bidang mikroskopis pewarnaan imunohistokimia (IHC) dari slide preparat jaringan	78
Tabel 5.1 Jumlah tikus pada uji eksperimental <i>HAp</i> -BTG terhadap kesembuhan tulang	116
Tabel 5.2 Deskripsi rerata, simpang baku dan uji beda antar kelompok ekspresi BMP-2 pada kelompok kontrol dan perlakuan dengan pemberian <i>HAp</i> -BTG pada hari ke 3, 7, 14, 21 dan 28	117
Tabel 5.3 Deskripsi rerata, simpang baku dan uji beda antar kelompok ekspresi Runx-2 pada kelompok kontrol dan perlakuan dengan pemberian <i>HAp</i> -BTG pada hari ke 3, 7, 14, 21 dan 28.....	120
Tabel 5.4 Deskripsi rerata, simpang baku dan uji beda antar kelompok ekspresi Osx pada kelompok kontrol dan perlakuan dengan pemberian <i>HAp</i> -BTG pada hari ke 3, 7, 14, 21 dan 28	123
Tabel 5.5 Deskripsi rerata, simpang baku dan uji beda antar kelompok ekspresi OCN pada kelompok kontrol dan perlakuan pada hari ke 3, 7, 14, 21 dan 28.....	126
Tabel 5.6 Deskripsi rerata, simpang baku dan uji beda antar kelompok ekspresi OB pada kelompok kontrol dan perlakuan dengan pemberian <i>HAp</i> -BTG pada hari ke 3, 7, 14, 21 dan 28	129
Tabel 5.7 Deskripsi rerata, simpang baku dan uji beda antar kelompok ekspresi OC pada kelompok kontrol dan perlakuan dengan pemberian <i>HAp</i> -BTG pada hari ke 3, 7, 14, 21 dan 28	131

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Diagram Kerangka Konseptual	21
Gambar 2.1	Elektroforesis untuk identifikasi <i>S. mutans</i> (amplikon 517 bps) dan <i>S. sobrinus</i> (712 bps) (A); dan identifikasi serogrup c, e, dan f <i>S. mutans</i> (amplikon 727, 527 dan 316 bp) (B).	41
Gambar 3.1	Kondisi awal gigi anterior sebelum perawatan. A. Sisi kanan; B. Sisi depan; C. Sisi kiri	60
Gambar 3.2	Foto Panoramik Rahang Atas dan Bawah5	61
Gambar 3.3	<i>Decaputasi</i> mahkota gigi 13, 12, 11 dan 23	63
Gambar 3.4	Inseri pasak tuang gigi 13, 12, 11 dan 23	60
Gambar 3.5	Pemasangan mahkota sementara	64
Gambar 3.6	Inseri tetap mahkota porselain fused to metal gigi ,13, 12 dan bridge gigi 11, 21, 22 dan 23 sesudah dilakukan perawatan	64
Gambar 3.7	Kondisi akhir gigi anterior setelah perawatan di follow up setelah 1 tahun. A. Sisi depan; B. Sisi kanan; C. Sisi kiri.	65
Gambar 4.1	Skor densitas kolagen dalam tampilan mikroskopis slide histologis diwarnai dengan Masson Trichrome (MT).	80
Gambar 5.1	Skema rancangan randomisasi tikus wistar	98
Gambar 5.1	Alur penelitian.....	117
Gambar 5.1	Perbandingan rerata ekspresi BMP-2 antar kelompok penelitian....	121
Gambar 5.4	Hasil pemeriksaan IHC BMP-2 pada soket tulang alveolar gigi tikus Norvegicus Strain Wistar tampak gambaran sel osteoblas ekspresi BMP-2 memberikan reaksi positif berwarna coklat menunjukkan adanya reaksi BMP-2 dengan antibody monoklonal (anti BMP-2).	122
Gambar 5.5	Perbandingan rerata ekspresi RUNX-2 antar kelompok penelitian	123
Gambar 5.6	Hasil pemeriksaan IHC RUNX2 pada soket tulang alveolar gigi tikus Norvegicus Strain Wistar tampak gambaran sel osteoblas ekspresi RUNX2 memberikan reaksi positif berwarna coklat menunjukkan adanya reaksi RUNX2 dengan antibody monoklonal (anti RUNX2).....	125
Gambar 5.4	Perbandingan rerata ekspresi OSX antar kelompok penelitian	126

Gambar 5.8 Hasil pemeriksaan IHC Osx pada soket tulang alveolar gigi tikus Norvegicus Strain Wistar tampak gambaran sel osteoblast terhadap ekspresi Osx memberikan reaksi positif berwarna coklat menunjukkan adanya reaksi Osx dengan antibody monoklonal (anti Osx).....	128
Gambar 5.9 Perbandingan rerata ekspresi OCN antar kelompok penelitian.....	129
Gambar 5.10 Hasil pemeriksaan IHC OCN pada soket tulang alveolar gigi tikus Norvegicus Strain Wistar tampak gambaran sel osteoblast terhadap ekspresi OCN memberikan reaksi positif berwarna coklat menunjukkan adanya reaksi OCN dengan antibody monoklonal (anti OCN).....	131
Gambar 5.11 Perbandingan rerata jumlah OB antar kelompok penelitian.....	129
Gambar 5.12 Hasil pemeriksaan Hematoksilin Eosin (HE) pada soket tulang alveolar gigi tikus Norvegicus Strain Wistar tampak gambaran sel osteoblast terhadap ekspresi OB memberikan reaksi positif berwarna kebiruan menunjukkan adanya sel osteoblas	130
Gambar 5.13 Perbandingan rerata ekspresi OC antar kelompok penelitian.....	131
Gambar 5.14 Hasil pemeriksaan Hematoksilin Eosin (HE) pada soket tulang alveolar gigi tikus Norvegicus Strain Wistar tampak gambaran sel osteoblast terhadap ekspresi OC memberikan reaksi positif berwarna biru menunjukkan adanya sel osteoklas	132
Gambar 5.15 Hasil analisis jalur mekanisme osteogenesis tulang alveolar setelah diinduksi <i>scaffold HAp</i> -BTG pada hari 3, 7, 14, 21.....	133
Gambar 5.16 Hasil analisa jalur mekanisme osteogenesis tulang alveolar setelah diinduksi <i>Scaffold Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft (HAp-BTG)</i> pada hari ke 3	134
Gambar 5.17 Hasil analisa jalur mekanisme osteogenesis tulang alveolar setelah diinduksi <i>Scaffold Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft (HAp-BTG)</i> pada hari ke 7	135
Gambar 5.18 Hasil analisa jalur mekanisme osteogenesis tulang alveolar setelah diinduksi <i>Scaffold Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft (HAp-BTG)</i> pada hari ke 14	136

Gambar 5.19 Hasil analisa jalur mekanisme oosteogenesis tulang alveolar setelah diinduksi Scaffold <i>Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft</i> (HAp-BTG) pada hari ke 21	137
Gambar 5.20 Hasil analisa jalur mekanisme oosteogenesis tulang alveolar setelah diinduksi Scaffold <i>Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft</i> (HAp-BTG) pada hari ke 28	138
Gambar 6.1 Kepadatan skor kolagen dalam pandangan mikroskopis slide histologis diwarnai dengan Masson Trichrome (MT). Kepadatan kolagen dengan skor 1 sampai 4	172

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Data penghitungan jumlah sel per 20 lapangan pandang mikroskopik (Pembesaran 1000x).....	189
Lampiran 2	Hasil analisis Statistik perbedaan variable antar kelompok kontrol dan perlakuan.....	191
Lampiran 3	Persetujuan Etik Penelitian.....	219
Lampiran 4.	Dokumentasi pencampuran PEG & BTG	220
Lampiran 5.	Dokumentasi Perlakuan Hewan Coba.....	221
Lampiran 6.	Publikasi Journal Scopus Pada Penyusunan	223

DAFTAR SINGKATAN

ACP	: <i>Amorphous calcium phosphate</i>
ADDM	: <i>Autogenous Demineralized Dentin Matrix</i>
ADMSCs	: <i>Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell</i>
ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
Ang	: <i>Angiopontin</i>
BATAN	: <i>Badan Teknologi Nuklir Nasional</i>
BSP	: <i>Bone sialoprotein</i>
bFGF	: <i>basic fibroblast growth factor</i>
BMD	: <i>Bone Mineral Density</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenic Protein</i>
Col I	: <i>Collagen tipe I</i>
DBM	: <i>Demineralizing bone matrix</i>
DMFT	: <i>Decay, Missing, Filling, ...</i>
ECM	: <i>Extracellullar Matrix</i>
DDM	: <i>Demineralized Dentin Matrix</i>
DFDBA	: <i>Demineralized Freeze Dried Bone Allograft</i>
DHDM	: <i>Demineralized Human Dentin Matrix</i>
DPP	: <i>Dentin Phosphoprotein</i>
DPP	: <i>dentin phosphoprotein</i>
EDTA	: <i>Ethylen Dietyl Tetra Acetic Acid</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FDBA	: <i>Freeze Dried Bone Allograft</i>
GAGs	: <i>glycosaminoglycans</i>
GBR	: <i>guided bone repair</i>
GF	: <i>Growth factor</i>
HAp-BTG	: <i>Hydroxyapatite Bovine Tooth Graft</i>
HAp.	: <i>Hydroxyapatite</i>
HBDC	: <i>Human-Bone-Derived Sel</i>
HE	: <i>Hematoxillin- Eosin</i>
HEM.	: <i>High Energy Milling</i>
IGF	: <i>Insuline Growth Factor</i>
MSCs	: <i>Mesenchymal Stem Cell</i>
MSX-2	: <i>Msh Homeobox 2</i>

IHC	: <i>Imunohistochemistry</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
NCP	: <i>Non Collagenous Protein</i>
OB	: <i>Osteoblast</i>
OCN	: <i>Osteocalcin</i>
OCP	: <i>octacalcium phosphat</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
OPN	: <i>osteopontin</i>
OSX	: <i>Osteric</i>
PAA	: <i>periodontitis apikalis akut</i>
PAK	: <i>periodontitis apikalis kronis</i>
PDGF	: <i>Platelete derivate growth factor</i>
PRF	: <i>Platelete rich fibrin</i>
PBS	: <i>Phosphat Bufer Saline</i>
PSA.	: <i>Particle Size Analyzer</i>
PTH	: <i>Hormone parathyroid</i>
PTHrP	: <i>Hormone parathyroid</i>
PEG	: <i>Polyethylen Glycol</i>
RANK	: <i>Receptor activator of nuclear factor- κB</i>
RANKL	: <i>Receptor activator of nuclear factor -κB-ligand</i>
RUNX2	: <i>Runt-related transcription factor-2</i>
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar :
SHH	: <i>Sonic Hedgehog</i>
TCP	: <i>tricalcium phosphat</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
TRAP	: <i>Tartrate-resistant acid phosphatase</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth factor</i>
Wnt	: <i>Wingless</i>
XRD	: <i>X-ray diffraction</i>