

Efektivitas Kombinasi Hydrogel Propolis Dan Bovine Bone Graft Terhadap Kadar Osetokalsin Pada Socket Preservation Dalam Regenerasi Tulang (*In-Vivo Pada Cavia Cobaya*)

Effectiveness Of The Combination Of Propolis Hydrogel And Bovine Bone Graft On Osetocalcin Levels In Socket Preservation In Bone Regeneration (*In-Vivo In Cavia Cobaya*)



ULFAH CHAERANI SAPUTRI AM
J035 212 001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

**Efektivitas Kombinasi Hydrogel Propolis Dan Bovine Bone Graft
Terhadap Kadar Osetokalsin Pada Socket Preservation Dalam
Regenerasi Tulang (*In-Vivo Pada Cavia Cobaya*)**

**Effectiveness Of The Combination Of Propolis Hydrogel And Bovine
Bone Graft On Osetocalcin Levels In Socket Preservation In Bone
Regeneration (*In-Vivo In Cavia Cobaya*)**

**ULFAH CHAERANI SAPUTRI AM
J035 212 001**



Pembimbing 1 : Dr. drg. Asdar Gani, M.Kes
Pembimbing 2 : Drg. Dian Setiawati, Sp.Perio (K)

Penguji 1 : Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio., Subsp.R.P.I.D(K)
Penguji 2 : Drg. Surijana Mappangara, M.Kes, Sp.Perio (K)
Penguji 3 : Prof. Dr. Andi Mardiana Adam, drg., M.S

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

**Efektivitas Kombinasi Hydrogel Propolis Dan Bovine Bone Graft
Terhadap Kadar Osetokalsin Pada Socket Preservation Dalam
Regenerasi Tulang (*In-Vivo Pada Cavia Cobaya*)**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister
Program Studi Periodonsia

Disusun dan diajukan oleh

**ULFAH CHAERANI SAPUTRI AM
J035212001**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

TESIS
**Efektivitas Kombinasi Hydrogel Propolis Dan Bovine Bone Graft Terhadap
Kadar Osetokalsin Pada Socket Preservation Dalam Regenerasi Tulang
(In-Vivo Pada Cavia Cobaya)**

ULFAH CHAERANI SAPUTRI AM
J035212001

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Profesi Spesialis-1 pada
tanggal 4 Oktober 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

Mengesahkan:

Pembimbing Utama


Dr. Asdar Gani, drg., M. Kes.
NIP. 19661229 199702 1 001

Pembimbing Pendamping

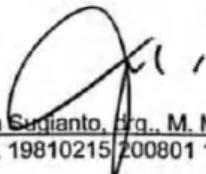

Dr. Dian Setiawati, Sp.Perio (K)
NIP. 19810328 202101 6 001

Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS


Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio., Subsp. R.P., D(K)
NIP. 19641003 199002 2 001



Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
UNIVERSITAS HASANUDDIN


Irfan Sugianto, drg., M. Med., Ed., PhD
NIP. 19810215 200801 1 009



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Efektivitas Kombinasi Hydrogel Propolis Dan Bovine Bone Graft Terhadap Kadar Osetokalsin Pada Socket Preservation Dalam Regenerasi Tulang (*In-Vivo Pada Cavia Cobaya*)" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Dr.Asdar,drg.,M.Kes. sebagai Pembimbing Utama dan drg. Dian Setiawati, Sp.Perio (K), sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Oktober 2024

Materai
TTD



ULFAH CHAERANI SAPUTRI AM
J035021001



UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan sukses dan disertasi ini dapatterampungkan atas bimbingan, diskusi dan arahan Dr.Asdar,drg.,M.Kes sebagai promotor dan drg. Dian Setiawati, Sp.Perio (K). sebagai ko-promotor-1.Saya mengucapkan berlimpah terima kasih kepada mereka. Penghargaan yang tinggi juga saya sampaikan kepada Dr. Asdar, drg., M.Kes bimbingan dan masukannya mengenai penelitian yang sedang saya lakukan. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Laboratorium Fakultas Farmasi UNHAS untuk pembuatan hydrogel propolis. Doc Pet Clinic sebagai lokasi pemeliharaan, pembedahan dan sacrificed hewan coba. Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNHAS untuk pembuatan slide imunohistokimia.Laboratorium Biokimia – Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya untuk pengujian sampel.

Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc., dekan Fakultas Kedokteran Gigi Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D. dan Kepala Program Studi Periodonsia Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio., Subsp. R.P.I.D (K) yang telah memfasilitasi saya menempuh program pendidikan dokter gigi spesialis periodonsia. Terima kasih kepada para dosen Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp. Perio., Subsp. R.P.I.D (K), Prof. Dr. A. Mardiana Adam, M.S., Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp. Perio (K), Surijana Mappangara, drg., M. Kes., Sp.P erio (K), Dian Setiawaty, drg., Sp.Perio (K) dan Sitti Raodah Juanita Ramadhan, drg., Sp.Perio serta Dr. Asdar Gani, drg., M. Kes dan Supiaty, drg., M.Kes. Terima kasih kepada adik Melin dan kak Isaura sebagai sebagai rekan dalam tim penelitian serta teman-teman angkatan saya Venom (Kak Kiki, Kak Ersan, Kak Isaura, Adik Meilin, Adik Ainun,dan Adik Venda) yang saling support selama masa pendidikan. Kepada kakak dan adek junior (Phoenix, Falcon, Vision, Scarlet, Ultron), saya ucapkan terima kasih telah memberikan dukungan dan selamat selama menempuh pendidikan.

Akhirnya, kepada Almarhum Suami saya Alm.dr.H.Aryandhi, M.Kes Bin Hasse Semmang atas dorongan, keyakinan dan kepercayaannya selama hidup kepada saya untuk dapat menempuh perjalanan ini. Teruntuk anak anak soleh kebanggaanku sumber kekuatanku Muh. Eijaz Al-Fahryandhi, Muh. Abyan Syawqi Fahryandhi, Muh. Arshaka Taqiy Faryandhi terima kasih atas kesabaran dan pengertiannya. Dan untuk orang tua tercinta saya tetta Ir.H.Agussalim, M.Si., mama Dr.Hj.Misnah Mannahali,M.Pd, mama aji Hj. Arisah Genda saya mengucapkan limpah terima kasih dan sembah sujud atas doa, pengorbanan dan motivasi mereka selama saya menempuh pendidikan. Terima kasih kepada saudara saudara saya Kak Ara, Tetta Rani, kak Andi, Kak Ita, Kak Irfan atas motivasi dan dukungan yang tak ternilai. Serta tidak mampu kusebutkan satu persatu yang telah berjasa asi serta membantu ku untuk melalui perjalanan ini.

Penulis



Ulfah Chaerani Saputri Am

ULFAH CHAERANI SAPUTRI. **Efektivitas Kombinasi Hidrogel Propolis Dan Bovine Bone Graft Terhadap Kadar Osteokalsin Pada Socket Preservation Dalam Regenerasi Tulang (*In-Vivo Pada Cavia Cobaya*)**
(dibimbing oleh Asdar Gani dan Dian Setiawati)

Latar Belakang : Salah satu bahan alami yang telah mendapatkan perhatian pada bidang Kedokteran Gigi adalah Propolis. Bahan tersebut adalah resin yang didapatkan dari lebah madu dan memiliki kemampuan antimikrobal dan antiinflamasi, sehingga memiliki potensi digunakan dalam bidang kedokteran gigi terutama dalam ilmu periodonsia. Penggunaan bahan tersebut telah dilakukan dalam sediaan obat kumur yang menunjukkan penurunan Indeks Plak serta Indeks Gingiva jika dibandingkan subjek penelitian yang tidak melakukan tindakan Oral Hygiene apapun pada penelitian. **Tujuan**: Untuk mengetahui peningkatan kadar Osteocalcin setelah aplikasi Propolis Hidrogel pada tindakan *Socket Preservation* **Metode**: Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *experimental posttest group only with control group design* yang menggunakan hewan *Cavia Cobaya* sebagai subjek penelitian. Penelitian ini menggunakan 4 kelompok perlakuan, yaitu Kelompok kontrol negatif (Placebo), Kelompok 2: Kelompok kontrol positif (Pemberian Bovine Bone Graft), Kelompok 3: Kelompok kontrol negatif (Pemberian hidrogel propolis 10% + Bovine Bone Graft), Kelompok 4 : kelompok kontrol negative (Pemberian hidrogel propolis 15% + Bovine Bone Graft). Jenis data yang digunakan adalah data primer, pengolahan data menggunakan program R versi 3.4.0 dan IBM SPSS Statistics V.2.5. Analisa data menggunakan one-way Anova dan uji post-hoc dan penyajian data dalam bentuk tabel dan grafik. **Hasil**: Ekspresi Osteocalcin meningkat secara signifikan pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol positif pada hari ke 14, dan 21. **Kesimpulan**: Kombinasi hidrogel propolis dan *bovine bone graft* efektif dalam meningkatkan kadar osteokalsin yang dilakukan pada soket gigi marmut, dan penggunaan kombinasi hidrogel propolis dan *bovine bone graft* berguna untuk menggantikan struktur tulang yang hilang atau rusak akibat pasca trauma serta penyakit periodontal dalam meningkatkan proses penyembuhan luka.

Kata Kunci : Hidrogel Propolis, *Osteocalcin*, *Socket Preservation*, Regenerasi tulang alveolar.



ULFAH CHAERANI SAPUTRI. **Effectiveness Of The Combination Of Propolis Hydrogel And Bovine Bone Graft On Osteocalcin Levels In Socket Preservation In Bone Regeneration (In-Vivo In Cavia Cobaya)**
(dibimbing oleh Asdar Gani dan Dian Setiawati)

Background: One of the natural ingredients that has received attention in the field of Dentistry is Propolis. This material is a resin obtained from honey bees and has antimicrobial and anti-inflammatory capabilities, so it has the potential to be used in the field of dentistry, especially in periodontics. The use of this material has been carried out in mouthwash preparations which have shown a decrease in Plaque Index and Gingival Index when compared to research subjects who did not take any Oral Hygiene measures in the study. **Objective:** To determine the increase in Osteocalcin levels after application of Propolis Hydrogel in the Socket Preservation procedure. **Method:** This type of research is laboratory experimental with an experimental posttest group only with control group design using Cavia Cobaya animals as research subjects. This research uses 4 treatment groups, namely negative control group (Placebo), Group 2: Positive control group (Bovine Administration). Bone Graft), Group 3: Negative control group (Administration of 10% propolis hydrogel + Bovine Bone Graft), Group 4: negative control group (Administration of 15% propolis hydrogel + Bovine Bone Graft). The type of data used is primary data, data processing uses the R version 3.4.0 program and IBM SPSS Statistics V.2.5. Data analysis used one-way Anova and post-hoc tests and presented data in the form of tables and graphs. **Results:** Osteocalcin expression increased significantly in the treatment group and positive control group on days 14 and 21. **Conclusion:** The combination of propolis hydrogel and bovine bone graft was effective in increasing osteocalcin levels carried out on guinea pig tooth sockets, and the use of a combination of propolis hydrogel and Bovine bone graft is useful for replacing lost or damaged bone structure due to post-trauma and periodontal disease in improving the wound healing process

Keywords: Propolis Hydrogel, Osteocalcin, Socket Preservation, Alveolar bone regeneration.



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR ISTILAH	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
11.1 Latar Belakang	1
1.2 Teori	14
1.2.1 Pencabutan Gigi	2
1.2.2 Socket Preservation	3
1.2.3 Fase Penyembuhan Luka	4
1.2.4 Osteocalcin	8
1.2.5 Bone Graft	8
1.2.6 Bovine Graft	10
1.2.7 Propolis	10
1.2.8 Hydrogel Propolis	11
1.2.9 Tabel Sintesa	12
1.3 Perumusan Masalah	14
1.4 Hipotesa	15
1.5 Tujuan Penelitian	15
1.5.2 Tujuan Khusus	15
1.6 Manfaat Penelitian	15
1.6.1 Manfaat Pengembangan Ilmu	14
1.6.2 Manfaat Praktisi	14
1.7 Teori Konseptual	16
1.7.1 Kerangka Teori	16
1.7.2 Kerangka Teori Konsep	16
1.7.3 Kerangka Teori Konseptual	17
II METODE PENELITIAN	18
2.1 Waktu Penelitian	18
2.2 Tempat Penelitian	18
2.3 Jenis Penelitian	18
2.4 Instrumen Penelitian	18
2.5 Teknik Pengumpulan Data	18
2.6 Teknik Analisis Data	18



2.2 Alat dan Bahan Penelitian	18
2.3 Metode Penelitian	21
2.3.1 Jenis dan Desain Penelitian.....	21
2.3.2 Penentuan Sumber Data (Penentuan Besar Sampel)	21
2.3.3 Definisi Operasional.....	22
2.4 Pelaksanaan Penelitian	22
2.4.1 Persiapan Penelitian.....	22
2.4.2 Jalannya Penelitian	23
2.4.3 Parameter Pengamatan.....	24
2.5 Analisis Data	25
2.6 Etik Penelitian.....	25
2.7 Alur Penelitian.....	26
BAB III HASIL PENELITIAN.....	28
BAB IV PEMBAHASAN	35
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	39
DAFTAR PUSTAKA.....	40
LAMPIRAN	45



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR TABEL

1. Tabel 1. Sintesa Penelitian	13
2. Tabel 2. Bilangan Gelombang dan Gugus Fungsi pada Sampel Propolis.....	30
3. Tabel 3. Perbandingan osteocalcin antara kelompok Perlakuan berdasarkan waktu pengamatan	31
4. Tabel 4. Uji Posthoc LSD <i>Ostecalcin</i> antara kelompok Perlakuan	31
5. Tabel 5. Perbandingan osteocalcin setiap kelompok Perlakuan berdasarkan waktu pengamatan	32



DAFTAR GAMBAR

1. Gambar 1. Fase Penyembuhan Luka 4
2. Gambar 2. Fase Remodelling Tulang 8
3. Gambar 3. Spektrum FT-IR Sampel Propolis 29
4. Gambar 4. Grafik perbandingan ekspresi Osteocalcin antara kelompok perlakuan pada hari ke 14 dan 21 33
5. Gambar 5. Hasil pengamatan ekspresi Osteocalcin dengan pemeriksaan imunohistokimia (IHC) pada soket gigi insisivus hewan Marmut pasca pemberian 4 kelompok perlakuan pada hari ke-14 33
6. Gambar 6. Hasil pengamatan ekspresi Osteocalcin dengan pemeriksaan imunohistokimia (IHC) pada soket gigi insisivus hewan Marmut pasca pemberian 4 kelompok perlakuan pada hari ke-21 34



DAFTAR ISTILAH

Istilah	Arti dan Penjelasan
Placebo	Istilah medis yang digunakan untuk terapi dan perawatan dalam bentuk obat-obatan atau prosedur tindakan medis yang tidak memiliki efek samping atau bukti kegunaan bagi kesembuhan pasien.
Osteocalcin	Protein osteoblast yang mengikat Hidroksiapatit dalam matriks Tulang
<i>Scaffolds</i>	Perancah atau suatu struktur sementara yang digunakan untuk menyangga suatu konstruksi
GBR	<i>Guided Bone Regeneration</i> merupakan perawatan regeneratif yang melibatkan tindakan Bone Grafting dengan tujuan untuk membantu proses regenerasi tulang untuk mencapai integritas serta volume tulang yang ideal untuk penempatan protesa, baik lepasan maupun cekat
Socket Preservation	Struktur jaringan periodontal melibatkan komponen jaringan keras dan jaringan lunak, di mana salah satu komponen utama jaringan keras dalam kompleks periodontal adalah tulang alveolar
Fourier Transform Infra Red	Pengujian bahan Propolis yang bertujuan untuk melihat kandungan dan karakteristik bahan tersebut.



DAFTAR SINGKATAN / LAMBANG

Ar	Arti dan Penjelasan
OCN	Osteocalcin
PMN	Polimorfonuklear Neutrofil
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNF α	Tumor Necrosis Factor Alfa
TGF- β	Transforming Growth Factor-B
FGF	Fibroblast Growth Factor
EGF	Epidermal Growth Factor
PDGF	Faktor Individu Seperti Platelet-Derived Growth Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
GM- CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
FTIR	Fourier Transform Infra Red
K (-)	Kelompok Perlakuan menggunakan Placebo
BG	Kelompok Perlakuan menggunakan <i>Bovine Bone Graft</i>
K(+) $10\%+BG$	Kelompok Perlakuan menggunakan Hydrogel Propolis 10% dikombinasi dengan <i>Bovine Bone Graft</i>
K(+) $15\%+BG$	Kelompok Perlakuan menggunakan Hydrogel Propolis 15% dikombinasi dengan <i>Bovine Bone Graft</i>



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pencabutan Gigi merupakan tindakan pembedahan yang melibatkan pelepasan gigi dari socket alveolar karena indikasi tertentu. Salah satu pertimbangan utama dalam prosedur pencabutan gigi adalah dampak jangka panjang dari kondisi edentulous dari pasien yang berpotensi menyebabkan kesulitan dalam perawatan prostetik (Goswami et al 2020).

Proses penyembuhan luka ekstraksi melibatkan beberapa fase sesuai dengan fase penyembuhan luka pada umumnya yang dimulai dengan fase inflamasi, yang terjadi pada saat gigi dilepaskan dari socketnya dan terbentuk blood clot atau endapan darah, kemudian diikuti dengan proliferasi jaringan kolagen pada Fase Proliferasi, dan pada fase terakhir adalah Fase Remodelling yang melibatkan perubahan jaringan kolagen menjadi tulang alveolar. Fase terakhir tersebut umumnya mengalami penyelesaian sempurna pada 3-6 bulan sejak pencabutan yang ditandai dengan terbentuknya tulang baru (Jain 2020 ;Farina 2012).

Luka post-ekstraksi secara jangka panjang memiliki prognosis yang baik, selama kondisi sistemik dari pasien, bila sistemik dapat terkontrol dengan baik serta sterilitas dari luka dapat tercapai untuk mencegah terjadinya inflamasi dalam periode yang berkepanjangan (Udeabor et al 2023).

Salah satu tindakan yang dapat mencegah terjadinya kesulitan prostetik adalah dengan menggunakan tindakan Socket Preservation. Luka post ekstraksi secara jangka panjang akan menyebabkan resorpsi dari volume tulang alveolar secara horizontal maupun vertikal, sehingga diperlukan perawatan interventif untuk menjaga dimensi tulang setelah penyembuhan (Alenazi et al, 2022). Tindakan tersebut melibatkan penempatan bahan bone grafting pada lokasi luka post ekstraksi yang akan bertindak sebagai scaffold atau perancah pertumbuhan tulang baru, serta stimulan untuk terjadi osteogenesis (Alenazi et al 2022 ;Dimova 2014).

Salah satu indikator yang dapat digunakan untuk menentukan terjadinya pembentukan tulang baru adalah Osteocalcin, biomarker ini dihasilkan oleh tulang sehingga meningkatnya kadar osteocalcin dapat menjadi indikator aktivitas osteogenetik (Moser,2019). Osteocalcin disekresi oleh osteoblast, sehingga memiliki kaitan erat dengan pembentukan tulang baru. Selain dari itu, biomarker tersebut juga berperan dalam homeostasis glukosa, fungsi muskuloskeletal, perkembangan otak, kesuburan pria, steatosis hepar dan kalsifikasi arterial (Rubert, 2020).



ahan alami yang telah mendapatkan perhatian pada bidang alah Propolis. Bahan tersebut adalah resin yang didapatkan dari memiliki kemampuan antimikrobal dan antiinflamasi, sehingga digunakan dalam bidang kedokteran gigi terutama dalam ilmu unaan bahan tersebut telah dilakukan dalam sediaan obat kumur penurunan Indeks Plak serta Indeks Gingiva jika dibandingkan

subjek penelitian yang tidak melakukan tindakan Oral Hygiene apapun pada penelitian (Zulhendri, 2020).

Komponen yang terkandung pada propolis yang memiliki kemampuan antimikrobal dan antiinflamasi adalah kandungan senyawa flavonoid serta phenol. Flavonoid serta Phenol memiliki kemampuan untuk menghambat Siklooksigenase dan bakteri, sehingga akan menghambat sintesis enzim dari prostaglandin dan pada oksidasi asam arasonik, sehingga dapat menyebabkan penghambatan duplikasi bakteri serta menciptakan kondisi bakterisidal serta bakteristatik (Merino, 2022).

Salah satu media transfer obat atau transport yang dapat digunakan adalah dalam bentuk sediaan Hydrogel, yang merupakan polimer hidrofilik yang dapat menyerap air dalam jumlah banyak dengan tetap menjaga struktur solubilitas di dalam air, memiliki biokompatibilitas yang baik, porositas serta viskoelastisitas yang baik dan telah umum digunakan sebagai sediaan dalam sistem drug delivery (Chen 2024).

Kelebihan bahan hydrogel berdasarkan sifatnya, menunjukkan kemampuan yang sangat baik untuk beradaptasi pada lingkungan intra-oral yang memiliki kadar flora oral yang tinggi, sehingga diperlukan media transport yang dapat menahan kondisi labil dari intra-oral (Chen, 2023).

1.2.1 Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi merupakan tindakan bedah yang umum dilakukan dalam praktik kedokteran gigi. Pada dasarnya, proses ini melibatkan pengangkatan gigi dari soketnya, yang kemudian diikuti oleh suatu fase penyembuhan kompleks. Saat gigi dicabut, terjadi pembentukan gumpalan darah atau bekuan darah di dalam soket, yang berperan penting dalam memulai proses penyembuhan. Gumpalan darah ini, pada minggu pertama setelah pencabutan, mengalami transformasi menjadi jaringan granulasi, menandakan dimulainya fase remodelling dalam penyembuhan luka.

Selama kurang lebih enam bulan setelah pencabutan gigi, terjadi proses penyembuhan yang melibatkan berbagai tahapan. Salah satu tahapan kritis adalah penyembuhan soket, di mana soket gigi yang kosong mengalami penutupan dan remodelling. Namun, perlu dicatat bahwa proses ini juga dapat menyebabkan penyusutan volume ridge alveolar, yang kemudian dapat berdampak pada adaptasi yang kurang baik dari Gigi Tiruan di lokasi insersi.

Kondisi ini seringkali memerlukan intervensi bedah tambahan dengan tujuan menambah volume tulang sebelum pemasangan protesa, baik yang bersifat cekat (fixed) maupun lepasan (removable). Intervensi ini diperlukan untuk meningkatkan stabilisasi dan retensi protesa, sehingga pasien dapat merasakan kenyamanan dan fungsi optimal setelah menjalani pencabutan gigi.



3 remodelling, yang terjadi setelah fase granulasi, terjadi
1 kolagen yang terbentuk selama fase proliferasi menjadi tulang
ii memakan waktu, dan pada minggu ke-6 hingga ke-8, tidak
ringan granulasi. Jaringan tersebut digantikan oleh matriks
emudian diikuti oleh dominasi tulang woven pada minggu ke-12

Meskipun demikian, perlu dicatat bahwa penyembuhan tulang dan rekonfigurasi baru umumnya belum terjadi secara sempurna pada minggu ke-24. Hal ini menunjukkan bahwa pemahaman mendalam tentang proses penyembuhan pasca pencabutan gigi memiliki dampak besar terutama dalam perencanaan perawatan pasien yang melibatkan pemasangan protesa gigi (Farina 2012 ;Jain 2021).

1.2.2 Socket Preservation

Struktur jaringan periodontal melibatkan komponen jaringan keras dan jaringan lunak, di mana salah satu komponen utama jaringan keras dalam kompleks periodontal adalah tulang alveolar. Fungsi utama tulang alveolar adalah mendistribusikan tekanan atau gaya saat proses pengunyahan dan bekerjasama dengan ligamen periodontal dalam melaksanakan tugasnya. Sifat ini menjadikan tulang alveolar sebagai struktur yang paling rentan mengalami perubahan karena mendapat stimuli secara berkelanjutan, sehingga perubahan tersebut, dipicu oleh stimuli eksternal, terjadi secara terus-menerus (Jain, 2021).

Hilangnya stimuli tersebut dapat menyebabkan penurunan volume tulang karena kurangnya tekanan oklusal yang diteruskan, mengakibatkan resorpsi tulang alveolar. Manifestasi dari resorpsi alveolar melibatkan pengurangan dimensi vertikal dan horizontal tulang alveolar, berdampak pada bentuk rahang dan gigi antagonis yang menjadi retrusif, serta menimbulkan tantangan baru dalam perawatan prostetik (Jain ,2021).

Selain itu, kondisi potensial lainnya adalah pembentukan soket non-vital yang terdiri dari woven bone dan tulang "nekrotik," yang dapat menyebabkan lacunae tulang kosong tanpa pembentukan jaringan tulang baru. Kondisi ini mencerminkan kegagalan proses remodelling dari jaringan kolagen dan woven bone menjadi tulang alveolar. Lacunae kosong juga cenderung memiliki aktivitas osteoblastik yang rendah namun tinggi dalam aktivitas osteoklastik (deposisi), sebagaimana ditunjukkan oleh penemuan biomarker osteoklastik berupa Polimorfonuklear Neutrofil (PMN). Oleh karena itu, soket non-vital dapat menyebabkan resorpsi tulang alveolar selama fase penyembuhan luka (Monje et al 2015).

Kehilangan gigi berdampak pada ridge alveolar dan menjadi tantangan dalam bidang prostetik rehabilitatif. Ridge yang mengalami atrofi signifikan sulit untuk mendukung pemasangan protesa, termasuk protesa lepasan, tetap, atau implant. Oleh karena itu, perawatan interventif diperlukan untuk mencegah atau setidaknya meminimalkan resorpsi ridge alveolar pada pasien yang kehilangan gigi (Li,2022).

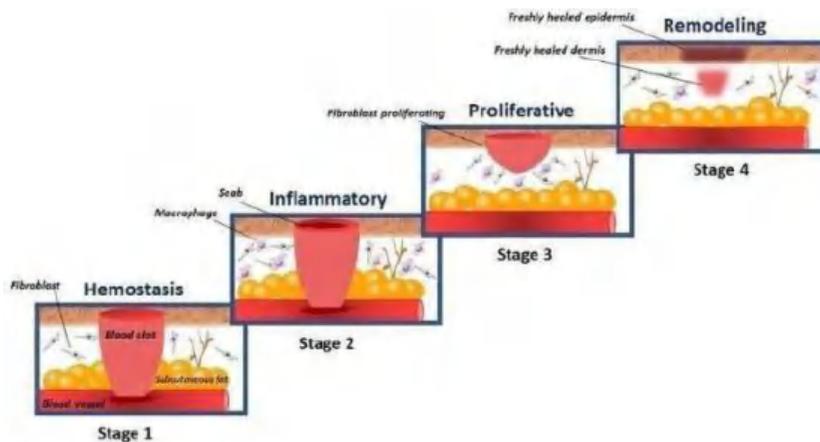
Salah satu prosedur yang dapat dilakukan untuk menjaga integritas tulang alveolar setelah pencabutan gigi adalah socket preservation. Perawatan ini melibatkan penempatan bahan grafting tulang ke dalam soket pasca-ekstraksi.



sifat dasar bone grafting seperti osteoinduksi, osteokonduksi, diharapkan bahan tersebut akan merangsang pembentukan tulang dengan integritas yang sama seperti sebelum ekstraksi. Dengan demikian, tulang yang mengalami regenerasi tidak jauh berbeda dengan tulang asli ketika masih ada gigi di soket tersebut (Dimova 2014 ;Alenazi

1.2.3 Fase Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi memiliki prinsip yang sama dengan penyembuhan luka pada umumnya. Penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks karena terjadi bermacam-macam interaksi sel yang berbeda dengan mediator sitokin dan matriks ekstraselluler. Secara fisiologis proses penyembuhan luka dibagi menjadi empat fase berurutan yang saling tumpang tindih yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi/remodeling (Xu et al 2019; Araujo et al 2015).



Gambar 1. Fase penyembuhan luka setelah dilakukan socket preservation; Fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, fase remodeling. Sumber: <http://www.simplynotes.in/e-notes/medical/pathology/regeneration-repair-and-healing-of-tissues/>

a. Fase hemostasis.

Sesaat setelah pencabutan gigi, soket diisi dengan darah dari proses hemoragik, kemudian diikuti dengan pembentukan bekuan darah yang tertanam dalam jaringan fibrin. Pembentukan gumpalan darah bertujuan untuk mencegah kehilangan darah, dan menyediakan scaffold yang akan mengatur penyembuhan pada fase selanjutnya. Aktivasi dari trombosit selama hemostasis melepaskan sejumlah sitokin (misalnya kemokin dan interleukin) dan faktor pertumbuhan (misalnya tumor necrosis factor- α (TNF- α), transforming growth factor- β (TGF- β), fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), dan faktor individu seperti platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), granulocyte colony stimulating factor (GM-CSF), dan connective tissue growth



factor (CTGF) yang mampu memodulasi proses seluler selanjutnya (migrasi sel, proliferasi, dan diferensiasi) yang penting untuk mendorong angiogenesis dan regenerasi tulang (Gomes et al 2019, Cohen et al 2014, Ismardianita et al 2019 ;Tresgurres et al 2004).

b. Fase inflamasi.

Dalam 2-3 hari sejak terjadinya cedera, sejumlah sel inflamasi bermigrasi ke luka "membersihkan" daerah luka sebelum jaringan baru mulai terbentuk. Kombinasi dari sel inflamasi, neovaskular dan fibroblas yang belum matang membentuk jaringan granulasi. Luka menjadi steril dan jaringan granulasi secara bertahap diganti dengan matriks jaringan ikat sementara yang kaya serat kolagen dan sel, selanjutnya fase proliferasi dari proses penyembuhan luka dimulai (Cohen 2014;Wijaya 2015).

c. Fase proliferasi.

Fase proliferasi dapat dibagi menjadi dua bagian, yaitu fibroplasia dan pembentukan woven bone, dan ditandai dengan pembentukan jaringan yang intens dan cepat. Fibroplasia melibatkan deposisi matriks. Selanjutnya, matriks ditembus oleh beberapa pembuluh darah dan sel pembentuk tulang, woven bone terbentuk di sekitar pembuluh darah. Osteon primer diperkuat oleh tulang fiber paralel. Woven bone dapat diidentifikasi pada soket penyembuhan di minggu ke-2 setelah pencabutan gigi dan tetap berada di luka selama beberapa minggu. Woven bone adalah jenis tulang sementara tanpa daya dukung beban dan karenanya akan diganti dengan jenis tulang yang matang (tulang pipih dan sumsum tulang) (Gordon 2013 ;Gomes 2019).

d. Fase modelling dan remodelling tulang.

Modeling tulang adalah perubahan bentuk dan arsitektur tulang, sedang remodeling tulang didefinisikan sebagai perubahan yang terjadi tanpa perubahan bentuk dan arsitektur tulang. Fase ini juga bisa disebut sebagai fase maturasi dan terjadi pada hari ke-21 hingga 1 tahun. Sel utama yang berperan penting pada fase ini adalah osteoblast dan osteoklas. Pada fase ini terjadi perkembangan epitelium baru, maturasi kolagen dan siklus resorpsi tulang oleh osteoklas yang diikuti dengan pembentukan dan remineralisasi tulang oleh osteoblas. Woven bone akan diganti dengan lamellar bone dan bone marrow yang merupakan proses remodeling, sedangkan resorpsi tulang terjadi pada dinding soket yang mengarah ke perubahan dimensi ridge alveolar merupakan hasil dari modeling tulang (Cohen et al 2019;Wijaya 2015).



Untuk remodeling tulang pada keadaan normal selalu sama, yaitu resorpsi tulang oleh osteoklas, fase reversal, lalu diikuti pembentukan tulang untuk memperbaiki defek.

1. Tahap aktivasi (activation phase).

Pada awal tahap "aktivasi" akan melibatkan perekrutan dan aktivasi prekursor osteoklas monosit-makrofag mononuklear dari sirkulasi, menghasilkan interaksi sel-sel prekursor osteoklas dan osteoblast kemudian terjadi proses diferensiasi, migrasi, dan fungsi multinuklear osteoklas yang terbentuk kemudian akan melekat pada permukaan matriks tulang dan akan dimulai tahap berikutnya yaitu tahap resorpsi (Chappuis, 2017).

2. Tahap resorpsi (resorption phase).

Pada tahap ini osteoklas akan mensekresi ion hidrogen dan enzim lisosom terutama cathepsin K dan akan mendegradasi seluruh komponen matriks tulang termasuk kolagen. Setelah terjadi resorpsi maka osteoklas akan membentuk lekukan atau cekungan tidak teratur yang biasa disebut lacuna howship pada tulang trabekular dan saluran haversian pada tulang kortikal. Resorpsi tulang yang dimediasi oleh osteoklas hanya memakan waktu sekitar 2-4 minggu selamasetiap siklus regenerasi (Chappuis 2017;Truesdell 2020).

3. Tahap reversal (reversal phase).

Setelah sebagian besar mineral dan matriks organik dikeluarkan, masuk ke fase "pembalikan" yang berlangsung 7-14 hari, yaitu tahap transisi dari penghancuran ke perbaikan. Di sini, penggabungan resorpsi dengan formasi terjadi. Setelah menyelesaikan satu resorpsi lakuna, osteoklas dapat bergerak di sepanjang permukaan tulang dan memulai kembali resorpsi atau menjalani apoptosis (Chappuis 2017 dan Truesdell 2020).

Sejumlah faktor pensinyalan kimia parakrin dan autokrin terlibat dalam remodeling, resorpsi, proliferasi, dan coupling. Faktor coupling dilepaskan dari protein pengikatnya selama resorpsi oleh lingkungan asam yang diciptakan oleh osteoklas, dan selanjutnya menghambat resorpsi melalui umpan balik negatif, menekan pembentukan osteoklas dan menstimulasi osteoblastogenesis. Dengan demikian, dalam serangkaian peristiwa aktivasi sel autoregulasi yang dikendalikan secara lokal, fase resorptif osteoklastik sepuluh hari biasanya diikuti oleh fase perbaikan tiga bulan. Selama perbaikan, terjadi diferensiasi termasuk kemotaksis, perlekatan sel, mitosis, dan diferensiasi prekursor osteoblas yang mengarah ke deposisi tulang baru (Chappuis 2017;ruesdell 2020).



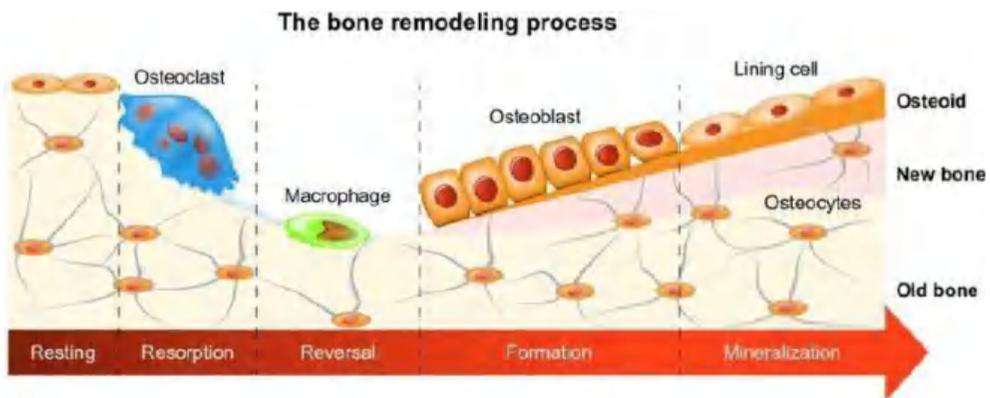
formasi (formation phase).

Proses pembentukan tulang baru terjadi dalam dua tahap, dimulai dengan pengendapan osteoid. Matriks organik awal yang terdiri dari 90% dari kolagen tipe 1 dan berbagai komponen lainnya akan termineralisasi selama sekitar 20 hari. Setelah proses

mineralisasi dipicu, kandungan mineral meningkat dengan cepat selama beberapa hari pertama hingga 75% dari kandungan mineral akhir, membutuhkan waktu hingga satu tahun untuk matriks untuk mencapai kandungan mineral maksimum. Konstituen utama dari fase pematangan mineral adalah hidroksiapatit (Ismardianita, 2019).

5. Fase Mineralisasi (mineralization phase).

Pada fase ini dimulai 30 hari setelah pengendapan osteoid, berakhir pada 90hari di trabekuler dan pada 130 hari di tulang kortikal. Ketika siklus selesai, jumlah tulang yang terbentuk harus sama dengan jumlah tulang yang diserap kembali (Velnar 2009).



Gambar 2 Tahapan remodelling tulang. Sumber: https://www.researchgate.net/figure/Remodeling-process-is-characterized-by-five-phases-resting-resorption-reversal_fig1_325824066

Kerusakan atau diskontinuitas jaringan yang terjadi akan menyebabkan kaskade reaksi imunitas dan memicu terjadinya rangkaian proses penyembuhan dari kerusakan tersebut. Peristiwa tersebut dikenal dengan Fase Penyembuhan Luka. Seperti namanya, kaskade ini meliputi beberapa peristiwa yaitu; (1) Inflamasi, pada fase ini pembuluh darah pada lokasi luka mengalami kontraksi dan terjadi pembentukan blood clot pada lokasi luka yang berfungsi untuk mencegah infeksi berkepanjangan dari faktor eksternal, sehingga kondisi hemostatis dapat dicapai. (2) Proliferatif, pada fase ini terjadi infiltrasi dari jaringan kolagen dan fibroblast di lokasi luka. Pada fase ini terjadi penutupan sempurna pada luka dan terjadi proses pembentukan pembuluh darah baru atau angiogenesis. Proses ini terjadi pada 2 - 14 hari sejak terjadi luka. Fase terakhir adalah fase (3) Remodelling, fase ini terjadi terjadi luka dan tujuan utamanya adalah untuk mencapai untuk sel yang sama sebelum terjadi luka. Pembentukan ulang dengan remodelling dari jaringan granulasi dan kolagen yang proliferasi (Gonzalez 2015;Timothius 2023).



1.2.4 Osteocalcin

Osteocalcin (OSN) adalah protein yang disintesis oleh osteoblas yang mengikat hidroksiapatit dalam matriks tulang. Salah satu petanda proses pembentukan tulang adalah osteokalsin atau bone-GLA (g-carboxyglutamil acid)-protein (BGP), yang merupakan protein non kolagen dalam matriks tulang, yang disintesis oleh osteoblas, dan disekresi ke dalam cairan jaringan penyokong utama tulang. Osteokalsin merupakan protein nonkolagen terbanyak dalam tulang dan diproduksi oleh sel osteoblas (sel yang berperan pada proses pembentukan tulang). Selain fungsinya dalam mengatur remodeling tulang melalui mekanisme umpan balik negatif, protein ini merupakan faktor endokrin dalam mengatur hemostasis glukosa. OSN merupakan protein yang diproduksi oleh osteoblas yang tergantung pada vitamin K dan vitamin D. OSN adalah 1 dari 3 protein yang diproduksi oleh osteoblas yang tergantung pada vitamin K. Vitamin K adalah ko-faktor esensial untuk post translasi γ -karboksilasi dari osteocalcin (Thomas, 2012).

1.2.5 Bone Graft

Pencangkokan Tulang atau Bone Grafting dilakukan untuk meningkatkan proses laju pembentukan tulang dan membantu proses regenerasi jaringan periodontal. Urgensi dari tindakan tersebut adalah kurangnya perbaikan kondisi periodontal setelah tindakan Open Flap Debridement, namun tindakan tersebut memiliki efektifitas yang baik dalam menghilangkan infeksi dan inflamasi pada jaringan periodontal. Pembentukan jaringan baru, terutama tulang memerlukan scaffold atau perancah sebagai tempat melekatnya jaringan tulang yang baru terbentuk tersebut¹⁶. Arsitektur dari Tulang Alveolar memerlukan 3 unsur utama yang dapat ditemukan dalam Bone Graft untuk mencapai penyembuhan dan regenerasi tulang, yaitu Osteogenesis, atau pembentukan tulang baru, Osteoinduksi, kemampuan untuk menyediakan media pertumbuhan tulang baru serta Osteokonduktif, atau kemampuan untuk menstimulasi pembentukan tulang baru (Monje, 2015).

GBR atau Guided Bone Regeneration merupakan perawatan regeneratif yang melibatkan tindakan Bone Grafting dengan tujuan untuk membantu proses regenerasi tulang untuk mencapai integritas serta volume tulang yang ideal untuk penempatan protesa, baik lepasan maupun cekat. Terdapat 4 prinsip perawatan Guided Bone Regeneration, yaitu Penutupan Luka Primer dengan tujuan untuk meningkatkan laju penyembuhan luka secara tension-free dan dicapai dengan Desain Insisi serta Kondisi Subperiosteal. Angiogenesis dengan tujuan untuk memberi nutrisi dan oksigen dan dicapai dengan modifikasi tulang kortikal dengan tindakan Kortikotomi. Prinsip selanjutnya adalah Menjaga Volume dengan tujuan ruang bagi pembentukan tulang baru dan mencegah kolaps dan an bone grafting serta membrane dan terakhir adalah Stabilitas ah pada luka yang bertujuan untuk membentuk endapan darah mencapai Penutupan Luka Primer atau Primary Wound Closure



Bahan graft yang ideal harus memenuhi kriteria sebagai berikut (Berezovska 2019 dan Akin 2014):

1. Osteogenik, yaitu suatu proses pembentukan tulang baru yang mengandung sel progenitor pada scaffold bone graft sehingga dapat mendeposisi matriks tulang yang baru. Sel yang terlibat dalam proses ini termasuk mesenchymal stem cell (MSC), osteoblas, dan osteosit. Hanya bahan autograft yang terlibat dalam proses ini karena memiliki sel sel osteoblas dan prekursorinya.
2. Osteoinduktif, yaitu proses peningkatan pembentukan tulang dengan pengumpulan Mesenchymal Stem Cell (MSC) dari jaringan host dan dapat berdiferensiasi menjadi osteoblast dewasa untuk pembentukan tulang.
3. Osteokonduktif, yaitu suatu tahap ketika bahan bone graft berperan sebagai scaffold untuk pertumbuhan tulang baru yang didukung oleh tulang asli. Osteokonduktif merupakan proses di mana scaffold yang ditanamkan secara pasif memicu pertumbuhan kapiler host, jaringan perivaskular, dan sel induk mesenkim.

Mempertimbangkan berbagai kegunaan, kelebihan, dan kekurangan masing-masing bahan graft, karena tidak ada bahan tunggal yang sempurna maka dari itu diperlukan kombinasi dua atau lebih bahan graft untuk mendapatkan hasil yang memuaskan (Chaves 2012). Secara umum bone graft dapat digolongkan menjadi empat yaitu (Wahyudi 2019; Ling, 2018):

1. Autograft.

Autograft atau biasa juga disebut dengan bone graft autologous, merupakan bahan yang diambil dari bagian anatomi dan ditransplantasikan ke bagian lain dalam individu yang sama. Graft tulang autogenous dianggap sebagai standar emas karena bersifat osteogenesis, osteokonduktif, dan osteoinduktif, serta dapat berintegrasi ke tulang host dengan lebih cepat.

2. Allograft.

Allograft merupakan bahan graft yang dapat diperoleh dari donor hidup yang kompatibel atau dari sumber tulang cadaver yang ditransplantasikan ke individu lain yang satu spesies. Bahan allograft dapat disiapkan dalam tiga bentuk yaitu tulang segar beku, freeze-dried bone allograft (FDBA) dan demineralized freeze-dried bone allograft (DFDBA). Allograft merupakan bahan ideal untuk penyembuhan soket ekstraksi, prosedur elevasi sinus, GBR, dan dalam prosedur implant. Dalam beberapa penelitian menyebutkan bahwa allograft memiliki keberhasilan yang tinggi ketika dikombinasikan dengan xenograft untuk tindakan Guided Bone Regeneration (GBR) pada perawatan ulang.



yang berasal dari spesies yang berbeda, misalnya hewan. d bovine bone mineral (DBBM) xenograft merupakan salah satu ng seringdigunakan yang berasal dari sapi. Keuntungan

menggunakan DBBM adalah aman, kandungan mineralnya sebanding dengan tulang manusia, dan tidak mudah diresorpsi

4. Alloplast

Alloplast adalah bahan graft yang dibuat secara sintesis inorganic yang diturunkan dari berbagai kombinasi HA, β -TCP, polimer, dan/atau kaca bioaktif. Yang termasuk dalam jenis alloplast adalah Polimer Polymethylmethacrylate and Polyhydroxyethylmethacrylate (PMMA-PHEMA), Demineralized Dentin Matrix (DDM), hidroksiapatit (HA), Calcium Phosphate Cement (CPC), β -Tricalcium Phosphate (TCP), Calcium Sulfate, Bioactive Glasses (BG), Oily CaOH₂ Suspension, Porous Titanium Granules. Meskipun alloplast memiliki permukaan osteokonduktif yang memungkinkan perlekatan dan proliferasi sel serta pertumbuhan tulang, alloplast secara umum menunjukkan kemampuan regenerasi tulang yang lebih rendah dibandingkan bahan graft lainnya. Sejumlah produk alloplast telah dikombinasikan dengan berbagai faktor pertumbuhan rekombinan yang mampu memfasilitasi regenerasi tulang dan periodontal (Arundina 2016; Bansal 2010; Keller 2019; Hyunh-Ba 2010 ; Elango 2019).

1.2.6 Bovine Graft

Pada perawatan Guided Bone Regeneration, jenis Bone Grafting yang digunakan adalah Autograft, berasal dari pasien sendiri, Allograft, bahan yang berasal dari individu lain namun berasal dari spesies yang sama, Alloplast, bahan sintetik yang mampu mereplikasi kemampuan bahan biologis dan Xenograft, yang berasal dari spesies lain.

Bovine Bone Graft merupakan Xenograft yang berasal dari tulang sapi yang dideproteinisasi. Bahan tersebut mudah untuk didapatkan dan dapat diproses secara komersil. Kelebihan biologis dari bahan tersebut adalah memiliki kemampuan Osteokonduktifitas yang baik dan tidak menyebabkan reaksi imunologis, atau secara sederhana, memiliki kemampuan biokompatibilitas, namun kekurangan dari bahan ini adalah memiliki kemampuan resorpsi yang rendah, sehingga pertumbuhan tulang baru terjadi pada daerah sekitar Xenograft tersebut (Fifli 2022).

Kekurangan tersebut tidak berdampak besar pada hasil perawatan, namun penggunaan bone graft dengan Autograft tetap menjadi gold standard untuk mencapai penyembuhan secara ideal, namun perlu dijadikan pertimbangan bahwa kelebihan Bovine Xenograft dengan sumber biologis, menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan Bovine Bone Graft Inorganik (de Melo, 2015).

1.2.7 Propolis



Propolis dalam Kedokteran Gigi berdasar kepada kemampuan antiinflamasi yang berasal dari kandungan apigenin (flavonoid), P) serta t-farnesol (terpenoid) yang dimiliki oleh Propolis. Secara u Periodonsia, Propolis memiliki kemampuan yang baik pada givitis kronis dan ulserasi intra-oral non-spesifik. Secara olis dapat menghambat pembentukan biofilm dental yang dapat

menghambat kerusakan periodontal. Selain dari itu, propolis juga dapat digunakan dalam bidang Bedah Periodontal, karena memiliki kemampuan untuk menyembuhkan luka atau kerusakan yang terjadi pada jaringan gingiva dan membantu proses hemostatik (Zulehendri 2021 ;Merino 2022).

1.2.8 Hydrogel Propolis

Luka pada Jaringan Periodontal, terlebih pada kasus terjadinya kehilangan tulang atau potensi berkurangnya volume dari tulang alveolar memerlukan tindakan preventif serta kuratif. Hydrogel memiliki kemampuan sebagai bahan regeneratif serta sebagai drug delivery system dengan kelebihan tingkat resorpsi serta adaptasi yang tinggi pada lingkungan oral baik subgingival maupun supragingival. Peran bahan tersebut secara regeneratif adalah sebagai scaffolding atau sel perancah yang didesain untuk menekan laju inflamasi dan memiliki kelebihan sebagai antimikroba karena dapat dilepaskan secara bertahap pada jaringan atau gradual release (Chen 2023).

Peran penting propolis dalam penyembuhan Jaringan Periodontal bermanifestasi dengan berkurangnya kedalaman poket sebesar 29% serta berkurangnya pendarahan saat probing sebesar 14%, serta berkurangnya populasi dari Porphyromonas Gingivalis (Fraire et al, 2021).

Potensi dari kedua bahan tersebut yaitu Propolis dengan drug delivery system menggunakan Hydrogel secara kombinasi dalam bidang Periodontal sangat baik dan ideal untuk diteliti lebih lanjut. Telah dilakukan penelitian yang membahas aplikasi Propolis dalam sediaan Hydrogel sebagai Antibiotik dan menunjukkan efikasi yang baik. Kendala utama dalam perawatan menggunakan antibiotik adalah resistensi dari mikroba terhadap antibiotik, hal ini dapat dihindari dengan penggunaan Hydrogel karena mekanisme yang kerja berbeda dari bahan tersebut. Perbedaan mekanisme kerja tersebut berada pada aplikasi lokal dari hydrogel yang ditempatkan secara langsung ke lokasi infeksi dan memiliki kemampuan gradual release sehingga mikroba akan terkena dampak dari antibiotik secara gradual dan tidak melewati sistem sistemik antibiotik lain pada umumnya, sehingga memiliki potensi untuk melewati kendala yang timbul akibat resistensi antibiotik. Hal yang sama diteorikan dapat diaplikasikan pada lokasi post-ekstraksi dalam tindakan Socket Preservation karena sifat antiinflamasi dan antimikroba dari Propolis yang dikombinasikan dengan kemampuan scaffolding dari Hydrogel (Fraire et al 2021;Mensah 2023).



1.2.9 Tabel Sintesa

No	Penulis	Tahun	Judul	Jurnal	Kesimpulan
1	Tanongpitchayes et al	2021	Effectiveness of a Nanohydroxyapatite Based Hydrogel on Alveolar Bone Regeneration in Post-Extraction Sockets of Dogs with Naturally Occuring Periodontitis	Vet Sci	Aplikasi Hydrogel Hydroxyapatite pada anjing memiliki efektifitas yang baik sebagai bahan perawatan Socket Preservation karena memiliki kemampuan Osteogenesis serta sebagai scaffolding
2	Asdar et al	2015	Antibacterial activity test of South Sulawesi Propolis Extract agains Streptococcus Mutans	School J Dent Sci	Pemberian gel propolis sebagai anti-inflamasi, anestetik, hipotensif, immunostimulatori, serta mendorong regenerasi tulang terjadi perubahan bermakna dengan penurunan kadar MMP-8 yang berperan penting dalam kerusakan tulang dan mengurangi kedalaman poket
3	Vanitha et al	2022	Socket Preservation using Gelatin Hydrogel: A Case Report with radiographic analysis	Int J Periodontol Implantol	Gelatin Hydrogel memiliki efektifitas yang baik dalam perawatan <i>Socket Preservation</i> dan sebagai pengganti tulang dengan kelebihan ekonomis serta potensi penolakan yang rendah dari tubuh
4	Kresnoadi et al	2023	Socket Preservation using a Combination of Propolis Extract and Bovine Bone Graft Towards the Expression of Receptor Activator Nuclear κ B Ligand and Osteoprogenin	Folia Medica	Kombinasi Propolis dan Bovine Bone Graft dapat meningkatkan kadar OPG serta menurunkan sekresi RANKL pada perawatan Socket Preservation
	et al	2021	Ethanol extract of Propolis-bovine bone graft	Elsvier	Propolis dan BBG memiliki sifat osteokonduktif dan osteoinduktif yang



			combination as a prospective candidate for socket preservation: Enhancing BMP7 and decreasing NFATc1		merupakan persyaratan bahan bone graft untuk mendukung regenerasi tulang dan mempercepat penyembuhan luka
6	Lunardi et al	2019	The effect of a combination of propolis extract and bovine bone graft on the quantity of fibroblast, osteoblast and osteoclast in tooth extraction sockets	Dent J	Kombinasi Ekstrak Propolis dan Bovine Bone Graft dapat meningkatkan jumlah fibroblast dan osteoblast serta menurunkan osteoklast pada socket post-ekstraksi dengan konsentrasi Propolis 2,5%
7	Agbamu et al	2022	Evaluation of the healing activity of propolis hydrogel in an excision-based model	Int J Biosci	Hasil penelitian menunjukkan bahwa hidrogel propolis menginduksi pembentukan jaringan granulasi, pembentukan jaringan luka, vaskularisasi baru, serta pembentukan jaringan ikat dan stroma jaringan fibrosa yang luas. Sehingga dapat disimpulkan hidrogel propolis dapat digunakan untuk menginduksi penyembuhan luka
8	Prabowo et al	2020	Effective dose of propolis extract combined with bovine bone graft on the number of osteoblasts and osteoclasts in tooth extraction socket preservation.	Dental Journal	Hidrogel propolis dan bovine bone graft memiliki pengaruh positif terdapat adanya peningkatan jumlah sel osteoblast dimana efektif mempengaruhi pembentukan tulang alveolar pada preservasi socket pencabutan gigi serta menghambat pelepasan sitokin



1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah Apakah terjadi Peningkatan Kadar Osteocalcin pada Aplikasi Propolis Hydrogel dengan kombinasi bovine bone graft pada Tindakan *Socket Preservation* ?

1.4 Hipotesa

Penambahan hydrogel propolis dengan kombinasi bovine bone graft pada socket preservation memberikan efek terhadap peningkatan ekspresi osteocalcin dan mempercepat regenerasi jaringan tulang.

1.5 Tujuan Penelitian

1.5.1 Tujuan Umum

Untuk menilai efektifitas dari Propolis Hydrogel dengan kombinasi bovine bone graft terhadap waktu regenerasi tulang serta kadar Osteocalcin pada tindakan *Socket Preservation*.

1.5.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui peningkatan kadar Osteocalcin pada hari ke 14 dan 21 setelah aplikasi Propolis Hydrogel dengan kombinasi bovine bone graft pada tindakan *Socket Preservation*.

1.6 Manfaat Penelitian

1.6.1 memberikan kontribusi pengetahuan ilmiah mengenai potensi hydrogel propolis pada bidang periodontal

1.6.2 memberikan informasi tentang pemanfaatan hydrogel propolis. Sebagai salah satu bahan alami yang dapat digunakan sebagai bahan regenerasi tulang, khususnya pada bone graft

1.6.3 menjadi pertimbangan dalam perawatan regenerasi periodontal sebagai bahan alternatif bone graft pengganti tulang khususnya pada Tindakan socket preservation yang murah dan mudah diperoleh

1.6.4 menjadikan referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai penggunaan hydrogel propolis dalam meregenerasi tulang

1.6.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

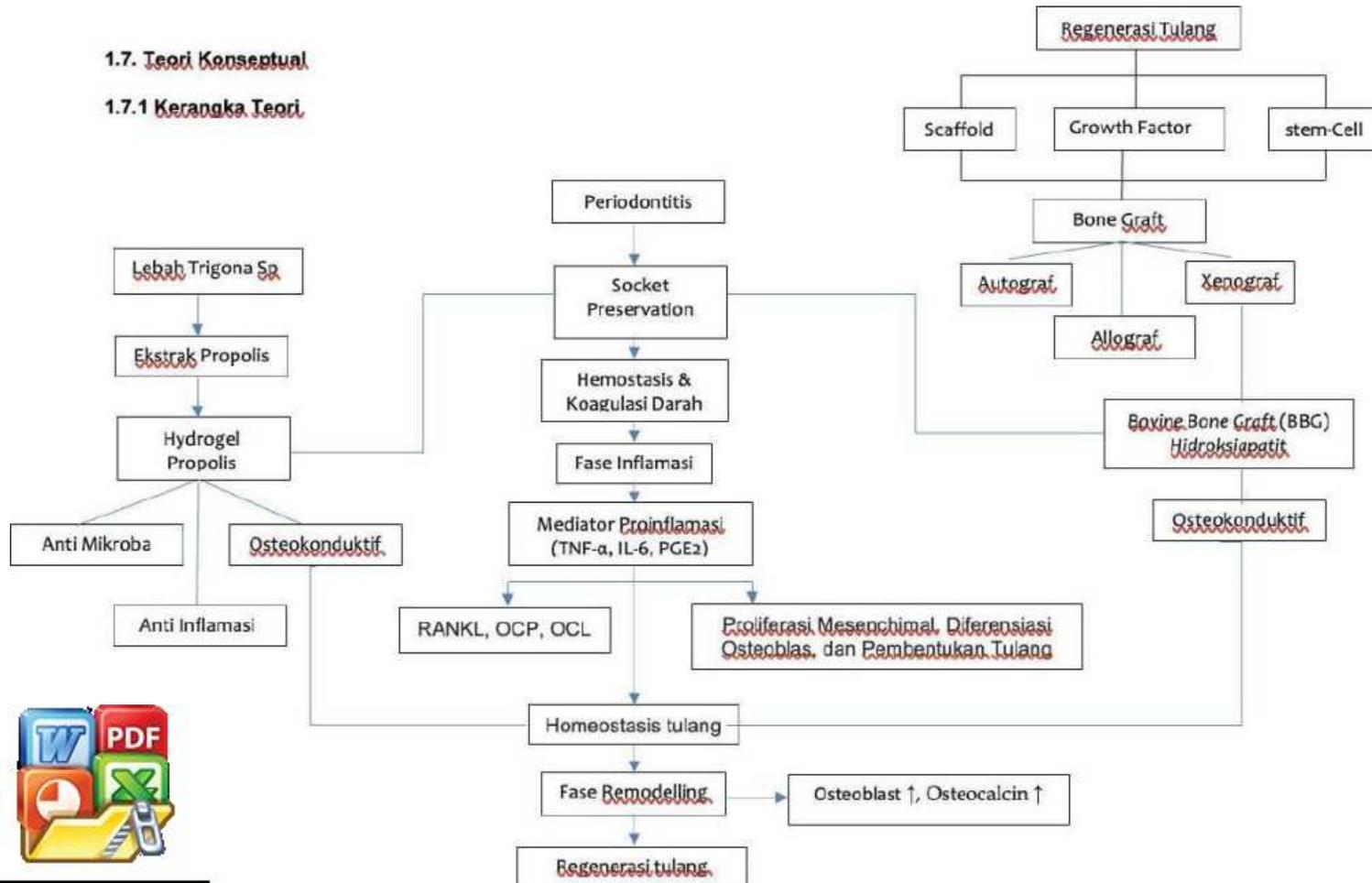
Memberikan dan menambah pengetahuan ilmiah tentang potensi aplikasi hydrogel propolis pada socket preservation untuk regenerasi tulang.



si
kontribusi ilmiah terkait pemanfaatan Hydrogel Propolis pada
Socket Preservation
mbangan dalam perawatan *Socket Preservation* pada bidang
periodontal sebagai bahan terapi tambah.

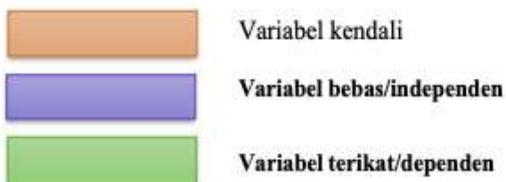
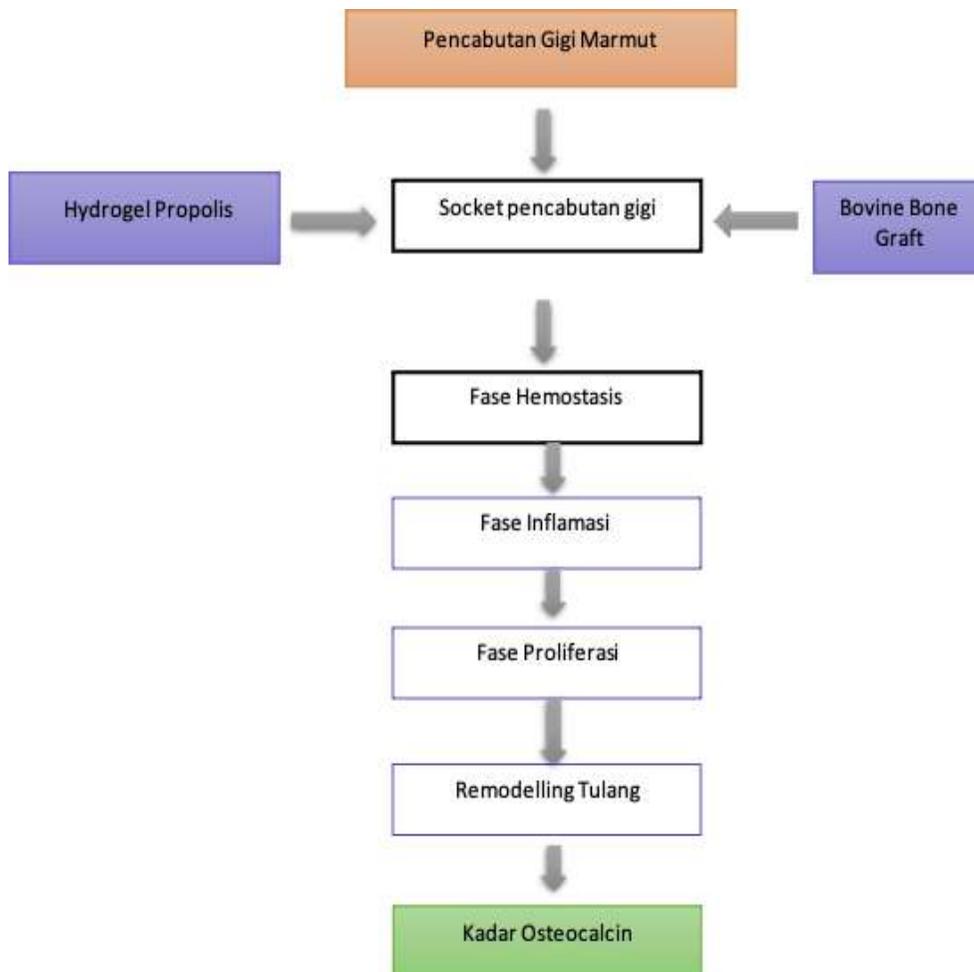
1.7. Teori Konseptual

1.7.1 Kerangka Teori



Optimized using
trial version
www.balesio.com

1.7.2 Kerangka Konsep



Optimized using
trial version
www.balesio.com

1.7.3 Deskripsi Teori Konseptual

Propolis Hydrogel memiliki kandungan Senyawa Phenolic yang memiliki kemampuan anti-inflamasi serta antimikrobal yang diharapkan dalam tindakan Socket Preservation, akan mempercepat proses inflamasi yang terjadi dan membantu proses regenerasi tulang. Aplikasi Hydrogel yang dilakukan, selain sebagai media anti-inflamasi dan antimikrobal, juga bertindak sebagai scaffold.

Fase Penyembuhan Luka melibatkan 3 fase yaitu Inflamasi, Proliferasi serta Remodelling yang memerlukan kondisi steril dan stabil agar tidak terjadi eksaserbasi peradangan serta penyembuhan yang terhambat.

Fase Remodelling tulang melibatkan Osteoblast dan Osteoklast, peran Osteoblast adalah membentuk tulang baru dan dalam aktivitasnya akan memproduksi Osteocalcin yang akan digunakan sebagai parameter tingkat penyembuhan tulang yang terjadi.



Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB II METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Tempat dan Waktu Penelitian

2.1.1 Tempat Penelitian

- Laboratorium Fakultas Farmasi UNHAS untuk pembuatan hydrogel propolis.
- Doc Pet Clinic sebagai lokasi pemeliharaan, pembedahan dan sacrificed hewan coba.
- Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNHAS untuk pembuatan slide imunohistokimia.
- Laboratorium Biokimia - Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya untuk pengujian sampel.

2.1.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada Maret - September 2024

2.2 Alat dan Bahan Penelitian

2.2.1 Alat dan Bahan untuk Pemeliharaan *Cavia Procellus jantan*

1. Kandang marmut dengan dinding Glassfibre Reinforced Concrete (GRC), lantai dan atap berdingding kawat
2. Tempat makanan dari GRC tempat minum plastik khusus marmot yang dibeli dari petshop

2.2.2 Alat dan Bahan untuk Membuat Hydrogel Propolis

1. Ohmic Heating
Digunakan sebagai alat pembangkit panas pada ekstraksi propolis, campuran antara raw propolis dan etanol. Kapasitas dari ohmic heating yang digunakan adalah 100 ml. Bahan dari tabung ohmic heating adalah pipa kaca, sedangkan abhan dari elektroda adalah stainless steel food grade.
2. Termokontrol
Digunakan sebagai alat pengukur dan pengontrol suhu pada ohmic heating pada saat proses ekstraksi. Termokontrol yang digunakan adalah termokontrol merk OMRON tipe E5CWL
3. Termokopel
Digunakan sebagai alat pengukur suhu untuk merubah besaran suhu besaran listrik dalam bentuk tegangan sehingga bisa diolah oleh kontrol. Sensor suhu yang digunakan Exposed Junction thermocouple type K.



4. Timbangan Digital
Digunakan sebagai alat pengukur massa bahan raw propolis yang akan digunakan sebagai bahan penelitian. Timbangan digital yang digunakan memiliki ketelitian hingga 0,001 gram
5. Cawan Digunakan sebagai wadah untuk penimbangan massa bahan raw propolis yang akan digunakan.
6. Spatula
Digunakan sebagai alat pengambilan raw propolis yang akan ditimbang
7. Gelas Ukur
Digunakan sebagai alat pengukur volume etanol yang akan digunakan sebagai pelarut raw propolis.
8. Corong Kaca
Digunakan sebagai alat bantu untuk menuangkan etanol pada gelas ukur dan ohmic heating.
9. Erlenmeyer
Digunakan sebagai wadah untuk penghomogenan larutan etanol pada saat pengenceran.
10. Botol Sampel
Digunakan sebagai wadah penampung hasil ekstraksi propolis menggunakan metode ohmic heating.
11. Raw Propolis
Digunakan sebagai bahan baku utama dalam penelitian ini. Propolis yang digunakan adalah raw propolis yang diperoleh dari Kota Batu, Malang, Jawa Timur.
12. Etanol
Digunakan sebagai pelarut raw propolis yang akan diekstraksi dalam penelitian ini. Etanol yang digunakan adalah etanol dengan kemurnian 70%. Etanol yang digunakan diperoleh dari CV DJ (Duta Jaya) Labware, Malang.
13. Aquades
Digunakan sebagai pencucian wadah tempat pengukuran etanol dan pencucian tabung ohmic heating.

2.2.3 Alat dan Bahan untuk Perlakuan Hewan Coba

- a. Alat & Bahan anastesi ketamin 20 mg/kg
- b. Xylazine 10 mg/kg
- c. Spoit 3 cc untuk anastesi
c untuk irigasi
gasi (salin & metronidazole infus 500 mg)
or
r diamond diameter dan kedalaman 3 mm
e Low speed
nsor Bone graft



- j. Blade 15
- k. Jarum dan benang blue nylon 5.0 dan vycril 5.0
- l. Kapas dan kasa
- m. Alcohol 70%
- n. sarung tangan
- o. masker
- p. periostel alevator
- q. gunting
- r. Needle holder
- s. Eter
- t. Botol steril
- u. Betadin solution
- v. Alat sentrifugasi
- w. Tabung eppendorf

2.2.4 Alat dan Bahan untuk Pembuatan dan Pengamatan Imunohistokimia

- a. Spuit 1ml, spuit 3ml, spuit 5 mm
- b. pinset, gunting, tang potong besar, alas kerja
- c. toples plastik besar
- d. wadah kecil untuk fiksasi jaringan
- e. L untuk alat cetak blok paraffin
- f. Mikrotom (Leica RM 2135)
- g. Microtom Tissue casset, laminar flow, gelas ukur, erlenmeyer (Pyrex), beaker glass, pengaduk, ose, lampu spiritus, cutter, gunting bedah, pinset, botol untukdekalsifikasi, kuas kecil, deck glass, objek glass.
- h. Refrigerator
- i. Besi bentuk Blade System (Tissue-Tek, Jepang)
- j. Block holder mikrotom
- k. Waterbath (Memmert)
- l. Hot Plate (Labinco B.V., Belanda)
- m. Oven (Memmert)
- n. Mikroskop
- o. Sarung tangan (Latex), masker.
- p. Kaca objek silanized
- q. Chloroform, formalin
- r. Parafin buffer
- s. Aquades steril
- t. Kapas steril, kasa steril



1% dan 95
lol
ier
peroksidase 5%

2.3 Metode Penelitian

2.3.1 Jenis dan Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *experimental posttest group only with control group design* yang menggunakan hewan Cavia Cobaya sebagai subjek penelitian.

2.3.2 Penentuan Sumber Data (Penentuan Besar Sampel)

Penelitian ini menggunakan 4 kelompok perlakuan, yaitu:

1. Kelompok 1: Kelompok kontrol negatif (Placebo)
2. Kelompok 2: Kelompok kontrol positif (Pemberian Bovine Bone Graft)
3. Kelompok 3: Kelompok kontrol negatif (Pemberian hydrogel propolis 10% + Bovine Bone Graft)
4. Kelompok 4 : kelompok monrol negative (Pemberian hydrogel propolis 15% + Bovine Bone Graft)

Perhitungan besar sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus Federer.

Cara menghitung sampel:

$$(t-1) \times (n-1) \geq 15$$

$$(4 - 1) \times (n - 1) \geq 15$$

$$3(n - 1) \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$3n \geq 15 + 3$$

$$n \geq 6$$

keterangan:

n = jumlah pengulangan perkelompok

t = jumlah kelompok penelitian

Berdasarkan perhitungan jumlah sampel minimum sebanyak 6 sampel pada setiap kelompok. Karena ada 4 kelompok perlakuan maka total sampel yang digunakan adalah 40 ekor Marmut. Masing-masing kelompok diaplikasikan bahan penelitian dan diamati pada hari ke 14 sebanyak 10 ekor dan hari ke 21 sebanyak 10 ekor.

Kriteria Sampel

Subjek penelitian adalah Marmut (Cavia Cobaya) dengan kriteria inklusi dan eksklusi



inklusi

nut jantan usia 3-4 bulan

t badan antara 200-250 gram'

- c) Keadaan sehat (bulu cukup, tidak rontok dan gerak aktif, konsumsi pakan lancar)
- **Kriteria Eksklusi**
 - a) Penurunan berat badan Marmut lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium
 - b) Marmut nampak sakit (gerak tidak aktif)
 - c) Marmut mati selama penelitian

2.3.3 Definisi Operasional

- Hidrogel propolis adalah sediaan propolis yang di ekstrak kemudian diformulasikan dalam bentuk hidrogel dengan pemberian konsentrasi 5,10 dan 15% lalu di homogenkan dan menghasilkan warna kecoklatan dengan pH berkisar antara 5 – 5,5.
- Bovine bone graft adalah bentuk sediaan bovine bone graft yang telah umum digunakan dan banyak beredar di pasaran.
- Osteocalcin adalah salah satu biomarker yang disekresikan oleh tulang dalam proses osteogenesis.
- Socket preservation adalah suatu tindakan pemberian bone graft dan hidrogel propolis ke dalam soket bekas pencabutan gigi.

2.4 Pelaksanaan Penelitian

2.4.1 Persiapan Penelitian

- Pembuatan Ekstrak Propolis

Metode ekstraksi yang digunakan ialah teknik maserasi. Maserasi merupakan penyarian yang sederhana. Adapun tahap ekstraksi ialah :

- a) Propolis yang sebelumnya didinginkan dalam refrigerator,
- b) Untuk mempercepat pelarutan, propolis dihancurkan dengan pengaduk dan dilarutkan menggunakan Ethanol 70% sebanyak 3L.
- c) Diamkan propolis dalam cairan ethanol selama 48 jam. Selama didiamkan, aduk setiap hari.
- d) Propolis yang telah didiamkan kemudian disaring dengan penyaringan dan hasil saringan dibiarkan selama waktu tertentu untuk mengendapkan zat-zat yang tidak diperlukan tetapi tidak ikut terlarut dalam ethanol.
- e) Sisa penyaringan kemudian dicampurkan kembali ke dalam larutan ethanol 70%, kemudian lakukan tahapan 3-5. Ulangi hingga tiga kali penyaringan.



- **Pembuatan Hidrogel Propolis**

Tahapan pembuatan hidrogel propolis sebagai berikut :

a) Formulasi hidrogel Propolis

Tahap penentuan konsentrasi basis gel polivinil alkohol dengan cara melakukan optimasi awal menggunakan konsentrasi 5, 10, dan 15%. Polivinil alkohol didispersikan ke dalam aquadest didiamkan kemudian dihomogenkan, setelah itu diukur viskositasnya menggunakan viskometer. Hasil viskositas yang diharapkan yaitu rentang 29.000 - 32.000 cps. Selanjutnya basis gel yang memenuhi syarat viskositas, digunakan untuk membuat sediaan hidrogel propolis. Ekstrak propolis dimasukkan ke dalam basis hidrogel kemudian dihomogenkan dan menghasilkan warna kecoklatan dengan pH berkisar antara 5 - 5,5. Selanjutnya dilakukan pengujian viskositas.

b) Penampilan Visual Hidrogel Propolis

Sediaan hidrogel propolis diamati organoleptisnya antara lain: warna, bau, dan homogenitas.

- **Pemeliharaan Hewan Coba *Cavia Cobaya***

Semua marmut (40 ekor) diadaptasikan selama 1 minggu dan diberi intake makanan berupa pelet.

2.4.2 Jalannya Penelitian

- Perlakuan Hewan Coba

- a) Marmut (*cavia cobaya*) dianestesi menggunakan obat ketamin (0,4 - 0,6 ml/kg atau 0,1 - 0,15 ml/ekor) dan xylazine (1-2 ml/kg atau 0,25-0,5 ml/ekor).
- b) Gigi insisivus kanan rahang bawah diekstraksi tanpa rotasi menggunakan needle holder
- c) Pada kelompok 1 (n=10), soket pencabutan tidak diberi perlakuan (placebo), sebagai kontrol negative dan dilakukan penjahitan.
- d) Pada kelompok 2 (n=10), soket pencabutan diberikan bone graft berupa bovine bone graft dengan diameter granula 0.25 - 1 mm sebagai kontrol positif, dilakukan penjahitan.
- e) Pada kelompok 3 (n=10), soket pencabutan diberikan hidrogel propolis 10% dengan kombinasi berupa bovine bone graft sebagai kelompok perlakuan/Uji. Setelah soket diisi, dilakukan penjahitan.
- f) Pada kelompok 4 (n=10), soket pencabutan diberikan hidrogel propolis 15% dengan kombinasi berupa bovine bone graft sebagai kelompok perlakuan/Uji. Setelah soket diisi, dilakukan penjahitan.



2.4.3 Parameter Pengamatan

- Tahapan Pembuatan Preparat

- a) Jaringan yang telah dipotong dimasukkan ke dalam kaset dan diproses di dalam mesin prosesing jaringan (Tissue Automatics Processor).
- b) Tahap pada automatics Processor (fiksasi, dehidrasi, clearing, infiltrasi paraffin)
- c) Proses Embedding (jaringan yang telah diproses dalam mesin prosesing diblok menggunakan paraffin cair).
- d) Potong jaringan dalam blok paraffin menggunakan mikrotom dengan ketebalan 3- 4 μ m.
- e) Pita jaringan yang terbentuk dicelupkan ke dalam Waterbath
- f) Ambil potongan jaringan dengan slide lalu tiriskan.
- g) Tuliskan kode pada slide sesuai dengan kode yang tertera pada blok paraffin menggunakan pensil.
- h) Panaskan slide diatas Hot Plate selama 1 jam

- Tahapan Pemeriksaan Imunohistokimia

- a) Blok paraffin berisi jaringan tulang dipotong dengan ketebalan 4 μ m menggunakan mikrotom kemudian dilakukan deparafin-nisasi dengan xilol.
- b) Selanjutnya dilakukan rehidrasi dengan etanol konsentrasi menurun, diikuti pembilasan dengan Phosphate Buffer Saline (PBS) selama 3x5 menit.
- c) Sediaan jaringan kemudian diinkubasi pada DAKO® Buffer Antigen Retrieval pada microwave dengan suhu 94C selama 20 menit dan dilanjutkan dengan pendinginan pada suhu ruang selama 20 menit.
- d) Langkah selanjutnya, sediaan dicuci dengan PBS selama 3x5 menit, dan diinkubasi pada Blok Peroksidase (Novocastra®) selama 20 menit.
- e) Selanjutnya sediaan dicuci kembali dengan PBS selama 3 x 5 menit dan diinkubasi pada Blok Protein selama 20 menit.
- a. Setelah itu dicuci kembali dengan PBS selama 3 x 5 menit dan diinkubasi overnight (12-18 jam)
- f) Langkah selanjutnya adalah pembilasan dengan PBS selama 3 x 5 menit dan diinkubasi dengan larutan post primary dan post protein selama 45 menit dan dilanjutkan dengan inkubasi antibodi sekunder (Novolink® Horse Radish Peroxidase (HRP)) selama 60 menit pada suhu ruang.



- g) Setelah inkubasi, sediaan dicuci dengan PBS selama 3×5 menit dan dilakukan counterstain dengan hematoksilin (Novocastra).
- h) Selanjutnya, dilakukan dehidrasi menggunakan etanol konsentrasi meningkat. Proses selanjutnya adalah dilakukan penjernihan dengan xilol, kemudian dilakukan mounting.
- i) Keringkan slide lalu tetesi dengan entelan dan tutup dengan deck glass.
- j) Amati di Mikroskop

2.5 Analisis Data

Jenis data yang digunakan adalah data primer, pengolahan data menggunakan program R versi 3.4.0 dan IBM SPSS Statistics V.2.5. Analisa data menggunakan one-way Anova dan uji post-hoc dan penyajian data dalam bentuk tabel dan grafik.

2.6 Etik Penelitian

Penelitian ini telah mendapat izin dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin dengan Nomor : **0715/PL.09/KEPK FKG RSGM UNHAS/2024.**



2.7 Alur Penelitian

