

## PERBANDINGAN JUMLAH SEL NEUTROFIL PULPA GIGI TIKUS WISTAR SETELAH APLIKASI TIGA JENIS MEDIKAMEN KAPING PULPA

<sup>1</sup>Annisa Firdaus\*, <sup>2</sup>Andina Rizkia Putri Kusuma, dan <sup>3</sup>Niluh Ringga  
Woroprobosari

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

<sup>2</sup>Departemen Konservasi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

<sup>3</sup>Departemen Radiologi Oral dan Forensik Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Islam Sultan Agung Semarang

\*Corresponding Author:

[nisafdds@std.unissula.ac.id](mailto:nisafdds@std.unissula.ac.id)

### Abstrak

*Pulpa gigi mampu mengidentifikasi jejas melalui mekanisme inflamasi yang diperankan oleh sel neutrofil. Prosedur pembersihan karies dapat menimbulkan resiko terbukanya atap kamar pulpa. Kaping pulpa direk merupakan perawatan yang diindikasikan pada kasus tersebut. Kalsium hidroksida, MTA, dan Biodentine merupakan medikamen yang dapat digunakan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan jumlah sel neutrofil pulpa gigi tikus Wistar setelah aplikasi medikamen kaping pulpa. Subjek penelitian adalah 24 tikus wistar jantan yang dibagi menjadi empat kelompok masing-masing 6 ekor. Kelompok I (kontrol negatif), kelompok II (MTA), kelompok III (Biodentine) dan kelompok IV (Ca (OH)<sub>2</sub>). Medikamen diaplikasikan sesaat setelah preparasi. Sampel gigi diambil pada hari ke-4. Gigi tikus didekalsifikasi kemudian diberi pewarnaan Hematoksilin dan Eosin untuk melihat sel Neutrofil. Data yang telah diperoleh dianalisis menggunakan uji statistik Kruskal-Wallis. Jumlah sel neutrofil pada kelompok II terhadap kelompok III, dan kelompok I terhadap kelompok IV menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ). Pemberian tiga medikamen kaping pulpa menunjukkan adanya perbedaan jumlah sel neutrofil dengan jumlah sel neutrofil paling sedikit pada kelompok III dan jumlah sel neutrofil paling banyak pada kelompok I.*

**Kata kunci:** kaping pulpa, neutrofil, kalsium hidroksida, mineral trioxide agregat, biodentine

### Abstract

*Dental pulp can identify the existence of injury by inflammatory process, played by neutrophil cells. Caries removing procedures can pose a risk of opening the roof pulp chamber. This condition can be treated with pulp capping using Ca(OH)<sub>2</sub>, MTA, and Biodentine medicaments. The aim of this study was to analyze differences neutrophil cell counts in dental pulp Wistar rats after application of pulp capping medicaments. The subjects on this study were 24 male Wistar rats divided into four groups consist of 6 rats each. Group I (negative control), group II (MTA), group III (Biodentine), and group IV (Ca (OH)<sub>2</sub>). Medicaments applied shortly after preparation. Samples were taken on day fourth after treatment. The teeth were decalcified then stained using Hematoxylin and Eosin to observe neutrophil cell counts. The data have been analyzed using statistical Kruskal-Wallis tests. The mean neutrophil cell counts in the control group I was higher than groups II, III, and IV. Neutrophil cell counst in group II with group III, and the group I with group IV showed no significant difference ( $p > 0.05$ ). The application of three pulp capping medicaments shows the difference of neutrophil cells count with least number of neutrophil cells in group III.*

**Keywords:** pulp capping, neutrophils, calcium hydroxide, mineral trioxide aggregate, biodentine

## 1. PENDAHULUAN

Pulpa gigi memiliki kemampuan untuk mengidentifikasi keberadaan jejas yang dapat mengakibatkan pulpa terbuka dengan cara melakukan perlawanan melalui beberapa tahap salah satunya inflamasi pulpa atau pulpitis (Dong *et al.*, 2016; Sumbayak, 2015). Inflamasi atau peradangan pulpa adalah proses pertahanan pulpa pertama terhadap adanya jejas yang bertujuan menghilangkan penyebab jejas dan jaringan nekrotik (Fatimatuzzahro *et al.*, 2013). Proses ini diperankan oleh sel neutrofil yang merupakan sel pertahanan tubuh pertama, dan merupakan sel yang paling banyak berperan pada fase awal (akut) yaitu 24 jam pertama dan dapat berlangsung hingga 48 jam (Primadina, *et al.*, 2019). Sel makrofag kemudian akan muncul untuk membantu mengeliminasi infeksi dan jaringan rusak melalui proses fagositosis (Fatimatuzzahro *et al.*, 2013).

Peradangan pulpa dibagi menjadi pulpitis reversible yang memungkinkan pulpa untuk kembali pada kondisi normal dan pulpitis irreversible yang merupakan kerusakan pulpa secara permanen (Torabinejad dan Walton, 2014). Prosedur pembersihan karies dapat menimbulkan resiko terbukanya atap kamar pulpa. Kondisi tersebut merupakan gigi pulpitis reversibel dan masih dapat dilakukan perawatan kaping pulpa (Daniele, 2017). Tujuan dari perawatan ini adalah untuk menekan proses inflamasi dan menginduksi terbentuknya jembatan dentin yang berfungsi sebagai pengganti atap pulpa yang terbuka, sehingga dapat melindungi pulpa dari jejas tambahan (Endah *et al.*, 2016). Beberapa bahan yang dapat digunakan sebagai medikamen kaping pulpa adalah kalsium hidroksida  $\text{Ca(OH)}_2$ , mineral trioxide aggregate (MTA), dan Biodentine (Jain dan Raj, 2015).

Medikamen yang pertama kali ditemukan adalah  $\text{Ca(OH)}_2$ . Bahan ini merupakan medikamen kaping pulpa terpopuler selama beberapa dekade karena merupakan bahan yang dapat menginduksi pembentukan jembatan dentin serta memiliki efek antibakterial karena sifatnya yang basa (Ravi dan Subramanyam, 2015). Kalsium hidroksida namun memiliki kelemahan yaitu respon jaringan terhadap  $\text{Ca(OH)}_2$  tidak dapat diprediksi (Janebodin *et al.*, 2010). Selain  $\text{Ca(OH)}_2$  terdapat bahan turunannya yaitu MTA. Bahan MTA ini dapat memproduksi jembatan dentin dengan struktur integritas yang lebih baik dibandingkan  $\text{Ca(OH)}_2$  (Pathak *et al.*, 2017). Kekurangan yang dimiliki MTA adalah cara pengaplikasian yang sulit dikarenakan waktu pengerasannya yang lama, serta lebih mahal jika dibandingkan dengan  $\text{Ca(OH)}_2$  (Lipski *et al.*, 2018).

Baru-baru ini untuk mengatasi kelemahan yang dimiliki MTA terdapat temuan bahan semen bioaktif trikalsium silikat lain yaitu Biodentine. Bahan ini memiliki komponen yang sama dengan MTA, namun memiliki waktu *setting* yang lebih singkat. Bahan Biodentine ini jika dibandingkan dengan  $\text{Ca(OH)}_2$  memiliki kekuatan rekat yang lebih padat serta tidak mudah larut dalam cairan oral seperti saliva (Qureshi *et al.*, 2014). Banyaknya medikamen kaping pulpa saat ini menyebabkan peneliti ingin mengetahui medikamen mana yang terbaik dalam menekan proses inflamasi pulpa.

## 2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris *in vivo* dengan metode *post test only control group design*. *Ethical clearance* didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang dengan No.142/B.1-KEPK/SA-FKG/XI/2019. Subjek dalam penelitian ini adalah 24 ekor tikus Wistar jantan yang telah memenuhi kriteria inklusi. Tikus dibagi

menjadi 4 kelompok masing-masing kelompok berjumlah 6 ekor tikus yaitu kelompok I (kelompok kontrol), kelompok II (MTA), kelompok III (Biodentine), dan kelompok IV ( $\text{Ca(OH)}_2$ ). Tikus dianestesi dengan ketamin HCL 10% 0,1ml/100g BB secara intramuskular pada paha tikus. Gigi molar 1 rahang atas tikus dipreparasi dengan menggunakan *round bur* no 080 tegak lurus sumbu gigi sedalam 1mm sampai terlihat adanya warna kemerahan pada pulpa (Shinkai *et al.*, 2017). Medikamen diaplikasikan sesaat setelah preparasi. Sampel gigi diambil pada hari ke-4 kemudian didekalsifikasi dan diberi pewarnaan Hematoksilin dan Eosin untuk melihat sel Neutrofil. Pengamatan jumlah sel neutrofil dilihat dengan menggunakan mikroskop cahaya (*Leica*) dengan perbesaran 1000x dan sel neutrofil dihitung secara manual sebanyak tiga lapang pandang kemudian dirata-rata.

Data hasil penelitian dianalisis secara statistik dengan menggunakan software SPSS 23 untuk *macOS*. Data dianalisis dengan menggunakan uji normalitas *Shapiro-wilk*. Hasil uji normalitas yang didapat menunjukkan data tidak terdistribusi normal sehingga dilakukan uji hipotesis dengan uji *Kruskal Wallis*.

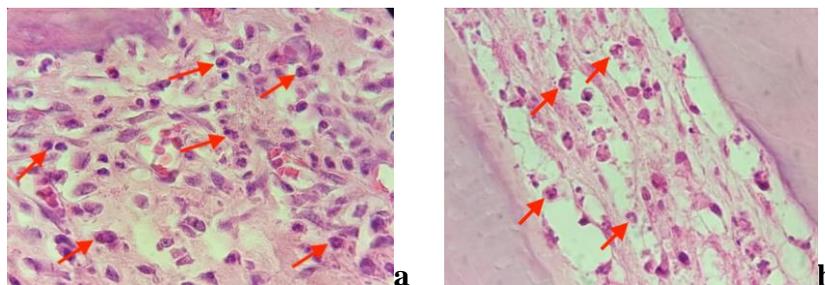
### 3. HASIL PENELITIAN

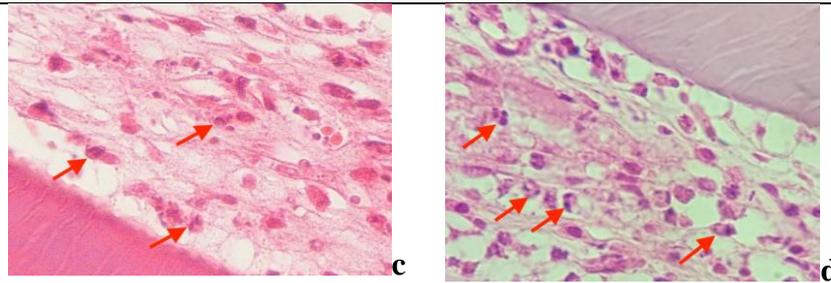
Hasil penelitian didapatkan dari Laboratorium Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada. Setelah dilakukan penghitungan jumlah sel neutrofil pulpa gigi tikus Wistar diperoleh hasil rerata jumlah sel neutrofil pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil rata-rata jumlah sel neutrofil pulpa gigi tikus Wistar

Kelompok	Mean $\pm$ SD
KI (Kontrol)	6.83 $\pm$ 1.94
KII (MTA)	3.66 $\pm$ 1.50
KIII (Biodentine)	2.50 $\pm$ 0.54
KIV ( $\text{Ca(OH)}_2$ )	6.50 $\pm$ 2.58

Berdasarkan Tabel 1 dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan rata-rata jumlah sel neutrofil dikeempat kelompok. Kelompok kontrol menunjukkan jumlah sel neutrofil yang lebih banyak dibandingkan kelompok perlakuan. Kelompok Biodentine menunjukkan jumlah sel neutrofil paling sedikit.





Gambar 1. Identifikasi sel neutrofil dengan pewarnaan Hematoksilin dan eosin pulpa gigi tikus Wistar. Pada hari ke-4 setelah aplikasi medikamen perbesaran 1000x. (a) Kontrol; (b) MTA; (c) Biodentine; (d) **Ca(OH)<sub>2</sub>**. Terlihat adanya neutrofil (panah merah).

Hasil uji normalitas berdasarkan Tabel 2 menunjukkan kelompok yang berdistribusi normal adalah kelompok kontrol, kelompok MTA dan kelompok Ca(OH)<sub>2</sub> ( $p > 0,05$ ). Kelompok Biodentine menunjukkan data tidak berdistribusi normal ( $p < 0,05$ ).

Tabel 2. Hasil uji normalitas *Saphiro-Wilk*

Kelompok	p
KI (Kontrol)	0,452
KII (MTA)	0,212
KIII (Biodentine)	0,004
KIV (Ca(OH) <sub>2</sub> )	0,692

Berdasarkan uji normalitas terdapat satu kelompok yang tidak berdistribusi normal, maka syarat uji parametrik tidak terpenuhi. Data kemudian dianalisis lanjutan dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* memperlihatkan nilai signifikansi sebesar 0,002 ( $p < 0,05$ ) artinya terdapat perbedaan yang signifikan diantara keempat kelompok dalam penelitian ini.

Tabel 3. Hasil uji beda Jumlah Sel Neutrofil antar dua kelompok (*T-independent*)

	KI (Kontrol)	KII (MTA)	KIV (Ca(OH) <sub>2</sub> )
KI (Kontrol)	-	0,010*	0,806
KII (MTA)	0,010*	-	0,043*
KIV (Ca(OH) <sub>2</sub> )	0,806	0,043*	-

**Keterangan :** \*Beda signifikan

Uji statistik selanjutnya adalah uji komparasi dengan menggunakan uji *T-independent* untuk data yang berdistribusi normal (Kontrol, MTA, dan Ca(OH)<sub>2</sub>) dan uji *Mann-Whitney* untuk data yang tidak berdistribusi normal (Biodentine).

Tabel 4. Hasil uji beda Jumlah Sel Neutrofil antar dua kelompok (*Mann-Whitney*)

	KI (Kontrol)	KII (MTA)	KIII (Biodentine)	KIV (Ca(OH) <sub>2</sub> )
KI (Kontrol)	-		0,003*	

KII (MTA)		-	0,116	
KIII (Biodentine)	0,003*	0,116	-	0,007*
KIV (Ca(OH) <sub>2</sub> )			0,007*	-

**Keterangan :** \*Beda signifikan

Berdasarkan Tabel 3 dan Tabel 4 menunjukkan terdapat perbedaan jumlah sel neutrofil yang signifikan ( $p < 0,05$ ) pada kelompok kontrol terhadap kelompok MTA dan Biodentine. Kelompok Ca(OH)<sub>2</sub> terhadap kelompok MTA dan Biodentine. Kelompok lain seperti kelompok kontrol terhadap kelompok Ca(OH)<sub>2</sub>, dan kelompok MTA terhadap kelompok Biodentine tidak menunjukkan perbedaan jumlah sel neutrofil yang signifikan ( $p > 0,05$ ).

#### 4. DISKUSI

Proses inflamasi pulpa yang terjadi dalam penelitian ini dipicu oleh adanya preparasi gigi yang diarahkan ke arah pulpa dengan menggunakan *round bur* 080 hingga atap pulpa terbuka. Gesekan serta panas yang ditimbulkan akibat penggunaan instrumen putar saat preparasi pada penelitian ini menyebabkan peningkatan *nitric oxide* pada sel odontoblas (Feng *et al.*, 2007 *cit* Enggardipta *et al.*, 2016). *Nitric oxide* adalah radikal bebas yang mampu menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah sehingga sel inflamasi seperti sel neutrofil dapat bermigrasi menuju jaringan (Roitt, 2002 *cit* Enggardipta *et al.*, 2016). Saat terjadi jejas odontoblas mampu melepas sitokin inflamasi IL-8 yang berfungsi sebagai kemotaktan bagi sel neutrofil sehingga neutrofil dapat bermigrasi menuju area adanya jejas (Levin *et al.*, 1999 *cit* Enggardipta *et al.*, 2016).

Hasil analisis data di atas menunjukkan rata-rata jumlah sel neutrofil pada kelompok Biodentin lebih rendah dibandingkan dua kelompok medikamen lainnya (Gambar 1). Hal ini menunjukkan Biodentine mampu memberikan efek anti-inflamasi yang baik dibandingkan kelompok medikamen yang lain. Kelompok Ca(OH)<sub>2</sub> memperlihatkan rata-rata jumlah sel neutrofil yang paling tinggi dibandingkan dua kelompok medikamen lainnya. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian Jalan *et al.* (2017) bahwa pada gambaran histologi pulpa gigi yang diberi medikamen Biodentine tidak menunjukkan adanya inflamasi pulpa dibandingkan gigi yang diberi medikamen Ca(OH)<sub>2</sub> (Jalan *et al.*, 2017). Kandungan trikalsium silikat yang terkandung dalam Biodentine mampu menghasilkan ion silikon. Ion silikon tersebut mampu memicu proliferasi sel fibroblas untuk menghasilkan kolagen yang akan diikuti penurunan jumlah sel inflamasi seperti neutrophil (Peng *et al.*, 2011).

Rata-rata jumlah sel neutrofil pada kelompok Ca(OH)<sub>2</sub> lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok MTA hal ini serupa dengan penelitian Accorinte *et al.* (2008) dan Komabayashi *et al.* (2016). Kedua penelitian tersebut menunjukkan pulpa yang diberi MTA memiliki inflamasi yang lebih ringan dibandingkan dengan yang diberi Ca(OH)<sub>2</sub>. Hal ini dikarenakan MTA dapat menginduksi sel neutrofil untuk memproduksi sitokin IL-1 $\beta$ . Sitokin IL-1 $\beta$  ini mampu menginduksi dua kali lipat sel fibroblas untuk mensintesis kolagen, dengan adanya sitokin tersebut menyebabkan respon pulpa gigi yang lebih terorganisir dan mengarah pada perbaikan pulpa yang menguntungkan (Cavalcanti *et al.*, 2011). Hal ini dibuktikan dalam penelitian ini bahwa tidak terjadi proses inflamasi kronis yang ditandai oleh jumlah sel neutrofil yang lebih sedikit.

Rata-rata jumlah sel neutrofil pada kelompok MTA lebih banyak dibandingkan dengan kelompok Biodentine namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan di antara keduanya. Hal ini disebabkan kedua bahan ini sama-sama merupakan semen kalsium silikat yang memiliki efek anti-inflamasi yang sama yaitu mampu menghasilkan ion silikon. Hasil rata-rata jumlah sel neutrofil lebih banyak pada kelompok MTA dikarenakan konsistensi akhir MTA yang seperti pasir basah. Konsistensi tersebut menyebabkan kesulitan dalam aplikasi bahan dan sulit untuk dikondensasikan pada kavitas (Islam *et al.*, 2006 *cit* Moussa, 2018). Penyebab lainnya juga dikarenakan waktu pengerasan MTA yang lama sehingga menyebabkan bahan MTA terlepas sebelum keras. Bahan Biodentine lebih menguntungkan dalam pengaplikasian serta kondensasi pada kavitas dikarenakan bentuknya yang berupa pasta. Keuntungan lain yang dimiliki bahan Biodentine adalah waktu pengerasannya yang lebih singkat dibandingkan bahan MTA (Careddu dan Duncan, 2018).

Hasil analisis data juga memperlihatkan rata-rata jumlah sel neutrofil pada kelompok kontrol dan kelompok  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil tersebut dikarenakan bahan  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  memiliki kelarutan yang tinggi terhadap cairan oral sehingga memudahkan bahan ini lepas dari kavitas (Jain dan Raj, 2015). Hal ini dibuktikan pada penelitian ini bahwa pada saat pengambilan jaringan terlihat beberapa tambalan pada kelompok  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  yang terlepas.

## 5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil beberapa disimpulkan bahwa :

1. Terdapat perbedaan jumlah sel neutrofil pada pulpa gigi tikus wistar yang diberi medikamen kaping pulpa  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , MTA, dan Biodentine.
2. Kelompok tikus yang diberi medikamen Biodentine memperlihatkan jumlah sel neutrofil yang paling sedikit di antara seluruh kelompok penelitian.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih saya ucapkan kepada Allah SWT atas karunia dan nikmat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini, terimakasih juga saya ucapkan kepada kedua orang tua saya, kedua dosen pembimbing saya, dan dosen penguji yang selalu membimbing saya dalam menyusun penelitian ini. Terimakasih juga saya ucapkan kepada teman-teman dan sahabat saya yang selalu mendukung dan mendoakan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Accorinte, ML., Loguercio, AD., Reis A., Carneiro, E., Murata, SS., Holland, R., (2008). *Response of human dental pulp capped with MTA and calcium hydroxide powder. Oper Dent*, 33(5), 488-95.
- Careddu, R., & Duncan, H. F. (2018). *How does the pulpal response to biodentine and proroot mineral trioxide aggregate compare in the laboratory and clinic?. British Dental Journal*, 225(8), 743-749.
- Cavalcanti, B. N., de Mello Rode, S., França, C. M., & Marques, M. M. (2011). *Pulp capping materials exert an effect on the secretion of IL-1 $\beta$  and IL-8 by migrating human neutrophils. Brazilian Oral Research*, 25(1), 13-18.

- Daniele, L. (2017). Mineral Trioxide Aggregate (MTA) direct pulp capping: 10 years clinical results. *Giornale Italiano Di Endodonzia*, 31(1), 48–57.
- Dong, Y., Yu, F., Yang, Y. W., Lin, P. T., Yu, H. H., Sun, X., Chen, J. H. (2016). *Effect of an experimental direct pulp-capping material on the properties and osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells. Scientific Reports*, 6(October), 1–11.
- Endah, P., & Budirahardjo, R. (2016). *Robusta Coffee Beans decrease of Inflammation in Dental Caries. Proceeding ICMHS 2016*, 173–176.
- Enggardipta, R. A., Haniastuti, T., & Handajani, J. (2016). Efek eugenol terhadap jumlah sel inflamasi pada pulpa gigi molar tikus *Sprague Dawley*. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 2(2), 66–73.
- Fatimatuzzahro, N., Haniastuti, T., & Handajani, J. (2013). Respon inflamasi pulpa gigi tikus *Sprague Dawley* setelah aplikasi bahan etsa ethylene diamine tetraacetic acid 19% dan asam fosfat 37%. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, 46(4), 190–195.
- Feng Mei Yu, Yamaza T, Atsuta I, Danjo A, Yamashita Y, Kido MA, Goto M, Akamine A, Tanaka T. (2007). *Sequential expression of endothelial nitric oxide synthase, inducible nitric oxide synthase, and nitrotyrosine in odontoblasts and pulp cells during dentin repair after tooth preparation in rat molars. Cell Tissue Res*. 328, 117 – 127.
- Islam I, Chng HK, Yap AU, (2006). *Comparison of the physical and mechanical properties of MTA and Portland cemenet. J Endod*. 32(3), 193-197
- Jain, P., & Raj, J. D. (2015). *Dentin substitutes: A review. International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 6(3), 383–391.
- Jalan, A. L., Warhadpande, M. M., & Dakshindas, D. M. (2017). *A comparison of human dental pulp response to calcium hydroxide and Biodentine as direct pulp-capping agents. Journal of Conservative Dentistry*, 20(2), 129–133.
- Janebodin, H. K., Orapin, V., & Osathanon, T. (2010). *Dental pulp responses to pulp capping materials and bioactive molecules. CU Dent J.*, 33, 229–248.
- Komabayashi, T., Zhu, Q., Eberhart, R., Imai, Y., (2016). *Current status of direct pulp-capping materials for permanent teeth. Dent Mater J*, 35(1): 1-12
- Levin LG, Rudd A, Bletsa A, Reisner H. (1999). *Expression of IL-8 by cells of the odontoblast layer in vitro. Eur J Oral Sci*. 107(2): 131– 137.
- Lipski, M., Nowicka, A., Kot, K., Postek-Stefańska, L., Wysoczańska-Jankowicz, I., Borkowski, L., Drożdżik, A. (2018). *Factors affecting the outcomes of direct pulp capping using Biodentine. Clinical Oral Investigations*, 22(5), 2021–2029.
- Moussa, S. A. (2018). *Mineral Trioxide Aggregate (MTA) vs Calcium Hydroxide in Direct Pulp Capping – Literature Review. Online Journal of Dentistry & Oral Health*, 1(2).
- Pathak, D. S. D., Bnsode, D. P. V., Wavdhane, D. M. B., Khedgikar, D. S., & Birage, D. P. P. (2017). *Advances in Pulp Capping Materials: A Review. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 16(2), 31–37.
- Peng, W., liu, W., Zhai, W., Jiang, L., (2011). *Effect of tricalcium silicate on the proliferation and odontogenic differentiation of human dental pulp cells. J Endod*. 37, 1240-1246
- Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. S. (2019). Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika - Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 3(1), 31.
- Qureshi, A., Soujanya, E., Kumar, N., Kumar, P., & Hivarao, S. (2014). *Recent Advances in*

- Pulp Capping Materials: An Overview. Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(1), 316–321.
- Ravi, G., & Subramanyam, R. (2015). *Possible Mechanisms of Lack of Dentin Bridge Formation in Response to Calcium Hydroxide in Primary Teeth. Dental Hypotheses*, 6(1), 6–9.
- Roitt, IM. (2002). *Essential immunology* 8<sup>th</sup> ed., 233 Jakarta: Widya Medika,
- Shinkai, K., Taira, Y., Kawashima, S., Suzuki, S., & Suzuki, M. (2017). *Histological evaluation of direct pulp capping with all-in-one adhesives in rat teeth. Dental Materials Journal*, 36(3), 348–356.
- Sumbayak, E. M. (2015). Tinjauan Pustaka Fibroblas: Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 21(6), 1–6.
- Torabinejad, M., & Walton, R. E. (2014). *Endodontics* 4<sup>th</sup> ed., pp. 4–24. St Louis: Elsevier.