

**EFEKTIVITAS SEDIAAN SERBUK DAN GEL DARI
CANGKANG KEPITING RAJUNGAN (*PORTUNUS PELAGICUS*)
SEBAGAI *BONE GRAFT* TERHADAP KADAR *OSTEOCALCIN*
PADA *SOCKET PRESERVATION***

TESIS



DI SUSUN OLEH :

AISYAH BELLA AZZANJANI

J035202001

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PERIODONSIA

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDINN

MAKASSAR

2023

**EFEKTIVITAS SEDIAAN SERBUK DAN GEL DARI
CANGKANG KEPITING RAJUNGAN
(*PORTUNUS PELAGICUS*) SEBAGAI BONEGRAT
TERHADAP KADAR *OSTEOCALCIN* PADA
*SOCKET PRESERVATION***

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:

AISYAH BELLA AZZANJANI
J035202001

Pembimbing:

1. Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes.
2. Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio(K)

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

2023

**EFEKTIVITAS SEDIAAN SERBUK DAN GEL DARI CANGKANG KEPITING
RAJUNGAN (*PORTUNUS PELAGICUS*) SEBAGAI BONEGRAT TERHADAP
KADAR *OSTEOCALCIN* PADA *SOCKET PRESERVATION***

OLEH:

**AISYAH BELLA AZZANJANI
J035202001**

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

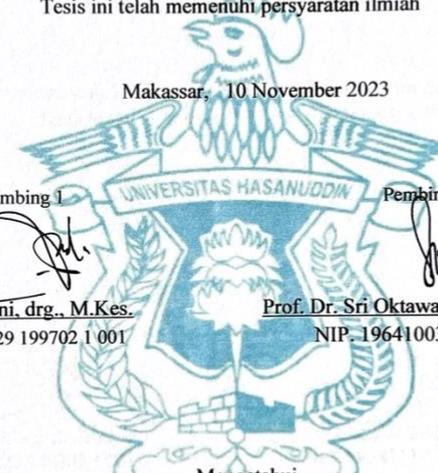
Makassar, 10 November 2023

Pembimbing 1


Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes.
NIP. 19661229 199702 1 001

Pembimbing 2


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


Mengetahui
Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS


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

PENGESAHAN UJIAN TESIS

EFEKTIVITAS SEDIAAN SERBUK DAN GEL DARI CANGKANG KEPITING RAJUNGAN (*PORTUNUS PELAGICUS*) SEBAGAI BONEGRAT TERHADAP KADAR *OSTEOCALCIN* PADA *SOCKET PRESERVATION*

OLEH:

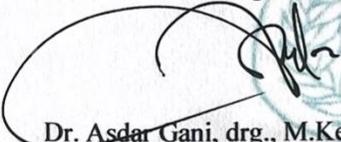
AISYAH BELLA AZZANJANI
J035202001

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

Makassar, 10 November 2023

Pembimbing 1

Pembimbing 2


Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes.
NIP. 19661229 199702 1 001


Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio (K)
NIP. 19581110 198609 1 002

Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS


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

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin


Infaq Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D.
NIP. 19810215 200801 1 009

TESIS

**EFEKTIVITAS SEDIAAN SERBUK DAN GEL DARI CANGKANG KEPITING
RAJUNGAN (*PORTUNUS PELAGICUS*) SEBAGAI BONEGRAT TERHADAP
KADAR *OSTEOCALCIN* PADA *SOCKET PRESERVATION***

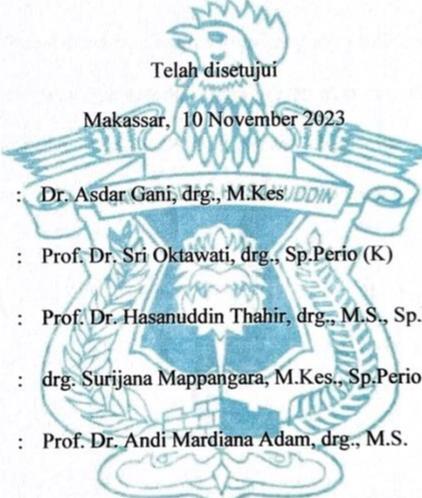
OLEH:

AISYAH BELLA AZZANJANI

J035202001

Telah disetujui

Makassar, 10 November 2023

- 
1. Pembimbing I : Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes. :
2. Pembimbing II : Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio (K) :
3. Penguji I : Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K) :
4. Penguji II : drg. Surijana Mappangara, M.Kes., Sp.Perio (K) :
5. Penguji III : Prof. Dr. Andi Mardiana Adam, drg., M.S. :

Mengetahui
Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS


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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Aisyah Bella Azzanjani

Stambuk : J035202001

Program studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis ini merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 November 2023

Menyatakan;



Aisyah Bella Azzanjani

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim, Puji syukur kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis yang berjudul “ **Efektivitas Sediaan Serbuk dan Gel dari Cangkang Kepiting Rajungan (*Portunus Pelagicus*) Sebagai Bonegraft Terhadap Kadar Osteocalcin Pada Socket Preservation** ”

Penulisan tesis ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Spesialis Periodonsia di Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis (PPDGS) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis menyadari bahwa didalam proses penelitian dan penulisan tesis ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, arahan, dan dukungan dari berbagai pihak sehingga penulisan tesis ini dapat terselesaian tepat waktu. Oleh karena itu, ucapan terimakasih yang sebesar – besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya penulis ingin sampaikan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.**, sebagai Rektor Universitas Hasanuddin.
2. **drg. Irfan Sugianto, M.Med.,Ed., Ph.D**, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
3. **Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)** sebagai Ketua Program Studi PPDGS Periodonsia, sebagai Pembimbing Kedua dalam tesis ini dan sebagai Penasehat Akademik yang senantiasa meluangkan waktu untuk memberikan ilmu, bimbingan, dukungan serta motivasi yang sangat bermanfaat selama penulis menempuh pendidikan di PPDGS Periodonsia.

4. **Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes** sebagai Pembimbing Pertama yang selama ini telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan hingga selesainya penulisan tesis ini.
5. **Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K), Surijana Mappangara, drg., Sp.Perio (K)** dan **Prof. Dr. A. Mardiana Adam, drg., M.S.**, sebagai tim penguji yang telah banyak memberikan arahan, masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini.
6. **Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp.Perio (K), Dian Setiawaty, drg., Sp.Perio (K)** dan **Sitti Raodah Juanita Ramadhan, drg., Sp.Perio** sebagai dosen pada program pendidikan dokter gigi spesialis periodonsia yang telah memberikan ilmu, bimbingan dan dukungan selama proses pendidikan.
7. Staf Laboratorium Farmakologi Toksikologi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Pendidikan Unhas dan Laboratorium Biokimia – Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah membantu dalam proses penelitian.
8. Orang tuaku tercinta ayahanda (alm) **H. Andi Asrul Arsong** dan ibunda **Hj. Farida Said**, serta mertua ayahanda **H. Asmadi** dan ibunda **Hj. Yusni** atas segala do'a dan dukungan selama menyelesaikan pendidikan ini.
9. Suamiku tercinta **Madya Yustadi**, ketiga anakku yang tersayang **Astagina, Khalid** dan **Khalila** terimakasih atas segala do'a baiknya ,

semangat keceriaan serta selalu sabar dan setia mendampingi dan menunggu hingga penulis menyelesaikan pendidikan ini.

10. Adikku tersayang **Muhammad Arya Azzurba** terimakasih untuk mendoakan dan memberikan semangat selama menjalani pendidikan ini.
11. Kakak-kakak terbaik dalam Tim Trio Kepiting dalam menyelesaikan penelitian ini Kak **Ummi Salmiah Sari** dan Kak **Sulfadliana** terimakasih atas waktu, kerjasama dan kesabaran sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.
12. Teruntuk Kakak-kakak dan adik seperjuangan selama pendidikan, **Kak Nanna, Kak Ai, Kak Oja, Kak Ummi** dan adik kami semua **Laetitia**, terimakasih untuk ukiran memori suka duka selama proses pendidikan kita lalui bersama, akan sangat rindu bersama kalian, see you next project **MY NEMESIX**.
13. Kepada senior X-war, TITU, Sigma, Soju dan junior Dextra, Venom, Phoenix Falcon dan Vision yang telah memberi dukungan dan semangat selama menempuh pendidikan.
14. Seluruh staf dan karyawan bagian Periodonsia, RSGM Halimah dg.Sikati dan FKG Unhas terimakasih untuk bantuan dalam segala hal kepada penulis dalam menyelesaikan penyusunan tesis ini. Penulis memohon maaf jika tidak dapat menyebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan serta jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik demi kesempurnaan tulisan ini. Semoga

penulisan tesis ini bermanfaat bagi pembaca dan masyarakat luas serta berguna untuk perkembangan ilmu kedokteran gigi.

Makassar, 10 November 2023

Aisyah Bella Azzanjani

**EFEKTIVITAS SEDIAAN SERBUK DAN GEL DARI CANGKANG
KEPITING RAJUNGAN (*PORTUNUS PELAGICUS*) SEBAGAI BONE
GRAFT TERHADAP KADAR *OSTEOCALCIN* PADA *SOCKET*
*PRESERVATION***

ABSTRAK

Pendahuluan: Penelitian medis di bidang biomolekuler berkembang pesat salah satunya dengan memanfaatkan biota laut sebagai bahan dasar pengobatan yang diyakini memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan bahan kimia. Kepiting rajungan tersebar luas di laut Indonesia khususnya di Sulawesi Selatan, cangkang kepiting rajungan memiliki struktur yang mirip dengan tulang dengan kandungan kalsium karbonat dan kitin. Kitosan merupakan turunan dari kitin yang terdeasetilasi, memiliki sifat biokompatibel serta memiliki kemampuan osteointegrasi dan osteokonduktif yang tinggi untuk merangsang pembentukan osteoblas dan menurunkan aktifitas osteoklas sehingga cocok digunakan untuk regenerasi tulang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas bahan bone graft yang berasal dari cangkang kepiting rajungan dengan melihat kadar osteocalcin setelah pemberian bahan tersebut. **Bahan dan metode:** Kitosan dari cangkang kepiting rajungan yang diolah menjadi serbuk dan gel dimasukkan dalam *socket* pencabutan gigi insisivus yang dilakukan pada 36 ekor marmut. Secara acak dibagi menjadi empat kelompok masing - masing 9 sampel. Pada hari ke- 7, 14 dan 21 dilakukan sacrificed untuk pengambilan jaringan socket dan pemeriksaan imunohistokimia kadar osteocalcin. Analisis data dilakukan dengan uji Saphiro wilks dan uji independent sample T-test. **Hasil:** Berdasarkan hasil penelitian ini kadar osteocalcin mengalami peningkatan yang signifikan antara kelompok uji dengan nilai $p < 0.05$ pada hari ke 7, 14, dan 21. Kesimpulan : serbuk kitosan dan gel kitosan hidroksiapatit yang mengandung cangkang kepiting rajungan efektif dapat meningkatkan ekspresi kadar osetocalcin.

Kata kunci: kitosan, osteocalcin, *potunus pelagicus*, regenerasi tulang, socket preservation.

EFFECTIVENESS OF POWDER AND GEL PREPARATIONS FROM CRAB SHELLS (PORTUNUS PELAGICUS) AS BONE GRAFT ON OSTEOCALCIN LEVELS IN SOCKET PRESERVATION

ABSTRACT

Introduction: Medical research in the biomolecular field is developing rapidly, one of which is by using marine biota as a basic ingredient for treatment which is believed to provide better results than chemicals. Crab crabs are widespread in Indonesian seas, especially in South Sulawesi. Crab crab shells have a structure similar to bone with calcium carbonate and chitin content. Chitosan is a derivative of deacetylated chitin, has biocompatible properties and has high osteointegration and osteoconductive capabilities to stimulate osteoblast formation and reduce osteoclast activity, making it suitable for bone regeneration. This study aims to determine the effectiveness of bone graft material derived from small crab shells by looking at osteocalcin levels after administration of the material. **Materials and methods:** Chitosan from small crab shells processed into powder and gel was inserted into incisor tooth extraction sockets carried out on 36 guinea pigs. Randomly divided into four groups of 9 samples each. On days 7, 14 and 21, the socket tissue was harvested and immunohistochemical examination of osteocalcin levels was carried out. Data analysis was carried out using the Shapiro Wilks test and the independent sample T-test. **Results:** Based on the results of this study, osteocalcin levels experienced a significant increase between the test groups with a p value <0.05 on days 7, 14, and 21. **Conclusion:** chitosan powder and hydroxyapatite chitosan gel containing small crab shells can effectively increase the expression of osteocalcin levels.

Key words: chitosan, osteocalcin, potunus pelagicus, bone regeneration, socket preservation.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
Pernyataan Keaslian Karya Tulis.....	vi
Kata Pengantar	vii
Abstrak.....	xi
Daftar Isi	xiii
Daftar Gambar.....	xvi
Daftar Tabel	xvii
Daftar Lampiran	xviii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II	5
TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Cangkang Kepiting Rajungan (<i>Portunus Pelagicus</i>).....	5
2.2 Kitosan	6
2.3 Hidroksiapatit (HA).....	9
2.4 Pencabutan gigi	10
2.4.1 Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi.....	10
2.4.2 Perubahan Dimensi Tulang	16
2.4.3 <i>Osteocalcin</i>	19
2.5 <i>Socket Preservation</i>	20
2.6 Terapi Bone Graft.....	22

BAB III.....	30
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA.....	30
3.1. Kerangka Teori.....	30
3.2. Kerangka Konsep	31
3.3. Hipotesa	32
BAB IV.....	33
METODE PENELITIAN	33
4.1 Rancangan Penelitian.....	33
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	33
4.2.1Lokasi penelitian.....	33
4.2.2Waktu penelitian.....	34
4.3 Subjek Penelitian.....	34
4.3.1Kriteria subjek penelitian.....	34
4.3.2Besarnya sampel penelitian	34
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	35
4.4.1Variabel Penelitian.....	35
4.4.2Definisi Operasional	36
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	36
4.5.1Alat Penelitian	36
4.5.2Bahan penelitian	37
4.6 Prosedur Penelitian.....	38
4.6.1 Pemeliharaan Hewan Coba	38
4.6.2 Persiapan Sediaan	38
4.7 Pelaksanaan Penelitian.....	41
4.8 Pengambilan Jaringan dan Pemeriksaan Histologi.....	42
4.9 Analisa Data	43
4.10 Alur Penelitian.....	44
BAB V	45
HASIL DAN PEMBAHASAN	45
5.1 Hasil Penelitian.....	45
5.1.1 Uji Karakteristik Bahan	45

5.1.1.a Uji FTIR	46
5.1.1.b Uji X-Ray Diffraction (XRD)	47
5.1.2 Hasil Pemeriksaan Osteocalcin dengan Uji Statistik	48
5.2 Pembahasan	55
5.2.1 Pembahasan Tabel 4	56
5.2.2 Pembahasan Tabel 5	58
5.2.3 Pembahasan Tabel 6	60
BAB VI	63
PENUTUP	63
6.1 Simpulan	63
6.2 Saran	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Cangkang Kepiting Rajungan	5
Gambar 2. Struktur molekuler polimer kitosan.....	7
Gambar 3. Fase Penyembuhan Luka	11
Gambar 4. Tahapan Remodelling Tulang.....	16
Gambar 5. Spektrum infra merah kitosan	46
Gambar 6. Derajat kristalisasi X-Ray Diffraction dari Hidroksiapatit cangkang kepiting rajungan.....	47
Gambar 7. Hasil pemeriksaan histologis dengan pewarnaan imunohistokimia (IHC) dengan pembesaran 400x.....	54
Gambar 8. Hasil pemeriksaan histologis dengan pewarnaan imunohistokimia (IHC) dengan pembesaran 1000x.....	54

DAFTAR GAMBAR

Tabel 1. Sintesa Penelitian	28
Tabel 2. Perbandingan serapan FTIR kiotsan standar dan kitosan sampe.....	46
Tabel 3. Hasil uji shapiro wilk perbandingan jumlah osteocalcin setiap kelompok ..	49
Tabel 4. Hasil uji Independent sampel T-Test osteocalcin pada hari ke 7.....	50
Tabel 5. Hasil uji Independent sampel T-Test osteocalcin pada hari ke 14.....	51
Tabel 6. Hasil uji Independent sampel T-Test osteocalcin pada hari ke 21.....	52

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan hasil penelitian Departemen Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan pada tahun 2018, sebanyak 57,6% populasi Indonesia mengalami masalah kesehatan pada rongga mulut yang dapat mempengaruhi kualitas hidup, salah satunya kasus pencabutan gigi terutama disebabkan oleh karies dan penyakit periodontal. Penelitian Pasarelli, dkk menemukan bahwa 55,3% kehilangan gigi disebabkan oleh karies dan 37,7% karena penyakit periodontal.¹

Terdapat sekitar 30% resorpsi tulang alveolar ketika pencabutan gigi dilakukan. Penelitian lain melaporkan bahwa, jumlah tulang alveolar yang hilang akibat resorpsi diperkirakan 31% setelah 3 bulan, 44% setelah 6 bulan, dan 55% setelah 12 bulan (Kim dkk., 2016).² Kehilangan tulang alveolar ini akan mempengaruhi stabilitas, retensi, dan dukungan protesa gigi dan penempatan implan gigi, dan pada akhirnya menyebabkan berkurangnya kenyamanan buat pasien. Karena itu periode yang paling baik untuk mempersiapkan ridge alveolar adalah pada saat pencabutan dalam upaya mempertahankan dimensi ridge alveolar setelah pencabutan untuk itu dapat dilakukan tindakan *socket preservation*.^{3,4}

Socket preservation adalah prosedur yang dilakukan untuk mengurangi proses kehilangan tulang setelah pencabutan gigi.^{5,6} Prosedur ini dapat mempertahankan volume tulang alveolar dengan cara mengurangi resorpsi tulang alveolar dan meningkatkan pembentukan tulang.⁷ *Socket preservation* berupaya mencegah terjadinya resorpsi tulang dengan memasukkan bahan *graft* tulang ke dalam soket segera setelah proses pencabutan gigi, diharapkan hal ini dapat memperlambat resorpsi dinding soket dan terjadi regenerasi jaringan lunak dan keras, tetapi dengan kualitas tulang yang terbentuk tidak dapat diprediksi. Sehingga perlu ditambahkan

bahan untuk meningkatkan penyembuhan luka dan mempercepat terjadinya regenerasi jaringan.^{8,9}

Penggunaan bahan *graft* di dalam soket pencabutan gigi diharapkan dapat memperlambat resorpsi dinding soket dan meregenerasi jaringan lunak dan keras. Graft adalah suatu bagian jaringan yang diambil dari satu tempat dan ditransplantasikan ke tempat lain, baik pada individu yang sama maupun yang berlainan. Salah satu bahan graft yang dapat digunakan dalam *socket preservation* adalah hidroksiapatit. Hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) merupakan mineral inorganik yang membentuk 70% tulang. Hidroksiapatit yang berasal dari tulang sapi telah lama diteliti karena memiliki struktur dan morfologi yang mirip dengan tulang manusia. Sifat hidroksiapatit biokompatibel, bioaktif, dan osteokonduktif. Untuk meningkatkan sifat biokompatibel hidroksiapatit, beberapa penelitian mengkombinasikan kitosan dan hidroksiapatit dengan tujuan mengimbangi sifat mekanis hidroksiapatit yang lemah dan meningkatkan bioaktivitas serta perlekatan biomaterial dari tulang.¹⁰⁻¹²

Kitosan adalah turunan dari kitin yang merupakan polimer alam yang terdapat pada limbah kepiting. Telah banyak diteliti dalam bidang biomedis, bedah, dan regenerasi jaringan karena sifat kitosan yang biokompabilitas, biodegradasi, dan adhesinya dengan mukosa. Beberapa penelitian menggunakan kombinasi kitosan dan bahan lain membuktikan adanya pengaruh yang positif terhadap pembentukan tulang. Kitosan merupakan turunan dari kitin, yang dapat diekstraksi dari berbagai jenis hasil perikanan, seperti kepiting, kerang, udang, maupun sisik ikan.¹³

Cangkang kulit kepiting mengandung kitin (18,70% - 32,20%), protein (15,60% - 23,90%), dan kalsium karbonat (53,70% - 78,40%) dimana banyak terdapat pada wilayah laut Indonesia. Menurut penelitian Chien et.al kitosan dari cangkang kepiting menunjukkan aktivitas antibakteri yang sangat baik terhadap bakteri patogen gram positif dan negatif dengan zona hambat 11,4- 26,8 mm serta menunjukkan efek

antiproliferasi sedang pada sel IMR 32 dan Hep G2 yang mempercepat penyembuhan luka.¹⁴

Osteocalcin sering digunakan sebagai biomarker awal pembentukan tulang dan untuk menilai efektivitas hasil pengobatan karena merupakan protein nonkolagen utama dan paling banyak pada tulang. Hasil pemeriksaan *osteocalcin* cukup akurat dan stabil dalam menilai proses pembentukan tulang.¹⁵

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk meneliti efektivitas serbuk kitosan dan gel kitosan hidroksiapatit cangkang kepiting rajungan (*Portunus Pelagicus*) terhadap kadar *osteocalcin* pada soket pasca pencabutan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah *bone graft* dengan sediaan serbuk kitosan dan gel kitosan dengan hidroksiapatit yang mengandung cangkang kepiting rajungan (*Portunus Pelagicus*) efektif dalam meningkatkan kadar *osteocalcin* pada tindakan *socket preservation* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Melihat efektivitas dari sediaan serbuk kitosan dan gel kitosan dengan hidroksiapatit dari cangkang kepitingin rajungan (*Portunus Pelagicus*) efektif dalam meningkatkan kadar *osteocalcin* pada tindakan *socket preservation*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Untuk melihat adanya perubahan kadar *osteocalcin* pada soket pencabutan gigi marmut setelah aplikasi sediaan serbuk dan gel kitosan dengan hidroksiapatit dari cangkang kepiting rajungan (*Portunus Pelagicus*) pada hari ke 7, 14 , dan 21.
- Untuk melihat kadar *osteocalcin* pada soket pencabutan gigi marmut setelah aplikasi hidroksiapatit *xenograft bovine* pada hari ke 7, 14, dan 21
- Untuk melihat perbedaan kadar *osteocalcin* antara kelompok serbuk

kitosan dan gel kitosan dengan hidroksiapatit dari cangkang kepiting rajungan (*Portunus Pelagicus*) terhadap kelompok hidroksiapatit *xenograft bovine*, dan kelompok kontrol negatif (gel placebo) pada hari ke 7, 14, dan 21.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1.4.1 Memberikan kontribusi pengetahuan ilmiah mengenai potensi cangkang kepiting rajungan (*Portunus Pelagicus*) pada bidang periodontal.
- 1.4.2 Memberikan informasi tentang pemanfaatan cangkang kepiting rajungan (*Portunus Pelagicus*) sebagai salah satu bahan alami yang dapat digunakan sebagai bahan regenerasi tulang, khususnya pada *bone graft*.
- 1.4.3 Menjadi pertimbangan dalam perawatan regenerasi periodontal sebagai bahan alternatif *bone graft* pengganti tulang khususnya pada tindakan *socket preservation* yang murah dan mudah diperoleh.
- 1.4.4 Menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai penggunaan cangkang kepiting rajungan (*Portunus Pelagicus*) dalam meregenerasi tulang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Cangkang Kepiting Rajungan (*Portunus Pelagicus*)

Rajungan (*Portunus pelagicus*) yang tergolong hewan dasar laut yang dapat berenang di dekat permukaan laut pada malam hari untuk mencari makan, rajungan juga sering disebut *swimming crab* yang artinya kepiting berenang. Rajungan mempunyai cangkang berbentuk bulat pipih dengan warna yang sangat menarik, kiri dan kanan dari cangkang terdiri atas duri besar, jumlah duri-duri sisi belakang matanya 9 buah. Rajungan dapat dibedakan dengan adanya beberapa tanda-tanda khusus, diantaranya adalah pinggiran depan di belakang mata, rajungan mempunyai 5 pasang kaki, yang terdiri atas 1 pasang kaki (capit) berfungsi sebagai pemegang dan memasukkan makanan kedalam mulutnya, 3 pasang kaki sebagai kaki jalan dan sepasang kaki terakhir mengalami modifikasi menjadi alat renang yang ujungnya menjadi pipih dan membulat seperti dayung. Oleh sebab itu, rajungan dimasukkan kedalam golongan kepiting renang.^{11,12}



Gambar 1. Cangkang kepiting rajungan. Sumber:

<https://jurnalpatrolinews.co.id/headline/mempunyai-%20kandungan-mineral-yang-tinggi-cangkang-rajungan-asal-jateng-tembus-pasar-jepang/>

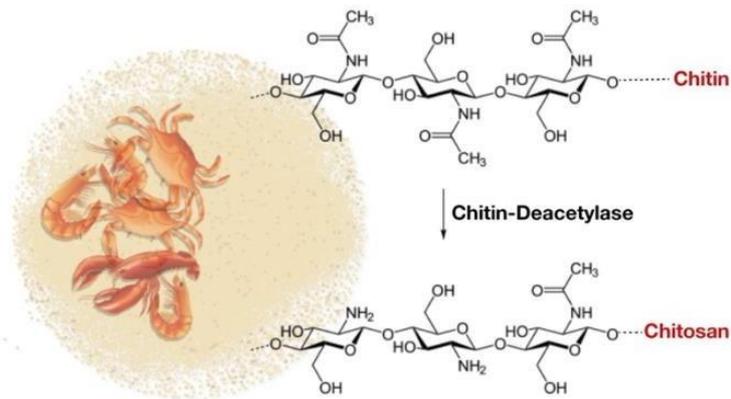
Rajungan salah satu anggota filum crustacea yang memiliki tubuh beruas-ruas. Dilihat dari sistematikanya menurut Gerdenia (2006), rajungan termasuk ke dalam:

Kelas	: Crustasea
Sub Kelas	: Malacostraca
Ordo	: Decapoda
Sub Ordo	: Reptantia
Famili	: Portunidae
Genus	: Portunus
Spesies	: Portunus pelagicus

Rajungan merupakan salah satu jenis organisme laut yang banyak di perairan Indonesia. Kepiting adalah salah satu dari sektor perikanan yang banyak diekspor dalam bentuk beku. Jenis rajungan beku sebesar 2813,67 ton tanpa kulit (dagingnya saja), dan rajungan tidak beku (bentuk segar maupun dalam kaleng) sebesar 4312,32 ton. Secara umum, cangkang kulit kepiting mengandung kitin, protein, kalsium karbonat, dan pigmen astaxanthin. Berdasarkan kandungan tersebut cangkang kepiting dapat diteliti dan dikembangkan manfaatnya dalam berbagai bidang dan industri.^{13,14}

2.2 Kitosan

Kitosan adalah suatu polisakarida berbentuk linier yang terdiri dari monomer N-asetilglukosamin (GlcNAc) dan D-glukosamin (GlcN). Bentuk derivatif deasetilasi daripolimer ini adalah kitin. Sebagian besar kitin dapat diperoleh dari krustasea laut, misalnya kepiting, udang, oyster dan cumi-cumi. Dalam industri modern, kitin dan kitosan sangat luas penggunaannya. Kitin dan kitosan dengan segala turunannya dapat dimanfaatkan dalam bidang industri, pertanian, farmasi, kesehatan, kosmetik, pengolahan air limbah, dan bioteknologi.¹⁵



Gambar 2. Struktur molekuler polimer kitosan, Sumber ; <https://axiobio.com/chitosan/>

Kitosan memiliki banyak fungsi dalam aplikasi biomedis, sebagai degradasi yang tidak menghasilkan reaksi inflamasi, biokompatibel dan biodegradable. Kitosan memiliki sifat polikationik yang unik, biodegradabilitas terkontrol, Biokompatibilitas, non-toksisitas dan sifat bioresorbable, memungkinkan banyak digunakan dalam bidang medis seperti terapi gen, pembalut luka, Rekayasa jaringan, antikoagulan, agen hipokolesterolemia, zat antitrombogenik, biomaterial regeneratif tulang dan agen antimikroba. Kitosan juga semakin banyak digunakan di cabang industri lainnya, seperti dalam preparat kosmetik, kertas, pengolahan air limbah dan aditif makanan dan nutrisi.¹⁶⁻¹⁸

Dalam proses produksinya, kitosan meliputi perlakuan asam (dekalsifikasi), perlakuan basa (penghilangan protein), dan proses dekolorisasi dan deasetilasi lainnya, seringkali dengan basa kuat pada suhu dan tekanan tinggi, atau melalui proses enzimatik. Ada beberapa faktor yang juga mempengaruhi sifat fisikokimia kitosan yang berbeda, seperti z-deasetilasi atau

penggandaan. Ekstraksi kitosan dari studi Sofia dkk dengan perlakuan terbaik dengan mode aksi DMPAK yaitu proses demineralisasi, deproteinase, deasetilasi dan dekolorisasi. Proses pembentukan kitosan terdiri dari 3 tahap yaitu penghilangan mineral, penghilangan protein dan deasetilasi. Kitin/Kitosan dibuat dengan menghancurkan dan mengeringkan krustasea (misalnya udang, kepiting, lobster atau krustasea lain yang sesuai) atau sisik ikan, setelah itu produk diolah dengan asam dan penambahan basa untuk menghilangkan mineral kalsium dan protein. Hasil dari proses ini adalah kitin yang dapat dikeringkan dan dikemas. Kitin kemudian dapat diolah dengan natrium hidroksida (NaOH) pekat dalam proses yang dikenal sebagai deasetilasi untuk menghasilkan kitosan. Kitosan memberikan efek antiinflamasi dengan menghambat ekspresi protein prostaglandin E2 dan siklooksigenase-2 dan melemahkan sitokin faktor nekrosis tumor proinflamasi- α dan interleukin-1 β , serta meningkatkan ekspresi sitokin antiinflamasi interleukin-10.¹⁹⁻²¹

Gupta dkk melaporkan bahwa kitosan efektif dalam mempercepat penyembuhan luka dan osteogenesis awal pada soket pasca ekstraksi.⁽⁵⁶⁾ Kitosan juga berpotensi tinggi sebagai bahan perancah karena sifat biokompatibelnya, terdegradasi dengan pembentukan jaringan, tanpa reaksi inflamasi dan alergi, porositas yang memadai, dan produk degradasi yang rendah. Kitosan bersifat hidrofilik sehingga mendukung adhesi dan proliferasi sel. Dalam beberapa penelitian in vitro, kitosan telah terbukti meningkatkan adhesi dan proliferasi sel osteogenik dan sel punca mesenkim. Gupta dkk yang menunjukkan bahwa penggunaan kitosan pada soket gigi menunjukkan peningkatan osteoblas dan

kolagen yang signifikan, serta penurunan jumlah osteoklas sehingga dapat mendukung pembentukan tulang pada soket.²²⁻²⁴

2.3 Hidroksiapatit (HA)

Hidroksiapatit (HA) dapat berasal dari bahan sintetis atau alami seperti bovine hidroksiapatit. Komposisi kimia HA sangat mirip dengan komponen anorganik tulang, yang memungkinkan untuk digunakan sebagai bahan pengganti tulang, tetapi HA sintetis tidak mengandung sejumlah kecil Na^+ , Mg^{2+} , K^+ dan Sr^+ yang ditemukan secara alami suatu zat HA seperti tulang sapi, yang mempengaruhi reaksi dan biomekanik. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa kualitas dan kuantitas tulang baru terbentuk belakangan. Augmentasi cangkang dengan HA sintetis saja atau dalam kombinasi dengan polimer tidak cukup untuk mempertahankan tinggi alveolar ridge untuk penempatan implan endosseous, pengangkatan sinus, dan perawatan cacat tulang periodontal. Oleh karena itu, penggunaan HA dalam kedokteran gigi umumnya terbatas pada fungsi implan, postfiksasi eksternal, atau area dengan tekanan rendah.^{25,26}

HA merupakan material utama penyusun tulang dan gigi dan merupakan senyawa kalsium fosfat yang paling stabil. Rumus kimia HA adalah $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ dengan rasio molar Ca/P sebesar 1,67. Kelebihan HA adalah berpori, bioaktif, biokompatibel, dan tidak korosif. Pembuatan HA dapat dilakukan menggunakan sumber-sumber kalsium sintetis dan alami. Sumber kalsium sintetis yang umumnya digunakan untuk sintesis HA adalah CaO , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaCO_3 , dan CaCl_2 . Sumber kalsium alami yang digunakan untuk sintesis HA umumnya mempunyai kadar kalsium yang tinggi diantaranya, gips alam,

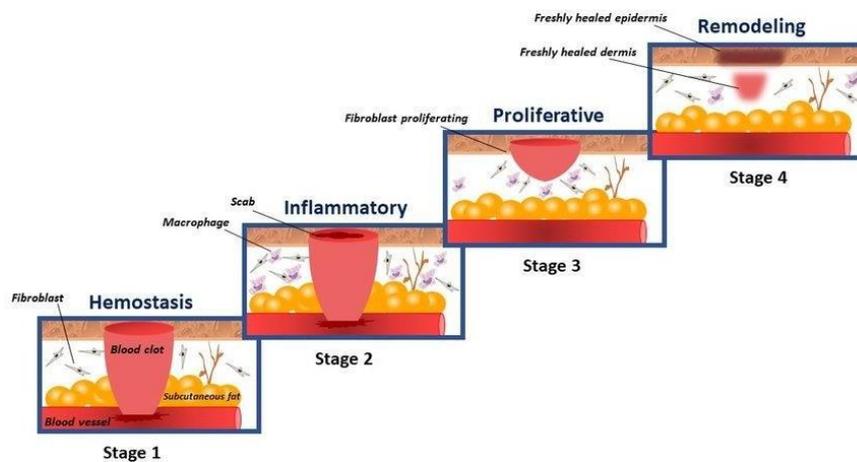
tulang sapi, cangkang telur ayam ras dan ayam kampung, cangkang kerang rangga, dan cangkang kepiting. Sintesis HA dari bahan alami lebih baik karena bahan tersebut dapat meningkatkan sifat bioaktif dan biokompatibel.²⁷

2.4 Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi merupakan tindakan bedah untuk melepaskan gigi dari soketnya yang dapat menimbulkan trauma minimal berupa luka pada soket gigi. Penyembuhan luka merupakan suatu prosedur biologis memperbaiki jaringan fungsional yang rusak akibat cedera. Pada proses akan terjadi inflamasi dan penyembuhan tulang yang akan berurutan melewati beberapa tahapan, yaitu dengan bekuan darah, migrasi dan proliferasi mesenchymal stem cells, pembentukan jaringan granulasi, infiltrate inflamasi, angiogenesis, proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen yang berakhir dengan remodeling tulang.^{28,29}

2.4.1 Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi

Proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi memiliki prinsip yang sama dengan penyembuhan luka pada umumnya. Penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks karena terjadi bermacam-macam interaksi sel yang berbeda dengan mediator sitokin dan matriks ekstraselluler. Secara fisiologis proses penyembuhan luka dibagi menjadi empat fase berurutan yang saling tumpang tindih yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi/remodeling.^{28,30}



Gambar 3. Fase penyembuhan luka setelah dilakukan *socket preservation*; Fase hemostasis, Fase inflamasi, Fase proliferasi, Fase Remodeling, Sumber : <http://www.simplynotes.in/e-notes/medical/pathology/regeneration-repair-and-healing-of-tissues/>

a. Fase Hemostasis

Sesaat setelah pencabutan gigi, soket diisi dengan darah dari proses hemoragik, kemudian diikuti dengan pembentukan bekuan darah yang tertanam dalam jaringan fibrin. Pembentukan gumpalan darah bertujuan untuk mencegah kehilangan darah, dan menyediakan *scaffold* yang akan mengatur penyembuhan pada fase selanjutnya. Aktivasi dari trombosit selama hemostasis melepaskan sejumlah sitokin (misalnya kemokin dan interleukin) dan faktor pertumbuhan (misalnya *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *transforming growth factor- β* (TGF- β), *fibroblast growth factor* (FGF), *epidermal growth factor* (EGF), dan faktor individu seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *vascular* Aktivasi trombosit selama hemostasis melepaskan sejumlah sitokin (misalnya kemokin dan interleukin) dan faktor pertumbuhan (misalnya *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *transforming growth factor- β* (TGF- β),

fibroblast growth factor (FGF), *epidermal growth factor* (EGF), dan faktor individu seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *granulocyte macrophage*

colony stimulating factor (GM-CSF), dan *connective tissue growth factor* (CTGF) yang mampu memodulasi proses seluler selanjutnya (migrasi sel, proliferasi, dan diferensiasi) yang penting untuk mendorong angiogenesis dan regenerasi tulang.³¹⁻³⁴

b. Fase inflamasi

Dalam 2-3 hari sejak terjadinya cedera, sejumlah sel inflamasi bermigrasi ke luka "membersihkan" daerah luka sebelum jaringan baru mulai terbentuk. Kombinasi dari sel inflamasi, neovaskular dan fibroblas yang belum matang membentuk jaringan granulasi. Luka menjadi steril dan jaringan granulasi secara bertahap diganti dengan matriks jaringan ikat sementara yang kaya serat kolagen dan sel, selanjutnya fase proliferasi dari proses penyembuhan luka dimulai.^{32,38}

c. Fase Proliferasi

Fase proliferasi dapat dibagi menjadi dua bagian, yaitu fibroplasia dan pembentukan *woven bone*, dan ditandai dengan pembentukan jaringan yang intens dan cepat. Fibroplasia melibatkan deposisi matriks. Selanjutnya, matriks ditembus oleh beberapa pembuluh darah dan sel pembentuk tulang, *woven bone* terbentuk di sekitar pembuluh darah. Osteon primer diperkuat oleh tulang fiber paralel. *Woven bone* dapat diidentifikasi pada soket penyembuhan di minggu ke-2 setelah

pencabutan gigi dan tetap berada di luka selama beberapa minggu. *Woven bone* adalah jenis tulang sementara tanpa daya dukung beban dan karenanya akan diganti dengan jenis tulang yang matang (tulang pipih dan sumsum tulang).^{29,31}

d. Fase modeling dan remodeling tulang

Modeling tulang adalah perubahan bentuk dan arsitektur tulang, sedang remodeling tulang didefinisikan sebagai perubahan yang terjadi tanpa perubahan bentuk dan arsitektur tulang. Fase ini juga bisa disebut sebagai fase maturasi dan terjadi pada

hari ke-21 hingga 1 tahun. Sel utama yang berperan penting pada fase ini adalah osteoblast dan osteoklas. Pada fase ini terjadi perkembangan epitelium baru, maturasi kolagen dan siklus resorpsi tulang oleh osteoklas yang diikuti dengan pembentukan dan remineralisasi tulang oleh osteoblas. *Woven bone* akan diganti dengan *lamellar bone* dan *bone marrow* yang merupakan proses remodeling, sedangkan resorpsi tulang terjadi pada dinding soket yang mengarah ke perubahan dimensi ridge alveolar merupakan hasil dari modeling tulang.^{32,33,38}

Tahapan untuk remodeling tulang pada keadaan normal selalu sama, yaitu aktivasi, resorpsi tulang oleh osteoklas, fase reversal, lalu diikuti pembentukan oleh osteoblas untuk memperbaiki defek.

1. Tahap aktivasi (*activation phase*)

Pada awal tahap "aktivasi" akan melibatkan perekrutan dan aktivasi prekursor osteoklas monosit-makrofag mononuklear dari sirkulasi,

menghasilkan interaksi sel-sel prekursor osteoklas dan osteoblast kemudian terjadi proses diferensiasi, migrasi, dan fungsi multinuklear osteoklas yang terbentuk kemudian akan melekat pada permukaan matrik tulang dan akan dimulai tahap berikutnya yaitu tahap resorpsi.³⁹

2. Tahap resorpsi (*resorption phase*)

Pada tahap ini osteoklas akan mensekresi ion hidrogen 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 lacuna howship pada tulang trabekular dan saluran haversian pada tulang kortikal. Resorpsi tulang yang dimediasi oleh osteoklas hanya memakan waktu sekitar 2-4 minggu selama setiap siklus regenerasi.^{39,40}

3. Tahap reversal (*reversal phase*)

Setelah sebagian besar mineral dan matriks organik dikeluarkan, masuk ke fase "pembalikan" yang berlangsung 7-14 hari, yaitu tahap transisi dari penghancuran ke perbaikan. Di sini, penggabungan resorpsi dengan formasi terjadi. Setelah menyelesaikan satu resorpsi lakuna, osteoklas dapat bergerak di sepanjang permukaan tulang dan memulai kembali resorpsi atau menjalani apoptosis.^{39,40}

Sejumlah faktor pensinyalan kimia parakrin dan autokrin terlibat dalam remodeling, resorpsi, proliferasi, dan *coupling*. Faktor *coupling*

dilepaskan dari protein pengikatnya selama resorpsi oleh lingkungan asam yang diciptakan oleh osteoklas, dan selanjutnya menghambat resorpsi melalui umpan balik negatif, menekan pembentukan osteoklas dan menstimulasi osteoblastogenesis. Dengan demikian, dalam serangkaian peristiwa aktivasi sel autoregulasi yang dikendalikan secara lokal, fase resorptif osteoklastik sepuluh hari biasanya diikuti oleh fase perbaikan tiga bulan. Selama perbaikan, terjadi diferensiasi termasuk kemotaksis, perlekatan sel, mitosis, dan diferensiasi prekursor osteoblas yang mengarah ke deposisi tulang baru.^{39,40}

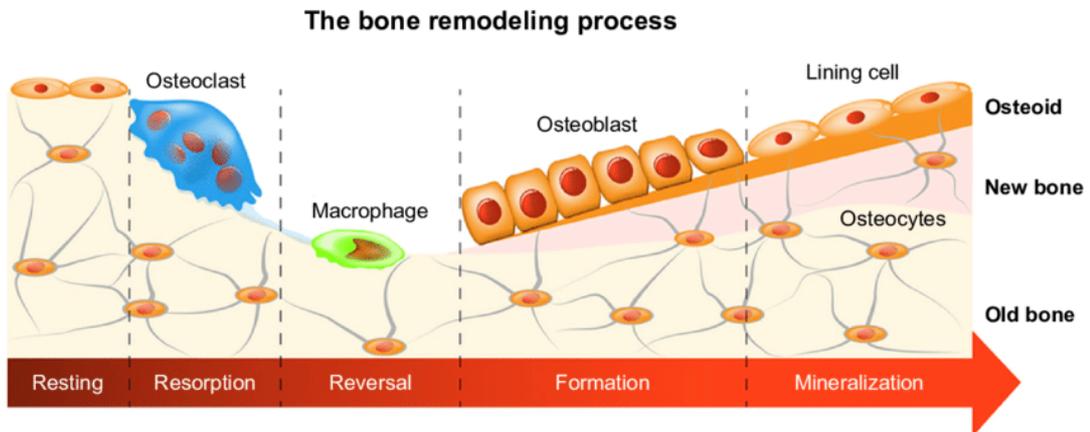
4. Tahap formasi (*formation phase*)

Proses pembentukan tulang baru terjadi dalam dua tahap, dimulai dengan pengendapan osteoid. Matriks organik awal yang terdiri terutama (90%) dari kolagen tipe 1 dan berbagai komponen lainnya kemudian termineralisasi selama sekitar 20 hari. Setelah proses mineralisasi dipicu, kandungan mineral meningkat dengan cepat selama beberapa hari pertama hingga 75% dari kandungan mineral akhir, membutuhkan waktu hingga satu tahun untuk matriks untuk mencapai kandungan mineral maksimum. Konstituen utama dari fase pematangan mineral adalah hidroksiapatit.³³

5. Fase Mineralisasi (*mineralization phase*)

Pada fase ini dimulai 30 hari setelah pengendapan osteoid, berakhir pada 90 hari di trabekuler dan pada 130 hari di tulang kortikal. Ketika siklus selesai, jumlah tulang yang terbentuk harus sama dengan

jumlah tulang yang diserap kembali.³⁶



Gambar 4. Tahapan *remodelling tulang*. Sumber:

https://www.researchgate.net/figure/Remodeling-process-is-characterized-by-five-phases-resting-resorption-reversal_fig1_325824066

2.4.2 Perubahan dimensi tulang

Perubahan dimensi dari tulang disekitar gigi dapat terjadi setelah proses pencabutan gigi secara horizontal dan vertikal. Resorpsi tulang alveolar terjadi lebih cepat pada enam bulan pertama. Ketinggian tulang pada soket bekas pencabutan tidak mencapai tinggi koronal. Menurut Schropp dkk pada tiga bulan pertama diperkirakan terjadi perubahan jaringan keras dan lunak. Lima puluh persen lebar tulang krestal mengalami resorpsi dalam periode dua belas bulan, dua pertiganya terjadi pada dua belas minggu pertama. Sebuah tinjauan sistematis melaporkan bahwa resorpsi tulang alveolar secara horisontal (29-63%) lebih banyak daripada kehilangan tulang vertikal (11-22%) pada bulan keenam. Proses resorpsi *bundle bone* adalah yang pertama terjadi ketika pencabutan gigi dilakukan, sedangkan resorpsi tulang alveolar akan ter-resorpsi secara bertahap di masa kehidupan.⁴¹⁻⁴³

Ridge alveolar adalah struktur yang bergantung pada gigi yang berkembang bersamaan dengan erupsi gigi dan mengalami perubahan volume dan morfologi setelah kehilangan gigi. Perubahan dimensi *ridge alveolar* setelah pencabutan gigi dilaporkan pada beberapa penelitian bahwa penyembuhan alveolar setelah pencabutan gigi menyebabkan hilangnya volume *ridge* yang substansial, dan perubahan morfologi *ridge alveolar* terjadi dengan cepat dalam 3 bulan pertama hingga 6 bulan setelah pencabutan gigi dan berlanjut rata-rata 0,5-1,0 % per tahun selama masa kehidupan.⁴⁴

Pada akhir proses penyembuhan soket pencabutan yang terlihat melalui pemeriksaan radiografis terdapat penutupan permukaan soket dengan jaringan lunak dan/atau pembentukan tulang dalam soket pencabutan. Soket akan menutup sekitar 10-20 minggu dan waktu pembentukan tulang akan terlihat secara radiografis yaitu 3-6 bulan setelah pencabutan. Perubahan dimensi pada soket pencabutan paling banyak terjadi selama tiga bulan pertama, tetapi reorganisasi jaringan keras pada tulang alveolar dapat berlanjut hingga satu tahun. Penyembuhan soket pencabutan bergantung pada faktor-faktor biologis antar individu, ukuran soket alveolar, dan trauma yang terjadi saat pencabutan gigi.⁴⁵

Klasifikasi atrofi tulang maksila dan mandibula setelah pencabutan gigi berdasarkan Carl Misch :⁴⁶

- Divisi A (*Abundant bone*)

Tulang tebal terbentuk sesaat setelah gigi diekstraksi. Volume tulang tebal ditemukan beberapa tahun setelah pencabutan gigi, meskipun

tinggi tulang interseptal berkurang dan ketebalan bagian crestal tulang berkurang sekitar 20% pasca pencabutan gigi. Divisi A berhubungan dengan ketersediaan tulang yang tebal dari seluruh dimensi.

- Divisi B

Setelah resorpsi tulang, ketebalan tulang yang tersedia berkurang dengan lempeng kortikal bagian labial/bukal yang menipis dibandingkan lempeng kortikal tulang alveolar aspek lingual khususnya regio maksila. Sekitar 25% penurunan lebar tulang ditemukan 1 tahun pasca pencabutan gigi dan 40% pada tahun 1-3 pasca ekstraksi gigi. Kondisi ini digambarkan sebagai atrofi tulang alveolar ringan-sedang. Penelitian menunjukkan, ketika tulang alveolar mencapai kondisi divisi B, dapat bertahan sampai kurang lebih 15 tahun pada regio anterior tulang alveolar mandibula.

- Divisi C (*Compromised bone*)

Kesetersediaan tulang terbatas pada satu atau lebih dimensi (tinggi, panjang, tebal, angulasi, atau ratio tinggi mahkota tinggi tulang)

- Divisi D

Resorpsi tulang lanjut dapat menyebabkan kehilangan tulang prosesus alveolaris keseluruhan dan atrofi tulang basal. Bagian *ridge* divisi D dideskripsikan sebagai atrofi berat, berdasarkan ketersediaan tinggi tulang yang diukur dari puncak ridge edentulous ke tanda anatomis vital. Regio anterior rahang atas dengan struktur anatomis

vital sinus maksilaris. Pada regio posterior rahang bawah, struktur anatomis vital nervus alveolaris. Krestal tulang umumnya terdiri dari tulang kortikal, yang memiliki densitas tinggi dan lebih kuat dari tulang trabekula

2.4.3 Osteocalcin

Osteocalcin merupakan senyawa penanda pembentukan tulang yang disintesis oleh osteoblas yang mengikat hidroksiapatit dalam matriks tulang. Selain fungsinya dalam mengatur remodeling tulang melalui mekanisme umpan balik negatif, protein ini merupakan faktor endokrin dalam mengatur hemostasis glukosa. Osteokalsin adalah protein yang diproduksi oleh osteoblas yang tergantung pada vitamin K dan vitamin D.⁴⁷

Osteocalcin yang juga disebut tulang Gla-protein, adalah protein pengikat kalsium tulang yang kecil dan merupakan protein non kolagen dalam matriks tulang yang bersifat dependent terhadap vitamin K dan vitamin D. Osteocalcin berperan penting dalam proses mineralisasi dan proses homeostasis ion kalsium. Maka pemeriksaan osteocalcin merupakan parameter yang baik untuk menentukan gangguan metabolisme tulang pada saat pembentukan tulang dan penggantian tulang (bone turn over).^{43,47}

Pemeriksaan *osteocalcin* sering dipakai sebagai biomarker awal pada pengobatan pembentukan tulang dan untuk menilai efektivitas hasil pengobatan. Hasil pemeriksaan *osteocalcin* cukup akurat dan stabil dalam menilai proses pembentukan tulang. Metode

pemeriksaan *osteocalcin* dapat dilakukan melalui *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan menggunakan serum. Sedangkan untuk pemeriksaan pada jaringan tulang, ekspresi *osteocalcin* dapat dilakukan dengan pemeriksaan imunohistokimia.⁴⁸

2.5 *Socket Preservation*

Setelah proses pencabutan gigi, tulang alveolar akan kehilangan fungsi pendukungnya sehingga seringkali mengakibatkan deformitas tulang, termasuk penurunan tinggi dan lebar dari *ridge* sisa. Tujuan dari *Socket preservation* adalah mempertahankan volume tulang pascapencabutan gigi dengan menempatkan *bone graft* kedalam soket, Prosedur ini membantu mengimbangi resorpsi dan mempercepat pembentukan tulang sehingga mengurangi kebutuhan akan augmentasi tulang di kemudian hari. Berdasarkan konsep ini, *socket preservation* seringkali dilakukan dengan cara *guided bone regeneration* yaitu dengan menggunakan membran, baik *resorbable* maupun *non-resorbable*, kombinasi *bone graft* dengan atau tanpa membrane, atau dengan penggunaan molekul bioaktif untuk regenerasi tulang pada daerah soket gigi.⁴⁴⁻⁴⁷

Pada prosedur *guided bone regeneration*, metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kecepatan pembentukan tulang dan menambah volume tulang antara lain :⁴⁹⁻⁵⁴

1. Osteoinduksi, dengan menggunakan faktor pertumbuhan yang sesuai;
2. Osteokonduksi, dengan menggunakan bahan graft yang berfungsi sebagai *scaffold* untuk pertumbuhan tulang baru
3. Distraksi osteogenesis, fraktur diinduksi melalui pembedahan dan

fragmen tulang kemudian ditarik secara perlahan

4. *Guided tissue regeneration*, yang memungkinkan ruang dipertahankan oleh membran penghalang untuk diisi dengan tulang baru.

Pertimbangan untuk melakukan preservasi soket alveolar segera setelah pencabutan gigi, antara lain :

1. Untuk menstabilkan koagulum di dalam soket dan menghindari kemungkinan pengurangan volume jaringan keras yang diperlukan untuk regenerasi tulang. Meskipun resorpsi tulang vertikal dapat diharapkan sebagai bagian dari pola fisiologis penyembuhan tulang setelah pencabutan gigi, pada sebagian besar kasus, tidak ditemukan adanya pengurangan dimensi vertikal *ridge* alveolar yang terjadi 9 bulan setelah pencabutan gigi.^{50,56}
2. Alasan lain untuk menempatkan cangkok ke dalam soket ekstraksi adalah menyediakan *scaffold* pertumbuhan ke dalam komponen seluler dan vaskular untuk membentuk tulang baru dengan kualitas dan kuantitas yang dapat diterima.^{55,57}

Beberapa teknik dapat digunakan untuk preservasi soket dan meminimalkan kehilangan tulang setelah pencabutan gigi. Profilaksis alveolar *ridge* segera setelah pencabutan gigi yaitu preservasi proses alveolar dengan cara :⁵⁸

1. Retensi akar yang dirawat secara endodontik (paling diterima secara fisiologis)
2. *Guided bone regeneration*
3. Penempatan *immediate* implan
4. Penggunaan analog akar.

2.6 Terapi Bone Graft

Bone graft atau yang dikenal dengan istilah cangkok tulang merupakan salah satu bahan yang diambil dari suatu tempat dan ditransplantasikan ke tempat lain, baik pada individu yang sama maupun yang berlainan. Tindakan graft tulang dilakukan karena jaringan tulang memiliki kemampuan untuk regenerasi. Pada kerusakan tulang yang disebabkan oleh penyakit periodontal, penambahan bahan *graft* terbukti lebih baik dibandingkan dengan metode *open flap debridement* saja. Dalam kedokteran gigi penggunaan bahan graft sangat meluas dalam beberapa tahun ini, dengan berbagai keunggulan dalam meregenerasi jaringan. Bone graft dapat berperan sebagai scaffold untuk memfasilitasi pembentukan tulang dan mempercepat proses penyembuhan luka, serta bersifat biokompatibel, aman dan memiliki karakteristik permukaan yang ideal dan sifat mekanis yang baik. Mekanisme pembentukan tulang pada aplikasi material *graft* tulang ditentukan oleh asal dan komposisi material *graft*. Berdasarkan kemampuan meregenerasi jaringan tulang, sifat biomaterial graft dapat dikategorikan sebagai berikut,^{59,60-63}

1. Osteogenesis merupakan pembentukan tulang yang dapat terjadi melalui aktivitas osteoblast yang mendeposisi matriks tulang. Osteogenesis ini dapat terjadi tanpa adanya sel punca mesenkim disekitar graft. Sel osteoblas dan osteoprogenitor yang berbeda disekitar biomaterial *graft* mengalami proliferasi dan diferensiasi untuk memulai proses pembentukan tulang baru. Biomaterial dengan komposisi sel, matriks tulang dan faktor pertumbuhan memiliki karakteristik osteogenesis. *Graft* tulang yang berasal dari jaringan pasien sendiri (autograft) memiliki karakteristik osteogenesis.

2. Osteoinduksi merupakan sifat biomaterial yang dapat merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel punca mesenkim, sel osteoprogenitor dan sel osteoblast. Biomaterial *graft* juga berperan memberikan matriks sementara untuk pembentukan tulang baru. *Graft* tulang yang mengandung factor pertumbuhan seperti *demineralized bone matrices (DBM)* memiliki karakteristik osteoinduksi.
3. Osteokonduksi merupakan sifat biomaterial bio-inert yang berperan lebih pasif dengan memberikan tempat matriks fisik untuk deposisi tulang baru. Biomaterial yang memiliki karakteristik osteokonduksi berperan sebagai matriks sementara untuk sel-sel di sekitar dapat memulai proses regenerasi tulang. *Graft* tulang berbasis *deproteinized bone matrices* dan *alloplast* memiliki karakteristik osteokonduktif.

Saat ini dengan mempertimbangkan berbagai kegunaan, kelebihan, dan kekurangan masing-masing bahan *graft*, karena tidak ada bahan tunggal yang sempurna maka dari itu diperlukan kombinasi dua atau lebih bahan *graft* untuk mendapatkan hasil yang memuaskan.⁴⁸ Secara umum bone *graft* dapat digolongkan menjadi empat yaitu :^{50,51}

1. Autograft

Autograft atau biasa juga disebut dengan bone *graft* autologous, merupakan biomaterial yang didapat dari jaringan yang dipindahkan dari satu area (*donor site*) ke area lain yang mengalami defek (*resipient site*) pada individu yang sama. Autograft dapat diperoleh dari area ekstraoral seperti tulang *iliac crest* maupun intraoral seperti simfisis mandibular dan

tuberositas maksila. Autograft dan allograft dapat berupa blok tulang atau partikel yang berasal dari tulang trabekula, tulang kortikal maupun kombinasi keduanya (kortikotrabekular). Secara umum, tulang trabecular memiliki potensi osteogenic yang lebih baik dari tulang kortikal karena terdapat sumsum hematopoietik dan sel multipotensial. Graft tulang autogenous dianggap sebagai standar emas karena bersifat osteogenesis, osteokonduksi, dan osteoinduksi, serta dapat berintegrasi ke tulang host dengan lebih cepat.

2. Allograft

Allograft merupakan biomaterial yang didapat dari jaringan yang berasal dari individu lain dengan spesies yang sama. Keunggulan allograft memiliki sifat osteoindusif atau osteokonduktif, tidak memerlukan operasi tambahan untuk pengambilan graft sehingga tidak ada morbiditas area donor, serta suplai material graft yang banyak tersedia. Bahan allograft dapat disiapkan dalam tiga bentuk yaitu tulang segar beku, *freeze-dried bone allograft* (FDBA) dan *demineralized freeze-dried bone allograft* (DFDBA). Allograft merupakan bahan ideal untuk penyembuhan soket ekstraksi, prosedur elevasi sinus, GBR, dan dalam prosedur implant. Dalam beberapa penelitian menyebutkan bahwa allograft memiliki keberhasilan yang tinggi ketika dikombinasikan dengan xenograft untuk tindakan *Guided Bone Regeneration* (GBR) pada perawatan augmentasi tulang.

3. Xenograft

Xenograft merupakan graft jaringan yang didapat dari spesies lain yang berbeda dengan spesies host. Misalnya biomaterial yang berasal dari tulang sapi (*deproteinized bovine bone*) yang mengandung komponen inorganic tulang dan berperan sebagai material inert osteokonduktif. Biomaterial xenograft berperan sebagai matriks sementara yang diperlukan untuk pembentukan tulang baru. Pada pemeriksaan mikroskopis, tidak ditemukan jaringan fibrosa atau celah antara hidroksiapatit dan tulang yang baru terbentuk. Hidroksiapatit natural diambil dari tulang hewan yang memiliki struktur mikro tiga dimensi tulang asli dan biokompatibel dengan jaringan lunak sekitar. Xenograft berintegrasi dengan tulang manusia dan perlahan akan digantikan dengan tulang baru. Namun, kelemahannya xenograft yang mengandung komponen inorganic tulang adalah proses remodeling yang memakan waktu lama, dan resiko adanya respon imun terhadap material *graft*. Kecepatan resorpsi yang rendah menyebabkan proses regenerasi jaringan berlangsung lebih lama. Karakteristik biologis dan mekanik tulang yang belum maksimal sampai seluruh material graft teresorpsi dan digantikan tulang baru.

Hidroksiapatit (HA)

Hidroksiapatit (HA) dapat diperoleh dari bahan alami maupun sintesis, misalnya *bovine hydroxiapatite* (BHA) yang mirip dengan tulang kaneelus manusia, baik dari segi kristalin maupun struktur morfologi,

memiliki sifat biokompatibel, dan osteokonduktif, yang mampu berintegrasi dengan baik dan kuat dalam tulang. Penelitian sebelumnya bahkan menunjukkan bahwa penggunaan *scaffold* BHA yang diinfiltrasi dengan MSC pada defek tulang kelinci dapat meregenerasi tulang dengan baik, ditandai dengan peningkatan kolagen tipe I dan osteokalsin. BHA diperoleh dari proses pengeringan beku. Bahan diambil dari tulang sapi, kemudian semua komponen organik diekstraksi (deproteinisasi). *Bovine hydroxiapatite* (BHA) telah melalui serangkaian uji biokompatibilitas, mikrostruktur, dan uji komposisi. Penelitian lebih lanjut oleh Kotobuki dkk menjelaskan bahwa lingkungan mikro HA dapat menyediakan ion kalsium dan ion alkalin bagi osteoblas, menyebabkan mineralisasi mesenkim ekstraseluler dan mensekresi ATPase. Proses ini juga dapat mengaktifasi osteoblas dan membentuk jaringan tulang. Permukaan HA mendukung adhesi, pertumbuhan, dan diferensiasi sel osteoblas, dan tulang baru didepositkan oleh substitusi dari tulang vital yang berdekatan.^{28,29,52,64}

4. Alloplast

Alloplast merupakan material graft iner sintetis. Umumnya material alloplast mengandung kalsium fosfat, kalsium sulfat, polimer *bioactive glass* dan material keramik, termasuk hidroksiapatit sintetis, trikalsium fosfat (TCP) dan karbon apatit. Material alloplast bersifat osteokonduktif, yang berperan sebagai *scaffold* untuk memberikan dukungan sementara, matriks untuk perbaikan jaringan dan pertumbuhan.

Trikalsium fosfat merupakan bentuk keramik kalsium fosfat yang berporus dan dapat terdegradasi. Penggunaan tricalcium phosphate umumnya dikombinasikan dengan biomaterial lain misalnya hidroksiapatit, maupun factor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB)*. Selain itu, bahan graft yang dibuat secara sintesis inorganic yang diturunkan dari berbagai kombinasi HA, β -TCP, polimer, dan/atau kaca bioaktif. Yang termasuk dalam jenis alloplast adalah Polimer *Polymethylmethacrylate* and *Polyhydroxyethylmethacrylate (PMMA-PHEMA)*, *Demineralized Dentin Matrix (DDM)*, hidroksiapatit (HA), *Calcium Phosphate Cement (CPC)*, *β -Tricalcium Phosphate (TCP)*, *Calcium Sulfate*, *Bioactive Glasses (BG)*, *Oily CaOH₂ Suspension*, *Porous Titanium Granules*.⁶⁵⁻⁶⁷

Tabel 1. Sintesa Penelitian

No	Judul	Penulis	Tahun	Tujuan	Metode Dan Parameter Klinis	Kesimpulan
1	Peningkatan serabut kolagen pada pemberian hidroksiapatit dari cangkang kepiting (<i>Portunus pelagicus</i>) pasca ekstraksi gigi tikus wistar	Dahlan, dkk	2020	Mengetahui peningkatan serabut kolagen pasca ekstraksi setelah diberi hidroksiapatit dari cangkang kepiting pada hari ke-14 dan 28	Desain penelitian kuantitatif dianalisis dengan uji Kolmogorov-Smirnov, uji levene, one-way ANOVA, dan uji HSD Tukey	Peningkatan densitas kolagen yang signifikan pada kelompok yang diberi gel hidroksiapatit dari cangkang kepiting. Hidroksiapatit yang terbuat dari cangkang kepiting (<i>Portunus pelagicus</i>) mengandung kalsium karbonat (CaCo ₃) yang tinggi sekitar 40-70%.
2	Efektivitas material kombinasi gel kitosan dan hidroksiapatit dari limbah cangkang kepiting rajungan (<i>Portunus pelagicus</i>) sebagai bonegraft terhadap regenerasi jaringan periodontal melalui analisis IL-1 dan BMP 2	Gani, dkk	2021	Menilai regenerasi jaringan periodontal melalui ekspresi gen sitokin inflamasi IL-1 dan BMP-2	Uji Kolmogorov-Smirnov, uji levene, one-way ANOVA, dan uji HSD Tukey	Penelitian ini menemukan bahwa penambahan kombinasi gel kitosan dan hidroksiapatit dapat menurunkan IL-1, suatu sitokin pro-inflamasi sehingga senyawa ini dapat mencegah inflamasi dan meningkatkan BMP-2
3	Karakterisasi dan evaluasi in vivo dari scaffolds tulang kitosan hidroksiapatit dilakukan dengan metode coprecipitation.	Danielchenko, dkk	2011	Menilai karakteristik dari scaffold kitosan	Penelitian kuantitatif Histomorphologi studi	Kitosan/hidroksiapatit berpori menunjukkan sifat osteokonduktif yang baik. Studi histomorfologi menunjukkan bahwa kitosan/hidroksiapatit berpori mengalami hampir sempurna. Aplikasi kitosan/hidroksiapatit membentuk jaringan tulang baru di defek tulang tikus pada hari ke 24 implantasi.

4	Biokompatibilitas cangkok hidroksiapatit <i>portunus pelagicus</i> pada kultur sel fibroblast gingiva manusia	Kamadjaja, dkk	2019	Mengetahui biokompatibilitas cangkok hidroksiapatit <i>portunus pelagicus</i> pada kultur sel fibroblast gingiva manusia	Desain penelitian kuantitatif dengan uji one-way ANOVA dan posthoc tukey HSD	Graft HAP dari <i>portunus pelagicus</i> dengan sediaan serbuk memiliki sifat biokompatibel pada kultur sel fibroblast gingiva manusia dan pada konsentrasi terendah 25 ppm memiliki biokompatibilitas yang optimal.
5	Bio-scaffolds yang dihasilkan dari cumi dan kepiting yang teradiasi dengan kitosan dan hidroksiapatit untuk rekayasa jaringan tulang	Shavandi, dkk	2016	Untuk mengembangkan bio-scaffold menggunakan kitosan dari cangkang kepiting dan cumi.	Uji MTT untuk viabilitas sel	Sifat fisik dan biologis kombinasi kitosan dan hidroksiapatit memiliki sifat osteokonduksi, osteoinduksi, dan osteogenesis sehingga dapat menjadi biomaterial yang menjanjikan.
6	Sintesis kitosan dari cangkang kepiting dengan metode enkapsulasi	Auli Rahmi, dkk	2017	Mensintesis kitosan dari cangkang kepiting dalam bentuk nanopartikel.	Uji Kolmogorov-Smirnov, uji levene, one-way ANOVA, dan uji HSD Tukey	Menunjukkan transformasi menjadi kitosan 66,64% dengan ukuran partikel 386,3 nm