

LITERATURE REVIEW

**PENGARUH PEMBERIAN BIOMATERIAL KITOSAN DARI KULIT
UDANG (*Caridea Sp.*) DALAM MEMPERCEPAT PENYEMBUHAN
LUKA DI RONGGA MULUT**

SKRIPSI

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



ILDA KHAIRUNNISA

J011191016

DEPARTEMEN BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

LITERATURE REVIEW

**PENGARUH PEMBERIAN BIOMATERIAL KITOSAN DARI KULIT
UDANG (*Caridea Sp.*) DALAM MEMPERCEPAT PENYEMBUHAN
LUKA DI RONGGA MULUT**

SKRIPSI

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

OLEH :

ILDA KHAIRUNNISA

J011191016

DEPARTEMEN BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**Judul : Pengaruh Pemberian Biomaterial Kitosan dari Kulit Udang
(*Caridea Sp.*) Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka di
Rongga Mulut**
Oleh : Ilda Khairunnisa /J011191016

**Telah Diperiksa dan Disahkan
Pada Tanggal : 09 Februari 2022**

Oleh:

Pembimbing

drg. Abul Fauzi, Sp.BM (K)

NIP. 19790606 200604 1 005

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin



Prof. Muhammad Ruslin, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.BM (K)

NIP. 19730702 200112 1 001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum di bawah ini :

Nama : Ilda Khairunnisa

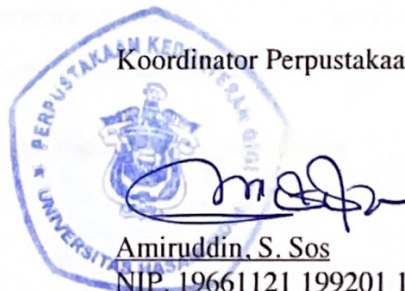
NIM : J011191016

Judul : Pengaruh Pemberian Biomaterial Kitosan dari Kulit
Udang (*Caridea Sp.*) Dalam Mempercepat
Penyembuhan Luka di Rongga Mulut

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

Makassar, 09 Februari 2022

Koordinator Perpustakaan FKG Unhas



Amiruddin, S. Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Ilda Khairunnisa

NIM : J011191016

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “PENGARUH PEMBERIAN BIOMATERIAL KITOSAN DARI KULIT UDANG (*Caridea Sp.*) DALAM MEMPERCEPAT PENYEMBUHAN LUKA DI RONGGA MULUT” adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiat dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi. Saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini sebagian atau keseluruhan merupakan plagiat dari orang lain.

Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan seperlunya

Makassar, 09 Februari 2022



ILDA KHAIRUNNISA
J011191016

KATA PENGANTAR



Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala berkat rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan dan penyusunan skripsi dengan judul **“Pengaruh Pemberian Biomaterial Kitosan dari Kulit Udang (*Caridea Sp.*) Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka di Rongga Mulut”**. Penulisan skripsi ini bertujuan sebagai salah satu syarat penyelesaian studi dalam mencapai gelar sarjana kedokteran gigi pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Salawat dan salam juga penulis haturkan kepada junjungan nabi besar Rasulullah Muhammad SAW sebagai teladan yang membawa manusia dari jalan yang gelap menuju jalan serba pengetahuan.

Penulis menyadari, bahwa penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan banyak pihak. Kesempatan ini, penulis pertama-tama ingin mengucapkan terima kasih serta penghormatan dan penghargaan kepada kedua orang tua penulis yakni **Muh. Ilyas** dan **Ibunda Hj. Faridawati** karena doa dan restunya sehingga rahmat Allah tercurah, serta atas kasih sayang dan kesabarannya dalam memberikan dukungan baik materil maupun moril sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.

Tidak lupa penulis ucapkan banyak terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Prof. Muhammad Ruslin, drg., M. Kes. Ph.D. Sp.BM(K)**, selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin sekaligus dosen penguji penulis yang telah memberi masukan serta bantuan moril selama penulis menempuh jenjang pendidikan.
2. **Dr. drg. Ayub Irmadani Anwar., M.Med** selaku pembimbing akademik yang senantiasa memberi dukungan, motivasi dan bimbingan untuk menjadi

lebih baik lagi dalam masa belajar selama perkuliahan.

3. **drg. Abul Fauzi, Sp.BM (K)** selaku pembimbing skripsi yang sangat sabar membimbing dan memberikan arahan bagi penulis selama penyusunan skripsi ini karena tanpa adanya bimbingan, semangat dan dorongan, skripsi ini tidak akan berjalan dengan semestinya.
4. Kepada **drg. Hasmawati Hasan, M.Kes** selaku penguji skripsi yang telah memberikan masukan maupun saran yang membangun sehingga penyusunan skripsi kajian literatur ini dapat selesai tepat waktu.
5. **Segenap dosen, staf akademik dan staf perpustakaan FKG Unhas** yang telah banyak membantu penulis selama menjalani proses perkuliahan.
6. Untuk saudara penulis, **Suci Salsabila dan Bintang Wiradhika Ilyas** yang selalu memberikan dukungan saat menempuh pendidikan maupun terselesainya skripsi ini.
7. Untuk sepupu-sepupu penulis, **Adel, Dwi, Ika, Nade, Nurul, Ino, Fira, Nanda dan Fanny** yang selalu memberi semangat dan tak bosan-bosanya memberi penulis nasihat akademik maupun non-akademik selama perkuliahan maupun saat proses penyelesaian skripsi ini. Semoga kalian selalu diberikan kesehatan, keberkahan dan kebahagiaan dunia dan akhirat.
8. Sahabat tercinta, **Dias Dwananda, Teysha Aurangga Mafri, Qurannisa Pamriasky, Yizrielsa Tappi, Indah Khairunnisa dan Rifqah Muflihah** yang telah meluangkan banyak waktu, menemani, menghibur dan memberi pendapat dalam membantu penyusun untuk meningkatkan kualitas dari isi skripsi.
9. Untuk **Muhammad Walid Dzaky** yang senantiasa sabar menemani dan membantu penulis selama pembuatan skripsi ini.
10. Teman-teman seperjuangan, kabinet dinamis **BEM FKG UH 2021/2022** terkhusus **Romusha Geng** hubungan luar dan pengabdian masyarakat yang telah berbagi banyak pendapat dan mendukung dalam penyusunan skripsi ini.

11. Teman-teman angkatan **Alveolar 2019**, yang tentu saja penulis tidak bisa sebutkan satu persatu, terima kasih atas segala dukungan dan semangat kepada penulis selama masa perkuliahan.
12. Dan bagi semua pihak yang tidak penulis sebutkan namanya, terima kasih telah memberikan kontribusi dan semangat dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, karena kesempurnaan hanya milik Allah semata. Oleh karena itu, penulis memohon maaf bila ada kesalahan dalam penulisan skripsi ini. Kritik dan saran kami hargai demi penyempurnaan penulisan serupa dimasa yang akan datang. Besar harapan penulis, semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan dapat bernilai positif bagi semua pihak yang membutuhkan.

Makassar, 09 Februari 2022



Penulis

ABSTRAK

Pengaruh Pemberian Biomaterial Kitosan dari Kulit Udang (*Caridea Sp.*) Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka di Rongga Mulut

Ilda Khairunnisa¹

¹Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Indonesia

ildakhairunnisa2410@gmail.com¹

Latar Belakang: Penyembuhan luka adalah mekanisme tubuh untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi dengan membentuk struktur baru dan fungsional. Proses penyembuhan luka pada jaringan lunak di dalam rongga mulut mempunyai prinsip yang sama dengan bagian tubuh lain yang diawali dari tahap hemostasis, inflamasi, proliferasi sel, deposisi matrik hingga fase remodeling. Suatu luka dikatakan sembuh secara sempurna jika luka telah kembali ke struktur anatomi jaringan, fungsi jaringan dan tampilan secara normal dalam periode waktu yang sesuai. Penanganan luka di rongga mulut menggunakan bahan alami banyak dilakukan untuk membantu proses penyembuhan luka di dalam rongga mulut, salah satunya adalah pemanfaatan biomaterial kitosan dari kulit udang dalam mempercepat penyembuhan luka di rongga mulut. **Tujuan:** mengetahui pengaruh pemberian biomaterial kitosan dari kulit udang (*Caridea Sp.*) dalam mempercepat penyembuhan luka di rongga mulut. **Metode:** Desain penulisan ini adalah *literature review*. **Tinjauan Pustaka:** Kitosan merupakan komponen alami eksoskeleton krustasea yang bermanfaat meningkatkan penyembuhan luka yang memiliki sifat antimikroba, biokompatibilitas, biodegradabilitas dan kemampuannya untuk mendukung deposisi matriks yang termineralisasi oleh sel-sel osteoblast, serta sifat pengikatan kitosan dengan sel darah merah memungkinkannya untuk membekukan darah dengan cepat sehingga digunakan dalam penyembuhan luka di rongga mulut. **Hasil:** Dalam tinjauan *literature review* ini didapatkan hasil bahwa penggunaan biomaterial kitosan dari kulit udang lebih efektif dalam mempercepat proses penyembuhan luka di rongga mulut dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa penggunaan biomaterial kitosan. Tetapi, semakin tinggi konsentrasi berat molekul kitosan yang diberikan tidak menjamin penyembuhan luka di rongga mulut dapat bereaksi dengan cepat. **Kesimpulan:** Biomaterial kitosan dari kulit udang (*Caridea Sp.*) dapat menjadi akselerator dalam proses penyembuhan luka di rongga mulut dengan cara meningkatkan sel-sel inflamasi seperti makrofag, sel leukosit polimorfonuklear (PMN), osteoblast dan fibroblast.

Kata Kunci: kitosan, kitosan dari kulit udang, penyembuhan luka pada mukosa oral.

ABSTRACT

Effect of Biomaterial Chitosan Addition from Shrimp Shell (*Caridea Sp.*) in Accelerating Wound Healing Process

Ilda Khairunnisa¹

¹Student of the Faculty of Dentistry, Hasanuddin University, Indonesia

Ildakhairunnisa2410@gmail.com¹

Background: Wound healing is the body's mechanism to repair the damage that occurs by forming, a new and functional structures. The wound healing process in soft tissues in the oral cavity has the same principle as other body parts, starting from the stages of hemostasis, inflammation, cell proliferation, matrix deposition to the remodeling phase. A wound is completely healed if the wound has returned to its normal anatomical structure, tissue function and appearance within the appropriate period of time. Treatment of wounds in the oral cavity using natural ingredients is widely used to help the wound healing process in the oral cavity, one of which is the use of chitosan biomaterial from shrimp shells in accelerating wound healing in the oral cavity. **Objective:** To determine the effect of giving chitosan biomaterial from shrimp shell (*Caridea Sp.*) in accelerating wound healing in the oral cavity. **Method:** The design of this paper is a literature review. **Review:** Chitosan is a natural component of crustacean exoskeletons that are beneficial for promoting wound healing which has antimicrobial properties, biocompatibility, biodegradability and the ability to support mineralized matrix deposition by osteoblast cells, and the binding properties of chitosan with red blood cells enable it to clot blood quickly so it is used in wound healing in the oral cavity. **Result:** In this literature review, it was found that the use of chitosan biomaterial from shrimp shells was more effective in accelerating the wound healing process in the oral cavity compared to the control group without the use of chitosan biomaterial. However, the higher concentration of chitosan molecular weight given does not guarantee that wound healing in the oral cavity can react quickly. **Conclusion:** Chitosan biomaterial from shrimp shells (*Caridea Sp.*) can be an accelerator in the wound healing process in the oral cavity by increasing inflammatory cells such as macrophages, polymorphonuclear leukocytes (PMN), osteoblasts and fibroblasts.

Keywords: chitosan, chitosan from shrimp shells, wound healing on the oral mucosa.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	16
1.1 Latar Belakang	16
1.2 Rumusan Masalah	18
1.3 Tujuan Penulisan	18
1.4 Manfaat Penulisan	18
1.4.1 Manfaat Teoritis	18
1.4.2 Manfaat Praktis	18
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	19
2.1 Luka.....	19
2.1.1 Klasifikasi Luka	19
2.1.2 Penyembuhan Luka di Rongga Mulut.....	20
2.2 Kitosan	25
2.2.1 Kitosan dari Kulit Udang	25
2.2.2 Sifat Kitosan.....	28
2.2.3 Kitosan Sebagai Penyembuhan Luka di Rongga Mulut	30
BAB 3 METODE PENULISAN.....	33
3.1 Jenis Penulisan	33
3.2 Sumber Data.....	33
3.3 Metode Pengumpulan Data	33

3.4	Prosedur Manajemen Penulisan	34
3.5	Kerangka Teori.....	35
BAB 4 PEMBAHASAN		36
4.1	Identifikasi Jurnal.....	36
4.2	Analisis Sintesa Jurnal	36
4.3	Analisis Persamaan Jurnal.....	53
4.4	Analisis Perbedaan Jurnal	54
4.5	Tabel Sintesa Jurnal	56
BAB 5 PENUTUP.....		59
5.1	Simpulan	59
5.2	Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA		61
LAMPIRAN		64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Sel dan jaringan yang berperan selama proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut ¹⁴	21
Gambar 2.2 Tahapan penyembuhan luka di rongga mulut ¹³	24
Gambar 2.3 Struktur kimia kitin ²⁰	26
Gambar 2.4 Struktur kimia kitosan ²⁰	26
Gambar 2.5 Produksi kitin dan kitosan dari proses kimia dan biologi ²³	27
Gambar 4.1 Sediaan histopatologi anatomi jumlah sel osteoblast pada pengamatan 7 hari ²⁹	37
Gambar 4.2 Sediaan histopatologi anatomi jumlah sel osteoblast pada pengamatan 14 hari ²⁹	37
Gambar 4.3 Gambaran histopatologi dengan perbesaran 400x Mikroskop Trinokuler ⁸	40
Gambar 4.4 Zona hambat kitosan kulit udang terhadap pertumbuhan bakteri <i>Staphylococcus epidermidis</i> ²⁵	41
Gambar 4.5 Zona hambat kitosan kulit udang terhadap pertumbuhan bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ²⁵	42
Gambar 4.6 Zona hambat kitosan kulit udang terhadap pertumbuhan bakteri <i>Propionibacterium agnes</i> ²⁵	42
Gambar 4.7 Zona hambat kitosan kulit udang terhadap pertumbuhan bakteri <i>Escherichia coli</i> ²⁵	43
Gambar 4.8 Gambar sediaan histopatologi jumlah pembuluh darah pada 1/3 apikal soket pengamatan hari ke-7 dan ke-14 ³⁰	47
Gambar 4.9 Rasa sakit pasien pada kelompok pemberian kitosan dan kelompok kontrol ²⁶	49
Gambar 4.10. Kemerahan pada kelompok pemberian kitosan dan kelompok kontrol ²⁶	50
Gambar 4.11. Pembengkakan pada kelompok pemberian kitosan dan kelompok kontrol ²⁶	50

Gambar 4.12. Kehilangan fungsi pada kelompok pemberian kitosan dan kelompok kontrol ²⁶	51
Gambar 4.13. Perdarahan pada kelompok pemberian kitosan dan kelompok kontrol ²⁶	51
Gambar 4.14 Efektivitas kerja kitosan pada penyembuhan luka di rongga mulut ³²	52

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Sumber Database Jurnal.....	33
Tabel 3.2 Kriteria Pencarian.....	34
Tabel 4.1 Rerata dan simpang baku jumlah sel osteoblast pada kelompok kitosan gel 1%, 2% dan tanpa kitosan pada lama pengamatan 7 dan 14 hari.	38
Tabel 4.2 Rata-rata simpangan baku kepadatan kolagen pada setiap kelompok perlakuan.....	39
Tabel 4.3 Aktivitas antimikroba dari ekstrak kitosan.....	44
Tabel 4.4 Karakterisasi fisikokimia kitosan hasil ekstraksi.....	44
Tabel 4.5 Rerata dan simpang baku jumlah pembuluh darah dalam penyembuhan luka pencabutan gigi.....	47

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan bagian eksternal dan organ terluas pada tubuh manusia maupun hewan dengan fungsi penting yaitu proteksi fisik, sensasi, termoregulator dan insulasi. Gangguan atau cedera pada kulit mengganggu integritas kulit yang disebut dengan luka. Luka adalah suatu kerusakan atau gangguan struktur dan fungsi anatomi normal yang dapat meluas dari kerusakan yang bersifat sederhana serta merupakan proses fisiologis yang terjadi sebagai respon adanya jejas.

Penyembuhan luka adalah mekanisme tubuh untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi dengan membentuk struktur baru dan fungsional. Proses penyembuhan luka pada jaringan lunak di dalam rongga mulut mempunyai prinsip yang sama dengan bagian tubuh lain yang diawali dari tahap hemostasis, inflamasi, proliferasi sel, deposisi matrik hingga fase remodeling. Regenerasi dan perbaikan merupakan dua proses penting dalam penyembuhan luka. Proses ini melibatkan respon seluler dan biokimia baik secara lokal maupun sistemik dengan melibatkan proses dinamis dan kompleks dari koordinasi serial termasuk pendarahan, koagulasi, inisiasi respon inflamasi akut segera setelah trauma, regenerasi, migrasi dan proliferasi jaringan ikat dan sel parenkim, serta sintesis protein matriks ekstraselular, remodeling parenkim dan jaringan ikat serta deposisi kolagen. Sel yang paling berperan adalah sel makrofag yang berfungsi mensekresi sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi serta *growth factors*, fibroblast dan kemampuannya mensintesis kolagen yang mempengaruhi kekuatan *tensile strength* luka dan mengisi jaringan luka kembali ke bentuk semula, kemudian diikuti oleh sel-sel keratinosit kulit untuk membelah diri dan bermigrasi membentuk re-epitelialisasi dan menutupi area luka. Suatu luka dikatakan sembuh secara sempurna jika luka telah kembali ke struktur anatomi jaringan, fungsi jaringan, dan tampilan secara normal dalam periode waktu yang sesuai.

Penanganan luka secara optimal telah mendorong berkembangnya ilmu pengetahuan mengenai luka, penyembuhan dan perawatan luka, karena jika luka tidak dirawat dengan baik akan menyebabkan komplikasi penyembuhan luka seperti terjadinya infeksi dan pendarahan.^{1,2,3} Saat ini, penelitian mengenai bahan alami banyak dilakukan untuk membantu proses penyembuhan luka, salah satunya adalah pemanfaatan biomaterial kitosan dari kulit udang dalam mempercepat penyembuhan luka di rongga mulut.

Kulit udang memiliki kandungan protein berkisar antara 25-40%, kitin 15- 20% dan kalsium karbonat 45-50%.⁴ Kandungan kitin yang dimiliki kulit udang apabila dilakukan proses deasetilasi akan menjadi kitosan. Kitosan (poly- β -1,4-glukosamine) merupakan biopolimer alami di alam setelah selulosa yang memiliki rantai linear dengan rumus struktur $(C_6H_{11}NO_4)_n$ dan merupakan hasil N-diasetilasi dari kitin.⁵ Kitosan mengandung kopolimer glukosamin dan struktur molekulnya terdiri dari tulang punggung linier yang dihubungkan melalui ikatan glikosidik dengan kopolimer acak dari -(1-4)-terkait D-glukosamin dan N-asetil D-glukosamin. Kitin dan kitosan memiliki sifat anti bakteri sehingga digunakan sebagai pembalut luka di bidang kesehatan. Selain itu, oligomer kitosan dan oligomer kitin, yang berasal dari degradasi enzimatik di lingkungan luka, menghasilkan efek stimulasi pada makrofag.⁶ Kitosan bersifat biokompatibel, biodegradasi, nontoksik, dan antimikroba yang dimilikinya menjadikan kitosan memiliki biokompatibilitas yang baik dalam proses penyembuhan luka. Kitosan dalam bidang kesehatan digunakan sebagai agen antiobesitas, antikanker, antibakteria, antifungi, antiperdarahan dan penyembuh luka. Kitosan telah diteliti mampu memacu proliferasi sel, meningkatkan kolagenisasi, dan mengakselerasi regenerasi sel (reepitelisasi) pada kulit yang terluka dengan cara meningkatkan sel-sel inflamasi seperti makrofag, sel leukosit polimorfonuklear (PMN), osteoblast, dan fibroblast. Kitosan dapat diproduksi dengan baik oleh fibroblast gingiva disertai respon sinergis dari faktor pertumbuhan seperti *Platelet Derivate Growth Factor* (PDGF) yang memainkan peranan penting dalam proses angiogenesis dan menstimulasi proliferasi sel fibroblast.^{7,8}

Berdasarkan uraian diatas terkait biomaterial kitosan yang dimiliki oleh kulit udang, maka penulis menyusun sebuah *literature review* yang mengkaji tentang pengaruh pemberian biomaterial kitosan dari kulit udang (*Caridea Sp.*) dalam mempercepat penyembuhan luka di rongga mulut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka dapat dirumuskan mengenai bagaimana pengaruh pemberian biomaterial kitosan dari kulit udang (*Caridea Sp.*) dalam mempercepat penyembuhan luka di rongga mulut?

1.3 Tujuan Penulisan

Adapun tujuan penulisan dari *literature review* ini adalah mampu mengetahui pengaruh pemberian biomaterial kitosan dari kulit udang (*Caridea Sp.*) dalam mempercepat penyembuhan luka di rongga mulut.

1.4 Manfaat Penulisan

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Sebagai sumber informasi kepada mahasiswa, institusi, maupun masyarakat terkait pengaruh pemberian biomaterial kitosan dari kulit udang (*Caridea Sp.*) dalam mempercepat penyembuhan luka di rongga mulut.
2. Dapat dijadikan sebagai bahan baca dalam bidang pendidikan dan penelitian untuk membantu penelitian lanjutan di bidang kedokteran gigi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini yaitu sebagai pertimbangan dalam menambahkan biomaterial kitosan dari kulit udang (*Caridea Sp.*) sebagai salah satu komposisi bahan yang digunakan dalam kedokteran gigi.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Luka

Luka adalah suatu kerusakan atau gangguan struktur fungsi anatomi normal yang dapat meluas dari kerusakan yang bersifat sederhana serta merupakan proses fisiologis yang terjadi sebagai respon adanya jejas.¹

2.1.1 Klasifikasi Luka

Pada dasarnya, luka diklasifikasikan sebagai luka akut dan luka kronis. Luka akut dapat dibagi lagi menjadi luka traumatis dan luka bedah. Luka traumatis meliputi luka lecet, luka remuk, luka tusukan, laserasi dan sayatan. Luka bedah adalah sayatan yang dibuat dengan sengaja oleh seorang profesional kesehatan. Luka akut biasanya sembuh dalam proses yang teratur, tepat waktu dan jarang memerlukan intervensi yang signifikan. Sebaliknya, luka kronis didefinisikan sebagai luka yang gagal melalui proses reparatif yang teratur dan tepat waktu untuk menghasilkan integritas anatomis dan fungsional.⁹

1. Luka akut

Luka akut merupakan cedera jaringan yang dapat pulih kembali seperti keadaan normal dengan bekas luka yang minimal dalam rentang waktu 8-12 minggu. Penyebab utama dari luka akut adalah cedera mekanikal karena faktor eksternal yaitu terjadi kontak antara kulit dengan permukaan yang keras atau tajam dan luka pasca operasi. Penyebab lain luka akut adalah luka bakar dan cedera kimiawi, seperti terpapar sinar radiasi, tersengat listrik, terkena cairan kimia yang bersifat korosif, serta terkena sumber panas.¹⁰

2. Luka Kronik

Respon patologis terhadap cedera akan berakhir dengan luka kronik. Luka kronik adalah ulkus kulit yang didefinisikan sebagai luka dengan kedalaman penuh dan kecenderungan penyembuhan yang lambat. Luka kronis berlangsung lama dan berulang karena proses penyembuhannya memperpanjang satu atau lebih tahap

dalam fase hemostasis, inflamasi, proliferasi atau remodeling. Faktor-faktor ini termasuk infeksi, hipoksia jaringan, nekrosis, eksudat dan kelebihan kadar sitokin inflamasi. Keadaan peradangan yang terjadi secara terus-menerus pada luka akan menyebabkan respons jaringan tidak terkoordinasi, hasil fungsional dan anatomis menjadi buruk dan luka yang sering kambuh sehingga memperlambat proses penyembuhan, juga berdampak pada aspek somatik serta psikiatri dan sosial bagi pasien secara individu.^{9,11}

Berdasarkan keberadaan bakteri, luka dapat diklasifikasikan menjadi empat tingkatan yaitu:

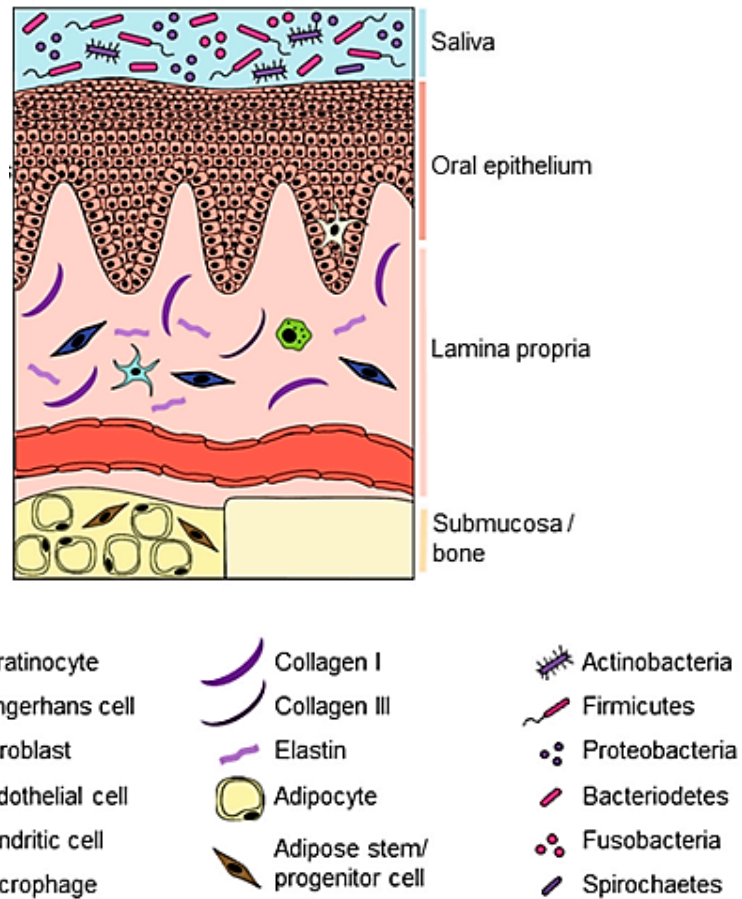
- 1) Luka terkontaminasi yang memiliki bakteri yang tidak berkembang biak.
- 2) Luka terjajah di mana bakteri berkembang biak hadir.
- 3) Luka dengan kolonisasi kritis di mana bakteri yang berkembang biak telah mencapai tingkat yang mengganggu penyembuhan, tetapi tanpa tanda-tanda klasik infeksi.
- 4) Luka yang terinfeksi yang memiliki bakteri yang berkembang biak dengan adanya reaksi inflamasi.

Luka kronik selalu terkontaminasi dan bahkan mewarisi kolonisasi bakteri yang dapat menjadi infeksi di kemudian hari jika tidak dilakukan perawatan.¹⁰

2.1.2 Penyembuhan Luka di Rongga Mulut

Penyembuhan adalah proses kompleks berupa interaksi antara beragam sistem imunologi dan biologis. Penyembuhan luka mukosa rongga mulut terdiri dari serangkaian respon berurutan yang memungkinkan penutupan ruptur pada jaringan. Proses ini sangat penting untuk mencegah invasi mikroorganisme atau agen lain ke dalam jaringan untuk menghindari pembentukan peradangan kronis. Proses penyembuhan luka dalam rongga mulut berlangsung selama beberapa fase dan sel-sel yang terlibat selama penyembuhan luka meliputi komponen sistem imunologi

(neutrofil, monosit, limfosit dan sel dendritik), serta sel endotel, keratinosit, dan fibroblast (Gambar 2.1).^{12, 13}



Gambar 2.1 Sel dan jaringan yang berperan selama proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut¹⁴

Saat cedera jaringan lunak rongga mulut terjadi, ada empat tahap penyembuhan luka yang berbeda dan tumpang tindih secara spatiotemporal yang dipertahankan di semua jenis jaringan berupa hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling.

1. Hemostasis

Fase pertama dari penyembuhan luka yaitu fase hemostasis yang berfungsi pertama kali untuk mengurangi kehilangan darah yang banyak pada saat cedera jaringan lunak. Dalam hitungan detik, sistem kekebalan diaktifkan sebagai akibat

dari kerusakan endotel pembuluh darah sehingga pembuluh darah menyempit untuk mencegah perdarahan dan trombosit menempel membentuk sumbat trombosit yang diperkuat oleh polimerisasi fibrin untuk membuat bekuan fibrin dan menutup luka. Gumpalan fibro-fibronektin memberikan dukungan sebagai matriks ECM sementara dan memungkinkan sel epitel dan fibroblast untuk bermigrasi ke lokasi luka.

2. Inflamasi

Setelah fase hemostasis, luka mengalami infiltrasi inflamasi segera sebagai respons terhadap kemokin di lokasi cedera. Respon inflamasi memuncak pada 24 hingga 48 jam pasca cedera dan dapat berlangsung hingga seminggu. Pada fase awal inflamasi, terdapat lebih sedikit sitokin yang menetap, berkurangnya pembuluh darah dan pembentukan fibroblast lokal yang cepat pada dasar luka. Neutrofil adalah sel yang pertama bermigrasi ke lokasi luka untuk membersihkan komponen ECM yang rusak dan mensekresikan protease seperti matrix metalloproteinase (MMP). Selanjutnya, neutrofil memulai kaskade sekresi sitokin dan faktor pertumbuhan untuk merekrut sel imun lain, termasuk monosit, yang membantu memulai re-epitelisasi.

Setelah dasar luka bersih dari mikroba, neutrofil keluar dari dasar luka melalui ekstrusi, apoptosis dan fagositosis. Kira-kira 48 hingga 72 jam pasca cedera, monosit bermigrasi ke luka dan berdiferensiasi menjadi makrofag dan berperan sebagai tipe sel dominan selama fase inflamasi penyembuhan luka terutama melalui polarisasi makrofag M1 “pro-inflamasi”. Makrofag mengeluarkan sitokin termasuk interleukin-1, interleukin-6, pertumbuhan fibroblast factor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), dan TGF- β yang mengatur migrasi sel keratinosit dan fibroblast ke dasar luka.

3. Fase Proliferasi

Fase proliferasi berlangsung dimulai pada hari ke-3 hingga 14 pasca cedera, ditandai dengan pergantian matriks provisional yang didominasi oleh platelet dan

makrofag secara bertahap kemudian digantikan oleh migrasi sel fibroblast dan deposisi sintesis matriks ekstraselular. Terdapat 3 proses utama dalam fase proliferasi:

1) Angiogenesis

Proses angiogenesis berperan dalam mempertahankan kelangsungan fungsi berbagai jaringan dan organ yang terkena. Terjadinya hal ini melalui terbentuknya pembuluh darah baru yang menggantikan pembuluh darah yang rusak. Salah satu regulator pro-angiogenik yang paling baik dicirikan adalah faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), protein yang merangsang pembentukan pembuluh darah dan membantu proliferasi, diferensiasi, dan migrasi sel endotel. Pembentukan pembuluh darah baru ini berasal dari kapiler- kapiler yang muncul dari pembuluh darah kecil di sekitarnya. Jaringan tempat pembentukan pembuluh darah baru terjadi, biasanya terlihat berwarna merah (eritema) karena terbentuknya kapiler- kapiler di daerah itu.

2) Fibroblast

Fibroblast memiliki peran yang sangat penting dalam fase ini. Fibroblast memproduksi matriks ekstraselular yang akan mengisi kavitas luka dan menyediakan tempat untuk migrasi keratinosit. Matriks ekstraselular inilah yang menjadi komponen yang paling nampak pada bekas luka. Makrofag memproduksi growth factor seperti PDGF, FGF dan TGF- β yang menginduksi fibroblast untuk berproliferasi, migrasi, dan membentuk matriks ekstraselular.

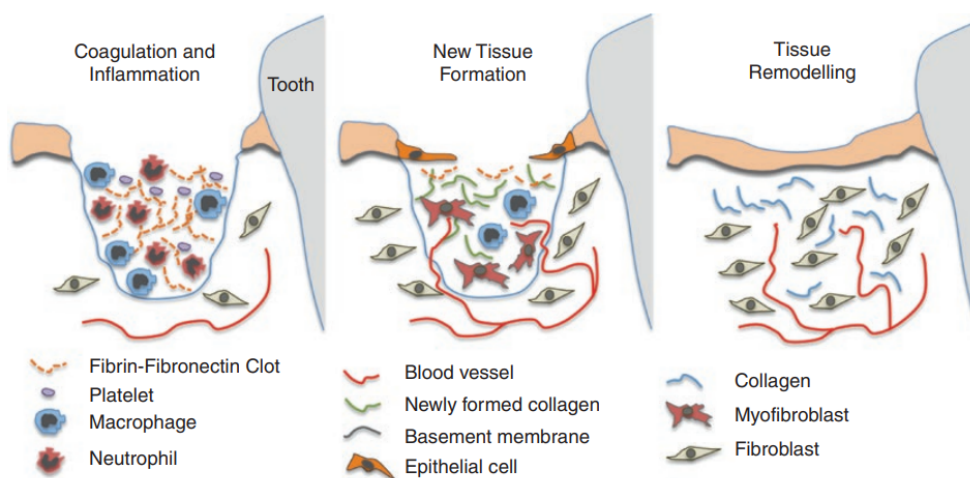
3) Re-epitelisasi

Secara simultan, sel-sel basal pada epitelium bergerak dari daerah tepi luka menuju daerah luka dan menutupi daerah luka. Pada tepi luka, lapisan single layer sel keratinosit akan berproliferasi kemudian bermigrasi dari membran basal ke permukaan luka. Ketika bermigrasi, keratinosit akan menjadi pipih

dan panjang dan juga membentuk tonjolan sitoplasma yang panjang. Mereka akan berikatan dengan kolagen tipe I dan bermigrasi menggunakan reseptor spesifik integrin. Kolagenase yang dikeluarkan keratinosit akan mendisosiasi sel dari matriks dermis dan membantu pergerakan dari matriks awal. Sel keratinosit yang telah bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi sel epitel akan bermigrasi di atas matriks provisional menuju ke tengah luka, bila sel-sel epitel ini telah bertemu di tengah luka, migrasi sel akan berhenti dan pembentukan membran basalis dimulai.^{1,15}

4. Remodeling

Remodeling adalah fase terakhir dari penyembuhan luka dan terjadi sekitar tiga minggu setelah cedera dan dapat bertahan hingga dua tahun setelah cedera. Pembentukan jaringan granulasi berhenti melalui apoptosis sel. Oleh karena itu, luka yang matang dicirikan sebagai avaskular dan juga aseluler. Selama pematangan luka, komponen ECM mengalami perubahan tertentu. Kemudian miofibroblast menyebabkan kontraksi luka dengan perlekatan ganda pada kolagen dan membantu mengurangi permukaan bekas luka yang berkembang. Selanjutnya, proses angiogenik berkurang, aliran darah luka menurun, dan aktivitas metabolisme luka melambat dan akhirnya berhenti.^{16,17}



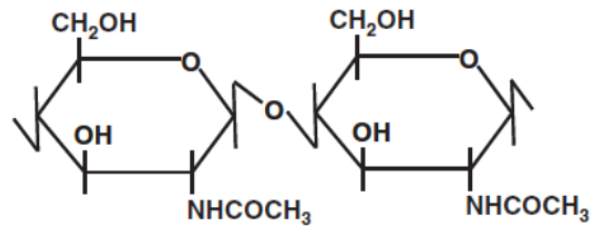
Gambar 2.2 Tahapan penyembuhan luka di rongga mulut¹³

2.2 Kitosan

2.2.1 Kitosan dari Kulit Udang

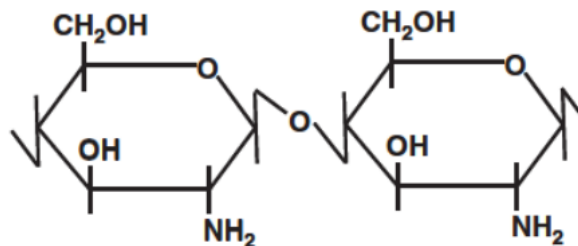
Indonesia terkenal dengan hasil maritimnya yang sangat melimpah dan potensi perairan di Indonesia kaya dengan berbagai jenis invertebrata, salah satu diantaranya adalah udang.¹⁸ Udang merupakan bahan makanan yang mengandung protein (21%), lemak (0,2%), vitamin A dan B1, serta mengandung mineral seperti zat kapur dan fosfor. Udang Indonesia berkontribusi 12,1% dari total ekspor udang dunia dengan nilai permintaan pasar dunia US\$ 11 milyar setahun.¹⁹ Nilai ekspor udang Indonesia mencapai 142.000 ton, tanpa kepala dan kulit, dengan total limbah kulit dan kepala udang yang tidak dimanfaatkan mencapai 60.000 ton. Hal ini menjadi dasar bahwa kulit udang memiliki nilai guna yang belum teroptimalkan.¹⁸ Limbah kulit udang terdiri dari tiga komponen utama yaitu protein (25%- 44%), kalsium karbonat (45%-50%) dan kitin (15%- 20%). Dalam limbah kulit udang terkandung senyawa kitin dan kitosan yang nilai ekonominya tinggi dan hasil olahannya dapat dimanfaatkan untuk berbagai keperluan terutama dalam bidang kedokteran. Kitosan memiliki banyak kegunaan dan manfaat dibandingkan kitin sehingga kitosan dijuluki sebagai *magic of nature*.²⁰

Kitin adalah polisakarida amino alami (poli-N-asetil glikosamine) yang mengandung nitrogen dan terkait secara kimia dengan selulosa dan terdapat dalam eksoskeleton krustasea seperti udang. Molekul kitin memiliki ikatan hidrogen antarmolekul dan intramolekul yang kuat dengan N-deasetilasi parsial. Kitin bersifat hemostatik, dan dapat meningkatkan kekebalan dan penyembuhan luka. Kitin dianggap sebagai biomaterial non-toksik, non-alergi dan tidak ditolak oleh tubuh.⁹ Produksi kitin biasanya dilakukan dalam tiga tahap, yaitu demineralisasi, deproteinasi, dan depigmentasi. Sedangkan kitosan diperoleh dengan deasetilasi kitin dengan larutan basa konsentrasi tinggi.



Gambar 2.3 Struktur kimia kitin²¹

Kitosan adalah hasil deasetilasi kitin dengan menggunakan basa kuat yang merupakan kopolimer D-glucosamine dan N-acetyl-D-glucosamine dengan ikatan β-(1-4), yang diperoleh dari alkali atau deasetilasi enzimatik dari polisakarida kitin. Kitosan mempunyai nama kimia Poly N-asetil-D-glucosamine (atau beta (1-4) 2-asetamido-2-deoxy-D-glucose). Perbedaan antara kitin dan kitosan adalah pada setiap cincin molekul kitin terdapat gugus asetil (-CH₃-CO) pada atom karbon kedua, sedangkan pada kitosan terdapat gugus amina (-NH).²¹

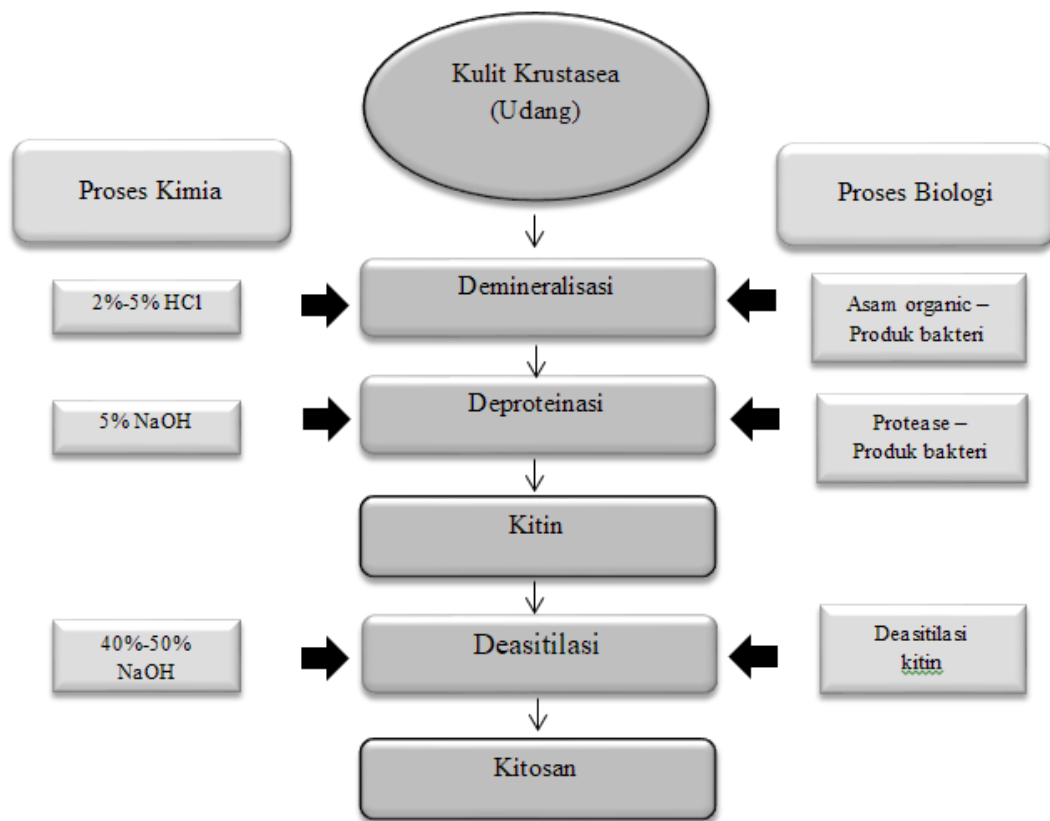


Gambar 2.4 Struktur kimia kitosan²¹

Kitosan memiliki komposisi seperti hidrogen (5,83%), karbon (40,30%), dan nitrogen (6,35%). Kitosan juga merupakan polisakarida kationik yang tidak larut dalam cairan bersifat netral maupun basa, karena memiliki sedikit karakter kristalin. Akan tetapi, lingkungan yang asam akan memungkinkan kelompok amino bebas dari kitosan menjadi terprotonasi. Oleh karena itu, molekulnya akan larut dalam larutan yang memiliki pH rendah dengan muatan positif. Muatan positif yang tinggi dari kitosan memungkinkan terjadinya pembentukan polielektrolit hidrogel kompleks dengan spesies polianionik dalam lingkungan yang asam. Kitosan bersifat multiguna, banyak digunakan di bidang industri maupun bidang kesehatan

karena terlepas dari sifat alaminya, kitosan juga memiliki sifat biologi dan kimia yang sangat baik.⁷

Kitin dalam kulit udang terdapat sebagai mukopolisakarida yang berikatan dengan garam-garam anorganik, terutama kalsium karbonat (CaCO_3), protein dan lipida termasuk pigmen-pigmen. Oleh karena itu untuk memperoleh kitin dari kulit udang melibatkan proses-proses pemisahan mineral (demineralisasi) dan pemisahan protein (deproteinasi), sedangkan untuk mendapatkan kitosan dilanjutkan dengan proses deasetilasi.²²



Gambar 2.5 Produksi kitin dan kitosan dari proses kimia dan biologi²⁴

Tahap demineralisasi bertujuan untuk menghilangkan senyawa anorganik yang terdapat pada limbah udang, demineralisasi dilakukan dengan menggunakan larutan HCl 0,68 mol/L dengan perbandingan solid:solven 1:5 (w/v) pada suhu ruang selama 6 jam. Tahap deproteinasi adalah proses penghilangan protein yang

terdapat pada limbah udang karena protein dalam kulit udang berikatan dengan kitin yang akan diambil, maka untuk mendapatkan kitin selanjutnya dilakukan proses penghilangan protein yaitu proses untuk memisahkan ikatan kitin dengan protein yang terdapat di dalam kulit udang.²³ Semakin kuat basa dan suhu yang digunakan, maka proses pemisahannya akan semakin efektif. Deasetilasi kitin dilakukan untuk memperoleh kitosan dengan proses pemisahan deasetil yang dilakukan dengan cara memanaskan kitin dalam larutan NaOH 12,5 mol/L selama 20 jam pada suhu 65 °C. Kitin yang diperoleh disintesis menjadi kitosan dengan cara merubah gugus asetamida (-NHCOCH₃) pada kitin menjadi gugus amina (-NH₂). Reaksi penghilangan gugus asetil pada kitin disebut transformasi kitin menjadi kitosan. Transformasi kitin menjadi kitosan digunakan basa kuat konsentrasi tinggi.²⁰

2.2.2 Sifat Kitosan

1. Anti mikroba

Kitosan memiliki sifat utama sebagai bahan antimikroba karena mengandung enzim lisozim dan gugus aminopolisakarida yang dapat menghambat pertumbuhan mikroba. Enzim lisozim merupakan enzim yang mampu mencerna dinding sel bakteri sehingga menyebabkan sel bakteri akan mati.²⁵ Kemampuan dalam menekan pertumbuhan bakteri juga disebabkan bahwa kitosan memiliki polikation bermuatan positif yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri berdasarkan dua mekanisme, yaitu:

- a. Peningkatan jumlah muatan positif dalam bentuk -NH₃⁺ pada kitosan membuatnya mengikat lebih kuat pada dinding sel bakteri. Interaksi ini dapat membentuk lapisan impermeabel di sekitar sel-sel bakteri dan menghambat transportasi zat terlarut yang penting, sehingga memblokir nutrisi yang masuk melalui membran sel bakteri.
- b. Mekanisme kedua, kitosan dengan berat molekul rendah masuk melalui dinding sel dan menginvasi inti sel bakteri sehingga menghambat RNA dan sintesis protein.

Mekanisme pertama secara dominan diamati pada bakteri gram positif dan mekanisme kedua terlihat pada bakteri gram negatif. Teori lain menyatakan bahwa gugus fungsional amina kitosan juga memiliki pasangan elektron bebas sehingga muatan positif NH_3^+ glukosamin kitosan berinteraksi dengan muatan negatif (lipopolisakarida, protein) membran sel mikroba sehingga menyebabkan kerusakan membran luar sel dan keluarnya komponen intraselular bakteri. Hal ini menyebabkan mikroba tersebut akan mati.²¹ Sehingga, kitosan sangat efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri karena kitosan menunjukkan aktivitas antimikroba yang tinggi terhadap jamur serta bakteri gram negatif maupun gram positif.⁷

2. Biodegradable

Kitosan memiliki sifat sangat biodegradable karena kondisi fisiologis rantai molekulnya dapat didegradasi dengan baik oleh enzim seperti lisozim, kitinase, N-asetil-D-glukosaminidase dan lipase. Kitosan dapat didegradasi oleh lisozim melalui hidrolisis residu asetat dan produk degradasinya tidak beracun.²⁶

3. Biokompatible

Biokompatibilitas mengacu pada kemampuan biomaterial untuk melakukan fungsi yang diinginkan tanpa menimbulkan efek lokal atau sistemik. Kitosan memiliki sifat biokompatibilitas karena merupakan polimer biodegradable non-toksik dan anti mikroba sehingga memiliki sifat biokompatibilitas yang baik dalam penyembuhan luka.^{9, 27}

4. Bioadhesif

Sifat bioadhesif yang dimiliki kitosan, sesuai dengan ikatan atau interaksi adhesif yang terbentuk antara dua permukaan biologis atau permukaan biologis dan sintetis. Kitosan memiliki sifat bioadhesif yang tinggi karena kapasitas penyerapan air yang memadai dengan sifat kationik yang akan mendorong pengikatan pada permukaan negatif mukosa. Hal ini sesuai dengan sifat bioadhesi intrinsik hidrogel kitosan yang mempertahankan kontak intim dengan

mukosa mulut. Muatan positif kitosan memiliki ciri khusus adhesif terhadap permukaan mukosa. Variasi bentuk kitosan dalam hal berat molekul dan derajat deasetilasi mempengaruhi kelarutan dan mukoadhesivitas. Jika derajat deasetilasi menurun, kelarutan menjadi lebih sulit dan kapasitas mukoadhesif polimer juga menurun karena gugus amino bermuatan positif yang tersedia untuk interaksi dengan residu lendir bermuatan negatif lebih sedikit. Ini berarti bahwa kitosan yang sangat terdeasetilasi memiliki lebih banyak mukoadhesi yang bertanggung jawab untuk retensi yang lebih lama di tempat kerja atau penyerapan.²⁶

5. Efek analgesik

Kitosan memiliki efek analgesik pada nyeri inflamasi. Dalam aktivitas analgesik biomaterial kitosan, melibatkan penyerapan ion proton oleh kitosan yang dilepaskan di daerah inflamasi. Penyerapan bradykinin, suatu zat yang berhubungan dengan rasa sakit juga menjadi salah satu efek analgesik utama kitosan.²¹

2.2.3 Kitosan Sebagai Penyembuhan Luka di Rongga Mulut

Kitosan merupakan komponen alami eksoskeleton krustasea yang bermanfaat meningkatkan penyembuhan luka dengan menginduksi pembentukan tulang dan efek penghambatannya pada mikroorganisme seperti *candida*, *klebsiella*, *pseudomonas*, *staphylococci*, dan *streptococci*. Biomaterial ini memiliki sifat antimikroba, biokompatibilitas, biodegradabilitas dan kemampuannya untuk mendukung deposisi matriks yang termineralisasi oleh sel-sel osteoblast yang dikultur, juga sifat pengikatan kitosan dengan sel darah merah memungkinkannya untuk membekukan darah dengan cepat sehingga digunakan dalam pembalut luka dan agen hemostatik lainnya.²⁸

Efektifitas penggunaan biomaterial kitosan dalam proses penyembuhan luka di bidang kedokteran gigi khususnya pada bidang bedah mulut salah satunya adalah penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. Pencabutan gigi merupakan suatu prosedur pengeluaran gigi dari soketnya yang dapat menyebabkan adanya

kerusakan pada area soket gigi, meliputi ligamen periodontal, gingiva, sementum, maupun tulang alveolar. Beberapa saat setelah proses pencabutan gigi akan terjadi proses inflamasi yang akan diikuti oleh perbaikan jaringan dan remodeling tulang. Proses penyembuhan luka tersebut memerlukan kondisi yang steril dan bahan-bahan yang mengandung antiinflamasi, antibakteri, antimikotik, dan antiseptik untuk mempercepat proses penyembuhan.⁷ Kitosan dapat menjadi akselerator atau dapat mempercepat proses penyembuhan luka karena berperan penting dalam fase awal penyembuhan luka dengan meningkatkan infiltrasi sel polimorfonuklear (PMNs) yang diikuti dengan produksi kolagen fibroblast. Pada fase hemostasis, kitosan dapat memodulasi aktivasi trombosit dan menginisiasi proses pembekuan darah. Pada fase inflamasi, kitosan dapat mengatur aktivitas sel-sel inflamasi dan melepaskan faktor-faktor proinflamasi, dan menyediakan lingkungan mikro yang baik untuk proses penyembuhan luka. Dalam fase proliferasi, kitosan membantu menyediakan matriks nonprotein untuk pertumbuhan jaringan. Selain itu, kitosan secara bertahap akan mendepolimerisasi untuk melepaskan Nasetil- β -D-glukosamin, yang merangsang proliferasi fibroblast, sintesis HA, angiogenesis, dan menyediakan deposit kolagen pada lokasi luka.²¹

Stimulasi fibroblast memastikan produksi interleukin-8 (IL-8) yang berperan penting dalam kemotaksis dan angiogenesis. Proses ini melakukan aktivasi komplemen dengan cara alternatif karena meningkatkan produksi C5a yang meningkatkan migrasi dan perlekatan neutrofil dan monosit ke dinding pembuluh darah. Kitosan juga berperan dalam fase aktivasi makrofag, produksi sitokin, migrasi sel raksasa dan stimulasi sintesis kolagen tipe IV. Kitosan memiliki kapasitas untuk mendorong pembentukan jaringan granulasi yang memadai disertai dengan angiogenesis dan deposisi serat kolagen secara teratur. Studi *in vivo* dan *in vitro* telah menunjukkan bahwa degradasi enzimatik oligomer kitosan di lingkungan luka akan menghasilkan efek stimulasi pada makrofag dan aktivitas migrasi meningkat secara signifikan. Kitosan ditoleransi dengan baik oleh fibroblast gingiva dan respon sinergis dengan beberapa faktor pertumbuhan sebagai faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit (PDGF adalah salah satu dari

banyak faktor pertumbuhan yang mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel dan memainkan peran penting dalam angiogenesis) dapat merangsang proliferasi sel pada fibroblast gingiva.²⁶