

# Indah Lestari Vidyahayati- Artikel-Turnitin

*by Indah Lestari Vidyahayati*

---

**Submission date:** 25-Jan-2023 07:59AM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1998810366

**File name:** 09\_drg\_indah\_1.docx (266.98K)

**Word count:** 3099

**Character count:** 19180

# Media Medika Muda

Copyright©2005 by Medical Faculty of Diponegoro University

Volume 2, Nomor 2

ARTIKEL ASLI

Mei – Agustus 2016



## PENGARUH SUBSTITUSI TULANG DENGAN HIDROKSIAPATIT (HAp) TERHADAP PROSES REMODELING TULANG

Indah Lestari Vidyahayati<sup>1)</sup>, Anne Handrini Dewi<sup>2)</sup>, Ika Dewi Ana<sup>2)</sup>

### ENGLISH TITLE

### ABSTRACT

**Background:** Tissue damage by apertness, trauma, or diseases need a restoration to repair its function in a perfect condition. Several exerts have done to find materials on tissue substitution, include developing hidroxyapatite material (HAp). HAp represent bioactive material which has ability on osteoconductive, bioactivity, and biocompatibility in bone formation process. The aim of this research is to know the influence of bone substituton with hidroxyapatite (HAp) on bone histology image on rats tibia (Rattus Sprague-Dawley).

Research done with 15 male rats Sprague-Dawley, age 3 months, and made a defect on the right and left tibia. Each size 3 mm x 1,5 mm x 1 mm. The right defect as the treatment given by hidroxyapatite implantation and the left tibia as a control site without implantation. Each of the subject killed after 1, 2, 3, 4, and 8 weeks. The defect area has taken and made on histology image, than noticed and counted the amount of osteoblast, and osteoclast cells using fase contrast microscope.

Data being analyzed by SPS 2000 with Two Way Anava method. The result shows that bone substitution with hidroxyapatite is not significant on the activity of osteoblast or osteoclast showed by the  $p > 0.05$ , but the between time analysis show signification on osteoclast ( $p < 0.05$ ). Investigation on histology image shows the increase on new bone formation activity on the defect.

**Key words:** bone substitution; Hidroxyapatite; bone cells; histology image

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Kerusakan jaringan oleh patah jaringan, trauma, atau penyakit memerlukan restorasi untuk memperbaiki fungsinya seperti sedia kala. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menemukan bahan-bahan substitusi jaringan, termasuk mengembangkan bahan hidroxyapatite (HAp). HAp merupakan bahan bioaktif yang memiliki kemampuan osteo konduktif, bioaktivitas, dan biokompatibilitas dalam proses pembentukan tulang. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh substitusi tulang dengan hidroksiapatit (HAp) pada gambaran histologis tulang pada tibia tikus (Rattus Sprague Dawley).

Penelitian dilakukan dengan 15 tikus jantan Sprague Dawley, usia 3 bulan, dengan membuat defek di tibia kanan dan tibia kiri. Setiap defek berukuran 3 mm x 1,5 mm x 1 mm. Sebagai perlakuan diberikan implantasi hidroksiapatit pada defek tibia kanan dan tibia kiri sebagai situs kontrol tanpa implantasi. Masing-masing subjek didekapitasi setelah 1, 2, 3, 4, dan 8 minggu. Daerah defek diambil dan dibuat gambaran histologi, kemudian dilakukan pengamatan dan penghitungan jumlah sel osteoblas, dan osteoklas menggunakan mikroskop kontras fase.

Data dianalisis oleh SPS 2000 dengan metode Two Way Anava. Hasil penelitian menunjukkan bahwa substitusi tulang dengan hidroksiapatit tidak signifikan pada aktivitas osteoblas atau osteoklas ditunjukkan dengan  $p > 0,05$ , tapi analisis antar waktu menunjukkan signifikansi pada osteoklas ( $p < 0,05$ ). Investigasi pada gambaran histologi menunjukkan peningkatan pada aktivitas pembentukan tulang baru pada defek tulang.

**Kata kunci:** substitusi tulang; hidroxyapatite; sel-sel tulang; gambar histologi

<sup>1)</sup>Bagian Ilmu Penyakit Gigi&Mulut Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

<sup>2)</sup>Bagian Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

## PENDAHULUAN

Kelainan dan kerusakan jaringan tubuh oleh trauma, infeksi, kelainan saat lahir, maupun penyakit, termasuk neoplasma, dapat menyebabkan kecacatan struktur yang akan menimbulkan gangguan fungsi tubuh. Keadaan ini memerlukan restorasi guna mengembalikan fungsi seperti semula.<sup>1,2</sup> Berbagai upaya dilakukan guna mencari material pengganti jaringan yang rusak tersebut. Autograf, sebagai alternatif gold standar, merupakan upaya penggantian jaringan dengan donor dan resipien diambil dari satu individu. Melalui upaya ini, osteokonduksi autograf baik dan risiko transmisi penyakit dapat diminimalkan. Namun demikian, jumlah dan besar jaringan donor terbatas sehingga kebutuhan tidak terpenuhi. Bagian donor yang diambil juga akan mengalami morbiditas disamping bentuk jaringan donor sering tidak sesuai.<sup>3,4,5</sup> Pada perkembangan selanjutnya dikembangkan juga bahan sintesis seperti hidroksiapatit yang mampu mendorong pembentukan tulang baru dan mengisi defek skeletal.<sup>3,6</sup>

Material pengganti tulang yang ideal paling tidak memenuhi persyaratan yaitu pori interkoneksi pada ukuran yang cukup untuk pertumbuhan tulang; mendukung pertumbuhan kapiler darah, jaringan perivaskular, dan sel osteoprogenitor; osteoinduktif dan osteokonduktif; mendukung diferensiasi osteoblas; bersifat biokompatibel, bioresorpsi, biodegradasi; mengandung kompleks ion kalsium dari cairan tubuh; radiolusen; memiliki kekuatan mekanik; dan bebas penyakit.<sup>2,5,9,10</sup> Salah satu material yang memiliki syarat tersebut adalah hidroksiapatit.

Hidroksiapatit (HAp) dengan rumus kimia  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , merupakan material komponen jaringan keras tubuh seperti tulang dan gigi. HAp termasuk dalam kategori material bioaktif kaya Ca dan  $\text{PO}_4$  sehingga mampu memperoleh respon biologi spesifik antara jaringan dan material.<sup>8</sup> Produk HAp dapat dikategorikan dalam bentuk blok dan granula yang diperoleh melalui proses sintering kimiawi dengan porositas 100–300 m yang cukup untuk pertumbuhan tulang.<sup>7,11</sup> HAp memiliki biokompatibilitas yang tinggi sehingga diharapkan memiliki kemampuan bioaktivitas juga.<sup>12</sup> Namun demikian, bentuk sintesis hidroksiapatit memperlihatkan kesamaan kimiawi

dan gambaran kristal yang mirip dengan kristal apatit tulang tetapi tidak identik. Kristalinitas HAp hasil sintering kimiawi masih terlalu tinggi walaupun kekuatan mekanikal cukup baik.<sup>11,13</sup>

Penyembuhan fraktur tulang merupakan proses yang sangat kompleks, dan untuk mendapatkan hasil penyembuhan yang baik paling tidak melewati tahap inflamasi, perbaikan, adaptasi, dan remodeling.<sup>10,13,14</sup> Inflamasi pada minggu pertama banyak terdapat deposit netrofil sebagai komponen leukosit terbanyak.<sup>14</sup> Proses selanjutnya merupakan tahap perbaikan dengan adanya aktifitas aposisi tulang oleh osteoblas dan resorpsi oleh osteoklas secara bersamaan (coupled).<sup>10,14,15</sup> Penyembuhan tulang dapat berlangsung dalam 3 sampai 4 bulan, bahkan beberapa tahun hingga ruang sumsum tulang pulih kembali seperti semula sebelum terjadinya patah tulang.<sup>16,17</sup>

Penelitian ini diarahkan untuk melakukan kajian histologis pada jaringan sekitar tulang tibia tikus *Rattus Sprague Dawley* (Rattus SD) dengan adanya substitusi tulang menggunakan HAp. Salah satu tolok ukur keberhasilan implantasi dengan material bioaktif adalah kemampuan osteoinduksi dan osteokonduksi material.<sup>2,10</sup> Gambaran histologis dapat digunakan untuk mengetahui keberhasilan substitusi tulang dengan mengamati reaksi jaringan sekitar implan dan mampu tidaknya HAp memacu pertumbuhan tulang dengan parameter aktivitas sel osteoblas, dan osteoklas.

## METODE

Subjek penelitian berjumlah 15 ekor tikus *Rattus SD* (*Sprague Dawley*) jantan, usia 3 bulan, dengan berat badan 250 – 300 g yang terbagi dalam 5 kelompok perlakuan dan kontrol. Pembedahan dimulai dengan melakukan sayatan membujur di tibia mesial kanan tikus (perlakuan) dan tibia mesial kiri tikus (kontrol) hingga mencapai tulang. Tulang dibuka dengan menggunakan *round bur* dan *fissure bur* serta dilakukan irigasi dengan aquadest steril untuk menghilangkan debris tulang sehingga didapatkan defek tulang (3 mm x 1,5 mm x 1 mm). HAp kimiawi yang telah disterilkan diisikan pada defek tulang dengan ekskavator dan dimampatkan dengan burnisher agar mengisi defek dengan baik sesuai kontur. Tulang tibia mesial tikus sebelah kiri sebagai kontrol positif dibuat defek tulang yang

sama tanpa diisi HAp. Luka operasi dijahit dengan jarum bedah nomor 15 dan benang *cat gut*, kemudian diolesi larutan *betadine* sebagai antiseptik. Pada minggu ke-1, 2, 3, 4, dan 8 setelah perlakuan, masing-masing tikus dalam tiap kelompok didekapitasi dan diproses untuk pengamatan histologis.

Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop fase kontras (Eclipse E-600, Nikon, Jepang) dengan persesaran 200 dan 400x. Parameter yang diamati adalah jumlah sel osteoblas dan sel osteoklas dalam proses remodeling tulang. Data kuantitatif selanjutnya dianalisis dengan metode Anava dua jalur untuk mengetahui perbedaan jumlah sel yang terjadi antarkelompok perlakuan dengan substitusi HAp dengan kelompok yang tidak disubstitusi HAp dan perbedaan jumlah sel antarkelompok minggu. Gambaran histologis juga dilakukan analisis secara deskriptif untuk mendukung data kuantitatif.

## HASIL

Hasil perhitungan Anava dua jalur dari masing-masing jumlah sel (Tabel 1 dan 2) ditemukan bahwa tidak terdapat pengaruh bermakna faktor perlakuan HAp terhadap jumlah sel osteoblas, maupun osteoklas ( $p > 0,05$ ) antara kelompok perlakuan dan kontrol. Perhitungan antarwaktu menunjukkan hasil yang tidak bermakna faktor lama perlakuan terhadap jumlah sel osteoblas, sementara pada sel osteoklas faktor lama perlakuan menunjukkan pengaruh bermakna ( $p < 0,05$ ). Dari tinjauan perlakuan dan lama perlakuan (waktu), Anava dua jalur menunjukkan bahwa tidak terdapat interaksi bermakna antara perlakuan substitusi HAp dengan tidak disubstitusi HAp dan lama perlakuan terhadap jumlah kedua jenis sel.

## DISKUSI

Pada penelitian ini, grafik rata-rata jumlah sel osteoblas dan osteoklas (Gambar 1) memperlihatkan aktivitas osteoblas dan osteoklas didahului adanya jaringan ikat yang seluler dan proliferasi jaringan mesenkhim yang akan berdiferensiasi menjadi osteoblas dan osteoklas pada minggu ke-2. Pada periode ini pula, inkorporasi dan remodeling implan membutuhkan vaskularisasi sel mesenkhim untuk berdiferensiasi

Tabel 1. Rangkuman Analisis Variansi 2 Jalur Jumlah Sel Osteoblas

Sumber	JK	db	RK	F	R <sup>2</sup>	p
Antar A	2,700	1	2,700	0,007	0,000	0,934
Antar B	4601,533	4	1150,383	2,787	0,344	0,054
Inter AB	207,133	4	126,783	1,039	0,038	0,870
Galat	8255,332	20	412,767	-	-	-
Total	13366,700	29	-	-	-	-

Tabel 2. Rangkuman Analisis Variansi 2 Jalur Jumlah Sel Osteoklas

Sumber	JK	db	RK	F	R <sup>2</sup>	p
Antar A	6,533	1	6,533	0,731	0,011	0,593
Antar B	385,533	4	96,383	10,789	0,634	0,000
Inter AB	37,133	4	9,283	1,039	0,061	0,413
Galat	178,667	20	8,933	-	-	-
Total	607,867	29	-	-	-	-

Keterangan :

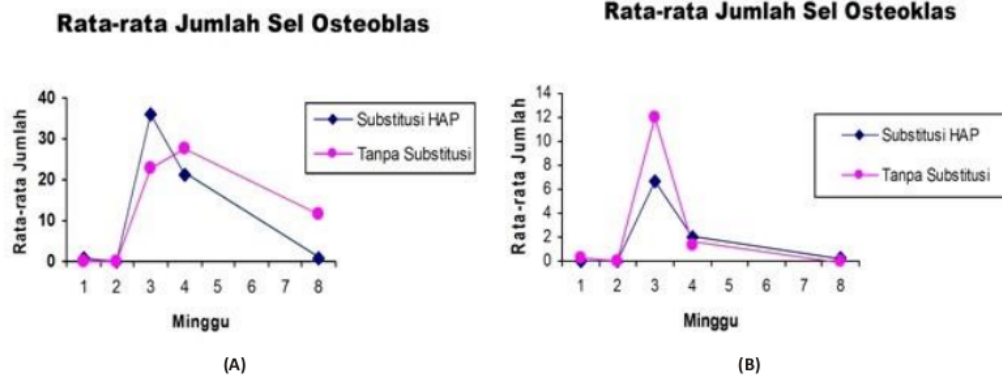
A : perlakuan (substitusi HAp dengan tidak disubstitusi HAp), B : waktu (dari minggu ke-1, 2, 3, 4, hingga minggu ke-8), AB : hubungan antara perlakuan dengan lama perlakuan (waktu), JK : Jumlah kuadrat, db : derajat bebas, RK : Rerata kuadrat, F : F hitung, p : probabilitas

menjadi osteoblas dan osteoklas.<sup>9</sup> Aktivitas osteoblas dalam remodeling tulang dimulai pada minggu ke-2 dengan adanya kalus disekitar implan pada tahap perbaikan, sementara pada minggu ke-4 trabekula tulang banyak terbentuk dengan bentuk tulang imatur dan masih terdapat osteoblas aktif.<sup>9,10,19</sup> Hal ini ditunjukkan pada gambar 3.

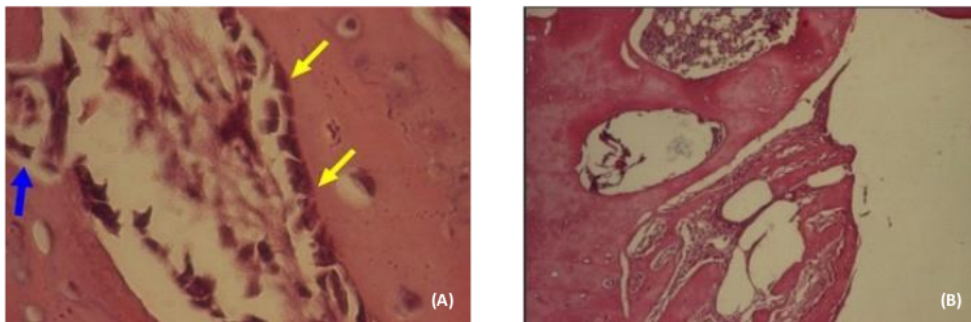
Aktivitas sel osteoblas dan osteoklas mulai tampak pada minggu ke-3 pasca implantasi HAp. Osteoblas aktif tampak berderet-deret di sepanjang trabekula tulang seperti pada gambar 2. Bersamaan dengan aktivitas osteoblas, mulai tampak ada osteoklas yang berperan dalam proses resorpsi tulang. Osteoklas yang terletak di lakuna Howship terlihat berada bersama-sama osteoblas. Pada minggu ke-3 pasca implantasi terlihat spikula tulang yang terbentuk mulai menutupi sebagian defek tulang yang ada. Matriks pada gambaran minggu ke-3 belum memperlihatkan susunan lamelar dan osteosit yang terbentuk belum begitu banyak. Reaksi inflamasi pada minggu ke-3 masih terlihat.

Pengamatan pada minggu ke-4 pasca implantasi HAp menunjukkan adanya deposit tulang baru yang lebih banyak dibanding pada minggu ke-3 dan mulai membentuk tulang baru





Gambar 1. 1a. Grafik rata-rata jumlah sel osteoblas antara kelompok perlakuan substitusi HAP dengan yang tidak disubstitusi Hap; 1b. Grafik rata-rata jumlah sel osteoklas antara kelompok perlakuan substitusi HAP dengan yang tidak disubstitusi HAP.



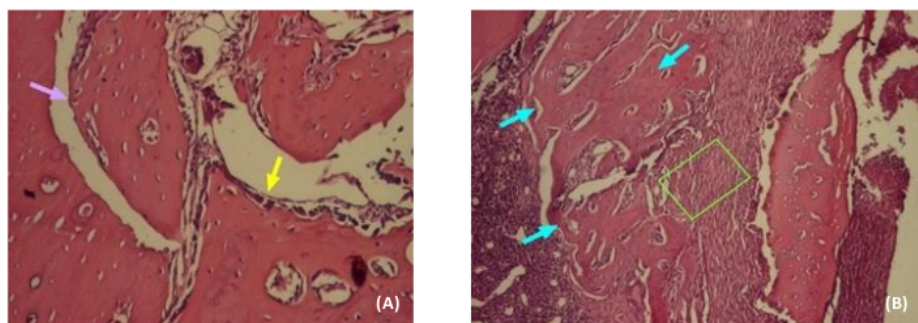
Gambar 2. 2a. Gambaran histologis pasca implantasi pada minggu ke-3 memperlihatkan osteoblas berderet-deret di tepi tulang (panah kuning) dan tampak adanya sel osteoklas pada Lakuna Howship (panah biru). Perbesaran 400x; 2b. Gambaran histologis minggu ke-3 pasca implantasi memperlihatkan spikula tulang yang mulai terbentuk dan terlihat menutupi defek dari arah periosteum pada satu sisi. Perbesaran 200x.

yang imatur. Gambaran minggu ke-4 pasca perlakuan juga menunjukkan masih aktifnya osteoblas yang berderet di sepanjang trabekula tulang yang berasal dari diferensiasi jaringan mesenkhim di sekitarnya. Tampak pada gambar beberapa osteoblas yang terjebak dalam lakuna belum mengalami pengerutan dan susunan masih tersebar (Gambar 3). Gambaran histologis pada perlakuan menunjukkan pertumbuhan trabekula tulang yang lebih teratur bila dibandingkan dengan gambaran pada kontrol (Gambar 4).

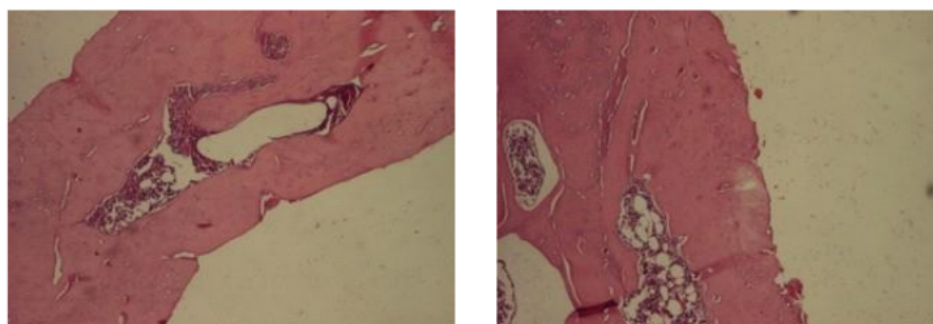
Pada pengamatan minggu ke-8, terlihat jaringan tulang baru baik pada kelompok perlakuan HAp maupun pada kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan. Defek tulang telah tertutup oleh tulang baru, tetapi pada kelompok

perlakuan tulang baru yang terbentuk lebih rapi dan batas terlihat lebih halus menyatu dengan tulang lama (Gambar 4). Pada tulang baru yang terbentuk memperlihatkan tulang yang masih muda, akan tetapi pada kelompok kontrol masih terdapat jaringan ikat mesenkhim yang belum berdiferensiasi. Pada gambaran antara minggu ke-3 sampai minggu ke-8, baik pada perlakuan maupun kontrol memperlihatkan adanya osteosit yang mengalami pengerutan sehingga lakuna terlihat kosong dan nukleus berada di tepi dinding lakuna.

Pada analisis grafik jumlah rata-rata sel osteoklas (Gambar 1b) memperlihatkan aktivitas osteoklas mengalami peningkatan signifikan pada minggu ke-3 baik pada perlakuan maupun kontrol. Hal ini diperkuat dengan uji Anava yang dilakukan



**Gambar 3.** 3a. Gambaran histologis perlakuan pada minggu ke-4 memperlihatkan banyak pertumbuhan tulang baru dengan trabekula tulang tersusun menyebar dan mulai memenuhi defek tulang. Tampak osteoblas dan osteoklas masih aktif (panah kuning). Perbesaran 400x; 3b. Gambaran histologis kontrol pada minggu ke-4 memperlihatkan pertumbuhan trabekula tulang yang tidak teratur. Jaringan ikat tampak padat dan menyatu dengan trabekula tulang baru (kotak hijau). Perbesaran 200x.



**Gambar 4.** Gambaran histologis perlakuan (kiri) dan kontrol (kanan) pada minggu ke-8 pasca implantasi. Perbesaran 200x.

bahwa terdapat perbedaan signifikan faktor waktu terhadap aktivitas osteoklas ditunjukkan  $F_{hitung}$  sebesar 10,789 dengan  $p$  sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ). Analisis statistik memperlihatkan perbedaan signifikan terjadi antara minggu ke-1 dengan minggu ke-3 pasca implantasi, sementara penurunan terjadi pada minggu ke-4 dan ke-8 pasca implantasi. Aktivitas osteoklas meningkat seiring dengan meningkatnya aktivitas osteoblas. Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa fase aposisi terjadi bersamaan dengan fase resorpsi yang ditunjukkan pada fase remodeling tulang, osteoklas teraktivasi di mana osteoblas memproduksi tulang baru di tempat tersebut.<sup>10,15</sup> Namun demikian, analisis Anava antarperlakuan hidroksiapatit tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kontrol yang ditunjukkan oleh  $F_{hitung}$  sebesar 0,731 dengan  $p$  sebesar 0,593 ( $p > 0,05$ ). Hal ini membuktikan bahwa

tidak terdapat pengaruh bermakna perlakuan substitusi hidroksiapatit terhadap aktivitas osteoklas.

Aktivitas osteoklas dalam meresorpsi tulang dilakukan dengan memproduksi asam fosfat resisten tartrat dan ion hidrogen (asam hidroklorid) yang memiliki pH lemah dan meningkatkan kelarutan kristal HAp dan matriks organik, juga mengeluarkan kolagenase dan enzim proteolitik, serta hidrolase lisosomal yang menyebabkan matriks tulang melepaskan sebagian substansi dasar kalsium fosfat dalam mineral tulang.<sup>10,14</sup> Proses pembentukan osteoklas pada substitusi hidroksiapatit menunjukkan adanya perbedaan bermakna dari waktu ke waktu, dan penurunan osteoklas ditunjukkan mulai terjadi pada minggu ke-4. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hasil yang kontras dengan pernyataan bahwa pada substitusi dengan hidroksiapatit tidak

keseluruhannya dapat diresorpsi jaringan.<sup>18,19</sup> Hasil pada penelitian ini memperlihatkan bahwa proses resorpsi berjalan lebih baik ditunjukkan dengan hasil yang bermakna dari uji statistik antar waktu.

Salah satu aspek yang dibutuhkan bahan material substitusi tulang adalah biokompatibilitas. Biokompatibilitas yang baik akan diikuti oleh bioaktivitas yang sangat berpengaruh terhadap proses resorpsi atau integrasi material substitusi di sekitar tulang, juga berpengaruh terhadap aktivasi dan dukungan proses aposisi tulang baru.<sup>2,9,12</sup> Pada penelitian yang dilakukan, memperlihatkan aktivitas pembentukan tulang baru yang ditunjukkan oleh osteoblas dan proses resorpsi yang terjadi oleh osteoklas. Hal ini menunjukkan bahwa hidroksiapatit memiliki bioaktivitas dan biokompatibilitas yang baik.

Tulang memiliki material anorganik terbanyak berupa Ca dan PO<sub>4</sub> dalam hidroksiapatit tulang yang memiliki gugus heksagonal. Namun demikian, mineral apatit tulang bukan merupakan substansi kristal murni. Hidroksiapatit kimiawi termasuk dalam kategori bahan bioaktif yang kaya akan kalsium dan fosfat yang diharapkan dapat dikembangkan sebagai material substitusi tulang. Pada kenyataannya, bentuk sintesis hidroksiapatit memperlihatkan kesamaan kimiawi dan gambaran kristal yang mirip dengan hidroksiapatit tulang tetapi tidak identik dengan hidroksiapatit alami dalam tulang.<sup>11,13</sup> Hal ini kemungkinan menjadi faktor yang mempengaruhi proses pembentukan tulang baru pasca implantasi hidroksiapatit tidak memiliki pengaruh bermakna terhadap aktivitas osteoblas.

### SIMPULAN

Dari hasil penelitian ini diketahui bahwa substitusi tulang dengan HAp tidak berpengaruh secara signifikan terhadap aktivitas remodeling tulang oleh osteoblas dan osteoklas yang ditunjukkan dengan rata-rata jumlah sel osteoblas, dan osteoklas yang tidak berbeda secara signifikan antara kelompok perlakuan substitusi HAp dengan kelompok kontrol yang tidak disubstitusi. Substitusi HAp memperlihatkan gambaran pembentukan tulang baru yang lebih baik dari minggu ke minggu ditandai dengan penutupan area defek yang lebih sempurna pada akhir penelitian dibandingkan pada kontrol. Untuk

pengembangan lebih lanjut agar HAp kimiawi dapat digunakan sebagai material implantasi tulang maka masih harus dilakukan serangkaian penelitian. tulang maka masih harus dilakukan serangkaian penelitian.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Abdurrahman. Peranan Bank Jaringan dalam Penyediaan Biomaterial. The First Indonesian Tissue Bank Scientific Meeting and Workshop on Biomaterial Application 2001. Surabaya : RSUD Dr. Soetomo : 7.
2. Gogolewski, S. Nonmetallic Materials for Bone Substitutes. *European Cells and Materials* 2001; 1 (2) : 54.
3. Wirjokusumo, S. Aplikasi Klinis Biomaterial di Bidang Bedah Mulut. The First Indonesian Tissue Bank Scientific Meeting and Workshop on Biomaterial Application 2001. Surabaya : RSUD Dr. Soetomo : 43-8.
4. Parikh, S.N. Bone Graft Substitutes : Past, Present, Future. *J. Postgrad. Med* 2002; 48 : 142-48.
5. Matsumine, A., Myoui, A., Kusuzaki, K., Araki, N., et al. Calcium Hydroxyapatite Ceramic Implants in Bone Tumour Surgery : A Long-Term Follow-Up Study. *J. of Bone and Joint Surgery* 2004; 86 (B) : 719-21.
6. Darwono, A. B. Pengalaman Graft-tulang di RSPAD Gatot Soebroto. The First Indonesian Tissue Bank Scientific Meeting and Workshop on Biomaterial Application 2001. Surabaya : RSUD Dr. Soetomo : 42a-42c.
7. Annusavice, K. J. Philips' Science of Dental Materials. alih bahasa : Budiman, J. A., Purwoko, Susi. ed. 10. Jakarta : EGC, 2003 : 556-61.
8. Hench, Larry L. Bioceramics : From Concept to Clinic. *J. of the American Ceramic Society* 1991; 74 (7) : 1487-95.
9. Kalfas, I. H. Principles of Bone Healing. *Neurosurg Focus* 2001; 10 (4) : 1-3.
10. Brinker, M. R., O'Connor, D. P. Basic Sciences. dalam Miller, M. D. Review of Orthopaedics. 4th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2004 : 2-16.
11. Suzuki, Y., Matsuya, S., Udoh, K., Nakagawa, M., Koyano, K., Ishikawa, K. Fabrication of Hydroxyapatite Monolith from Gypsum in The Presence of Ammonium Phosphate. in Okazaki, M., Ishikawa, K., Yamashita, K., Doi, Y., Ban, S. (eds): *Archives of Bioceramics Research* 2003; 3. Japan : Organizing Committee of Asian Bioceramics : 77-8.
12. Kon, M., Hirakata, L. M., Miyamoto, Y., Asaoka, K. Evaluation of Bioceramics Containing -Tricalcium Phosphate. in Okazaki, M., Ishikawa, K., Yamashita, K., Doi, Y., Ban, S. (eds): *Archives of Bioceramics Research* 2003; 3. Japan : Organizing Committee of Asian Bioceramics : 77-82.
13. Vuola, J. Natural Coral and Hydroxyapatite as Bone Substitutes : An Experimental and Clinical Study. Academic Dissertation. Helsinki : Departement of Plastic Surgery Helsinki University Central Hospital. 2001.
14. Ross, M. H., Kaye, G. I., Pawlina, W. *Histology: a Text and Atlas (with Cell and Molecular Biology)*. 4th ed. New York : Lippincot Williams and Wilkins, 2003 : 186-203.
15. Ciotteau. Resources for Osteoporosis treatment : Osteoporosis Surgery. [http://www.osteoporosis-surgery.com/english/moyens\\_main.htm](http://www.osteoporosis-surgery.com/english/moyens_main.htm). 2001. Diunduh 15/03/2007.
16. Robbins dan Kumar. Buku Ajar Patologi. alihbahasa: Staff



- Pengajar Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. ed. 4. Jakarta: EGC, 1995 : 57-60.
17. Hadi, S. A.. Fracture Healing, dalam Kumpulan Makalah Prof. dr. H. Soelarto Reksoprodjo, Sp. B., Sp. BO. Jakarta : Divisi Orthopaedi dan Traumatologi FKUI/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, 2002: 127-130.
  18. Salata, L. Z., Craig, G. T., Brook, I. M. Bone Healing Following the Use of Hydroxyapatite or Ionomeric Bone Substitutes Alone or Combined With a Guided Bone Regeneration Technique: an Animal Study. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 1998; 13(1):44-9.
  19. Trisi, P., Keith, D. J., Rocco, S. Human Histologic and Histomorphometric Analyses of Hydroxyapatite-Coated Implants After 10 Years of Function: A Case Report. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2005; 20 (1):124-29.





# Indah Lestari Vidyahayati-Artikel-Turnitin

## ORIGINALITY REPORT

11%

SIMILARITY INDEX

10%

INTERNET SOURCES

4%

PUBLICATIONS

1%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://pt.scribd.com">pt.scribd.com</a> Internet Source	3%
2	<a href="http://www.usu.ac.id">www.usu.ac.id</a> Internet Source	1%
3	<a href="http://garuda.kemdikbud.go.id">garuda.kemdikbud.go.id</a> Internet Source	1%
4	<a href="http://adiptr.blogspot.com">adiptr.blogspot.com</a> Internet Source	1%
5	<a href="http://adifkgugm.blogspot.com">adifkgugm.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
6	<a href="http://dspace.uui.ac.id">dspace.uui.ac.id</a> Internet Source	<1%
7	<a href="http://slideplayer.info">slideplayer.info</a> Internet Source	<1%
8	<a href="http://jurnalmahasiswa.unesa.ac.id">jurnalmahasiswa.unesa.ac.id</a> Internet Source	<1%
9	Iknes Sihombing, Sunny Wangko, Sonny J.R. Kalangi. "PERAN ESTROGEN PADA	<1%

REMODELING TULANG", JURNAL BIOMEDIK  
(JBM), 2013  
Publication

---

10 [jurnal.ugm.ac.id](http://jurnal.ugm.ac.id) <1 %  
Internet Source

---

11 [erepo.unud.ac.id](http://erepo.unud.ac.id) <1 %  
Internet Source

---

12 [kopel-online.or.id](http://kopel-online.or.id) <1 %  
Internet Source

---

13 [www.chemicke-listy.cz](http://www.chemicke-listy.cz) <1 %  
Internet Source

---

14 Ananto Ali Alhasyimi. "INDUKSI RE-EPITELISASI PADA PROSES PENYEMBUHAN LUKA GINGIVA OLEH APLIKASI TOPIKAL EKSTRAK DAUN SAGE (*Salvia officinalis* L.) KONSENTRASI 50% (Kajian In Vivo Pada Tikus Sprague Dawley)", B-Dent, Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah, 2018  
Publication

---

15 Inem Ode. "Pertumbuhan Regenerasi Mikropropagul Rumput Laut *Kappaphycus alvarezii* pada Kultur Jaringan dengan Media yang Berbeda", Agrikan: Jurnal Agribisnis Perikanan, 2018  
Publication

---

16 Lilik Arwanto. "Pertumbuhan Populasi Cacing Renik (*Panagrellus redivivus*) Pada Media

---

17

[etd.repository.ugm.ac.id](http://etd.repository.ugm.ac.id)

Internet Source

<1 %

18

[lemlit.umk.ac.id](http://lemlit.umk.ac.id)

Internet Source

<1 %

19

[media.neliti.com](http://media.neliti.com)

Internet Source

<1 %

20

[www.slideshare.net](http://www.slideshare.net)

Internet Source

<1 %

21

Desi Ratna Sari, Citra Lestari, Satria Yandi.  
"PENGARUH PEMBERIAN ASAM USNAT  
TERHADAP JUMLAH SEL OSTEOLAS PADA  
TIKUS PERIODONTITIS", B-Dent, Jurnal  
Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah,  
2019

Publication

<1 %

22

Naim Bariyah, Andries Pascawinata, Firdaus  
Firdaus. "GAMBARAN KARAKTERISTIK  
SCAFFOLD HIDROKSIAPATIT GIGI MANUSIA  
DENGAN METODE PLANETARY BALL MILL  
MENGUNAKAN UJI SCANNING ELECTRON  
MICROSCOPE (SEM)", B-Dent, Jurnal  
Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah,  
2019

Publication

<1 %



---

Exclude quotes      On

Exclude matches      Off

Exclude bibliography      On

# Indah Lestari Vidyahayati-Artikel-Turnitin

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

**/0**

GENERAL COMMENTS

**Instructor**

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8