

**EFEKTIVITAS EKSTRAK FUCOIDAN ALGA COKELAT
(*Phaeophyta*) SEBAGAI BAHAN TAMBAHAN PADA
XENOGRAFT TERHADAP REGENERASI TULANG
(Penelitian Pada *Rattus Norvegicus*)**

**(The Effectiveness of Fucoidan Brown Algae (*Phaeophyta*) Extract
as Adjunctive Materials in Xenograft on Bone Tissue
Regeneration (Research on *Rattus Norvegicus*)**

TESIS



OLEH :

**IRA FARWIANY SYAFAR
J 035181007**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK FUCOIDAN ALGA
COKELAT (*Phaeophyta*) SEBAGAI BAHAN
TAMBAHAN PADA XENOGRAFT TERHADAP
REGENERASI TULANG (Penelitian Pada *Rattus
Norvegicus*)**

**(The Effectiveness of Fucoïdan Brown Algae (*Phaeophyta*) Extract
as Adjunctive Materials in Xenograft on Bone Tissue
Regeneration
(Research on *Rattus Norvegicus*))**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk
Memperoleh gelar Profesi Spesialis – 1 dalam bidang ilmu Periodonsia
Pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

OLEH

IRA FARWIANY SYAFAR

J 035181007

Pembimbing :

1. PROF. DR. DRG. SRI OKTAWATI, SP.PERIO (K)
2. DR. DRG. NURLINDAH HAMRUN, M. KES

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI PERIODONSIA

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

**EFEKTIVITAS EKSTRAK FUCOIDAN ALGA COKELAT
(Phaeophyta) SEBAGAI BAHAN TAMBAHAN PADA XENOGRAFT
TERHADAP REGENERASI TULANG
(Penelitian Pada *Rattus Norvegicus*)**

**(The Effectiveness of Fucoidan Brown Algae (*Phaeophyta*) Extract as
Adjunctive Materials in Xenograft on Bone Tissue Regeneration
(Research on *Rattus Norvegicus*))**

oleh
UNIVERSITAS HASANUDDIN

IRA FARWIANY SYAFAR

J 035181007

Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

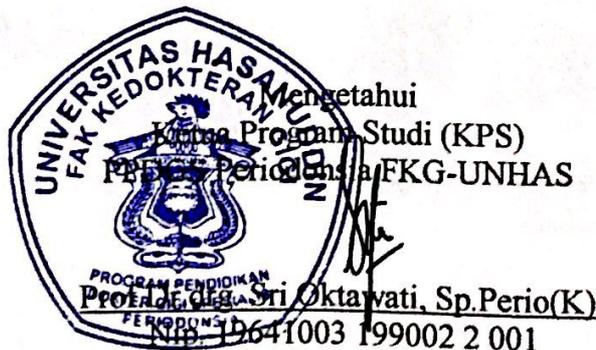
Makassar, Desember 2020

Pembimbing I,

Pembimbing II,

Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp. Perio (K)
Nip. 19641003 199002 2 001

Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M. Kes
Nip. 19680505 199903 2 001



PENGESAHAN UJIAN TESIS

**EFEKTIVITAS EKSTRAK FUCOIDAN ALGA COKELAT
(*Phaeophyta*) SEBAGAI BAHAN TAMBAHAN PADA XENOGRAFT
TERHADAP REGENERASI TULANG
(Penelitian Pada *Rattus Norvegicus*)**

**(The Effectiveness of Fucoidan Brown Algae (*Phaeophyta*) Extract as
Adjunctive Materials in Xenograft on Bone Tissue Regeneration
(Research on *Rattus Norvegicus*))**

Diajukan oleh

IRA FARWIANY SYAFAR

J 035181007

Telah disetujui :

Makassar, Desember 2020

Pembimbing I,

Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp. Perio (K)
Nip. 19641003 199002 2 001

Pembimbing II,

Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M.Kes
Nip. 19680505 199903 2 001

Ketua Program Studi (KPS)

PEJABAT Rectorat FKG-UNHAS



Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K)
Nip. 19641003 199002 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin



drg. Muhammad Ruslan, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)
Nip. 19730702 200112 1 001

TESIS

**EFEKTIVITAS EKSTRAK FUCOIDAN ALGA COKELAT
(*Phaeophyta*) SEBAGAI BAHAN TAMBAHAN PADA XENOGRAFT
TERHADAP REGENERASI TULANG
(Penelitian Pada *Rattus Norvegicus*)**

**(The Effectiveness of Fucoidan Brown Algae (*Phaeophyta*) Extract as
Adjunctive Materials in Xenograft on Bone Tissue Regeneration
(Research on *Rattus Norvegicus*))**

UNIVERSITAS HASANUDDIN
Oleh :

**IRA FARWIANY SYAFAR
J 035181007**

Telah Disetujui
Makassar, Desember 2020

1. Penguji I : Prof. Dr.drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K) :
2. Penguji II : Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M. Kes :
3. Penguji III : Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, MS, Sp.Perio(K) :
4. Penguji IV : Prof. Dr. drg. Irene E. Rieuwpassa, M. Si :
5. Penguji V : Dr. drg. Ami Irawaty Djais, Sp. Perio(K) :



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ira Farwiany Syafar

NIM : J 035181007

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulis akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis akhir ini hasil adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2020



Yang menyatakan,

Ira Farwiany Syafar

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.....

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala berkah dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ini pada waktunya sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis (PPDGS) Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Makassar. Sholawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad Shallallahu 'Alaihi Wasalam, sebagai pembawa kebenaran yang telah membawa kita dari alam gelap gulita ke alam terang benderang dan semoga kita semua mendapatkan syafa'atnya di hari akhir nanti. InsyAllah. Aamiin.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam proses penelitian dan penyelesaian karya tulis ini penulis banyak mendapat bimbingan, arahan dan masukan demi penulisan karya tulis yang lebih baik. Kepada **Prof. Dr. drg. Sri Oktawati Sp. Perio (K)** selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia sekaligus sebagai pembimbing utama penulis yang telah banyak meluangkan waktu, pikiran dan tenaganya untuk membimbing dan mengarahkan penulis sehingga dapat menyelesaikan penulisan karya tulis ini. Kepada **Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M. Kes** selaku Wakil Dekan II yang selalu mendukung program kerja PPDGS Periodonsia, sekaligus sebagai pembimbing kedua yang selalu meluangkan waktu disela-sela kesibukannya dalam

membimbing, mengarahkan dan memberi masukan demi tercapainya penulisan karya tulis yang lebih baik.

Dalam menyelesaikan pendidikan spesialis dan karya tulis ini, penulis juga banyak mendapatkan bantuan baik moral dan material dari berbagai pihak. Oleh karena itu, perkenankanlah penulis menghaturkan banyak terima kasih, penghargaan yang tinggi dan rasa hormat saya yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Dwia Ariestina Pulubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin;
2. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes.,Ph.D.,Sp.BM(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, yang selalu mendukung dan memotivasi penulis dalam menjalani pendidikan spesialis ini;
3. Prof. Dr. drg, Hasanuddin Thahir MS, Sp. Perio (K), Prof. Dr. drg. Irene E. Rieuwpassa, M.Si, dan Dr. drg. Arni Irawaty Djais, Sp. Perio (K) sebagai tim penguji yang juga banyak memberikan masukan dan koreksi dalam proses perbaikan karya tulis ini;
4. Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam, MS, drg. Surijana Mappangara, M. Kes, Sp. Perio (K), Dr. drg. Asdar Gani, M. Kes, dan drg. Supiaty sebagai bagian dari keluarga departemen Periodonsia FKG UNHAS.
5. drg. Andi Tajrin, M. Kes.,Sp. BM (K) selaku Direktur RSGM Halimah Dg. Sikati, yang merupakan salah satu tempat dimana penulis menimba ilmu keresidenan.

6. Kepada Kapusdokkes Polri, Kapolda Sulawesi Selatan, Kabiddokkes Polda Sulawesi Selatan dan Karumkit Bhayangkara TK. II Makassar, selaku para pimpinan penulis di Instansi tempat penulis bekerja. Terima kasih banyak atas cuti ijin belajar yang diberikan kepada penulis.
7. Kepada Laboratorium Biologi STIFA Makassar, Laboratorium Biofarmasi Fakultas Farmasi UNHAS dan Laboratorium Patologi Anatomi RSP UNHAS; sebagai tempat penelitian penulis;
8. Kepada Dr. M. Husni Cangara, Ph.D, Sp. PA, DFM, Ibu Fadlina, Ibu Cia, Ibu Tati, Ibu Arsi, Pak Arif, yang telah banyak membantu dalam proses penelitian ini;
9. Kepada kedua orang tuaku tercinta, sembah sujud ananda atas segala kasih sayang yang tulus, pengorbanan yang telah diberikan oleh **Ayahanda AKBP (Purn) Syafar Sam Hasan** dan Ibunda **Hj. Hanawiah Bandu**, serta Ibu Mertua **Hj. Sri Koeswardhani**, yang juga tidak henti-hentinya mendoakan penulis dan memberikan semangat serta dukungan hingga penulis dapat menyelesaikan program pendidikan spesialis dan menyelesaikan penulisan karya tulis ini dengan baik;
10. Suamiku tercinta, **Muh. Yuswar Salipu, SE**, yang telah mengizinkan penulis untuk kembali bersekolah, menempuh pendidikan spesialis ini, yang dengan penuh kesabaran mendoakan, menemani dan memberikan

dukungan hingga penulis dapat menyelesaikan program pendidikan spesialis dan penulisan karya tulis ini;

11. Anak-anakku tercinta dan tersayang, Kakak **Azizah Queency Ramadhani Salipu** dan Abang **Muhammad Ridho Salipu**, terima kasih atas pengertiannya Kaka dan Abang karena selama waktu kurang lebih 2 tahun ini merelakan umi untuk kembali melanjutkan sekolah. Meski terasa lelah, menguras tenaga dan pikiran, namun kalian lah nak yang menjadi semangat terbesar penulis dalam menyelesaikan program pendidikan spesialis dan penulisan karya tulis ini;

12. Kepada saudaraku tercinta, adikku **Wahyuni Indrawaty Syafar, S.Farm. Apt**, Ipar-iparku tersayang, Kak Ivan, Mbak Ika, Kak En, Mbak Ucha, Kak Tatang, Kak Fit, Om Ipul, Tante Esi dan Om Jali, terima kasih telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan program pendidikan ini;

13. Pimpinan dan *Owner* Bimbingan Belajar JILC Todopuli Tn Miswar, serta *all crew* Apotek Aura Aurelia, Gifa, Narti, Winda, Muthe, Zaenab, Pak Nam yang selalu mendukung penulis selama menempuh pendidikan spesialis ini;

14. Kepada teman-temanku, saudaraku, X-Warrior-ku sayang, teman seperjuangan dalam menyelesaikan program pendidikan spesialis ini, **Lani, Sari, Tris, Mas Sigit, Dita, Kifa, Ani dan Ima**. Masuk

pendidikan bersama, lulus pun bersama. Terima kasih telah menjadi bagian dari perjalanan yang indah ini, susah dan senang dihadapi bersama. Alhamdulillah, akhirnya kita bisa menyelesaikan program pendidikan spesialis ini dengan baik, semoga silaturahmi akan tetap terjaga, *keep in touch gaees..Love Xwarr .. Love Perio...* Untuk saudara kami Uni, tetap semangat, jangan menyerah, jangan putus asa, lanjutkan perjalanan ini, tinggal sedikit lagi, InsyaAllah bisa..

15. Kepada seluruh junior, residen perio 3 angkatan bersenjata yang masih berjuang, Titu, Sigma, S07, terima kasih banyak atas doa, kebersamaan, dukungan dan bantuannya, tanpa kalian perjalanan ini terasa kurang lengkap. Tetap semangat ya, tunjukkan prestasimu *love you gaess...*

16. Kepada seluruh staf dan karyawan bagian Periodonsia dan RSGM Halimah Dg Sikati yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, terimakasih atas bantuannya selama penulis menjalani program pendidikan spesialis dan penyusunan karya tulis ini.

Semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua, bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya pada bagian periodontologi.

Makasar, Desember 2020

Penulis

Ira Farwiany Syafar

**EFEKTIVITAS EKSTRAK FUCOIDAN ALGA COKELAT (*Phaeophyta*)
SEBAGAI BAHAN TAMBAHAN PADA XENOGRAFT TERHADAP
REGENERASI TULANG (Penelitian Pada *Rattus Norvegicus*)**

ABSTRAK

Latar Belakang: Periodontitis merupakan penyakit yang menyerang seluruh jaringan pendukung gigi termasuk jaringan tulang yang hingga saat ini masih menjadi perhatian besar. Terapi rekayasa jaringan tulang membutuhkan biaya yang tidak sedikit, sehingga saat ini mulai dikembangkan terapi pengobatan yang berasal dari alam. Salah satunya adalah dengan pemanfaatan ekstrak fucoidan alga cokelat.

Tujuan: Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat efektivitas ekstrak fucoidan alga cokelat (*phaeophyta*) sebagai bahan tambahan pada xenograft terhadap regenerasi tulang.

Metode: Sebanyak 24 ekor tikus wistar dibuat defek pada femur kanan kemudian diimplantasikan salin, ekstrak fucoidan dan ekstrak fucoidan + xenograft. Selanjutnya dilakukan pengambilan jaringan tulang yang kemudian dilakukan pemeriksaan sel osteoblas melalui pewarnaan Haematoksilin-Eosin (HE).

Hasil: Dari hasil pemeriksaan HE didapatkan bahwa pada defek yang diimplantasikan ekstrak fucoidan dan ekstrak fucoidan + xenograft terjadi peningkatan pembentukan sel osteoblas namun pada penambahan ekstrak fucoidan + xenograft, hasil peningkatan sel osteoblastnya lebih signifikan.

Kesimpulan: . Ekstrak fucoidan alga cokelat (*phaeophyta*) mampu merangsang pertumbuhan sel-sel osteoblast dan terjadi peningkatan pembentukan osteoblas setelah penambahan ekstrak fucoidan alga cokelat (*phaeophyta*) pada xenograft

Kata Kunci : Periodontitis, alga cokelat, fucoidan, xenograft, sel osteoblas

**THE EFFECTIVENESS OF FUCOIDAN BROWN ALGAE
(*PHAEOPHYTA*) EXTRACT AS ADJUNCTIVE MATERIALS IN
XENOGRAFT ON BONE TISSUE REGENERATION
(RESEARCH ON *RATTUS NORVEGICUS*)**

ABSTRACT

Background: Periodontitis is a disease that attacks all the supporting tissues of the teeth, including bone tissue, which is still a big concern. Bone tissue engineering therapy requires a lot of money, so currently treatment therapies that come from nature have begun to be developed. One of them is the use of brown algae fucoidan extract.

Objective: The purpose of this study was to determine the effectiveness of the fucoidan extract of brown algae (*phaeophyta*) as adjunctive materials in xenograft on bone tissue regeneration

Methods: A total of 24 Wistar rats (*rattus norvegicus*) had defects on the right femur then they were implanted with saline, fucoidan extract and fucoidan extract + xenograft. Furthermore, the bone tissue was taken, which was then carried out by examining the osteoblast cells through Haematoxylin-Eosin (HE) staining.

Results: From the results of HE examination, it was found that the defects were implanted with fucoidan extract and fucoidan extract + xenograft, there was an increase in osteoblast cell formation but with the addition of fucoidan + xenograft extract, the results of increased osteoblast cells were more significant.

Conclusion: The extract of brown algae fucoidan (*phaeophyta*) is able to stimulate the growth of osteoblast cells and there was an increase in osteoblast formation after the addition of fucoidan brown algae (*phaeophyta*) extracts to the xenograft.

Keywords: Periodontitis, brown algae, fucoidan, xenograft, osteoblast cell

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN.	iv
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS	v
KATA PENGANTAR.	vi
ABSTRAK.	xii
ABSTRACT.	xiii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR TABEL.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.	1
1.2. Rumusan Masalah.	4
1.3. Tujuan Penelitian.	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus.	5
1.3.3. Tujuan Jangka Panjang	5
1.4. Manfaat Penelitian.	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Periodontitis	7
2.1.1. Etiologi Utama Periodontitis	7
2.1.2. Gambaran klinis	8
2.1.3. Gambaran Radiografi	8
2.2. Tulang.....	9
2.2.1. Struktur Tulang... ..	9

2.2.2. Pertumbuhan Tulang...	13
2.3. Regenerasi Tulang.....	17
2.4. Bahan Cangkok Tulang.....	19
2.4.1. Sifat Cangkok Tulang.....	20
2.5. Deskripsi Rumput Laut.....	22
2.5.1. Fucoidan... ..	23
2.5.1.1. Struktur Fucoidan... ..	24
2.5.1.2. Bioaktivitas Fucoidan... ..	25
2.6. Freeze Dried.....	26
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	28
3.1. Kerangka Teori... ..	28
3.2. Kerangka Konsep... ..	29
3.3. Hipotesis... ..	30
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	31
4.1. Rancangan Penelitian... ..	31
4.2. Waktu Dan Tempat Penelitian... ..	31
4.2.1. Waktu Penelitian	31
4.2.2. Tempat Penelitian.....	31
4.3. Identifikasi Variabel Penelitian Dan Definisi Operasional Penelitian... ..	32
4.3.1. Identifikasi Variabel Penelitian.....	32
4.3.2. definisi Operasional Penelitian... ..	32
4.4. Populasi dan Teknik Sampel.....	32
4.5. Besar Sampel Penelitian... ..	33
4.6. Alat dan Bahan.....	34
4.6.1. Alat dan Bahan untuk membersihkan alga coklat <i>Phaeophyta</i>	34
4.6.2. Alat dan Bahan untuk pembuatan ekstrak gel fucoidan	34
4.6.3. Alat dan Bahan untuk implantasi sediaan pada femur hewan coba tikus wistar.....	35
4.6.4. Alat dan Bahan untuk sacrificed hewan coba tikus wistar... ..	36

4.6.5. Alat dan bahan untuk pemeriksaan Histologi.....	37
4.7 Persiapan dan Tahapan Penelitian.....	37
4.7.1. Persiapan Penelitian... ..	37
4.7.1.1. Pemeliharaan Hewan Coba.....	37
4.7.1.2. Ekstraksi Fucoidan... ..	41
4.7.2. Tahapan Penelitian... ..	41
4.8. Analisis Data.....	48
4.9. Etika Penelitian... ..	49
4.10. Alur Penelitian... ..	50
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	51
5.1. Hasil Penelitian... ..	51
5.1.1. Pemeriksaan Uji FTIR.....	52
5.1.2. Hasil Pemeriksaan Histologis... ..	54
5.2. Uji Statistik... ..	55
5.3. Pembahasan... ..	63
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	69
6.1. Kesimpulan... ..	69
6.2. Saran... ..	69
REFERENSI.....	70
LAMPIRAN FOTO-FOTO PENELITIAN.....	77
LAMPIRAN HASIL PEMERIKSAAN HE	89
LAMPIRAN UJI ANALISIS DATA.....	90
LAMPIRAN ETIK PENELITIAN	93
LAMPIRAN SURAT PENELITIAN... ..	94

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Panoramik pasien dengan kondisi kerusakan tulang	9
Gambar 2.2 kontrol genetik proliferasi dan diferensiasi sel osteoblast t	11
Gambar 2.3 Tahapan Proses Remodeling Tulang	16
Gambar 2.4. Jenis-jenis <i>Sargassum sp.</i>	22
Gambar 2.5 Struktur Fucoidan	24
Gambar 5.1 Serbuk Ekstrak Fucoidan (<i>freeze dried</i>).....	51
Gambar 5.2. Kurva FTIR Ekstrak Fucoidan Alga Cokelat	52
Gambar 5.3 Tampak hasil pewarnaan slide jaringan pada kelompok pre test	53
Gambar 5.4. Tampak hasil pewarnaan slide jaringan pada kelompok salin	54
Gambar 5.5 Tampak hasil pewarnaan slide jaringan pada kelompok ekstrak gel fucoidan.....	54
Gambar 5.6 Tampak hasil pewarnaan slide jaringan pada kelompok ekstrak gel fucoidan + xenograft.....	55
Gambar 5.7 Diagram Batang Rerata sel osteoblast pada kelompok perlakuan berdasarkan waktu pengamatan.....	63

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Gambaran karakteristik ekstrak fucoidan.....	51
Tabel 5.2	Perbedaan rerata <i>osteoblast</i> setelah penambahan ekstrak fucoidan alga cokelat (<i>phaeophyta</i>) berdasarkan waktu pengamatan.....	56
Tabel 5.3	Perbedaan Rerata jumlah osteoblast pada sampel yang diberikan perlakuan.....	57
Tabel 5.4	Perbandingan Rerata osteoblast berdasarkan pengamatan dan kelompok.....	58
Tabel 5.5	Perbandingan jumlah osteoblast antar pengamatan berdasarkan masing-masing kelompok perlakuan	60
Tabel 5.6	Perbandingan osteoblast antar kelompok perlakuan berdasarkan masing-masing pengamatan	

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Periodontitis adalah penyakit inflamasi yang ditandai dengan kerusakan tulang alveolar, yang berkontribusi terhadap kehilangan gigi. Bukti-bukti menunjukkan bahwa mayoritas orang dewasa menderita periodontitis ringan hingga sedang. Oleh karena itu penelitian tentang patogenesis periodontitis dan pengembangan pendekatan terapeutik baru sangat diperlukan. Periodontitis pada awalnya disebabkan oleh kolonisasi berbagai mikroorganisme dalam biofilm subgingiva yang dalam prosesnya merusak jaringan lunak dan keras pendukung gigi.¹

Periodontitis merupakan penyakit mulut yang paling umum di seluruh dunia, dengan prevalensi standar usia 11,2%. Akumulasi plak dan kalkulus gigi biasanya disebabkan oleh teknik menyikat gigi yang tidak tepat, kegagalan melakukan pembersihan interdental dan kunjungan ke dokter gigi yang tidak teratur. Akumulasi ini diduga menyebabkan peradangan gingiva. Gingivitis persisten adalah prediktor risiko utama untuk gangguan perlekatan periodontal.²

Gangguan perlekatan periodontal inilah yang akhirnya menyebabkan kerusakan tulang oleh karena periodontitis dan bahkan bisa menyebabkan terjadinya kehilangan gigi. Hal ini sejalan dengan hasil RISKESDAS 2018 yang

melaporkan bahwa prevalensi penyakit periodontal di Indonesia menjadi penyakit urutan kedua setelah karies³.

Tulang merupakan organ khas yang dapat memberikan kerangka struktural dan juga menjaga proses metabolisme untuk berbagai fungsi tubuh. Kehilangan atau cacat tulang sering mempengaruhi kualitas hidup^{4,5}. Tulang, jaringan yang kompleks dan hierarkis dengan sebagian besar terdiri dari hidroksiapatit (HA) dan kolagen, memainkan peran utama dalam kerangka struktural, pengendapan mineral, pengaturan pH, dan dukungan mekanis. Cacat atau kerusakan tulang dimungkinkan dalam beberapa cara, termasuk kecelakaan motorik, cacat lahir dan penyakit kronis. Lebih dari 2,2 juta prosedur cangkok tulang dilakukan setiap tahun di seluruh dunia. Beberapa metode yang berbeda telah digunakan untuk pengganti cangkok tulang seperti autograft, allograft, dan xenograft^{6,7,8}.

Rekayasa jaringan tulang adalah pendekatan baru dan alternatif untuk teknik cangkok tradisional dalam rekonstruksi tulang. Untuk mengatasi keterbatasan allograft tradisional dan autograft teknik, rekayasa jaringan tulang mengembangkan pengganti sintetis untuk cacat tulang⁹. Terapi rekayasa jaringan tulang ini tentunya membutuhkan biaya yang tidak sedikit, sehingga saat ini telah banyak dikembangkan terapi pengobatan yang berasal dari alam atau herbal. Salah satu yang sekarang mulai dilirik adalah pemanfaatan *marine algae*. Selama lebih dari dekade terakhir, polisakarida sulfat bioaktif yang diisolasi dari rumput laut cokelat telah menarik banyak perhatian di bidang farmakologi, biomedis, kosmetik, dan biokimia¹⁰.

Telah banyak penelitian sebelumnya yang berfokus pada efek perlindungan yang menguntungkan dari rumput laut pada kesehatan manusia dan terhadap penyakit kronis karena mereka mewakili sumber senyawa bioaktif yang unik, seperti protein, peptida dan asam amino, lipid dan asam lemak, sterol, polisakarida, oligosakarida, fenolik senyawa, pigmen fotosintesis, vitamin, dan mineral^{11,12,13}.

Rumput laut coklat termasuk dalam kelompok rumput laut yang sangat besar dan merupakan kelompok kedua terbanyak kelompok rumput laut setelah rumput laut hijau. Rumput laut coklat diketahui menghasilkan polisakarida yang berbeda, yaitu, alginat, laminaran, dan fucoidan. Polisakarida yang terakhir biasanya mengandung proporsi besar L-fucose dan sulfat, bersama dengan sejumlah minor gula lain seperti xylose, galactose, mannose, dan asam glukuronat¹⁴

Fucoidan merupakan polisakarida sulfat yang ditemukan terutama pada berbagai spesies ganggang coklat dan rumput laut coklat^{15,16,17,18}. Fucoidan, yang mengandung kelompok ester fucosa dan sulfat, diekstraksi dari ganggang coklat adalah merupakan polisakarida anionik. Penggunaan fucoidan diteliti dalam berbagai bidang bioteknologi karena banyak bioaktivitas seperti heparin, antiinflamasi, antioksidan, dan aktivitas antikoagulan^{19,20}.

Fucoidan adalah hal sangat menarik untuk penelitian biomedis, terutama mengingat kemungkinan aplikasinya dalam mengaktifkan dan menstimulasi osteoblast sangat efektif untuk regenerasi jaringan tulang pada banyak penyakit kronis seperti periodontitis.

Ekstrak *fucoïdan* mempunyai kandungan sulfat yang tinggi dan *fucoïse-rich polymers* yang dapat membantu regenerasi dan pembentukan sel osteoblas²¹. Osteoblas memegang peranan penting dalam regenerasi tulang dan pemeliharaan kedinamisan tulang termasuk tulang alveolar²². *Fucoïdan* dapat di ekstraksi dari alga cokelat (*Phaeophyta*) dan mudah didapat dan tumbuh melimpah di perairan Sulawesi Selatan. Saat ini masyarakat belum membudidayakan secara luas, karena disamping permintaan pasar yang masih kurang, teknik pengolahan dan manfaat belum diketahui masyarakat.

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, maka penulis merasa tertarik untuk meneliti efektivitas ekstrak fucoïdan alga cokelat yang akan ditambahkan pada xenograft terhadap regenerasi jaringan tulang pada tikus wistar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah di uraikan di depan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak fucoïdan alga cokelat (*phaeophyta*) dapat merangsang pertumbuhan sel-sel osteoblas pada *rattus norvegicus* ?
2. Apakah kombinasi penambahan ekstrak fucoïdan alga cokelat (*phaeophyta*) dengan xenograft dapat merangsang pertumbuhan sel-sel osteoblas pada *rattus norvegicus* ?
3. Apakah ada perbedaan jumlah osteoblas antara ekstrak fucoïdan alga cokelat (*phaeophyta*) dengan kombinasi atau penambahan ekstrak fucoïdan alga cokelat (*phaeophyta*) dengan xenograft ?

4. Pada hari pengamatan ke berapakah pertumbuhan osteoblast tertinggi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk melihat efektivitas ekstrak fucoidan alga cokelat (*phaeophyta*) sebagai bahan tambahan pada xenograft terhadap regenerasi tulang pada *rattus norvegicus*

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk melihat pembentukan osteoblast setelah penambahan ekstrak fucoidan alga cokelat (*phaeophyta*) pada xenograft terhadap regenerasi tulang pada *rattus norvegicus*

1.3.3 Tujuan jangka panjang

Untuk mengetahui efektivitas ekstrak fucoidan alga cokelat (*phaeophyta*) sebagai bahan tambahan pada xenograft terhadap regenerasi tulang (penelitian pada *rattus norvegicus*), sehingga ke depannya dapat digunakan sebagai alternatif bone graft yang ideal.

1.4 Manfaat

1.4.1. Manfaat pengembangan ilmu

1. Menambah pengetahuan ilmiah tentang potensi ekstrak fucoidan terhadap pembentukan osteoblas.
2. Menjadi pertimbangan dalam perawatan penyakit periodontal serta penambahan tinggi tulang.

1.4.2. Manfaat penelitian

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

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Periodontitis

Periodontitis merupakan penyakit infeksi dan inflamasi pada jaringan pendukung gigi yang menyebabkan kerusakan progresif perlekatan ligament periodontal dan tulang alveolar²³. Periodontitis merupakan penyebab utama tanggalnya gigi pada orang dewasa.

Prevalensi penyakit ini sangat tinggi di seluruh dunia.

2.1.1 Etiologi Utama Periodontitis

Bakteri merupakan etiologi utama penyakit periodontitis. Bakteri pada plak dental yang terakumulasi pada permukaan gigi dan tepi gingiva yang menginduksi bentuk awal inflamasi. Produk bakteri yang masuk ke dalam jaringan gingiva akan menginisiasi proses imuno-inflamatoris jaringan periodontal. Beberapa spesies bakteri yang ditemukan pada subgingiva periodontitis merupakan bakteri patogen. Bakteri patogen yang biasa dijumpai pada lesi periodontal ini antara lain *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* dan *Treponema denticola*^{24,25,26}.

Bakteri-bakteri patogen tersebut memegang peran penting dalam pathogenesis periodontitis dan pembentukan poket periodontal, kerusakan jaringan ikat dan resorpsi tulang alveolar. Infeksi bakteri ini juga menstimulasi respon imun host yang pada prosesnya juga menyebabkan kerusakan jaringan periodontal²⁷. Bukti yang kuat menyatakan bahwa perjalanan penyakit periodontitis bukan hanya jumlah bakteri patogen yang memadai, tetapi juga pada

keadaan respon host yang rentan. Saat infeksi bakteri mengawali proses kerusakan, respon imun terhadap hadirnya bakterilah yang bertanggung jawab akan proses molekular respon inflamasi dan respon imun yang menyebabkan kerusakan jaringan periodontal²⁸.

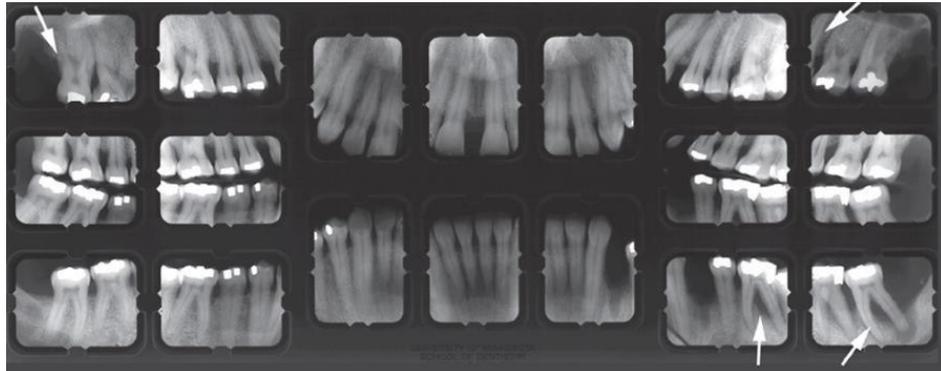
Sistem imun terdiri dari imun *innate* dan *acquired* dan memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan dan kesehatan jaringan²⁹.

2.1.2. Gambaran Klinis

Gambaran klinis yang membedakan periodontitis dari gingivitis adalah adanya kehilangan perlekatan yang terdeteksi secara klinis sebagai akibat dari kerusakan inflamasi ligament periodontal dan tulang alveolar. Kehilangan ini sering disertai dengan pembentukan poket periodontal dan perubahan kepadatan dan tinggi tulang alveolar yang berdekatan. Kegoyangan gigi pada kasus lanjut sering muncul pada keadaan dengan kehilangan perlekatan dan kehilangan tulang yang luas³⁰.

2.1.3. Gambaran Radiografi

Secara umum gambaran radiografi memperlihatkan pola kehilangan tulang parah menyeruluh dan horizontal. Terkadang gigi posterior rahang atas dan rahang bawah telat hilang pada kondisi periodontitis yang berlanjut dengan keterlibatan furkasi. Pola kehilangan tulang dalam periodontitis kronis juga dapat berupa vertikal atau angular yakni ketika kehilangan perlekatan tulang pada salah satu permukaan lebih besar dari pada permukaan lain yang berdekatan, atau horizontal yakni, ketika ketika kehilangan perlekatan dan tulang berlanjut pada tingkat keseragam sama pada sebagian besar permukaan gigi³⁰.



Gambar 2.1. Panoramik pasien dengan kondisi kerusakan tulang.

2.2 Tulang

2.2.1 Struktur tulang

Tulang merupakan jaringan yang hidup dan sebagai jaringan penghubung (*connective tissue*) dengan tiga fungsi utama sebagai berikut:

1. Fungsi mekanik yaitu untuk gerakan dan melekatnya otot
2. Melindungi organ vital
3. Sebagai cadangan kalsium dan fosfat.

Tulang itu sendiri merupakan struktur yang dinamik dan menjalani proses regenerasi secara terus-menerus yang dinamakan proses remodeling. Tulang pada hakekatnya terdiri atas 3 tiga komponen utama sebagai berikut:

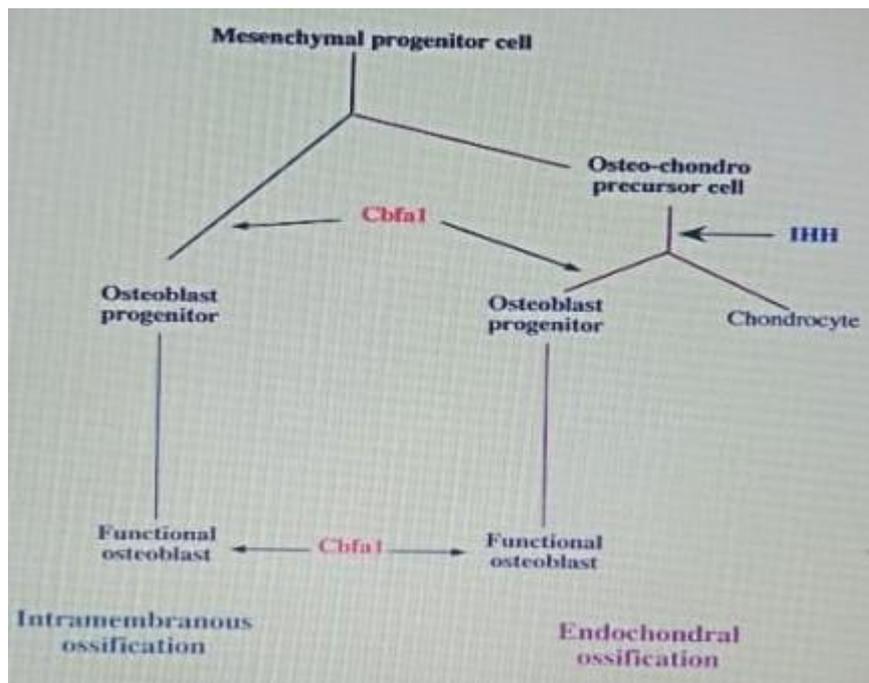
1. Senyawa organik : Senyawa organik utama penyusun tulang adalah protein, dan protein utama penyusun tulang adalah kolagen tipe I yang

merupakan 90-95% bahan organik utama sedang sisanya adalah medium homogen yang disebut substansi dasar.

2. Substansi dasar tulang. Substansi dasar terdiri atas cairan ekstraseluler ditambah dengan proteoglikan khususnya kondroitin sulfat dan asam hialuronat. Fungsi utama dari bahan tersebut belum diketahui, akan tetapi diduga membantu pengendapan garam kalsium. Sedang bahan anorganik utama adalah garam kristal yang diendapkan di dalam matrik tulang terutama terdiri dari kalsium dan fosfat yang dikenal sebagai kristal hidroksi apatit. Substansi dasar juga mengandung protein non kolagen, dan beberapa protein tersebut sangat spesifik pada tulang. Protein non kolagen tersebut antara lain: osteonektin, osteokalsin (bone GLA-protein), osteopontin (bone sialoproteinI) dan bone sialoproteinII, growth faktor (IGF-I dan II), transforming growth factor (TGF), bone morphogenetic protein (BMP). Protein non kolagen utama adalah osteokalsin, yang menyusun matriks tulang sebesar 1%.
3. Komponen sel yang terdiri atas empat tipe sel yaitu: (1) osteoprogenitor cel, (2) osteoblas (OB), (3) osteosit (OS) dan (4) osteoklas (OK).³¹

(1) Sel osteoprogenitor berasal dari 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. Kontrol genetik proliferasi dan diferensiasi osteoblas dari sel mesenkim digambarkan secara skematis pada gambar



Gambar 2.2 kontrol genetik proliferasi dan diferensiasi sel osteoblas

Ket: c-bfa1= core binding factor 1 C-bfa1 adalah gen yang bertanggung jawab terhadap diferensiasi osteoblas dari progenitor osteoblas sampai pada proses pematangan menjadi osteoblas yang fungsional.

(2). Osteoblas adalah sel pembentuk tulang yang berasal dari sel progenitor dan ditemukan dipermukaan tulang. Sel ini bertanggung jawab pada pembentukan dan proses mineralisasi tulang. Osteoblas berasal dari pluripotent mesenchymal stem cells (sel mesenkim), dan

sel ini dapat juga berkembang menjadi kondrosit, adiposit, myoblas, dan fibroblas. Osteoblas mensintesis kolagen dan glycosaminoglycans (GAGs) dari matriks tulang dan berperan dalam proses mineralisasi tulang. Osteoblas yang matang akan mengekspresikan beberapa senyawa kimia yang bisa digunakan untuk mengidentifikasi aktivitas osteoblas dalam serum yang biasa diberi istilah biochemical bone markers yaitu: kolagen tipe I, alkaline fosfatase, osteopontin dan osteokalsin.^{32,33}

(3). Osteosit adalah osteoblas yang terbenam dalam matriks tulang yang berhubungan dengan sel osteosit lain dan juga osteoblas pada permukaan tulang melalui kanalikuli yang mengandung cairan ekstraseluler. Hubungan antara sitoplasma dengan kanalikuli melalui gap junction yang memungkinkan osteosit dapat memberikan tanggapan oleh adanya sinyal mekanik dan biokimiawi. Osteosit diyakini memainkan peran dalam hal merespon stimulasi mekanik, sensor adanya strain dan inisiasi respon terhadap modeling dan remodeling melalui beberapa messenger kimia yang meliputi glukosa 6 fosfat dehidrogenase, nitric oxide (NO), dan IGF. Hasil penelitian akhir-akhir ini diketahui bahwa osteosit juga memelihara homeostasis mineral tulang (Bonewald, 2007).

(4). Osteoklas bentuknya besar, bersifat multinukleat berasal dari hematopoietic stem cell (sel hematopoietik) yang merupakan prekursor monosit/makrofag. Sel ini kaya dengan enzim lisosom yang meliputi tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) (Baron, 2006). Osteoklas berperan pada proses resorpsi tulang dan selama proses resorpsi, ion

hidrogen yang dibentuk dari carbonic anhydrase (karbonik anhidrase) memasuki plasma membran untuk melarutkan matriks tulang, lebih lanjut enzim lisosom yaitu kolagenase dan katepsin K dikeluarkan untuk kemudian mencerna matriks tulang.

Progenitor osteoblas akan mensekresikan RANKL/ODF yang akan membentuk ikatan yang bersifat aktif dengan RANK pada sel progenitor osteoklas dan akan mengakibatkan terjadi pematangan osteoklas sehingga membentuk osteoklas yang fungsional, dan pada saat yang sama juga akan disekresikan faktor penghambat osteoklastogenesis yang dikenal sebagai osteoprotegerin (OPG). OPG kemudian akan berikatan dengan RANKL untuk menghambat osteoklastogenesis.¹⁶

2.2.2 Pertumbuhan Tulang (Modeling dan Remodeling Tulang)

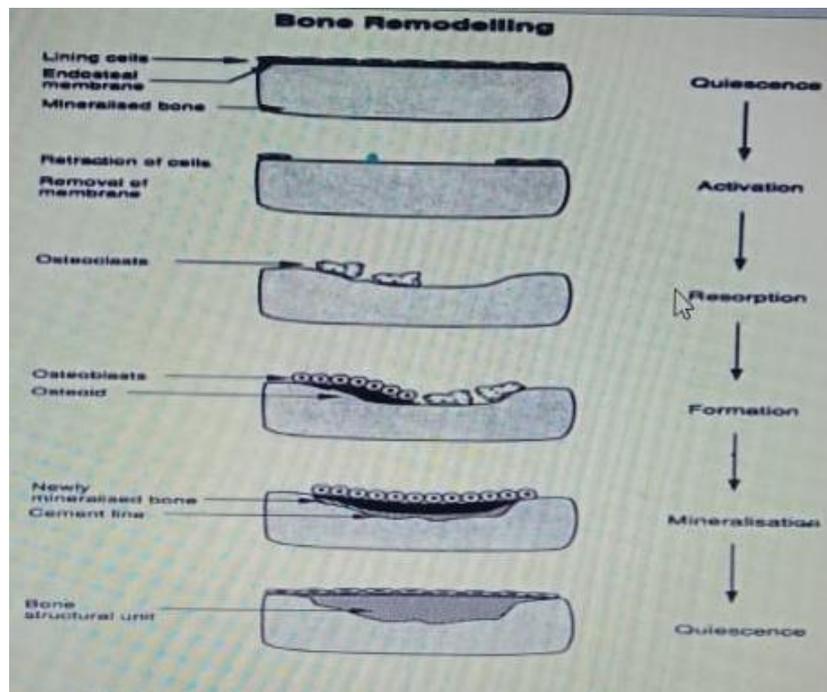
Pertumbuhan tulang adalah terminologi yang digunakan untuk menggambarkan perubahan struktur tulang yakni pada saat pembentukan skeleton, pertumbuhan dan pematangan. Pertumbuhan tulang (modeling) mengarah ke proses perubahan ukuran dan bentuk tulang. Pertumbuhan tersebut terjadi hingga akhir pubertas, akan tetapi peningkatan kepadatan masih terjadi hingga dekade ke empat (Deftos, 2002), sedang remodeling adalah proses regenerasi yang terjadi secara terus menerus dengan mengganti tulang yang lama (old bone) dengan tulang yang baru. Tempat dimana terjadi peristiwa remodeling diberi

istilah basic multicellular units (BMUs) atau bone remodeling unit. Remodeling berlangsung antara 2-8 minggu dimana waktu terjadinya pembentukan tulang berlangsung lebih lama dibanding dengan terjadinya resorpsi tulang. Proses remodeling berlangsung sejak pertumbuhan tulang sampai akhir kehidupan. Tujuan remodeling tulang belum diketahui secara pasti, tetapi aktivitas tersebut dapat berfungsi antara lain untuk: (1). Mempertahankan kadar ion kalsium dan fosfat ekstraseluler. (2) Memperbaiki kekuatan skeleton sebagai respon terhadap beban mekanik. (3) Memperbaiki kerusakan (repair fatigue damage) tulang dan, (4). Mencegah penuaan sel tulang. Modeling dan remodeling akan mencapai dua hal dalam kehidupan seseorang yaitu: pemanjangan tulang (longitudinal bone growth) dan kepadatan tulang (bone massa). Proses remodeling meliputi dua aktivitas yaitu: proses pembongkaran tulang (bone resorption) yang diikuti oleh proses pembentukan tulang baru (bone formation), proses yang pertama dikenal sebagai aktivitas osteoklas sedang yang kedua dikenal sebagai aktivitas osteoblas. Proses remodeling melibatkan dua sel utama yaitu osteoblas dan osteoklas, dan kedua sel tersebut berasal dari sumsum tulang (bone marrow). Osteoblas berasal dari pluripotent mesenchymal stem cell yaitu: fibroblast coloni forming unit (CFU-F), sedang osteoklas berasal dari hematopoietic stem cell yaitu granulocyt-macrophage colony-forming units (CFU-GM).^{31,35}

Proses remodeling tulang merupakan suatu siklus yang meliputi tahapan yang kompleks yaitu:

1. Tahap aktivasi (activation phase) adalah tahap interaksi antara prekursor osteoblas dan osteoklas, kemudian terjadi proses diferensiasi, migrasi, dan fusi multinucleated osteoclast dan osteoklas yang terbentuk kemudian akan melekat pada permukaan matrik tulang dan akan dimulai tahap berikutnya yaitu tahap resorpsi. Sebelum migrasi ke matrik tulang osteoklas tersebut akan melewati sederetan lining sel osteoblas pada permukaan tulang untuk dapat mengeluarkan enzim proteolitik. Interaksi sel antara stromal cell (sel stroma) dan hematopoietic cell (sel hematopoietik) menjadi faktor penentu perkembangan osteoklas. Perkembangan osteoklas dari prekursor hematopoietik tidak bisa diselesaikan jika tidak ada kehadiran sel stroma. Oleh karena itu hormon sistemik dan lokal yang mempengaruhi perkembangan osteoklas disediakan oleh stromal-osteoblastic lineage (sel stroma).
2. Tahap resorpsi (resorption phase) adalah tahap pada waktu osteoklas akan mensekresi ion hydrogen dan enzim lisosom terutama cathepsin K dan akan mendegradasi seluruh komponen matriks tulang termasuk kolagen. Setelah terjadi resorpsi maka osteoklas akan membentuk lekukan atau cekungan tidak teratur yang biasa disebut lakuna howship pada tulang trabekular dan saluran haversian pada tulang kortikal.

3. Tahap reversal (reversal phase), adalah tahap pada waktu permukaan tulang sementara tidak didapatkan adanya sel kecuali beberapa sel mononuclear yakni makrofag, kemudian akan terjadi degradasi kolagen lebih lanjut dan terjadi deposisi proteoglycan untuk membentuk cement line yang akan melepaskan faktor pertumbuhan untuk dimulainya tahap formasi.
4. Tahap formasi (formation phase), adalah tahap pada waktu terjadi proliferasi dan diferensiasi prekursor osteoblas yang dilanjutkan dengan pembentukan matrik tulang yang baru dan akan mengalami mineralisasi. Tahap formasi akan berakhir ketika defek (cekungan) yang dibentuk oleh osteoklas telah diisi. Proses remodeling tersebut secara skematis disajikan pada gambar



Gambar 2.3. Tahapan Proses Remodeling Tulang (Compston, 2001)

Proses remodeling adalah aktivitas yang meliputi pembentukan tulang dan resorpsi tulang. Remodeling tulang adalah proses berkelanjutan yang membantu memperbaiki kerusakan mikro ke matriks tulang dan menyesuaikan arsitektur tulang untuk mempertahankan kekuatan tulang³⁶.

2.3. Regenerasi Jaringan Tulang

Tulang adalah organ yang dinamis dengan sifat regenerasi yang luar biasa. Homeostasis tulang membutuhkan sel yang aktif, seperti osteoblas, osteoklas, dan osteosit, vaskularisasi yang adekuat, stabilitas, growth faktor dan matriks untuk pertumbuhan. Proses regenerasi tulang membutuhkan bantuan tambahan, berupa pencangkokan tulang yang menyediakan osteokonduktif, osteoinduktif, dan atau lingkungan osteogenik untuk membantu penyembuhan dan perbaikan tulang³⁷.

Regenerasi tulang diklasifikasikan menjadi tiga fase berbeda: inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Fase inflamasi dikendalikan oleh cascade faktor pertumbuhan, yang meliputi *transformasi growth factor- β (TGF- β)*, *fibroblast growth factor (FGF)*, *platelet derivate growth factor (PDGF)*, *insulin-like growth factor-1 (IGF-1)*, *interleukin*, *faktor vaskular endothelial growth faktor (VEGF)*, dan *bone morfogenik protein (BMP)*¹⁰. *Bone morphogenetic protein (BMP)* memiliki potensi untuk menginduksi pembentukan tulang baru secara in vivo dan secara klinis digunakan untuk persiapan lokasi sebelum penempatan implan gigi. Banyak penelitian telah melaporkan bahwa BMP menginduksi pembentukan tulang baru di sekeliling defek.³⁸

Faktor-faktor ini, melepaskan respon terhadap osseous, membantu migrasi ke dalam, rekrutmen, dan proliferasi sel induk mesenkim yang kemudian berdiferensiasi menjadi osteoblas, kondrosit, adiposit, dan sel endotel. Hasil dari fase inflamasi adalah pembentukan kalus primitif. Kalus ini diatur lebih lanjut selama fase proliferasi, atau fibroplasia. Selama fase proliferasi, terjadi respon periosteal, yang mengarah pada penggantian kalus primitif oleh tulang anyaman yang tidak matang melalui intra membran atau osifikasi endochondral. Selama fase final perbaikan tulang, tulang anyaman tidak teratur ini dikonversi ke dalam tulang pipih. Ini melibatkan penggantian kalus mineral dengan tulang mineral matang dan renovasi dari daerah tulang kembali ke bentuk dan ukuran aslinya. Di mana produk akhir regenerasi tulang adalah area tulang yang dimilikinya kembali ke keadaan biomekanik sebelumnya.^{37,39}

Tujuan rekayasa jaringan adalah untuk mengganti atau meregenerasi berbagai jaringan atau organ yang mungkin telah rusak oleh trauma, tumor, atau cacat abnormal dengan berbagai pengganti alternatif (perancah). Laporan terbaru, perancah ini telah banyak diteliti karena secara signifikan dapat mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi sel^{40,41}.

2.4. Bahan Cangkok Tulang

Bahan cangkok atau yang dikenal dengan istilah *graft* adalah suatu bagian jaringan yang diambil dari satu tempat dan ditransplantasikan ke tempat lain, baik pada individu yang sama maupun yang berlainan. Tujuannya adalah untuk

memperbaiki suatu cacat yang disebabkan oleh penyakit, kecelakaan atau anomali pertumbuhan dan perkembangan.⁴²

Bahan cangkok tulang atau yang lebih dikenal dengan istilah *bone graft* adalah pilihan yang banyak digunakan untuk memperbaiki kerusakan tulang periodontal, hal ini lebih baik bila dibandingkan dengan cara bedah pembersihan biasa tanpa penambahan bahan *graft*. Pada kasus-kasus yang regenerasinya kurang diharapkan, misalkan karena tulang alveolar sudah banyak yang hilang maka dapat dilakukan *bone grafting*. Tujuan dari *bone grafting* adalah mengurangi kedalaman poket periodontal, peningkatan perlekatan klinis, pengisian tulang di daerah defek dan regenerasi tulang baru, sementum dan ligamentum periodontal sehingga diharapkan akar gigi dapat terdukung dengan baik.⁴²

Banyak bentuk cangkok tulang tersedia, tetapi hanya diklasifikasikan ke dalam tiga kategori besar: autogenous, allograft, dan pengganti cangkok tulang. Bahan cangkok tulang memiliki sifat osteokonduksi, osteoinduksi, osteogenesis, dan dukungan struktural. Akibatnya, untuk mengidentifikasi bahan cangkok yang ideal, ahli bedah harus memiliki pemahaman dari situasi klinis dan sifat spesifik dari berbagai jenis cangkok tulang.³⁷

2.4.1 Sifat bahan cangkok tulang

Osteokonduksi. Kemampuan untuk menyediakan lingkungan yang mampu menampung sel pinduk mesemkim asli, osteoblas, dan osteoklas yang sangat penting untuk fungsi cangkok tulang. Osteokonduksi adalah proses dimana

bertindak sebagai scaffold, secara pasif menampung sel yang diperlukan. Secara mikroskopis, graft tulang osteokonduktif menyerupai struktur tulang cancellous. Semua tulang cangkok memberikan beberapa tingkat scaffold osteokonduktif.³⁷

Osteoinduksi. Konsep osteoinduksi pertama dijelaskan oleh Urist dalam penemuan BMP. 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^{27,37}.

Prekursor osteoblas berdiferensiasi menjadi osteoblas dewasa di bawah pengaruh osteoinduktor dan mensintesis tulang baru selama minggu-minggu pertama. Faktor pertumbuhan yang terlibat dalam pembentukan tulang berperan aktif selama proliferasi adalah fibroblast dan osteoblas, deposisi matriks ekstraseluler, diferensiasi sel mesenkim dan proliferasi vaskular. Kompleksitas regulasi induksi tulang dicerminkan oleh spesifisitas faktor pertumbuhan aksi selama fase awal regenerasi tulang. Turunnya trombosit faktor pertumbuhan (PDGF) dan faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) bertindak pada tahap awal induksi dalam merangsang proliferasi fibroblast dan osteoblas. Demikian pula, *insulin-like growth factor (IGF)* bekerja pada proliferasi sel tetapi juga pada deposisi matriks ekstraseluler. Sebaliknya, *protein morfogenetik tulang (BMPs)* bertindak terutama pada tahap akhir

osteoinduksi seperti diferensiasi sel mesenkim dan proliferasi vaskular. *Transforming growth factor beta (TGF- β)* bekerja pada proliferasi sel, matriks deposisi dan vaskularisasi tetapi tidak pada diferensiasi sel mesenkimal^{28,29}

Osteogenesis. Agar cangkok tulang memiliki kemampuan osteogenesis, harus mengandung stem cell mesenkim, osteoblas, dan osteosit. Tulang osteogenik cangkok memiliki semua elemen seluler, faktor pertumbuhan dan scaffold yang diperlukan untuk membentuk tulang baru^{37,41}.

Dukungan struktural. Dalam kondisi tertentu, cangkok tulang diperlukan untuk memberikan dukungan struktural, serta merangsang perbaikan tulang.³⁷

2.5. Deskripsi Rumput Laut

Rumput laut atau *seaweed* merupakan salah satu tumbuhan laut yang tergolong dalam makroalga benthik yang banyak hidup melekat di dasar perairan. Rumput laut merupakan ganggang yang hidup di laut dan tergolong dalam divisi *thallophyta*. Klasifikasi rumput laut berdasarkan kandungan pigmen terdiri dari 4 kelas, yaitu rumput laut hijau (*Chlorophyta*), rumput laut merah (*Rhodophyta*), rumput laut coklat (*Phaeophyta*) dan rumput laut pirang (*Chrysophyta*)⁴⁴.

Telah Dilaporkan bahwa Senyawa bioaktif osteogenik diisolasi dari banyak organisme laut, terutama makroalga, seperti ganggang coklat jenis *Sargassum* sp., sehingga OP dapat mengambil manfaat dari pengobatan berbasis laut yang baru dan lebih efisien. Senyawa dari organisme laut diketahui memiliki

berbagai efek osteogenik, termasuk stimulasi fungsi dan mineralisasi osteoblas, serta penekanan aktivitas osteoklas^{21, 45,46}



Gambar 2.4. Jenis-jenis *Sargassum sp.*

2.5.1 Fucoidan

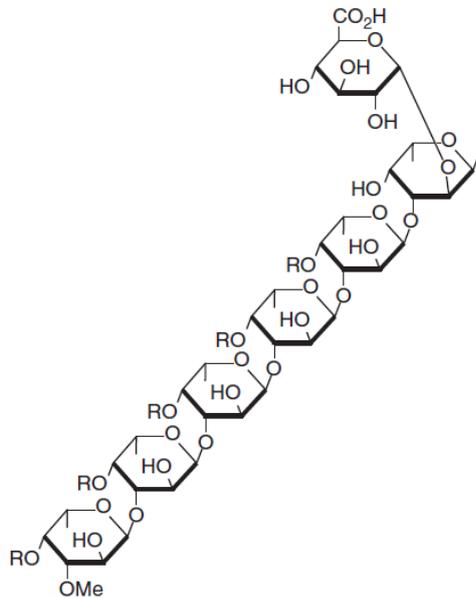
Fucoidan merupakan senyawa polisakarida sulfat yang diekstraksi dari dinding sel rumput laut jenis alga coklat. Alga coklat merupakan salah satu jenis alga yang banyak ditemukan di perairan Indonesia. Salah satu generasi alga coklat yang banyak ditemukan disekitar perairan Indonesia yaitu *Sargassum sp.* *Sargassum sp.* adalah salah satu kelompok dari alga coklat (*Phaeophyta*).

Sargassum sp. merupakan alga yang memiliki bentuk thallus silindris atau gepeng dengan warna thallus coklat, bentuk daun melebar, lonjong, seperti pedang dengan percabangan yang rimbun dan juga memiliki gelembung berisi udara yang disebut dengan blader. Alga ini biasanya melekat dan tumbuh diatas benda keras seperti batu karang yang telah mati namun tidak jarang juga spesies *Sargassum* ini dijumpai di perairan secara terapung terbawa air.

Fucoidan merupakan suatu polisakarida, disebut *phycocolloid*, mengandung serat yang mudah larut dalam air. Serat fucoidan membentuk kisi-kisi seperti jala yang mampu mengikat kuat molekul air dan menahan zat terlarut air dengan baik^{47,48}. Fucoidan mengandung setidaknya 25% organik sulfat dan 60% kandungan polisakarida. Fucoidan dilarutkan dalam DMSO (10 mg / mL), disaring dengan menggunakan filter 0,2 mm, dan kemudian disimpan pada -20_C⁴⁸.

2.5.1.1 Struktur Fucoidan

Fucoidan dari spesies yang sangat banyak (1500-2000) dari alga coklat seperti *Sargassum* sp, mempunyai komposisi kimia yang berbeda-beda setiap jenisnya, akan tetapi utamanya dibentuk oleh L-fukosa dan grup sulfat ester. Fucoidan utamanya terdiri dari monosakarida dan juga beberapa spesies ada yang mengandung asam uronik protein bahkan grup *acetyl*¹⁵. Posisi grup sulfat sangat penting dalam aktifitas biologis dari polisakarida sulfat ini. Banyak penelitian tentang besar dan jumlah struktur fucoidan menunjukkan bahwa komposisi dan struktur kimia fucoidan sangat kompleks dan bervariasi antar spesies.



Gambar 2.5 Struktur Fucoidan (Bhatanagar2014)

Struktur fucoidan belum dapat dipastikan karena sangat beragam berdasarkan spesiesnya. Umumnya fucoidan banyak mengandung residu L-fukosa sulfatase. Perbedaan struktur fucoidan tersebut mempengaruhi aktifitas bioaktifnya. Struktur Fukosa merupakan kandungan gula utama pada fucoidan, dan grup sulfat yang menjadi komponen bioaktif pada fucoidan⁵⁰. Metode ekstraksi untuk mendapatkan fucoidan juga ada beberapa teknik. Perbedaan metode menghasilkan bioaktif yang berbeda dan juga tingkat toksisitas yang berbeda⁵¹.

2.5.1.2 Bioaktifitas Fucoidan

Kandungan fucoidan dari alga coklat ini sudah menarik perhatian banyak peneliti di dunia. Kualitas bahan aktif biologi dari fucoidan bervariasi tergantung dari spesies, berat molekul, komposisi, struktur dan cara pemakaian. Walaupun

sudah diketahui bioaktivitasnya dan terbukti tidak toksik dikonsumsi per oral, namun belum diregulasi sebagai sumber terapi, karena keheterogenannya.¹²

Potensi biologis dari fucoidan yang sudah banyak diteliti antara lain anti kanker, anti inflamasi, anti virus, anti koagulan, anti oksidan, neuroprotektif. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* sudah banyak membuktikan bahwa polisakarida yang diekstraksi dari alga coklat mempunyai potensi terapeutik yang sangat baik terhadap reaksi inflamatori. Fucoidan dapat menghambat ekspresi dari mediator inflamasi iNOS, yang mengaktifasi fagositosis yang diaktifkan oleh TNF¹⁴. Fucoidan memiliki property sebagai “*selectin blocking*” yang bekerja menghambat aksi selectin dalam proses inflamasi dengan menghambat proses dilewatinya ruang antar jaringan oleh sel inflamatori. Selectin adalah reseptor permukaan sel pada sel darah putih yang berfungsi memudahkan sel berjalan sepanjang permukaan endothelial dan memasuki jaringan yang terinfeksi. Fucoidan menghambat selectin P dan L dan juga adhesi leukosit sehingga mengurangi inflamasi pada jaringan^{50,52,54}

Fucoidan dapat menstimulasi diferensiasi osteoblast pada sel mesenkim dengan cara menginduksi angiogenesis. Namun mekanisme komunikasi antara sel osteoblast dan endotel belum pasti. Fucoidan dapat menstimulasi *growth factor* seperti VEGF dan FGF yang berperan penting dalam angiogenesis. Sebuah penelitian membuktikan bahwa stimulasi dengan fucoidan menghasilkan sekresi VEGF yang berefek angiogenik pada sel endotel⁵⁵.

Laporan lain menunjukkan bahwa fucoidan secara signifikan menginduksi diferensiasi osteogenik dari hADSC, meningkatkan ekspresi gen penanda

osteogenik, termasuk ALP, Col I, OPN, dan Runx2. hADSC dari jaringan adiposa didefinisikan sebagai sel punca dewasa multipotensial dan dapat dibedakan menjadi berbagai jenis osteoblas, kondrosit, adiposit, sel otot, dan sel saraf⁵⁶⁻⁶⁰. Di antara beberapa garis turunan, diferensiasi osteogenik dari *human Adipose-Derived Stem Cells* (hADSC) merupakan hal penting untuk perbaikan dan regenerasi tulang pada penyakit manusia (*human disease*)⁶¹⁻⁶⁵.

2.6. Freeze Dried

Freeze Drying (Lyophilization) adalah suatu proses dimana produk dikeringkan dengan temperatur rendah dan divakum. Pertama-tama air pada sampel dibekukan menjadi padat kemudian dihilangkan dengan cara mengubah es menjadi uap. Proses ini dilakukan dengan alat vakum dan tanpa harus melalui proses pencairan. Keuntungan dari *Freeze Drying* ini adalah sampel tetap terjaga dengan temperatur rendah dan tetap beku selama proses *drying*, dan oleh karena itu proses ini tetap menjaga komponen-komponen seperti protein, rasa, warna tetap awet dan tetap menjaga bentuk dan ukuran. Hasil produk ini dapat disimpan dalam jangka waktu yang lama tanpa resiko perubahan komposisi atau terinfeksi oleh mikroorganisme yang bisa disebabkan oleh kurangnya kandungan air. Istilah lain untuk *Freeze Drying* adalah teknik dehidrasi. Aspek lain yang menjadikan *Freeze Drying* berbeda dengan teknik dehidrasi adalah bahwa dehidrasi berlangsung pada saat produk dalam keadaan beku dan tetap divakum. Kondisi ini menstabilkan produk, meminimalkan efek oksidasi atau proses degradasi lainnya. *Freeze Drying* lebih dapat diterima untuk produk yang sensitif terhadap panas dan agar dapat disimpan dalam jangka waktu yang lama dengan temperatur yang lebih

dingin. *Freeze Drying* telah banyak digunakan di bidang *pharmaceutical* dan industri lainnya dan menjadi teknik dengan biaya yang lebih mahal karena membutuhkan energi yang lebih besar. ⁶⁶

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

