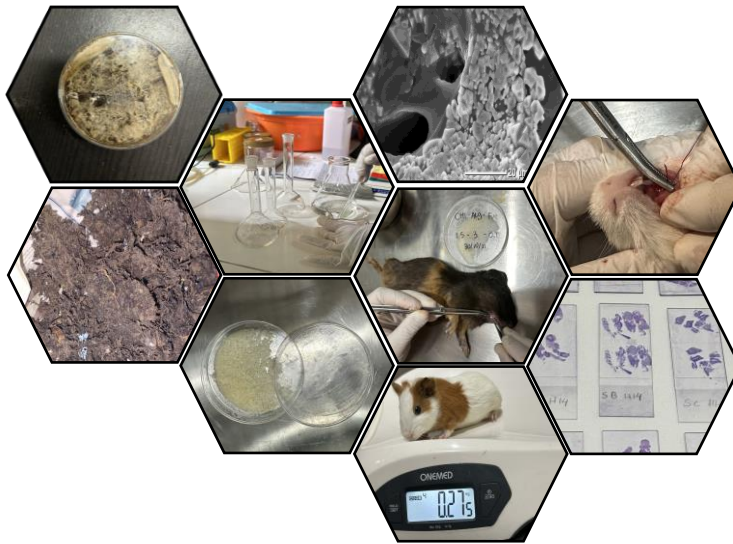


Efektivitas *Scaffold Chitosan*, *Alginat* dan *Fucoidan* Terhadap Jumlah *Osteocyte* dan *Osteoclast* pada Tindakan *Socket Preservation* Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*)

Effectiveness of *Chitosan*, *Alginate* and *Fucoidan* Scaffolds on the Number of *Osteocytes* and *Osteoclasts* in *Socket Preservation* Procedures in Guinea Pig Teeth (*Cavia Cobaya*)



**IBRIANA
J035211003**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

Efektivitas *Scaffold Chitosan*, *Alginat* dan *Fucoidan* Terhadap Jumlah *Osteocyte* dan *Osteoclast* Pada Tindakan *Socket Preservation* Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*)

Effectiveness of Chitosan, Alginate and Fucoidan Scaffolds on the Number of Osteocytes and Osteoclasts in Socket Preservation Procedures in Guinea Pig Teeth (*Cavia Cobaya*)

**IBRIANA
J035211003**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR, INDONESIA
2024**

**Efektivitas *Scaffold Chitosan*, *Alginat* dan *Fucoidan* Terhadap
Jumlah *Osteocyte* dan *Osteoclast* Pada Tindakan *Socket
Preservation* Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*)**

**Effectiveness of Chitosan, Alginate and Fucoidan Scaffolds on the
Number of Osteocytes and Osteoclasts in Socket Preservation
Procedures in Guinea Pig Teeth (*Cavia Cobaya*)**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Profesi Spesialis-1 dalam bidang ilmu periodonsia

Disusun dan diajukan oleh:

IBRIANA
J035211003

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR, INDONESIA
2024**

TESIS

Efektivitas Scaffold Chitosan, Alginat dan Fucoidan Terhadap Jumlah Osteocyte dan Osteoclast Pada Tindakan Socket Preservation Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*)

Effectiveness of Chitosan, Alginate and Fucoidan Scaffolds on the Number of Osteocytes and Osteoclasts in Socket Preservation Procedures in Guinea Pig Teeth (*Cavia Cobaya*)

**IBRIANA
J035211003**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Profesi Spesialis-1 pada tanggal 22 Maret 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

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

Mengesahkan:

Pembimbing Utama

Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio., Subsp. R.P.I.D(K)
NIP. 19641003 199002 2 001

Pembimbing Pendamping

Dr. Arni Irawaty Dais, drg., Sp. Perio., Subsp. R.P.I.D(K)
NIP. 19750130 2008122 2 002

Ketua Program Studi (KPS)
PPDG-Perio., Subsp. R.P.I.D(K)-UNHAS



Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio., Subsp. R.P.I.D(K)
NIP. 19641003 199002 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



Irfan Sugianto, drg., M. Med., Ed., PhD
NIP. 19610215 200301 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Efektivitas *Scaffold Chitosan, Alginat dan Fucoidan Terhadap Jumlah Osteocyte dan Osteoclast Pada Tindakan Socket Preservation Gigi Marmut (Cavia Cobaya)*” adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio., Subsp. R.P.I.D (K) sebagai Pembimbing Utama dan Dr. Arni Irawaty Djais, drg. Sp. Perio., Subsp. R.P.I.D (K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini akan dipublikasikan dan dengan status *under review* di Jurnal *Biomedical Reports* sebagai artikel dengan judul “*Synthesis, Physical Characteristics, and Biocompatibility Test of Chitosan-Alginat-Fucoidan Scaffold as an Alternative Material for Alveolar Bone Substitution*”. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku. Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 12 Juni 2024



Ibriana
J035211003

Ucapan Terima Kasih

Penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan sukses dan tesis ini dapat terampungkan atas bimbingan, diskusi dan arahan Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio., Subsp. R.P.I.D (K) sebagai pembimbing utama dan Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp. Perio., Subsp. R.P.I.D (K) sebagai pembimbing pendamping. Saya mengucapkan berlimpah terima kasih kepada mereka. Penghargaan yang tinggi juga saya sampaikan kepada Prof. Dr. Nurlindah Hamrun, drg., M. Kes atas bimbingannya mengenai penelitian yang sedang saya lakukan. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Laboratorium Biokimia Politani POLTEK Pangkep, Laboratorium Produktivitas dan Kualitas Perairan FKIP UH, Laboratorium Terpadu Departemen Kimia-FMIPA UH, Laboratorium Mikrostruktur Fakultas Teknik UMI, Klinik hewan La Costae, Laboratorium Patologi Anatomi RSP UH dan Laboratorium Sentra Diagnostik Patologia Makassar yang telah membantu dalam proses penelitian. Terima kasih kepada kak Bia, Mirna dan seluruh staff RSGM dan FKG UH serta semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan penyusunan tesis ini.

Kepada Kementerian Kesehatan Republik Indonesia saya mengucapkan terima kasih atas beasiswa Kemenkes yang diberikan (No. HK. 01. 07/1/13773/2021) selama menempuh program pendidikan dokter gigi spesialis periodonsia. Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc., dekan Fakultas Kedokteran Gigi Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D. dan Kepala Program Studi Periodonsia Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio., Subsp. R.P.I.D (K) yang telah memfasilitasi saya menempuh program pendidikan dokter gigi spesialis periodonsia. Terima kasih kepada para dosen Prof. Dr. A. Mardiana Adam, drg., M.S., Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp. Perio., Subsp. M.P (K), Surijana Mappangara, drg., M. Kes., Sp.Perio (K), Dian Setiawati, drg., Sp.Perio., Subsp. M. P (K) dan Sitti Raodah Juanita Ramadhan, drg., Sp.Perio serta Dr. Asdar Gani, drg., M. Kes dan Supiaty, drg., M.Kes. Terima kasih kepada Tira sebagai rekan tim penelitian serta teman angkatan saya Dextra (Adel, Tira, Kak Juli, Kak Ditha dan Kak Nurul) yang saling support selama masa pendidikan. Kepada kakak dan adek junior (Venom, Phoenix, Falcon, Vision dan maba), saya ucapkan terima kasih telah memberikan dukungan dan selamat selama menempuh pendidikan.

Akhirnya, kepada kedua orang tua tercinta saya Ibrahim dan Wirda, saya mengucapkan limpah terima kasih dan sembah sujud atas doa, pengorbanan dan motivasi mereka selama saya menempuh pendidikan. Penghargaan yang besar juga saya sampaikan kepada suami tercinta Ryan Permadi yang selalu mendukung dan menghibur selama proses pendidikan. Terima kasih kepada seluruh saudara saya Ibriani, Ernani, Icca, Mail, Wilman, Ira, Idris, Dinda dan Zaki atas motivasi dan dukungan yang tak ternilai.

Penulis,
Ibriana

ABSTRAK

Ibriana. **Efektivitas Scaffold Chitosan, Alginat dan Fucoidan Terhadap Jumlah Osteocyte dan Osteoclast Pada Tindakan Socket Preservation Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*)** (dibimbing oleh Sri Oktawati dan Arni Irawaty Djais).

Latar belakang. Penggunaan bahan graft pada tindakan *socket preservation* bertujuan untuk mempertahankan tinggi tulang agar tidak terjadi resorpsi. Berbagai bentuk bahan graft yang digunakan memiliki kekurangan meskipun efektif mempertahankan tinggi tulang setelah pencabutan gigi. Kombinasi bahan alam *chitosan*, *alginat* dan *fucoidan* membentuk *scaffold* menjadi salah satu bentuk rekayasa jaringan yang digunakan sebagai graft menutupi kekurangan bahan graft xenograft dan alopast yang sering dijadikan pilihan pada perawatan *socket preservation*. Jumlah *osteocyte* dan *osteoclast* merupakan sel tulang yang berperan dalam proses *remodelling*. Keberhasilan penggunaan *scaffold* dapat dilihat dari jumlah *osteocyte* dan *osteoclast*. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan mengetahui efektivitas *scaffold chitosan*, alginat dan *fucoidan* terhadap jumlah *osteocyte* dan *osteoclast* pada tindakan *socket preservation* gigi marmut (*cavia cobaya*). **Metode.** Penelitian dibagi menjadi empat tahap. Tahap pertama dilakukan ekstraksi *chitosan*, alginat dan *fucoidan* dilanjutkan dengan pembuatan *scaffold chitosan*, alginat dan *fucoidan* yang dibuat dalam 3 formula, yaitu Formula 1 (1:3:0,1), Formula 2 (1,5:3:0,1) dan Formula 3 (1:3:0,15). Tahap ke dua dilakukan pemeriksaan FTIR dan SEM. Tahap ke tiga hewan coba diberi perlakuan. Sebanyak 45 ekor marmut dilakukan pencabutan gigi insisivus mandibula dan dibagi menjadi tiga kelompok yaitu (1) kelompok perlakuan socket gigi diisi dengan *scaffold* Formula 1, 2 dan 3 (2) kontrol positif socket hanya diisi dengan xenograft bovine hidroksiapatit, (3) kontrol negatif socket diirigasi dengan saline. Hari ke-7, 14 dan 21 hewan coba disacrifice. Tahap ke empat dilakukan pemeriksaan histologi untuk mengetahui jumlah *osteocyte* dan *osteoclast* pada hari 7, 14 dan 21. Data dianalisis dengan uji *Shapiro wilk*, *independent sample t-test*, dan ANOVA. **Hasil.** Analisis SEM menunjukkan bahwa Formula 1 memiliki diameter terbesar diikuti Formula 2 dan 3. Pada hari ke-7, 14 dan 21 Formula 1, 2 dan 3 menunjukkan peningkatan jumlah *osteocyte* dan *osteoclast* bervariasi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kontrol positif. Jumlah osteosit pada kelompok Formula 1 dan 2 meningkat seiring waktu pengamatan, terendah pada hari ke-7 dan tertinggi pada hari ke-21. Jumlah osteoklas pada semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol negatif memiliki nilai lebih besar pada hari-7, 14 dan 21. **Kesimpulan.** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *scaffold chi-alg-fucoidan* efektif meningkatkan jumlah osteosit dan osteoklas, sehingga memiliki potensi mempercepat proses *remodelling* tulang pada tindakan *socket preservation*. *Scaffold chi-alg-fucoidan* dengan perbandingan 1:3:0,5 mendapatkan hasil terbaik dalam penelitian ini.

Kata Kunci: *scaffold chitosan*, alginat, *fucoidan*; *socket preservation*; *osteocyte*; *osteoclast*

ABSTRACT

Ibriana. **Effectiveness of Chitosan, Alginate and Fucoidan Scaffolds on the Number of Osteocytes and Osteoclasts in Socket Preservation Procedures in Guinea Pig Teeth (*Cavia Cobaya*)** (supervised by Sri Oktawati dan Arni Irawaty Djais).

Background. The use of graft material in socket preservation procedures aims to maintain bone height to prevent resorption. Various forms of graft material used have drawbacks although they are effective in maintaining bone height after tooth extraction. The combination of natural materials chitosan, alginate and fucoidan forms a scaffold into a form of tissue engineering that is used as a graft to cover the shortcomings of xenograft and allopast graft materials which are often used as choices for socket preservation treatments. The number of osteocytes and osteoclasts are bone cells that play a role in the remodeling process. The success of using scaffolds can be seen from the number of osteocytes and osteoclasts.

Objective. This study aims to determine the effectiveness of chitosan, alginate and fucoidan scaffolds on the number of osteocytes and osteoclasts in the preservation of guinea pig (*cavia cobaya*) tooth sockets. **Method.** Part research is stage four. The first stage was the extraction of chitosan, alginate and fucoidan and continued with the manufacture of chitosan, alginate and fucoidan scaffolds which were made in 3 formulas, namely Formula 1 (1:3:0.1), Formula 2 (1.5:3:0.1) and Formula 3 (1:3:0.15). The second stage carried out FTIR and SEM examinations. In the third stage, the animals were given experimental treatment. A total of 45 guinea pigs had their mandibular incisors extracted and were divided into three groups, namely (1) treatment group with tooth sockets filled with Formula 1, 2 and 3 scaffolds (2) positive control sockets only filled with bovine hydroxyapatite xenograft, (3) negative control sockets dried with salt. On days 7, 14 and 21, animals were slaughtered. In the fourth stage, a histology examination was carried out to determine the number of osteocytes and osteoclasts on days 7, 14 and 21. Data were analyzed using the Shapiro Wilk test, Independent Sample t-test and ANOVA. **Results.** SEM analysis showed that Formula 1 had the largest diameter followed by Formula 2 and 3. On days 7, 14 and 21, Formula 1, 2 and 3 showed varying increases in the number of osteocytes and osteoclasts compared to the negative control and positive control groups. The number of osteocytes in Formula 1 and 2 groups increased over time of observation, lowest on day 7 and highest on day 21. The number of osteoclasts in all treatment groups compared to the negative control had greater values on days 7, 14 and 21. **Conclusion.** The results of this study indicate that the chi-alg-fucoidan scaffold is effective in increasing the number of osteocytes and osteoclasts, so it has the potential to accelerate the bone remodeling process in socket preservation procedures. The chi-alg-fucoidan scaffold with a ratio of 1:3:0.5 obtained the best results in this study.

Keywords: chitosan scaffold, alginate, fucoidan; socket preservation; osteocytes; osteoclasts

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Teori	4
1.3. Rumusan Masalah	25
1.4. Hipotes	26
1.5. Tujuan	26
1.6. Manfaat	26
1.7. Desain Konseptual	27
BAB II. METODE PENELITIAN	29
2.1. Jenis dan Desain Penelitian	30
2.2. Waktu dan Lokasi Penelitian	30
2.3. Subjek Penelitian	30
2.4. Variabel Penelitian	30
2.5. Definisi Operasional	30
2.6. Alat dan Bahan Penelitian	31
2.7. Prosedur Penelitian	32
2.8. Analisis Data	37
2.9. Kerangka Konsep	38
BAB III. HASIL PENELITIAN	39

3.1. Karakteristik Bahan	39
3.2. Pemeriksaan Jumlah <i>Osteocyte</i> , <i>Osteoclast</i> dan Uji Statistik	42
BAB IV. PEMBAHASAN	55
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	61
5.1. Kesimpulan	61
5.2. Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	70

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Spektrum FTIR <i>scaffold</i> chi-alg-fucoidan	40
2. Perbandingan jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> berdasarkan 2 kelompok perlakuan pada hari ke 7	43
3. Perbandingan jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> berdasarkan 3 kelompok perlakuan pada hari ke-7	44
4. Perbandingan jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> berdasarkan 2 kelompok perlakuan pada hari ke-14	45
5. Perbandingan jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> berdasarkan 3 kelompok perlakuan pada hari ke-14	46
6. Perbandingan jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> berdasarkan 2 kelompok perlakuan pada hari ke-21.....	47
7. Perbandingan jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> berdasarkan 3 kelompok perlakuan pada hari ke-21	49
8. Perbandingan jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> antara Formula 1, 2 dan 3 pada hari ke-7, 14 dan 21	50
9. Perbandingan jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> masing-masing formula berdasarkan hari perlakuan.....	51

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Empat tahap penyembuhan soket pencabutan.....	9
2. Peran <i>osteocyte</i> dalam regenerasi jaringan tulang	15
3. Rekayasa jaringan tulang.....	18
4. Struktur pori-pori <i>scaffold</i> chi-alg-fucoidan dengan metode <i>freeze drying</i> . ..	20
5. Jenis Biomaterial dalam Rekaya Jaringan	21
6. Representasi grafis dari interaksi kimia <i>scaffold</i> komposit alginat (Alg)- kitosan (Chi) yang bergabung dengan fukoidan	21
7. Berbagai sifat yang ditunjukkan oleh <i>fucoidan</i> berkaitan dengan rekayasa jaringan tulang.....	25
8. <i>Scaffold</i> chi-alg-fucoidan yang diperoleh dari metode <i>freeze dryer</i>	39
9. FTIR <i>scaffold</i> chi-alg-fucoidan: (a) Formula 2, (b) Formula 1, dan (c) Formula 3	40
10. <i>Scaffold</i> chi-alg-fucoiadan	41
11. Grafik perbandingan jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> antara kelompok kontrol positif, kontrol negatif, Formula 1, 2 dan 3 pada hari ke-7	44
12. Grafik perbandingan jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> antara kelompok kontrol positif, kontrol negatif, Formula 1, 2 dan 3 pada hari ke-14	46
13. Grafik perbandingan jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> antara kelompok kontrol positif, kontrol negatif, Formula 1, 2 dan 3 pada hari ke-21	48
14. Grafik perbandingan jumlah <i>osteocyte</i> setiap formula berdasarkan hari	51
15. Grafik perbandingan jumlah <i>osteoclast</i> setiap formula berdasarkan hari	52
16. Hasil pemeriksaan histologis jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> menggunakan pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE) pada soket pencabutan gigi kelompok kontrol positif, kontrol negatif dan kelompok Formula 1, 2 dan 3 pada hari ke-7 dengan perbesaran 200x.....	53
17. Hasil pemeriksaan histologis jumlah <i>osteocyte</i> dan <i>osteoclast</i> menggunakan pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE) pada soket pencabutan gigi kelompok kontrol positif, kontrol negatif dan kelompok Formula 1, 2 dan 3 pada hari ke-14 dengan perbesaran 200x	53

18. Hasil pemeriksaan histologis jumlah *osteocyte* dan *osteoclast* menggunakan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE) pada soket pencabutan gigi kelompok kontrol positif, kontrol negatif dan kelompok Formula 1, 2 dan 3 pada hari ke-21 dengan perbesaran 200x 54

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Lembar etik penelitian	71
2. Lembar Perbaikan Ujian Seminar Hasil	72
3. Skema alur penelitian	73
4. Foto-foto proses penelitian.....	74
5. Output uji statistik <i>osteocyte</i>	79
6. Output uji statistik <i>osteoclast</i>	116

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Ekstraksi gigi atau pencabutan gigi merupakan tindakan pembedahan dengan tujuan penghilangan gigi dari soketnya (Stenhouse et al., 2003). Ekstraksi gigi umumnya diindikasikan ketika estetika, fungsi dan kesehatan gigi jangka panjang tidak dapat direstorasi atau dipertahankan (G. Avila-Ortiz et al., 2014). Ekstraksi gigi dapat mengakibatkan terganggunya kontinuitas jaringan dan kerusakan jaringan yang disebut luka.

Penyembuhan luka paska ekstraksi gigi melibatkan proses penyembuhan pada jaringan lunak (epitel dan konektif) dan jaringan keras (tulang alveolar) (Lawler et al., 2002). Soket alveolar akan mengalami berbagai perubahan yang mengakibatkan perubahan volumetrik pada tulang alveolar. Tinjauan sistematis yang diterbitkan oleh Lang dkk menghitung perubahan dimensi jaringan lunak dan jaringan keras kemudian menyimpulkan bahwa kehilangan tulang horizontal dan kehilangan tulang vertikal lebih cepat 3-6 bulan setelah pencabutan dan secara bertahap melambat setelah 6 bulan (Arun et al., 2021; Jafer et al., 2022). Kehilangan tulang alveolar ini akan mempengaruhi stabilitas, retensi dan dukungan protesa gigi, *fixed denture* dan penempatan implan gigi yang pada akhirnya menyebabkan berkurangnya kenyamanan pasien (Guarnieri et al., 2017). Oleh karena itu, untuk meminimalkan kehilangan tulang dan mempertahankan dimensi lingir alveolar setelah pencabutan perlu dilakukan suatu tindakan untuk mempersiapkan lingir alveolar.

Socket preservation adalah suatu prosedur penambahan bahan *graft* ke dalam soket yang dilakukan sesaat setelah pencabutan (L. Fee, 2017; Guarnieri et al., 2017; Kim and Ku, 2020). *Socket preservation* bertujuan mempertahankan volume ridge alveolar dan perubahan dimensi awal pada jaringan keras di tempat ekstraksi, menstimulasi pembentukan tulang sehingga terjadi hemoestasis antara pembentukan dan resorpsi tulang (Zubaidah et al., 2022) yang bertujuan agar penempatan implan di masa mendatang lebih mudah dilakukan, mendukung hasil estetika dan fungsional (L. Fee, 2017; Jafer et al., 2022).

Bahan *graft* yang ditempatkan selama periode penyembuhan tulang dapat memberikan dukungan mekanis yang mencegah pola *remodelling* seperti yang terjadi pada soket ekstraksi tanpa penambahan bahan *bone graft* (L. Fee, 2017; Guarnieri et al., 2017; Kim and Ku, 2020). Banyak bahan *graft* seperti *allografts*, *xenografts*, dan *alloplasts* digunakan untuk *socket preservation* tetapi bahan ini juga memiliki kelemahan seperti potensi penularan penyakit, biaya tinggi dan kemampuan osteoinduksi terbatas (Turco et al., 2018). *Bovine* hidroksiapatit merupakan salah satu bahan *xenograft* yang sering digunakan. Bahan tersebut memiliki kandungan hidroksiapatit yang memiliki struktur mineral sama dengan tulang dan gigi manusia, namun memiliki kekurangan yaitu sifat mekanis yang cukup buruk dan lambatnya resorpsi partikel dalam tubuh (RT et al., 2018).

Baru-baru ini perhatian yang cukup besar telah diberikan pada *scaffold* rekayasa jaringan sintetis untuk konstruksi tulang buatan. Rekayasa jaringan tulang adalah pendekatan baru dan alternatif untuk teknik cangkok tradisional dalam rekonstruksi tulang (Promita Bhattacharjee et al., 2017). Cangkok tulang sintetis tersebut harus biokompatibel, dapat terurai secara hayati, osteokonduktif, osteoinduktif dan secara struktural mirip dengan tulang, memiliki kekuatan mekanis yang sangat baik, mudah diaplikasikan dan hemat biaya. Keterbatasan *allograft* tradisional dan *autograft* diatasi dengan menggunakan rekayasa jaringan tulang yang dikembangkan berupa pengganti sintetis untuk cacat tulang tetapi membutuhkan biaya yang tidak sedikit, sehingga saat ini telah banyak dikembangkan terapi pengobatan yang berasal dari alam atau herbal. *Marine biomaterial* merupakan salah satu bahan alam yang mulai dilirik dan dimanfaatkan sebagai pengobatan dan aplikasinya dalam *biomedicine* (Mano et al., 2022).

Chitosan berasal dari pengolahan kitin yang banyak terdapat dalam cangkang luar *Crustaceae*, seperti kepiting dan udang yang telah banyak digunakan dalam bidang medis terutama sebagai bahan untuk *bone graft* karena sifatnya yang biokompatibel, biodegradabel dan bioresorbabel pada jaringan, imunogenisitas yang rendah, antibakteri, antifungistatik dan nontoksik. *Chitosan* dapat mempercepat pembentukan tulang baru karena strukturnya sama dengan *glycosaminoglycans* dan *hyaluronic acid* yang terdapat pada kartilago sehingga dapat digunakan sebagai *bone repair* (P Bhattacharjee et al., 2017).

Alginate umumnya diisolasi dari rumput laut dan merupakan bahan yang amat baik untuk produksi/ pembuatan jaringan tulang karena biokompabilitas, biodegradabilitas, non-antigenisitas, kapasitas enkapsulasi, kemampuan khelasi dan mampu untuk dibentuk dalam berbagai bentuk yang berbeda, seperti gel, *microsphere*, busa, serabut dan spons. Alginate seringkali digunakan untuk penghantaran material seperti *bone morphogenetic protein* dan stem sel mesenkimal ke daerah defek untuk perbaikan jaringan saat digunakan sebagai *scaffold* (Sahoo and Biswal, 2021; J Venkatesan et al., 2014).

Fucoidan termasuk kelas polisakarida sulfasi yang banyak ditemukan pada alga cokelat khususnya *Sargassum sp.* *Fucoidan* dapat meningkatkan kadar alkaline fosfatase, ekspresi kolagen tipe 1, osteokalsin, BMP-2 (*Bone Morphogenetic Protein-2*) dan membantu dalam deposisi mineral yang berkaitan dengan mineralisasi tulang. (Aufan et al., 2021). *Chitosan*, alginate dan *fucoidan* memiliki kemampuan yang sangat baik dalam regenerasi tulang sehingga penggabungan ketiga bahan ini tentu saja akan menghasilkan bahan *bone regeneration* yang menjanjikan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Venkatesan dkk (Jayachandran Venkatesan et al., 2014) yang menggabungkan ketiga bahan menjadi *scaffold chitosan-alginate-fucoidan* (chi-alg-fucoidan) dan menemukan bahwa *scaffold* chi-alg-fucoidan merupakan biomaterial yang menjanjikan untuk rekayasa jaringan tulang karena memiliki kemampuan penyerapan air yang besar, memiliki porositas yang cukup, absorpsi protein dan efek mineralisasi tinggi (Jayachandran Venkatesan et al., 2014). Penelitian tersebut sudah sesuai dengan syarat *scaffold* yang baik saat digunakan sebagai bahan *bone regeneration*, yaitu biokompatibel, biodegradabel, memiliki

porositas yang cukup, mampu mendukung adhesi sel, meningkatkan mineralisasi dan non-toksik (Farzin et al., 2019).

Soket alveolar terisi oleh bekuan darah setelah pencabutan gigi dan digantikan oleh jaringan granulasi dalam waktu 1 minggu. Epitel bermigrasi ke jaringan granulasi untuk menutup soket pencabutan (Pagni et al., 2012). Dimensi tinggi dan lebar tulang alveolar tidak pernah mencapai dimensi aslinya setelah sembuh. Proses resorpsi tulang alveolar dimulai dengan *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL) yang diproduksi oleh *osteoblast* dan aktivator *receptor activator of nuclear factor kappa-B* (RANK) yang menginduksi pra-*osteoclast*. Pengikatan antara RANKL dan RANK akan mengaktifkan *osteoclast*. Resorpsi tulang alveolar akan terjadi ketika pertumbuhan *osteoclast* meningkat. Tanpa tindakan *socket preservation* setelah pencabutan akan terjadi pengurangan 50% volume ridge alveolar dalam waktu 12 bulan (Nizar et al., 2020).

Tulang merupakan jaringan ikat termineralisasi yang memiliki tiga jenis sel, yaitu sel *osteoblast*, *osteoclast* dan *osteocyte* (Florencio-Silva et al., 2015a). Jaringan tulang bersifat dinamis karena secara konstan mengalami pembaharuan yang dikenal dengan proses *remodelling* (Djuwita et al., 2012). *Remodelling* tulang adalah proses yang sangat kompleks, tulang tua digantikan oleh tulang baru dalam sebuah siklus yang terdiri dari tiga fase: (1) inisiasi resorpsi tulang oleh *osteoclast*, (2) transisi dari resorpsi ke pembentukan tulang baru dan (3) pembentukan tulang oleh *osteoblast*. Proses ini terjadi karena tindakan terkoordinasi dari *osteoblast*, *osteoclast*, *osteocyte* dan sel-sel lapisan tulang yang bersama-sama membentuk struktur anatomi sementara yang disebut *basic multicellular unit* (BMU) (Schaffler et al., 2014). Setiap tipe sel tersebut memiliki peran penting bagi perkembangan tulang. *Osteoblast* dan *osteocyte* berperan dalam pembentukan tulang dan *osteoclast* berperan dalam proses resorpsi tulang (Schaffler et al., 2014). *Osteocyte* dilapisi oleh matriks tulang yang berasal dari akhir siklus pembentukan tulang pada sel *osteoblast* (Buenzli, 2015a; Florencio-Silva et al., 2015a). *Osteocyte* dalam matriks tulang dihasilkan selama deposisi tulang baru ketika beberapa *osteoblast* pembentuk tulang terperangkap dan terkubur dalam matriks yang disintesis (Buenzli, 2015a). Hassan dan Al-Gahban menyimpulkan bahwa *osteocyte* dapat diidentifikasi pada tulang trabekula baru pada hari ke-14 setelah intervensi (Zubaidah et al., 2022). Berdasarkan penjelasan ini diketahui bahwa *osteocyte* juga berperan dalam *remodelling* tulang, namun fungsi *osteocyte* masih sangat jarang dijelaskan di dalam jurnal atau penelitian dan sejauh ini sebagian besar prosesnya tidak diketahui.

Pengujian *scaffold* chi-*alg-fucoidan* sebagai salah satu bahan rekayasa jaringan telah dilakukan namun pengujian *scaffold* chi-*alg-fucoidan* secara langsung di bidang kedokteran gigi khususnya sebagai bahan *socket preservation* dan pengaruhnya terhadap perubahan jumlah *osteocyte* dan *osteoclast* belum pernah dilakukan. Venkatesan dkk (Jayachandran Venkatesan et al., 2014) menggunakan *scaffold* chi-*alg-fucoidan* dengan perbandingan 1:3:0,1. Penelitian tersebut menyimpulkan mineralisasi dipengaruhi oleh jumlah berat dari *fucoidan* dan kemampuan adhesi sel dipengaruhi oleh jumlah berat dari *chitosan* (Jayachandran Venkatesan et al., 2014). Oleh karena itu berdasarkan pertimbangan tersebut,

penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai efektifitas *scaffold* chi-*alg-fucoidan* dengan menambah jumlah berat *chitosan* dan *fucoidan* 50% dibandingkan dengan penelitian Vankestesan, sehingga perbandingan menjadi 1,5:3:0,1 dan 1:3:0,15 terhadap jumlah *osteocyte* dan *osteoclast* saat digunakan sebagai *scaffold* pada tindakan *socket preservation* yang dilakukan pada tikus marmut (*Cavia cobaya*). Keputusan menggunakan rasio *scaffold* chi-*alg-fucoidan* yang berbeda dengan yang digunakan Vankestesan dkk adalah dengan harapan akan ditemukannya bahan *scaffold* chi-*alg-fucoidan* yang dapat dipatenkan menggunakan rasio *scaffold* chi-*alg-fucoidan* dengan hasil terbaik.

1.2. Teori

1.2.1. Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi merupakan prosedur bedah yang paling sering dilakukan dalam kedokteran gigi (Medical Association, 2016). Pencabutan gigi akan menimbulkan luka pada soket dan secara fisiologis akan terjadi penyembuhan, baik penyembuhan akut maupun kronis. Luka kronis terjadi apabila proses penyembuhan pada luka akut disertai komplikasi yang menyebabkan proses penyembuhan luka tertunda dan lebih sulit ditangani.

Proses penyembuhan luka.

Proses penyembuhan luka adalah proses memperbaiki atau mengubah jaringan dan kapasitas fungsional yang rusak akibat cedera (Sjuhada Oki et al., 2020). Secara fisiologis proses penyembuhan luka dibagi menjadi 4 fase berurutan yang tumpang tindih, yaitu:

1. *Fase haemostasis*

Pada saat terjadi perlukaan, misalnya insisi bedah, cedera vaskular terjadi pada skala makro atau mikrovaskular. Respon langsung dari tubuh adalah mencegah eksanguinasi dan meningkatkan hemostasis. Pembuluh arteri yang rusak dengan cepat menyempit melalui kontraksi otot polos pada lapisan sirkular dinding pembuluh, dimediasi oleh peningkatan kadar kalsium sitoplasma (Khalil RA and Van Breemen C, 1995). Pembuluh darah hingga diameter 5 mm dapat tertutup seluruhnya melalui kontraksi dan dalam beberapa menit aliran darah yang berkurang akibat penyempitan arteri menyebabkan hipoksia jaringan dan asidosis. Hal ini mempromosikan produksi oksida nitrat, adenosin dan metabolit vasoaktif lainnya menyebabkan vasodilatasi refleks dan relaksasi pembuluh arteri. Secara bersamaan, pelepasan histamin dari sel mast juga bertindak untuk meningkatkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, memfasilitasi masuknya sel inflamasi ke dalam ruang ekstraseluler di sekitar luka. Proses ini menjelaskan karakteristik luka awal yang hangat, merah dan bengkak. Kehilangan darah lebih lanjut dicegah melalui pembentukan bekuan darah yang dilakukan oleh trombosit (Singh et al., 2017).

Polymorphonuclear neutrophilic (PMN), trombosit dan protein plasma masuk ke dalam luka setelah kulit tertusuk, menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Meskipun trombosit menghasilkan vasokonstriktor, trombosit juga membantu membentuk gumpalan yang stabil untuk menutup pembuluh darah yang tertusuk. Adenosin difosfat dari jaringan di sekitarnya menyebabkan trombosit berkumpul dan terhubung dengan kolagen terdekat; trombosit juga melepaskan elemen yang membantu menghasilkan trombin, memproduksi fibrin dari fibrinogen. Trombosit bergabung dengan fibrin pada luka, *platelet derivate growth factor* (PDGF) dan *faktor pertumbuhan transformasi* (TGF- β), menarik PMN dan memulai tahap inflamasi (Me and Royaldentistrylibrary, 2010).

2. Fase Inflamasi

Tujuan utama dari tahap penyembuhan luka ini adalah untuk mencegah infeksi (Singh et al., 2017). Fase inflamasi diawali dengan pelepasan PMN/ neutrofil yang berperan sebagai fagositosis (Sjuhada Oki et al., 2020). Neutrofil sebagai '*first responder*' adalah sel yang sangat motil, menyusup ke luka dalam waktu satu jam setelah serangan dan bermigrasi dalam tingkat yang berkelanjutan selama 48 jam pertama. Hal ini dimediasi melalui berbagai mekanisme pensinyalan kimiawi, termasuk kaskade komplemen, aktivasi interleukin dan pensinyalan TGF- β yang menyebabkan neutrofil menurunkan gradien kimia menuju luka. Proses tersebut disebut kemotaksis (Broughton et al., 2006). Neutrofil memiliki tiga mekanisme utama untuk menghancurkan bakteri. Pertama, neutrofil dapat langsung menelan dan menghancurkan partikel asing, proses ini disebut fagositosis. Kedua, neutrofil dapat mendegradasi dan melepaskan berbagai zat beracun (laktoferin, protease, neutrofil elastase dan cathepsin) yang akan menghancurkan bakteri serta jaringan inang yang mati. Ketiga, berdasarkan bukti terbaru menunjukkan bahwa neutrofil juga dapat menghasilkan 'perangkap' kromatin dan protease yang menangkap dan membunuh bakteri di ruang ekstraseluler. Radikal bebas oksigen diproduksi sebagai produk sampingan dari aktivitas neutrofil, yang diketahui memiliki sifat bakterisida tetapi juga dapat bergabung dengan klorin untuk mensterilkan luka. Neutrofil akan mengalami apoptosis setelah menyelesaikan tugasnya, terkelupas dari permukaan luka atau difagositosis oleh makrofag (Me and Royaldentistrylibrary, 2010; Singh et al., 2017; Sjuhada Oki et al., 2020).

Makrofag adalah sel fagositik yang jauh lebih besar, mencapai konsentrasi puncak pada luka di waktu 48-72 jam setelah cedera. Makrofag tertarik ke luka oleh pembawa pesan kimiawi yang dilepaskan dari trombosit dan sel yang rusak, mampu bertahan di lingkungan luka yang lebih asam. Makrofag menyimpan sejumlah besar faktor pertumbuhan, seperti TGF- β dan EGF (*epidermal growth factor*), yang penting dalam mengatur respon inflamasi, merangsang angiogenesis dan meningkatkan pembentukan jaringan granulasi. Limfosit muncul di luka setelah 72 jam dan dianggap penting dalam mengatur penyembuhan luka, melalui produksi *scaffold* matriks

ekstraseluler dan *remodelling* kolagen. Studi eksperimental telah menunjukkan bahwa penghambatan limfosit-T menghasilkan penurunan kekuatan luka dan gangguan deposisi kolagen (Broughton et al., 2006; Me and Royaldentistrylibrary, 2010).

Fase inflamasi berlangsung dari awal cedera sampai hari ketiga (Singh et al., 2017; Sjuhada Oki et al., 2020), namun fase inflamasi penyembuhan luka juga dapat bertahan selama dibutuhkan untuk memastikan bahwa semua bakteri dan kotoran yang berlebihan dari luka dibersihkan. Peradangan yang berlarut-larut dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang luas, proliferasi yang tertunda, dan mengakibatkan pembentukan luka kronis. Berbagai faktor termasuk lipoksin dan produk metabolisme asam arakidonat dianggap memiliki sifat anti-inflamasi yang meredam respons imun dan memungkinkan munculnya fase penyembuhan luka berikutnya (Me and Royaldentistrylibrary, 2010; Singh et al., 2017).

Fase inflamasi setelah pencabutan dapat dibagi menjadi dua bagian, yaitu pembentukan bekuan darah dan migrasi sel inflamasi. Segera setelah pencabutan gigi terjadi perdarahan dan soket terisi darah. Gumpalan darah menyumbat pembuluh yang terputus dan menghentikan pendarahan. Sejumlah besar sel inflamasi dalam waktu 2-3 hari bermigrasi ke luka untuk "membersihkan" tempat sebelum jaringan baru mulai terbentuk. Kombinasi sel inflamasi, benih vaskular dan fibroblas yang belum matang membentuk jaringan granulasi. Saat soket menjadi steril, jaringan granulasi secara bertahap diganti dengan matriks jaringan ikat sementara yang kaya akan serat dan sel kolagen (Ara Uj O et al., 2015).

3. Fase Proliferasi

Tahap proliferasi dimulai sekitar 72 jam setelah inisiasi luka. Pada tahap ini, fibroblas ditarik ke luka oleh faktor pertumbuhan sel inflamasi dan mensintesis kolagen. Tanda-tanda klinis tahap ini termasuk jaringan merah granular di dasar luka, penggantian jaringan dermal dan subdermal, dan kontraksi luka (Me and Royaldentistrylibrary, 2010). Setelah stimulus cedera berhenti, hemostasis tercapai, respon inflamasi seimbang dan luka bebas debris, tahap proliferasi kaskade penyembuhan dapat mulai memperbaiki defek. Proses kompleks ini menggabungkan angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, deposisi kolagen, epitelisasi, dan retraksi luka yang terjadi secara bersamaan (Broughton et al., 2006; Me and Royaldentistrylibrary, 2010; Singh et al., 2017).

a. Angiogenesis (Singh et al., 2017)

Angiogenesis dipicu sejak hemostatik terbentuk, trombosit melepaskan *transforming growth factor* (TGF- β), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *fibroblast growth factor* (FGF). Kondisi hipoksia menyebabkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dilepaskan bergabung dengan sitokin menginduksi sel endotel untuk memicu neovaskularisasi dan perbaikan pembuluh darah yang rusak. *Mixed metalloproteinase* (MMP) adalah

keluarga enzim yang diaktifkan dengan menyerang neutrofil dalam jaringan hipoksia. Fungsi MMP adalah mendorong angiogenesis melalui pembebasan VEGF dan *remodelling matriks ekstraseluler* (ECM). Pada awalnya pusat luka relatif avaskular, karena hanya bergantung pada difusi dari kapiler yang tidak rusak di tepi luka. Saat proses angiogenesis berlangsung, jaringan pembuluh kapiler yang kaya terbentuk di seluruh luka dari cabang pembuluh darah yang sehat. Awalnya kapiler rapuh dan permeabel dan berkontribusi lebih lanjut untuk edema jaringan dan munculnya penyembuhan jaringan granulasi.

b. Migrasi fibroblas (Singh et al., 2017)

Setelah cedera fibroblas distimulasi untuk berproliferasi oleh faktor pertumbuhan yang dilepaskan dari bekuan hemostatik dan kemudian bermigrasi ke luka (terutama oleh TGF- β dan PDGF). Pada hari ketiga, luka menjadi kaya fibroblas yang terdiri atas protein matriks ekstraseluler (hyaluronan, fibronectin dan proteoglikan) dan kemudian menghasilkan kolagen dan fibronectin. Jaringan fibrosa berwarna merah muda menggantikan gumpalan di lokasi luka yang selanjutnya disebut jaringan granulasi. Setelah matriks yang cukup telah ditetapkan, fibroblas berubah menjadi fenotipe myofibroblast dan mengembangkan pseudopodia. Kondisi ini memungkinkan fenotipe myofibroblast untuk terhubung ke protein fibronectin dan kolagen di sekitarnya dan membantu kontraksi luka. Myofibroblast juga mempromosikan angiogenesis melalui aktivitas MMP mediasi. Kolagen yang disintesis oleh fibroblas adalah komponen kunci dalam memberikan kekuatan pada jaringan.

c. Epitelisasi (Singh et al., 2017)

Sel-sel epitel bermigrasi dari tepi luka segera setelah kerusakan awal sampai sel-sel menutupi luka dan menempel pada matriks di bawahnya. Proses embriologis yang disebut *epithelial mesenchymal transition* (EMT), memungkinkan sel epitel untuk mendapatkan motilitas dan berjalan melintasi permukaan luka. Pada luka yang sebagian besar tertutup, fase ini dapat diselesaikan dalam waktu 24 jam. Perubahan konsentrasi sitokin mengakibatkan sel epitel beralih dari fenotipe motil ke fenotipe proliferasi untuk mengisi kembali tingkat sel epitel dan menyelesaikan perbaikan luka. Pada luka sekunder area yang kekurangan sel epitel bisa menjadi besar dan luka harus berkontraksi secara signifikan sebelum epitelisasi dapat diselesaikan. Pada beberapa kasus hal ini mungkin tidak pernah terjadi dan pencangkokan kulit dapat digunakan untuk menutupi cacat tersebut.

d. Retraksi luka (Hinz, 2006; Singh et al., 2017)

Luka mulai berkontraksi sekitar tujuh hari setelah cedera, terutama dimediasi oleh *myofibroblast*. Interaksi antara aktin dan myosin menarik badan sel lebih dekat dan mengurangi area jaringan yang perlu disembuhkan. Kontraksi dapat terjadi dengan kecepatan 0,75 mm per hari yang menyebabkan bekas luka memendek. Hal ini dipengaruhi oleh

banyak faktor termasuk bentuk luka, umumnya luka linier berkontraksi paling cepat dan luka sirkular paling lambat. Gangguan fase penyembuhan ini dapat menyebabkan kelainan bentuk dan pembentukan kontraktur.

Fase proliferaatif paska pencabutan gigi terdiri dari dua bagian, yaitu fibroplasia dan pembentukan tulang anyaman yang ditandai dengan pembentukan jaringan yang intens dan cepat. Fibroplasia melibatkan deposisi cepat dari matriks sementara. Selanjutnya matriks provisional ditembus oleh beberapa pembuluh darah dan sel-sel pembentuk tulang sehingga akan terlihat *woven bone* berbentuk seperti jari di sekitar pembuluh darah. Pada akhirnya pembuluh darah akan membungkus matriks provisional dan osteon primer terbentuk. Osteon primer terkadang diperkuat oleh tulang berserat paralel. *Woven bone* dapat diidentifikasi dalam soket penyembuhan paling cepat 2 minggu setelah pencabutan gigi dan tetap berada di luka selama beberapa minggu. *Woven bone* adalah jenis tulang sementara yang tidak memiliki daya dukung apapun, sehingga perlu diganti dengan jenis tulang matur (*lamellar bone* dan *bone marrow*) (Ara Uj O et al., 2015).

4. Fase Remodelling

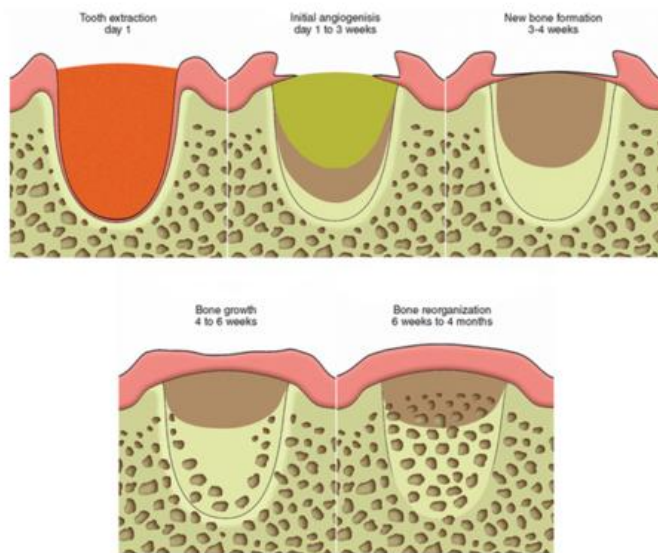
Tahap terakhir penyembuhan luka melibatkan kerja kolagen yang terus berlanjut saat merestrukturisasi dirinya sendiri selama beberapa minggu berikutnya untuk memperbaiki jaringan. Kekuatan tarik luka meningkat saat sel-sel dermal direnovasi, terutama oleh fibroblas, selama 18 hingga 24 bulan ke depan, dan terkadang lebih lama (Me and Royaldentistrylibrary, 2010). Tahap akhir penyembuhan luka dapat memakan waktu hingga 2 tahun dan menghasilkan perkembangan epitel normal dan pematangan jaringan parut. Fase ini melibatkan keseimbangan antara sintesis dan degradasi, karena kolagen dan protein lain yang disimpan dalam luka menjadi semakin terorganisir dengan baik. Akhirnya struktur yang mirip dengan yang terlihat pada jaringan yang tidak terluka (menggantikan kolagen tipe 1 dengan kolagen tipe 3) akan terbentuk. Meskipun demikian, luka tidak pernah mencapai tingkat kekuatan jaringan yang sama, rata-rata mencapai 50% dari kekuatan tarik asli dalam 3 bulan dan hanya 80% dalam jangka panjang. Saat bekas luka matang, tingkat vaskularisasi menurun dan bekas luka berubah dari merah menjadi merah muda menjadi abu-abu seiring waktu (Singh et al., 2017).

Pada proses penyembuhan soket, tahap akhir dikenal dengan fase *modelling and remodelling*. *Modelling* didefinisikan sebagai perubahan bentuk dan arsitektur tulang, sedangkan *remodelling* tulang didefinisikan sebagai perubahan tanpa disertai perubahan bentuk dan arsitektur tulang. Penggantian *woven bone* dengan *lamellar bone* atau *bone marrow* adalah remodeling tulang, sedangkan resorpsi tulang yang terjadi pada dinding soket yang menyebabkan perubahan dimensi alveolar ridge adalah hasil dari *modelling* tulang. *Remodelling* tulang pada manusia bisa memakan waktu beberapa bulan dan menunjukkan variabilitas yang substansial antara

individu. Penelitian Lindhe dkk memeriksa komposisi jaringan dengan teknik biopsi dari 36 orang yang diambil dari soket gigi maksila posterior setelah >16 minggu penyembuhan. Linhe dkk melaporkan bahwa sekitar 60-65% dari volume jaringan terdiri dari *tulang pipih* dan *sumsum tulang*. Jadi dapat ditarik kesimpulan bahwa *remodelling* lengkap *woven bone* menjadi *lamellar bone* dan *bone marrow* dapat memakan waktu beberapa bulan atau tahun (Ara Uj O et al., 2015).

Resorpsi dinding soket dipelajari dengan teknik biopsi yang diperoleh dari sampel manusia dan serangkaian penelitian pada anjing. Beberapa minggu setelah pencabutan gigi, *osteoclast* dapat ditemukan di sekitar puncak dinding bukal dan lingual pada bagian luar dan *bundle bone* soket. *Modelling* tulang berlangsung sama pada dinding bukal dan lingual, tetapi karena tulang lingual biasanya lebih lebar daripada dinding tulang bukal, *modelling* tulang menghasilkan kehilangan tulang vertikal yang lebih besar pada pelat bukal yang tipis dibandingkan pada dinding lingual yang lebar. *Modelling* tulang terjadi lebih awal daripada *remodelling* tulang, sehingga kira-kira dua pertiga dari proses *modelling* terjadi dalam 3 bulan pertama penyembuhan (Ara Uj O et al., 2015).

Proses penyembuhan luka setelah pencabutan gigi.



Gambar 1. Empat tahap penyembuhan soket pencabutan (Carl and Jon, 2020).

Segara setelah pencabutan gigi, soket alveolar diisi oleh bekuan darah yang digantikan oleh jaringan granulasi dalam waktu 1 minggu. Pada penyembuhan luka kulit, sel epitel bermigrasi di bawahnya dan dilindungi oleh bekuan darah. Sebaliknya dalam penyembuhan soket, epitel bermigrasi ke jaringan granulasi untuk menutupi soket penyembuhan. Hal ini terjadi karena jaringan inflamasi

dikenali sebagai jaringan ikat oleh sel epitel sehingga terjadi migrasi seluler di atas permukaannya. Dimulai dari dinding tulang apikal dan lateral, jaringan granulasi dengan cepat berubah menjadi matriks sementara. Proses mineralisasi terjadi mengarah pada pembentukan anyaman tulang yang akhirnya digantikan oleh tulang lamelar matur (Pagni et al., 2012). Ohta telah mengemukakan empat tahap regenerasi tulang setelah gigi dicabut dan kerangka waktu pencabutannya berdasarkan penelitian pada anjing yang menyerupai dengan penyembuhan pada tulang manusia. Satu minggu setelah ekstraksi disebut tahap angiogenesis. Angiogenesis berkembang dari ujung pembuluh darah yang pecah di sisa ligamen periodontal yang menutupi lempeng berkisi. Kebocoran plasma darah dari pembuluh darah yang rusak dan fibroblas yang belum matang berkumpul di daerah yang kaya plasma. Bekuan darah mulai menyusut, kapiler membentuk sinusoid dan jaringan granulasi, mulai dari apeks dan dinding tulang di sekitarnya. Fibroplasia dimulai di awal urutan selama minggu pertama sebagai akibat dari pertumbuhan kapiler dan fibroblas. Sel darah putih membunuh bakteri dan mulai melarutkan benda asing dan pecahan tulang. Angiogenesis dimulai di bagian bawah soket karena area ini tidak terluka parah selama pencabutan dan memiliki sumber pembuluh darah terbesar. Lima hari setelah pencabutan jaringan granulasi awal yang terdiri dari kapiler dan fibroblas yang belum matang muncul di bagian bawah soket dan menyebar ke atas sepanjang dinding soket. Trabekula tulang baru juga terbentuk di bagian apikal soket selama tahap angiogenesis (Carl and Jon, 2020).

Tahap pembentukan tulang baru dimulai paling cepat pada minggu ketiga setelah pencabutan. Seluruh soket diisi dengan jaringan granulasi. Periode ini menunjukkan aktivitas pembentukan sinusoid terbesar. Pembentukan trabekula anyaman tulang pertama dimulai dari bagian bawah soket mengikuti jalinan kapiler sinusoidal anastomosis yang baru terbentuk. Pembentukan tulang lebih cepat pada titik ini, menciptakan pola kisi tiga dimensi dari anyaman tulang. Telah diamati bahwa selama periode tersebut, tulang kortikal dari puncak marginal soket terus mengalami resorpsi, terutama di daerah interseptal dan pelat fasial yang lebih tipis. Tahap pertumbuhan tulang dimulai 4 sampai 5 minggu setelah pencabutan. Trabekula tulang baru yang terbentuk di dinding dan daerah apikal telah menebal dan mengisi dua pertiga soket apikal. Bagian tengah soket masih berupa anyaman tulang karena terjadi pengerasan pada serat kolagen yang terbentuk secara acak. Tulang pipih yang lebih terorganisir mulai terbentuk dari lapisan soket menuju pusat soket. Tahap reorganisasi tulang terjadi setidaknya 6 minggu setelah ekstraksi. *Remodelling* tulang primer membentuk spongiosa sekunder yang lebih tebal. Proses ini selalu dimulai di puncak soket ekstraksi. Lapisan tulang kortikal lengkap di sekitar soket tidak sepenuhnya diresorpsi, dan *remodelling* berlanjut selama 4 sampai 6 bulan setelah pencabutan awal (Carl and Jon, 2020). Penelitian histologis pada manusia melaporkan bahwa soket ekstraksi diisi dengan tulang cancellous yang halus di dua pertiga apikalnya pada

minggu ke 10 dan terisi penuh dengan tulang pada minggu ke 15. Peningkatan radiopasitas ditunjukkan segera setelah 38 hari dan radiopasitas serupa dengan tulang di sekitarnya pada 105 hari. Angka-angka ini mungkin bias karena spesimen diambil dari mayat (Pagni et al., 2012).

Resorpsi proses alveolar setelah pencabutan gigi secara signifikan berdampak pada rehabilitasi mulut seperti implan gigi dan jenis prosthesis lainnya. Setelah pencabutan gigi, bekuan darah terbentuk dan sel-sel pertahanan seperti polimorfonukleosit bermigrasi ke dalam soket untuk membantu melawan infeksi. Bundel tulang melapisi soket dengan sisa-sisa ligamen periodontal. Nekrosis koagulasi terjadi dan matriks sementara terbentuk dengan pembuluh darah yang baru bersamaan dengan serat kolagen yang belum matang. Pada hari ke 7 tulang bundel mulai rusak dan aktivitas *osteoklastik* menciptakan celah di dalam tulang. Pembuluh darah baru mengakses soket dan anyaman tulang baru terbentuk di sekitar angiogenesis. Pada hari ke 7-14 lapisan *bundle bone* dihilangkan. Pada hari ke 14 tulang sudah lebih matang. Penghapusan *bundle bone* memiliki implikasi yang signifikan untuk stabilitas implan. Resorpsi *bundle bone* menyebabkan hilangnya tinggi dan lebar tulang bukal. Selama 12 bulan setelah pencabutan 50% lebar horizontal ridge menghilang. Tiga bulan pertama dua pertiga dari pengurangan total akan terjadi (L. Fee, 2017). Proses inilah yang menyebabkan perubahan dimensi tulang setelah pencabutan.

Batch dan Yip (Le and Yip, 2019) memberikan urutan waktu penyembuhan pada soket bekas pencabutan sebagai berikut:

1. Hari 1 – Pembentukan gumpalan
2. Hari 2-7 – Jaringan granulasi mengisi soket
3. Hari 4-20 – Jaringan ikat menggantikan jaringan granulasi; sel gelendong, serat kolagen, dan vaskularisasi dini terlihat
4. Hari ke-7 – Pembentukan tulang dimulai dengan spikula dan osteoid yang tidak terkalsifikasi di dasar dan pinggiran soket
5. Hari ke-20 – Mineralisasi tulang dimulai
6. Hari ke-40 – soket dua pertiga diisi dengan tulang yang belum matang, lamina dura menjadi hilang
7. Hari 50-90 – Tulang matang menjadi pola trabekular menyerupai alveolus
8. Hari ke-100 – Kepadatan soket sebanding dengan tulang di sekitarnya, aktivitas osteogenik residu minimal

Perubahan dimensi tulang setelah pencabutan.

Kompleksitas tulang maksila dan mandibula disusun oleh beberapa struktur anatomi dengan fungsi, komposisi dan fisiologi yang tepat, yaitu (i) tulang basal yang berkembang bersama dengan kerangka keseluruhan, membentuk mandibula dan maksila; (ii) proses alveolar yang berkembang mengikuti erupsi gigi dan mengandung alveolus gigi; (iii) *bundle bone* yang melapisi soket alveolar, memanjang ke arah koronal membentuk puncak tulang bukal dan menjadi bagian dari struktur periodontal karena membungkus terminasi eksternal serat periodontal (*Sharpey fiber*) (Pagni et al., 2012).

Setelah pencabutan gigi *bundle bone* menjadi tulang pertama yang mengalami resorpsi (Boyne, 1996; Devlin and Sloan, 2002) sedangkan tulang alveolar secara bertahap diresorpsi sepanjang hidup (Ashman, 2000). Proses *remodelling* menghasilkan morfologi ridge yang berkurang pada ketinggian vertikal dan lebih palatal dalam kaitannya dengan posisi gigi asli (Pietrokovski and Massler, 1967). Studi-studi dari kelompok riset lain menunjukkan resorpsi tulang terjadi dalam 2 fase. Selama fase pertama *bundle bone* dengan cepat diresorpsi dan diganti dengan *woven bone* yang mengarah pada pengurangan tinggi tulang terutama pada aspek bukal, karena bagian puncaknya hanya terdiri dari *bundle bone* (Ashman, 2000). Pelat bukal mengalami resorpsi lebih banyak karena umumnya lebih tipis, rata-rata 0,8 mm pada gigi anterior dan 1,1 mm pada daerah premolar (Pagni et al., 2012). Selama fase kedua permukaan luar tulang alveolar mengalami *remodelling* yang menyebabkan kontraksi jaringan horizontal dan vertikal secara keseluruhan. Alasan proses ini masih belum dipahami dengan baik. Atrofi yang disertai penurunan suplai darah dan peradangan lokal mungkin memainkan peran penting dalam resorpsi tulang, namun sekarang jelas bahwa *remodelling* tulang merupakan proses yang kompleks melibatkan faktor struktural, fungsional dan fisiologis. Trauma bedah dari pencabutan menginduksi mikrotrauma ke sekitar tulang yang kemudian mempercepat *remodelling* tulang (Ashman, 2000).

Tingkat resorpsi alveolar ridge lebih cepat selama enam bulan pertama setelah ekstraksi (Pietrokovski and Massler, 1967) dan berlangsung rata-rata 0,5-1,0% per tahun seumur hidup (Ashman, 2000). Ketinggian soket yang sembuh tidak pernah mencapai tingkat koronal tulang yang menempel pada gigi yang dicabut dan resorpsi horizontal tampak lebih besar di daerah molar dibandingkan dengan daerah premolar (Ashman, 2000). Schropp dkk melaporkan perkiraan resorpsi tulang alveolar terjadi di dua pertiga jaringan keras dan lunak pada 3 bulan pertama. Penelitian tersebut juga melaporkan 50% lebar puncak hilang dalam periode 12 bulan (6,1 mm; kisaran 2,7- 12..2 mm), 2/3 di antaranya (3,8 mm; 30%) terjadi dalam 12 minggu pertama. Saat memeriksa area premolar saja, dilaporkan hilangnya lebar linggir alveolar sebesar 4,9 mm (45%) dan 3,1 mm (28,4%) terjadi dalam 12 minggu pertama. Tinjauan sistematis yang baru-baru ini diterbitkan melaporkan pengurangan ridge alveolar horizontal yang lebih besar (29-63%; 3,79 mm) daripada kehilangan tulang vertikal (11-22%; 1,24 mm pada bukal, 0,84 mm di mesial, 0,80 di area distal) dalam waktu 6 bulan (L. Fee, 2017; Kim and Ku, 2020). Ashman melaporkan penyusutan tulang alveolar dalam studi jangka panjang, yaitu sebesar 40-60% pada tinggi dan lebarnya dalam 2-3 tahun pertama (Pietrokovski and Massler, 1967).

1.2.2. Sel Tulang

Sel osteoprogenitor.

Sel osteoprogenitor merupakan sel yang belum berdiferensiasi, berasal dari jaringan ikat mesenkim (Leeson et al., 1989). Sel ini memiliki daya mitotik dan kemampuan untuk berkembang menjadi dewasa. Sel ini biasanya ditemukan pada permukaan tulang di lapisan dalam periosteum, pada endosteum dan dalam saluran vaskular dari tulang kompak (Fonseca, 2000; Leeson et al., 1989). Ada 2 jenis sel osteoprogenitor, yaitu (Fonseca, 2000):

1. *Preosteoblast* memiliki sedikit retikulum endoplasma dan akan menghasilkan *osteoblast*.
2. *Preosteoclast* mengandung lebih banyak mitokondria dan ribosom bebas dan menghasilkan *osteoclast*.

Osteoblast.

Osteoblast adalah sel mononukleat yang berasal dari sel mesenkim yang mensintesis protein matriks tulang kolagenous dan nonkolagenous (Ellis, 2003; Nanci, 2003). *Osteoblast* berfungsi untuk mensintesis komponen organik dari matriks tulang (kolagen tipe I, proteoglikan, dan glikoprotein), mengendapkan unsur organik matriks tulang baru yang disebut osteoid. Osteoid adalah matriks tulang yang belum terkalsifikasi dan belum mengandung mineral, namun tidak lama setelah deposisi osteoid akan segera mengalami mineralisasi dan menjadi tulang (Fonseca, 2000; Leeson et al., 1989). *Osteoblast* mengandung enzim fosfatase alkali, yang digunakan dalam penelitian sebagai penanda sitokimia untuk membedakan *preosteoblast* dengan fibroblas. Secara fungsional enzim ini dapat memecah ikatan fosfat secara organik. Fosfat yang dibebaskan akan berkontribusi terhadap inisiasi dan pertumbuhan progresif dari kristal mineral tulang (Fonseca, 2000; Nanci, 2003).

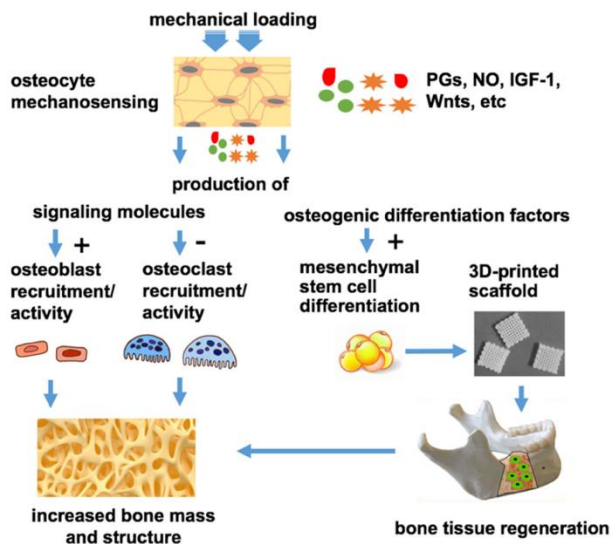
Osteoblast sebagai sel sekretori yang aktif secara metabolik, menghasilkan sejumlah *bone morphogenetic protein* (BMP) *superfamily*, yaitu BMP-2, BMP-7 dan perubahan pertumbuhan faktor β , dengan tambahan *insulin-like growth factors* (IGF-I dan IGF-II), *platelet-derived growth factors* (PDGF), *fibroblastic growth factors* (FGF), TGF- β , Interleukin I dan osteoid yang sebagian besar terdiri dari kolagen tipe I (Ellis, 2003; Fonseca, 2000). Ekspresi produk-produk *osteoblast* terjadi selama embriogenesis tulang, *remodelling* dan *repair*. Sebagai contoh selama *remodelling* osteoid terbentuk sekitar 2-3 μm per hari. Pada ketebalan sekitar 20 μm (setelah periode maturasi yang memakan waktu sekitar 10 hari) dibawah perlindungan dari *osteoblast*, osteoid termineralisasi 1-2 μm per hari. Jangka waktu hidup *osteoblast* manusia sekitar 1-10 minggu. Pada waktunya sel-sel ini akan menghilang (contohnya dengan mekanisme apoptosis) dan beberapa akan menjadi sel tepi dan sekitar 15% menjadi *osteocyte*. (Ellis, 2003)

Osteocyte.

Osteocyte mencakup sekitar 90-95% dari volume sel di dalam tulang. Beberapa tahun terakhir kemajuan besar dalam konsep dan teknologi di banyak bidang telah membantu menginterpretasikan fungsi *osteocyte* dalam metabolisme tulang (Florencio-Silva et al., 2015b). Saat ini *osteocyte* diakui sebagai pengatur utama homeostasis tulang, termasuk proses mekanis dan transduksi sinyal mekanis menjadi sinyal kimia melalui sistem lakuna kanalikular untuk mengatur pembentukan dan resorpsi tulang selama *remodelling* tulang. *Remodelling* tulang terjadi sepanjang hidup dan merupakan proses penting untuk menjaga keseimbangan homeostasis tulang. *Osteocyte* mengatur *remodelling* tulang secara langsung dan tidak langsung sebagai pengatur utama tulang. *Osteocyte* dapat merasakan rangsangan mekanik dan perubahan stres serta mengatur *remodelling* matriks secara langsung dan juga dapat mengatur aktivitas *osteoclast* dan *osteoblast*. Akibatnya secara tidak langsung *osteocyte* mengatur resorpsi tulang dan pembentukan tulang yang kemudian akan menghasilkan keseimbangan/homeostasis tulang (Buenzli, 2015b; Cao et al., 2020).

Osteocyte berperan dalam berbagai jenis regenerasi tulang, (Gambar 2) termasuk regenerasi matriks (*osteocyteik osteolisis*) dan penyembuhan patah tulang. Osteolisis *osteocyteik* mengacu pada penghilangan patologis matriks perilakunar, kemudian *osteocyte* menggunakan mekanisme molekuler yang sama seperti *osteoclast* untuk menghilangkan mineral karena pelepasan kalsium dari tulang yang termineralisasi membutuhkan pH rendah dan enzim khusus. *Osteocyte* dapat membalikkan proses osteolitik dengan mengganti matriks yang dibuang. *Osteocyte* mampu mengasamkan ruang lakunar-kanalikular untuk demineralisasi matriks dengan memproduksi proton melalui aksi karbonat anhidrase-2 dan melepaskan proton melalui pemompaan proton oleh ATPase vakuolar (Buenzli, 2015b; Cao et al., 2020; Florencio-Silva et al., 2015b).

Komponen organik dikeluarkan dari matriks perilakunar melalui aksi MMP-13, *tartrate resistance acid phosphatase* dan cathepsin K. *Osteocyteik osteolisis* dapat diinduksi dengan aktivasi PTHR1 oleh pensinyalan PTH, PTHrP dan TGF- β oleh peningkatan produksi sklerostin. Kedua, *osteocyte* berperan selama penyembuhan kerusakan, dari fase awal hingga fase akhir. Pada fase awal *osteocyte* yang terletak dekat dengan lokasi fraktur menjadi apoptosis. Faktor proinflamasi seperti interleukin 6 (IL-6) dan *Cyclooxygenase-2* (COX-2) diregulasi dan merangsang respons penyembuhan tulang yang terkoordinasi pada tahap inflamasi. Faktor pertumbuhan, misalnya *Bone Morphogenetic Protein-2* (BMP-2) diekspresikan untuk mendorong revaskularisasi dan neoangiogenesis jaringan kalus (Cao et al., 2020).



Gambar 2. Peran *osteocyte* dalam regenerasi jaringan tulang. (Cao et al., 2020).

Osteogenesis dirangsang melalui peningkatan ekspresi penanda spesifik *osteocyte* E11, *Dentin Matrix Protein 1* (DMP-1) dan penurunan ekspresi sklerostin. Pada fase menengah penyembuhan fraktur, *osteocyte* masih mengekspresikan faktor pertumbuhan misalnya BMP-2 dan penginduksi angiogenik kaya sistein 61 yang mengarah pada pembentukan kalus lunak dan kondrogenesis. Ekspresi BMP-2 menurun dengan perkembangan penyembuhan E11 dan Cx43 yang diregulasi untuk pemeliharaan jaringan lakuno-kanalikular. *Osteoblast* diekspresikan sebagai E11/gp38 yang berdiferensiasi menjadi *osteocyte* dan mengatur pembentukan serta pemanjangan dendrit *osteocyte*. Ekspresi Cx43 merangsang komunikasi antara sel *osteocyte*, memodulasi pensinyalan *osteoblast* dan membantu kelangsungan hidup *osteocyte*. Ekspresi DMP-1 menunjukkan pematangan dan mineralisasi *osteocyte* (Buenzli, 2015b; Cao et al., 2020).

Pada fase akhir, penyembuhan berlanjut dengan *remodelling* dan mineralisasi kalus tulang. Setelah pembentukan kembali jaringan lacuna-kanalikular, ekspresi DMP-1, E11 dan Cx43, menunjukkan pematangan *osteocyte*. *Osteocyte* tertanam pada matriks tulang termineralisasi dan mengekspresikan matriks ekstraseluler fosfolipoprotein yang ekspresinya bertahan dan mungkin menunjukkan peran dalam mineralisasi kalus yang cepat pada fase akhir penyembuhan fraktur. *Osteocyte* mengatur pembentukan tulang dan resorpsi tulang, mengikuti mekanosensasi dan mekanotransduksi, yaitu konversi stimulus mekanis menjadi sinyal kimia. Proses kompleks ini didorong oleh beberapa biomolekul, seperti prostaglandin, NO, Wnts, dan IGF-1. Menariknya biomolekul yang dilepaskan

oleh *osteocyte* ini juga ditemukan terlibat aktif dalam proses regenerasi tulang (Buenzli, 2015b; Cao et al., 2020; Florencio-Silva et al., 2015b).

Osteoclast.

Osteoclast merupakan sel *multinuclear* besar berdiameter 100 μm dengan 10-12 nukleus yang terdapat disepanjang permukaan tulang tempat terjadinya resorpsi, *remodelling* dan perbaikan tulang (Ellis, 2003; Fonseca, 2000; Nanci, 2003). *Osteoclast* berasal dari precursor makrofag- granulosit yang terdapat di dalam sumsum tulang yang masuk ke dalam peredaran darah sebagai monosit (Fonseca, 2000; Nanci, 2003). Fungsi utamanya adalah meresorpsi tulang selama *remodelling* (Fonseca, 2000; Leeson et al., 1989; Nanci, 2003). *Osteoclast* sering terdapat didalam sebuah lekuk dangkal pada tulang yang teresorpsi atau terkikis secara enzimatik yang disebut lacuna howship (Eroschenko, 2003; Leeson et al., 1989). Secara morfologis sel raksasa multinukleat harus melekat pada tulang dan menunjukkan batas berkerut untuk disebut sebagai *osteoclast*. Daerah ini merupakan tempat perlekatan *osteoclast* pada matriks tulang dan membentuk suatu lingkungan mikro untuk proses resorpsi tulang. Zona perlekatan antara batas berkerut dan tulang, mengisolasi permukaan lingkungan mikro, menyediakan enzim tambahan, seperti karbonik anhidrase untuk menurunkan pH, lalu membangun solubilitas dari matriks inorganik dari kalsium dan fosfatase dan memaparkan matriks organik pada enzim proteolitik ini. Batas yang berkerut ini membangun wilayah resorptif dari *osteoclast* sehingga terjadi penghancuran enzimatik pada permukaan tulang. *Osteoclast* menghasilkan asam, kolagenase dan enzim proteolitik lain yang menyerang matriks tulang dan membebaskan substansi dasar yang mengapur dan secara aktif terlibat dalam pembersihan debris yang terjadi selama resorpsi tulang (Ellis, 2003; Leeson et al., 1989).

Selama resorpsi tulang, *osteoclast* melepaskan faktor local dari tulang yang memiliki dua efek, yaitu menghambat fungsi *osteoclast* dan menstimulasi aktivitas *osteoblast*. Lebih lanjut lagi, *osteoclast* memproduksi dan melepaskan faktor yang memiliki efek pengaturan yang negatif pada aktivitasnya dan mendorong fungsi *osteoclast*. Akhirnya saat *osteoclast* menyelesaikan siklus resorptif, mereka akan mensekresikan protein yang nantinya akan menjadi substrat untuk perlekatan *osteoblast*. Resorpsi tulang oleh *osteoclast* yang dibantu oleh *osteoblast* mengikutsertakan beberapa tahap yang langsung mengarah pada pembuangan mineral dan konstituen organik dari matriks tulang. Tahap pertama adalah pengerahan dan penyebaran progenitor *osteoclast* ke tulang. Sel-sel progenitor ditarik dari jaringan haemopoietik seperti sumsum tulang dan jaringan *splanic* ke tulang melalui sirkulasi aliran darah. Mereka akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi *osteoclast* melalui mekanisme yang menyertakan interaksi sel terhadap sel dengan sel stromal *osteoblast*. Tahap selanjutnya melibatkan persiapan permukaan tulang dengan pembuangan lapisan osteoid yang tidak termineralisasi oleh *osteoblast*, yang memproduksi beragam enzim proteolitik, dalam beberapa matriks metalloproteinase, kolagenase dan gelatinase.

Setelah *osteoclast* meresorpsi maksimum, maka akan terjadi transisi dari aktivitas *osteoclastik* menjadi aktivitas *osteoblastik* (Dorlan's illustrated medical dictionary, 2014; Freshey, 2012).

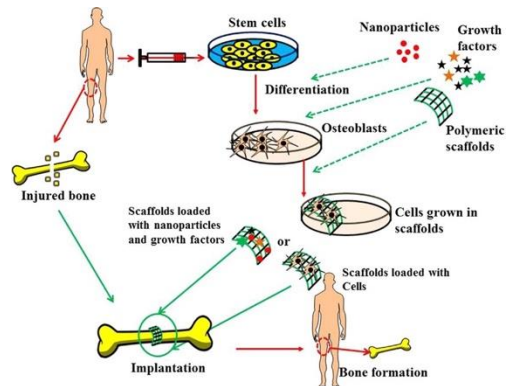
1.2.3. Socket Preservation

Resorpsi tulang alveolar telah lama dianggap sebagai konsekuensi pencabutan gigi yang tidak dapat dihindari. Atrofi tulang alveolar dapat menyebabkan masalah estetik dan bedah yang signifikan pada implantasi, kedokteran gigi prostetik dan restoratif (Avila-ortiz et al., 2014). Konsekuensi potensial dari kehilangan gigi dan tulang rahang antara lain masalah pada gigi yang tersisa, termasuk *missalignment*, *drifting*, profil wajah berubah, dukungan bibir terbatas, kerutan kulit di sekitar mulut, kesulitan berbicara dan berkomunikasi, dan nutrisi yang tidak memadai akibat ketidakmampuan mengunyah dengan benar (Dimova, 2014).

Socket Preservation adalah prosedur yang sangat penting dan diperlukan untuk mencegah resorpsi tulang setelah pencabutan gigi. *Preservation* sesuai namanya adalah perawatan soket, yang intinya adalah mempertahankan tinggi dan lebar celah yang tersisa setelah gigi dicabut. Hal ini dilakukan dengan menempatkan bahan cangkok atau *scaffold* segera ke dalam soket gigi yang dicabut untuk mempertahankan tinggi, lebar dan kepadatan tulang (L. Fee, 2017; Guarnieri et al., 2017; Kim and Ku, 2020; Le and Yip, 2019).

1.2.4. Proses Regenerasi Tulang

Proses regenerasi tulang memerlukan tiga komponen dasar, yaitu sel osteoprogenitor (sel punca, *osteoblast*, sementoblas, dan fibroblas), molekul pensinyalan (BMP, FGF, dan PRP) dan *scaffold* (kolagen, fibrin, poligluktida, polimer polilaktida, dan kopolimer) untuk mengatur diferensiasi dan fungsi sel osteoprogenitor pada jaringan periodontal yang rusak, membentuk tulang baru, sementum dan ligamen periodontal. Ada dua sel yang mengatur homeostasis tulang, yaitu *osteoblast* untuk pembentukan tulang dan *osteoclast* untuk resorpsi tulang. *Osteoblast* berkembang dari *mesenchymal stem cell* (MSC) dan memainkan peran utama dalam pemeliharaan dan regenerasi massa tulang, penentuan kualitas tulang dan fungsi sistem rangka. *Scaffold* dapat digunakan sebagai *bone tissue engineering* dalam regenerasi tulang seperti yang terlihat pada gambar 3 (Prahasanti et al., 2023; Saravanan et al., 2016a).



Gambar 3. Rekayasa jaringan tulang (Saravanan et al., 2016a).

1.2.5. Hydroxiapatite (HA)

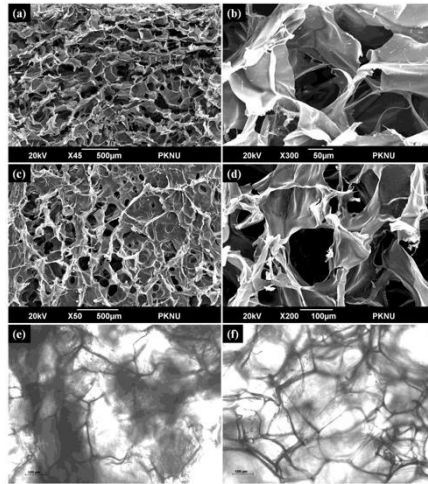
Hidroksiapatit dapat diperoleh dari bahan sintesis maupun alami, seperti hidroksiapatit sapi (*bovine*). Komposisi kimia HA sangat mirip dengan komponen anorganik tulang, sehingga memungkinkan HA digunakan sebagai bahan pencangkakan tulang. Hidroksiapatit sintesis tidak mengandung sejumlah kecil Na^+ , Mg^{2+} , K^+ dan Sr^+ yang mempengaruhi berbagai reaksi biomekanik. Unsur tersebut ditemukan dalam HA yang diturunkan secara alami, seperti tulang sapi. Studi sebelumnya telah menemukan bahwa kualitas dan kuantitas tulang baru terbentuk setelahnya. Penambahan *graft* dengan HA sintesis saja atau dalam kombinasi dengan polimer tidak cukup untuk mempertahankan ketinggian alveolar ridge untuk penempatan implan endosseous, pengangkatan sinus maksilaris dan pengelolaan cacat tulang periodontal. Oleh karena itu, penerapan HA dalam kedokteran gigi umumnya terbatas pada tindakan implan, pin fixator eksternal atau pada daerah dengan tegangan beban yang rendah (Zhao et al., 2021).

Hidroksiapatit memiliki sifat mekanik yang tergantung dari porositas, densitas, sinterabilitas, ukuran kristal dan sebagainya sehingga bahan ini banyak digunakan sebagai bahan *graft* karena sifat biologisnya yang menguntungkan, meliputi biokompatibilitas, bioafinitas, bioaktivitas, osteokonduksi dan osteoinduksi (dalam kondisi tertentu). Hidroksiapatit dilaporkan tidak memiliki toksisitas lokal atau sistemik karena mengandung ion kalsium dan fosfat. Permukaan HA mendukung adhesi, pertumbuhan, dan diferensiasi sel osteoblas, serta adanya tulang baru yang didepositkan oleh substitusi dari tulang vital yang berdekatan. *Scaffold* HA juga dapat berfungsi sebagai sarana pengiriman sitokin dengan kapasitas untuk mengikat dan mengkonsentrasikan BMP secara in-vivo (Zhao et al., 2021).

1.2.6. Scaffold

Scaffold merupakan suatu struktur tiga dimensi yang digunakan sebagai media penyangga sementara untuk mendukung proses pertumbuhan dan pengembangan jaringan baru. *Scaffold* berguna mengembalikan morfologi serta fungsi tulang pada trauma yang parah, tumor dan penyebab lain yang mengakibatkan kecacatan tulang dan tidak dapat disembuhkan dengan sendirinya (Hutmacher, 2000). Yu dkk(Liu and Fang, 2022) menyatakan bahwa *scaffold* dapat dirancang untuk dua tujuan yang berbeda: i) *ex vivo*, berupa teknik rekayasa jaringan dan ii) *in situ*, berupa regenerasi jaringan. Mula-mula *scaffold* digunakan sebagai substrat tiga dimensi untuk menyusun jaringan pada kondisi *ex vivo* kemudian tulang yang cacat diimplantasikan. Di sisi lain, pembuatan *scaffold* untuk regenerasi tulang secara *in situ* telah mengalami kemajuan yang signifikan dalam bidang klinis karena menggunakan metode prototyping dimana memungkinkan penyusunan atau desain *scaffold* dengan cepat, *scaffold* dibuat dengan morfologi dan pori-pori yang dapat disesuaikan untuk setiap kasus tertentu (Moroni et al., 2015; Peng et al., 2015). Setiap benda asing yang diimplantasikan akan terjadi interaksi dan reaksi dari jaringan sekitar. Oleh karena itu biomaterial yang digunakan harus memiliki karakteristik biokompatibel sehingga tidak memunculkan penolakan oleh jaringan tubuh. Sifat fisik lain yang juga harus dimiliki oleh *scaffold* ialah bersarang pori. Pori - pori yang terdapat pada *scaffold* memiliki fungsi sebagai ruang bagi sel untuk menempel dan tumbuh menjadi suatu jaringan tulang baru. Menurut Klawitter dan Hulbert (Klawitter and Hulbert, 1971) ukuran pori *scaffold* untuk memperbaiki jaringan tulang berkisar pada rentang 100 – 300 mikron. Berikut gambar pori-pori *scaffold* *chi- alg-fucoidan* dapat dilihat pada gambar 4.

Scaffold tiga dimensi bertindak sebagai matriks ekstraselular buatan, yang memungkinkan sel untuk berkembang biak dan menjaga fungsi spesifiknya dalam pori *scaffold* tanpa ada efek samping. *Scaffold* juga berfungsi sebagai template untuk pembentukan jaringan baru. *Scaffold* ideal untuk regenerasi tulang seharusnya tidak hanya memiliki biokompatibilitas, biodegradable dan non-toksik, tetapi juga harus mampu mendukung adhesi sel dan mempertahankan fungsi metabolisme sel-sel (Chan and Leong, 2008). Pembuatan *scaffold* harus presisi dan konsisten berkaitan dengan porositas, ukuran pori, distribusi pori dan interkoneksi antar pori (Salgado et al., 2004).



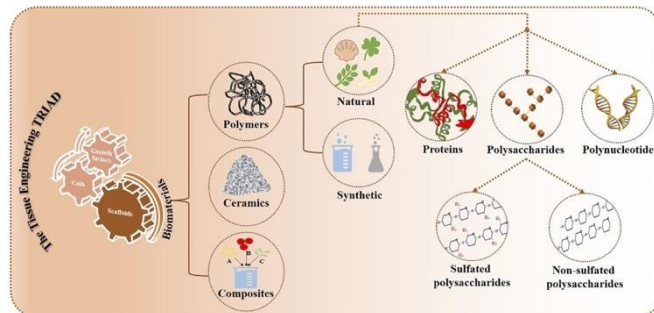
Gambar 4. Struktur pori-pori *scaffold* chi-alg-fucoidan dengan metode *freeze drying*. Mikrograf SEM dengan perbesaran tinggi dan rendah (a, b) Chi-Alg dan (c, d) Chi-Alg-fucoidan; dan gambar mikroskop optik dari (e)Chi-Alg dan (f)Chi-Alg-fucoidan. a.cylinder scaffold dan b.planar *scaffold* (Jayachandran Venkatesan et al., 2014)

Biodegradasi merupakan suatu proses pemecahan kimiawi secara bertahap pada biomaterial yang terimplantasi dalam sebuah sistem biologis. Hal tersebut dimulai dengan pemaparan *scaffold* kedalam jaringan yang berisi cairan dengan kandungan berbagai enzim dan zat aktif lainnya yang aktivitasnya diatur sesuai kondisi fisiologisnya. Bahan implantasi harus mengalami degradasi bertahap dari waktu ke waktu dan memiliki kecocokan dalam pembentukan tulang baru. Biodegradasi melibatkan penggabungan ikatan kimia antara unit monomer biopolimer, antara dua polimer atau antara polimer dan keramik atau nanopartikel yang ditambahkan ke dalam sistem (Saravanan et al., 2016b).

Komposisi, struktur mikro dan topografi *scaffold* merupakan aspek penting yang menentukan berhasil atau gagalnya implantasi jaringan tulang. *Scaffold* harus menunjukkan topografi yang menjamin adanya adhesi sel, proliferasi sel dan fungsi sitoskeletal (Rahmany and Van Dyke, 2013), selain itu produk samping degradasi *scaffold* diharapkan dapat merangsang diferensiasi sel *osteoblast* serta kemotaktik guna meningkatkan migrasi sel menuju lokasi yang sulit dijangkau oleh *scaffold* (Gough et al., 2004). Kelemahan *scaffold* yang seringkali terjadi disebabkan kurangnya aksesibilitas ke lokasi sel target yang akan berproliferasi baik pada kondisi *ex vivo* (teknik rekayasa jaringan) maupun *in-vivo* (*in situ*, regenerasi jaringan) (Gómez-Cerezo et al., 2016).

Scaffold yang digunakan untuk rekayasa jaringan terbuat dari material yang mengandung unsur – unsur yang sama dengan penyusun tulang. Beberapa unsur penyusun tulang yang utama ialah kalsium (Ca) dan fosfor (P) serta membentuk senyawa kalsium fosfat. *Scaffold* yang mengandung unsur–unsur Ca^{2+} dan P^{3-} dapat

memberikan afinitas kuat terhadap jaringan tulang. Rasio ideal Ca/P sebesar 1,67 karena komponen utama tulang manusia merupakan kalsium fosfat yang paling stabil di bawah kondisi fisiologi normal dan dapat diterima oleh tubuh manusia, namun jika rasio Ca/P tinggi, maka akan memperlambat proses penguraian. Pada regenerasi jaringan tulang, sifat biomaterial dari *scaffold* yang terpenting dalam pembentukannya adalah bioaktifitas dan biodegradabilitas (Gong et al., 2015). Berikut adalah klasifikasi penggunaan biomaterial *scaffold* dalam rekayasa jaringan. (Gambar 5)

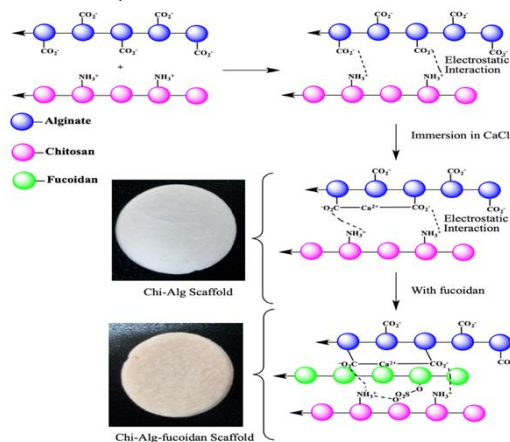


Gambar 5. Jenis Biomaterial dalam Rekaya Jaringan(V. K. et al., 2023)

1.2.7. Scaffold Chitosan-Alginat-Fucoidan

Bentuk *scaffold* chi-alg-fucoidan.

Scaffold dalam penelitian ini dibuat dengan metode *freeze-drying*. Bentuk *scaffold* chi-alg-fucoidan kaku dan tidak elastis, berwarna coklat pucat yang disebabkan oleh dispersi komposit fucoidan (Gambar 6).(Jayachandran Venkatesan et al., 2014)



Gambar 6. Representasi grafis dari interaksi kimia *scaffold* komposit alginat (Alg)-kitosan (Chi) yang bergabung dengan fukoidan (Jayachandran Venkatesan et al., 2014).

Porositas *scaffold* chi-alg-fucoidan.

Porositas *scaffold* yang disiapkan diukur melalui metode perpindahan cair menggunakan etanol. Hasil menunjukkan bahwa porositas *scaffold* chi-alg-fucoidan adalah $> 90\%$. Porositas *scaffold* chi-alg-fucoidan diukur dan mendapatkan hasil sebagai $94,9\% \pm 0,2\%$ (Jayachandran Venkatesan et al., 2014). Porositas total lebih dari 90% yang diamati dapat menjadi keuntungan tambahan untuk tujuan rekayasa jaringan (Rodriguez-Jasso et al., 2011). Tingkat porositas yang tinggi ini akan memungkinkan sel untuk bermigrasi ke dalam dan mengisi *scaffold* (Jayachandran Venkatesan et al., 2014).

Penyerapan air dan kemampuan retensi *scaffold* chi-alg-fucoidan.

Kemampuan menyerap air *scaffold* diukur dengan perilaku pembengkakan *scaffold* dalam larutan *phosphate buffer saline* (PBS). Penyerapan air dan kemampuan retensi *scaffold* chi-alg-fucoidan dipelajari dengan merendam *scaffold* dalam larutan $1 \times$ PBS. Telah dilaporkan sebelumnya bahwa alginat menyerap air dengan cepat dan menahan 200-300 kali beratnya sendiri. Penambahan fucoidan bermuatan negatif meningkatkan ketersediaan gugus fungsi bebas dalam *scaffold* chi-alg-fucoidan. Oleh karena itu, perilaku pembengkakan *scaffold* chi-alg-fucoidan tinggi. Permukaan *scaffold* umumnya meningkat pada *scaffold* yang membengkak, hal ini mengindikasikan bahwa pada *scaffold* chi-alg-fucoidan akan lebih banyak terjadi adhesi dan infiltrasi sel. Keberadaan fucoidan di *scaffold* akan meningkatkan area permukaan. Kemampuan retensi air *scaffold* chi-alg-fucoidan relatif lebih rendah, sehingga molekul air yang tidak terikat dengan mudah dihilangkan dari permukaan *scaffold* chi-alg-fucoidan (Jayachandran Venkatesan et al., 2014).

Efisiensi adsorpsi protein.

Studi tentang adsorpsi protein dari *scaffold* yang disiapkan memainkan peran penting dalam studi in-vivo. Protein termasuk fibronektin, vitronektin dan molekul pensinyalan lainnya, dapat diserap oleh *scaffold* dari cairan tubuh yang bersirkulasi, memfasilitasi adhesi, proliferasi dan diferensiasi sel. Jumlah protein yang terserap pada *scaffold* chi-alg-fucoidan diukur terhadap waktu. *Scaffold* diinkubasi dengan *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM) yang mengandung 10% Fetal Bovine Serum (FBS). *Scaffold* chi-alg-fucoidan menunjukkan peningkatan adsorpsi protein dari periode awal inkubasi. Semakin tinggi periode inkubasi semakin tinggi adsorpsi protein dan berdasarkan penelitian *scaffold* chi-alg-fucoidan menunjukkan adsorpsi protein tiga kali lebih banyak bila dibandingkan dengan *scaffold* chi-alg. Gugus sulfat bermuatan negatif dalam fucoidan mungkin tertarik secara elektrostatis ke asam amino bermuatan positif dalam larutan FBS (Jayachandran Venkatesan et al., 2014).

Perilaku biodegradasi *in vitro*.

Biodegradasi *in vitro* adalah parameter penting untuk dipertimbangkan dalam rekayasa jaringan tulang. Biodegradasi *scaffold* menyediakan ruang untuk pertumbuhan jaringan dan pengendapan matriks. Degradasi yang lebih tinggi diamati pada *scaffold* chi-alg-fucoidan (40%) dibandingkan dengan chi-alg

(15,7%) pada 72 jam. Hal ini diakibatkan oleh interaksi elektrostatik antara kitosan dan fukoidan, serta gaya ikatan ionik yang lemah antara fukoidan dan kalsium dalam PBS (Jayachandran Venkatesan et al., 2014).

Biokompatibilitas *scaffold*.

Toksitas dan biokompatibilitas *scaffold* yang disiapkan merupakan perhatian penting sebelum melanjutkan ke studi in-vivo. Sejumlah besar pengujian untuk mengukur sitotoksitas *scaffold*, seperti MTT (3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium) dan WST (garam Tetrazolium Larut Air) dan Tes LDH (Lactate dehydrogenase). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Vankestes dkk menunjukkan bahwa *scaffold* chi-*alg*-fukoidan terbukti bersifat biokompatibel dan non-sitotoksik (Jayachandran Venkatesan et al., 2014).

Aktivitas alkaline phosphatase (ALP).

Fukoidan dapat secara signifikan meningkatkan ekspresi gen penanda spesifik osteogenesis *alkaline phosphatase* dan *osteocalcin*. Penelitian yang dilakukan oleh Cho dkk melaporkan bahwa fukoidan turunan *undaria pinnatifida* secara signifikan menginduksi diferensiasi osteoblastik yang diperlukan untuk pembentukan tulang, dengan cara meningkatkan aktivitas penanda fenotipik, *alkaline phosphatase* dan *osteocalcin* (Jayachandran Venkatesan et al., 2014).

Mineralisasi.

Berat molekul fukoidan yang rendah berdampak pada kapasitas fukoidan yang mampu mendorong proliferasi *osteoblast*, meningkatkan kandungan kolagen fibrilar dan menginduksi mineralisasi untuk kepentingan pertumbuhan jaringan tulang. Seratus mikrogram per mililiter fukoidan meningkatkan jumlah HA (*hydroxyapatite*) dalam sel. Mineralisasi meningkat tergantung dosis dari fukoidan. Pada *scaffold* chi-*alg*-fukoidan mineralisasi meningkat dengan adanya fukoidan dalam *scaffold* chi-*alg*-fukoidan (Jayachandran Venkatesan et al., 2014).

Mechanical properties.

Penggunaan kitosan sebagai *scaffold* memiliki kekuatan mekanis yang kurang sehingga perlu direaksikan dengan ikatan polimer seperti formaldehid (Rodríguez-Vázquez et al., 2015). Fukoidan dalam *scaffold* komposit dapat meningkatkan sifat mekanik yang cukup untuk keperluan regenerasi tulang, (V. K. et al., 2023) sehingga diharapkan dengan menggabungkan kitosan dan fukoidan menjadi *scaffold* dapat meningkatkan kekuatan mekanis *scaffold* chi-*alg*-fukoidan.

1.2.8. Chitosan, Alginat, dan Fukoidan dalam Rekayasa Jaringan

Chitosan.

Generasi *scaffold* dengan struktur berpori penting dalam rekayasa jaringan epitel dan jaringan lunak. *Chitosan* dapat diproduksi dalam struktur berpori untuk memungkinkan pembenihan sel. Ruang yang diciptakan oleh struktur

berpori ini memungkinkan proliferasi sel, migrasi dan pertukaran nutrisi. Porositas *scaffold chitosan* yang dapat dikontrol bermanfaat untuk angiogenesis yang merupakan dasar dalam mendukung kelangsungan hidup dan fungsi regenerasi jaringan lunak. *Scaffold chitosan* memiliki sifat kompatibilitas, sitokompatibilitas secara in-vitro dan biokompatibilitas secara in-vivo. Umumnya *chitosan* hanya menimbulkan reaksi benda asing minimal secara in-vivo dan jarang menyebabkan reaksi spesifik. Beberapa biomaterial berbasis kitin tidak menyediakan permukaan adhesi sel dari beberapa jenis jaringan tertentu, misalnya biomaterial seperti kolagen atau fibronektin, sehingga harus dicampur dengan *chitosan* untuk menghasilkan *scaffold* dengan afinitas sel yang lebih tinggi (Rodríguez-Vázquez et al., 2015). *Chitosan* juga bersifat hidrofilik sehingga dapat mendukung proses adhesi dan proliferasi sel. Pada beberapa penelitian secara in-vitro, *chitosan* terbukti meningkatkan adhesi dan proliferasi sel osteogenik dan sel punca mesenkimal (Kattimani DV et al., 2016). *Chitosan* dalam pemanfaatannya dapat dicampur dengan biomaterial lain untuk membuat *scaffold* yang lebih sesuai, sehingga perilaku sel dapat diarahkan pada perilaku yang diinginkan dan memperkuat rekayasa jaringan berbentuk rangka (Rodríguez-Vázquez et al., 2015).

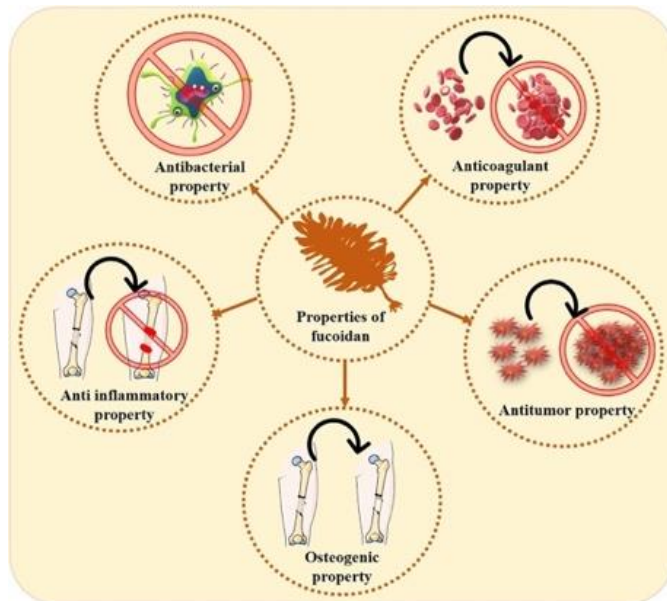
Alginat.

Secara kimia alginat adalah garam asam alginat yang berbeda yang termasuk dalam kategori polisakarida alami. Alginat memiliki aplikasi biomedis yang beragam karena biokompatibilitasnya yang sangat baik serta karakteristik biodegradabilitasnya. Alginat telah mendapatkan lebih banyak perhatian sebagai eksipien penghantaran obat dalam sistem penghantaran obat yang beragam, dibuat sebagai sistem pelepasan obat multi-unit melalui gelasi ionik natrium alginat. Sejak beberapa dekade terakhir, nanopartikel alginat telah digunakan untuk melepaskan obat yang dienkapsulasi dengan cara yang terkontrol selama periode yang lama. Alginat dalam aplikasi rekayasa jaringan adalah biomaterial yang dapat segera diproses dan digunakan untuk pembuatan *scaffold* 3D seperti spons, busa, mikrosfer, mikrokapsul, hidrogel dan serat. Biomaterial berbasis alginat di bidang rekayasa jaringan tidak hanya digunakan sebagai sistem penghantaran obat, tetapi juga sebagai pembawa sel karena karakteristik unik dari alginat yang mampu memberikan fungsi penting dalam kinerja in-vitro serta stabilitas jangka panjang biomaterial. Sifat mekanik dan laju degradasi berbagai biomaterial berbasis alginat dipengaruhi oleh berat molekul alginat yang digunakan. Alginat adalah polimer yang disetujui oleh *United States of American Food and Drug Administration* (USFDA) dan menjadi biomaterial terkemuka untuk berbagai kegunaan dalam pengobatan regeneratif, suplemen, pemisahan semipermeabel dan lain-lain (Nayak et al., 2020).

Fucoidan.

Fucoidan adalah polisakarida sulfat yang mengandung L-fucose dan sulfat, umumnya ditemukan di rumput laut coklat. *Fucoidan* dapat meningkatkan level *alkaline phosphatase* (ALP), ekspresi kolagen tipe-1, *osteocalcin* dan BMP-2

serta membantu dalam pengendapan mineral yang berhubungan dengan tulang. *Fuoidan* juga mempromosikan diferensiasi osteogenik dalam sel induk cairan ketuban manusia, yang menjadikan *fuoidan* memiliki potensial sebagai regenerasi jaringan tulang. Komposit yang mengandung polikaprolakton-*fuoidan* menunjukkan proliferasi dan mineralisasi sel yang sangat baik. Sekitar 30% peningkatan deposisi mineral diamati pada komposit yang mengandung *fuoidan* (Devi G.V et al., 2022). Berbagai bentuk *fuoidan* dapat digunakan untuk rekayasa jaringan dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Berbagai sifat yang ditunjukkan oleh *fuoidan* berkaitan dengan rekayasa jaringan tulang (V. K. et al., 2023).

Seperti yang terlihat di gambar, biomaterial *fuoidan* dapat digunakan sebagai ekstrak, obat yang dikombinasikan dengan biomaterial lain, sebagai komponen hidrogel yang dapat memiliki berbagai sifat seperti *injectability* dan *swelling ability*. *Fuoidan* dalam *scaffold* komposit dapat meningkatkan sifat mekanik yang cukup untuk keperluan regenerasi tulang (V. K. et al., 2023).

1.3. Rumusan Masalah

Apakah *scaffold* chi-alg-fuoidan efektif dalam meningkatkan jumlah *osteocyte* dan jumlah *osteoclast* pada tindakan *socket preservation* gigi marmut (*Cavia cobaya*)?

1.4. Hipotesa

1. Pemberian *scaffold* chi-alg-fucoidan efektif meningkatkan jumlah *osteocyte* dan jumlah *osteoclast* pada hari ke 7, 14, dan 21 paska pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*).
2. Terdapat perbedaan jumlah *osteocyte* dan jumlah *osteoclast* paska pemberian *scaffold* chi-alg-fucoidan dengan perbandingan 1:3:0,1, 1,5:1:0,1, dan 1:3:0,15 di hari ke 7, 14, dan 21 pada pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*).

1.5. Tujuan

1.5.1. Tujuan umum

Mengetahui efektivitas *scaffold* chi-alg-fucoidan dalam meningkatkan jumlah *osteocyte* dan jumlah *osteoclast* pada tindakan *socket preservation* gigi marmut (*Cavia cobaya*).

1.5.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui peningkatan *osteocyte* dan jumlah *osteoclast* pada hari ke 7, 14, 21 paska pemberian *scaffold* chi-alg-fucoidan pada pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*).
2. Mengetahui perbedaan peningkatan jumlah *osteocyte* dan jumlah *osteoclast* menggunakan *scaffold* chi-alg-fucoidan dengan perbandingan 1:3:0,1, 1,5:3:0,1, dan 1:3:0,15 pada hari ke 7, 14, dan 21 paska pemberian *scaffold* chi-alg-fucoidan pada pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*).

1.6. Manfaat Penelitian

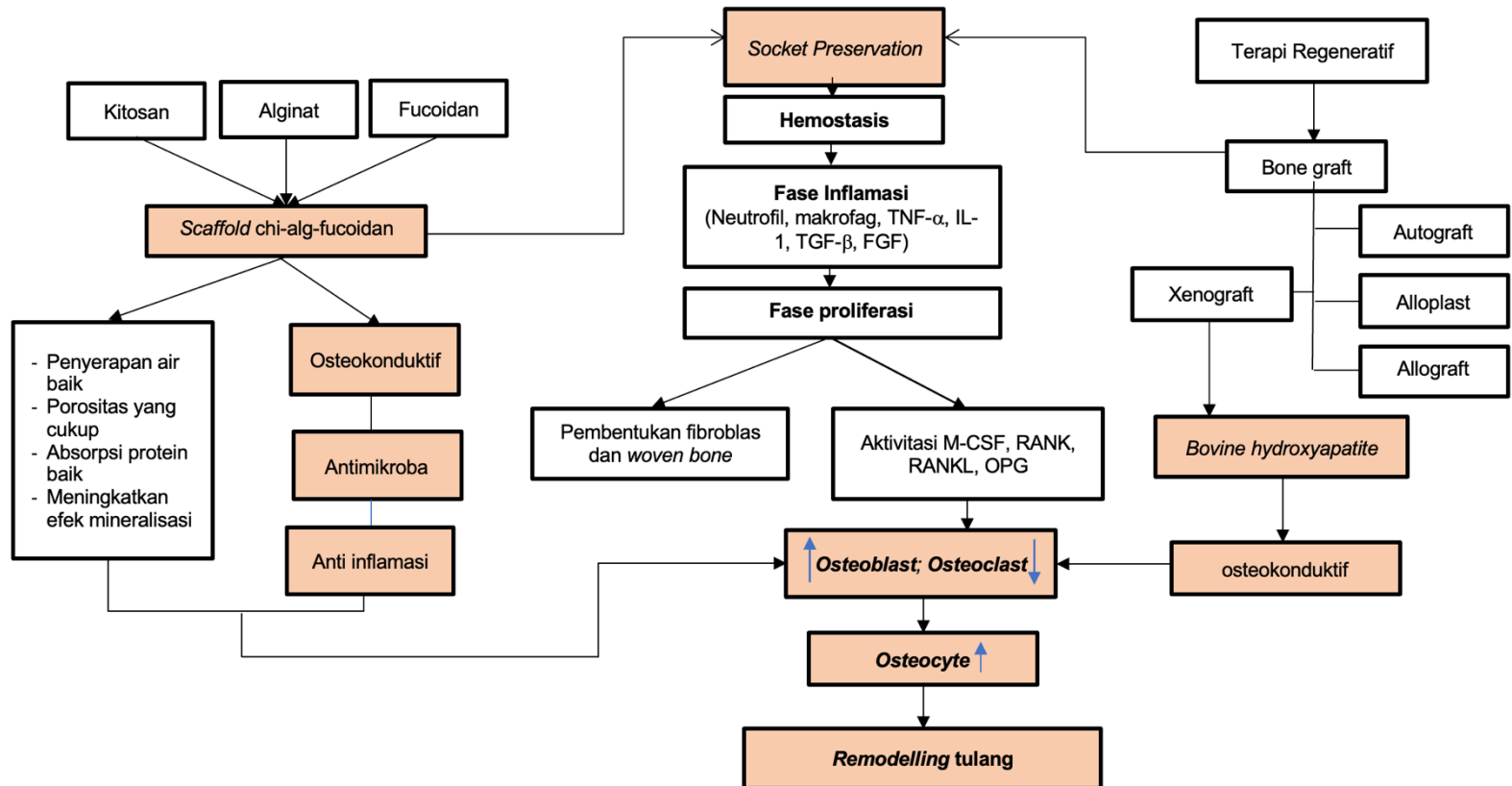
1.6.1. Kontribusi terhadap ilmu pengetahuan

1. Memberikan kontribusi pengetahuan ilmiah mengenai potensi penggunaan *scaffold* chi-alg-fucoidan pada bidang periodontal.
2. Menambah pengetahuan ilmiah mengenai potensi penggunaan *scaffold* chi-alg-fucoidan terhadap peningkatan jumlah *osteocyte* dan jumlah *osteoclast*.
3. Memberikan informasi terhadap penggunaan *scaffold* chi-alg-fucoidan sebagai salah satu bahan alami yang dapat digunakan untuk bahan regenerasi tulang, khususnya pada *socket preservation*.

1.6.2. Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan bisa memberikan kontribusi dengan ditemukannya produk *scaffold* alternatif yang berasal dari bahan alami seperti *chitosan* yang berasal dari kulit udang putih dan alginat, *fucoidan* yang berasal dari alga coklat yang kemudian dapat digunakan secara klinis pada pasien di bidang kedokteran gigi.

1.7. Desain Konseptual



1.7.1. Deskripsi kerangka teori

Pencabutan gigi akan melalui tahapan penyembuhan luka. Pada terapi *socket preservation* soket gigi akan diisi dengan bahan regeneratif berupa *bone graft* dan *scaffold*. *Scaffold* chi-alg-fucoidan diperoleh dari penggabungan ekstrak dua bahan alam, yaitu *chitosan* dari kulit udang putih, dan alginat, *fucoidan* dari rumput laut. Ketiga bahan setelah di gabungkan memiliki sifat osteokunduktif, antimikroba, dan anti inflamasi. Ketiga bahan yang telah digabungkan memiliki sifat penyerapan air yang baik, porositas yang cukup, adsorpsi protein yang baik dan efek mineralisasi yang tinggi. Bahan regeneratif menggunakan bone graft dapat berasal dari *autograft*, *allograft*, *aloplast*, dan *xenograft*. Xenograft yang mudah di dapat dan sering digunakan antara lain adalah bahan *bovine hydroxiapatite* yang juga memiliki sifat osteokunduktif. Paska pencabutan gigi akan terjadi proses penyembuhan yang diawali oleh fase hemostasis. Pada fase tersebut terjadi pembentukan gumpalan darah mengisi soket yang kemudian digantikan dengan jaringan granulasi. Selanjutnya fase inflamasi akan berlangsung dan mengakibatkan peningkatan neutrofil, makrofag, TNF- α , IL-1, TGF- β dan FGF sebagai akibat dari respon imun tubuh. Fase proliferasi akan terjadi 4 hari setelah pencabutan. Fibroblas dan *woven bone* dapat diamati pada fase tersebut. Selanjutnya akibat dari kerusakan tulang paska pencabutan akan merangsang aktivitas M-CSF, RANK, RANKL dan OPG yang berperan pada proses pembentukan *osteoblast* dan *osteoclast*. Pemberian bahan regeneratif dan *scaffold* chi-alg-fucoidan akan menekan jumlah *osteoclast* dan meningkatkan jumlah *osteoblast*. Selanjutnya *osteoblast* akan terperangkap dalam matriks tulang membentuk *osteocyte*. Pemberian bahan regeneratif dan *scaffold* chi-alg-fucoidan akan mempercepat proses *remodelling* tulang.