

DAFTAR ISI	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam.....	ii
Prasyarat Gelar	iii
Pernyataan Orisinalitas.....	iv
Persetujuan Usulan Penelitian Tesis	v
Persetujuan Tesis	vi
Pengesahan Panitia Penguji Tesis	vii
Kata Pengantar	viii
Abstract	xi
Abstrak	xii
Daftar isi.....	xiii
Daftar Gambar.....	xviii
Daftar Tabel	xx
Daftar Lampiran	xxi
Daftar Singkatan.....	xxii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5

1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Teoritis	6
1.4.2 Praktis.....	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Struktur dan komposisi tulang	7
2.2 Komponen Sel – Sel Tulang	8
2.3 Modeling dan Remodelling Tulang	13
2.4 <i>Bone Augmentation Material</i>	21
2.4.1 Definisi <i>Bone Graft</i>	21
2.4.2 Macam – Macam <i>Bone Graft</i>	21
2.4.3 Sifat <i>Bone Graft</i>	27
2.4.4 Protein yang berperan pada proses penyembuhan pasca grafting.....	29
2.4.5 Respon Imun pada aplikasi <i>Bone Graft</i>	32
2.4.6 <i>Bone Narrow Mesenchymal Stem Cell</i>	34
2.4.7 <i>Tumor Necrosis Factor – Alfa (TNF-α)</i>	36
2.4.8 Respon TNF- α pada proses penyembuhan pasca grafting.....	36
2.5 <i>Demineralized Freeze-Dried Bovine Bone Xenograft (DFDBBX)</i>	39
2.6 <i>Hydroxiapatite Bovine</i>	42
2.7 <i>Freeze-Dried Bovine Bone Xenograft (FDBBX)</i>	43
2.8 Respon Biologis Jaringan.....	44
2.9 Matriks Ekstraseluler Tulang	46
2.10 Haematoxylin Eosin (HE)	48
2.10.1. Teknik Haematoxylin Eosin (HE).....	48

2.10.2. Metode Haematoxilyn	49
2.10.3. Metode Eosin	49
BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	50
3.1 Kerangka konsep penelitian	50
3.2 Penjelasan kerangka konsep.....	51
3.3 Hipotesis Penelitian.....	52
BAB 4. METODE PENELITIAN.....	53
4.1 Jenis penelitian	53
4.2 Sampel penelitian	54
4.2.1 Sampel Penelitian.....	54
4.2.2 Besar Sampel (Rumus Federer)	54
4.2.3 Randomisasi	55
4.3 Variabel Penelitian	55
4.4 Definisi Operasional	56
4.5 Bahan dan alat	59
4.5.1 Alat – alat yang digunakan.....	59
4.5.2 Bahan - bahan yang digunakan	59
4.6 Lokasi Penelitian.....	59
4.7 Kerangka operasional.....	60
4.7.1 Pengelolaan hewan coba	60
4.7.2 Pengelompokan hewan coba	60
4.7.3 Prosedur pembuatan <i>Critical Size defect</i> pada mandibula kelinci	61

4.7.4 Pemberian perlakuan hewan coba.....	63
4.7.5 Pengorbanan dan pengambilan spesimen jaringan penelitian.....	64
4.7.6 Prosedur dekalsifikasi spesimen jaringan penelitian.....	65
4.7.7 Pemrosesan dan pemeriksaan specimen penelitian.....	66
4.7.8 Pengamatan dan Perhitungan Tingkat Pembentukan Tulang Baru dan Luas Trabekula Tulang Baru.....	66
4.8 Alur Penelitian	68
4.9 Analisa Statistik	68
BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA	70
5.1 Hasil Pemeriksaan Histologis Defek Tulang Mandibula Kelinci	70
5.1.1 Pengamatan Defek Mandibula Minggu Ke-4	70
5.1.2 Pengamatan Defek Mandibula Minggu Ke-8	72
5.2 Hasil Pemeriksaan Kualitas Penyembuhan Tulang.....	74
5.2.1 Hasil Pemeriksaan Histologis	74
5.2.2 Deskripsi masing-masing Kelompok Penelitian	78
5.2.3 Analisa statistik Uji Beda masing-masing Perlakuan	80
5.2.4 Analisa Statistik Uji Beda dalam Kelompok Penelitian berdasarkan waktu pengamatan Minggu ke-4 dan Minggu ke-8	83
5.3 Hasil Pemeriksaan Kuantitas Penyembuhan Tulang.....	84
5.3.1 Hasil Pengamatan Histologis	84
5.3.2 Deskripsi masing-masing Kelompok Penelitian	86
5.3.3 Analisa Statistik Uji Beda masing-masing Kelompok Penelitian.....	87

5.3.4 Analisa statistik Uji Beda dalam kelompok penelitian berdasarkan Waktu pengamatan Minggu ke-4 dan Minggu ke-8	89
BAB 6. PEMBAHASAN	91
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN	101
7.1 Kesimpulan	101
7.2 Saran.....	102
DAFTAR PUSTAKA	103
LAMPIRAN.....	109

DAFTAR GAMBAR	Halaman
Gambar 2.1 Struktur kanalikuli dan osteosit yang terkurung dalam lakuna	11
Gambar 2.2 Penampang longitudinal unit pertumbuhan tulang yang memperlihatkan distribusi osteosit, osteoblas, dan osteoklas	13
Gambar 2.3 Skema Proses Penyembuhan Tulang.....	15
Gambar 2.4 Proses <i>remodeling</i> tulang	20
Gambar 2.5 Stem sel dewasa yang berdiferensiasi	33
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian.....	53
Gambar 4.2 Skema pembuatan defek mandibula dan aplikasi graft di atas defek tulang mandibula kelinci	62
Gambar 4.3 Pembuatan <i>Critical Size Defect</i> dan aplikasi Bone Graft pada defek tulang mandibula kelinci	64
Gambar 4.4 Bagan Alur Penelitian	68
Gambar 5.1 Gambaran histologis defek tulang mandibula kelinci minggu Ke-4.....	71
Gambar 5.2 Gambaran histologis defek tulang mandibula kelinci minggu Ke-8.....	73
Gambar 5.3 Gambaran histologis skor sembuh tulang minggu ke-4.....	75
Gambar 5.4 Gambaran histologis skor sembuh tulang minggu ke-8.....	77
Gambar 5.5 Diagram batang skor penyembuhan tulang baru pada defek penyembuhan tulang kelinci pada masing masing perlakuan minggu ke-4.....	79

Gambar 5.6 Diagram batang skor penyembuhan tulang baru pada defek penyembuhan tulang kelinci pada masing masing perlakuan minggu ke-8.....	79
Gambar 5.7 Diagram batang rerata skoring penyembuhan tulang baru pada defek penyembuhan tulang kelinci pada pengamatan minggu ke-4 dan minggu ke-8 ...	80
Gambar 5.8 Gambaran histologis luas trabekula minggu ke-4.....	84
Gambar 5.9 Gambaran histologis luas trabekula minggu ke-8.....	85
Gambar 5.10 Diagram rerata nilai luas trabekula tulang baru pada masing-masing perlakuan minggu ke-4 dan ke-8.....	86

DAFTAR TABEL	Halaman
Tabel 2.1 Persembuhan tulang pada fraktur tulang sederhana.....	20
Tabel 4.1. Skor kesembuhan tulang baru	57
Tabel 5.1. Data deskripsi uji beda skoring penyembuhan tulang baru pada pengamatan minggu ke-4 dan minggu ke-8 pada masing-masing kelompok penelitian.....	81
Tabel 5.2. Data hasil uji beda skor penyembuhan tulang baru antar kelompok penelitian minggu ke-4.....	82
Tabel 5.3. Data hasil uji beda skor penyembuhan tulang baru antar kelompok penelitian minggu ke-8.....	82
Tabel 5.4. Data hasil uji beda skor penyembuhan tulang baru dalam kelompok penelitian minggu ke-4 dan minggu ke-8.....	83
Tabel 5.5. Distribusi data dan uji statistik luas trabeculae tulang baru masing-masing kelompok penelitian minggu ke-4 dan minggu ke 8	87
Tabel 5.6 Data hasil uji beda luas trabekula tulang baru dalam kelompok penelitian minggu ke-4.....	88
Tabel 5.7 Data hasil uji beda luas trabekula tulang baru dalam kelompok penelitian minggu ke-8.....	89
Tabel 5.8 Data hasil uji beda luas trabekula tulang baru dalam kelompok penelitian minggu ke-4 dan ke-8.....	89

DAFTAR LAMPIRAN	Halaman
Lampiran 1 Sertifikat Laik Etik	109
Lampiran 2 Hasil Skoring Penyembuhan tulang	110
Lampiran 3 SPSS	112
Lampiran 4 Foto Dokumentasi Alat dan Penelitian	125

DAFTAR SINGKATAN

ALP	= <i>Alkaline Phospatase</i>
ATF4	= <i>Activating Transcription Factor 4</i>
BHA	= <i>Bovine Hydroxyapatite</i>
BMP	= <i>Bone Morphogenic Protein</i>
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})$	= <i>Hidroksiapatit $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$,</i>
β -TCP	= β - <i>trikalsium fosfat</i>
COL-I	= <i>Collagen Type I</i>
DFDBBX	= <i>Demineralized freeze-dried bovine bone xenograft</i>
FDBBX	= <i>freeze-dried bovine bone xenograft</i>
hAD-MSC	= <i>human adipose derived mesenchymal stem cells</i>
HGF	= <i>hepatocyte growth factor</i>
JNK	= <i>Jun-N-terminal kinase</i>
MAPK	= <i>mitogen-activated protein kinase</i>
MSC	= <i>Mesenchymal Stem Cells</i>
OC	= <i>Osteoclast</i>
OCN	= <i>Osteocalcin</i>
OPs	= <i>Osteogenic Proteins</i>
OPN	= <i>Osteopontin</i>
OSX	= <i>Osterix</i>
P	= <i>Phospat</i>
PTH	= <i>Parathyroid hormone</i>
Pi	= <i>inorganic phosphate</i>

RANKL	= <i>Receptor Activator of NF-κB Ligand</i>
RUNX-2	= <i>Runt-Related Transcription Factor 2</i>
RNA	= <i>Ribonucleic acid</i>
SMAD	= <i>Sma and Mad related</i>
TGF- β	= <i>Transforming Growth Factor β</i>
VEGF	= <i>Vascular endothelial growth factor</i>
IL-1	= <i>interleukin-1</i>
IL-6	= <i>interleukin-6</i>
IL-11	= <i>interleukin-11</i>
BMU	= <i>basic multicellular unit</i>
CFU-F	= <i>fibroblast coloni forming unit</i>
CFU-GM	= <i>granulocyt-macrophage colony-forming units</i>
HTR	= <i>hard tissue replacement</i>
BMPR	= <i>Bone Morphogenetic Proteins Receptor</i>
Dlx5	= <i>distal-less homeobox 5</i>
ATF4	= <i>activating transcription factor 4</i>
IGF	= <i>Insulin Like Growth Factor</i>
PDGF	= <i>Platelet Derived Growth Factors</i>
FGF	= <i>Fibroblast Growth Factor</i>
IFN- γ	= <i>interferon-γ</i>
TNF- β	= <i>tumor necrosis factor-β</i>
HIF α	= <i>Hypoxia Induced Factor-α</i>
TNF- α	= <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
HE	= <i>Hemotoksilin Eosin</i>