

## Daftar Pustaka

1. [Universitas Indonesia Repository Indonesia](#).
2. [Sugawara M, Sugawara S, Nishida Y, Osumi Y, Hasegawa M. Efficacy of autologous conditioned serum stimulation and cultured cell factors in adult patients: A cohort study. Int J Environ Res Public Health. 2020;17\(7\).](#)
3. [Cao X, Zhai C, Zhang C, Liang C, Vitorral Ortega O, Fatahi DM. Open-Top Hydrogel and Osteogenic Generation for Intraosseous Defect Therapy. Journal of Biomedicine. 2017; p. 1-10.](#)
4. [Watanabe Y, Okamoto T, Takata H, Yama K, Tsumura M, Kobayashi N, et al. Bone-forming regeneration using cultured coral scaffolds in class II furcation defects in dogs. J Oral Tissue Biol. 2019;18\(1\):179-84.](#)
5. [Wadhvani S, Chugh A, Wadhvani L, Singh S, Singh R. Optimal management of mandibular defects: Current insights. Clin Cosmet Investig Dent. 2019;11:19-25.](#)
6. [Kumar S, Jain S, Kulkarni S, Pal H. Journey of bone graft materials in periodontal therapy - A chronological review. J Dent Allied Sci. 2016;5\(1\):10.](#)
7. [Kedokteran UII. PERAN HIDROKSILAPATIT SEBAGAI BONE GRAFT DALAM PROSES PENYEMBUHAN TULANG.pdf. J Kedokt gigi unj. 2014;16\(2\):106-21.](#)
8. [Satrio S, Widiyandani D, Ramadani A. Bone grafts in periodontics. Matrix Sci Medica. 2022;4\(2\):57.](#)
9. [Ihsan Widiyandani, Arisul Padli P.A. Sintesis Hidroksiapatit Dari Kulit Kerang Daurat Sebagai Material Hidrotermal Suhu Rendah. JOM FTeknik. 2015;3\(1\):1-5.](#)
10. [Kahayu S, Kusumawati DW, Gani A. Pemanfaatan Limbah Cangkang Kerang Mutiara \(\*Tridacna Minamiei\*\) Sebagai Sumber Hidroksiapatit. J Pendidikan Fis dan Kesehatan. 2018;4\(1\):110-14.](#)
11. [Giang G, Brice A, Weitzman AS, Pitt MH, Mohy V, Bianchi A, et al. Nucleic acid-based, multi-use, and reusably thermally stable for bone graft substitution. J Biomed Mater Res Part B: Appl Polym. 2017;109\(1\):1061-71.](#)
12. [Sano M, Lee M, Jung H. Biorating matrix formation for regenerative dentistry. Mater Today. 2014;17\(1\):107-14.](#)
13. [Sathyan R, Wang M, Li S, Guo J, Gohel P, Rathi SM, et al. Design](#)

strategies and applications of nacre-based biomaterials. *Acta Biomater.* 2017 May;54:21–34.

14. Liao H, Mutvei H, Sjöström M, Hammarström L, Li J. Tissue responses to natural aragonite (Margaritifera shell) implants in vivo. *Biomaterials.* 2000 Mar;21(5):457–68.
15. Dahlan K, Sari YW, Soejoko EYDS, Kerja C. karakterisasi gugus fosfat dan karbonat dalam tulang tikus dengan fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopy. *Indones J Mater Sci.* 2006;221–4.
16. Misnova, Sri Oktawati. Application of bone graft and platelet rich fibrin on treatment of aggressive periodontitis. *Makassar Dent J.* 2018;7(2):55–60.
17. Mohan S, Jaishangar N, Devy S, Narayanan A, Cherian D, Madhavan S. Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Periodontal Regeneration: A Review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019 May;11(Suppl 2):S126–30.
18. Yılmaz S, Cakar G, Dirikan S. Platelet Rich Plasma in Reconstructive Periodontal Therapy. *Prog Mol Environ Bioeng - From Anal Model to Technol Appl.* 2011;
19. Li J, Zhang H, Yang C, Li Y, Dai Z. An overview of osteocalcin progress. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(4):367–79.
20. Nurcan Budunelli. *Biomarkers in Periodontal Health and Disease.* Springer; 2019.
21. Tantin Ermawati. Periodontitis dan Diabetes Mellitus. *Stomatognatic - J Kedokt Gigi.* 2012;9(3):152–3.
22. Misnova SO. Aplikasi Bone Graft dan Platelet Rich Fibrin pada Penanganan Periodontitis Agresif. *Makassar Dent J.* 2018;7(2):55–60.
23. Vandana K, Chandra GNR B. Periodontal Osseous Defects: A Review. *CODS J Dent.* 2017;9(1):22–9.
24. Berendsen AD, Olsen BR. Bone development. *Bone.* 2015;80(November 2015):14–8.
25. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092(October 2018):385–96.
26. McKee MD, Cole WG. Bone Matrix and Mineralization [Internet]. Second Edi. *Pediatric Bone.* Elsevier Inc.; 2012. 9–37 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-382040-2.10002-4>

27. Kenkre JS, Bassett JHD. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(3):308–27.
28. Partridge NC, Remodeling B. Physiological Bone Remodeling : Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *J Physiol org.* 2016;31:233–45.
29. Fogelman I, Van Der Wall H, Gnanasegaran G. Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism. *Radionucl Hybrid Bone Imaging.* 2012;9783642024:1–1046.
30. Fernandez-Tresguerres Hernandez-Gil I, Alobera Gracia MA, Del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(1):32–6.
31. Priyana A. Peran pertanda tulang dalam serum pada tatalaksana osteoporosis. *Universa Med.* 2016;26(3):152–9.
32. Shankar Ram V, Parthiban, Sudhakar U, Mithradas N, Prabhakar R. Bonebiomarkers in periodontal disease: A review article. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(1):ZE07-ZE10.
33. McAllister BS, Haghghat K. Bone Augmentation Techniques. *J Periodontol.* 2007;78(3):377–96.
34. Helmy MA. Review Article Review of Socket Preservation Technique. *EC Dent Sci.* 2017;14(1):7–14.
35. Rahmawati D, Sunarso, Irawan B. Aplikasi Hidroksiapatit Sebagai Bone Filler Pasca Pencabutan Gigi. *J Mater Kedokt gigi.* 2020;9(2):39–46.
36. Indahyani DE, Hamzah Z, Barid I. sifat osteoinduktif silika amorphous sekam padi. *dentika Dent J.* 2011;16(2):116–20.
37. Lee J-Y, Lee J, Kim Y. Comparative analysis of guided bone regeneration using autogenous tooth bone graft material with and without resorbable membrane. *J Dent Sci.* 2013;8:281–6.
38. Khan SN, Cammisa FP, Sandhu HS. The Biology of Bone Grafting. *J Am Acad Orthop Surg.* 2005;13(1):77–86.
39. Fillingham Y, Jacobs J. bone graft and their substitutes. *cejr Suppl to bone Jt J.* 2016;98(1):6–9.
40. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. bone regeneratif medicine: classic options, novel strategies, and future directions. 2014;9(18):1–27.



41. Markel MD. bone grafts and bone substitutes. 2020. p. 163–72.
42. Mah J, Hung J, Wang J, Salih E. The efficacy of various alloplastic bone grafts on the healing of rat calvarial defects. *Eur J Orthod*. 2004;26(5):475–82.
43. Kalesaran OJ, Lumenta C, Rompas R, Mamuaya G. Komposisi mineral cangkang kerang mutiara *Pinctada margaritifera* di Sulawesi Utara. *e-Journal Budid Perair*. 2018;6(1):25–30.
44. Arifin Z. Beberapa unsur mineral esensial mikro dalam sistem biologi dan metode analisisnya. *J Litbang Pertan*. 2008;27(3):99–105.
45. Dahlan KA. Potensi Kerang Ranga sebagai Sumber Kalsium dalam Sintesis Biomaterial Substitusi Tulang Kiagus Dahlan. *Pros Semirata FMIPA Univ Lampung*. 2013;147–51.
46. Atlan G, Delattre O, Berland S, LeFaou A, Nabias G, Cot D, et al. Interface between bone and nacre implants in sheep. *Biomaterials*. 1999;20(11):1017–22.
47. Chandha MH, Mappangara S, Achmad H, Oktawati S, Ramadhan SRJ, Yudin M, et al. *Pinctada Maxima Pearl Shells as a Promising Bone Graft Material in the World of Dentistry*. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10(D):109–15.
48. Asvanund P, Chunhabundit P, Suddhasthira T. Potential induction of bone regeneration by nacre: An in vitro study. *Implant Dent*. 2011;20(1):32–9.
49. Atlan G, Balmain N, Berland S, Vidal B, Lopez E. Reconstruction of human maxillary defects with nacre powder: Histological evidence for bone regeneration. *Comptes Rendus l'Academie des Sci - Ser III*. 1997;320(3):253–8.
50. Wahab RMA, Abdullah N, Ariffin SHZ, Abdullah CAC, Yazid F. Effects of the sintering process on nacre-derived hydroxyapatite scaffolds for bone engineering. *Molecules*. 2020;25(14):1–16.
51. Saravanakumar B, Julius A, Sarumathi T, Aarthinisha V, Manisundar N. Therapeutic Effects and Concepts in the Use of Platelet-Rich Fibrin ( PRF ) on Alveolar Bone Repair-A Literature Review. *Middle-East J Sci Res*. 2014;19(5):669–73.
52. Blinsein B, Bojarskas S. Efficacy of autologous platelet rich fibrin in bone augmentation and bone regeneration at extraction socket. *Stomatologija*. 2018;20(4):111–8.
53. Agrawal M, Agrawal V. Platelet Rich Fibrin and its Applications in Dentistry-

A Review Article. *Natl J Med Dent Res.* 2014;2(2):51–8.

54. Paramel Mohan S, Jaishangar N, Devy S, Narayanan A, Cherian D, Madhavan sanupa sethu. Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich fibrin in periodontal regeneration: a review. *J Pharm Sci.* 2019;7(10):1–5.
55. Wageeh E, Osman S, Fahmy M. Evaluation of the Effect of Platelet Rich Fibrin on Bone Healing After Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molar. *Alexandria Dent J.* 2015;40(2):234–41.
56. Borie E, Oliví DG, Orsi IA, Garlet K, Weber B, Beltrán V, et al. Platelet-rich fibrin application in dentistry: A literature review. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7922–9.
57. Gupta V, Bains VK, Singh GP, Mathur A, Bains R. Regenerative Potential of Platelet Rich Fibrin In Dentistry: Literature Review. *Asian J Oral Heal Allied Sci.* 2011;1(1):23.
58. Miron RJ, Bishara M, Choukroun J. PR FIBRIN Basics of Platelet-Rich Fibrin Therapy Basics of Fibrin Therapy About the Authors. *Dent Today.* 2015;
59. Pluemsakunthai W, Kuroda S, Shimokawa H, Kasugai S. A basic analysis of platelet-rich fibrin: distribution and release of platelet-derived growth factor-BB. *Inflamm Regen.* 2013;33(3):164–72.
60. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, et al. Current Knowledge and Perspectives for the Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF) in Oral and Maxillofacial Surgery Part 2: Bone Graft, Implant and Reconstructive Surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1231–56.
61. Khrunyk Y, Lach S, Petrenko I, Ehrlich H. Progress in Modern Marine Biomaterials Research. *Mar Drugs.* 2020;18(12).
62. Saluja H, Dehane V, Mahindra U. Platelet-Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. *Ann Maxillofac Surg.* 2011;1(1):53.
63. Borie E, Gracia olivi D. Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7922.
64. Noviyanti AR, Haryono H, Pandu R, Eddy DR. Cangkang Telur Ayam sebagai Sumber Kalsium dalam Pembuatan Hidroksiapatit untuk Aplikasi Graft Tulang. *Chim Nat Acta.* 2017;5(3):107.
65. Halimah E, Rositawati W, Pratiwi I. N-MID Osteocalcin (N-MID Oc) dan  $\beta$ -

Crosslaps ( $\beta$ -CTX) sebagai Penanda Biokimia Bone Turn Over pada Wanita Menopause. *J Farm Klin Indones*. 2016;5(1):67-74.

66. Brundavanam RK, Fawcett D, Poinern GE jai. bone-like-composite-material-from-waste-oyster-shells.pdf. *Int J Res Med Sci*. 2017;5(6):2454-61.
67. Oliveira D v, Silva TS, Cordeiro OD. dentification of Proteins with Potential Osteogenic Activity Present in the Water-Soluble Matrix Proteins from *Crassostrea gigas* Nacre Using a Proteomic Approach. *Sci world J*. 2011;2012.
68. Lamghari M, Berland S, Laurent A, Huet H, Lopez E. Bone reactions to nacre injected percutaneously into the vertebrae of sheep. *Biomaterials*. 2000;22.
69. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(4):219-27.
70. Florencio-silva R, Rodrigues da Silva Sasso G. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int*. 2021;2015 1-9
71. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(November):97-122.

# LAMPIRAN



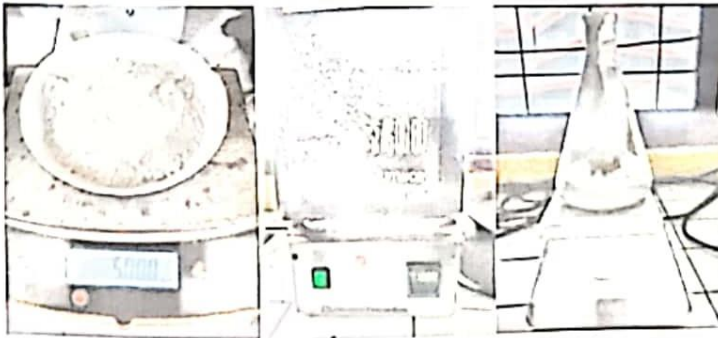
## LAMPIRAN

### 1. FOTO PELAKSANAAN KEGIATAN

Persiapan pembuatan bubuk Hidroksiapatit



pengambilan limbah cangkang kerang di Kab Pangkep. Dilakukan pembersihan cangkang kerang hingga bersih. Cangkang kerang dikeringkan di panas matahari.







Proses pembuatan bubuk *bone graft* cangkang kerang Mutiara

- Cangkang yang sudah kering dipecah menjadi ukuran lebih kecil dan di furnace selama 2jam
- Hasil sample yang di furnace dihaluskan dengan menggunakan mortar sehingga diperoleh serbuk cangkang kerang Mutiara.
- Serbuk diuji menggunakan AAS untuk menganalisis kandungan Kalsium pada cangkang kerrang Mutiara.
- Serbuk disintesis menggunakan senyawa  $H_3PO_4$  dengan suhu  $100^{\circ}C$ .
- Larutan didiamkan selama 24 jam untuk mendapatkan endapan Hidroksiapatit.
- Endapan dikalsinasi  $1000^{\circ}C$



Pemeliharaan hewan coba *Cavia Porcellus* jantan



Proses pengambilan PRF





### Proses implantasi

- Penelitian dilakukan di klinik hewan (La Costae Pet Clinic) oleh dokter hewan dan asisten. Sebelum masuk dalam tahap operasi bedah pembuatan defek pada tulang femur marmut, di lakukan pemilihan marmut yang sudah di adaptasikan selama 7 hari dan berat badan ditimbang minimal 300 gram.
- Marmut di anestesi menggunakan obat ketamin 50mg/kg dan Xylazine 5 mg/kg yang di campur dan diinjeksikan pada femur sebelah kanan marmot dengan dosis 1 mg/kg BB.
- Marmut dicukur bulunya pada bagian femur untuk mensterilkan daerah operasi, kemudian didesinfeksi dengan povidone iodine 10%
- Selanjutnya dilanjutkan insisi sepanjang 2 cm dengan scalpel pada femur marmut (kulit dan otot) yang dibuka dengan menggunakan periosteal elevator sehingga daerah yang akan dibuat defek terlihat dengan jelas. Kemudian jaringan tulang di bur dengan round bur diameter 5 mm dan kedalaman 1 mm
- Secara acak mamut dibagi menjadi 3 kelompok. kelompok A yaitu kontrol negatif dengan placebo, Kelompok B yaitu kelompok perlakuan diisi dengan *Bone graft Pinctada maxima* ditambahkan PRF dan kelompok C yaitu kontrol positif diisi *Bone graft Pinctada maxima*
- 30 ekor marmut jantan dilakukan implantasi *Bone graft Pinctada maxima*, *Bone graft Pinctada maxima* tambah PRF, dan tanpa pemberian *Bone graft* / placebo pada salah satu femur dan diberi label A1-A10, B1-B10, C1-C10.
- Dilakukan penjahitan. dengan benang absorbable (vicryl 5.0) pada kulit dan otot dengan teknik *interrupted suture*. Kemudian diberikan antibiotik profilaksis (Penstrep-400) pada permukaan luar bekas jahitan.
- Medikasi setelah pembedahan diberikan obat dexamethasone 0,6mg/kg, dan ampicillin 10 mg/kg.



**Sacrifice dengan menggunakan eter yang di tetesi dalam kapas**



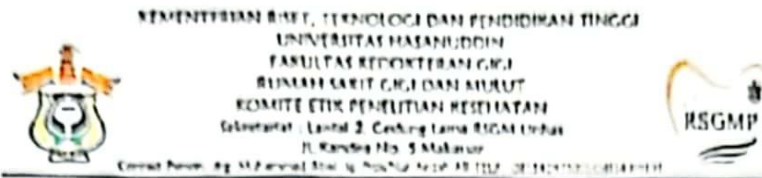
### **Pengambilan jaringan tulang**

1. Jaringan yang telah dipotong dimasukkan ke dalam kaset dan diproses di dalam mesin prosesing jaringan (*Tissue Automatics Processor*).



2. Tahap pada automatics Processor (fiksasi, dehidrasi, clearing, infiltrasi paraffin)
3. Proses Embedding (jaringan yang telah diproses dalam mesin prosesingan diblok menggunakan parafin cair).
4. Potong jaringan dalam blok paraffin menggunakan mikrotom dengan ketebalan 3-4 $\mu$ m.
5. Pita jaringan yang terbentuk dicelupkan ke dalam Waterbath.
6. Ambil potongan jaringan dengan slide lalu tiriskan.
7. Tuliskan kode pada slide sesuai dengan kode yang tertera pada blok paraffin menggunakan pensil.

## 2. Surat Etik Penelitian



**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**  
 Nomor: 0067/TEL.09/ETIK/IRG-RSGM/UNHAS/2022

Tanggal: 13 Mei 2022

Dengan ini menyatakan bahwa protokol dan dokumen yang berhubungan dengan protokol berikut ini telah mendapatkan persetujuan etik:

No. Protokol	UH 1712/2021	No. Protokol Sponsor	
Peneliti Utama	Drg. Herman Salam	Sponsor	Pro-bidi
Judul Penelitian	Eksklusitas Cangkang Kerang Mutiara (Diprotaka Maximum) Kombinasi dengan Platelet Rich Fibrin terhadap Level Osteokalisin (N-1) pada Regenerasi Tulang		
No. Versi Protokol	1	Tanggal Versi	28 April 2022
No. Versi Protokol		Tanggal Versi	
Tempat Penelitian	1. Laboratorium Fisiologi Kewan UNHAS 2. Laboratorium Hewan Eksperimental IK UNHAS 3. PPK Makassar 4. Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Science FMIPA UNHAS 5. Klinik Hewan La Costa 6. Laboratorium Mikrobiologi RSGM UNHAS 7. Laboratorium Farmasi, Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Pradnya		
Dokumen Lain			
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Normal <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Full Board	Masa Berlaku	Frekuensi Review
		13 Mei 2022 - 13 Mei 2023	Review Lanjutan
Kemua Komisi Etik Penelitian	Nama: Dr. drg. Mahamah, M.Kes	Tanda Tangan	Tanggal
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama: drg. Muhammad Khal, Sp.Fres	Tanda Tangan	Tanggal

**Kewajiban peneliti utama:**

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum diimplementasikan
- Menyerahkan laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan lapor SUSAR dalam 72 jam setelah peneliti utama menerima laporan
- Menyerahkan laporan kemajuan *progress report* setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah.
- Menyerahkan laporan akhir setelah penelitian berakhir.
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (*protocol deviation/violation*)
- Mematuhi semua aturan yang berlaku.

Dibuat dengan CamScanner