

**PEMANFAATAN HIDROKSIAPATIT TULANG IKAN SAPU SAPU
(*P.Pardalis*) SEBAGAI BAHAN BAKU *BONE GRAFT* TERHADAP
REMODELING TULANG PADA PENDERITA PERIODONTITIS
(Penelitian pada *Rattus Norvegicus*)**

SKRIPSI

*Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat untuk Mencapai
Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



Oleh:

Nama : Andi Apriliqa Megumi Adhila Larasati
NIM : J011191014
Pembimbing : drg. Nursyamsi, M.Kes

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN GIGI MASYARAKAT
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**PEMANFAATAN HIDROKSIAPATIT TULANG IKAN SAPU SAPU
(*P.Pardalis*) SEBAGAI BAHAN BAKU *BONE GRAFT* TERHADAP
REMODELING TULANG PADA PENDERITA PERIODONTITIS
(Penelitian pada *Rattus Norvegicus*)**

SKRIPSI

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

ANDI APRILIIQA MEGUMI ADHILA LARASATI

J011191014

**DEPARTEMEN KESEHATAN GIGI MASYARAKAT
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2022

HALAMAN PENGESAHAN

Judul: PEMANFAATAN HIDROKSIAPATIT TULANG IKAN SAPU SAPU
(*P.Pardalis*) SEBAGAI BAHAN BAKU *BONE GRAFT* TERHADAP
REMODELING TULANG PADA PENDERITA PERIODONTITIS
(Penelitian pada *Rattus Norvegicus*)

Oleh: Andi Apriliqa Megumi Adhila Larasati/ J011191014

Telah Diperiksa dan Disahkan
Pada Tanggal 18 Februari 2022

Oleh

Pembimbing



drg. Nursyamsi, M.Kes

NIP. 19740804 200502 1 006

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin



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

Nip. 19730702 2001 12 1 001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

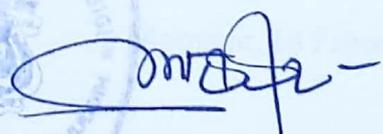
Nama : Andi Aprillia Megumi Adhila Larasati
NIM : J011191014
Judul : Pemanfaatan Hidroksiapatit Tulang Ikan Sapu-Sapu (*P. Pardalis*)
Sebagai Bahan Baku *Bone Graft* terhadap Remodeling Tulang
pada Penderita Periodontitis (Penelitian pada *Rattus Norvegicus*)

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

Makassar, 18 Februari 2022

Koordinator Perpustakaan FKG Unhas 




Amiruddin, S. Sos.

NIP. 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Andi Apriliqa Megumi Adhila Larasati

NIM : J011191014

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul PEMANFAATAN HIDROKSIAPATIT TULANG IKAN SAPU SAPU (*P.Pardalis*) SEBAGAI BAHAN BAKU *BONE GRAFT* TERHADAP REMODELING TULANG PADA PENDERITA PERIODONTITIS (Penelitian pada *Rattus Norvegicus*) 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 keseluruhannya merupakan plagiat dari karya orang lain.

Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan seperlunya

Makassar, 18 Februari 2022



Andi Apriliqa Megumi Adhila Larasati

NIM J011191014

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Pemanfaatan Hidroksiapatit Tulang Ikan Sapu-Sapu (*P. Pardalis*) Sebagai Bahan Baku *Bone Graft* terhadap Remodeling Tulang pada Penderita Periodontitis (Penelitian pada *Rattus Norvegicus*)”** ini dapat terselesaikan dengan baik. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari banyak kekurangan dari skripsi ini baik dari segi bahasan dan ulasan pembahasan materi ini. Penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari pembaca untuk dijadikan sebagai bahan acuan untuk penyusunan selanjutnya.

Dengan penuh kerendahan hati, penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu, pada kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Prof. Dr. drg. A. Arsunan Arsin, M.Kes.**, selaku Wakil Rektor Bidang Kemahasiswaan dan Alumni yang senantiasa memberikan semangat dan dukungan kepada tim dan penulis selama kegiatan PKM 2021 hingga PIMNAS-34;
2. **Prof. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)** selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin;
3. **drg. Nursyamsi, M.Kes** selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, memberikan tambahan ilmu, mengarahkan, memberikan solusi dari setiap kesulitan, semangat dan motivasi kepada penulis dalam menyusun dan menyelesaikan skripsi ini serta telah menjadi seorang pendamping yang sangat berjasa sehingga tim sapu-sapu dapat mendapatkan 2 medali emas di PIMNAS-34;

4. Kedua orang tua tersayang, Ayahanda **Prof. Andi Iqbal Burhanuddin, M.Fish.Sc., Ph.D** dan Ibunda **Prof. Rr. Sri Rachma Aprilita Bugiwati, M.Sc., Ph.D** yang selalu mendukung penulis dalam segi apapun serta selalu mendoakan penulis agar penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan lancar atas segala dukungannya baik secara moral dan materi. Penulis tidak akan dapat menyelesaikan skripsi ini tanpa doa dan ridha dari Ayahanda dan Ibunda;
5. Saudara tercinta **Andi Meiliqa Rachmi Mutia Larasati S.Hum., M.A** serta segenap keluarga besar yang telah banyak membantu dalam memberi saran dan semangat;
6. Seluruh Dosen, Staf Akademik, Staf Tata Usaha, Staf Perpustakaan FKG UNHAS, dan Staf Bagian Ilmu Kesehatan Gigi Masyarakat Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam penyusunan skripsi ini;
7. Laboratorium Bioteknologi Terpadu FAPET-UNHAS, Laboratorium Kimia Organik FMIPA-UNHAS, Laboratorium Penangkaran dan Laboratorium Mikrobiologi FIKP-UNHAS, Laboratorium Preparasi FKG-UNHAS, Klinik Hewan Pendidika-UNHAS, Laboratorium Radiologi RSP-UNHAS dan Laboratorium Patologi Anatomi RSP-UNHAS; sebagai tempat penelitian penulis;
8. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi, Kementerian Pendidikan Republik Indonesia melalui program PKM-RE 2021 atas dukungan dana dalam melakukan seluruh penelitian ini;
9. Tim Kelompok Kerja Universitas Hasanuddin (Pokja Unhas) yang tidak henti hentinya memberi masukan, ilmu, dukungan, dan doanya sehingga tim dan penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan lancar;
10. Tim Sapu-sapu yang supel dan humble, **Rahma Sania Syahrir dan Shaffati Shaffa** yang telah sama sama berjuang dari tahap penyusunan proposal PKM hingga mendapatkan 2 medali emas di PIMNAS-34;
11. Teman teman seperjuangan penulis sejak tahap Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) hingga tahap Pekan Ilmiah Mahasiswa Nasional

(PIMNAS), **Nabila Ramdani, Al-Ghumaisha, Muh. Refal Akbar, Joe Mz Wattimena, Safira Yuni Puspita, Adnan Akram, Ulil Azmi, Ahmad Ghazali D. S.kg, drg. Ansyari Muis. S.kg, dan Febriansyah Muh. Ashar S.ked** yang selalu memberikan semangat, motivasi dan dukungan selama penulisan skripsi ini;

12. Sahabat-sahabat penulis, **Frischiapri Athler Papalangi, Nilan Valentine Parung, Reski Wulan Salsabila, Fiona Veronica Sangian dan Aprilia Renata Sitanggung** yang selalu ada untuk mensupport dan menjadi penyemangat penulis. Tanpa kalian, perjalanan preklinik ini terasa kurang lengkap;
13. Teman teman angkatan Alveolar 2019 yang senantiasa support dan menyemangati segala perjalanan mulai dari Blok pertama hingga dipenghujung kuliah dijalani bersama-sama;
14. Seluruh pihak-pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas doa dan bantuannya.

Penulis memohon maaf atas segala kekurangan dan kesalahan dalam pembuatan dan penyusunan skripsi ini, mengingat keterbatasan kemampuan yang dimiliki penulis. Semoga dapat bermanfaat bagi pembacanya serta dalam perkembangan ilmu kedokteran gigi kedepannya.

Makassar, 10 Februari 2022

Hormat Kami

Penulis

**PEMANFAATAN HIDROKSIAPATIT TULANG IKAN SAPU SAPU
(*P.Pardalis*) SEBAGAI BAHAN BAKU *BONE GRAFT* TERHADAP
REMODELING TULANG PADA PENDERITA PERIODONTITIS
(Penelitian pada *Rattus Norvegicus*)**

ABSTRAK

Latar Belakang: Periodontitis merupakan penyakit infeksi kronis pada jaringan pendukung gigi, apabila tidak dirawat akan menyebabkan kehilangan gigi. Kerusakan jaringan periodontal dapat diperbaiki melalui tindakan *bone graft*. *Bone graft* merupakan suatu tindakan yang berfungsi mempercepat penyembuhan tulang. Material *bone graft* yang sering digunakan adalah hidroksiapatit (HA). HA dapat diperoleh dari bahan alam dengan kandungan kalsium tinggi seperti tulang ikan sapu-sapu (*Pterygoplichtys pardalis*) yang mengandung kalsium, fosfat, dan HA sekitar 70%. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas HA tulang ikan sapu sapu sebagai bahan baku *bone graft* terhadap remodeling tulang. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium menggunakan 24 ekor tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 4 perlakuan dengan 6 ulangan. P0=tanpa perlakuan; P1=perlakuan 100% HA ikan sapu-sapu, P2= perlakuan 100% HA tulang sapi dan P3= perlakuan 50% HA tulang ikan sapu-sapu dan 50% HA tulang sapi. Pembuatan defek dilakukan pada *os femur* hewan uji, kemudian pengaplikasian *bone graft* berdasarkan kelompok perlakuannya. Pengujian yang dilakukan adalah pengujian efektivitas dari HA tulang ikan sapu-sapu berupa pemeriksaan radiografi, dan pemeriksaan histopatologi. Hasil dianalisis menggunakan uji *one way ANOVA* dengan rancangan acak lengkap (RAL) dan uji beda (*Post Hoc Tukey HSD*). **Hasil:** Hasil pemeriksaan radiografi menunjukkan bahwa sudah ada terbentuk kalus namun belum terbentuk secara optimum diindikasikan dengan masih adanya area radiolusen sebagai defek pada *os femur* hewan uji. Hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan terjadinya penambahan jumlah sel osteoblas. Hal tersebut membuktikan bahwa HA dari tulang ikan sapu-sapu memiliki potensi untuk menjadi bahan *bone graft* terhadap remodeling tulang.

Kata Kunci: *bone graft, hidroksiapatit, periodontitis, remodeling tulang, tulang ikan sapu-sapu*

**THE UTILIZATION OF SUCKERMOUTH CATFISH (*P. Pardalis*) BONE
HYDROXYAPATITE AS A BONE GRAFT MATERIAL FOR BONE
REMODELLING IN PERIODONTITIS PATIENTS
(Research on *Rattus Norvegicus*)**

ABSTRACT

Background: Periodontitis is a chronic infectious disease of the supporting tissues of the teeth, if not treated it will cause tooth loss. Periodontal tissue damage can be repaired through bone grafting. Bone graft is an action that serves to accelerate bone healing. The bone graft material that is often used is hydroxyapatite (HA). HA can be obtained from natural ingredients with high calcium content, such as suckermouth catfish bones (*Pterygoplichtys pardalis*) which contain about 70% calcium, phosphate, and HA. **Objective:** This study aimed to determine the effectiveness of suckermouth catfish bone HA as a bone graft raw material for bone remodelling. **Methods:** This study is a laboratory experimental study using 24 Wistar rats (*Rattus norvegicus*) which were divided into 4 treatments with 6 replications. P0= without treatment; P1= treatment with 100% HA of suckermouth catfish bone, P2= treatment of 100% HA of bovine bone, and P3= treatment with 50% HA of suckermouth catfish bone and 50% HA of bovine bone. The defect was made on the os of the femur of the test animal, then bone graft was applied based on the treatment group. The tests carried out were testing the effectiveness of HA suckermouth catfish bone in the form of radiographic examination and histopathological examination. The results were analyzed using a *one-way ANOVA* test with a completely randomized design and a different test (*Post Hoc Tukey HSD*). **Results:** The results of the radiographic examination showed that there was already a callus formed but not yet optimally formed, indicated by the presence of a radiolucent area as a defect in the femoral os of the test animals. Histopathological examination results showed an increase in the number of osteoblasts. This proves that HA from suckermouth catfish bone has the potential to be a bone graft material for bone remodelling.

Keywords: bone graft, hydroxyapatite, periodontitis, bone remodelling, suckermouth catfish bone

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB 1.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penulisan.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.3.3 Tujuan Jangka Panjang	4
1.4 Manfaat Penulisan.....	4
1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu	4
1.4.2 Manfaat Penelitian	4
BAB II.....	5
TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Periodontitis	5
2.1.1 Etiologi Periodontitis	6
2.1.2 Gambaran Klinis	7
2.1.3 Patogenesis Periodontitis	8
2.1.4 Perawatan Periodontitis.....	9
2.2 Tulang	12
2.2.1 Struktur Tulang	12
2.2.2 Pertumbuhan Tulang (Remodeling Tulang).....	14

2.3	<i>Bone Graft</i>	16
2.3.1	Sifat <i>Bone Graft</i>	16
2.3.2	Jenis jenis <i>Bone Graft</i>	17
2.3.3	Mekanisme Kerja <i>Bone Graft</i> dalam Pembentukan Tulang Baru.....	18
2.4	Hidroksiapatit.....	19
2.4.1	Hidroksiapatit Sebagai <i>Bone Graft</i>	20
2.5	Ikan Sapu-sapu (<i>Pterygoplichtys pardalis</i>).....	21
2.5.1	Tulang Ikan Sapu-sapu.....	22
2.6	Kerangka Teori.....	24
2.7	Kerangka Konsep.....	25
BAB III.....		26
METODE PENELITIAN.....		26
3.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	26
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	26
3.2.1	Tempat Penelitian.....	26
3.2.2	Waktu Penelitian	26
3.3	Definisi Operasional Penelitian.....	27
3.4	Populasi dan Teknik Sampel.....	27
3.5	Kriteria Sampel Penelitian	27
3.6	Besar Sampel Penelitian.....	28
3.7	Prosedur Penelitian.....	29
3.7.1	Pemeliharaan Hewan Uji.....	29
3.7.2	Pembagian Kelompok Hewan Uji.....	30
3.7.3	Preparasi Hewan Uji	30
3.7.4	Pengambilan Foto Rontgen.....	32
3.7.5	Sacrificed Hewan Uji	33
3.7.6	Tahap Pembuatan Sediaan Histologi	34
3.7.7	Analisis Data	35
3.8	Alur Penelitian	36
BAB IV		37
HASIL PENELITIAN.....		37

4.1	Pemeriksaan Radiografi	38
4.2	Pemeriksaan Histopatologi.....	39
4.2.1	Uji Statistik.....	43
BAB V.....		45
PEMBAHASAN		45
5.1	Pemeriksaan Radiografi	45
5.2	Pemeriksaan Histopatologi.....	47
BAB VI.....		50
KESIMPULAN DAN SARAN.....		50
6.1	Kesimpulan	50
6.2	Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA		51
LAMPIRAN.....		57

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Gambaran Karakteristik HA Tulang Ikan Sapu-Sapu.....	37
Tabel 4.2 Perbedaan rerata jumlah sel osteoblas dalam tiga lapang pandang pada minggu ke-2 dan ke-4 ($p < 0,05$)	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Skema periodonsium sehat dan mengalami periodontitis	6
Gambar 2.2 Gambaran klinis rongga mulut sehat (kiri); Gambaran klinis periodontitis (kanan)	8
Gambar 2.3 Skema proses remodeling tulang.....	16
Gambar 2.4 Ikan sapu-sapu (<i>Pterygoplichtys pardalis</i>).....	22
Gambar 2.5 Tulang ikan sapu-sapu.....	23
Gambar 3.1 Penimbangan hewan uji	28
Gambar 3.2 HA Tulang ikan sapu-sapu.....	29
Gambar 3.3 Pemeliharaan hewan uji	29
Gambar 3.4 Pembuatan defek pada hewan uji	31
Gambar 3.5 Pengaplikasian bubuk <i>bone graft</i>	32
Gambar 3.6 Penutupan defek hewan uji	32
Gambar 3.7 Pengambilan foto radiografi.....	33
Gambar 3.8 <i>Sacrificed</i> hewan uji	34
Gambar 4.1 HA tulang ikan sapu-sapu	38
Gambar 4.2 Radiografis <i>lateral view os femur</i> hewan uji yang dipilih secara acak pada minggu ke-2.....	39
Gambar 4.3 Hasil pewarnaan slide jaringan pada kelompok P1 (Minggu ke-2) ..	39
Gambar 4.4 Hasil pewarnaan slide jaringan pada kelompok P2 (Minggu ke-2) ..	40
Gambar 4.5 Hasil pewarnaan slide jaringan pada kelompok P3 (Minggu ke-2) ..	40
Gambar 4.6 Hasil pewarnaan slide jaringan pada kelompok P0 (Minggu ke-4) ..	41
Gambar 4.7 Hasil pewarnaan slide jaringan pada kelompok P1 (Minggu ke-4) ..	41
Gambar 4.8 Hasil pewarnaan slide jaringan pada kelompok P2 (Minggu ke-4) ..	42
Gambar 4.9 Hasil pewarnaan slide jaringan pada kelompok P3 (Minggu ke-4) ..	42

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit periodontitis merupakan penyakit gigi dan mulut yang paling sering ditemui. Data kasus periodontitis menunjukkan bahwa tingkat prevalensi mencapai 11,2% di dunia dan telah menginfeksi sekitar 743 juta penduduk dunia, 45% di Asia Tenggara dan 74,1% di Indonesia^{1,2,3}. Periodontitis merupakan penyakit infeksi kronis pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh bakteri sehingga terjadi peradangan jaringan dan secara perlahan akan mengalami kerusakan karena proses inflamasi. Jika peradangan tersebut tidak dirawat, gigi akan kehilangan ligamen periodontal yang mendukung tulang alveolar, sehingga tulang alveolar akan resorpsi dan gigi menjadi goyang sehingga pada akhirnya gigi tersebut akan tanggal⁴.

Periodontitis dikenal sebagai “*a silent killer*” karena tidak menimbulkan keluhan, tetapi berpotensi besar mengancam kehidupan dan dapat memperparah penyakit sistemik lainnya. Manifestasi klinis periodontitis berupa gusi sering berdarah, penurunan gingiva, turunnya ketinggian tulang alveolar, terbentuknya poket/saku gusi, hilangnya perlekatan ligamen periodontal, dan perubahan kepadatan tulang alveolar sehingga menyebabkan terjadinya kehilangan gigi^{5,6}. Kerusakan gigi berupa kehilangan struktur jaringan pendukung gigi dapat diperbaiki kembali (remodeling tulang) melalui pengaturan keseimbangan pembentukan dan resorpsi tulang⁷. Remodeling tulang memerlukan tindakan *bone graft* sebagai usaha untuk mengganti jaringan tulang yang rusak menggunakan bahan tertentu yang dapat berasal dari tubuh pasien sendiri, dari bahan sintetik/kimiawi, atau dari bahan alami.

Bone graft harus bersifat biokompatibel, osteokonduksi, osteoinduksi dan osteointegrasi yang dapat memberikan dukungan struktural serta merangsang perbaikan tulang⁸. Berdasarkan sumbernya, bahan *bone graft* terbagi atas dua, yaitu bahan yang berasal dari bahan biologis dan dari bahan sintetik. Bahan yang berasal dari bahan biologis, contohnya adalah demineralisasi matriks tulang, *platelet-rich*

plasma dan *bone morphogenic protein*. Bahan yang berasal dari bahan sintetik, seperti kalsium sulfat, keramik trikalsium fosfat, *bioactive glass*, dan bahan berbasis polimer. *Bone graft* yang berasal dari bahan biologis yang digunakan untuk me-remodeling jaringan periodontal, yaitu *autograft*, *allograft*, *xenograft*. Bahan *bone graft* yang berasal dari bahan sintetik, yaitu *alloplast*^{9,10}. Bahan baku utama *bone graft* adalah hidroksiapatit (HA) dengan formula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ¹¹.

HA merupakan senyawa anorganik biomaterial yang mirip dengan jaringan keras pada tulang, gigi, dan dentin manusia dan dapat berasal dari berbagai sumber, seperti tulang sapi, campuran tulang babi dengan tulang kuda, sisik ikan, batu kapur, cangkang telur, gigi sapi serta tulang ikan. HA merupakan biomaterial yang mirip dengan garam kalsium fosfat (CaP) dan berfungsi sebagai mineral utama penyusun tulang dan gigi. Ketika HA ditanamkan ke dalam tubuh maka akan terbentuk lapisan yang tersusun atas karbonat apatit yang menjadi media perlekatan sel-sel punca dalam tulang yang rusak dan berdiferensiasi menjadi osteoblas yang matur sehingga proses osteogenesis terjadi dalam proses remodeling tulang.

Terdapat beberapa penelitian yang memanfaatkan bahan alami sebagai bahan baku HA antara lain menggunakan tulang ikan nila, tulang sapi, kulit telur, mineral alam batu kapur Bukit Tui, kalsium nitrat tetrahidrat, dan sisik ikan^{12,13,14,15,16,17}. Tulang ikan yang mengandung HA, merupakan unsur anorganik alami yang dapat dimanfaatkan untuk remodeling, memperbaiki, mengisi, memperluas dan merekonstruksi jaringan tulang. Hal ini dikarenakan HA dari tulang ikan memiliki sifat biokompatibilitas yang sempurna apabila diimplankan pada tulang dan dapat digunakan sebagai adsorben untuk mengatasi pencemaran lingkungan terhadap logam berat¹⁸.

Ikan sapu-sapu (*Pterygoplichtys pardalis*) merupakan ikan yang mampu hidup di perairan kotor dan berlumpur, di dalam kolam, parit, got dan bahkan lingkungan yang sudah tercemar dengan limbah¹⁹. Ikan ini merupakan *invasive species* di Danau Tempe yang mengancam keseimbangan ekosistem danau serta menjadi predator sekaligus kompetitor bagi spesies ikan asli sehingga mengganggu rantai makanan dan mengakibatkan hilangnya beberapa spesies ikan endemik²⁰. Berbagai penelitian dan informasi terkait penggunaan bahan baku HA dari ikan sapu-sapu

saat ini hanya terbatas pada kandungan dan analisis kimianya saja. Tulang ikan sapu-sapu mengandung kalsium, fosfor, dan HA. Kandungan kalsium akan membentuk ikatan dengan fosfor dalam bentuk apatit sekitar 60-70% yang mudah diserap oleh tubuh dan 30% dalam bentuk protein terutama kolagen²¹.

Peningkatan kasus periodontitis menyebabkan permintaan HA untuk kebutuhan *bone graft* juga mengalami peningkatan yang signifikan. Berdasarkan pada masalah kehilangan gigi akibat periodontitis dan adanya potensi kandungan HA dari tulang ikan sapu-sapu maka penulis merasa tertarik untuk berinovasi untuk menemukan HA alternatif yang memiliki kualitas dan biokompatibilitas yang baik dengan memanfaatkan potensi ketersediaan bahan baku alami dan meneliti efektivitas HA *bone graft* tulang ikan sapu sapu sebagai bahan baku *bone graft* terhadap remodeling tulang pada tikus wistar. Pemanfaatan tulang ikan sapu-sapu sebagai bahan baku HA alami juga dapat membantu pemerintah mengatasi masalah lingkungan di Danau Tempe, Kabupaten Wajo, Provinsi Sulawesi Selatan. Hal tersebut sejalan dengan konsep, Tujuan Pembangunan Berkelanjutan/ Sustainable Development Goals (SDGs) khususnya pada tujuan ke-3, yakni kehidupan sehat dan sejahtera; tujuan ke-4, yakni ekosistem perairan, dan tujuan ke-15, yakni menghentikan kepunahan keanekaragaman hayati.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terjadi remodeling tulang pada defek *os femur rattus norvegicus* setelah pengaplikasian HA tulang ikan sapu sapu sebagai bahan baku *bone graft*?

1.3 Tujuan Penulisan

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk melihat efektivitas HA tulang ikan sapu sapu terhadap remodeling tulang pada *rattus norvegicus*

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk melihat pembentukan kalus setelah penambahan HA tulang ikan sapu sapu terhadap remodeling tulang pada *rattus norvegicus*

2. Untuk melihat pembentukan sel osteoblas setelah penambahan HA tulang ikan sapu sapu terhadap remodeling tulang pada *rattus norvegicus*

1.3.3 Tujuan Jangka Panjang

Untuk mengetahui efektivitas HA tulang ikan sapu sapu terhadap remodeling tulang (penelitian pada *rattus norvegicus*), sehingga ke depannya dapat digunakan sebagai alternatif *bone graft* yang ideal.

1.4 Manfaat Penulisan

1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

1. Menambah pengetahuan ilmiah tentang potensi HA tulang ikan sapu-sapu terhadap remodeling tulang.
2. Menemukan bahan alami alternatif pengganti pembuatan HA berasal dari tulang ikan sapu sapu dengan kualitas (biokompatibilitas) yang baik.

1.4.2 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkaya ilmu pengetahuan pada umumnya dan di bidang kedokteran gigi
2. Penelitian ini diharapkan menjadi dasar pengembangan ilmu pengetahuan dan penelitian lebih lanjut.

BAB II

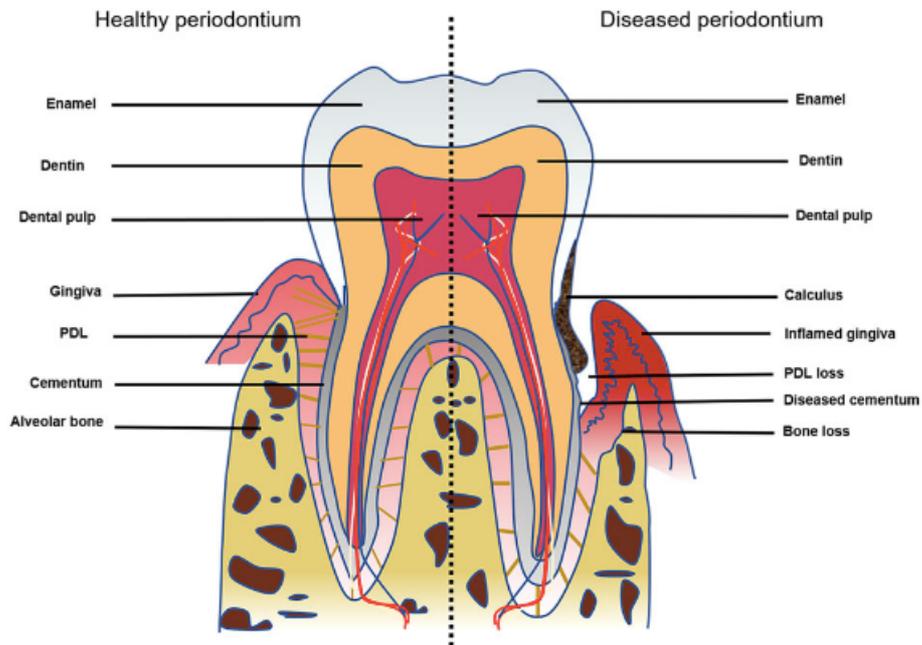
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Periodontitis

Periodontitis adalah salah satu penyakit paling umum yang mempengaruhi gigi, dan menyebabkan kerusakan struktur gigi pendukung dan sekitarnya. Istilah "periodontitis" terdiri dari dua kata, yaitu, "periodon-" yang berarti "struktur di sekitar gigi" dan "itis" berarti "peradangan"²². Penyakit periodontitis adalah infeksi lokal oral yang berasal dari mikroorganisme komensal di oral dan berkembang biak dikarenakan faktor lokal yaitu lingkungan oral buruk (plak dan karang gigi), dan faktor sistemik (faktor lingkungan, fisik, sosial dan stress). Infeksi ini dapat menyebabkan kerusakan dan kehilangan ligamen periodontal dan tulang alveolar; pembentukan poket, dan destruksi jaringan yang permanen dikarakteristikan dengan inflamasi kronis²³.

Invasi bakteri pada jaringan periodontal akan menstimulasi sel-sel inflamasi (sel epitel, sel netrofil, makrofag dan fibroblas) untuk mensekresikan mediator inflamasi (sitokin, prostaglandin, proteinase) dalam jumlah banyak yang akan memperparah kondisi periodontitis (terjadinya kerusakan jaringan)²⁴. Proses inflamasi melibatkan respon imun alami (perlindungan awal untuk melawan inflamasi yang menyebabkan pelepasan mediator inflamasi melalui jaringan gingiva). Apabila inflamasi awal di dalam jaringan gingiva tidak mampu melawan infeksi bakteri, maka dapat menyebabkan perluasan respon hingga ke tulang alveolar²⁵.

Periodontitis dibagi menjadi dua, yaitu periodontitis ringan dan periodontitis parah. Periodontitis ringan ditandai dengan adanya peradangan gingiva (gingivitis) dan poket gingiva (kantong gusi), yang terbentuk karena rusaknya perlekatan gingiva (*loss of gum attachment*) dengan akar gigi. Sedangkan periodontitis parah ditandai oleh kerusakan progresif ligamen periodontal dan tulang alveolar (*alveolar bone loss*) yang menyebabkan gigi goyang dan mudah tanggal. Keparahan periodontitis berkorelasi positif dengan *hygiene* mulut yang buruk, yaitu adanya timbunan plak bakterial pada karang gigi subgingival (dalam poket periodontal)²⁶.



Gambar 2.1 Skema periodonsium sehat dan mengalami periodontitis²⁷

2.1.1 Etiologi Periodontitis

Penyakit periodontal memiliki asal multifaktorial. Faktor penyebab utama periodontitis yaitu plak bakteri. Bakteri yang paling banyak berperan terhadap timbulnya periodontitis adalah bakteri gram negatif, diantaranya yaitu *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, dan *Bacteriodes forsythus*. Bakteri gram negatif anaerob ini, mengeluarkan produk-produk diantaranya endotoksin biologi aktif atau lipopolisakarida (LPS) yang menyebabkan aktivitas biologis sehingga terjadi peradangan yang selanjutnya toksin ini dapat menginduksi kejadian-kejadian seluler di jaringan periodontal khususnya pada tulang alveolar. Rangsangan ini menjadi sebuah induksi pengaktifan fungsi dan aktivitas osteoklas yang meningkat dan penurunan jumlah osteoblas, yang selanjutnya akan menyebabkan rusaknya mineral anorganik dari tulang alveolar dan terjadilah resorpsi tulang alveolar. Apabila proses resorpsi ini tidak terkendali maka tulang alveolar yang mendukung gigi akan berkurang

dan menyebabkan gigi goyang dan akibat yang lebih fatal lagi adalah rasa sakit dan lepasnya gigi dari soketnya²⁸.

Invasi bakteri atau produk bakteri ke jaringan periodontal menimbulkan berbagai reaksi peradangan dan respon imun. Bahan penting yang berperan sebagai mediator respon imun tubuh adalah sitokin. Beberapa jenis sitokin yang berperan dalam resorpsi tulang yaitu IL-1, IL-6 dan TNF. IL-1 adalah sitokin yang dihasilkan oleh makrofag dan sel jaringan ikat, berperan penting dalam patogenesis berbagai peradangan kronis, reaksi imun, dan kerusakan jaringan, sitokin ini dapat menyebabkan resorpsi tulang dengan menghambat pembentukan tulang dan meningkatkan jumlah osteoklas. IL-6 diaktifkan oleh IL-1 dan mempunyai peranan sama dengan IL-1 dalam menimbulkan kerusakan jaringan periodontal dan tulang alveolar²⁹.

Selain plak bakteri sebagai penyebab utama yang menyebabkan periodontitis, terdapat juga faktor lokal yang memperberat periodontitis, yaitu akumulasi plak dan kalkulus, adanya impaksi ataupun retensi makanan yang diakibatkan oleh malposisi gigi, restorasi gigi yang kurang baik, serta adanya karies di bagian proksimal gigi. Terdapat pula faktor modifikasi yaitu suatu keadaan yang dapat mengubah respon *host* dalam menangani invasi bakterial. Faktor ini menyebabkan penyakit periodontal secara tidak langsung. Faktor modifikasi ini contohnya adalah kebiasaan merokok, usia, gangguan imunologi, konsumsi obat-obatan, ketidakseimbangan hormonal, penyakit sistemik, gaya hidup, dan faktor lingkungan.

2.1.2 Gambaran Klinis

Gambaran klinis dari periodontitis adalah terjadinya perubahan warna gusi menjadi menjadi merah terang, disertai dengan pembengkakan margin. Perdarahan saat probing dan terjadi kedalaman probing ≥ 4 mm disebabkan oleh migrasi epitel penyatu ke apikal. Terjadi kehilangan tulang alveolar dan kegoyangan gigi²³.

Gambaran klinis yang membedakan periodontitis dengan gingivitis adalah keberadaan kehilangan perlekatan (*attachment loss*) yang dapat

dideteksi. Hal ini sering disertai dengan pembentukan poket periodontal dan perubahan densitas tulang alveolar di bawahnya. Tanda klinis inflamasi seperti perubahan warna, kontur dan konsistensi serta pendarahan pada saat *probing*, tidak selalu menjadi indikator positif terjadinya *attachment loss*. Namun, timbulnya pendarahan yang berkelanjutan pada saat *probing* dalam pemeriksaan yang berulang telah menjadi suatu indikator yang terpercaya terhadap adanya inflamasi dan potensi terjadinya *attachment loss* pada daerah yang berdarah.



Gambar 2.2 Gambaran klinis rongga mulut sehat (kiri); Gambaran klinis periodontitis (kanan)³⁰

2.1.3 Patogenesis Periodontitis²³

Proses terjadinya periodontitis melibatkan mikroorganisme dalam plak gigi dan faktor kerentanan pejamu. Faktor yang meregulasi kerentanan pejamu berupa respon imun terhadap bakteri periodontopatogen. Tahap awal perkembangan periodontitis adalah inflamasi pada gingiva sebagai respon terhadap serangan bakteri. Periodontitis dihubungkan dengan adanya plak subgingiva. Perluasan plak subgingiva ke dalam sulkus gingiva dapat mengganggu perlekatan bagian korona epitelium dari permukaan gigi. Mikroorganisme yang terdapat di dalam plak subgingiva akan mengaktifkan respon imun terhadap patogen periodontal dan endotoksin tersebut dengan merekrut neutrofil, makrofag dan limfosit ke sulkus gingiva untuk menjaga jaringan pejamu dan mengontrol perkembangan bakteri. Faktor kerentanan pejamu sangat berperan dalam proses terjadinya periodontitis. Kerentanan pejamu dapat dipengaruhi oleh genetik, pengaruh

lingkungan dan tingkah laku seperti merokok, stres dan diabetes. Respon pejamu yang tidak adekuat dalam menghancurkan bakteri dapat menyebabkan destruksi jaringan periodontal.

Tahap destruksi jaringan merupakan tahap transisi dari gingivitis ke periodontitis. Destruksi jaringan periodontal terjadi ketika terdapat gangguan pada keseimbangan jumlah bakteri dengan respon pejamu, hal ini dapat terjadi akibat subjek sangat rentan terhadap infeksi periodontal atau subjek terinfeksi bakteri dalam jumlah yang besar. Sistem imun berusaha menjaga pejamu dari infeksi ini dengan mengaktifasi sel imun seperti neutrofil, makrofag dan limfosit untuk memerangi bakteri. Makrofag distimulasi untuk memproduksi sitokin matrix metalloproteinases (MMPs) dan prostaglandin E2 (PGE2). Sitokin MMPs dalam konsentrasi tinggi di jaringan akan memediasi destruksi matriks seluler gingiva, perlekatan serat kolagen pada apikal epitel penyatu dan ligamen periodontal. Sitokin PGE2 memediasi destruksi tulang dan menstimulasi osteoklas dalam jumlah besar untuk meresorpsi puncak tulang alveolar.

2.1.4 Perawatan Periodontitis

Perawatan periodontitis yang menyeluruh meliputi tindakan mekanis, bedah, pemberian antibiotik secara sistemik dapat meningkatkan kesehatan jaringan periodontal. Keberhasilan perawatan periodontitis tergantung pada keberhasilan mengurangi patogen periodontal yang terlibat, terutama *Agregatibacter actinomycetemcomitans*. Tindakan *scaling*, *root planing*, kuretase dan menjaga kebersihan rongga mulut yang baik, akan memperbaiki keadaan peradangan dan poket. *Scaling* dan *root planning* merupakan perawatan inisial yang dilakukan secara berurutan dengan tujuan terjadi perubahan dalam mikrobiota yang disertai dengan berkurangnya atau hilangnya peradangan klinis. Apabila setelah dilakukan perawatan inisial masih ditemukan adanya inflamasi, edema, dan poket dengan kedalaman 3-5 mm pada gingiva, maka dapat dilakukan perawatan lanjutan yaitu kuretase. Kuretase adalah prosedur untuk menyingkirkan

jaringan granulasi terinflamasi yang berada pada dinding poket periodontal. Kuretase diperlukan terutama bila diharapkan terjadinya perlekatan gingiva baru pada poket dengan cara membersihkan jaringan yang rusak, sementum nekrotik, serta jaringan yang dapat mengiritasi gingiva yang merupakan dinding dari poket³¹.

Implantasi tulang, penggunaan bahan biomaterial untuk mempercepat proses remodeling tulang antara lain *bone graft*, Teknik *Guide Tissue Regeneration* (GTR) dapat dilakukan sebagai perawatan bedah periodontal yang diharapkan dapat terjadi penyembuhan poket melalui remodeling jaringan periodontal³². Pemberian antibiotik secara sistemik juga diperlukan karena bakteri yang dijumpai pada penderita periodontitis dapat berinvasi ke dalam jaringan sehingga terapi secara mekanis saja tidak cukup untuk mengurangi jumlah bakteri³³.

Proses perawatan setelah terapi periodontitis, walaupun terdiri atas berbagai macam perawatan, namun pada dasarnya adalah sama. Proses ini terdiri dari pembuangan terhadap debris dari jaringan yang mengalami degenerasi dan pergantian jaringan yang hancur akibat penyakit.

- Remodeling

Remodeling adalah proses pertumbuhan struktur jaringan yang baru melalui pertumbuhan serta differensiasi dari sel baru dan substansi interseluler. Remodeling akan menghasilkan tipe jaringan yang sama dengan jaringan sebelumnya yang telah rusak. Pada jaringan periodontal, epitel pada gingiva digantikan oleh epitel, sedangkan jaringan ikat dan ligamen periodontal digantikan oleh jaringan ikat yang merupakan prekursor terhadap keduanya. Sel jaringan ikat yang belum berdiferensiasi akan berkembang menjadi osteoblas dan sementoblas, yang kemudian akan membentuk tulang dan sementum. Penyembuhan remodeling ini yang diharapkan terbentuk setelah terapi periodontal, karena secara histologis jaringan yang terbentuk adalah jaringan yang fungsional.

Remodeling pada jaringan periodontal merupakan proses fisiologis yang berjalan terus menerus. Pada kondisi yang normal, sel baru dan jaringan secara konstan terbentuk untuk menggantikan sel dan jaringan yang telah mati. Remodeling juga terjadi selama proses destruktif akibat penyakit periodontal. Penyakit gingival dan periodontal merupakan proses inflamasi kronis, demikian juga lesi penyembuhan yang terjadi atau membran yang merupakan biomaterial atau matriks berperan sebagai kerangka untuk membentuk struktur guna memfasilitasi proses remodeling jaringan. Komplikasi utama dan faktor yang membatasi remodeling jaringan periodontal adalah mikroba patogen yang melekat pada permukaan gigi dan mengkontaminasi jejas periodontal. Kontrol infeksi harus dilakukan agar proses remodeling optimal³⁴.

- Repair

Proses repair memperbaiki kontinuitas dari margin gingiva yang terkena penyakit dan menciptakan kembali sulkus gingiva yang normal di tingkat yang sama seperti dasar poket periodontal. Remodeling jaringan periodontal yang terlibat dalam konsep *tissue engineering* memiliki tiga komponen utama yaitu sinyal molekuler yang sesuai, regenerasi sel, dan *scaffold*. Sinyal molekuler (salah satunya berupa faktor pertumbuhan/*growth factor*) berperan untuk memodulasi aktivitas seluler serta merangsang sel-sel untuk berdiferensiasi dan memproduksi matrik untuk perkembangan jaringan³⁴.

Vaskularisasi jaringan yang baru membentuk sinyal angiogenik sebagai pensuplai nutrisi untuk pertumbuhan jaringan serta mempertahankan keadaan homeostasis dalam jaringan. Proses ini disebut penyembuhan dengan jaringan parut, terjadi penghentian proses kerusakan tulang namun perlekatan gingiva dan ketinggian tulang tidak dapat diperoleh kembali. Perlekatan gingiva pada permukaan akar dapat diperoleh kembali (baik sebagian maupun seluruhnya) melalui penggunaan material dan teknik khusus pada terapi. Apabila hal tersebut tidak dilakukan atau jika tindakan yang dilakukan gagal maka jaringan hanya mengalami proses repair.

- *New Attachment* / Perlekatan Baru

New attachment adalah bagian yang melekatkan serat ligamen periodontal yang baru ke permukaan sementum baru, serta perlekatan epitel gingiva ke permukaan gigi yang sebelumnya hilang karena penyakit periodontal. Perlekatan pada gingiva atau ligamen periodontal pada permukaan gigi yang telah hilang karena perawatan akan menciptakan proses penyembuhan atau perlekatan kembali (*reattachment*) jaringan periodontal namun tidak terjadi *new attachment*³⁴.

2.2 Tulang

Tulang adalah jaringan ikat khusus yang terdiri atas materi antarsel berkapur, yaitu matriks tulang dan tiga jenis sel: osteosit, yang terdapat di rongga-rongga (lakuna) di dalam matriks; osteoblas, yang menyintesis unsur organik matriks, dan osteoklas, yang merupakan sel raksasa multinuklear yang terlibat dalam resorpsi dan remodeling jaringan tulang. Tulang merupakan struktur yang dinamik dan menjalani proses regenerasi secara terus-menerus yang dinamakan proses remodeling²⁸

Tulang alveolar merupakan salah satu komponen jaringan periodontal yang menjadi bagian dari maksila dan mandibula. Tulang alveolar terbentuk saat gigi mulai erupsi untuk menyediakan perlekatan bagi ligament periodontal yang akan terbentuk. Pada keadaan normal puncak tulang alveolar berada di apikal *cemento enamel junction* (CEJ) dengan ujung berbentuk bulat atau sedikit rata. Tulang alveolar adalah jaringan ikat yang termineralisasi dan terdiri dari 23% jaringan mineral, 37% matriks organik yang sebagian besar adalah kolagen, dan 40% air³⁵.

2.2.1 Struktur Tulang³⁶

Tulang adalah bentuk kaku jaringan ikat yang terdiri atas sel-sel dan matriks intersel. Matriks mengandung unsur organik, yaitu terutama serat-serat kolagen, dan unsur anorganik yang merupakan dua pertiga berat tulang itu. Tulang merupakan kombinasi dari matriks osteoid dan kristal

hidroksiapatit (HA), tetapi tulang juga mengandung air, protein non-kolagen, lipid dan sel-sel tulang khusus. Matriks tulang kolagen tipe 1 memberikan elastisitas tulang, fleksibilitas dan kekuatan tarik. Mineral tulang, dalam bentuk kristal HA, adalah simpanan penting kalsium dan fosfat yang diperlukan untuk homeostasis mineral dan menyediakan kerangka dengan kekakuan mekanik dan kekuatan tekan.

Tulang mengandung empat jenis sel berbeda: sel osteogenik (osteoprogenitor), osteoblas, osteosit, dan osteoklas³⁶.

(i) Sel Osteogenik (osteoprogenitor)

Sel-sel osteogenik ialah sel-sel induk pluripoten yang belum berdiferensiasi, berasal dari jaringan ikat mesenkim yang merupakan jaringan penghubung yang masih bersifat embrional, oleh karena itu osteoprogenitor masih memiliki kemampuan untuk mitosis, dengan demikian sel ini berfungsi sebagai sumber sel baru dari osteoblas dan osteoklas. Sel ini biasanya ditemukan pada permukaan tulang di lapisan dalam periosteum, pada endosteum, dan dalam saluran vaskular dari tulang kompakta. Terdapat dua jenis sel osteoprogenitor: 1) preosteoblas yang memiliki sedikit retikulum endoplasma dan akan menghasilkan osteoblas; dan 2) preosteoklas yang mengandung lebih banyak mitokondria dan ribosom bebas, dan menghasilkan osteoklas.

(ii) Sel Osteoblas

Sel osteoblas ialah sel yang membuat menyekresikan, dan mengendapkan unsur organik matriks tulang baru yang disebut osteoid. Osteoblas mengandung enzim fosfatase alkali yang menandakan bahwa sel-sel ini tidak hanya berhubungan dengan pembuatan matriks, namun juga mineralisasinya. Osteoid ialah matriks tulang belum mengapur, baru dibentuk, dan tidak mengandung mineral, namun tidak lama setelah deposisi, osteoid segera mengalami mineralisasi dan menjadi tulang. Osteoblas menghasilkan sejumlah *bone morphogenetic protein (BMP) superfamily*, yaitu *BMP-2*,

BMP-7, dan perubahan pertumbuhan faktor β , dengan tambahan *insulin-like growth factors (IGF-I dan IGF-II)*, *platelet-derived growth factors (PDGF)* dan *fibroblastic growth factors (FGF)*. Kombinasi dari komponen-komponen ini dapat membantu meningkatkan kecepatan pembentukan tulang dan perbaikan tulang. Kombinasi ini juga dapat digunakan untuk kecepatan penyembuhan dan pertumbuhan tulang setelah bedah periodontal atau untuk mencegah penyakit periodontal pada perawatan awal dari poket periodontal.

(iii) Sel Osteosit

Sel osteosit ialah osteoblas yang terpendam dalam matriks tulang. Osteosit diyakini memainkan peran dalam hal merespon stimulasi mekanik, sensor adanya strain dan inisiasi respon terhadap modeling dan remodeling melalui beberapa mesengger kimia yang meliputi *glukosa 6 fosfat dehidrogenase*, *nitric oxide (NO)*, dan IGF. Osteosit adalah osteoblas dewasa yang melekat dalam matriks tulang dan juga berperan dalam produksi tulang. Osteosit relatif merupakan sel yang tidak aktif, namun penekanan aktivitas metabolik sel-sel ini penting dalam viabilitas sel dan untuk memelihara homeostasis (pemeliharaan kondisi internal yang konstan dalam tubuh).

(iv) Sel Osteoklas

Sel osteoklas ialah sel multinuklear besar yang terdapat di sepanjang permukaan tulang tempat terjadinya resorpsi, remodeling, dan perbaikan tulang. Osteoklas ini sering terdapat di dalam sebuah lekuk dangkal pada tulang yang teresorpsi atau terkikis secara enzimatik yang disebut *lakuna howship*. Osteoklas yang mula-mula berada di dalam tulang berasal dari prekursor mirip monosit. Sel-sel ini terlibat mengeluarkan kolagenase dan enzim proteolitik lain yang menyebabkan matriks tulang melepaskan bagian substansi dasar yang mengapur. Sesudah proses resorpsi selesai, osteoklas menghilang, mungkin berdegenerasi atau berubah lagi menjadi sel asalnya.

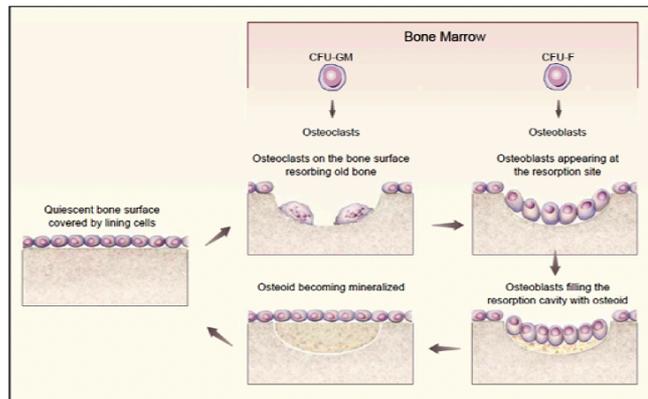
2.2.2 Pertumbuhan Tulang (Remodeling Tulang)

Proses remodeling tulang diawali oleh fase inflamasi (minggu 1-2) yaitu sel-sel inflamasi (neutrofil, makrofag dan fagosit) dan fibroblas akan

menginfiltrasi daerah luka dan distimulasi oleh prostaglandin. Sel-sel inflamasi dan osteoklas berfungsi untuk membersihkan jaringan nekrotik dan menyiapkan fase reparasi. Selanjutnya terjadi fase reparasi yaitu *bone graft* akan merangsang pertumbuhan dengan cara menginduksi dan menjadi media bagi sel-sel punca dan osteoblas untuk melekat, hidup dan berkembang dengan baik dalam defek tulang lalu luka akan distabilisasi oleh kartilago (*soft callus*) dan akhirnya menjadi tulang (*hard callus*). Karakteristik terjadinya fase reparasi yaitu terjadi diferensiasi sel mesenkim pluripotensial dan kondroblas serta fibroblas yang menginvasi daerah hematoma fraktur dan kemudian membawa matriks pada daerah luka. HA akan memberi lingkungan yang sesuai pada fase reparasi tersebut dan menjadi media perlekatan sel-sel punca dalam defek tulang sehingga kemudian berdiferensiasi menjadi osteoblas yang matur. Oleh karena itu, proses osteogenesis dapat dihasilkan oleh HA dalam proses remodeling tulang³⁷.

Proses penyembuhan tulang berakhir ketika tercapai fase remodeling tulang yang dapat berlangsung beberapa bulan sampai tahun. Pada fase ini terjadi perbaikan bentuk, struktur, serta sifat-sifat mekanis tulang melalui aktivitas perubahan osteoblas dan osteoklas dari tulang imatur menjadi matur, perubahan susunan *woven bone* menjadi lebih beraturan dan terbentuk lamella yang lebih terorganisir yang menjadikan daerah fraktur lebih stabil.

Proses remodeling merupakan dua tahapan aktivitas seluler yang terjadi secara siklik, yakni resorpsi tulang lama oleh osteoklas dan formasi tulang baru oleh osteoblas. Pertama-tama, osteoklas akan menyelenggarakan resorpsi melalui proses asidifikasi dan digesti proteolitik. Segera setelah osteoklas meninggalkan daerah resorpsi, osteoblas menginvasi area tersebut dan memulai proses formasi dengan cara menyekresi osteoid (matriks kolagen dan protein lain) yang kemudian mengalami mineralisasi normalnya, kecepatan resorpsi dan formasi tulang berlangsung dalam kecepatan yang sama sehingga massa tulang tetap konstan³⁶.



Gambar 2.3 Skema proses remodeling tulang³⁶

2.3 Bone Graft

Graft adalah suatu bagian jaringan yang diambil dari satu tempat dan ditransplantasikan ke tempat lain, baik pada individu yang sama maupun yang berlainan. *Bone graft* merupakan usaha untuk mengganti jaringan tulang yang rusak menggunakan bahan tertentu yaitu bahan yang berasal dari tubuh pasien sendiri, dari bahan sintetik/kimiawi, atau dari bahan alami. Bahan *bone graft* harus memiliki karakteristik ideal bagi penerima yaitu memiliki biokompatibilitas yang baik, tidak menimbulkan reaksi (efek), tidak beracun, tidak menyebabkan infeksi, mudah beradaptasi, dan dapat merangsang keterikatan baru³⁸. Secara garis besar terdapat dua fungsi utama *graft* terhadap tulang resipien yaitu mendorong terjadinya osteogenesis dan memberi dukungan mekanis pada kerangka resipien. Beberapa tipe bahan *bone graft* telah diteliti dan diperkenalkan untuk meningkatkan remodeling tulang pada defek tulang alveolar di sekitar gigi yang mengalami penyakit periodontal³⁹.

2.3.1 Sifat *Bone Graft*⁴⁰

Osteokonduksi. Kemampuan untuk menyediakan lingkungan yang mampu menampung sel pinduk mesenkimal asli, osteoblas, dan osteoklas yang sangat penting untuk fungsi *bone graft*. Osteokonduksi adalah proses dimana bertindak sebagai *scaffold*, secara pasif menampung sel yang diperlukan.

Osteoinduksi. Osteoinduksi didefinisikan sebagai proses rekrutmen, proliferasi, dan diferensiasi dari stem cell mesenkim menjadi chondroblas dan osteoblas. Penelitian yang lebih luas telah mengidentifikasi BMP (khususnya BMP-2, -4, -6, -7, -9, dan-14), FGF, PDGF, dan VEGF sebagai faktor pertumbuhan umum yang terlibat dalam proses osteoinduktif pembentukan tulang baru.

Osteogenesis. Agar *bone graft* memiliki kemampuan osteogenesis, harus mengandung stem sel mesenkim, osteoblas, dan osteosit. Tulang osteogenik cangkok memiliki semua elemen seluler, faktor pertumbuhan dan *scaffold* yang diperlukan untuk membentuk tulang baru

2.3.2 Jenis jenis *Bone Graft*

Bone graft telah menjadi standar utama untuk prosedur regeneratif karena mampu mendukung sifat osteogenik, osteoinduktif, dan osteokonduktif yang terkait dengan sel-sel preosteoblastik dalam *graft*.

a. *Autograft*.

Autograft, adalah *graft* yang berasal dari donor sendiri yang hanya di pindah dari satu tempat ketempat lainnya. Secara fisiologis paling unggul karena berasal dari jaringan tubuh sendiri, tetapi mempunyai beberapa kekurangan seperti jumlahnya terbatas, sulit mengambil material *graft*, meningkatkan resiko infeksi, meningkatkan resiko kehilangan darah dan menambah waktu anestesi, menyebabkan morbiditas serta kemungkinan resorpsi akar pada daerah donor.

b. *Allograft*

Allograft adalah jaringan yang ditransplantasikan dari seseorang kepada yang lain baik dalam spesies yang sama maupun spesies yang berbeda. Walaupun *allograft* mungkin memiliki kemampuan menginduksi remodeling tulang, bahan ini juga dapat membangkitkan respons jaringan yang merugikan dan respons penolakan hospes, kecuali

diproses secara khusus. *Graft* diambil dari tulang *cadaver* dan disterilkan untuk mencegah penularan penyakit. Keuntungan menggunakan *allograft* dibandingkan *autograft* adalah pasien tidak perlu mengalami luka bedah tambahan untuk pengambilan donor dari tubuhnya sendiri sementara potensi perbaikan tulangnya tetap sama. Salah satu bahan *allograft* yang sering dipergunakan dalam terapi periodontal adalah *Demineralized Freeze-dried Bone Allograft* (DFDBA). DFDBA adalah *bone graft* yang didekalsifikasi dalam asam hidrokoloid kemudian dikeringkan secara *freeze-drying*.

c. *Xenograft*

Xenograft adalah bahan *graft* yang diambil dari spesies yang berbeda, biasanya berasal dari tulang sapi, tulang babi, tulang ikan, cangkang telur, batu kapur, sisik ikan dan tulang kuda untuk digunakan pada manusia. *Graft* HA yang berasal dari spesies yang berbeda di buat melalui proses kimia atau pemanasan tinggi. Proses ini menghasilkan suatu tulang HA alami yang serupa dengan struktur mikroporositas dan makroporositas tulang manusia, dan partikel-partikel nampak diresorpsi sementara tulang dideposisi.

d. *Alloplast*

Alloplast merupakan bahan cangkok tulang sintetik dapat terbuat dari kaca bioaktif. Beberapa biomaterial dari alloplast seperti *tricalcium phosphate*, *bioactive glass polymers*, *hard-tissue replacement polymer*, *coralline calcium carbonate*, HA.

2.3.3 Mekanisme Kerja *Bone Graft* dalam Pembentukan Tulang Baru

Bone graft adalah material yang berfungsi untuk membantu rekonstruksi, menstabilkan struktur dan ikatan pada tulang serta menstimulasi proses osteogenesis serta penyembuhan defek tulang. HA memiliki kemampuan osteokonduksi, dan osteoinduksi sehingga dapat menstimulasi osteogenesis.

Pengertian osteokonduksi, adalah dalam fungsinya sebagai perancah (*scaffold*) *bone graft* mampu menjadi media bagi sel-sel punca dan osteoblas untuk melekat, hidup dan berkembang dengan baik di dalam defek tulang. *Scaffold* juga membantu pembentukan pembuluh darah dalam pembentukan tulang baru. *Graft* dapat merangsang pertumbuhan tulang dan menyebabkan aposisi tulang dari tulang yang telah ada.

Sifat osteokonduksi suatu material dipengaruhi oleh bentuk dan strukturnya, antara lain derajat porositas, ukuran porus, hubungan antar porus, dan kekasaran permukaan. HA bersifat osteokonduksi, yaitu mampu menginduksi dan menstimulasi sel-sel punca dan osteoblas untuk berproliferasi dan diferensiasi dalam pembentukan tulang baru atau proses remodeling tulang. Proses osteoinduksi berfungsi untuk menstimulasi osteogenesis, artinya *bone graft* aktif menstimulasi dan menginduksi sel-sel punca dan osteoblas dari jaringan sekitar untuk berproliferasi dan diferensiasi dalam pembentukan tulang baru⁴¹.

2.4 Hidroksiapatit

HA adalah suatu anggota mineral kelompok apatit yang mempunyai rumus kimia $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. HA merupakan suatu kalsium fosfat yang banyak digunakan sebagai material pengganti dan perbaikan jaringan tulang manusia yang cacat karena kemiripannya dengan jaringan keras pada tulang, gigi, dan dentin manusia. HA memiliki sifat biokompatibel, bioinert, *bioresorbable*, bioaktif. HA bersifat biokompatibel karena hanya terdiri dari ion kalsium dan fosfat dan tidak berasal dari jaringan lain, sehingga tidak menimbulkan adanya reaksi imunologis. HA bersifat bioinert karena tidak mengeluarkan bahan toksik, sehingga tidak dianggap asing oleh tubuh. HA bersifat *bioresorbable* karena dapat menggantikan cangkok yang bertindak sebagai bahan pengisi jaringan yang hilang/rusak. HA bersifat bioaktif karena dapat beradaptasi secara perlahan dan merangsang pembentukan apatit sebelum beradaptasi dengan jaringan tulang, sehingga menghasilkan stabilisasi yang baik yang memiliki tekanan mekanis⁴².

Ketika HA ditanamkan ke dalam tubuh maka akan terbentuk lapisan yang tersusun atas karbonat apatit yang menjadi media perlekatan sel-sel punca dalam tulang yang rusak dan berdiferensiasi menjadi osteoblas yang matur sehingga proses osteogenesis terjadi dalam proses remodeling tulang. Namun saat ini bahan HA di pasaran masih harus diimpor sehingga harganya cukup mahal dan ada bahan baku HA yang bertentangan dengan agama tertentu. Peningkatan kasus periodontitis menyebabkan permintaan HA untuk kebutuhan *bone graft* juga mengalami peningkatan yang signifikan. Kondisi ini memerlukan pengembangan dan penelitian mengenai bahan HA alternatif untuk bahan baku *bone graft* yang berasal dari bahan alami⁴³.

2.4.1 Hidroksiapatit Sebagai *Bone Graft*⁴⁴

HA sebagai *bone graft* memiliki komposisi kimia yang hampir mirip dengan tulang asli. HA berfungsi sebagai osteokonduktif dan osteoinduktif. HA memiliki karakteristik biokompatibel dan *bioresorable*. Penggunaan *bone graft* untuk menggantikan struktur tulang yang hilang atau rusak karena defek setelah trauma atau penyakit periodontal diharapkan dapat meningkatkan proses penyembuhan luka dan menginduksi pembentukan tulang baru. Namun, permukaan tulang asli yang mengalami defek tidak secara langsung terlibat dalam proses penyembuhan luka. Dalam proses ini, HA berperan penting dalam pembentukan *scaffold* dimana menjadi media perlekatan sel-sel punca pada defek tulang. *Scaffold* juga berperan sebagai matriks ekstraseluler awal yang akan diperlukan untuk membantu sel-sel dalam proses penyembuhan tulang.

Ketika diaplikasikan, tulang yang baru terbentuk mengikat langsung ke HA melalui ikatan *carbonated calcium-deficient apatite layer* pada permukaan tulang-implant. Permukaan HA membantu pertumbuhan, diferensiasi dan adhesi sel osteoblas serta tulang yang baru dalam proses substitusi pada tulang asli. HA berfungsi sebagai media pengiriman bagi sitokin untuk mengikat dan memusatkan BMP pada tempat yang terlibat. HA juga menunjukkan sifat osteoinduktivitas. Osteoinduksi terjadi karena

stimulasi sel-sel punca inang. HA membuat sel-sel punca berdiferensiasi menjadi osteoblas yang matur. Aktifitas proliferasi sel, diferensiasi, aktivitas metabolik sel yang terdiferensiasi serta pelepasan kalsium dapat merangsang diferensiasi osteoblas sehingga merangsang remodeling tulang.

2.5 Ikan Sapu-sapu (*Pterygoplichtys pardalis*)

Ikan sapu sapu termasuk dalam *Famili Loricariidae*, biasa dikenal dengan sebutan *janitor fish* atau ikan pembersih karena memakan alga yang berada di dasar perairan. Ikan ini mudah beradaptasi dan mampu hidup di perairan kotor dan berlumpur, di dalam kolam, parit, got dan bahkan lingkungan yang sudah tercemar dengan limbah, pertumbuhannya yang relatif cepat tanpa membutuhkan pemeliharaan intensif seperti jenis ikan lainnya⁴⁵. Hal ini dikarenakan ikan sapu-sapu memiliki alat pernapasan tambahan berupa labirin. Kemampuan beradaptasi yang tinggi ini menyebabkan ikan sapu-sapu dapat menjadi hama di perairan sungai⁴⁶.

Ikan ini bersifat invasive yang dapat mengancam keseimbangan ekosistem danau serta menjadi predator sekaligus kompetitor bagi spesies ikan asli sehingga mengganggu rantai makanan dan mengakibatkan hilangnya beberapa spesies ikan endemik, perubahan komunitas tumbuhan air dan kerusakan pada alat tangkap ikan. Jika tertangkap, ikan ini dibuang begitu saja atau dimusnahkan²⁰.

Di dalam daging ikan sapu-sapu terdeteksi kandungan cadmium (Cd), merkuri (Hg), timbal (Pb) dan logam Arsen (As) yang melebihi ambang batas yang telah ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM-RI). Sehingga daging ikan sapu-sapu tidak layak untuk dikonsumsi, namun tulang ikan sapu-sapu dapat dimanfaatkan sebagai sumber kalsium dalam pembuatan sitiesis HA⁴⁶.



Gambar 2.4 Ikan sapu-sapu (*Pterygoplichthys pardalis*)⁴⁷

Klasifikasi ikan sapu-sapu sebagai berikut⁴⁸:

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Subphylum	: Vertebrata
Superclass	: Osteichthyes
Class	: Actinopterygii
Subclass	: Neopterygii
Infraclass	: Teleostei
Superorder	: Ostariophysi
Family	: Loricariidae
Subfamily	: Hypostominae (Armored catfishes)
Genus	: <i>Pterygoplichthys</i>
Species	: <i>Pterygoplichthys pardalis</i>

2.5.1 Tulang Ikan Sapu-sapu

Tulang ikan merupakan salah satu bentuk limbah yang dihasilkan dari industri pengolahan ikan yang memiliki kandungan kalsium terbanyak dalam

tubuh ikan yang selama ini tidak dimanfaatkan dan akan menimbulkan kerugian terutama pencemaran lingkungan jika dalam jumlah besar. Dari sudut pandang pangan dan gizi, tulang ikan sangat kaya akan kalsium (sekitar 71-86%) yang dibutuhkan manusia, karena unsur utama dari tulang ikan adalah kalsium, fosfor dan karbonat. Kalsium merupakan sumber kalsium alami dalam tulang ikan yang dapat digunakan untuk menghasilkan HA. Saat ini, beberapa penelitian menggunakan bahan alami untuk memperbaiki kerusakan tulang, seperti penelitian menggunakan tulang lemur, tulang sapi, tulang babi, tulang kuda, kerang dan sisik ikan.

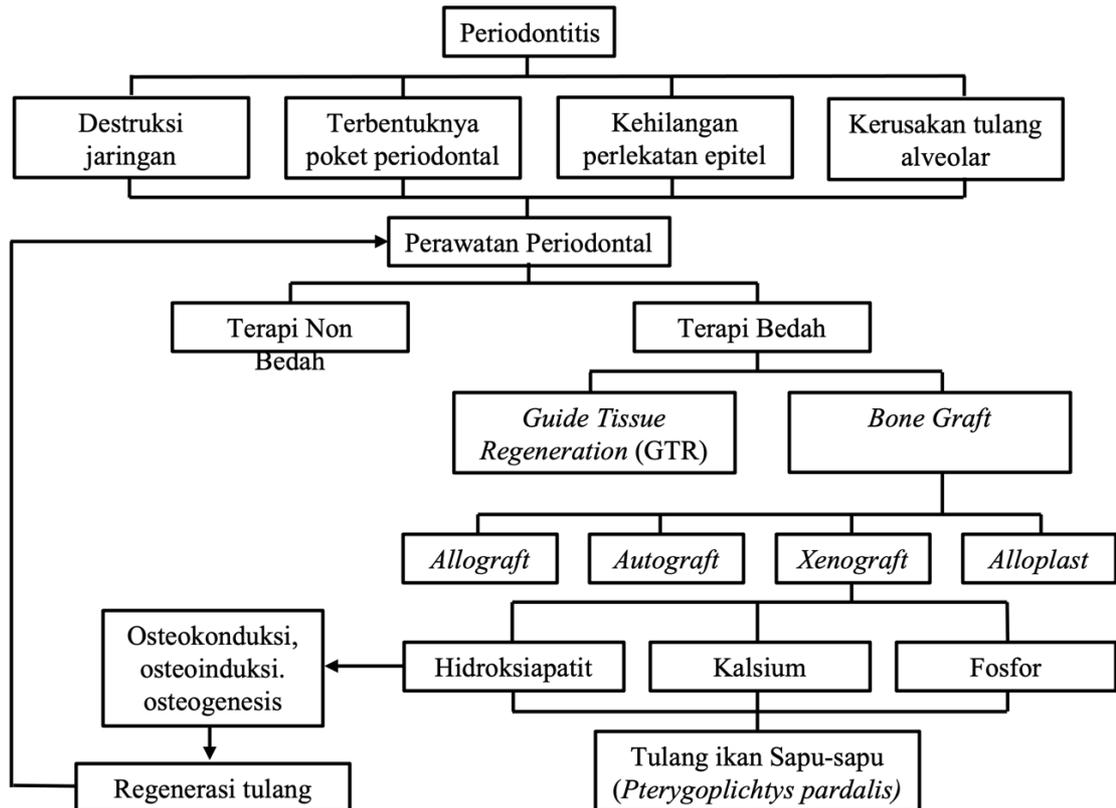


Gambar 2.5 Tulang ikan sapu-sapu

Kandungan kalsium pada ikan sapu sapu akan membentuk ikatan dengan fosfor dalam bentuk apatit sekitar 60-70% yang mudah diserap oleh tubuh dan 30% dalam bentuk protein terutama kolagen. HA memiliki struktur kristal utama yang ditemukan pada tulang dan gigi²¹. Tulang ikan yang mengandung HA, merupakan unsur anorganik alami yang dapat dimanfaatkan untuk remodeling, memperbaiki, mengisi, memperluas dan merekonstruksi jaringan tulang. Hal ini dikarenakan HA dari tulang ikan memiliki sifat biokompatibilitas yang sempurna apabila diimplankan pada

tulang dan dapat digunakan sebagai adsorben untuk mengatasi pencemaran lingkungan terhadap logam berat.

2.6 Kerangka Teori



2.7 Kerangka Konsep

