

## INTISARI

Remodeling tulang yang sempurna merupakan faktor penting dalam meningkatkan kestabilan gigi dan mencegah relaps setelah perawatan ortodonti. Peningkatan pembentukan tulang dapat dilakukan untuk mempercepat siklus remodeling tulang. Simvastatin merupakan obat golongan statin yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Obat ini diketahui dapat menginduksi pembentukan tulang. Hidrogel gelatin sebagai sistem penghantar obat secara lokal dapat digunakan untuk menghantarkan simvastatin ke tulang. Penambahan surfaktan polisorbitat-80 dalam hidrogel gelatin diperlukan untuk meningkatkan kelarutan simvastatin dan meningkatkan efektivitas obat. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi dan menguji karakteristik hidrogel gelatin-simvastatin sebagai sistem pembawa obat untuk aplikasi lokal dan mengetahui pengaruh aplikasi hidrogel gelatin-simvastatin terhadap relaps gigi, jumlah osteoblas, jumlah osteoklas, kadar OPG, RANKL, dan TGF- $\beta$ 1 dalam proses remodeling tulang perawatan ortodonti secara *in vivo* pada kelinci.

Hidrogel gelatin-simvastatin dibuat dari gelatin, simvastatin dan polisorbitat-80 dengan metode *dehydrothermal treatment* (DHT). Karakterisasi hidrogel meliputi uji morfologi, gugus fungsi, pelepasan, degradasi dan biokompatibilitas yang meliputi uji viabilitas sel osteoblas dan iritasi. Uji *in vivo* hidrogel dilakukan pada 24 kelinci yang dibagi menjadi kelompok perlakuan dan kontrol. *Open coil spring* dipasang pada gigi incisivus untuk menggerakkan gigi secara ortodonti. Pada periode retensi dilakukan injeksi hidrogel gelatin-simvastatin pada kelompok perlakuan dan injeksi hidrogel-gelatin pada kelompok kontrol pada hari ke 7, 14 dan 21. Dekapitasi kelinci dilakukan pada hari ke 3, 7, 14 dan 21 setelah debonding untuk membuat preparat histologis. Persentase relaps diukur pada studi model menggunakan *digital calliper*, kadar OPG, RANKL, dan TGF- $\beta$ 1 dianalisis menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), jumlah osteoblas dan osteoklas dievaluasi menggunakan pengecatan hematoksilin eosin (HE) pada preparat histologi. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji statistika.

Hasil penelitian menunjukkan formulasi hidrogel gelatin-simvastatin dengan penambahan polisorbitat-80 meningkatkan morfologi komposit, pelepasan obat dan degradasi komposit serta biokompatibel terhadap osteoblas dan tidak menginduksi iritasi. Aplikasi hidrogel gelatin-simvastatin secara signifikan ( $p < 0,05$ ) menurunkan persentase relaps, kadar RANKL dan jumlah osteoklas serta signifikan meningkatkan kadar OPG, TGF- $\beta$ 1, rasio OPG/RANKL dan jumlah osteoblas. Kesimpulan penelitian ini adalah penambahan polisorbitat-80 dalam formulasi hidrogel gelatin-simvastatin dapat meningkatkan karakteristik hidrogel dan aplikasi hidrogel gelatin-simvastatin pada periode retensi dapat menginduksi pembentukan tulang sehingga dapat meningkatkan stabilitas gigi (*in vivo*).

Kata kunci: hidrogel gelatin-simvastatin, ortodonti, remodeling tulang, simvastatin.

## ABSTRACT

Perfect bone remodeling is an essential factor in increasing tooth stability and preventing relapse after an orthodontic treatment. Increasing bone formation can be conducted to accelerate the bone remodeling cycle. Simvastatin is a statin drug used to reduce cholesterol levels in the blood. This drug has been proved to induce bone formation. As a local drug delivery system, gelatin hydrogels can be used to deliver simvastatin to the bone. However, the addition of polysorbate-80 as surfactant in gelatin hydrogels is needed to increase simvastatin solubility and increase its effectiveness. This study aims to formulate and investigate characteristics of the gelatin-simvastatin hydrogel as a drug carrier system for local application and determine the effect of gelatin-simvastatin hydrogel application on tooth relapse, number of osteoblasts, number of osteoclasts, level of OPG, RANKL, and TGF- $\beta$ 1 in the process of bone remodeling treatment orthodontics in the rabbit model.

The gelatin-simvastatin hydrogel was prepared from gelatin, simvastatin, and polysorbate-80 by the dehydrothermal treatment (DHT) method. Hydrogel characterizations includes morphology, functional groups, release, degradation, and biocompatibility tests, including osteoblast cell viability and irritation tests. The *in vivo* hydrogel test was carried out on 24 rabbits divided into a control group (gelatin hydrogel) and a treatment group (gelatin-simvastatin hydrogel). An open coil spring is attached to the incisors to move the teeth orthodontically. In the retention period, gelatin-simvastatin hydrogel injection was injected in the treatment group and hydrogel-gelatin injected in the control group on days 7, 14 and 21. The rabbits were killed on days 3, 7, 14, and 21 after debonding to allow histology analysis of alveolar bone modeling. The percentage of relapse was measured in a model study using digital calipers, level of OPG, RANKL, and TGF- $\beta$ 1 were analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the number of osteoblasts and osteoclasts was evaluated using hematoxylin-eosin (HE) staining. The data obtained were analyzed using a statistical test.

The results showed that gelatin-simvastatin hydrogel formulation with the addition of polysorbate-80 could enhance composite morphology, drug release, and composite degradation. Furthermore, the material is biocompatible with osteoblast cells and do not induce irritation. The application of gelatin-simvastatin hydrogel significantly decreases the percentage of RANKL relapse, level of RANKL and the number of osteoclast ( $P < 0,05$ ). Additionally, gelatin-simvastatin hydrogel significantly increases level of OPG and TGF- $\beta$ 1, OPG / RANKL ratio, and the number of osteoblasts ( $P < 0,05$ ). The conclusion of this study is the addition of polysorbate-80 on gelatin-simvastatin hydrogel formulation could improve the character of hydrogel composites and the application of gelatin-simvastatin hydrogel in the retention period can induce bone formation hence increasing tooth stability (*in vivo*).

**Key words:** Gelatin-simvastatin hydrogel, orthodontic, bone remodeling, simvastatin.