

**LAPORAN AKHIR
PENELITIAN DISERTASI DOKTOR**



Tahun ke-1 dari rencana 1 tahun

Judul Penelitian

**PENGARUH BISFOSFONAT RISEDRONAT TOPIKAL TERHADAP
AKTIVITAS OSTEOKLAS DAN JARAK RELAPS GIGI SETELAH
DIGERAKKAN SECARA ORTODONTIK**

PENGUSUL

Drg. Tita Ratya Utari, Sp.Ort
NIP/NIK 19730223200710173086/173086
NIDN 0523027301

BERDASARKAN :

DIPA KOPERTIS WILAYAH V TAHUN ANGGARAN 2014
NOMOR: SP DIPA-023.04.2.189971/2014 Tanggal 5 Desember 2013
DAN SURAT PERJAJINAN PELAKSANAAN HIBAH PENELITIAN
NOMOR : 1314/K5/KM/2014 tertanggal 6 Mei 2014

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA

NOVEMBER 2014

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Kegiatan : PENGARUH BISFOSFONAT RISEDRONAT TOPIKAL TERHADAP AKTIVITAS OSTEOKLAS DAN JARAK RELAPS GIGI SETELAH DIOERAKKAN SECARA ORTODONTIK

Peneliti / Pelaksana

Nama Lengkap : TITA RATYA UTARI
NIDN : 0523027303
Jabatan Fungsional : Asisten Ahli
Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi
Nomor HP : 08122970687
Surel (e-mail) : tita_utari@yodok.com

Institusi Mitra (jika ada)

Nama Institusi Mitra :
Alamat :
Petanggung jawab :

Tahun Pelaksanaan : Tahun ke 1 dari rencana 1 tahun
Biaya Tahun Berjalan : Rp. 35.000.000,00
Biaya Keseluruhan : Rp. 0,00

Mengetahui
 Ketua LP3M UMY



(Hilman Latief, S.Ag., MA., Ph.D)
 NIP/NIK 19750912200004/113033

Yogyakarta, 28 - 8 - 2014,
 Ketua Peneliti,

(TITA RATYA UTARI)
 NIP/NIK 19730223200710173086/173086

RINGKASAN

Salah satu kegagalan perawatan ortodontik adalah terjadinya gerakan gigi ke posisi semula seperti sebelum perawatan (relaps). Pergerakan gigi dan relaps terjadi karena masih adanya resorpsi tulang oleh osteoklas dalam proses remodeling tulang alveolar. Penghambatan resorpsi tulang alveolar setelah pergerakan gigi diharapkan secara efektif dapat menghambat terjadinya relaps. Bisfosfonat merupakan kelompok obat yang dapat menghambat osteoklas dan resorpsi tulang dengan menghambat differensiasi dan aktivitas osteoklas, memutus perlekatan osteoklas yang sudah matang pada tulang dan memicu terjadinya apoptosis. Sistem kontrol pelepasan obat (*Drug Delivery System/DDS*) adalah sistem pemberian obat menggunakan suatu media pembawa, dapat membawa substansi obat kemudian dipaparkan ke jaringan yang dituju sehingga memiliki keuntungan dapat berefek topikal, terhindar dari metabolisme sistem pencernaan, serta dapat meningkatkan efektivitas pelepasan obat. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh bisfosfonat risedronat dengan media pembawa hidrogel gelatin terhadap penurunan jarak relaps gigi dan jumlah osteoklas, setelah digerakkan secara ortodontik

Gigi insisivus bawah 75 ekor marmot digerakkan ke distal menggunakan *opencoil spring* dengan panjang 1,5 kali panjang antar cleat sampai mencapai jarak ± 3 mm. Dengan kompresi 1/3 panjang *opencoil spring* akan menghasilkan gaya yang adekuat untuk pergerakan gigi. Bisfosfonat risedronat dengan media pembawa hidrogel gelatin konsentrasi 250 $\mu\text{mol/L}$ (kelompok B) dan 500 $\mu\text{mol/L}$ (kelompok C) diinjeksikan superiosteum masing masing pada 25 ekor marmot di area sulkus gingiva bagian mesial setiap 3 hari. Sebagai kontrol 25 ekor marmot tanpa bisfosfonat risedronat (kelompok A). Setelah stabilisasi selama 14 hari, *open coil spring* dilepas, diukur gerakan relaps gigi dan jumlah osteoklas pada hari ke-0, 3, 7, 14, dan 21. Analisis Anava untuk mengetahui perbedaan antara dan ketiga kelompok dan interaksinya dengan konsentrasi dan waktu.

Relaps gigi pada hari ke-3 dan 7 tidak berbeda signifikan ($p > 0.05$), namun terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok pada hari ke-14 dan 21 ($p < 0.05$). Jumlah osteoklas dengan pewarnaan TRAP pada hari ke-0,3,7,14 dan 21 berbeda bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok A,B dan C dimana jumlah osteoklas kelompok A lebih besar dari kelompok B dan C. Kesimpulan penelitian ini adalah bisfosfonat risedronat hidrogel secara klinis efektif menurunkan relaps gigi setelah hari ke 7 dan konsentrasi 500 $\mu\text{mol/L}$ menghambat relaps lebih besar daripada konsentrasi 250 $\mu\text{mol/L}$. Bisfosfonat risedronat efektif menurunkan jumlah osteoklas.

Kata Kunci : ortodontik, relaps, bisfosfonat risedronat, osteoklas, TRAP

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Alloh SwT atas rahmat dan barokah-Nya yang telah diberikan kepada kita semua. Semoga salam dan shalawat selalu tercurah kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarganya, amien.

Laporan Akhir Penelitian Hibah Disertasi Doktor ini kami susun sebagai bentuk pertanggungjawaban dana hibah. Kami merasa laporan ini masih banyak kekurangannya, bagaimanapun juga kami tetap bersyukur ke hadirat-Nya karena telah menyelesaikan seluruh penelitian, selalui memelalui ujian hasil dan saat ini naskah disertasi sudah masuk untuk penilaian. Kami juga sangat bersyukur karena sebagian hasil penelitian dapat kami presentasikan di acara seminar nasional dan internasional serta satu makalah lengkap sudah terbit di salah satu jurnal nasional dan satu makalah sudah diterima di jurnal nasional terakreditasi..

Besar harapan kami, laporan akhir ini dapat diterima oleh Dikti Kemendikbud RI dan dapat kami teruskan hingga akhir, begitu pula dengan studi S3 kami. Amien. Oleh sebab itu, kritik dan saran demi perbaikan lanjut penelitian ini sangat kami harapkan. Mudah-mudahan Alloh SwT meridhloi usaha kita, amien.

Yogyakarta, 11 November 2014

Peneliti



Tita Ratya Utari

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	1
LEMBAR PENGESAHAN	2
RINGKASAN	3
PRAKATA	4
DAFTAR ISI	5
DAFTAR GAMBAR	6
DAFTAR LAMPIRAN	7
BAB 1. PENDAHULUAN	8
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	14
BAB 3. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	25
BAB 4. METODE PENELITIAN	26
BAB 5. HASIL YANG DICAPAI	31
BAB 6. PEMBAHASAN	37
BAB 7. RENCANA TAHAPAN BERIKUTNYA	41
BAB 8. KESIMPULAN DAN SARAN	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme aksi bisfosfonat	19
Gambar 2. Efek N-BPs dalam jalur mevalonate	21
Gambar 3. Kerangka konsep	24
Gambar 4. Bagan Penelitian.....	26
Gambar 5. Pengukuran Jarak Relaps	28
Gambar 6. Grafik Pengaruh Bisfosfonat Risedronat Terhadap Relaps	30
Gambar 7. Penurunan Jarak Hari ke-14	33
Gambar 8. Penurunan Jarak Hari ke-21	33
Gambar 9. Grafik Pengaruh Bisfosfonat Risedronat Terhadap Osteoklas... ..	34
Gambar 10. Gambaran Histologis hari ke-0	35
Gambar 11. Gambaran Histologis hari ke-3	36
Gambar 12. Gambaran Histologis hari ke-14	36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Berita Acara Serah Terima laporan Penggunaan Dana	48
Lampiran 2. Halaman Persetujuan Uji Kelayakan.....	49
Lampiran 3. Rekapitulasi Penggunaan Anggaran Penelitian.....	50
Lampiran 4. Ethical clearance.....	52
Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Lab Riset Terpadu FKG	53
Lampiran 6. Surat Keterangan Selesai Penelitian di LPPT Unit IV UGM.....	54
Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Lab Biologi Molekuler FK UGM	55
Lampiran 8. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Lab Histologi FK UGM	56
Lampiran 9. Kuitansi Penggunaan Anggaran	57
Lampiran 10. Dokumen Publikasi	73

BAB 1

PENDAHULUAN

Perawatan ortodontik bertujuan mengatur susunan gigi geligi, terdiri dari perawatan periode aktif yang bertujuan menggerakkan gigi ke posisi yang benar dan periode pasif/retensi yang bertujuan mempertahankan hasil yang dicapai periode aktif dan mencegah terjadinya *relapse* hingga tercapai stabilitas oklusi. *Relapse* adalah bergeraknya gigi kembali ke posisi semula setelah dilakukan perawatan ortodontik.

Relapse merupakan masalah yang masih sering terjadi dan berakibat penurunan keberhasilan perawatan ortodontik. Di klinik dan rumah sakit gigi dan mulut sering dijumpai kasus perawatan ortodontik untuk kedua kalinya karena terjadi *relapse*. *Peer Assessment Rating (PAR)* indeks adalah penilaian stabilitas gigi setelah perawatan ortodontik. Kejadian penurunan nilai PAR indeks bervariasi, Fox dan Chadwick menemukan pada 72% pasien, Otuyemi dan Jones menemukan pada 82% pasien sedangkan Birkeland menemukan penurunan PAR indeks 63,8% dari 224 pasien (Sarah, 2005).

Relapse dalam perawatan ortodontik merupakan masalah yang kompleks dengan banyak faktor yang berpotensi mempengaruhi hasil perawatan. Beberapa literature menyatakan bahwa stabilitas dan *relapse* setelah perawatan ortodontik tidak dapat diprediksi, dengan kecenderungan *relapse* 33-90 % setelah kira kira 10 tahun paska perawatan (Olive and Basford, 2003). Penyebab detail *relapse* belum diketahui karena merupakan suatu proses yang kompleks. Secara umum disebabkan oleh faktor instrinsik pada ligamen periodontal dan tulang alveolar

serta faktor ekstrinsik seperti pertumbuhan struktur wajah, tekanan jaringan lunak dan interdigitasi (Eric dkk., 2003). Telah diterima secara umum bahwa peregangan yang berlebihan dari serabut jaringan ikat supraalveolar merupakan penyebab *relapse* (Reitan, 1967; Parker, 1972), namun demikian beberapa hasil penelitian secara histologis tidak mendukung pendapat tersebut dan menyatakan bahwa terdapat faktor lain yang berperan pada proses terjadinya *relapse* (Lovatt dkk., 2008). Hasil penelitian ekperimental pada gigi molar yang digerakkan Yoshida dkk. (1999) menyatakan bahwa remodeling dari serabut prinsipal ligamen periodontal dan tulang alveolar disekitarnya merupakan penyebab utama terjadinya *relapse*. Tanya dkk (2011) berdasarkan hasil penelitiannya menyatakan bahwa pergerakan gigi ortodontik dan *relapse* akan menunjukkan pola seluler yang sama terutama dalam hal peningkatan populasi dan diferensiasi osteoklas pada area kompresi (tekanan) dan penurunan di area regangan. Hal ini menunjukkan bahwa remodeling tulang alveolar merupakan elemen penting pada proses terjadinya *relapse*. Menurut Sadowsky dkk. (1994) *relapse* dipengaruhi oleh stabilitas oklusal yang belum tercapai, peningkatan tegangan mekanis yang dipengaruhi oleh serabut transeptal dan resorpsi tulang alveolar oleh osteoklas. *Relapse* terjadi jika masih ada resorpsi tulang oleh osteoklas.

Relapse terjadi dengan cepat pada saat awal alat ortodontik dilepas, tetapi setelah 3 hari baik kecepatan *relapse* maupun prosentasenya mulai berangsur-angsur menurun (Tanya dkk., 2012). Setelah alat ortodontik dilepas, gigi mulai bergerak *relapse* ke posisi semula. Gerakan membalik ini disertai adanya perubahan jumlah dan distribusi osteoklas. Jumlah osteoklas menurun secara signifikan baik pada mesial dan distal akar gigi molar pertama selama 3 hari,

kemungkinan sebagai akibat apoptosis atau penurunan kepadatan pembuluh darah (Noxon dkk., 2001). Jumlah osteoklas sangat menurun pada hari ke 14 dan mulai stabil pada hari ke 14-21 periode relapse (Tanya dkk., 2012).

Osteoklas merupakan sel multinuklear, berasal dari diferensiasi sel granulosit-makrofag progenitor dalam sumsum tulang. Osteoklas berperan pada proses resorpsi tulang, setelah fungsi tersebut dijalankan maka sel ini akan mengalami apoptosis. Osteoklas yang aktif dalam proses resorpsi memiliki 4 zona yang dapat dikenali secara histologis, yaitu: *basal zone*, *ruffled border*, *clear zone* dan *vesicular zone*. *Ruffled border* merupakan zona yang berperan langsung pada proses resorpsi, di sini tampak tonjolan-tonjolan seperti jari (*prosesus*) yang aktif dan dinamis, di area inilah terbentuk ruang resorpsi/*subosteoclastic compartment* (Gartner dan Hiatt, 2007).

Parker (sit Leeson dkk., 1985) mengemukakan bahwa *relapse* tetap terjadi sampai resorpsi tulang alveolar selesai sempurna, karena itu penghambatan resorpsi tulang alveolar akan mencegah *relapse*. Menurut Adachi dkk. (1994) *relapse* bisa dicegah dengan obat penghambat resorpsi tulang hingga stabilitas oklusi terjadi. Bisfosfonat merupakan kelompok obat yang menghambat aktivitas osteoklas dan resorpsi tulang. Efek khusus bisfosfonat pada tulang berhubungan dengan afinitas ikatan antara bisfosfonat dan permukaan tulang pada sisi yang mengalami remodeling aktif (McClung, 2001). Obat ini merupakan analog sintesis *pyrophosphat inorganik*, suatu regulator endogen proses mineralisasi tulang. Adanya gugus *phosphonat-carbon-phosphonat* membuat bisfosfonat memiliki kemampuan berikatan dengan ion logam secara divalensi, seperti ikatan dengan ion kalsium. Hal ini yang menyebabkan bisfosfonat dapat secara cepat

hilang dari sirkulasi dan langsung berikatan dengan permukaan tulang (*in vivo*) di daerah terjadi remodeling tulang secara aktif, utamanya pada area yang terjadi resorpsi osteoklastik (Ghoneima, 2010). Bisfosfonat paling sering digunakan sebagai obat antiresorptif dan merupakan pilihan untuk perawatan osteoporosis, efek terhadap jaringan tulang adalah menghambat resorpsi tulang, meningkatkan kepadatan mineral tulang dan menurunkan *bone turnover* (Fleisch, 2003).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi manfaat bisfosfonat dalam bidang kedokteran gigi yaitu ortodontik, periodontik dan implantology menggunakan model eksperimental yang berbeda. Pemberian secara sistemik clodronat, risedronat dan alendronat pada penelitian eksperimental dengan hewan coba telah terbukti efektif mencegah kehilangan tulang karena peradangan periodontal dengan cara penghambatan aktivitas osteoklas. Pemberian secara sistemik berefek terhadap seluruh kerangka tubuh, sehingga pemberian secara topikal merupakan pilihan untuk merawat kehilangan tulang periodontal (Juan dkk., 2006).

Penggunaan injeksi lokal bisfosfonat jenis risedronat dan pamidronat telah diteliti oleh Adachi dkk. (1994) dan hasilnya secara efektif dapat menghambat gerakan gigi molar tikus yang diberi tekanan dengan alat ortodontik. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa setelah tiga minggu aplikasi tekanan ortodontik terlihat pergerakan gigi tikus pada sisi yang diberi injeksi lokal bisfosfonat jenis risedronat lebih kecil dan bermakna dibanding sisi kontrol yang tidak diinjeksi bisfosfonat. Igarashi dkk. (1994) melaporkan bahwa setelah 24 jam pelepasan alat ortodontik, *relapse* terjadi dengan cepat pada kelompok kontrol yang tidak diinjeksi bisfosfonat secara sistemik. Kesimpulan penelitian tersebut adalah

pemberian injeksi sistemik bisfosfonat jenis alendronat dosis 0,5mg P/kg dapat menurunkan *relapse*. Pemberian 50 μ L dari 500 μ mol/L risedronat tidak mempengaruhi pertumbuhan keseluruhan atau pertumbuhan longitudinal tulang tibia namun kepadatan mineralnya meningkat, menunjukkan efek sistemik yang signifikan dari injeksi topikal risedronat.

Penggunaan bisfosfonat pada tempat yang spesifik (lokal) tanpa efek sistemik sangat diharapkan ketika obat ini diaplikasi secara klinis. Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang metode aplikasi, aturan pemberian dan sistem pelepasan untuk mendapatkan konsentrasi lokal yang efektif tanpa efek sistemik (Adachi, 1995). Bisfosfonat dengan sistem kontrol pelepasan (*drug delivery system/DDS*) diharapkan bisa menjadi pemecahan masalah.

DDS adalah media pembawa substansi obat dan kemudian dipaparkan ke jaringan yang dituju. Keuntungan sistem ini adalah obat terhindar dari metabolisme sistem pencernaan, efektivitas pelepasan obat meningkat, pelepasan partikel zat aktif lebih lama, aksi yang terlokalisir, jumlah dan tingkat pelepasan obat dapat disesuaikan dengan kebutuhan fisiologis serta meningkatkan kenyamanan (Ranade dan Hollinger, 2004; Troy, 2006).

Pemberian tekanan ortodontik dengan gaya kontinyu akan menghasilkan resorpsi tulang dan pembentukan tulang secara bersamaan, dimana pada area tekanan terjadi peningkatan aktivitas *tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)* dengan osteoklas dan osteoblas positif (Bonafe dkk., 2003). Peningkatan aktivitas osteoblas selama pembentukan tulang akan disertai peningkatan ekspresi enzim alkalin fosfatase (*Alkaline Phosphatase/ALP*) (Intan dkk., 2008). Sumber ALP dapat diperoleh dari cairan bening yang diekskresi dari celah gingiva gigi yang

dikenal sebagai cairan krevikular gingiva (*gingival crevicular fluid/GCF*). Menggambarkan respon biologi tubuh terhadap proses penyembuhan periodontal pada pasien dengan periodontitis kronis (Perinetti dkk., 2008) atau stimulus mekanis seperti gaya ortodontik (Batra dkk., 2006; Perinetti dkk., 2002; Perinetti dkk., 2004). Asma dkk (2008) berdasarkan hasil penelitiannya menyimpulkan bahwa *bone turnover* terutama proses pembentukan tulang dapat dimonitor melalui ekspresi ALP pada cairan crevikuler gingival selama perawatan ortodontik dan menyarankan dimasa depan potensi ALP sebagai biomarker pembentukan tulang dapat lebih jauh diteliti pada periode retensi.

MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang maka timbul permasalahan :

- a. Bagaimana pengaruh bisfosfonat risedronat topikal terhadap jarak relaps gigi.
- b. Bagaimana pengaruh bisfosfonat risedronat topikal terhadap penurunan jumlah dan aktivitas osteoklas.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

1. Pergerakan Ortodontik dan *Relapse* Gigi

Pergerakan gigi ortodontik berdasarkan pada prinsip biologi bahwa pemberian tekanan yang berkelanjutan pada gigi akan mengakibatkan remodeling tulang alveolar. Terjadi keseimbangan antara pembentukan tulang dan resorpsi tulang dimana pembentukan terjadi pada daerah tegangan dan resorpsi pada daerah tekanan (King dan Keeling, 1994). Dengan pemberian tekanan yang tepat, gigi-gigi dapat digerakan tanpa mengakibatkan kerusakan baik pada gigi-gigi tersebut maupun perlekatannya pada tulang. Tekanan yang diaplikasikan di mahkota akan diteruskan ke akar, ligamen periodontal dan tulang alveolar, akibatnya terbentuk daerah tekanan dan daerah tegangan pada struktur pendukung gigi. Agar gigi bisa digerakkan harus terjadi resorpsi tulang di daerah tekanan dan supaya perlekatan gigi tetap erat harus terjadi deposisi tulang di daerah tegangan, ini disebut remodeling tulang. Soket gigi seperti bergerak sejalan dengan pergerakan gigi pada tulang alveolar (Foster, 1999). Telah banyak penelitian mengenai respon jaringan pendukung gigi terhadap gaya ortodontik dan telah dilaporkan bahwa pergerakan gigi ortodontik dapat terjadi mengikuti remodeling tulang alveolar dan reaksi ligamen periodontal terhadap stimuli mekanik. Pergerakan gigi terjadi sesuai arah gaya dimana terjadi respon remodeling tulang yaitu resorpsi tulang pada daerah tekanan aposisi tulang daerah regangan dari ligament periodontal (Krisnan and Davidovitch, 2009). Remodeling tulang merupakan kejadian kompleks,

mencakup resorpsi dan formasi tulang, membutuhkan koordinasi aksi dari osteoklas, osteosit dan osteoblas (Su dkk., 1997).

Relapse adalah kembalinya susunan gigi geligi pada kondisi sebelum perawatan. *Relapse* dapat disebabkan karena ketidak patuhan pasien dalam pemakaian retainer dan oklusi hasil perawatan yang belum tercapai sempurna. Menurut Profit (2000) hasil perawatan ortodontik sangat tidak stabil dan hal tersebut menyebabkan retensi ortodontik sangat diperlukan. Tujuan retensi adalah mempertahankan gigi-geligi pada posisi baru setelah perawatan aktif selesai dan alat ortodontik dilepas. Periode retensi disebut sebagai perawatan ortodontik pasif. Beberapa klinisi sering tidak memperhatikan pentingnya periode retensi setelah mendapatkan kemajuan pada periode aktif. Perawatan pada periode retensi sama pentingnya seperti perawatan aktif karena gigi memiliki kecenderungan untuk bergerak ke posisi awal sebelum perawatan (Dyken, 2001).

Tanya dkk., (2011) berdasarkan hasil penelitiannya menyimpulkan bahwa *relapse* ortodontik terjadi secara cepat ketika gigi terbebas dari gaya ortodontik sehingga sangat penting untuk segera memberikan retensi setelah gerakan ortodontik aktif. Perubahan positif sel TRAP dalam jumlah dan distribusinya sepanjang tulang alveolar gigi molar yang digerakkan dan gigi disebelahnya, menghasilkan resorpsi tulang pada arah gerakan relapse. Secara simultan terjadi formasi tulang baru pada area yg berlawanan dari TRAP *positif cell activity*. Hasil ini mendukung hipotesa bahwa *relapse* ortodontik dan pergerakan gigi ortodontik mengalami proses yang sama yaitu peningkatan diferensiasi osteoklas pada area tekanan dan penurunan pada area tegangan.

Hal ini mengindikasikan bahwa tulang alveolar merupakan elemen penting pada proses *relapse*.

Beberapa penelitian pada gigi molar tikus yang digerakkan menunjukkan pola aktivitas relapse yang sama yaitu setelah digerakkan secara ortodontik selama 7 hari maka pada hari 1 terjadi *relapse* sebesar 72,2%, pada hari ke 4 sebesar 89,9%. Pada penelitian yang digerakkan selama 10 hari, terjadi *relapse* sebesar 62,5% pada hari pertama dan 68,9% pada hari ke 5 (Tanya dkk., 2011).

Pergerakan gigi yang tidak diinginkan pada gigi penjangkar dan *relapse* merupakan penyebab kegagalan perawatan ortodontik, sehingga diperlukan preparasi gigi penjangkar dan perawatan periode retensi. Masalah tersebut sering tidak dapat dihindari karena kondisi gigi dan kurangnya kerjasama pasien. Pergerakan gigi selalu disertai proses resorpsi tulang alveolar sehingga gerakan yang tidak diinginkan ini dapat dicegah menggunakan terapi farmakologis diantaranya dengan pemberian obat penghambat resorpsi tulang (Igarashi dkk., 1994).

2. Osteoklas dan Resorpsi Tulang

Resorpsi tulang merupakan suatu proses kompleks, secara morfologis berhubungan dengan hilangnya permukaan tulang (*lacuna howship*) dan melibatkan sel multinuklear osteoklas. Osteoklas berasal dari jaringan sistem hemopoitik yaitu monosit dan makrofag. Dengan adanya faktor lokal dan sistemik, monosit dan makrofag akan berdiferensiasi, terjadi penggabungan sehingga menjadi multinuklear. Pada saat aktif, osteoklas akan menghasilkan enzim hidrolitik. Enzim ini akan mendigesti unsur organik tulang. Osteoklas

akan menyebabkan resorpsi tulang dalam waktu kurang dari 2 minggu (Sakuma dkk, 2000).

Mekanisme resorpsi tulang tersebut adalah : (a) Perlekatan osteoklas ke permukaan tulang. (b) Pembentukan lingkungan asam melalui aktivitas pompa proton, membuat tulang mengalami demineralisasi dan keluarnya matrik organik. (c) Degradasi matrik organik yang mengandung asam amino oleh aktivitas enzim, seperti asam fosfatase. (d) Pelarutan ion mineral dan asam amino oleh osteoklas (Newman dkk., 2002).

Dalam osteoklas, enzim *carbonic anhydrase* mengkatalisis pembentukan asam karbonat (H_2CO_3) intraseluler dari CO_2 dan H_2O . Asam karbonat akan terurai di dalam sel menjadi ion H^+ dan ion bikarbonat (HCO_3^-). Ion bikarbonat bersama-sama dengan ion Na^+ , melintasi plasmalemma dan masuk ke dalam kapiler-kapiler terdekat. Pompa proton plasmalemma pada *ruffled border* osteoklas secara aktif melakukan transport ion H^+ menuju *subosteoclastic compartment* yang berakibat turunnya pH (ion Cl^- mengikuti secara pasif). Komponen inorganik matrik menjadi larut dan terurai oleh karena lingkungan mikro yang menjadi lebih asam. Mineral-mineral yang terbebaskan akibat pengaruh asam tadi akan dibawa masuk dalam sitoplasma osteoklas dan distribusikan ke pembuluh kapiler terdekat.

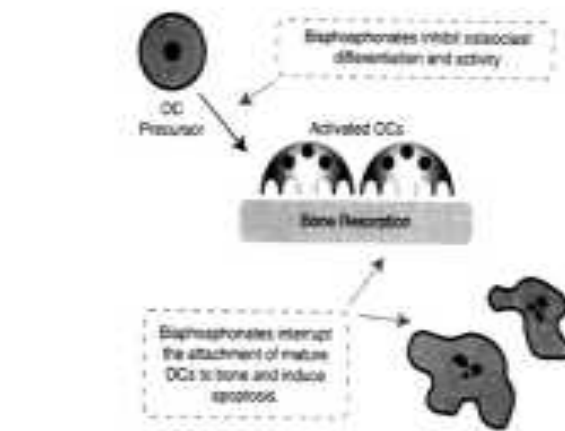
Enzim lisosomal hidrolase dan metalloproteinase, seperti kolagenase dan gelatinase disekresikan osteoklas di *subosteoclastic compartment* akan mendegradasi komponen organik pada matriks tulang yang telah mengalami dekalsifikasi. Produk-produk hasil degradasi enzim lisosomal hidrolase kemudian diendositosis oleh osteoklas yang selanjutnya diubah menjadi asam

amino, disakarida dan monosakarida yang akhirnya dilepaskan ke pembuluh kapiler (Gartner and Hiatt, 2007).

Dua asam fosfatase dalam osteoklas yang diidentifikasi oleh Vaes (1987) adalah asam fosfatase yang aktif pada fenil atau p-nitrofenilfosfatase, merupakan enzim yang tahan terhadap tartrat disebut tartrate-resistant acid phenylphosphatase (TRAP) dan -gliserofosfatase yang sensitive terhadap tartrat. Keaktifan TRAP akan meningkat pada osteoklas setelah diinduksi bahan pengaktif, misalnya hormone paratiroid. TRAP merupakan enzim yang spesifik dalam lisosom osteoklas dan tidak ditemukan di monosit-makrofag maupun makrofag yang berasal dari multinucleated giant cell, sehingga TRAP dianggap sebagai penanda spesifik osteoklas yang aktif.

3. Mekanisme Aksi Bisfosfonat

Menurut Fleish (1998) penghambatan resorpsi tulang oleh bisfosfonat dapat dijelaskan melalui 4 mekanisme aksi yaitu: (a) menghambat pembentukan osteoklas, (b) menghambat perlekatan osteoklas, (c) memperpendek umur osteoklas dan (d) menghambat aktivitas osteoklas. Menurut Ghoneima dkk. (2010) Bisfosfonat menghambat differensiasi dan aktivitas osteoklas serta memutus perlekatan osteoklas yang sudah matang pada tulang dan memicu terjadinya apoptosis.



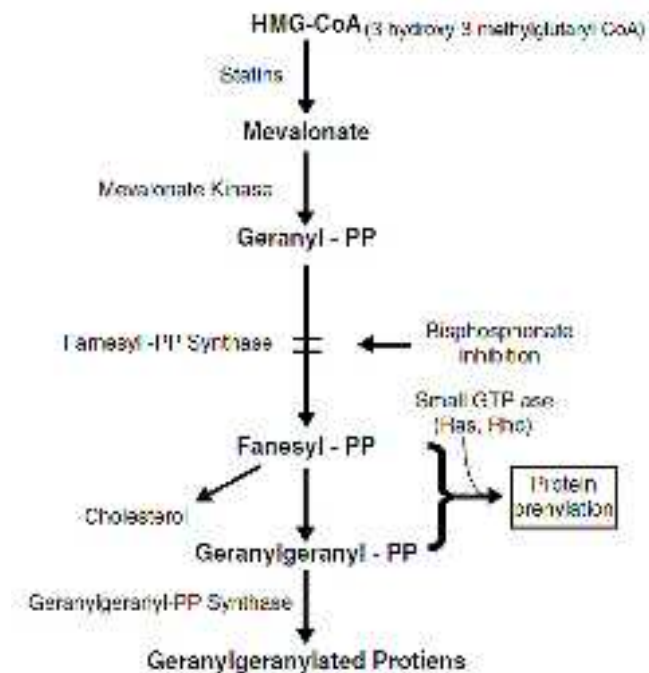
Gambar 1. Mekanisme aksi bisfosfonat (Ghoneima dkk., 2010)

Penelitian Sato dkk. (1991) menyimpulkan bahwa target akhir bisfosfonat adalah osteoklas. Efek bisfosfonat secara langsung dapat mengakibatkan perubahan morfologi osteoklas baik secara invitro maupun in vivo. Penelitian lain melaporkan bahwa perubahan morfologi osteoklas hanya terjadi ketika sel tersebut meresorpsi matrik kalsium secara aktif atau ketika bisfosfonat diinjeksi langsung ke dalam sel. Perubahan morfologi osteoklas tidak akan terlihat apabila bisfosfonat diberikan ketika osteoklas tidak aktif (Fleisch, 1998).

Fleisch (1998) juga melaporkan bahwa berkurangnya resorpsi tulang dikarenakan adanya peningkatan keseimbangan kalsium dan mineral yang mengisi tulang. Hal tersebut mungkin dikarenakan adanya peningkatan pada absorpsi kalsium intestinal. Keseimbangan yang meningkat tersebut adalah alasan pemberian bisfosfonat pada manusia yang menderita osteoporosis. Bisfosfonat dapat mengurangi resorpsi tulang dan meningkatkan kepadatan mineral tulang sehingga dapat diberikan pada pasien osteoporosis pasca

menopause dan pengobatan kortikosteroid yang dapat memacu resorpsi tulang yaitu pengobatan penyakit tumor tulang dan osteoporosis.

Dilihat dari strukturnya, bisfosfonat dapat dibedakan menjadi 2 macam yaitu bisfosfonat sederhana (simple-BPs) dan bisfosfonat yang mengandung atom nitrogen (N-BPs). Non-Nitrogen BPs (simple BPs) diubah menjadi analog ATP yang bersifat tidak dapat dihidrolisa di dalam sel, yang bersifat toksik bagi sel. Di sisi lain N-BPs (seperti: pamidronate, alendronate, dan risendronate) akan menghambat *farnesyl pyrophosphate synthase* (enzym dalam jalur mevalonate). Penghambatan ini akan menyebabkan tidak terbentuknya *isoprenoid geranylgeranyl pyrophosphate* (GGPP), dengan tidak terbentuknya GGPP maka tidak terjadi prenilasi beberapa protein-protein kecil GTPase (Ras, Rho, dll) yang bertanggung jawab dalam integritas sitoskeletal dan signaling intrasel pada sel osteoklas. Tidak adanya integritas sitoskeletal sel osteoklas maka tidak akan terbentuk *ruffled border*, akhirnya osteoklas tidak dapat melakukan aktivitas resorpsi dan mengalami apoptosis.



Gambar 2. Efek N-BPs menghambat *farnesyl pyrophosphate synthase* dalam jalur mevalonate (Ghoneima dkk., 2010)

4. Metode Pemberian Obat

Terdapat beberapa metode pemberian obat, di antaranya secara oral, rektal, sublingual, injeksi parenteral dan topikal (Bunyamin, 1981). Obat sering diberikan melalui injeksi parenteral jika kondisi pasien tidak memungkinkan untuk menerima obat oral. Injeksi subkutan digunakan untuk obat jumlah kecil yaitu 2ml agar tidak menyebabkan kerusakan jaringan. Obat yang diberikan secara subkutan untuk mendapatkan efek sistemik dengan absorpsi yang cepat. Seluruh metode injeksi parenteral mempunyai kekurangan yaitu terasa sakit dan dapat sangat berbahaya bagi pasien. Metode injeksi hanya dapat dilakukan sesuai dengan indikasinya dan oleh orang yang telah teruji kemampuannya (Yagiela dkk., 1998).

Pemberian obat secara oral merupakan metode pemberian obat yang pertama kali dipakai dalam sejarah pengobatan. Absorpsi obat metode ini lambat dengan rerata klinis 30 sampai 60 menit, tapi relatif aman dibandingkan metode lain. Keuntungan utamanya adalah nyaman dan ekonomis. Penerimaan pasien terhadap obat-obatan oral sangat baik karena metode ini tidak menimbulkan rasa sakit (Yagiela dkk., 1998). Kerugian cara ini adalah obat dapat merangsang mukosa lambung, dapat membentuk kompleks dengan makanan sehingga sukar diabsorpsi, obat akan lewat sistem portal dan mengalami biotransformasi sebelum memasuki sirkulasi ke berbagai organ, membutuhkan kooperasi pasien dan efeknya baru timbul setelah beberapa waktu tergantung dari jenis obatnya.

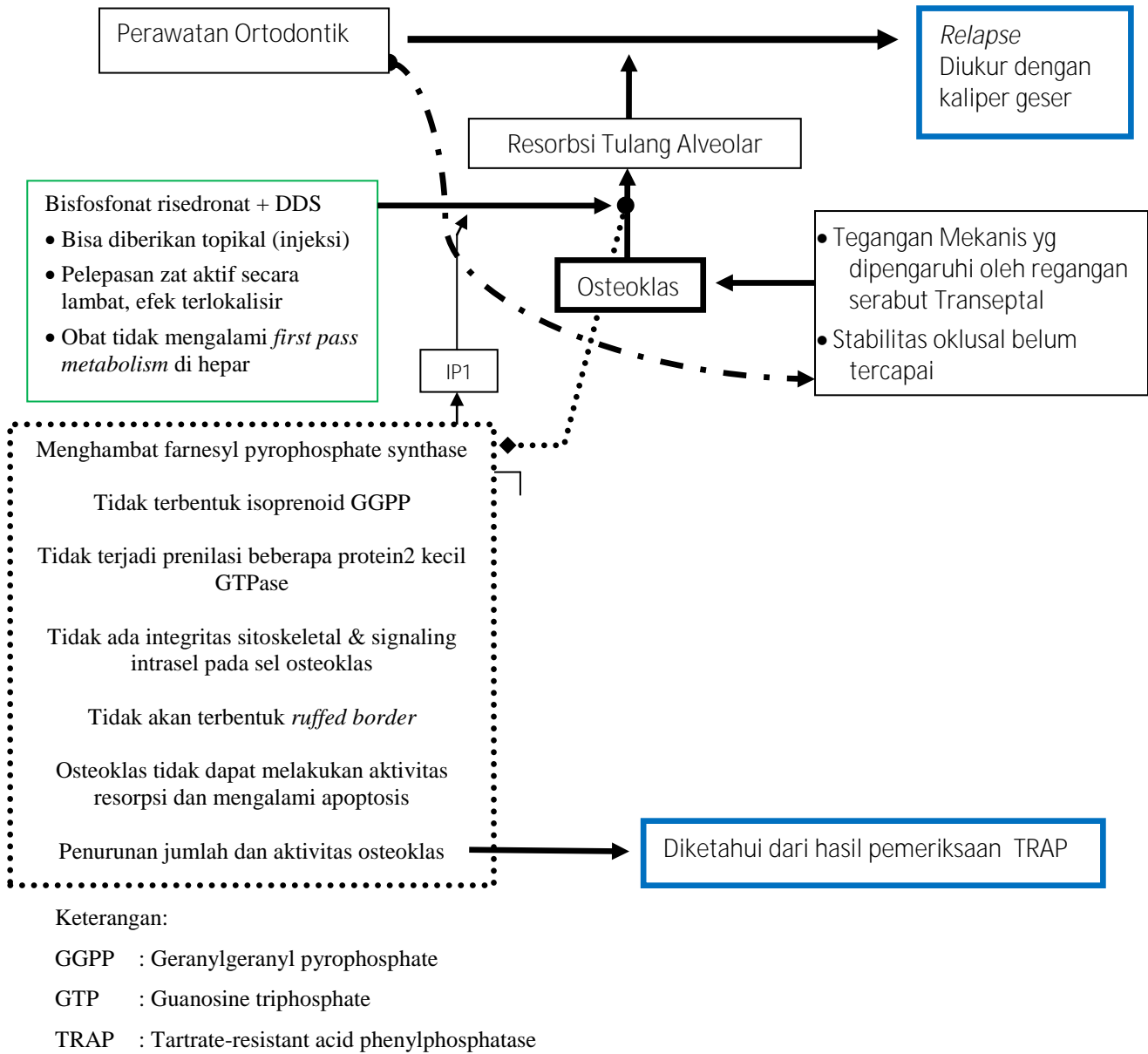
Drug delivery system (DDS) adalah sistem administrasi obat menggunakan suatu pembawa (Omedian dan Park, 2010). *DDS* memiliki keuntungan yaitu memperpanjang waktu pelepasan obat. Sistem ini juga meminimalkan efek samping obat yang dibawa. Keuntungan yang lainnya adalah dapat melokalisasikan efek obat, mengurangi dosis dan meningkatkan kenyamanan pasien (Papazoglou, 2007). Menurut penelitian yang dilakukan Young dkk., (2005) sistem ini memiliki banyak keuntungan, yaitu berbagai macam molekul zat aktif dapat dimasukkan ke dalam bahan pembawa, waktu yang akan digunakan dalam pelepasan zat aktif dapat dikontrol serta material zat aktif dapat disimpan dalamnya.

Hidrogel adalah contoh senyawa pembawa pada sistem DDS, merupakan gel hidrofil yang memiliki jejaring tiga dimensi yang dapat menyerap air lebih banyak daripada beratnya. Hidrogel terdiri dari polimer, pengikat molekular

atau *spacer* dan larutan cair. Komposisi polimer dasar yang digunakan pada hidrogel biasanya adalah polisakarida, protein, kitin, kitosan, polimer hidrofilik, dan gelatin (Lakkis, 2007). Gelatin adalah biopolimer alam yang bersifat biokompatibel dan biodegradabel. Gelatin didapatkan melalui pelarutan dan hidrolisis parsial kolagen yang didapatkan dari jaringan ikat hewan (Tania dkk., 2009). Gelatin telah digunakan secara luas dalam industri, farmasi, dan aplikasi medis. Gelatin menjadi materi yang sering digunakan dalam prosedur pembedahan dan sebagai komponen obat karena tingkat keamanannya (Yamamoto dan Tabata, 2006). Mekanisme pelepasan zat aktif dari hidrogel terjadi melalui proses difusi. Pelepasan zat aktif dalam matriks dibantu dengan lepasnya ikatan kimia, misalnya ikatan H dan ikatan ion, antara matriks dan zat aktif (Lakkis, 2007).

HIPOTESIS

1. Pemberian bisfosfonat risedronat dengan sistem DDS sediaan semisolid yang diinjeksikan pada ginggiva akan memperkecil jarak relapse setelah pergerakan gigi ortodontik.
2. Pemberian bisfosfonat risedronat dengan sistem DDS sediaan semisolid yang diinjeksikan pada ginggiva akan menurunkan aktivitas osteoklas setelah pergerakan gigi ortodontik



Gambar 3. Kerangka Konsep

BAB III

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek bisfosfonat risedronat dengan sistem DDS sediaan *semisolid* yang diinjeksikan pada ginggiva terhadap aktivitas osteoklas dan jarak *relapse* setelah pergerakan gigi ortodontik.

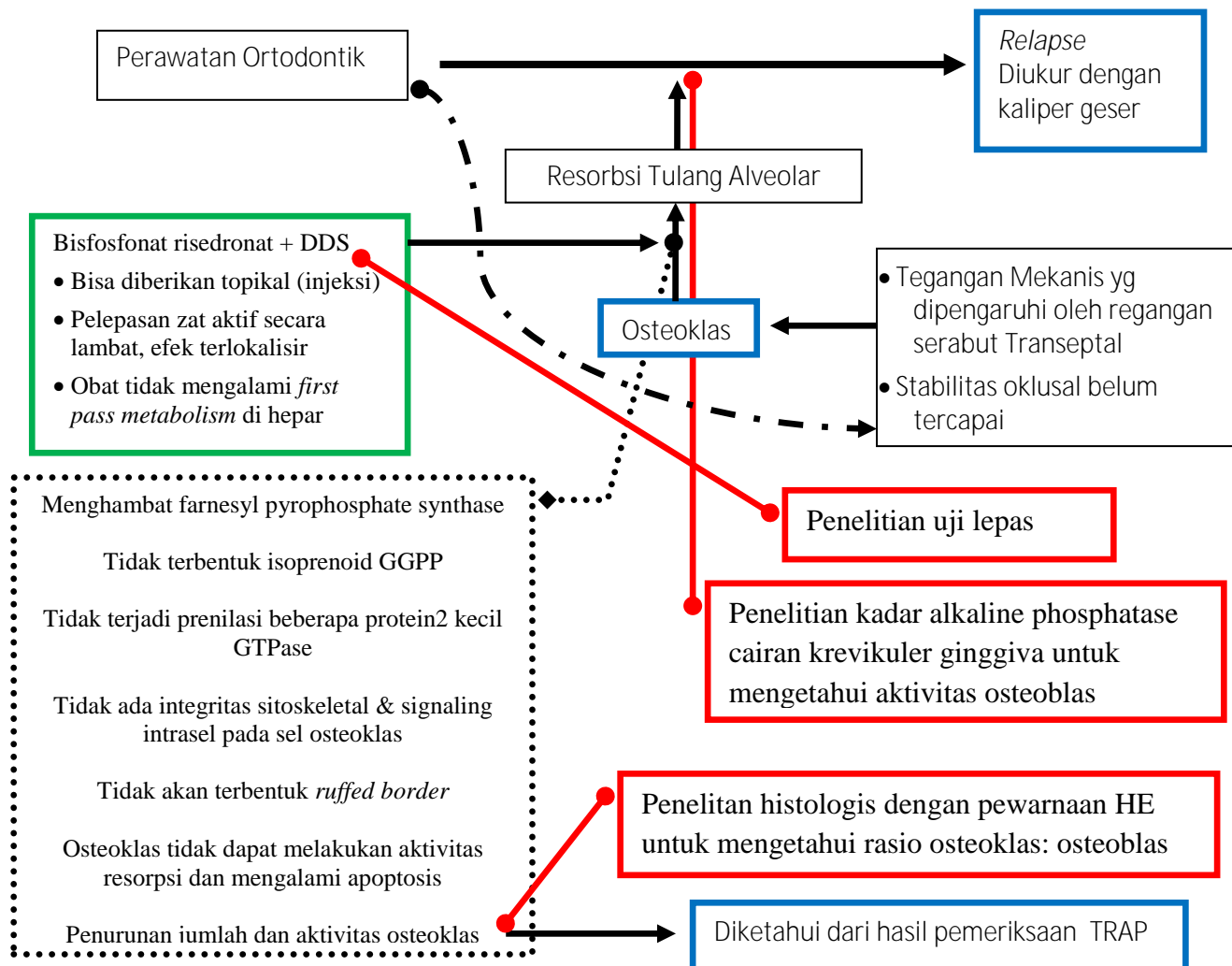
Manfaat Penelitian

Bisfosfonat memiliki potensi pemanfaatan yang sangat luas dalam bidang kedokteran gigi sehingga penelitian ini sangat penting untuk dilakukan karena hasilnya akan menjadi tambahan informasi ilmiah tentang pemanfaatan bisfosfonat dalam penatalaksanaan *relapse*, khususnya bisfosfonat risedronat dengan DDS. Penelitian ini merupakan sebuah penelitian awal dari sebuah usaha untuk menemukan metode mencegah atau meminimalkan *relapse* dengan menggunakan terapi farmakologis bisfosfonat risedronat melalui penelitian yang bertahap.

BAB IV METODE PENELITIAN

A. Rancang dan Subjek Penelitian

Metode penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratoris dengan subjek penelitian marmot. Rancangan pemilihan subyek penelitian menggunakan *simple randomized design* yaitu pengambilan sampel secara acak untuk dimasukkan sebagai kelompok eksperimen. Kriteria subjek penelitian adalah: Jenis kelamin jantan, umur 6-8 minggu, berat 1,8-2,2kg. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian disertasi.



Gambar 4. Bagan penelitian
(Hijau: Penelitian pendahuluan; Biru: Penelitian hibah; Merah: Penelitian disertasi)

B. Jalannya Penelitian

1. Pembuatan Sediaan Hidrogel Bisfosfonat Risedronat

Pembuatan sediaan dilakukan di Laboratorium Riset Terpadu FKG UGM. Menggunakan zat aktif bisfosfonat risedronat yaitu risedronate sodium 15,245mg (500) 7,6272 mg (250) dengan media pembawa gelatin sebanyak 3 gr. Gelatin 3% dilarutkan ke dalam 100 ml NaCl kemudian dihomogenisasi dengan *magnetic stirrer* selama 3 jam pada suhu 37°. Masukkan risedronate sodium dan diaduk selama 2 jam. Diukur PH, tambahkan NaOH sampai PH 7 (netral).

Campuran tersebut ditambahkan dengan larutan glutaraldehid dengan konsentrasi 25% sebagai *crosslinker* kemudian diaduk sampai homogen menggunakan *magnetic stirrer*. Setelah itu hidrogel dicuci menggunakan glysin dan mili-Q sebanyak tiga kali masing-masing selama 15 menit untuk menghentikan reaksi crosslinking dan mengikat glutaraldehid yang tersisa.

Hidrogel yang telah dicuci menggunakan glysin dimasukkan ke dalam *freezer* dengan suhu -30⁰C. Setelah proses pendinginan dilanjutkan dengan proses lyofilisasi menggunakan *freeze dryer* selama 48jam. Hidrogel akan berubah bentuk dari semisolid menjadi solid. Matriks blok hidrogel gelatin kemudian diproses menjadi sediaan *microsphere*. Ketika akan digunakan, sediaan ini dicampur kembali menggunakan aquades dengan perbandingan 1:20 w/w. Setiap ml sediaan mengandung 4,9µg bisfosfonat risedronat. Sediaan akhir dimasukkan ke dalam spuit injeksi dan siap diaplikasikan (Tabata dan Ikada, 1998).

2. Perlakuan Pada Hewan Coba

Pengajuan kelayakan etik ke Komisi Etik Penelitian LPPT UGM. Aklimatisasi marmot selama 1 minggu sebelum diberi perlakuan untuk adaptasi marmot dengan tempat dan makanan laboratorium. Perlakuan pada hewan uji dilakukan di LPPT Fakultas Kedokteran Hewan UGM. Dilakukan penimbangan berat badan marmot yang sesuai dengan kriteria (0,5-0,6 kg).

Seluruh subyek penelitian (75 ekor) dilakukan anestesia dengan injeksi ketamin dan xylasin intramuscular di paha, kemudian dilakukan pemasangan *bonding cleat* pada gigi incisivus bawah. Kawat *Stainless Steel* bulat dengan

diameter 0,016 dan *opencoil spring* dengan panjang 1,5 kali jarak *inter cleat* dipasangkan diantara cleat.

Setelah gigi bergerak dan *opencoil spring* sudah tidak aktif, *opencoil spring* diganti sesuai jarak *intercleat* yang baru sampai diperoleh jarak interinsisivus sebesar ± 4 mm (membutuhkan waktu sekitar 10 hari), dipertahankan selama 10 hari sebagai periode stabilisasi.

Opencoil spring kemudian dilepas, ini disebut hari ke-0. Secara acak subyek dikelompokkan dalam: kelompok kontrol, kelompok perlakuan dosis risedronat 250mg/KgBB dan kelompok perlakuan dosis risedronat 500mg/KgBB. Pada kelompok perlakuan mulai dilakukan pemberian obat bisfosfonat risedronat topikal dengan injeksi intraligamen dan diulang setiap 3 hari. Pada hari ke-0, 3, 7, 14 dan 21 diambil 5 ekor dari setiap kelompok untuk dilakukan pengukuran jarak relapse serta pengukuran jumlah dan aktivitas osteoklasnya.

3. Pengukuran Variabel

- Pengukuran jarak *relapse* menggunakan kaliper geser



Gambar 5. Pengukuran jarak relapse dengan kaliper geser

- Pengukuran jumlah dan aktivitas osteoklas

Dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran UGM.

Preparasi spesimen

Marmot diperfusi intrakardial dengan menggunakan 4% paraformaldehida dalam solusi 0,05M *Sorensen's phosphate buffer* (pH 7,3). Dilakukan diseksi tulang daerah interdental gigi molar pertama kiri atas, kemudian potongan jaringan difiksasi menggunakan 4% paraformaldehida suhu 4°C selama 12

jam. Sampel kemudian didemineralisasi menggunakan 10% EDTA dalam solusi 7,5% *polyvinylpyrrolidone* suhu 4°C sampai lunak bisa dipotong (dalam penelitian ini ±32 hari). Spesimen didehidrasi menggunakan alkohol bertingkat pada suhu 4°C, xylol akohol, xylol murni dan xylol parafin suhu kamar. Dilakukan blok parafin, dipotong sagital berseri ketebalan ± 6 µm paralel sumbu panjang gigi. Setelah dilakukan deparafinisasi dilakukan pewarnaan TRAP (Anan dkk., 1993).

Pengecatan

Pengecatan ini dilakukan untuk meneliti keadaan sel-sel tulang, dan dapat berfungsi sebagai penanda khusus untuk sel osteoklas dan preosteoklas. Pengecatan menggunakan larutan *naphthol ASBI phosphate* sebagai substrat. Larutan substrat dan *coupler* kemudian dicampur dan disebut reagen asam fosfatase (*acid phosphatase reagent*). *Inhibisi non osteoclastic acid phosphatase* (penghambat asam fosfatase yang bukan osteoklas) menggunakan 50 mL (+) asam tartrat. Irisan specimen ditetesi dengan menggunakan 2-3 tetes pewarna. Spesimen kemudian diinkubasi 20-30 menit pada suhu 37°C, selanjutnya segera dicuci dengan menggunakan air distilasi selama 2 menit. Spesimen diletakkan dalam alkohol 70% pada suhu kamar selama 30 menit. Spesimen dicuci lagi menggunakan air distilasi selama 2 menit sebanyak 2 kali. Dilakukan counter pewarnaan menggunakan *methyl green* (Wijngaert dkk., 1988).

Pengamatan

Preparat yang telah diwarnai diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya untuk dilihat jumlah sel osteoklas dan jumlah precursor osteoklas.

Jumlah Sel Osteoklas.

Dengan menggunakan pewarnaan TRAP, sel osteoklas aktif terlihat berkontak dengan tulang. Sel Osteoklas akan menunjukkan TRAP + dengan ciri ciri besar, biasanya berinti banyak, dengan bentuk inti tak teratur serta berwarna merah terang pada granula sitoplasmanya (Baroukh dan Saffar, 1991). Data didapat dengan menghitung jumlah rata rata sel setiap mm permukaan tulang.

Jumlah Preosteoklas

Preosteoklas (osteoklas inaktif) terletak jauh dari permukaan tulang, dekat lapisan vascular periosteum, berbentuk pipih, memanjang, berinti tunggal, sitoplasmanya mengandung sedikit granula. Makin dekat ke permukaan tulang, preosteoklas secara progresif membesar dan granula sitoplasma TRAP + meningkat (Baron dkk., 1986). Jumlah preosteoklas dihitung tiap mm dari permukaan tulang terdekat (Baroukh dan Saffar, 1991).

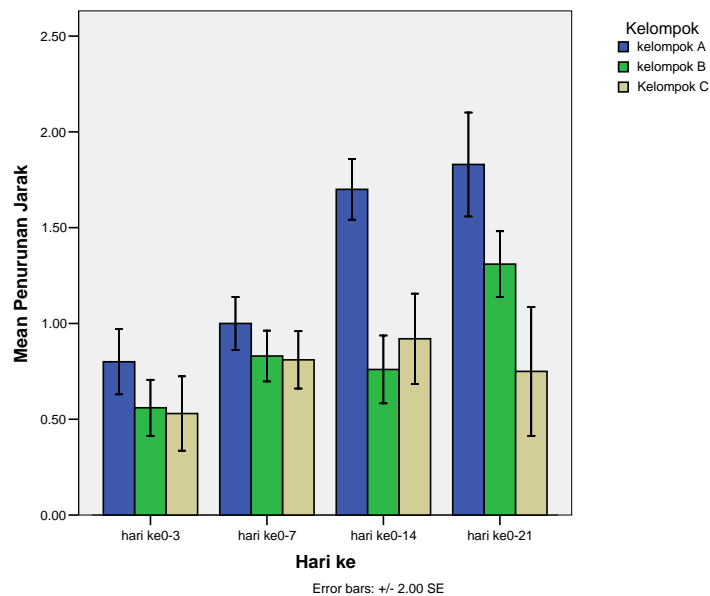
BAB V

HASIL

Penelitian tentang pengaruh bisfosfonat risedronat topikal terhadap aktivitas osteoklas, proses remodeling dan relaps gigi setelah digerakkan secara ortodontik telah dilakukan pada marmot atau *Cavia cobaya* dengan berat badan 350-550 gram.

1. Pengaruh Pemberian Bisfosfonat Risedronat Terhadap Jarak inter Incisivus

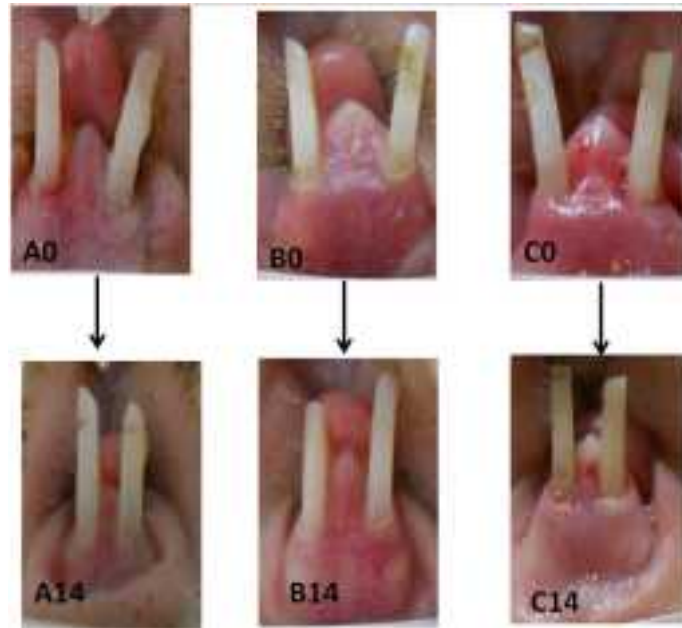
Hasil pengukuran jarak inter insisivus pada kelompok tanpa pemberian bisfosfonat risedronat (A) dan pada kelompok yang diberi bisfosfonat risedronat dengan dosis 250 $\mu\text{mol/L}$ (B) dan 500 $\mu\text{mol/L}$ (C) dapat dilihat pada gambar 10.



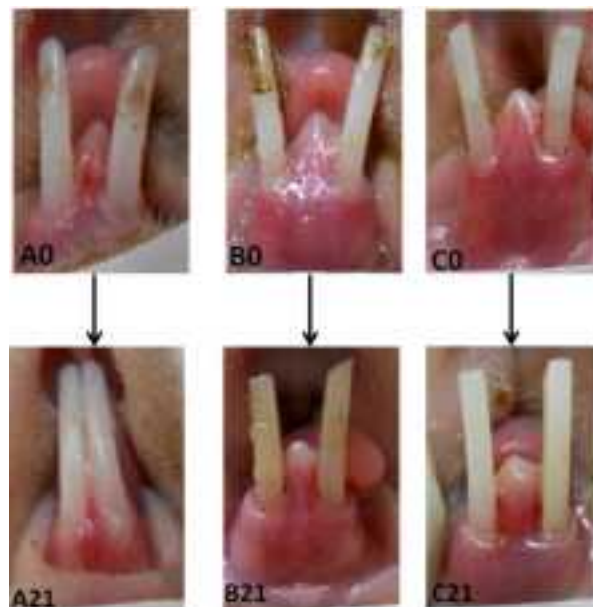
Gambar 6. Pengaruh pemberian bisfosfonat risedronat topikal terhadap penurunan jarak *relapse* gigi insisivus. Data dinyatakan dalam rata-rata \pm standar deviasi. Keterangan: Kelompok A tanpa bisfosfonat risedronat, Kelompok B dengan bisfosfonat risedronat konsentrasi 500 $\mu\text{mol/L}$, Kelompok C dengan bisfosfonat risedronat konsentrasi 250 $\mu\text{mol/L}$

Hasil uji normalitas data menggunakan Kolmogorov-Smirnov menunjukkan nilai signifikansi pada setiap variabel secara berturut-turut adalah 0,962; 0,837; 0,810, dan 0,985 yang lebih besar dari tingkat signifikansi 5% (0,05). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa sebaran variabel penelitian ini adalah normal. Selanjutnya hasil *Test of Homogeneity of Variances* menunjukkan P-value sebesar 0,066, atau lebih dari 0,05. Hal ini berarti data yang diperoleh bersifat homogen sehingga uji Anova valid untuk digunakan.

Hasil uji Anova, pada hari ke-3 dan 7 tidak terjadi perbedaan penurunan jarak inter insisivus antara kelompok yang tidak diberi perlakuan (A), kelompok yang diberi perlakuan dengan dosis 250 $\mu\text{mol/L}$ (B), maupun dosis 500 $\mu\text{mol/L}$ (C). Perbedaan signifikan yang dijumpai pada hari ke-3 hanya ditemukan antara kelompok A dengan kelompok C. Pada hari ke-14, terdapat perbedaan bermakna penurunan jarak inter insisivus antara kelompok A dengan B dan A dengan C ($p < 0.05$) (Gambar 11). Sedangkan pada hari ke-21, perbedaan signifikan terlihat antara A dengan B, A dengan C, maupun B dengan C ($p < 0.05$) (Gambar 12). Tampak bahwa dosis bisfosfonat yang lebih tinggi (500 $\mu\text{mol/L}$) mampu mencegah penurunan jarak dengan lebih baik.



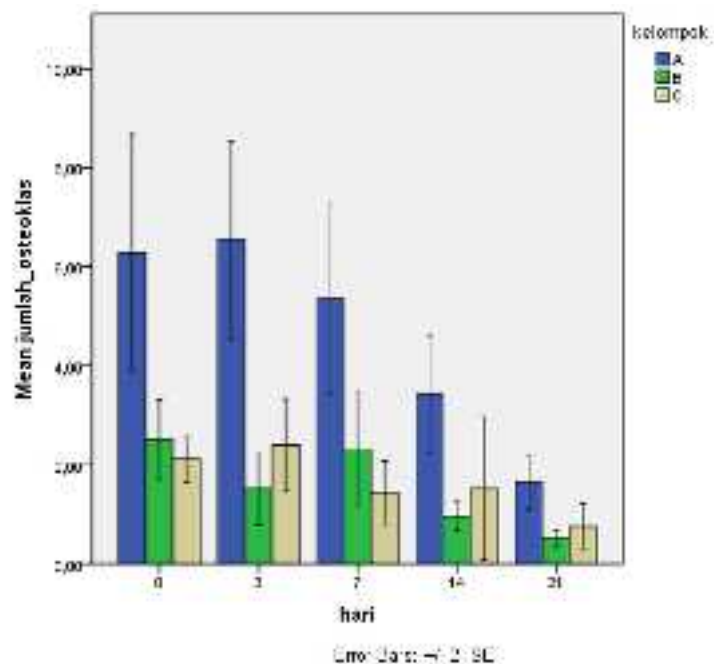
Gambar 7. Perbedaan signifikan penurunan jarak inter insisivus antara kelompok A, B dan C pada hari ke 14. Jarak inter insisivus : A0. Kelompok A pada hari ke-0, A14. kelompok A pada hari ke-14, B0. kelompok B pada hari ke-0, B14. kelompok B pada hari ke-14, C0. kelompok C pada hari ke-0, C14. kelompok C pada hari ke-14



Gambar 8. Perbedaan signifikan penurunan jarak inter insisivus antara kelompok A, B dan C pada hari ke 21. Jarak inter insisivus : A0. Kelompok A pada hari ke-0, A21. kelompok A pada hari ke-21, B0. kelompok B pada hari ke-0, B21. kelompok B pada hari ke-21, C0. kelompok C pada hari ke-0, C21. kelompok C pada hari ke-21

2. Pengaruh Bisfosfonat Risedronat Topikal Terhadap Penurunan Jumlah Osteoklas

Jumlah osteoklas dihitung sebagai rerata jumlah dari 5 lapang pandang. Hasil penghitungan jumlah osteoklas dengan pewarnaan TRAP pada kelompok tanpa pemberian bisfosfonat risedronat (A) dan pada kelompok yang diberi bisfosfonat risedronat dengan dosis 250 $\mu\text{mol/L}$ (B) dan 500 $\mu\text{mol/L}$ (C) dapat dilihat pada gambar 13.

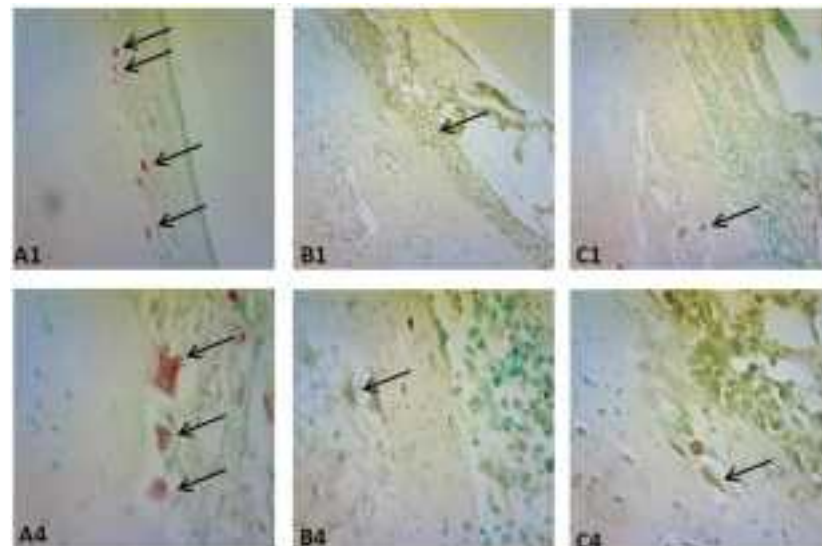


Gambar 9. Pengaruh pemberian bisfosfonat risedronat topikal terhadap jumlah osteoklas (TRAP). Data dinyatakan dalam rata-rata \pm standar deviasi. Keterangan: Kelompok A tanpa bisfosfonat risedronat, Kelompok B dengan bisfosfonat risedronat konsentrasi 500 $\mu\text{mol/L}$, Kelompok C dengan bisfosfonat risedronat konsentrasi 250 $\mu\text{mol/L}$

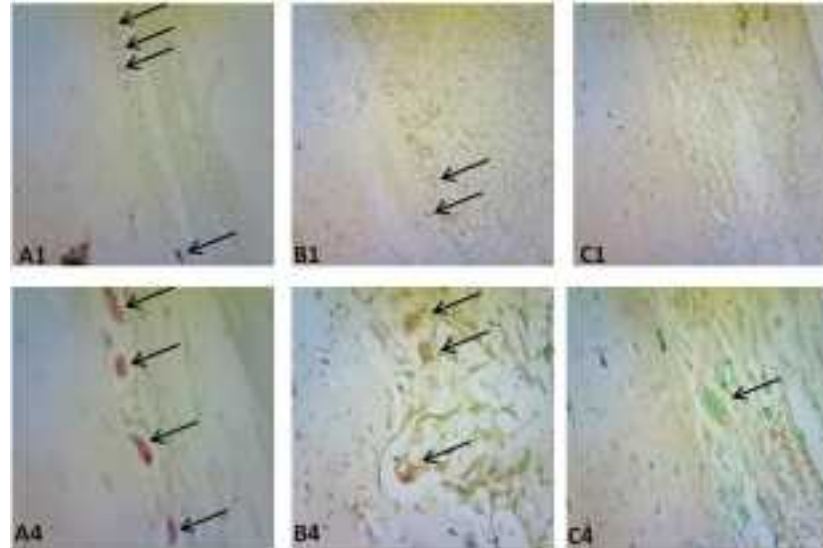
Hasil uji normalitas data menggunakan Kolmogorov-Smirnov menunjukkan nilai signifikansi pada setiap variabel secara berturut-turut adalah 0,217; 0,569; 0,502; 0,344; dan 0,525 yang lebih besar dari taraf signifikansi 5% (0,05). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa sebaran variabel penelitian ini

adalah normal. Selanjutnya hasil *Test of Homogeneity of Variances* menunjukkan P-value lebih dari 0,05. Hal ini berarti data yang diperoleh bersifat homogen sehingga uji Anova valid untuk digunakan.

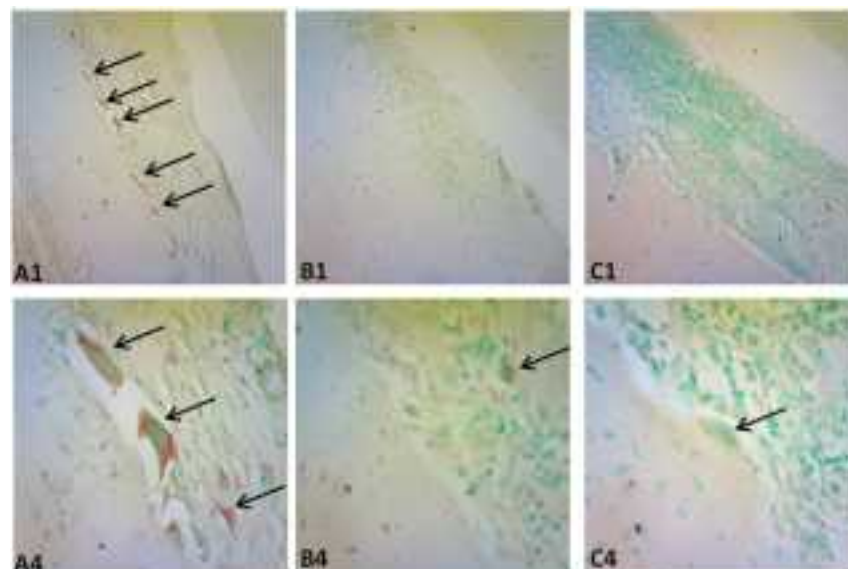
Hasil Uji Anova pada hari ke-0, 3, 7, 14 dan 21 menunjukkan nilai signifikansi pada setiap variabel secara berturut-turut adalah 0,003; 0,000; 0,003; 0,019; dan 0,005 yang lebih kecil dari taraf signifikansi 5% ($p < 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna jumlah osteoklas antara kelompok A dengan B, A dengan C, maupun B dengan C ($p < 0,05$) pada hari ke-0,3,7,14 dan 21. Osteoklas berupa sel multinuklear dengan diameter besar di sepanjang permukaan sel tepi tulang dengan pewarnaan TRAP. Pada kelompok yang diberikan bisfosfonat risedronat (B dan C) jumlah osteoklas jauh lebih sedikit dibandingkan kelompok tanpa bisfosfonat risedronat (A) (Gambar 14, 15 dan 16).



Gambar 10. Gambaran histologis jumlah osteoklas pada hari ke-0. Kelompok yang diberikan bisfosfonat risedronat (B dan C) jumlah osteoklas jauh lebih sedikit dibandingkan kelompok tanpa bisfosfonat risedronat (A). A1. Kelompok A perbesaran 100x, A4. Kelompok A perbesaran 400x, B1. Kelompok B perbesaran 100x, B4. Kelompok B perbesaran 400x, C1. Kelompok C perbesaran 100x, C14. Kelompok C perbesaran 400x



Gambar 11. Gambaran histologis jumlah osteoklas pada hari ke-3. Kelompok yang diberikan bisfosfonat risedronat (B dan C) jumlah osteoklas jauh lebih sedikit dibandingkan kelompok tanpa bisfosfonat risedronat (A). A1. Kelompok A perbesaran 100x, A4. Kelompok A perbesaran 400x, B1. Kelompok B perbesaran 100x, B4. Kelompok B perbesaran 400x, C1. Kelompok C perbesaran 100x, C4. Kelompok C perbesaran 400x



Gambar 12. Gambaran histologis jumlah osteoklas pada hari ke-14. Kelompok yang diberikan bisfosfonat risedronat (B dan C) jumlah osteoklas jauh lebih sedikit dibandingkan kelompok tanpa bisfosfonat risedronat (A). A1. Kelompok A perbesaran 100x, A4. Kelompok A perbesaran 400x, B1. Kelompok B perbesaran 100x, B4. Kelompok B perbesaran 400x, C1. Kelompok C perbesaran 100x, C4. Kelompok C perbesaran 400x

BAB VI

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan sediaan bisfosfonat risedronat dengan media pembawa hidrogel gelatin efektif menurunkan pergerakan relaps gigi mulai hari ke-14, yang ditunjukkan dengan adanya perbedaan jarak relaps yang signifikan antara kelompok yang diberi obat dan tidak. Hasil penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyimpulkan bahwa bisfosfonat efektif menurunkan pergerakan gigi ortodontik. Penelitian Keles dkk. (2007) pada mencit dengan memberikan bisfosfonat didapatkan gigi yang terhambat pergerakannya dan penurunan jumlah osteoklas. Mencit yang mendapatkan pemberian bisfosfonat menunjukkan terjadinya apoptosis osteoklas dan penurunan pergerakan gigi di bawah tekanan ortodontik yang konstan. Penelitian Choi K dkk. (2010) menyimpulkan terjadi penurunan pergerakan gigi secara ortodontik dan peningkatan durasi perawatan berdasarkan analisis *histophotometric* setelah pemberian bisfosfonat klorodonat pada tikus. Efek bisfosfonat zoledronate yang diteliti pada tikus wistar oleh Sirisoontorn dkk. (2012) menunjukkan hasil terjadi hambatan pergerakan gigi dan resorpsi akar yang distimulasi perawatan ortodontik. Penelitian secara klinis pada pasien dewasa yang menggunakan alat ortodontik dan mengkonsumsi bisfosfonat dilaporkan mampu memperlebar jarak periodontal ligamen, zona sklerotik di sekitar gigi, dan hipermineralisasi pada tulang alveolar. Seluruh perubahan ini dapat memperlambat waktu perawatan dan menurunkan kemampuan gigi untuk bergerak, bahkan mempersulit penutupan ruang yang dihasilkan pasca ekstraksi, paralelisme akar yang baru, dan terjadinya

pergerakan gigi. Kejadian ini disebabkan adanya ekspresi aktivitas anti resorpsi tulang rahang pada orang yang mengkonsumsi bisfosfonat dan menggunakan alat ortodontik (Zahrowski, 2007).

Zat aktif bisfosfonat risedronat yaitu risedronat sodium yang dibawa oleh sistem hidrogel gelatin terperangkap dalam jaring-jaring gel sampai gel mengalami degradasi sehingga laju pelepasan zat aktif risedronat sodium menjadi lebih lambat dan dapat berefek topikal. Hari ke-3 dan ke-7 tidak menunjukkan perbedaan penurunan jarak relaps yang signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa bisfosfonat risedronat belum memberikan pengaruh dan kemungkinan jaringan periodontal masih menjadi faktor penyebab relapsnya gigi di awal pelepasan alat ortodontik. Hasil penelitian sebelumnya oleh Tanya dkk. (2011) menyatakan bahwa relaps terjadi dengan cepat pada saat awal alat ortodontik dilepas. Serabut principal PDL oleh beberapa peneliti dianggap bertanggung jawab atas terjadinya relaps setelah perawatan ortodontik. Selama pergerakan gigi serabut ini akan mengalami peregangan (membentang) di sisi yang terjadi ketegangan oleh adanya aplikasi tekanan, kemudian tertanam dalam tulang yang baru. Serabut ini akan lebih atau berkurang memanjang secara permanen, dan penataan ulang dari serabut ini serta tulang alveolar setelah tidak adanya tekanan akan menyebabkan relaps (Jaap dan Anne Marie, 2009). Selama pergerakan gigi ortodontik, serabut PDL di sisi ketegangan berkembang hanya dalam arah gerakan. Bila tulang baru belum terbentuk di antara serabut PDL, maka stimulasi relaps dapat terjadi segera setelah hilangnya gaya ortodontik (Thilander, 2000).

Hasil penelitian menunjukkan bisfosfonat risedronat dengan media pembawa hidrogel sangat efektif menurunkan jumlah osteoklas. Bisfosfonat merupakan analog sintetik pirofosfat inorganik (PPi). Pada struktur pirofosfat oksigen diikat oleh fosfat (P-O-P), namun pada struktur bisfosfonat molekul oksigen digantikan oleh atom karbon (P-C-P). Ikatan P-C-P memberikan resistensi terhadap degradasi enzim dan ikatan yang kuat terhadap kalsium hidroksi apatit dari struktur tulang (Rodan dan Reszka, 2002). Dilihat dari strukturnya, bisfosfonat dapat dibedakan menjadi 2 macam yaitu bisfosfonat sederhana atau simple-BPs dan bisfosfonat yang mengandung atom nitrogen atau N-BPs (Rogers, 2003). Keberadaan atom nitrogen atau group amino akan meningkatkan potensi anti-resorptif BPs bila dibandingkan dengan BPs yang tidak mengandung nitrogen (ataupun group amino). Non-nitrogen BPs merupakan BPs generasi awal (seperti etidronat, klodronat, dan tiludronat) yang memiliki struktur paling mirip dengan PPi. Berbeda dengan BPs generasi awal, BPs generasi ke-2 dan 3 (seperti alendronat, risendronat, ibandronat, pamidronat, dan asam zoledronik) memiliki kandungan nitrogen pada sisi rantai R_2 (Drake dkk., 2008). Adapun N-BPs (seperti pamidronate, alendronate, dan risendronate) akan menghambat *farnesyl pyrophosphate synthase* (enzym dalam jalur mevalonate). Penghambatan ini akan menyebabkan tidak terbentuknya *isoprenoid geranylgeranyl pyrophosphate* (GGPP). Dengan tidak terbentuknya GGPP, maka tidak terjadi prenilasi beberapa protein-protein kecil GTPase (contohnya Ras, Rho, dan sebagainya) yang bertanggung jawab dalam integritas sitoskeletal dan signaling intrasel pada sel osteoklas. Tidak adanya integritas sitoskeletal sel

osteoklas menyebabkan *ruffled border* tidak terbentuk sehingga osteoklas tidak dapat melakukan aktivitas resorpsi dan mengalami apoptosis (Ghoneima dkk., 2010).

Molekul target lainnya dari bisfosfonat adalah pompa proton tipe vakuola dependen-ATP dalam *ruffled border* osteoklas, yang dibutuhkan dalam pengasaman lakuna resorpsi serta untuk melarutkan mineral-mineral tulang. Bisfosfonat telah diketahui dapat menghambat aktivitas beberapa enzim hidrolitik tertentu secara langsung, seperti *metalloprotease*, *phosphatase*, dan asam *phosphohydrolase*. Selain itu bisfosfonat juga memainkan perannya dalam penghambatan protein tyrosin phosphatase (PTPs), suatu enzim esensial baik untuk pembentukan osteoklas dan juga aktivitas resorpsi osteoklas (Rogers, 2003). Beberapa penelitian terakhir menyatakan bahwa risedronat merupakan obat pilihan karena tingginya potensi dan kurangnya efek yang merugikan jika dibandingkan dengan bisfosfonat yang lain (Robert sit Joel dkk., 2001).

BAB VII

RENCANA TAHAPAN BERIKUTNYA

Pada tanggal 6 Oktober 2014 sudah melalui tahap ujian hasil dan dinyatakan lulus. Saat ini naskah disertasi sudah masuk tahap penilaian (uji kelayakan) untuk selanjutnya diajukan ujian tertutup pada awal Desember 2014 dan diharapkan dapat menempuh wisuda pada bulan Januari 2015.

BAB VIII

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Bisfosfonat risedronat dengan media pembawa gelatin hidrogel yang diberikan secara topikal terbukti efektif menurunkan jarak relaps gigi setelah hari ke-7, dengan konsentrasi 500 $\mu\text{mol/L}$ memiliki pengaruh menghambat relaps lebih besar daripada kelompok konsentrasi 250 $\mu\text{mol/L}$.
2. Dengan menggunakan pewarnaan TRAP, terlihat bahwa jumlah osteoklas pada kelompok yang diberikan bisfosfonat risedronat dengan media pembawa gelatin hidrogel menurunkan secara signifikan dibandingkan kelompok tanpa bisfosfonat risedronat.

B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka disarankan:

1. Melakukan penelitian lebih lanjut untuk membuat bisfosfonat risedronat yang dibawa oleh media pembawa gelatin hidrogel dalam bentuk sediaan topikal yang lebih mudah diaplikasikan, tanpa prosedur injeksi.
2. Melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek bisfosfonat risedronat terhadap perubahan ketebalan tulang alveolar dan memastikan tidak adanya efek sistemik.

DAFTAR PUSTAKA

- Adamczyk, M., Donal, D. J., Rajarathnam, E. R., 1999, "Collagen Cross-link: Synthesis of Pyridinoline, Deoxypyridinoline and Their Analogues", *Tetrahedron*; 55:63-88
- Adachi, H., Igarashi, K., Mitani, H., Shinoda, H., 1994, Effects of Topikal Administration of a Bisphosphonate (Risedronate) on Orthodontic Tooth Movements in Rats, *J. Dent. Res.*, 73: 1478-84
- Angermann, R., 1994. *Grzimek's Animal Life Encyclopedia*, Van Norstrand Reinhold Company, Volume 12 Mammals III, page 412-422
- Arican, M., O, Koylu, A. Uyaroglu, M. Erol, K. N. Calim, 2004, "Diagnostic Importance of Deoxypyridinolin and Osteocalcine in Equine Osteoarthritis", *Acta Veterinary BRNO*; 73:491-96.
- Asma, A. A. A., Megat AbdulWahab, R., and Zainal Ariffin, S. H., 2008, "Crevicular alkaline phosphatase activity during orthodontic tooth movement: canine retraction stage," *Journal of Medical Sciences*, vol. 8, no. 3, pp. 228–233.
- Baron, R., Tran-Va, P., Neffusi, J.R., and Vignery, A.A., 2002, Kinetic and Cytochemical Identification of Osteoclast Precursors and Their Differentiation into Multinucleated Osteoclast, *Am. J. Pathol.*, 122:363-78.
- Batra, P., Kharbanda, O.P., Duggal R., Singh N. & Prakash H. 2006. Alkaline phosphatase activity in gingival crevicular fluid during canine retraction. *Orthodontics and Craniofacial Research* 9: 44-51.
- Bonafe-Oliveira, L., Faltin, R.M. & Arana-Chavez, V.E. 2003. Ultrastructural and histochemical examination of alveolar bone at the pressure areas of rat molars submitted to continuous orthodontic force. *European Journal of Oral Sciences* 111: 410-416
- Burtis, C. A., Edward, R. A., 2001, Tietz Fundamental of Clinical Chemistry, 5th Edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company: 814-17.
- Bunyamin, S., 1981, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 2, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, hal 3
- Dhopatkar, A.A., Sloan, A.J., Rock, W.P., Cooper, P.R. & Smith, A.J. 2005. A novel in vitro culture model to investigate the reaction of the dentine-pulp complex to orthodontic force. *Journal of Orthodontic* 32: 122-132.
- Dyken, R.A., Sadowsky, L., Hurts, D., 2001. Orthodontic Outcomes Assesment Using the Peer Assesment Rating Index. *J. Angle Orthod*; 71:164-9.

- Eric, J., Van Leeuwun, Jaap, C. Maltha, Anne M. Kuijpers-Jagtman, Martin A. van't Hof, 2003, The Effect of retention on orthodontic relapse after the use of small continuous or discontinuous forces. An experimental study in beagle dogs, *J.Oral Science* :111-116
- Foster, D.T., 1999. *Buku Ajar Ortodonti*, Terjemahan, Edisi III, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hal 169-173
- Fleisch, H., 1998, Bisphosphonates : Mechanisms of Action, *Endocrine Reviews* 19 (1) : 80-100.
- Fleisch, H., Bisphosphonates in osteoporosis, 2003, *Eur Spine J*;12(Suppl. 2):S142-146.
- Ghoneima, AA, Allam ES, Zunt SL, Windsor LJ., 2009 Bisphosphonates Treatment and Orthodontic Concideration, *Orthod Craniofac Res* ; 13:1-10
- Henriksen, K., Bollerslev, J., Everts, V., and Karsdal, M.A., 2011, Osteoclast Activity and Subtypes as a Function of Physiology and Phatology- Implications for Future Teatments of Osteoporosis, *Endocrine Review*, 32:31-63.
- Idris, A.I., van't Hof, R.J., Greig, I.R., Ridge, S.A., Baker, D., Ross, R.A., and Ralston, S.H., 2005, Regulation of Bone Mass, Bone Loss and Osteoclast Activity by Cannabinoid Receptors, *Nat Med.*, 11 (7):774-9.
- Igarashi, K., Mitani, H., Adachi, H., Shinoda, H., 1994, Anchorage and Retentive effects of a Bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats, *Am J Orthod Dentofac Orthop*;106:279-89.
- Intan, Z.Z.A, Shahrul H., Rohaya M.A.W, Sahidan S. & Zaidah Z.A. 2008. Osteoclast and osteoblast development of *Mus musculus* haemopoietic mononucleated cells. *Journal of Biological Sciences* 8(3): 506-516.
- Juan, A. G., Hugo A. P., and Patricia M. M., 2006, Effect of Topical Administration of Monosodium Olpadronate on Experimental Periodontitis in Rats, *J Periodontol* ;77:1-6.
- Kalfas, I.H., 2001, Principles of Bone Healing, *Neurosurg Focus*, 10(4), Article 1-2.
- Krishnan, V., and Davidovitch, Z., "Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force," 2006, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, vol. 129, no. 4, pp. 469–e1.

- Krishnan V, Davidovitch Z 2009 On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Research* 88: 597–608
- Kraenzelin, E. M., Claude, A. K., Christian, M., Cecilia, G., Beat, S., 2008, “Automated HPLC Assay for Urinary Collagen Cross-link: Effect of Age Menopause, and Metabolic Bone Diseases”, *Clinical Chemistry*; 54 (9): 1546-53.
- Kruger, M.C., Coetzee, M., Haag, M., and Weiler, H., 2010, Long-chain polyunsaturated fatty acid: Selected Mechanism of Action on Bone, *Prog. Lipid Res.*, 49:1-12
- King, G.J. dan Keeling, S. D., 1994, “ Orthodontic bone remodeling relation to appliance decay. *Angle Orthodontist*, 65(2):129-140
- Lakkis, M. J., 2007, *Encapsulation and Controlled Release Technologies in Food Systems*, Blackwell Publishing, Iowa, 9-10.
- Leeson, K., Leeson T.S., Paparo A.A., 1985. *Text book of Hystology*, ed. 5, W.B. Saunders Comp., Philadelphia.
- Lerner, U.H., 2004, New Molecules in the Tumor Necrosis Factor Ligand and Reseptor Super Families with Importance for Physiological and Pathological Bone Resorption, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 15(2):64-81.
- Lorenz, M. B., Christiane, S., Judith, B., Andrea, W., 2011, Force levels of 23 nickel-titanium open-coil springs in compression testing, *American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics* Volume 139, Issue 5 , Pages 601-605.
- McClung, M., 2001. *Bhisphosfonate Therapy For Osteoporosis*, Oregon Osteoporosis Center, Portland.
- Mitsuta, T., Horiuchi, H., Shinoda, H., 2002, Effects of Topical Administration of Clodronate on Alveolar Bone Resorption in Rats With Experimental Periodontitis, *J Periodontol*;73;479-486.
- Nayak, BN., Galil KA., Wiltshire W., and Lekic PC., 2013, Molecular Biology of Orthodontic Tooth Movement, *J De nt Oral Health*, Vol 1: 101.
- Newman, G. M., Henry, H. T., F. A., Carranza, F. A., 2002, *Clinical Periodontology*, 9th Edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 65, 472

- Ne, R.F., Witherspoon, D.E., Gutmann, J.L., 1999, Tooth Resorbtion, *Quintessence Int.*, 30: 9 -25
- Noxon, S.J., King G.J., Gu G., Huang G., 2001, Osteoclast clearance from periodontal tissues during orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 120: 466-476
- Olive, R. J., Basford, K. E., 2003, A longitudinal index study of orthodontic stability and relapse. *Australian Orthodontic Journal* 19: 47-55
- Omedian, H., dan Park, K., 2010, Introduction to hydrogel, dalam Ottenbrite, R. M. (ed.): *Biomedical Applications of Hydrogel Handbook*, Springer Science, New York, 1-9.
- Palys, D. M., Anne, D.H., Sigmund, S. S., William, V. G., 1998, "Relationship between C-Telopeptide Pyridinolin Cross-link (ICTP) and Putative Periodontal Pathogen in Periodontitis", *Journal Clinical Periodontal*; 25:865-71
- Pazoglou, E. S., dan Parthasarathy, A., 2007, *Bionanotechnology*, Morgan & Claypool, San Rafael, 43.
- Perinetti, G., Paolantini M., D'Attilio M., D'Archivio D., Tripodi D., Femminella B., Festa F. & Spoto G. 2002. Alkaline phosphatase activity in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 122: 548-56.
- Perinetti, G., Paolantonio M., Serra E., D'Archivio D., D'Ercole S., Festa F. & Spoto G. 2004. Longitudinal monitoring of subgingival colonization by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, and crevicular alkaline phosphatase and aspartate aminotransferase activities around orthodontically treated teeth. *Journal of Clinical Periodontology* 31: 60-67.
- Proffit, W.R., dan Fields H.W.Jr.,2000., *Contemporary Orthodontics*, 2 ed., The C.V. Mosby Co., St. Louis.
- Ranade, V. V., dan Hollinger, M. A., 2004, *Drug delivery system*, 2nd Edition, CRC Press, Florida, 208.
- Sadowsky, C., Schneider B.J., BeGole E. A., Tahir E. 1994., Long-term Stability After Orthodontic Treatment : Nonextraction with Prolonged Retention, *Am.J.Orthodont.*, 106 : 242-3
- Sakuma, Y., Kiyoshi, T., Michio, S., Yasato, K., Akihiro , Y., Masako, M., Ami, O., Shuh, N., Yukihiro,S., Atsushi, I., Fumitaka, U., Kazuwa, N., 2000, "Impaired Bone Resorption by Lipopolysaccharide In Vivo in Mice

- Deficient in The Prostaglandin E receptor EP4 Subtype”, *Infection and immunity*; 68 (12): 6819-25.
- Sara, F., Saygili, F., 2001, Causes of High Bone Alkaline Phosphate, *J. Mol. Biol.*, 310 (4):149-54.
- Sato, M., Grasser W., Endo N., Akins R., Simmons H., Thompson D.D., Golub E., Rodan G.A., 1991. Bisphosphonat Action. Alendronat Localization in Rat Bone and Effects on Osteoclast Ultrastructure. *J. Clind. Invest.*, 88: 2095-2105
- Su M., Borke J.L., Donahue H.J., Li Z., Warhowsky N.M., Russel C.M., Lewis J.E., 1997, Expression of Connexin 43 in Rat Mandibular Bone and Periodontal Ligament (PDL) Cells during Experimental Tooth Movement. *J Dent. Res*; 76 (7) : 1357 -1366.
- Stucki, U. J., Schnid, C., Hammerle, Lang N., 2001, Temporal and local appearance of alkaline phosphatase activity in early stage of guided bone regeneration, *Clin. Oral Implant Res.*, 12(2):121-127.
- Tanya, J. F., Pongsri B. and Vaska V., 2011, Periodontal tissue reaction during orthodontic relapse in rat molars, *European Journal of Orthodontics* 1 of 8
- Tania, B., Doiron, A., Homan, K. A., dan Brannon-Peppas, L., 2009, Controlled Release and Nano Technology, dalam De-Villiers, M. M., Aramwit, P., dan Kwon, G. S. (eds.): *Nanotechnology in Drug Delivery*, American Association of Pharmaceutical Scientist, New York, 288.
- Troy, D. B., 2006, *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia, 939-940.
- Yagiela, J.A., Neidle E.A., Dowd F.J., 1998, *Pharmacology and Therapeutiks for Dentistry*, Ed. 4, Mosby Company, St. Louis
- Yamamoto, M., dan Tabata, Y., 2006, Tissue engineering by modulated gene delivery, *Advance Drug Delivery Reviews*, 58: 535-54.
- Young, S., Wong, M., Tabata, Y., dan Mikos, A. G., 2005, Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules, *Journal of Controlled Release*, 109: 56-274.
- Yuji, F., Hideki, K., Masako, Y., Toshiko, E., Haruka, K., Yukiko, M., and Noriaki, Y., 2009, Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice, *European Journal of Orthodontics* 31:572–577.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Berita Acara Serah Terima Laporan Penggunaan Dana



BERITA ACARA SERAH TERIMA
LAPORAN PENGGUNAAN DANA 100%
PENELITIAN HIBAH DOKTOR TAHUN 2014

Pada hari ini Selasa Tanggal DelapanBelas Bulan Nopember Tahun Dua Ribu Empat Belas bertempat di LP3M UMY di adakan serah terima Laporan Penggunaan dana 100% Penelitian Hibah Doktor atas nama:

1. Drg Tita Rasya Utari, Sp. Ort
 Judul : **PENGARUH BISFOSFONAT RISEDRONAT TOPIKAL TERHADAP AKTIVITAS OSTEOKLAS DAN JARAK RELAPS GIGISETELAH DIGERAKKAN SECARA ORTODONTIK**
 Disebut sebagai PIHAK PERTAMA
2. Hilman Latief, S.Ag.,MA.,Ph.D
 Ketua LP3M UMY
 Disebut sebagai PIHAK KEDUA

Pihak pertama telah menyerahkan laporan penggunaan dana 100% Penelitian Hibah Doktor tahun 2014 kepada pihak kedua sebanyak 3 eksemplar.

Demikian berita acara ini dibuat dengan sebenarnya.

 PIHAK KEDUA Ketua LP3M UMY  Hilman Latief, S.Ag.,MA.,Ph.D	PIHAK PERTAMA Ketua Peneliti  Drg Tita Rasya Utari, Sp. Ort
--	--

Lembaga Pengembangan Pendidikan, Penelitian, & Masyarakat Universitas Muhammadiyah Yogyakarta	 Gedung. Mak. Himpun. III, Kampus Terpadu I/01 Ring Road, Sleman, Yogyakarta, 55281 Indonesia 55281	 T. +62 274-921004 ext 219 F. +62 274-921144 W. www.lp3m.umy.ac.id E. lp3m@umy.ac.id
---	--	--

Lampiran 2. Halaman Persetujuan**Halaman Persetujuan****PENGARUH APLIKASI INTRASULKULER BISFOSFONAT
RISEDRONAT HIDROGEL TERHADAP AKTIVITAS OSTEOKLAS,
PROSES REMODELING DAN RELAPS GIGI SETELAH DIGERAKKAN
SECARA ORTODONTIK****(Penelitian Eksperimental Laboratoris pada Marmot/*Cavia Cobaya*)**

Diajukan oleh
Tita Ratya Utari
NIM: 10/306793/SKG/00041

Telah Disetujui Untuk Diajukan Uji Kelayakan**Promotor**

Prof. Dr. drg. Pinandi Sri Pudyani SU., Sp.Ort (K)

Tanggal 6-11-2014

Ko-Promotor

Prof. drh. Widya Asmara, SU., Ph.D

Tanggal 6-11-2014

Ko-Promotor

drg. Ika Dewi Ana, Ph.D

Tanggal 07/11/2014

Lampiran 3. Rekapitulasi Penggunaan Anggaran Penelitian

Rekapitulasi Penggunaan Dana Penelitian

Judul	: PENGARUH BISFOSFONAT RISEDRONAT TOPIKAL TERHADAP AKTIVITAS OSTEOKLAS DAN JARAK BELAPSE GIGI SETELAH DIGERAKKAN SECARA ORTODONTIK
Skema Hibah	: Penelitian Disertasi Doktor
Peneliti / Pelaksana	
Nama Ketua	: TITA RATYA LITARI
Perguruan Tinggi	: Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
NIDN	: 0523027302
Tahun Pelaksanaan	: Tahun ke 1 dari rencana 3 tahun
Dana Tahun Berjalan	: Rp 15.000.000,00
Dana Mulai Diterima Tanggal	: 2014-07-02

Rincian Penggunaan

1. HONOR OUTPUT KEGLATAN				
Item Honor	Volume	Satuan	Honor/Jam (Rp)	Total (Rp)
1. Biaya seminar PKG UGM (Oral Presentasi)	1,00	1	550.000	550.000
2. Biaya Obat Data Pemantauan Jarak Relaps	1,00	1	450.000	450.000
3. Honor Teknisi dan Peneliti	1,00	1	3.700.000	3.700.000
Sub Total (Rp)				4.700.000,00
2. BELANJA BAHAN				
Item Bahan	Volume	Satuan	Harga Satuan (Rp)	Total (Rp)
1. Biaya pre-penelitian di LPPT UGM	1,00	1	1.121.000	1.121.000
2. Pembelian Naphthol AS-BI Phosphate	1,00	100 mg	1.657.500	1.657.500
3. Pembelian Lingual Double Hooks (Braces)	13,00	13	226.200	2.940.600
4. Biaya penelitian di LPPT UGM selama 4 bulan	1,00	1	8.757.000	8.757.000
5. Pembelian N2125 Naphthol AS-BI Phosphate	1,00	100 mg	1.657.500	1.657.500
6. Biaya penelitian Lab Riset terpadu	1,00	1	3.756.800	3.756.800
7. Biaya penelitian selama 3 bulan di LPPT UGM	1,00	1	8.665.750	8.665.750

Sub Total (Rp) 28.556.150,00				
3. BELANJA BARANG NON OPERASIONAL LAINNYA				
Item Barang	Volume	Satuan	Harga Satuan (Rp)	Total (Rp)
Sub Total (Rp) 0				
4. BELANJA PERJALANAN LAINNYA				
Item Perjalanan	Volume	Satuan	Harga Satuan (Rp)	Total (Rp)
1. Tiket pesawat ke Sarawak Oral presentation APOC	1.00	1	2.535.000	2.535.000
Sub Total (Rp) 2.535.000,00				
Total Pengeluaran Dalam Satu Tahun (Rp) 35.791.150,00				



Mengetahui,
Kepala LP3M UMY

Ilham Latief, S.Ag., MA., Ph.D.
NIP/NIK 19750912200004/113033

Yogyakarta, 13-11-2014

Kepala

(TITA RATYA UTARI)

NIP/NIK 19730221200710173086/173086

Lampiran 4. Ethical Clearance

 <p>UNIT ETIKA DAN ADVOKASI FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS GADJAH MADA Sekretariat: Fakultas Kedokteran Gigi UGM Jl. Denta Sekip Utara Yogyakarta Telp. (0274) 802671</p>	
<p>KETERANGAN KELAIKAN ETIK PENELITIAN ("ETHICAL CLEARANCE")</p>	
<p>No. 355/KKEP/FKG-UGM/EC/2012</p>	
<p>Setelah Tim Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada mempelajari dengan seksama rancangan penelitian yang diusulkan:</p>	
Judul	: Pengaruh Bisfosfonat Risedronat Topikal terhadap Aktivitas Osteoklas, Proses Remodeling dan Relapse Gigi Setelah Digerakkan Secara Ortodontik (Penelitian Eksperimental Laboratoris pada Kelinci)"
Peneliti Utama	: Tita Ratya Utari
Penanggung Jawab	: 1. Prof. Dr.drg. Pinandi Sri Pudyani SU., Sp.Ort(K) 2. Prof. drh. Widya Asmara, SU., Ph.D 3. drg. Ika Dewi Ana, Ph.D
Unit/Lembaga	: FKG UGM
Tempat Penelitian	: 1. Laboratorium Riset Terpadu FKG UGM 2. LPPT Unit IV 3. Lab. Histologi FK UGM
Waktu Penelitian	: Desember 2012 – April 2013
<p>Maka dengan ini menyatakan bahwa penelitian tersebut telah memenuhi syarat atau laik etik.</p>	
<p>Yogyakarta, 14 November 2012</p> <p>Ketua Komisi Etik Penelitian FKG UGM</p>	
  drg. Suryono, SH., Ph.D	

Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Lab Riset Terpadu FKG



**UNIVERSITAS GADJAH MADA FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
LABORATORIUM RISET TERPADU**

Gedung OECF Lt. 5 Sisip Utara II, Desa Sekip Utara, Yogyakarta 55281 Telp/faks: +62 274 513307
Website: <http://fg.ugm.ac.id> E-mail: labrisetfg@ugm.ac.id

SURAT KETERANGAN

Nomor : 068/Lab Riset/VII/2014

Pengelola Laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada menerangkan yang tersebut di bawah ini :

Nama : drg. Tjia Ratya Utari, Sp.Ort
NIM : 10/306793/SKG/00041
Program Studi : S3 – Ilmu Kedokteran Gigi

telah bebas dari segala tanggung jawab di Laboratorium Riset Terpadu serta selesai melakukan penelitian pada bulan Maret 2014 dengan judul:

**"PENGARUH BIFOSFONAT RISEDRONAT TOPIKAL TERHADAP AKTIVITAS OSTEOKLAS, PROSES REMODELING DAN RELAPSE GIGI SETELAH DIGERAKKAN SECARA ORTODONTIK
(Penelitian Eksperimental Laboratoris pada Marmot / *Cavia cobaya*)"**

Surat keterangan ini dibuat dengan sebenar-benarnya, untuk dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 3 Juli 2014

Mengetahui,
Kepala Unit Penelitian dan
Laboratorium Riset Terpadu FKG UGM

dr. Dyah Listyarifah, M.Sc.
NIP. 19820718 200812 2 003

Lampiran 6. Surat Keterangan Selesai Penelitian di LPPT Unit IV UGM

UNIVERSITAS GADJAH MADA
LABORATORIUM PENELITIAN DAN PENGUJIAN TERPADU
(LPPT - UGM)
 Bidang Layanan Penelitian Pra - Klinik dan Pengembangan Hewan Percobaan
 Jl. Agro Karang Malang Kampus UGM
 Telp. (0274) 7497705, FAX: (0274) 546868, e-mail: lppt_info@mail.ugm.ac.id

SURAT KETERANGAN
No : 691/LP3HP/10 - VI/2014

Bersama ini kami menerangkan bahwa :

Nama	: drg. Tita Ratya Utari, Sp. Ort.
NIM	: 10/306793/SKG/0041
Instansi	: Fakultas Kedokteran Gigi UGM,
Jenjang Studi	: S3

Benar – benar telah selesai melakukan Penelitian di Unit Layanan Penelitian Pra – Klinik dan Pengembangan Hewan Percobaan (LP3HP) LPPT UGM. pada bulan Januari 2014 sesuai Proposal yang di ajukan dengan judul :


"PENGARUH BISFOSFONAT RISEDRONAT TOPIKAL TERHADAP AKTIFITAS OSTEOKLAS, PROSES REMODELING DAN RELAPSE GIGI SETELAH DIGERAKAN SECARA ORTODONTIK"

dan telah dinyatakan bebas dari segala tanggungan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada.

Demikian surat keterangan ini dibuat, agar dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Atas kerjasama yang baik diucapkan banyak terimakasih.

Yogyakarta, 10 Juni 2014
 PLT. Kabid Unit Pra - Klinik.


 Drh. Claude Morsa Airin, M.P.
 NIP : 19760708 200801 2 012

Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Lab Biologi Molekuler FK UGM



LABORATORIUM BIOLOGI MOLEKULER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS GADJAH MADA
 Gedung Radiogastro II.3 Sekeloa, Yogyakarta 55281 tel/fax: +62-274-545030 e-mail: lab.BIOMOL@ugm.ac.id

SURAT KETERANGAN
 UGM/KU/16/BIOMOL/VI/14

Dengan ini Bagian Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran UGM menerangkan bahwa :

Nama : drg. Tita Rasya Utari, Sp.Ort
 Institusi : S3 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada
 Alamat/Telepon : Jl. Tapak Dara CT X No. 3 Karangsemburu Yogyakarta
 Tanggal penelitian : 6 Mei - 25 Desember 2013

Telah melaksanakan penelitian di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran UGM dengan :

Judul/Tema : Pengaruh Bisfosfonat Risedronat Topikal Terhadap Aktivitas Osteoklas, Proses Remodeling dan Relapse Gigi Setelah Digerakkan Secara Ortodontik
 Pembimbing : Jajah Fachiroh, S.P., M.SI., Ph.D
 Teknik yang digunakan : Elisa

Yang bersangkutan telah menyelesaikan persyaratan administrasi yang berlaku di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran UGM.


Selanjutnya, demi tertib administrasi jika hendak melakukan penelitian kembali di Laboratorium Biologi Molekuler FK UGM, maka yang bersangkutan wajib mendaftarkan penelitiannya.

Yogyakarta, 6 Juni 2014
 Wakil Kepala Laboratorium Biologi Molekuler




dr. Rina Susilowati, Ph.D
 NIP. 19670403 199601 2 001

Lampiran 8. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Lab Histologi FK UGM



BAGIAN HISTOLOGI DAN BIOLOGI SEL
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS GADJAH MADA
 Sekip. Yogyakarta 55281 telp. (0274) 902322, 549486 Email: gmumedhisto@yahoo.com

SURAT KETERANGAN

NO : UGM/KU-Histo/44 /PL/04/07


Yang bertanda tangan dibawah ini Kepala Bagian Histologi dan Biologi Sel FK – UGM, menerangkan bahwa :


Nama : Tita Ratya Utari, drg
 Pekerjaan : Mahasiswa S3
 Institusi : Fakultas Kedokteran UMY
 Judul : Pengaruh Bisfostat Residronat Topikal terhadap Aktifitas Osteoklas dan Evaluasi Kadar Deoksipiridinolin pada cairan Gingiva.
 Pelaksanaan : Mei 2013 s/d Mei 2014
 No. Penelitian : LH / P-12 / 036


Menyatakan bahwa yang bersangkutan telah selesai melaksanakan penelitian di Bagian Histologi dan Biologi Sel FK-UGM dan telah menyelesaikan kewajiban administrasinya. Demikianlah surat keterangan ini dibuat untuk dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 13 Juni 2014
 Mengetahui,
 Kepala Bagian
 Histologi dan Biologi Sel FK-UGM

Penanggung jawab Laboratorium


 Drg Yunita Andwi Ari Sumiwi, M.Kes.




 Dewi K. Paramita, S.Si, Msi, Ph.D



DEPARTEMEN KEUANGAN REPUBLIK INDONESIA
DIREKTORAT JENDERAL PAJAK
KANTOR PELAYANAN PAJAK

Lembar ke-1 surat : Surat Pajak
Lembar ke-2 surat : Kantor Pelayanan Pajak
Lembar ke-3 surat : Penyanggah Pajak

BUKTI PEMOTONGAN PPh PAJAL 21

Nomor : 01

NPWP : 89 126 8199 7 542 000
 Nama Wajib Pajak : TITA RATYA UTARI
 Alamat : Jl. Tapak Dara CT X No 3 Karang Anyar RT 02 RW 08

No	Jenis Penghasilan	Jumlah Penghasilan Berkas	Persentase Penghasilan Neto	Tarif	PPh yang dipotong
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
1.	Upah Harian, Mingguan, Bulanan, Berangsur, Uang Saku Harian	Rp.....		5%	Rp.....
2.	Upah pegawai tidak tetap Yang PPh terutanganya dianggap Pembedahan	Rp.....		*)	Rp.....
	Hadiah atau Penghargaan	Rp.....		*)	Rp.....
3.	Komis Penjualan Luar Negeri	Rp.....		*)	Rp.....
4.	Komis Penjualan Barang Dagangan	Rp.....		*)	Rp.....
5.	Komis Distributor	Rp.....		*)	Rp.....
6.	MLM/MLM Direct selling	Rp.....		*)	Rp.....
7.	Pemilikan dan pada Dana Pemilikan	Rp.....		*)	Rp.....
8.	Honorarium atau imbalan lainnya	Rp.....		*)	Rp.....
9.	Honorarium atau imbalan lainnya yang dibayarkan kepada Tenaga Ahli	Rp. 3.700.000		*)	Rp. 185.000
J U M L A H					Rp. 185.000
Tertibung : seratus delapan puluh lima ribu rupiah					

*) Lihat persentase pengisian

..... 20..... (1)

Penyanggah Pajak : (1)

Perhatian :
 1. Jumlah Pajak Penghasilan Pasal 21 yang dipotong di atas merupakan Anggaran atau Pajak Penghasilan yang terutang sesuai tabel pajak yang terutang.
 2. Stipendium tidak dikenakan pajak penghasilan (tidak terutang pajak penghasilan) sebagai kredit pajak dalam Surat Pemberitahuan (SPT) Tahunan PPh Orang Pribadi.
 3. Bukti Pemotongan ini dianggap sah apabila ditandatangani dan dicap.

NPWP : 01 435 8243 9 543 000
 Nama : Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



Tanda tangan, nama dan cap
 Baerlaning Herjopo, DTS. H

 DEPARTEMEN KEUANGAN R.I. DIREKTORAT JENDERAL PAJAK	SURAT SETORAN PAJAK (SSP)		LEMBAR 5 Arsip									
	NPWP <input type="text" value="014356299543000"/> <small>Ditinjau sesuai dengan Nomor Pokok Wajib Pajak yang dimiliki</small>											
NAMA WP : YAYASAN UMY ALAMAT WP : Jl Ringroad Selatan Tamentirto, Kutha Bantul Yogyakarta												
NOP <input type="text" value=""/> <small>Ditinjau sesuai dengan Nomor Objek Pajak</small>												
ALAMAT OP <input type="text" value=""/>												
Kode Akun Pajak <input type="text" value="411121"/>		Kode Jenis Setoran <input type="text" value="100"/>										
Uraian Pembayaran : Pelunasan PPh Pasal 21 tahun 2014												
Masa Pajak												
Jan	Feb	Mar	Apr	Mei	Jun	Jul	Ags	Sep	Ok	Nov	Des	Tahun Pajak <input type="text" value="2014"/> <small>Ditinjau Tahun Berlanggus Pajak</small>
										X		
<small>Seri terdapat dalam (X) pada kolom bulan, sesuai dengan pembayaraan untuk masa yang bersangkutan</small>												
Nomor Ketetapan <input type="text" value=""/> <small>Ditinjau sesuai Nomor Ketetapan : STK, SKPKB, SKPKD</small>												
Jumlah Pembayaran : 185.000,00 Ditinjau dengan rupiah penuh Seratus delapan puluh lima ribu rupiah												
Diterima oleh Kantor Penerima Pembayaran Tanggal <input type="text" value="13 APR 2014"/> <small>Cap dan tanda tangan</small>						Wajib Pajak/Penyetor Yogyakarta, Tanggal <input type="text" value="13 APR 2014"/> <small>Cap dan tanda tangan</small>						
 Nama Jelas :						 Nama Jelas : Bambang Haryono						
"Terima kasih Telah Membayar Pajak - Pajak Untuk Pembangunan Bangsa" Ruang Validasi Kantor Penerima Pembayaran												
P.2.0.02.01												

Lampiran : A
 Peraturan Direktur Jenderal Pajak
 Nomor : PER-13/PJ/2010
 Tanggal : 24 Maret 2010

Lampiran 1 : Surat Perintah Monev
 sebagai bukti Pajak Monev

FAKTUR PAJAK

Kode dan Nomor Seri Faktur Pajak 020.003.14.11709132		No Faktur :
Pengusaha Kena Pajak		
Nama : CV. WARISTA		
Alamat : Perum Mutiara Kencana Kav. B-01, Jl. Umbul Permai, Mudal, Sariharjo, Mgaglik, Sleman, Yogyakarta		
NPWP : 01.388.025.3.542.000		
Pembeli Barang Kena Pajak/ Penertama Jasa Kena Pajak		
Nama : Irfan Wahyu Wicak, Drg.		
Alamat : Jl. Sepak Dera No 2 No. 3, Caturtunggal, Depok, Sleman		
NPWP : 09.126.859.3.542.000		
No. Urut	Nama Barang Kena Pajak / Jasa Kena Pajak	Harga Jual / Penggantian / Uang Muka / Termin (Rp.)
1.	Sigma D-0125 Spectol AS-01 Fluorapat 2x100mg	3.315,000
Harga Jual / Penggantian / Uang Muka / Termin *)		3.315,000
Dikurangi Potongan Harga		-
Dikurangi Uang Muka yang telah diterima		-
Dasar Pengenaan Pajak		3.315,000
PPN = 10% X Dasar Pengenaan Pajak		331,500
PAJAK PENJUALAN ATAS BARANG MEWAH		
Tarif	DPF	PPnBM
.....%	Rp.	Rp.
.....%	Rp.	Rp.
.....%	Rp.	Rp.
.....%	Rp.	Rp.

Surabaya, tanggal 12 November 2014



dr. Haryanto

Nama


Laboratorium Biologi Terpadu
Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan
Universitas Djuanda

Tanggal: 24 Juni 2014

BUKTI PENERIMAAN KAS

Telah diterima dari : **Dr. Tita Ratna Utari, Sp.Or (MKG / 41)**
 Jumlah : **Rp. 3.756.000,-**
 Tertibnya : **Tiga juta tujuh ratus lima puluh enam ribu delapan ratus rupiah.**
 Keterangan : **Pembayaran fee lab dan pemakaian alat laboratorium.**


Dr. Tita Ratna Utari, Sp.Or


Yang menerima
Ranga Artha

RINCIAN HAYA PENELITIAN
LABORATORIUM BISI-F TERPADU FK-GGM
 via **Dr. Tita Ratna Utari, Sp.Or**

No	Detail	Volume	Biaya
1.	NaOH anhid (Rp 2.000/barel)	23 barel	Rp. 46.000,-
2.	Violet nitrat (Rp 5.000/barel)	2 barel	Rp. 10.000,-
3.	Mikropipet (Rp 5.000/barel)	21 barel	Rp. 105.000,-
4.	Scratch (Rp 3.000/penggunaan)	36 x pakai	Rp. 108.000,-
5.	Stoking waduk (Rp 3.000/barel)	7 barel	Rp. 21.000,-
6.	Kaligaram (Rp 10.000/barel)	1 barel	Rp. 10.000,-
7.	Penalar -20°C (Rp 10.000/barel)	1 barel	Rp. 10.000,-
8.	Lesam oven (Rp 1.000/barel)	1 barel	Rp. 1.000,-
9.	UV Vis Spektrofotometer (Rp 10.000/penggunaan)	255 x penggunaan	Rp. 2.550.000,-
10.	Infusor 17°C (Rp 7.000/barel)	17 barel	Rp. 119.000,-
11.	pH meter (Rp 1.000/penggunaan)	7 x penggunaan	Rp. 7.000,-
Jumlah:			Rp. 4.400.000,-
Diskon 20 %			Rp. 891.600,-
12.	Fee lab (Rp 120.000/barel penelitian)	1 paket penelitian	Rp. 120.000,-
13.	Tip liter (Rp 300/barel)	67 barel	Rp. 20.100,-
14.	Tip labung (Rp 200/barel)	3 barel	Rp. 600,-
15.	Mikrotube 0,5 ml (Rp 400/barel)	2 barel	Rp. 800,-
16.	Mikrotube 1,5 ml & 2 ml (Rp. 500/barel)	50 barel	Rp. 25.000,-
Total			Rp. 3.756.000,-


Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu
Universitas Gadjah Mada (LPPT UGM)
Bidang LP3HP

No : **003031**
 Tanggal : **2/5-12**

BUKTI PENERIMAAN KAS

No. Job :
 Nama Klien : **Dr. Rita Ratna Wibisono, Sp. Oct. FKG - UGM**
 Jenis Layanan : Penjualan Hewan Uji Perakunan Hewan Uji
 Operasi/Pemeliharaan Hewan Uji Lainnya :

Jumlah Terbilang : **Rp. 121.000,-**
satu ratus dua puluh satu ribu rupiah
 Keseluruhan : **untuk biaya penelitian selama 1 bulan**





Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu
Universitas Gadjah Mada (LPPT UGM)
Bidang LP3HP

No : **003734**
 Tanggal : **24/12-12**

BUKTI PENERIMAAN KAS

No. Job :
 Nama Klien : **Dr. Rita Ratna Wibisono, Sp. Oct. FKG - UGM**
 Jenis Layanan : Penjualan Hewan Uji Perakunan Hewan Uji
 Operasi/Pemeliharaan Hewan Uji Lainnya :

Jumlah Terbilang : **Rp. 257.000,-**
dua ratus lima puluh tujuh ribu rupiah
 Keseluruhan : **untuk biaya penelitian selama 1 bulan**






UNIVERSITAS GADJAH MADA
LABORATORIUM PENELITIAN DAN PENGUJIAN TERPADU

RDP/4.6-14/LPPT
Rev 0

DAFTAR PERINCIAN KEGIATAN DAN PEMAKAIAN
BAHAN PENELITIAN DI LP3HP - LPPT UGM

Nama Peneliti	:	Drg. Tita Ratya Utari, Sp.Ort	
Instansi	:	Fakultas Kedokteran Gigi UGM	
Lama Penelitian	:	4 bulan	
1.	Hewan Uji	:	-
2.	Peneliharaan	:	460 X 1.000 460.000
3.	Pakan biasa	:	460 X 750 345.000
4.	Pakan berlemak	:	-
5.	Oral	:	-
6.	Ambil Darah	:	-
7.	Timbang sisa pakan	:	-
8.	Timbang BB	:	-
9.	Injeksi	:	285 X 3.000 855.000
10.	Cukur	:	-
11.	Sayat	:	-
12.	V. Smear	:	-
13.	Oles	:	285 X 2.000 570.000
14.	Tampung Urin	:	-
15.	Bedah Sederhana	:	50 X 10.000 500.000
16.	Bedah Rumit/Perfusi	:	50 X 10.000 500.000
17.	Fee Lab.	:	4 X 250.000 1.000.000
18.	Kandang	:	5 X 4 X 20.000 400.000
19.	Kandang Pengasapan	:	-
20.	Lembur	:	48 X 12.000 576.000
21.	Cabut Gigi/Ikat Gigi	:	-
22.	Membantu Operasi	:	-
	BAHAN		
1.	Hematokrit	:	-
2.	Ependorf	:	-
3.	Flakon	:	50 X 500 25.000
4.	Sput	:	2 X 3.000 6.000
5.	Masker	:	-
6.	Gloves	:	-
7.	Eter	:	-
8.	Formalin bufler	:	-
9.	Ketamine	:	44 X 40.000 1.760.000
10.	Xilasin	:	44 X 40.000 1.760.000
11.	Centrifuge	:	-
12.	STZ	:	-
13.	Canule Tikus	:	-
	<i>Jumlah</i>		8.757.000


Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu
Universitas Gadjah Mada (LPPT UGM)
Bidang LPSHP

No. **003601**
 Tanggal _____


BUKTI PENERIMAAN KAS

No. Job : _____
 Nama Klien : Drg. Tita Ratna Utari, Sp. Or
 Jenis Layanan : Perawatan Hewan UJI Perawatan Hewan UJI
 Operasi/Perawatan Hewan UJI Lainnya: _____

Jumlah : Rp. 8.657.750,-
 Terbilang : delapan juta enam ratus lima puluh tujuh ribu tujuh ratus lima puluh
 Keterangan : untuk biaya perawatan gigi dan tindakan ortodontik


 Drg. Tita Ratna Utari




UNIVERSITAS GADJAH MADA
LABORATORIUM PENELITIAN DAN PENGUJIAN TERPADU

BPP-4.0.14.01/PT
 Rev. 0

DAFTAR PERINCIAN KEGIATAN DAN PEMAKAIAN BAHAN PENELITIAN DI LPSHP - LPPT UGM

Nama Peneliti	: Drg. Tita Ratna Utari, Sp. Or		
Institusi	: Fakultas Kedokteran Gigi UGM		
Lama Penelitian	: 3 bulan		
1. Hewan Uji			
2. Perawatan	: 25 X 87 X 1.000		1.175.000
3. Pakan biasa	: 25 X 87 X 750		1.631.250
4. Pakan bertanak			
5. Obat			
6. Anestesi Umum			
7. Timbangan standar			
8. Timbangan BB			
9. Jarum	: 25 X 3 X 1.000		75.000
10. Cukur			
11. Sisir			
12. V. Smear			
13. Oles	: 25 X 24 X 2.000		1.200.000
14. Yangsang linen			
15. Bedah Nidherkara	: 25 X 10.000		250.000
16. Bedah Rantai Perforasi	: 25 X 10.000		250.000
17. Pas Lab	: 5 X 250.000		120.000
18. Kawat	: 8 X 3 X 20.000		480.000
19. Kawat Perseptor			
20. Lembar	: 26 X 12.000		312.000
21. Cakra Gigi (Bat Gigi)			
22. Matriks Operasi			
BAHAN			
1. Hamaokide			
2. Epandorf			
3. Flakon	: 75 X 500		37.500
4. Spat	: 2 X 3.000		6.000
5. Mosher			
6. Gloves			
7. Ikat			
8. Formalin buffer			
9. Kertasman	: 21,1 X 40.000		844.000
10. Nitam	: 20 X 40.000		800.000
11. Cementage			
12. STZ			
13. Cerek Tint			
	Jumlah		8.657.750

AirAsia.com

Travel Itinerary

CHECK-IN STEP BY STEP



Check in via
web or mobile app
or check-in counter



Excess checked baggage is
within the purchased
weight



Bag tags counter
shows the status of
before departure



Clear immigration and/or
security as early as possible



Boarding gate closes
30mins before departure



Have a pleasant flight!

*This only applies to confirmed bookings and the aircraft may vary. Always check the AirAsia website for the latest flight schedule. AirAsia reserves the right to change flight schedule without notice. AirAsia is not responsible for any delay or cancellation of flights. AirAsia is not responsible for any damage or loss of baggage or personal items. AirAsia is not responsible for any delay or cancellation of flights.

Booking Details



Booking Ref: Air

C9D3HM

Booking Date : Sun 01 Feb 2014
Name : HANDDO, SETHAWANUS LO
Address : Gunung Aiman, 55204 Indonesia
Contact : 520132440700 (mobile)
Email : hanndoo@airasia.com

Flight Details

Flight 1	Departing	Arriving
2104Z ECONOMY PROMO	Tagaytay (TGG) Rt- Sulpis Airport Tue 01 Feb 2014, 06:00am (GMT+8)	Kuala Lumpur (KUL) Kuala Lumpur International Airport 2 (KL2) Tue 01 Feb 2014, 07:00am (GMT+8)
Flight 2	Departing	Arriving
2104Z ECONOMY PROMO	Kuala Lumpur (KUL) Kuala Lumpur International Airport 2 (KL2) Tue 01 Feb 2014, 07:00am (GMT+8)	Yogyakarta (YOG) Yogyakarta International Airport Tue 01 Feb 2014, 09:00am (GMT+8)

Add-Ons

Flight 1	Class	ASR	Services
TAGAYTAY → KUALA LUMPUR	MFJ BUSINESS FLEXIBLE MFJ TITAN SATRA LTA01		<ul style="list-style-type: none"> 0180000000000000 - JP TO 2300 0180000000000000 - JP TO 2300
Flight 2	Class	ASR	Services
KUALA LUMPUR → YOGYAKARTA	MFJ BUSINESS FLEXIBLE MFJ TITAN SATRA LTA01		<ul style="list-style-type: none"> 0180000000000000 - JP TO 2300 0180000000000000 - JP TO 2300

AirAsia.com

Invoice

Payment		Confirmation	
Flight		Date	Sun 01 Feb 2014
2 Seats	1580000 IDR	Type	MO
Airport Tax	500000 IDR	Amount	32200000 IDR
Fuel Surcharge	580000 IDR		
Sub Total	2660000 IDR		
Baggage & Fees			
4x Checked Baggage - upto 23kg	500000 IDR		
2x Processing Fee	100000 IDR		
Sub Total	600000 IDR		
Total Amount	3260000 IDR		
Total Paid	3260000 IDR		
Balance	000 IDR		

Fare Rules

ECONOMY PROMO

- Not applicable under the program
- **ALLOWED** to do a flight change up to 45 days prior to the scheduled departure time with a charge AirAsia applicable per passenger per flight, alternate fee, and applicable.
- **NOT** allowed to do a name change.
- **Capacity** controlled and limited seats, may not be available on all flights.
- **Not** subject to refund from the AirAsia Terms and Conditions of Sale & Fee Schedule (Applicable).

Please read AirAsia [Air Terms and Conditions of Sale](#) before you flight.

AirAsia.com

Travel Itinerary

CHECK-IN STEP BY STEP:



10-15 mins in the
web, kiosk, mobile
or check-in counter



Ensure checked baggage is
within the checked
weight



Bag Drop counter
closes 45 mins before
departure



Clear immigration and/or
security as early as possible



Ensure you are at the
GATE 30 mins before departure



Have a pleasant flight

*This step applies to non-booked bookings and is subject to change. For more information, visit www.airasia.com. Book: AirAsia.com | Flight Status: www.airasia.com | Flight: www.airasia.com | Baggage: www.airasia.com | Check-in: www.airasia.com | Security: www.airasia.com | Immigration: www.airasia.com | Gate: www.airasia.com | Boarding: www.airasia.com | Flight: www.airasia.com

Booking Details



Booking Reference:

UDT9TD

Booking Date: Wed 15 Jun 2014
 Title: MANDONO, SETRUMMUSILO
 Address: MIGHT 10 JLN. SENGH, BUKITDARI
 Contact: 020113009700 (mobile)
 Email: ds.kusumad@airasia.com

Flight Details

Flight #	Departing	Arriving
A3324 ECONOMY PROMO	Kuala Lumpur (KUL) Kuala Lumpur International Airport (KUL) Tue 17:00:00, 15 Jun 2014	Perth (PER) Perth International Airport (Murtomuhimbi) Thu 06:00:00, 19 Jun 2014
A3325 ECONOMY PROMO	Perth (PER) Perth International Airport (Murtomuhimbi) Thu 21:00:00, 19 Jun 2014	Kuala Lumpur (KUL) Kuala Lumpur International Airport (KUL) Tue 21:00:00, 17 Jun 2014



Win a BlackBerry 9720!

Every 100th booking on airasia.com will be a winner!

BOOK NOW!

See www.airasia.com for details.

BlackBerry



Aircraft

Flight #	Crew	A/CN	Services
Flight 1 KUALA LUMPUR -> PERH PER	MS KAPAS 01 SETRUMMUSILO MS TITIKATVA STASH MS PERKALISAL PERHAB	A330	<ul style="list-style-type: none"> • BEECHER PERHABAB • CR 00-18 BAGGAGE - UP TO 20KG • CR 00-18 BAGGAGE - UP TO 20KG
Flight 2 PERH PER -> KUALA LUMPUR	MS KAPAS 01 SETRUMMUSILO MS TITIKATVA STASH MS PERKALISAL PERHAB	A330	<ul style="list-style-type: none"> • BEECHER PERHABAB • CR 00-18 BAGGAGE - UP TO 20KG • CR 00-18 BAGGAGE - UP TO 20KG

AirAsia.com

Invoice

Payment		Invoice	
Flight	420.00 MYR	Date	Wed 17 Jun 2014
Agency Fee	45.00 MYR	Type	ATA
Passenger Fee	120.00 MYR	Invoice	001011100011
Total	605.00 MYR	Item	ATA
Agency Fee	120.00 MYR	Amount	120.00 MYR
Check-in Baggage (up to 20kg)	120.00 MYR		
2 x Processing Fee	40.00 MYR		
Total	785.00 MYR		
Total Amount	785.00 MYR		
Total Paid	180.00 MYR		
Balance	605.00 MYR		
Payment Details			
ECONOMY PROMO			
<ul style="list-style-type: none"> - Book up to 119 days before departure - 1 x 10kg checked baggage (up to 23kg) for all routes except for long-haul flights (up to 30kg) for all routes - 1 x 10kg carry-on baggage (up to 7kg) - 1 x 10kg checked baggage (up to 23kg) for all routes except for long-haul flights (up to 30kg) for all routes - 1 x 10kg carry-on baggage (up to 7kg) - 1 x 10kg checked baggage (up to 23kg) for all routes except for long-haul flights (up to 30kg) for all routes - 1 x 10kg carry-on baggage (up to 7kg) 			

Please refer to the AirAsia website for more information.

Lampiran 10. Dokumen Publikasi





The Congress Organising Committee
proudly presents this
Certificate of Attendance
to

Tita Rajya Nari

for participating in

The
9th Asian Pacific Orthodontic Congress
or
**20th Malaysian Association of Orthodontists
International Scientific Conference & Trade Exhibition**
"EmBracing Orthodontic Discovery"

17th - 20th October 2014
Sarawak Convention Centre Kuching
Kuching, Sarawak, Malaysia

Dr. Noraini binti Alwi

Dr. Noraini binti Alwi
Organising Chairperson
9th APDC & 20th MAOSCTE



Col. Dr. Shaleen Kereshehanan

Col. Dr. Shaleen Kereshehanan
President
Malaysian Association of
Orthodontists



Awarded 20 CPD Points

Sertifikat

diberikan kepada:

drg. Tita Ratya Utari, Sp.Ort

sebagai:

Pembicara Ceramah Singkat

dalam

SCIENTIFIC MEETING 2014

Dies Natalis ke-66 Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Gadjah Mada

28 Februari - 1 Maret 2014

Hotel Inna Garuda - Yogyakarta

Dekan FKG-UGM



drg. Erwan Sugiatno, MS.,Sp.Prof(K).,Ph.D

Ketua Panitia



FKG-UGM

Prof. Dr. drg. Pinandi SP, SU.,Sp.Ort(K)



KPPIKG2013

16th Scientific Meeting & Refresher Course in Dentistry
Faculty of Dentistry Universitas Indonesia

Certificate of Appreciation

This is to certify that

Tita Ratya Utari, drg., Sp.Ort

has fully participated in

"The 16th Scientific Meeting and Refresher Course in Dentistry"

Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia

Jakarta, February 27 - March 2, 2013

as a

Speaker in Short Oral Presentation

Prof. Bambang Irawan, drg., Ph.D

*Dean of the Faculty of Dentistry
Universitas Indonesia*

Prof. Armanestre Bahar, drg., Ph.D

Chairperson of KPPIKG2013



KPPIKG2013

16th Scientific Meeting & Refresher Course in Dentistry
Faculty of Dentistry Universitas Indonesia

Certificate of Appreciation

This is to certify that

Tita Ratya Utari, drg., Sp.Ort

as

3rd Prize Winner

of the

***Sensodyne - KPPIKG2013 Scientific Award
Oral Presentation - Literature Review Category***

at

***"The 16th Scientific Meeting and Refresher Course in Dentistry"
Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia
Jakarta, February 27 - March 2, 2013***

Prof. Bambang Irawan, drg., Ph.D
Dean of the Faculty of Dentistry
Universitas Indonesia

Prof. Armanastru Bahar, drg., Ph.D
Chairperson of KPPIKG 2013



MAO
MALAYSIAN ASSOCIATION
OF ORTHODONTISTS



APAO & APMAOSCTE



APOS
ASIAN PACIFIC
ORTHODONTIC SOCIETY

Ref No: / Abstract No: 1402010002
Date: 27th October 2014

Dr. Tita Ratya Utari
Gajah Mada University
Yogyakarta
Indonesia
CIO: Indonesian Association of Orthodontists

Dear Dr Tita Ratya Utari,

**9th APOC & 20th MAOSCTE:
ORAL AWARD PRESENTATION: Code F001**

Title: Effect Of Topical Application Of Controlled Release Bisphosphonate Risedronate To Prevent Relapse After Orthodontics Treatment: A Study In Guinea Pig

Congratulations! The Scientific Committee is delighted to inform you that the above abstract has been accepted for the Free Communication as an Oral Presentation at the 9th Asian Pacific Orthodontic Congress & 20th Malaysian Association of Orthodontists International Scientific Conference and Trade Exhibition (9th APOC & 20th MAOSCTE). The Congress will be held at the Borneo Convention Centre, Kuching, Sarawak, Malaysia from 17th to 20th October 2014. Thank you for submitting your abstract.

Each oral presentation is allocated 10 minutes delivery time followed by 2 minutes of Question & Answer session. The speaker is reminded to strictly abide by the time allocated. Only **ONE** author will be allowed to present.

Further details will be sent later. Please register any queries you may have at abstracts@9apoc.com. We look forward to your presentation at the Congress.
Thank you.

Yours sincerely,



Chair
Scientific Committee
9th APOC & 20th MAOSCTE

9th Asian Pacific Orthodontic Congress
20th Malaysian Association Of
Orthodontists International Scientific
Conference & Trade Exhibition

9th APOC Secretariat
Ground Floor, LOT 440-41
Borneo Convention Centre, Borneo Convention Centre
4th Floor, Kuching, Sarawak, Malaysia
Tel: +602 4333771 Fax: +602 4333772 Email: secretariat@9apoc.com
www.9apoc.com



Dental Journal

April 2014, 27

Surabaya, 30 September 2014

Nomor : 158/EXT-DENTJ/IX/2014
 Perihal : Surat keterangan konsep naskah
 Lampiran : -

Kepada Yth.
 drg. Tita Ratya Utari, Sp.Ort
 Program Studi Doktorat Ilmu Kedokteran Gigi
 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada
 Yogyakarta

Kami bertukarkan bahwa naskah Sejawat dengan judul:

*Alkaline phosphatase expression during relapse tooth movement after
 orthodontic treatment*

Authors: Pliandri Sri Pudyanti dan Tita Ratya Utari

tersebut diberikan dan naskah tersebut akan diterbitkan pada Dental Journal (Majalah
 Kedokteran Gigi) edisi Volume 47 Nomor 1 Maret 2014.

Demikian surat keterangan ini kami buat mohon diberikan dan digunakan sebagaimana
 atas perhatiannya kami sampaikan terima kasih.

Hormat kami,
 Ketua Penyunting Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)



Gidjarto-Pujiasasongko, drg., Ph.D., Sp.KGA(B)
 NIP. 196006011993031004

Editorial Board
 Faculty of Dentistry Airlangga University
 Jln. Dr. Saiful Yul. Dr. Moestopo No. 47 Surabaya 60132, INDONESIA
 Telp. +62 31 8413473 Fax. +62 31 8425473
 Email: dentaljournal@airlangga.ac.id Website: www.aic.ac.id/airlangga.ac.id/dentaljournal.ac.id

JURNAL



Contents of Vol. 18, No.1, April 2011

Journal of Dentistry Indonesia

Original Article	Pages
IL-1 β Genetic Polimorfism in Menopause Women as Periodontal Disease Risk Factor <i>Justine Tanjung, Elza Ibrahim Auerkari</i>	1-5
Profile of Odontectomy Cases in an Indonesian Teaching Hospital <i>Andrianto Soeprapto, Abdul Latif, Vera Julia</i>	6-9
Profile of Human TERT and P73 in Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Lines Compared to Normal Human Oral Mucosa: a Preliminary Study <i>Ambar Kusuma Astuti, Irfan Prasetyo, Justisia Nafsi Yunita, Yuniardini Septorini Winardhani, Febrina Rahmeyanti</i>	10-16
Aloe vera Leaf Anti Inflammation's Activity Speeds Up Healing Process of Oral Mucosa Ulceration <i>Agoeng Tjahjani, Widurini</i>	17-20
Literature Review	
Bisphosphonate: Brief Review of Its Development for Usage in Dentistry <i>Tita Ratya Utari</i>	21-26

LITERATURE REVIEW**Bisphosphonate: Brief Review of Its Development for Usage in Dentistry****Tita Ratya Utari***Faculty of Medical and Health Sciences, Muhammadiyah Yogyakarta University, Yogyakarta 55183, Indonesia**Correspondence e-mail to: tita_utari@yahoo.com***ABSTRACT**

Bisphosphonate (BP) is a class of drug that prevent the loss of bone mass. It inhibits the resorption of bone by encouraging osteoclast to undergo apoptosis. Considering that oral diseases and dental procedures may lead to teeth instability whereas alveolar bone is the main tooth supporting tissue, careful indication of this drug is for preventing and minimizing bone resorption following oral surgery and relapse movement in orthodontic treatment. Clinical use of BP in dentistry is limited by risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and if its systemic effects such as an increase of the bone mineral density in another bone area. Topical application with local effect would seem the choice of administration route for usage in dentistry. Until recently, no clinical usage of topical-HP has been studied, however some experimental laboratory studies proved that this drug would be beneficial in a wide scope of dental treatments.

ABSTRAK

Bisfosfonat: tinjauan singkat pengembangan penggunaannya di bidang kedokteran gigi. Obat ini menghambat resorpsi tulang dengan memicu osteoklas mengalami apoptosis. Bisfosfonat (BP) memiliki potensi manfaat besar dalam dunia kedokteran gigi mengingat bahwa baik penyakit maupun prosedur perawatan gigi dapat menyebabkan ketidakstabilan gigi dan diketahui bahwa tulang alveolar merupakan jaringan pendukung utama gigi. Indikasi kuat dari obat ini adalah untuk mencegah dan meminimalkan resorpsi tulang setelah operasi bedah mulut dan gerakan relaps setelah perawatan ortodontik. Penggunaan secara klinis BP dalam kedokteran gigi dibatasi oleh risiko osteonekrosis rahang (ONJ) dan efek sistemik seperti peningkatan kepadatan mineral tulang di daerah lain. Aplikasi topikal dengan efek lokal tampak sebagai pilihan solusi untuk risiko di atas. Penelitian terbaru dari BP topikal belum sampai pada penggunaan klinis, tetapi dari beberapa penelitian pada hewan coba telah memberikan bukti bahwa obat ini akan bermanfaat dalam lingkup yang luas pada perawatan kedokteran gigi.

Key words: alveolar bone, bisphosphonate, topical administration

PENDAHULUAN

Bisfosfonat (BP) adalah kelompok obat yang memiliki kemampuan mencegah hilangnya massa tulang dengan mekanisme penghambatan osteoklas sehingga menekan *turnover* tulang.¹ BP paling sering digunakan untuk pengobatan osteoporosis, penyakit Paget's, metastasis kewanasan pada tulang dan kondisi-kondisi lain yang menyebabkan kerapuhan tulang.^{2,3}

Walaupun sudah banyak laporan adanya efek samping penggunaan BP yang terkait dengan bidang

kedokteran gigi, namun penggunaan obat ini untuk kepentingan perawatan di dalam rongga mulut juga sedang diteliti. Dalam dunia kedokteran gigi, penggunaan BP kemungkinan dapat memberikan harapan dalam upaya menstabilkan gigi dalam tulang alveolar. Masalah stabilitas gigi selalu menjadi perhatian di semua cabang ilmu kedokteran gigi. Ketidakstabilan gigi dapat terjadi akibat penyakit maupun tindakan yang dilakukan oleh dokter gigi. Salah satu faktor pemicu utama stabilitas gigi adalah keutuhan tulang alveolar. BP membuka harapan untuk memecahkan masalah dalam bidang kedokteran gigi tersebut.

BP yang tersedia saat ini adalah untuk pemakaian secara oral dan intravena dan biasanya digunakan untuk tujuan sistemik. Efek sistemik dan risiko efek samping berupa osteonekrosis tulang rahang menjadi tantangan dalam pemanfaatan BP dalam kedokteran gigi, namun hal ini tergantung pada dosis dan lama penggunaan BP. Selain topikal BP diharapkan dapat memberikan efek terapi yang sama dengan efek samping yang minimal. Tulisan ini mengulas perkembangan penelitian BP untuk penggunaannya dalam dunia kedokteran gigi.

TINJAUAN PUSTAKA

Bisfosonat (BP)

BP merupakan analog sintesis dari pirfosfat inorganik (PPI) yang merupakan suatu regulator endogen dalam proses mineralisasi tulang.¹ BP dan PPI memiliki kesamaan struktur kimia gugus fosfat, namun PPI memiliki 2 grup fosfat yang terikat dengan gugus *phosphonohydrate*, struktur P(-)-P, sedangkan BP terdiri atas 2 grup fosfat yang terikat pada gugus *phosphoether* dengan pusatnya adalah atom karbon, struktur P-C-P.² Penelitian sejak tahun 1960 menunjukkan bahwa PPI dapat menghambat proses kalsifikasi. Proses kalsifikasi ini terjadi oleh adanya ikatan PPI dengan kristal hidroksiapatit, hal ini menjelaskan arti dan peran penting PPI dalam regulasi mineralisasi tulang.³ Seperti bentuk ulaminy, BP juga memiliki afinitas yang tinggi pada mineral-mineral tulang, karena BP berikatan dengan kristal hidroksiapatit, BP mencegah kerusakan struktur hidroksiapatit sehingga dapat menekan proses resorpsi tulang.⁴ Target BP pada jaringan yang mengalami kalsifikasi dimana akan diinternalisasi secara selektif oleh tulang yang diresorpsi osteoklas.^{5,6} Setelah diinternalisasi, BP menghambat kemampuan osteoklas meresorpsi tulang dengan mekanisme yang mengganggu organisasi sitoskeletal dan pembentukan *ruffled border*, sehingga menyebabkan apoptosis.^{5,10} Kelebihan BP dibandingkan senyawa ulaminy adalah karena adanya atom C pada sentral BP yang membuatnya tidak dapat terhidrolisis dan adanya gugus terminal R1 dan R2 (yang terikat pada atom C) menjadi pembeda utama dibandingkan PPI. Konfigurasi struktur sentral ini adalah kunci yang menentukan kemampuan BP dalam menghambat proses resorpsi tulang.⁷ Saat ini, terdapat dua macam pengembangan senyawa BP yaitu BP sederhana yang tidak mengandung nitrogen (BP non-nitrogen) dan BP yang mengandung atom nitrogen (N-BP).⁸ BP non nitrogen merupakan BP non nitrogen generasi awal (seperti etidronat, clodronat, dan tiludronat) yang memiliki struktur paling mirip dengan PPI. Berbeda dengan BP generasi awal, BP generasi ke-2 dan 3 (seperti alendronat, risedronat, ibandronat, pamidronat, dan asam zoledronat) memiliki

kandungan Nitrogen pada sisi rantai R2.⁹ Keberadaan atom Nitrogen atau grup amino akan meningkatkan potensi anti-resorptif BP secara relatif signifikan bila dibandingkan dengan BP yang tidak mengandung nitrogen. Aplikasi klinis saat ini banyak diakui penggunaan BP mengandung nitrogen karena mempunyai potensi yang lebih besar dari BP non-nitrogen.⁹

Manfaat BP dalam kedokteran gigi

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi manfaat BP dalam bidang kedokteran gigi yaitu ortodonti, implantologi dan periodontik menggunakan model eksperimental yang berbeda. Pemberian secara sistemik klodronat, risedronat dan alendronat pada penelitian eksperimental dengan hewan coba telah terbukti efektif mencegah kehilangan tulang karena peradangan periodontal dengan cara penghambatan aktivitas osteoklas.¹¹⁻¹⁹ Pemberian secara sistemik berefek terhadap seluruh kerangka tubuh, sehingga pemberian secara topikal merupakan pilihan untuk merawat kehilangan tulang periodontal.²⁰ Pada perawatan ortodontik, kegagalan perawatan dapat disebabkan oleh terjadinya gerakan yang tidak diinginkan dari gigi penyangkar selama perawatan ortodonti (*loss of anchorage*) dan terjadinya gerakan gigi ke posisi semula seperti sebelum perawatan (*relapse*). Pergerakan gigi selalu disertai proses resorpsi tulang alveolar, sehingga gerakan yang tidak diinginkan tersebut dapat dicegah menggunakan terapi farmakologis dengan cara menghambat resorpsi tulang alveolar.²¹ BP telah diketahui secara luas sebagai obat yang dapat mengurangi tingkat pergerakan gigi saat dilakukan perawatan ortodontik. Melalui berbagai mekanisme pada tingkat seluler, BP menghasilkan penghambatan pada proses resorpsi tulang.⁴ Penggunaan injeksi lokal BP jenis risedronat dan pamidronat hasilnya secara efektif dapat menghambat gerakan gigi molar tikus yang diberi tekanan dengan alat ortodontik, namun terjadi peningkatan kepadatan tulang tibia yang mengindikasikan adanya efek sistemik yang signifikan.²² Sementara itu dilaporkan bahwa 24 jam setelah pelepasan alat ortodontik, injeksi sistemik alendronat 0,5mg/kg dapat mencegah *relapse* dibandingkan kontrol.²¹ Hal ini menunjukkan potensi penggunaan BP setelah perawatan ortodontik untuk mencegah terjadinya *relapse*. BP menurunkan pembentukan osteoklas yang diinduksi oleh gaya ortodontik dan menghambat gerakan gigi tikus. BP juga mencegah terjadinya resorpsi akar yang berhubungan dengan pergerakan gigi ortodontik. Hasil ini menunjukkan bahwa BP mungkin berguna untuk mengontrol pergerakan gigi ortodontik dan sebagai kandidat penghambat resorpsi akar selama pergerakan gigi ortodontik.²³ Namun, efek lain dari penggunaan BP adalah adanya kemungkinan hambatan pergerakan gigi yang dirawat ortodontik

(Gambar 2).²¹ Selanjutnya, data menunjukkan bahwa konsumsi BP meningkatkan waktu yang dibutuhkan untuk perawatan ortodontik dan mempengaruhi keberhasilan perawatan ortodontik dalam hal penutupan ruang dan paralelitas akar.²² Penelitian yang mengevaluasi efek pemberian topikal khlorodont pada tulang alveolar hewan coba yang mengalami periodontitis, menunjukkan bahwa obat ini mencegah kehilangan tulang dan menurunkan jumlah osteoklas.²³ Penelitian tentang keuntungan efek yang potensial dari BP pada penyakit periodontal juga telah dilakukan. Pemberian BP secara sistemik dapat mengurangi kehilangan tulang alveolar pada sebagian besar hewan coba yang diinduksi sehingga mengalami periodontitis secara natural tetapi tidak ada efek yang signifikan terhadap parameter periodontal klinis.²⁴ Penelitian mengenai potensi pemberian BP topikal untuk meningkatkan integrasi tulang pada implan gigi telah dilakukan pada hewan coba dan menunjukkan hasil yang cukup berarti. Pemberian BP topikal pada implan gigi di rahang anjing, dengan dan tanpa lapisan kalsium fosfat, meningkatkan perlekatan implan dan tulang, serta meningkatkan jumlah tulang disekitar implan.²⁵ Penggunaan BP pada tempat yang spesifik (lokal) tanpa efek sistemik sangat diharapkan ketika obat ini diaplikasi secara klinis. Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang metode aplikasi, aturan pemberian dan sistem pelepasan untuk mendapatkan konsentrasi lokal yang efektif tanpa efek sistemik.⁹ Dilaporkan bahwa dosis tunggal BP yang diaplikasikan secara topikal dapat terdistribusi secara adekuat pada tulang, karena adanya afinitas yang tinggi dari BP terhadap mineral tulang. Selanjutnya, juga terdapat pengurangan resorpsi tulang alveolar setelah operasi mukoperiosteum pada tikus yang mendapat alendronat secara topikal.²¹

Risiko penggunaan BP

BP saat ini dikaitkan dengan risiko osteonekrosis rahang terutama penggunaan BP pada kasus keganasan. Disebut sebagai *biphosphonate associated jaw osteonecrosis* (ONJ), dengan kondisi area tulang terbuka pada regio maksilofisial dan masih merupakan suatu kondisi yang relatif baru,



Gambar 1. Efek bisfosfonat terhadap resorpsi akar yang disebabkan pergerakan gigi ortodontik analisis dengan mikroskop pemindai elektron (SEM), skala bar 100µm (A. Kontrol, B. Pergerakan gigi + PDS, C. Pergerakan gigi +BP).²¹

dengan pengetahuan mengenai patofisiologi dan manajemen yang terus-menerus dikembangkan. *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) mendefinisikan kasus ONJ sebagai area tulang terbuka di regio maksilofisial yang tidak sembuh dalam delapan minggu setelah teridentifikasi oleh tenaga kesehatan pada pasien yang menerima paparan BP dan tidak mendapat terapi radiasi pada regio kraniofasial.¹ Osteonekrosis rahang (ONJ) dijumpai pada pasien yang mengkonsumsi BP untuk terapi yang berkaitan dengan berbagai penyakit pada tulang. Insidensinya 0,8%-12% yang mendapatkan terapi BP secara intravena dan 0,01%-0,04% secara peroral.²¹ ONJ pada pemakai BP yaitu asam zoledronat dan pamidronat, pertama kali dilaporkan pada tahun 2003. Asam zoledronat dan pamidronat adalah BP yang diberikan secara intravena untuk mengurangi rasa sakit pada tulang, hiperkalsemia pada kasus keganasan dan komplikasi skeletal pada pasien dengan *multiple myeloma*, kanker payudara, paru paru serta penyakit kanker yang lain dan penyakit Paget pada tulang. Kasus yang dilaporkan sebagian besar didiagnosa setelah menjalani prosedur perawatan gigi seperti pencabutan gigi, sebagian kecil osteonekrosis muncul terjadi secara spontan pada pemakai obat ini. Pada awal tahun 2006 kasus ini juga dilaporkan terjadi pada individu yang mendapat terapi BP menggunakan nitrogen peroral untuk terapi osteoporosis. Jumlah laporan kasus terkait pemakaian alendronat sekitar 170 kasus, risedronat sekitar 20 kasus dan ibandronat 1 kasus. Alendronat merupakan BP yang paling sering diresepkan secara per-oral.¹⁸ Patofisiologi ONJ masih kurang dipahami khususnya mengapa kondisi tersebut terlokalisasi pada rahang. Sebuah tinjauan terbaru tentang BP dan tulang alveolar menyatakan bahwa BP menumpuk di rahang manusia pada tingkat lebih tinggi daripada tulang yang lain secara umum seperti halnya proses *turnover* tulang pada rahang lebih tinggi. Sebagai konsekuensi dari penekanan *turnover* tulang yang berlebihan dapat mengganggu proses penyembuhan pada rahang, baik dalam menanggapi cedera (misalnya pencabutan gigi) dan kerusakan kecil yang merupakan fisiologis normal dari oklusi. Namun, patofisiologi kemungkinan merupakan multifaktorial melibatkan faktor-faktor lain seperti *oversuppressi* angiogenesis, perubahan fungsi sel mukosa mulut, flora mikrobia, efek antiinflamasi, dan kecenderungan genetik.¹ ONJ dapat terjadi secara spontan, pada umumnya terkait dengan ekstraksi gigi dan atau infeksi lokal dengan keterlambatan penyembuhan, telah dilaporkan terjadi pada pasien yang memakai BP, termasuk Actonel (risedronate natrium). Faktor risiko yang telah diketahui untuk osteonekrosis rahang adalah prosedur invasif pada perawatan gigi (ekstraksi gigi, implan gigi, bedah tulang), diagnosis kanker, terapi yang bersamaan (kemoterapi, kortikosteroid), kebersihan mulut yang buruk, dan gangguan parah

yang lain (periodontal atau penyakit gigi yang sudah ada, anemia, koagulopati, infeksi, sakit karena gigi palsu).²⁹ Osteonekrosis rahang yang berkaitan dengan pemakaian BP merupakan kondisi yang sangat serius. Ketika kondisi ini mulai terjadi, pasien akan merasakan sakit, tidak mudah untuk diobati dan dapat menimbulkan sisa kerusakan. Seorang dokter gigi perlu memahami hal ini sehingga berhati-hati dalam melakukan perawatan pada pasien yang sedangkan mendapatkan terapi BP.³⁰

PEMBAHASAN

BP memiliki efek yang berlawanan di dalam rongga mulut, memiliki efek potensial yang mengancam pada penyakit periodontal, implan, relaps pada perawatan ortodontik maupun tindakan bedah namun juga dapat meningkatkan risiko terjadinya ONJ serta adanya efek sistemik. Hal tersebut menjadi keterbatasan untuk dilakukan uji coba aplikasi obat tersebut di bidang kedokteran gigi pada manusia. Telah terbukti bahwa pemberian secara sistemik merupakan cara yang efektif untuk mengevaluasi aplikasi yang memungkinkan dari BP di bidang kedokteran gigi untuk mencegah dan merawat kasus resorpsi tulang. Namun, aplikasi secara topikal langsung pada daerah lesi merupakan rute yang efektif pada perawatan di bidang kedokteran gigi untuk menghindari efek sistemik.³¹ Aplikasi BP dengan *Drug Delivery System* (DDS) diharapkan dapat menjadi pemecahan masalah. DDS adalah sistem administrasi obat menggunakan suatu media pembawa.³² DDS memiliki keuntungan yaitu memperpanjang waktu pelepasan obat, meminimalkan efek samping obat yang dibawa, dapat melokalisasi efek obat, mengurangi dosis dan meningkatkan kenyamanan pasien.³³ Sistem ini memiliki banyak keuntungan karena berbagai macam molekul zat aktif dapat dimasukkan ke dalam bahan pembawa, waktu yang akan digunakan dalam pelepasan zat aktif dapat dikontrol serta material zat aktif dapat disimpan di dalamnya.³⁴ Saat ini telah dikembangkan bahan pembawa (*carrier*) yang menggunakan bahan polimer alam untuk mengontrol waktu paruh zat aktif yang digunakan. Bahan polimer alam yang sering digunakan adalah gelatin. Keuntungan penggunaan gelatin adalah sifat gelatin yang mudah terdegradasi secara biologis dalam jaringan sehingga cocok digunakan sebagai media pembawa.³⁵ Gelatin dapat diubah menjadi wujud hidrogel dengan mengikatsilangkan (*crosslinking*) gelatin dengan glutaraldehid, kemudian dicuci dengan glikol, dilanjutkan dengan air. Tujuan pencucian menggunakan glikol adalah untuk menghilangkan residu aldehid yang bersifat toksik dalam larutan tersebut.³⁶ Hidrogel bersifat porous sehingga suatu substansi dapat disisipkan ke dalam matriks gel dengan laju pelepasan yang

disesuaikan.³⁴ Molekul-molekul suatu substansi yang akan dibawa oleh sistem hidrogel tersebut akan terperangkap dalam jaring-jaring gel sampai gel mengalami degradasi.³⁷ Hidrogel gelatin relatif *inert* terhadap substansi yang dibawanya dan memiliki sifat dapat biodegradasi.³⁸ Kemungkinan zat aktif BP yang dibawa oleh media pembawa hidrogel gelatin dan diaplikasikan secara topikal diharapkan dapat memberikan efek topikal yang optimal di bidang kedokteran gigi tanpa efek samping. Pasien yang telah menjalani perawatan ortodontik dan memasuki perawatan periode retensi memiliki susunan gigi geligi yang sudah sangat baik, kebersihan mulut yang sudah baik dan tidak memiliki kerusakan gigi geligi yang membutuhkan prosedur perawatan gigi yang invasif ataupun pencabutan. Pemberian BP pada periode ini kemungkinan sangat kecil mengalami ONJ karena berdasarkan beberapa laporan faktor risiko terjadinya ONJ umumnya terkait dengan ekstraksi gigi dan atau infeksi lokal dengan keterlambatan penyembuhan. Telah dilaporkan pula faktor risiko yang telah diketahui untuk ONJ adalah prosedur invasif pada perawatan gigi (ekstraksi gigi, implan gigi, bedah tulang), diagnosis kanker, terapi yang bersamaan (kemoterapi, kortikosteroid), kebersihan mulut yang buruk, dan gangguan parah yang lain (periodontal atau penyakit gigi yang sudah ada, anemia, koagulopati, infeksi, sakit karena gigi tiruan).²⁹ Faktor risiko tersebut sangat jarang dijumpai pada pasien ortodontik yang telah memasuki tahap periode retensi (stabilisasi).

SIMPULAN

BP memiliki efek potensial yang mengancam pada kasus yang berkaitan dengan kerusakan tulang alveolar. Penggunaan BP secara topikal dengan media pembawa (*drug delivery system*/DDS) diharapkan dapat memberikan efek menghambat resorpsi tulang dan meningkatkan kepadatan mineral tulang secara lokal yang bermanfaat di bidang kedokteran gigi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bocromos GL, Tiao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J*. 2011;56:2-9.
2. Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J*. 2003;12:S142-6.
3. Graham JW. Bisphosphonates and Orthodontics: Clinical Implication. *JCO*. 2006;11:425-8.
4. Ghoneima AA, Allam ES, Zant SL, Windsor LJ. Bisphosphonate treatment and orthodontic considerations. *Orthod Craniofac Res*. 2010;13:1-

- 10.
5. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Res.* 2003;9:2643-58.
6. Thouveney C, Bechkoft G, Pikała S, Buchet R. Inorganic pyrophosphate as a regulator of hydroxyapatite or calcium pyrophosphate dihydrate mineral deposition by matrix vesicles. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17:64-72.
7. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonate: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1032-45.
8. Nijenhuis T, van der Eerden BC, Hoenderop JG, Weinas H, van Leeuwen JP, Bindels RJ. Bone resorption inhibitor alendronate normalizes the reduced bone thickness of TRP5(-/-) mice. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1815-24.
9. Frith JC, Rogers MJ. Antagonistic effects of different classes of bisphosphonates in osteoclasts and macrophages in vitro. *J Bone Miner Res.* 2003;18:204-12.
10. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6222a-30a.
11. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHRuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994;106:279-89.
12. Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J Dent Res.* 1994;73:1478-86.
13. Skoglund B, Holmertz J, Aspenberg P. Systemic and local ibandronate enhance screw fixation. *J Orthop Res.* 2004;22:1108-13.
14. Peter B, Ramaniraka N, Raketomanana LR, Zamelli PY, Pioletti DP. Peri-implant bone remodeling after total hip replacement combined with systemic alendronate treatment: A finite element analysis. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2004;7:73-8.
15. Alencar VB, Bezerra MM, Lima V, Azeiteiro AL, Brito GA, Rocha FA, et al. Disodium clodronate prevents bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2002;73:251-6.
16. Llanoveros A, Ramamurthy NS, Heikkilä P, Teronen O, Sälö T, Rifkin BR, et al. A combination of a chemically modified doxycycline and a bisphosphonate synergistically inhibits endotoxin-induced periodontal breakdown in rats. *J Periodontol.* 2001;72:1069-77.
17. Shoji K, Horiuchi H, Shinoda H. Inhibitory effects of a bisphosphonate (risedronate) on experimental periodontitis in rats. *J Periodont Res.* 1995;30:277-84.
18. Brunsvold MA, Chaves ES, Komman KS, Aufdemorte TB, Wood R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol.* 1992;63:825-30.
19. Weinreb M, Quartuccio H, Seedorf JG, Aufdemorte TB, Brunsvold M, Chaves E, et al. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J Periodont Res.* 1994;29:35-40.
20. Jam AG, Hago AP, Patricia MM. Effect of Topical Administration of monosodium clodronate on experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2006;77:1-6.
21. Fujimura Y, Kitaura H, Yoshimatsu M, Eguchi T, Kohara H, Morita Y, et al. Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *Eur J Orthod.* 2009;31:572-7.
22. Lotwala RB, Greenlee GM, Ott SM, Hall SH, Huang GJ. Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012;142:625-34.
23. Mizuma T, Horiuchi H, Shinoda H. Effects of topical administration of clodronate on alveolar bone resorption in rats with experimental periodontitis. *J Periodontol.* 2002;73:479-86.
24. Badran Z, Krachemmann MA, Gacheaux J, Soueidan A. Bisphosphonates in periodontal treatment: a review. *Oral Health Prev Dent.* 2009;7:3-12.
25. Yaffe A, Herman A, Binderman I. Combined local application of tetracycline and bisphosphonate reduces alveolar bone resorption in rats. *J Periodontol.* 2003;74:1038-42.
26. Chacon GE, Ståse EA, Larsen PE, Beck FM, McGlumphy EA. Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:1005-9.
27. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:415-23.
28. Keim RG. Bisphosphonate in orthodontics. *JCO.* 2006;11:403-4.
29. Druglib.Com [Internet]. Drug information portal©2006-2012 [updated March 2010; cited 2012 21 April]. Available from: <http://www.druglib.com/druginfo/actonel/>.
30. Kamoh AK, Ogle O. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—A Case Report. *Compendium.* 2012;33(5) [Internet]. Available from: <http://www.dentalaegis.com/cced/201205/bisphosphonate-related-osteonecrosis-of-the-jaws-a-case-report>.
31. Omodian H, Park K. Introduction to hydrogel. In:

- Ottenbrite RM, editors. *Biomedical Applications of Hydrogel Handbook*. New York: Springer Science; 2010.p.1-9.
32. Pazoglous ES, Parthasarathy A. *Bionanotechnology*. San Rafael: Morgan & Claypool; 2007.
33. Young S, Wong M, Tabata Y, Mikos AG. Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules. *J Control Release*. 2005;109:256-74.
34. Bregg RK. *Current Topics in Polymer Research*. New York: Nova Science Publishers Inc; 2005.
35. Ishida K, Kuroda R, Miwa M, Tabata Y, Hekugu A, Kawamoto T, et al. The regenerative effects of platelet-rich plasma on meniscal cells in vitro and its in vivo application with biodegradable gelatin hydrogel. *Tissue Eng*. 2007;13:1103-12.
36. Ganji F, Farahani EV. Hydrogels in controlled drug delivery systems. *Iranian Polymer J*. 2009;18:63-88.
37. Aron M. *Filled Elastomers Drug Delivery Systems*. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
38. Forough R. *New Frontiers in angiogenesis*. Dordrecht: Springer; 2006.