

**EFEKTIVITAS SERBUK DAN GEL KITOSAN DARI CANGKANG
KEPITING RAJUNGAN (*Portunus Pelagicus*) SEBAGAI BONEGRAFT
TERHADAP JUMLAH OSTEOSIT PADA TINDAKAN SOCKET
PRESERVATION**

TESIS



SULFADLIANA

J035202005

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI PERIODONSIA

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**EFEKTIVITAS SERBUK DAN GEL KITOSAN DARI
CANGKANG KEPITING RAJUNGAN (*Portunus Pelagicus*)
SEBAGAI BONEGRAFT TERHADAP JUMLAH OSTEOSIT
PADA TINDAKAN 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:

SULFADLIANA
J035202005

Pembimbing:

1. Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio(K)
2. Prof. Dr. Irene Edith Rieuwpassa, drg., M.Si., PBO

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

2023

**EFEKTIVITAS SERBUK DAN GEL KITOSAN DARI CANGKANG
KEPITING RAJUNGAN (*Portunus Pelagicus*) SEBAGAI BONEGRAFT
TERHADAP JUMLAH OSTEOSIT PADA TINDAKAN SOCKET
PRESERVATION**

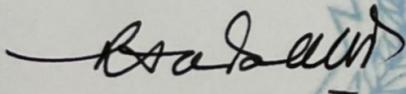
OLEH:

**SILFADLIANA
J035202005**

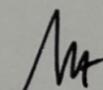
Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar, 13 November 2023

Pembimbing 1

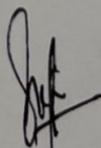


Pembimbing 2



Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp Perio (K) Prof. Dr. Irene Edith Rieuwpassa, drg., M.Si., PBO
NIP. 19581110 198609 1 002 NIP. 196711012 199903 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 SERBUK DAN GEL KITOSAN DARI CANGKANG
KEPITING RAJUNGAN (*Portunus Pelagicus*) SEBAGAI BONEGRAFT
TERHADAP JUMLAH OSTEOSIT PADA TINDAKAN SOCKET
PRESERVATION**

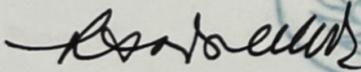
OLEH:

**SULFADLIANA
J035202005**

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

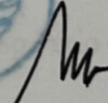
Makassar, 13 November 2023

Pembimbing 1



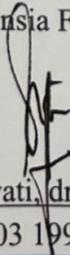
Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K)
NIP. 19581110 198609 1 002

Pembimbing 2



Prof. Dr. Irene Edith Rieuwpassa, drg., M.Si., PBO
NIP. 196711012 199903 2 001

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



Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D
NIP. 196810215 200801 1 009

TESIS

EFEKTIVITAS SERBUK DAN GEL KITOSAN DARI CANGKANG KEPITING RAJUNGAN (*Portunus Pelagicus*) SEBAGAI BONEGRAFT TERHADAP JUMLAH OSTEOSIT PADA TINDAKAN SOCKET PRESERVATION

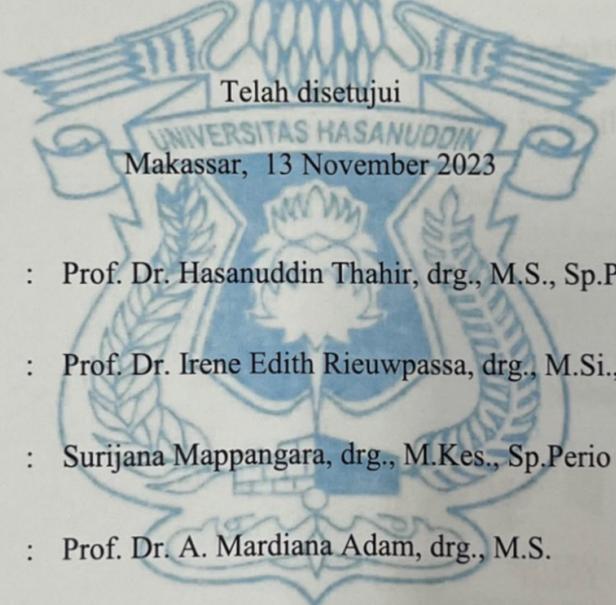
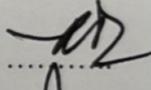
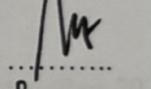
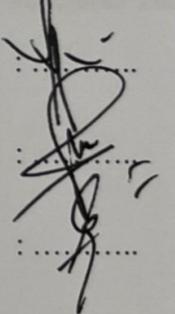
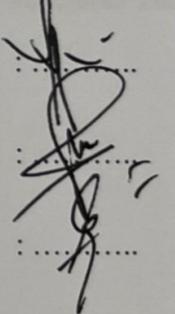
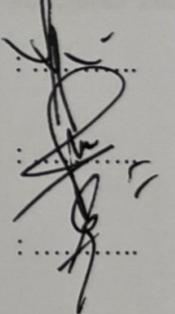
OLEH:

SULFADLIANA

J035202005

Telah disetujui

Makassar, 13 November 2023

- 
- | | | | | |
|------------------|---|---|---------|---|
| 1. Pembimbing I | : | Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K) | : |  |
| 2. Pembimbing II | : | Prof. Dr. Irene Edith Rieuwpassa, drg., M.Si.,PBO | : |  |
| 3. Penguji I | : | Surijana Mappangara, drg., M.Kes., Sp.Perio (K) | : |  |
| 4. Penguji II | : | Prof. Dr. A. Mardiana Adam, drg., M.S. | : |  |
| 5. Penguji III | : | Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio (K) | : |  |

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

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Sulfadliana

NIM : J035202005

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

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

Makassar, 13 November 2023



Sulfadliana

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala berkah dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis yang berjudul **“Efektivitas Serbuk Dan Gel Kitosan Dari Cangkang Kepiting Rajungan (*Portunus Pelagicus*) Sebagai Bonegraft Terhadap Jumlah Osteosit Pada Tindakan 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 tesis ini dapat diselesaikan berkat dukungan dan bantuan secara langsung maupun tidak langsung dari berbagai pihak. Oleh karena, dengan segala kerendahan hati itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.**, sebagai Rektor Universitas Hasanuddin.
2. **Irfan Sugianto, drg., 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, sekaligus sebagai penguji III yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu, bimbingan, dukungan serta arahan selama penulis menempuh pendidikan di PPDGS Periodonsia.

4. **Surijana Mappangara, drg., Sp.Perio (K)** sebagai Penasehat Akademik dan Penguji I yang senantiasa memberi dukungan dan motivasi demi kelancaran penyelesaian pendidikan di PPDGS Periodonsia.
5. **Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K)** dan **Prof. Dr. Irene Edith Rieuwpassa, drg., M.Si.,PBO** sebagai pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktunya memberikan bimbingan, ilmu, dukungan, arahan dan masukan kepada penulis dari awal hingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.
6. **Prof. Dr. A. Mardiana Adam, drg., M.S.**, sebagai penguji II yang telah banyak memberikan arahan, masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini.
7. **Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes., Dian Setiawaty, drg., Sp.Perio (K)** dan **Sitti Raodah Juanita Ramadhan, drg., Sp.Perio, Supiaty, drg., M.Kes**, sebagai dosen Departemen Periodonsia yang telah memberikan ilmu, bimbingan dan dukungan selama proses pendidikan.
8. Laboratorium Biokimia Politani Politeknik Negeri Pangkep, Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Science Fakultas MIPA UNHAS, Laboratorium Terpadu Departemen Kimia Fakultas MIPA UNHAS, Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Pendidikan Unhas dan Laboratorium Biokimia – Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah membantu dalam proses penelitian.

9. Orang tuaku tercinta ayahanda (alm) **Andi Syamsuddin R** dan ibunda (alm) **Syurkiah**, ayah mertua **Andi Madhin** dan ibu mertua **Hj. Hasmi** atas segala doa dan dukungan selama ini.
10. Suamiku tercinta **Ir. Baso Murdin, M.Eng**, anak-anakku yang tersayang **Zahra Alifra Muliana, Achmad Farraas Basmur, Wetenri Abshari Muliana**, terima kasih atas segala doa, semangat serta selalu sabar dan setia mendampingi dan membimbing penulis selama masa pendidikan ini.
11. Saudara – saudariku dan ponakan-ponakanku tersayang yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu, selalu memberikan doa dan semangat selamat menjalani pendidikan.
12. Teman seperjuangan dalam menyelesaikan penelitian ini, **drg. Aisyah Bella Azzanjani** dan **drg. Ummi Salmiah Sari**, terimakasih atas pengertian, bantuan dan kesabarannya selama penelitian berlangsung.
13. Teman seperjuanganku **NEMESIX** selama kurang lebih 3 tahun baik dalam suka dan duka bersama **Abel, Ai, Mia, Oja dan Jelin** yang selalu membantu, mendukung, dan memberi semangat selama menempuh pendidikan bersama.
14. Kepada senior Titu, Sigma, SO7, dan adek adek junior Dextra, Venom, Phoenix, Falcon, dan Vision yang telah memberi dukungan dan semangat selama menempuh pendidikan.

15. Kak **Bia, Mirna**, dan semua staf pegawai di RSGM Kande Unhas dan FKG Unhas serta semua pihak yang telah memberikan 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. Amin

Makassar, 13 November 2023

Sulfadliana

**EFEKTIVITAS SERBUK DAN GEL KITOSAN DARI CANGKANG
KEPITING RAJUNGAN (*Portunus Pelagicus*) SEBAGAI BONEGRAFT
TERHADAP JUMLAH OSTEOSIT PADA TINDAKAN SOCKET
PRESERVATION**

ABSTRAK

Latar belakang. *Socket preservation* merupakan tindakan menambahkan beberapa bahan graft ke dalam socket. Kitosan adalah polisakarida alami yang memiliki efek anti-inflamasi, penyembuhan luka, dan regenerasi tulang. Cangkang kepiting rajungan banyak mengandung kitin yang akan disintesis menjadi kitosan. Osteosit didefinisikan sebagai sel yang berada dalam matriks tulang, berasal dari sel punca mesenkimal melalui diferensiasi osteoblas, dan yang berkomunikasi secara ekstensif dengan populasi sel tulang lainnya untuk mengatur metabolisme tulang. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efektivitas serbuk kitosan dan kombinasi gel kitosan dan hidrosiksiapatit dari cangkang kepiting rajungan sebagai *bonegraft* terhadap jumlah osteosit pada *socket preservation*.

Bahan dan metode: Kitosan cangkang kepiting rajungan dibuat melalui proses deproteinase, demineralisasi dan deasetilasi. Sebanyak 36 ekor marmut dilakukan pencabutan gigi insisivus mandibula dan dibagi menjadi empat kelompok yaitu (1) kelompok perlakuan socket gigi diisi dengan serbuk kitosan cangkang kepiting rajungan (2) kelompok perlakuan socket gigi diisi dengan kombinasi kitosan cangkang kepiting rajungan dan hidroksiapatit cangkang kepiting rajungan, (3) kontrol positif socket hanya diisi dengan xenograft bovine hidroksiapatit, (4) kontrol negatif socket diisi dengan gel plasebo. Pada hari ke-7, 14 dan 21 dilakukan *sacrificed* untuk pengambilan jaringan socket dan pemeriksaan histologi osteosit. Analisis data dilakukan dengan uji *Shapiro wilk*, dan ANOVA.

Hasil: Pada hari ke-7, 14 dan 21 terjadi peningkatan jumlah osteosit yang signifikan ($p < 0.05$) pada kelompok serbuk kitosan, kelompok kombinasi kitosan dan hidroksiapatit cangkang kepiting rajungan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif xenograft bovine dan kelompok kontrol negatif gel plasebo.

Pembahasan: Kitosan dapat berperan sebagai *scaffold* karena sifatnya yang biokompatibel dan berdegradibel. Selain itu, kitosan juga bersifat hidrofilik sehingga mendukung adhesi dan proliferasi sel-sel osteogenik salah satunya melalui peningkatan jumlah osteosit yang terbentuk.

Kesimpulan: Serbuk kitosan, Kombinasi kitosan dari cangkang kepiting rajungan dan bovine hidroksiapatit efektif dalam meningkatkan jumlah osteosit pada tindakan *socket preservation*.

Kata kunci: kitosan; *socket preservation*; regenerasi tulang; pencabutan gigi; osteosit

**EFFECTIVENESS OF CHITOSAN POWDER AND GEL FROM CRAB
(Portunus Pelagicus) SHELLS AS BONEGRAFT ON THE NUMBER OF
OSTEOCYTES IN SOCKET PRESERVATION ACTION**

ABSTRACT

Background. Socket preservation is the act of adding some graft material into the socket. Chitosan is a natural polysaccharide that has anti-inflammatory, wound healing and bone regeneration effects. The shells of crab shells contain a lot of chitin which will be synthesized into chitosan. Osteocytes are defined as cells that reside in the bone matrix, originate from mesenchymal stem cells through osteoblast differentiation, and that communicate extensively with other bone cell populations to regulate bone metabolism. This study aims to examine the effectiveness of chitosan powder and a combination of chitosan gel and hydroxyciapatite from crab shells as bone grafts on the number of osteocytes in socket preservation.

Material and methods. Crab crab shell chitosan is made through deproteinase, demineralization and deacylation processes. A total of 36 guinea pigs had their mandibular incisor teeth extracted and were divided into four groups, namely (1) the treatment group where the tooth sockets were filled with crab crab shell chitosan powder (2) the tooth socket treatment group was filled with a combination of crab shell chitosan and crab crab shell hydroxyapatite, (3) positive control socket only filled with bovine hydroxyapatite xenograft, (4) negative control socket filled with placebo gel. On days 7, 14 and 21, the socket tissue was harvested and osteocyte histology was examined. Data analysis was carried out using the Shapiro Wilk test and ANOVA.

Results. On days 7, 14 and 21, there was a significant increase in the number of osteocytes ($p < 0.05$) in the chitosan powder group, the combination group of chitosan and crab shell hydroxyapatite compared to the bovine xenograft positive control group and the placebo gel negative control group

Discussion: Chitosan can act as a scaffold because it is biocompatible and degradable. Apart from that, chitosan is also hydrophilic so it supports the adhesion and proliferation of osteogenic cells, one of which is by increasing the number of osteocytes formed.

Conclusion. Chitosan powder, a combination of chitosan from crab shells and bovine hydroxyapatite is effective in increasing the number of osteocytes in socket preservation procedures.

Keywords: chitosan; socket preservation; bone regeneration; tooth extraction; osteocytes

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.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II.....	7
TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Socket Preservation.....	7
2.2 Proses Penyembuhan Luka	9
2.3 Histologi Tulang	19
2.4 Bone graft.....	24
2.5 Kitosan	29
2.6 Cangkang Kepiting Rajungan (Portunus Pelagicus).....	34
BAB III	37
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA	37
3.1. Kerangka Teori	37
3.2. Kerangka Konsep.....	38

3.3. Hipotesa	39
BAB IV	40
METODE PENELITIAN.....	40
4.1 Rancangan Penelitian.....	40
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	40
4.2.1Lokasi penelitian	40
4.2.2Waktu penelitian	40
4.3 Subjek Penelitian	41
4.3.1Kriteria subjek penelitian	41
4.3.2Jumlah sampel.....	41
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	42
4.4.1Variabel Penelitian.....	42
4.4.2Definisi Operasional	42
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	43
4.5.1Alat Penelitian.....	43
4.5.2Bahan penelitian.....	44
4.6 Prosedur Penelitian	44
4.6.1 Persiapan Sediaan	44
4.6.2Persiapan hewan coba marmut (Cavia cobaya)	47
4.7 Pelaksanaan Penelitian.....	48
4.8 Analisa Data.....	50
4.9 Alur Penelitian	51
BAB V	52
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	52
5.1 Hasil Penelitian.....	52
5.1.1 Uji Karakteristik Bahan	52
5.1.2 Hasil Pemeriksaan Osteosit dan Uji Statistik.....	55
5.2 Pembahasan.....	59

BAB VI	65
PENUTUP	65
6.1 Kesimpulan	65
6.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Fase Penyembuhan Luka.....	9
Gambar 2. Sel Pembentuk Tulang.....	21
Gambar 3. Struktur Molekul Polimer Kitosan	30
Gambar 4. Morfologi Kepiting Rajungan	34
Gambar 5. Cangkang Kepiting Rajungan.....	36
Gambar 6. Spektrum Infra Merah Kitosan.....	53
Gambar 7. Hasil Pemeriksaan Histologis Osteosit.....	58

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sintesa Penelitian	31
Tabel 2. Tabel gugus fungsi kitosan.....	54
Tabel 3. Perbandingan jumlah Osteosit pada setiap kelompok.....	55
Tabel 4. Perbandingan Osteosit hari ke 7.....	55
Tabel 5. Perbandingan Osteosit hari ke 14.....	56
Tabel 6. Perbandingan Osteosit hari ke 21.....	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Etik penelitian.....	72
Lampiran 2. Foto-foto penelitian	73
Lampiran 3. Output SPSS	78
Lampiran 4. Lembar Perbaikan.....	82

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan *The Global Burden of Disease Study* masalah kesehatan gigi dan mulut yaitu penyakit pada periodontal menjadi urutan ke 11 penyakit yang paling banyak terjadi di dunia. Hasil penelitian Departemen Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan pada tahun 2018, sebanyak 57,6 persen populasi Indonesia mengalami masalah kesehatan mulut yang dapat mempengaruhi kualitas hidup. Hasil riset tersebut menyebutkan bahwa keluhan gusi bengkak dan/atau bisul (abses) dialami oleh 14% penduduk Indonesia.¹

Pencabutan gigi terutama disebabkan oleh karies dan penyakit periodontal. Pasarelli dkk, dalam penelitiannya menemukan bahwa 52,2% kehilangan gigi disebabkan oleh karies; sementara 35,7% karena penyakit periodontal, 6,9% masalah endodontik, 2,9% indikasi prostetik, dan 2,3% akibat kegagalan perawatan sebelumnya.² Setelah pencabutan gigi, terjadi sekitar 30% kehilangan *ridge* alveolar akibat resorpsi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa, selama tiga bulan pasca pencabutan gigi, dua pertiga jaringan keras dan lunak akan mengalami resorpsi. Sebagian besar kehilangan tulang ini terjadi pada enam bulan pertama setelah pencabutan gigi. Setelah itu, peningkatan kecepatan resorpsi rata-rata sebesar 0,5-1% setiap tahunnya.³ Waktu terbaik untuk mempersiapkan *ridge alveolar* adalah pada saat pencabutan gigi⁴, yaitu dengan melakukan prosedur *socket preservation*.

Pemakaian bahan *graft* di dalam soket pencabutan gigi diharapkan dapat memperlambat proses resorpsi dinding soket serta meregenerasi jaringan lunak dan keras.⁵⁻⁸

Socket preservation dapat dilakukan dengan menambahkan beberapa bahan *graft* ke dalam soket, salah satunya adalah bahan 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 (*Xenograft*) telah lama diteliti karena memiliki struktur dan morfologi yang mirip dengan tulang manusia. Sifat hidroksiapatit biokompatibel, bioaktif, dan osteokonduktif, sehingga sering digunakan dalam regenerasi jaringan keras. Hidroksiapatit selain memiliki keunggulan juga memiliki kekurangan yaitu bersifat rapuh dan relatif sulit diresorpsi oleh tubuh.⁹ 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 pada tulang.^{10,11}

Kitosan merupakan polisakarida linear, semi-kristalin alami yang berupa turunan N-deasetilasi kitin, terdiri atas β -(1→4)-2-acetamido-2-deoxy-b-d-glucan (*n*-asetil d-glukosamin) dan β -(1→4)-2-amino-2-deoxyb-d-glucan (d-glukosamin). Kitosan bersifat biodegradasi, dapat diuraikan oleh lisosim atau chitinase menjadi residu non-toksik.^{12,13}

Kitosan selain memiliki kelebihan, juga diketahui memiliki 3 beberapa kekurangan, misalnya solubilitas air yang rendah pada pH netral atau tinggi dan sifat mekanis yang rendah sehingga saat ini kitosan masih dikombinasikan dengan bahan polimer atau bahan alami lainnya, biomaterial,

atau molekul bioaktif untuk meningkatkan resistensi mekanik, absorpsi protein, dan biomineralisasi protein.^{14,15}

Beberapa penelitian menggunakan kombinasi kitosan dan bahan lain membuktikan adanya pengaruh yang positif terhadap pembentukan tulang. Maryani dkk menunjukkan bahwa terdapat peningkatan jumlah osteoblas yang signifikan pada kelompok kombinasi Platelet Rich Plasma dan gel kitosan dibandingkan kelompok Platelet Rich Plasma, gel kitosan, dan povidone iodine 14 hari setelah pencabutan gigi tikus Wistar. Hal ini juga sejalan dengan penelitian oleh Danilchenko dkk yang juga menunjukkan pembentukan jaringan tulang karena sifat osteokonduktif yang meningkat pada kombinasi bahan hidroksiapatit dan kitosan. Kitosan merupakan turunan dari kitin, yang dapat diekstraksi dari berbagai jenis hasil perikanan, seperti kerang, kepiting, udang, maupun sisik ikan. Djais dkk juga melaporkan bahwa kombinasi kitosan limbah sisik ikan bandeng dengan hidroksiapatit dapat menghambat produksi sitokin pro-inflamasi TNF- α dan IL-6, sehingga memperpendek proses peradangan, dan mempercepat tahap proliferasi dan remodelling.^{16,17}

Jaringan tulang bersifat dinamis karena secara konstan mengalami remodelling. Remodelling tulang ditujukan untuk pengaturan homeostatis kalsium, memperbaiki jaringan yang rusak akibat pergerakan fisik, kerusakan minor karena faktor stres dan pembentukan kerangka pada masa pertumbuhan. Ketidakseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang pada proses remodelling tulang dapat mengakibatkan kepadatan tulang berkurang sehingga dapat menimbulkan penyakit metabolik tulang. Berkurangnya kepadatan sel tulang dapat diakibatkan oleh berkurangnya

jumlah osteosit atau kurangnya kadar mineral, namun keduanya dapat mengakibatkan kerapuhan tulang. Osteosit diketahui memainkan peran penting dalam tahap remodelling tulang. Namun, karena osteosit dewasa tertanam dalam matriks keras yang termineralisasi, fungsi osteosit dalam rekayasa tulang sejauh ini sebagian besar prosesnya tidak diketahui.^{18,19}

Kepiting adalah komoditas andalan dari sektor perikanan yang umumnya diekspor dalam bentuk beku. Potensi produksi kepiting di Indonesia dari tahun ke tahun terus meningkat. Indonesia sampai dengan saat ini sebagai negara pengekspor kepiting terbesar untuk pasar internasional (kabar bisnis 2014). Distribusi produksi berasal dari Perairan Selat Makassar, Laut Flores, dan Teluk Bone. Kabupaten yang termasuk lima besar produsen kepiting rajungan adalah Wajo 34,0 %, Bone 23,6 %, Pangkep 17,4%, Maros 13% dan Jeneponto 5,7%.²⁰ Limbah dari pengolahan kepiting rajungan ini sebagian besar berupa cangkang 70-80% sering dibuang atau hanya digunakan sebagai campuran pakan ternak, perasa pembuatan kerupuk dan terasi. Bila limbah ini dibiarkan maka akan menyebabkan pencemaran lingkungan dan membahayakan kesehatan manusia.²¹ Secara umum, cangkang kulit kepiting mengandung protein (15,60% - 23,90%), kalsium karbonat (53,70% - 78,40%) dan kitin (18,70% - 32,20%). Berdasarkan kandungan tersebut seyogyanya limbah cangkang kepiting tidak hanya digunakan sebatas itu saja, sebab limbah tersebut sumber potensial yang bisa dikembangkan sebagai bahan *bone graft*,²¹

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk melihat efektivitas serbuk kitosan dan kombinasi gel kitosan dan hidrosksiapatit dari

cangkang kepiting rajungan sebagai bone graft terhadap jumlah osteosit pada tindakan *socket preservation*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah serbuk kitosan dari cangkang kepiting rajungan efektif sebagai *bonegraft* terhadap jumlah osteosit pada tindakan *socket preservation* ?
2. Apakah serbuk kitosan dan kombinasi gel kitosan dan hidrosiksiapatit dari cangkang kepiting rajungan efektif sebagai *bonegraft* terhadap jumlah osteosit pada tindakan *socket preservation* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk melihat efektivitas serbuk kitosan dan kombinasi gel kitosan dan hidrosiksiapatit dari cangkang kepiting rajungan sebagai *bonegraft* terhadap jumlah osteosit pada *socket preservation*

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk melihat jumlah osteosit setelah aplikasi serbuk kitosan dan kombinasi gel kitosan dan hidrosiksiapatit dari cangkang kepiting rajungan (*Portunus pelagicus*), hidroksiapatit bovine dan gel placebo pada hari ke 7, 14 dan 21.
2. Untuk melihat apakah ada perbedaan jumlah osteosit pada keempat kelompok perlakuan tersebut.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan kontribusi pengetahuan ilmiah mengenai potensi kombinasi kitosan cangkang kepiting rajungan (*Portunus Pelagicus*) dengan hidroksiapatit pada bidang periodontal.
2. Menambah pengetahuan ilmiah mengenai potensi kombinasi kitosan cangkang kepiting rajungan (*Portunus Pelagicus*) dengan hidroksiapatit terhadap pembentukan osteosit.
3. Menambah pengetahuan ilmiah mengenai potensi serbuk kitosan cangkang kepiting rajungan (*Portunus Pelagicus*) sebagai bahan bonegraft melalui pembentukan osteosit.
4. Memberikan informasi terhadap penggunaan cangkang kepiting rajungan (*Portunus Pelagicus*), sebagai salah satu bahan alami yang dapat digunakan sebagai bahan regenerasi tulang, khususnya pada socket preservation

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Socket Preservation

Pencabutan gigi adalah tindakan mengeluarkan seluruh bagian gigi bersama jaringan patologisnya dari dalam soket gigi serta menanggulangi komplikasi yang mungkin ditimbulkannya. Pencabutan gigi merupakan suatu prosedur bedah yang dapat dilakukan dengan tang, elevator, atau pendekatan transalveolar.²² Pencabutan gigi akan meninggalkan soket gigi dan menimbulkan luka disekitar jaringan lunak yang umumnya membutuhkan waktu lama dalam penyembuhan, dan setelah proses penyembuhan daerah pencabutan akan mengalami resorpsi tulang alveolar.²² Salah satu tindakan yang dapat dilakukan untuk membantu percepatan penyembuhan luka paska pencabutan dan membantu mempertahankan atau mengurangi resorpsi tulang adalah *socket preservation*.

Socket preservation prosedur untuk mempertahankan volume tulang setelah ekstraksi untuk mengantisipasi penempatan implan atau gigi tiruan sebagian cekat. Prosedur ini membantu mengatasi masalah resorpsi dinding tulang alveolar. Pelestarian soket harus dipertimbangkan jika penempatan implan harus ditunda karena alasan pasien atau lokasi. Waktu penyembuhan yang ideal sebelum implantasi adalah enam bulan.²³

Di masa depan, augmentasi tulang alveolar juga dapat dikurangi dengan preservasi soket. Dengan mengurangi resorpsi tulang dan mempercepat

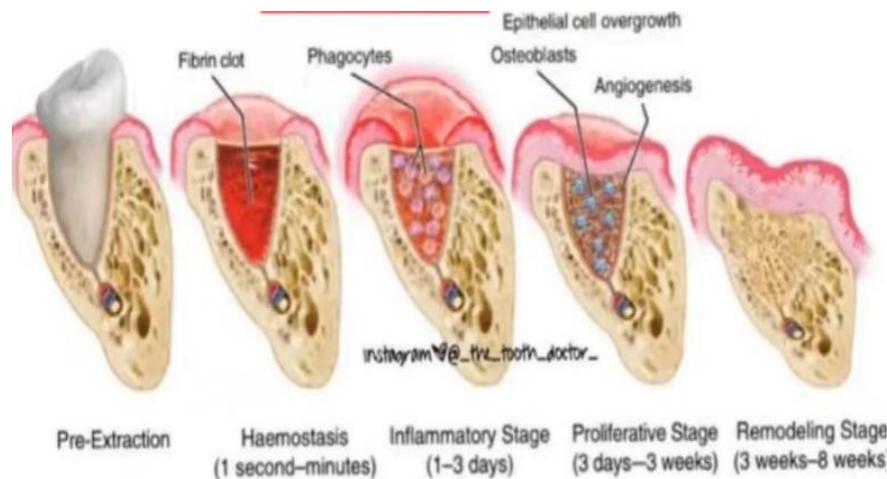
pembentukan tulang, meningkatkan keberhasilan dan kontinuitas pemasangan implan atau prosthesis.²⁴

Pertimbangan untuk melakukan *socket preservation* segera setelah pencabutan gigi adalah 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. 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.^{25,26}

Tindakan *socket preservation* memerlukan penambahan bahan graft ke dalam soket. Berbagai macam bahan atau teknik yang digunakan untuk memaksimalkan volume tulang dan jaringan lunak setelah pencabutan gigi diharapkan dapat meningkatkan hasil perawatan. Berdasarkan konsep ini, *socket preservation* seringkali dilakukan dengan cara *guided bone regeneration* yaitu dengan menggunakan membran, baik *resorbable* maupun *non-resorbable*, 21 kombinasi bone graft dengan atau tanpa membran, atau dengan penggunaan molekul bioaktif untuk regenerasi tulang pada daerah *socket*.²⁷

2.2 Proses Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi merupakan proses biologis yang memperbaiki atau mengganti jaringan yang rusak akibat lesi. Penyembuhan luka biasanya terjadi melalui beberapa proses kompleks yang melibatkan sel inflamasi dan *growth factor* yang berinteraksi pada setiap tahap penyembuhan.^{19,28} Proses ini melibatkan inflamasi dan penyembuhan tulang yang secara berurutan melewati beberapa tahapan, ditandai dengan adanya bekuan darah, migrasi dan proliferasi *mesenchymal stem cells*, pembentukan jaringan granulasi, infiltrat inflamasi, angiogenesis, proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen yang berakhir dengan *remodelling* tulang.²⁹



Gambar 1. Fase Penyembuhan Luka

(Sumber: <https://www.fase+penyembuhan+luka+pasca+pencabutan+gigi&hl=ID&sxsrf=AJOqlz>)

Fisiologi penyembuhan luka alami melewati tahapan berikut:

1. Hemostasis

Fase ini terjadi segera setelah cedera dan melindungi pembuluh darah dan sel-sel yang diperlukan untuk fase penyembuhan selanjutnya. Trombosit menempel pada tempat cedera dalam beberapa detik setelah cedera, trombosit

diaktifkan dan melepaskan sinyal kimiawi untuk meningkatkan koagulasi, menghasilkan aktivasi fibrin, yang membentuk jaring dan bertindak sebagai perekat. Degenerasi trombosit mengaktifkan kaskade komplemen, Merangsang sel inflamasi dan membunuh bakteri. Juga berbeda Sitokin dan faktor pertumbuhan dilepaskan ke dalam luka. Gumpalan darah dan Trombosit berperan penting dalam penyembuhan jaringan karena mengandung banyak sitokin (misalnya kemokin dan interleukin) dan factor evolusi. Trombosit juga mengandung dan melepaskan amina vasoaktif dan produk metabolisme yang berasal dari asam arakidonat mempunyai peran fundamental dalam memulai dan mengatur fase inflamasi berikutnya. Trombosit pengikatan dan pembekuan darah di pembuluh darah akan terkendali

Trombosit mengikat satu sama lain dan mengumpul di pembuluh darah, memperlambat atau mencegah pendarahan lebih lanjut. Gumpalan fibrin-fibronektin menyediakan matriks sementara yang dapat digunakan sel epitel dan fibroblas untuk bermigrasi ke ruang luka. Jika luka terus berdarah, penyembuhan tertunda karena pembentukan jaringan granulasi terganggu. Tahap ini disebut juga tahap koagulasi. Aktivasi trombosit selama hemostasis primer melepaskan sejumlah sitokin penting yang memulai proses penyembuhan melalui pensinyalan kemotaktik ke sel inflamasi dan sel inang.^{30,31}

2. Inflamasi

Fase inflamasi merupakan rangkaian respon hemostatik yang diikuti oleh respon inflamasi yang meliputi vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler yang bertujuan untuk membersihkan luka dan proses

penyembuhan pada fase selanjutnya.³² Fase inflamasi berlangsung sejak terjadinya luka sampai kira-kira hari kelima. Inflamasi pada luka hewan dimulai segera setelah terjadinya luka dan berlangsung pada hari pertama sampai hari kelima.³³ Penyembuhan darah yang terputus pada luka akan menyebabkan perdarahan dan tubuh berusaha menghentikannya dengan vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh, dan reaksi hemostasis.³⁴

Reaksi hemostatik membentuk matriks fibrin, yang kemudian menjadi perancah untuk perbaikan sel. Jaringan yang rusak melebarkan kapiler di sekitarnya dan sekresi serum dan sel darah putih terganggu. Ini menyebabkan kemerahan, panas, bengkak, dan nyeri. Respon inflamasi ini sangat penting untuk proses penyembuhan. Benda asing atau rangsangan lain mengaktifkan sistem komplemen, yang memicu respons vaskular dan seluler. Respons vaskular meliputi vasodilatasi kapiler, peningkatan permeabilitas, dan gerakan kemostatik leukosit di area peradangan. Neutrofil adalah sel pertama yang menumpuk di area yang meradang dari jam pertama hingga tiga hari selama fase inflamasi dari proses tersebut. Respon imun selanjutnya melibatkan limfosit T dan sel B, yang menghasilkan antibodi spesifik terhadap antigen. Menghentikan respons inflamasi dengan membatasi jumlah antigen, karena antigen bertanggung jawab untuk memulai proses inflamasi.³⁴

Saat platelet teraktivasi, membran fosfolipid berikatan dengan faktor pembekuan V, dan berinteraksi dengan faktor pembekuan X. Aktivitas protrombine dimulai, memproduksi trombin secara eksponensial. Trombin kembali mengaktifkan platelet lain dan mengkatalisasi pembentukan fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin berkaitan dengan sel darah merah membentuk bekuan darah dan menutup luka. Fibrin menjadi rangka untuk sel

endotel, sel inflamasi dan fibroblast.⁸¹ Fibronectin bersama dengan fibrin sebagai salah satu komponen rangka tersebut dihasilkan fibroblast dan sel epitel. Fibronectin berperan dalam membantu perlekatan sel dan mengatur perpindahan berbagai sel ke dalam luka. Rangka fibrin – fibronectin juga mengikat sitokin yang dihasilkan pada saat luka dan bertindak sebagai penyimpan faktor – faktor tersebut untuk proses penyembuhan.⁸² Reaksi inflamasi adalah respon fisiologis normal tubuh dalam mengatasi luka. Inflamasi ditandai oleh rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan), calor (hangat), dan dolor (nyeri). Tujuan dari reaksi inflamasi ini adalah untuk membunuh bakteri yang mengkontaminasi luka.⁸¹ Pada awal terjadinya luka terjadi vasokonstriksi lokal pada arteri dan kapiler untuk membantu menghentikan pendarahan. Proses ini dimediasi oleh epinephrin, norepinephrin dan prostaglandin yang dikeluarkan oleh sel yang cedera. Setelah 10 – 15 menit pembuluh darah akan mengalami vasodilatasi yang dimediasi oleh serotonin, histamin, kinin, prostaglandin, leukotriene dan produk endotel. Hal ini yang menyebabkan lokasi luka tampak merah dan hangat. Sel mati yang terdapat pada permukaan endotel mengeluarkan histamin dan serotonin yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskuler. Hal ini mengakibatkan plasma keluar dari intravaskuler ke ekstrasvaskuler.⁸¹ Leukosit berpindah ke jaringan yang luka melalui proses aktif yaitu diapedesis. Proses ini dimulai dengan leukosit menempel pada sel endotel yang melapisi kapiler dimediasi oleh selectin. Kemudian leukosit semakin melekat akibat integrin yang terdapat pada permukaan leukosit dengan intercellular adhesion molecular (ICAM) pada sel

endotel. Leukosit kemudian berpindah secara aktif dari sel endotel ke jaringan yang luka.⁸²

Selain aktivasi neutrofil, diperkirakan 3 hari setelah cedera, monosit diberi sinyal untuk pergi ke lokasi luka, yang kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag dan mendukung penyembuhan. Makrofag berperan penting dalam memfasilitasi proses transisi dari fase inflamasi-proliferatif selama penyembuhan luka. Makrofag yang berasal dari pematangan fenotipe monosit bermigrasi dan melanjutkan fagositosis serta melepaskan 11 faktor pertumbuhan (TNF- α , TGF- β , FGF dan EGF) yang memicu aktivitas fibroblast dan osteoblas. Limfosit adalah yang terakhir bermigrasi sebagai respons terhadap interleukin-1 dan puing-puing molekul lokal. Kombinasi sel inflamasi, vaskularisasi, dan fibroblas yang belum matang membentuk jaringan granulasi. Ketika lokasi luka steril, jaringan granulasi digantikan oleh matriks jaringan ikat transien yang kaya akan kolagen dan sel. Fase proliferasi penyembuhan luka dimulai.^{35,36}

3. Proliferasi

Tahap ini disebut fibroplastik karena pada tahap ini peran fibroblas sangat penting. Fase proliferasi berlanjut hingga hari ke-21. Tiga peristiwa utama terjadi selama fase ini, yaitu epitelisasi, neovaskularisasi, dan sintesis kolagen. Epitelisasi dimulai dalam 24 jam setelah cedera. Mitosis dan migrasi sel basal bekerja sama untuk menutup celah yang dibuat oleh luka. Seluruh area mengalami epitelisasi ulang dalam waktu 48 jam. Neovaskularisasi yang dihasilkan dari proses ini dimulai 2 hari setelah cedera dan mencapai aktivitas maksimumnya pada hari ke 7. Sel-sel endotel vaskular yang ada berkembang biak untuk membentuk kapiler baru, memberikan warna pink cerah pada tepi

luka. Fibroblas mensintesis kolagen. Fibroblas mensintesis kolagen dan substansi dasar dengan cepat, dan puncak produksi fibroblas terjadi dari hari ke 5-7.³⁴⁻³⁶

Dalam melakukan migrasi, fibroblast mengeluarkan matriks mettaloproteinase (MMP) untuk memecah matriks yang menghalangi migrasi. Fungsi utama dari fibroblast adalah sintesis kolagen sebagai komponen utama ECM. Kolagen tipe I dan III adalah kolagen utama pembentuk ECM dan normalnya ada pada dermis manusia. Kolagen tipe III dan fibronectin dihasilkan fibroblast pada minggu pertama dan kemudian kolagen tipe III digantikan dengan tipe I. Kolagen tersebut akan bertambah banyak dan menggantikan fibrin sebagai penyusun matriks utama pada luka. Pembentukan pembuluh darah baru / angiogenesis adalah proses yang dirangsang oleh kebutuhan energi yang tinggi untuk proliferasi sel. Selain itu angiogenesis juga diperlukan untuk mengatur vaskularisasi yang rusak akibat luka dan distimulasi kondisi laktat yang tinggi, kadar pH yang asam, dan penurunan tekanan oksigen di jaringan.^{81,82}

Setelah trauma, sel endotel yang aktif karena terekspos berbagai substansi akan mendegradasi membran basal dari vena postkapiler, sehingga migrasi sel dapat terjadi antara celah tersebut. Migrasi sel endotel ke dalam luka diatur oleh fibroblast growth factor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF), dan transforming growth factor- β (TGF- β). Pembelahan dari sel endotel ini akan membentuk lumen. Kemudian deposisi dari membran basal akan menghasilkan maturasi kapiler. Angiogenesis distimulasi dan diatur oleh berbagai sitokin yang kebanyakan dihasilkan oleh makrofag dan platelet. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) yang dihasilkan makrofag

merangsang angiogenesis dimulai dari akhir fase inflamasi. Heparin, yang bisa menstimulasi migrasi sel endotel kapiler, berikatan dengan berbagai faktor angiogenik lainnya. Vascular endothelial growth factor (VEGF) sebagai faktor angiogenik yang poten dihasilkan oleh keratinosit, makrofag dan fibroblast selama proses penyembuhan. Pada fase ini terjadi pula epitelialisasi yaitu proses pembentukan kembali lapisan kulit yang rusak. Pada tepi luka, keratinosit akan berproliferasi setelah kontak dengan ECM dan kemudian bermigrasi dari membran basal ke permukaan yang baru terbentuk. Ketika bermigrasi, keratinosit akan menjadi pipih dan panjang dan juga membentuk tonjolan sitoplasma yang panjang. Pada ECM, mereka akan berikatan dengan kolagen tipe I dan bermigrasi menggunakan reseptor spesifik integrin. Kolagenase yang dikeluarkan keratinosit akan mendisosiasi sel dari matriks dermis dan membantu pergerakan dari matriks awal. Keratinosit juga mensintesis dan mensekresi MMP lainnya ketika bermigrasi. Matriks fibrin awal akan digantikan oleh jaringan granulasi. Jaringan granulasi akan berperan sebagai perantara sel – sel untuk melakukan migrasi. Jaringan ini terdiri dari tiga sel yang berperan penting yaitu : fibroblast, makrofag dan sel endotel. Sel – sel ini akan menghasilkan ECM dan pembuluh darah baru sebagai sumber energi jaringan granulasi. Jaringan ini muncul pada hari keempat setelah luka. Pembentukan granulasi terjadi pada hari ke 2-5 setelah luka, dibentuk oleh fibroblas yang mengalami proliferasi dan maturasi. Fibroblast akan bekerja menghasilkan ECM untuk mengisi celah yang terjadi akibat luka dan sebagai perantara migrasi keratinosit. Matriks ini akan tampak jelas pada luka. Makrofag akan menghasilkan growth factor yang merangsang

fibroblast berproliferasi. Makrofag juga akan merangsang sel endotel untuk membentuk pembuluh darah baru.^{37,81,82}

Setelah bermigrasi ke provisional wound matrix, fibroblas berkembang biak dan menghasilkan proteinase, seperti matriks metaloproteinase, dan sekali lagi bertindak untuk mendegradasi matriks sementara luka yang terbentuk sebelumnya, sementara kolagen dan komponen matriks ekstraseluler lainnya, seperti proteoglikan, asam hialuronat, glikosaminoglikan, dan fibronektin. dipertahankan untuk tujuan membentuk jaringan granulasi mengisi celah luka dan menyediakan struktur pendukung bagi sel untuk menempel, bermigrasi, tumbuh dan berdiferensiasi selama penyembuhan luka.^{33,37}

4. Modelling dan Remodelling

Fase ini merupakan fase yang terakhir dan terpanjang pada proses penyembuhan luka. Fase Modelling tulang dikenal dengan sebuah proses dari perubahan bentuk dan arsitektur tulang, seperti adanya perubahan dimensi tulang ketika resorpsi tulang pada dinding soket terjadi. Modelling terjadi lebih awal daripada remodelling tulang. Dua pertiga proses modelling terjadi selama tiga bulan pasca pencabutan gigi. Fase Remodelling tulang dikenal juga sebagai fase pematangan. Fase ini terjadi sejak 21 hari ketika terjadi luka hingga 1 tahun. Remodelling tulang terjadi segera setelah matriks ekstrasel terbentuk kemudian dimulailah proses reorganisasi yaitu ketika kolagen membentuk ikatan silang yang erat dengan kolagen lain dan meningkatkan kekuatan tarik bekas luka.³⁷

Tulang merupakan jaringan yang dinamis dan aktif. Perubahan dalam skala kecil pada arsitektur tulang terjadi secara terus menerus. Setiap minggu, tubuh mendaur ulang 5 – 7 % massa tulang tubuh kita. Sekitar setengah gram kalsium dapat masuk atau keluar dari rangka orang dewasa setiap harinya. Tulang spongiosa digantikan setiap tiga – empat tahun, sedangkan tulang kompak setiap sepuluh tahun. Hal ini merupakan hal yang menguntungkan bagi tubuh, karena bila tulang menetap ditempatnya dalam jangka waktu yang lama, kalsium akan mengkristal dan menjadi lebih rapuh sehingga mudah patah. Meskipun ketika terjadi patah tulang, tulang akan mengalami proses perbaikan sendiri.^{37,38}

Pada proses ini, proses pembentukan tulang matang terjadi dengan bertambah banyaknya osteoblas yang akan menguatkan tulang. Setelah itu osteoblas akan mendepositkan 14 osteoit pada kartilago yang mengalami kalsifikasi, kemudian osteoit mengalami kalsifikasi menjadi tulang yang tersusun acak (woven bone), selanjutnya berubah menjadi tulang lamela pada tahap remodelling. Proses inilah yang menyebabkan perubahan dimensi tulang setelah pencabutan.^{30,38}

Pada kerangka orang dewasa, deposisi tulang dan resorpsi tulang terjadi dua permukaan tulang yaitu pada permukaan periosteum dan permukaan endosteum. Proses deposisi tulang dan resorpsi tulang disebut dengan proses remodeling tulang. Proses remodeling tulang merupakan proses berpasangan dan merupakan koordinasi antara osteoblas dan osteoklas yang disebut dengan remodeling unit. Proses remodeling tulang juga dibantu oleh osteosit yang berperan merasakan adanya stimulus stress atau tekanan pada tulang.^{37,38}

Proses Penyembuhan Luka

Sebagai repon terhadap jaringan yang rusak, tubuh memiliki kemampuan yang luar biasa untuk mengganti jaringan yang hilang, memperbaiki struktur, kekuatan, dan kadangkadang juga fungsinya. Penyembuhan luka juga dapat melibatkan integrasi proses fisiologis. Sifat penyembuhan pada semua luka sama, dengan variasinya bergantung pada lokasi luka, keparahan luka dan luas cedera. Selain itu, penyembuhan luka dipengaruhi oleh kemampuan sel dan jaringan untuk melakukan regenerasi.⁸³

Berdasarkan proses penyembuhan, dapat dikategorikan menjadi tiga yaitu:

a) Healing by primary intention

Tepi luka bisa menyatu kembali, permukaan bersih, biasanya terjadi karena suatu insisi, tidak ada jaringan yang hilang. Penyembuhan luka berlangsung dari bagian internal ke eksternal.

b) Healing by secondary intention

Terdapat sebagian jaringan yang hilang, proses penyembuhan akan berlangsung mulai dari pembentukan jaringan granulasi pada dasar luka dan sekitarnya.

c) Delayed primari healing (tertiary healing)

Penyembuhan luka berlangsung lambat, biasanya sering disertai dengan infeksi, diperlukan penutupan luka secara manual.^{83,84}

2.3 Histologi Tulang

Ada empat jenis sel dalam perkembangan tulang dewasa, yaitu sel osteoprogenitor, osteoblas, osteosit, dan osteoklas. Sel osteoprogenitor adalah sel induk berpotensi majemuk yang berasal dari jaringan ikat mesenkimal. Sel-sel ini ditemukan di lapisan jaringan ikat bagian dalam periosteum dan lapisan dalam endosteum, yang melapisi rongga sumsum tulang, osteon (sistem Haversian), dan saluran yang menembus tulang. Fungsi utama periosteum dan endosteum adalah nutrisi tulang dan suplai osteoblas untuk pertumbuhan, remodeling, dan perbaikan tulang. Selama pembentukan tulang, osteoprogenitor berkembang biak dengan mitosis dan berdiferensiasi menjadi osteoblas, yang kemudian mengeluarkan serat kolagen dan matriks tulang.³⁹

1. Osteoblast

Osteoblas terletak di permukaan tulang. Tugas osteoblas adalah sintesis, sekresi, dan pengendapan komponen organik matriks tulang baru dari osteoid (osteoidium). Osteoid adalah matriks tulang yang tidak mengalami pengapuran dan tidak mengandung mineral. Namun, begitu osteoid telah diendapkan, mineralisasi tulang terjadi dengan cepat.³⁹

Osteoblas terbentuk dari sel stroma (sel punca mesenkimal totipoten) yang berasal dari mesoderm. Pembentukan osteoblas dimulai dari prekursor sel stroma hingga pra-osteoblas, yang kemudian berkembang menjadi osteoblas yang dapat teraktivasi untuk kemudian membentuk osteosit. Osteoblas adalah sel mononuklear yang ditemukan di bagian luar (periosteum) dan di dalam (endosteum) tulang. Ketika sel-sel ini dalam keadaan aktif, mereka memiliki bentuk kubik, sedangkan ketika dalam keadaan tidak aktif, osteoblas

diratakan. Osteoblas menghasilkan kolagen, proteoglikan dan glikoprotein untuk pembentukan tulang baru di area permukaan tulang dan juga untuk pembentukan tulang di area tulang rawan.^{40,41}

2. Osteoklast

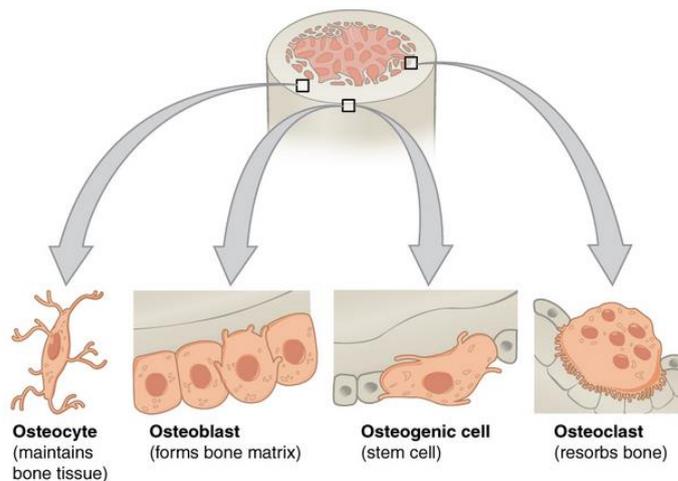
Osteoklas adalah sel multinuklear besar yang ditemukan pada permukaan tulang atau trabekula tempat terjadinya resorpsi, remodeling, dan perbaikan tulang. Sel-sel ini bukan garis sel osteoprogenitor. Osteoklas muncul dari fusi sel hematopoietik, atau progenitor darah, yang merupakan turunan sel makrofag dari mononuklear monosit di sumsum tulang. Fungsi utamanya adalah resorpsi tulang selama remodeling. Osteoklas sering ditemukan dalam matriks pada depresi pada matriks tulang yang disebut foramina Howship. Enzim lisosom yang disekresikan oleh osteoklas mengikis rongga ini.³⁹

Pada saat bagian ruffled osteoklas berkontak dengan tulang maka osteoklas akan mengeluarkan asam yang lebih rendah dari level PH, dan osteoklas kemudian menyerap matriks tulang yang termineralisasi. Osteoklas tidak dapat menghilangkan osteoid yang tidak termineralisasi. Ada protein yang berinteraksi dengan osteoklas dan osteoblas untuk mengatur resorpsi tulang. Reseptor RANK terletak di permukaan osteoklas.⁴²

3. Osteosit

Osteosit adalah bentuk dewasa dari osteoblas dan merupakan sel tulang utama, sel ini juga lebih kecil dari osteoblas. Seperti kondrosit tulang rawan, osteosit berada dalam matriks tulang yang diproduksi oleh osteoblas. Osteosit terletak di bukaan dan berdekatan dengan pembuluh darah. Matriks tulang termineralisasi lebih sulit daripada tulang rawan, nutrisi dan metabolit

tidak dapat berdifusi tanpa hambatan hidroksiapatit ke dalam osteosit. Oleh karena itu, tulang sangat kaya akan mineral dan memiliki kanal khusus atau kanal halus yang disebut canaliculae yang bermuara pada osteon. Canaliculi menjaga osteosit tetap hidup, dan osteosit mempertahankan homeostasis matriks tulang di sekitarnya serta kadar kalsium dan fosfat darah. Ketika osteosit mati, osteoklas diserap ke dalam matriks tulang di sekitarnya.^{39,43,44}



Gambar 2. Sel Pembentuk Tulang

Sumber : <https://www.osteoblas+osteoklas+osteosit&xsrf>

Osteosit dalam Penyembuhan Soket Pencabutan

Osteosit didefinisikan sebagai sel yang berada dalam matriks tulang, berasal dari sel punca mesenkimal melalui diferensiasi osteoblas, dan yang berkomunikasi secara ekstensif dengan populasi sel tulang lainnya untuk mengatur metabolisme tulang. Osteosit, berukuran 15-20 μm , berkomunikasi dari ruang celah melalui dendrit yang memanjang melalui tubulus tubulus, dan dendrit ini berhubungan dengan osteosit lain, sumsum tulang, dan lapisan osteoblas. Distribusi osteosit dalam tulang adalah matriks tiga dimensi yang terorganisasi dengan baik yang dirancang untuk meningkatkan adaptasi.⁴⁴

Dalam beberapa tahun terakhir, kemajuan konseptual dan teknologi penting di banyak bidang telah berkontribusi pada interpretasi fungsi osteosit dalam metabolisme tulang. Osteosit sekarang diakui sebagai pengatur utama homeostasis tulang, termasuk proses mekanis dan konversi sinyal mekanis menjadi sinyal kimiawi melalui sistem saluran lacunarnya untuk mengatur pembentukan dan resorpsi tulang selama remodeling tulang. Regenerasi tulang terjadi sepanjang hidup dan merupakan proses penting dalam menjaga keseimbangan homeostatis tulang. Sebagai pengatur utama tulang, osteosit secara langsung dan tidak langsung mengatur remodeling tulang. Osteosit dapat merasakan perubahan stimulasi mekanik dan stres dan secara langsung mengatur remodeling matriks, dan juga dapat mengatur aktivitas osteoklas dan osteoblas, sehingga secara tidak langsung mengatur resorpsi dan pembentukan tulang dan membangun keseimbangan dalam homeostasis tulang. Osteosit mengatur berbagai jenis sitokin dan faktor pertumbuhan dalam proses remodeling.^{43,44}

Osteosit berperan dalam berbagai proses regenerasi tulang, termasuk regenerasi matriks (osteosit osteolisis) dan penyembuhan patah tulang. Pertama, osteolisis osteosit mengacu pada penghilangan patologis dari matriks perilaku, kemudian osteosit menggunakan mekanisme molekuler yang sama dengan osteoklas untuk menghilangkan mineral, karena pelepasan kalsium dari tulang yang termineralisasi membutuhkan pH rendah dan enzim khusus. Osteosit dapat membalikkan proses osteolitik dengan mengganti matriks yang dihilangkan, mengasamkan ruang kanal lakunar untuk demineralisasi matriks dengan memproduksi proton dari karbonat anhidrase-

2 dan melepaskan proton dengan pemompaan proton dari ATPase vakuolar.^{45,46}

Osteosit mencakup sekitar 90-95% dari volume sel di dalam tulang (20.000 sampai 80.000 sel/mm³ jaringan tulang). Kepadatan osteosit telah dievaluasi pada 31.900 dan 93.200 sel/mm³ pada bovine sapi.⁴⁰ Pada tulang manusia, Frost memperkirakan waktu paruh rata-rata osteosit adalah 25 tahun. Proses remodeling tulang menginduksi pergantian jaringan tulang 4% sampai 10% per tahun, sehingga durasi yang diharapkan dari waktu paruh osteosit tidak mudah ditentukan dan tidak mungkin selama ini. Daya tahan osteosit lebih tinggi daripada osteoblas, yang diperkirakan 3 bulan pada tulang manusia, dan 10–20 hari pada *woven bone* tikus.⁴¹ Beberapa tahun terakhir, kemajuan besar dalam konsep dan teknologi di banyak bidang telah membantu menginterpretasikan fungsi osteosit dalam metabolisme tulang. Saat ini osteosit diakui sebagai pengatur utama homeostasis tulang, termasuk proses mekanis dan transduksi sinyal mekanis menjadi sinyal kimia melalui sistem lakunakanalikularnya untuk mengatur pembentukan dan resorpsi tulang selama remodeling tulang. Remodelling tulang terjadi sepanjang hidup dan merupakan proses penting untuk menjaga keseimbangan homeostasis tulang. Sebagai pengatur utama tulang, osteosit mengatur remodeling tulang secara langsung dan tidak langsung. Osteosit dapat merasakan rangsangan mekanik dan perubahan stres serta mengatur remodeling matriks secara langsung dan juga dapat mengatur aktivitas osteoklas dan osteoblas, sehingga secara tidak langsung mengatur resorpsi tulang dan pembentukan tulang, sehingga dapat menghasilkan keseimbangan homeostasis tulang.⁴²

Selama proses osteositogenesis, morfologi dan karakteristik osteoblas berubah menjadi stelata dari osteosit. Proses ini juga ditandai dengan terjadinya proses autofagi yang dimediasi dengan pengurangan area retikulum endoplasma, jumlah mitokondria, dan pengembangan

sitoplasma.³⁸ Selama diferensiasi osteoblas menjadi osteosit, terjadi perubahan besar dalam transkripsi dan translasi ekspresi dalam molekul osteosit yang mengatur homeostasis tulang dan metabolisme fosfat. Gen yang berbeda telah diidentifikasi berperan atas perubahan morfologi sel dan pembentukan sel kompleksitas jaringan lakuno-kanalikular.³⁹

2.4 Bone graft

Bone graft atau bahan cangkok tulang adalah bahan yang diambil dari satu tempat dan ditransplantasikan ke tempat lain untuk menggantikan tulang yang hilang. Pencangkokan tulang adalah prosedur yang cocok untuk meningkatkan tinggi alveolar ridge, remodeling rahang, transplantasi jaringan bebas mikrovaskuler dan remodeling alveolar ridge. Umumnya, *bone graft* diklasifikasikan menjadi 4 kategori yaitu :^{40,41}

1. Autograft

Autologous atau autogenous *bone grafts*, merupakan autograft yang diperoleh dari orang yang sama dengan penerima dan dapat diambil dari tempat tulang lain, seperti tulang belakang iliaka, simfisis mandibula, ramus anterior mandibula (koronoid). Jenis transplantasi ini memiliki risiko penolakan transplantasi yang lebih rendah tetapi memiliki kelemahan seperti kebutuhan akan tempat bedah tambahan dan timbulnya rasa sakit dan komplikasi pasca operasi.

2. Allograft

Allograft adalah transplantasi yang diperoleh dari individu yang berbeda tetapi dari spesies yang sama. Tersedia tiga jenis tulang allograft yaitu Fresh Frozen Bone, FDBA, DFDBA. Penggunaan allografts untuk perbaikan tulang

seringkali memerlukan sterilisasi dan inaktivasi protein yang biasanya terdapat pada tulang yang sehat.

3. Xenograft

Xenograft adalah jenis cangkok tulang yang berasal dari spesies non-manusia seperti sapi yang digunakan sebagai matriks terkalsifikasi.

4. Alloplastic grafts

Jenis cangkok ini terbuat dari hidroksiapatit, mineral alami (komponen mineral utama tulang). Hidroksiapatit adalah cangkok tulang sintetis yang paling umum digunakan karena sifat osteokonduktif, kekerasan dan biokompatibilitasnya.

Hidroksiapatit

Hidroksiapatit (HA) merupakan anggota mineral apatit dan struktur kimianya adalah $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Senyawa ini dikenal dalam aplikasi biomedis seperti tulang dan gigi tiruan karena struktur kimianya mirip dengan komponen mineral tulang. Baru-baru ini, minat pada bahan-bahan ini sebagai adsorben telah meningkat dan perhatian telah ditingkatkan pada sifat pertukaran, adsorpsi, afinitas, pengikatan molekul organik, kelarutan air rendah, stabilitas tinggi dalam kedua kondisi, reduksi dan oksidasi, ketersediaan dan biaya rendah. Hidroksiapatit dapat disintesis menggunakan pendekatan sol-gel. Teknik ini memiliki potensi untuk mensintesis berbagai material, terutama dalam komposit matriks keramik, yang menawarkan homogenitas yang sangat baik dan kontrol morfologi dan struktur mikro yang lebih baik.⁴⁷

Hidroksiapatit dapat diperoleh dari bahan sintetis atau alami seperti bovine hidroksiapatit. Komposisi kimia HA sangat mirip dengan komponen

anorganik tulang, yang memungkinkan penggunaannya sebagai bahan pengganti tulang. Hidroksiapatit sintetis tidak mengandung sejumlah kecil Na^+ , Mg^{2+} , K^+ dan Sr^+ , yang ditemukan dalam HA alami seperti tulang sapi dan mempengaruhi berbagai reaksi 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 sebagian besar terbatas pada fungsi implan, post-attachment eksternal, atau area dengan tekanan rendah.^{48,49}

Formula kimia Hidroksiapatit (HA) merupakan keramik dengan sifat biokompatibilitas yang baik karena kandungan mineralnya secara kimiawi dan fisik setara dengan tulang dan gigi manusia. Hidroksiapatit merupakan keramik bioaktif yang banyak digunakan dalam aplikasi medis antara lain memperbaiki tulang yang rusak, melapisi prostesis logam (implan) untuk memperbaiki sifat biologis dan mekanik, dan juga sebagai media penghantaran obat. Hidroksiapatit secara termodinamika sangat stabil terhadap pH, suhu dan komposisi fisiologis cairan. Kristal hidroksiapatit berukuran sama dengan kristal hidroksiapatit tulang dengan diameter 20–50 nm.⁸ Hidroksiapatit merupakan struktur kristal heksagonal dengan dimensi sel $a = b = 9,42 \text{ \AA}$ dan $c = 6,88 \text{ \AA}$ ($1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$). Secara stoikiometri, Ca/P-hidroksiapatit memiliki rasio 1,67 dan secara kimia setara dengan mineral tulang manusia. Hidroksiapatit adalah komponen anorganik utama jaringan tulang.^{49,50} Karena kesamaan struktur kimianya dengan mineral yang terdapat

pada jaringan tulang manusia, hidroksiapatit sintetik memiliki afinitas yang baik, artinya dapat berikatan secara kimiawi dengan tulang. Penggunaan bovine hidroksiapatit bersama kitosan diharapkan mampu mengikat komponen bioaktif dan mengurangi kerapuhan bovine hidroksiapatit. Selama proses pembentukan tulang osteoblas, terjadi proses histogenesis yang menghasilkan protein matriks tulang seperti serat kolagen. Hidroksiapatit adalah bahan yang diklasifikasikan sebagai bahan bioaktif dan menunjukkan sifat osteointegrasi, osteokonduktif, osteoinduktif dan osteogenetik bila digunakan sebagai cangkok tulang. Cangkok tulang yang ideal harus memiliki sifat-sifat ini.⁵¹

Cangkok tulang memiliki sifat biologis dan mekanik dan memberikan struktur pendukung untuk pembentukan tulang baru melalui osteogenesis, osteoinduksi, dan osteokonduksi. Bahan graft setidaknya memiliki 3 sifat.^{40,41}

1. Osteokonduktif

Osteokonduksi adalah efek fisik di mana matriks cangkok membentuk perancah yang membantu sel eksternal menembus bahan cangkok dan membentuk tulang baru. Bahan cangkok tulang tergantung pada jaringan sekitarnya (host). Sifat mekanis dan biologis dari inang dan cangkok harus memungkinkan integrasi cangkok ke dalam tulang inang lokal untuk memastikan fungsi osteogenik yang berhasil. Saat tulang baru terbentuk, cangkok mungkin sebagian atau seluruhnya diserap oleh proses pembentukan tulang. Sifat osteokonduksi adalah bahwa matriks cangkok tulang menyediakan perancah untuk pembentukan tulang baru. Osteokonduksi menyediakan ruang untuk perancah osteoblas, memfasilitasi vaskularisasi,

dan menyediakan tempat migrasi untuk sel inang melalui aktivitas osteogenik. Osteokonduksi meningkatkan pertumbuhan tulang dengan bantuan koneksi ke tulang di sekitarnya.⁵²

2. Osteoinduktif

Osteoinduksi didefinisikan sebagai peningkatan pembentukan tulang di mana sel punca mesenkimal (MSC) dari jaringan inang beragregasi dan berdiferensiasi menjadi sel tulang dengan merangsang produksi tulang baru seperti protein tulang, faktor pertumbuhan, dan sitokin.⁵² Selama osteoinduksi, sel-sel osteoprogenitor dirangsang untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas, yang kemudian memulai pembentukan tulang baru. Mediator sel osteoinduktif utama adalah *bone morphogenetic proteins* (BMP). Cangkok tulang osteokonduktif dan osteoinduktif tidak hanya berfungsi sebagai perancah untuk osteoblas yang ada, tetapi juga mempromosikan pembentukan osteoblas baru, yang secara teoritis mendorong integrasi cangkok yang lebih cepat.^{52,53}

3. Osteogenesis

Osteogenesis adalah proses pembentukan tulang baru yang dihasilkan dari transfer sel osteoprogenitor dengan faktor pertumbuhan dari cangkok tulang atau situs inang. Hanya bahan autograft yang mengandung sel osteoblastik dan progenitornya.⁵² Osteogenesis terjadi ketika osteoblas esensial yang berasal dari bahan cangkok tulang meningkatkan pembentukan tulang serta sel-sel yang terkandung dalam cangkok. Proses pembentukannya tergantung pada sel-sel tulang yang terdapat pada cangkok tulang. Allografts dapat menggabungkan faktor pertumbuhan, MSC, sel osteogenik, dan penggantian osteogenik untuk merangsang perkembangan tulang secara langsung.⁵³

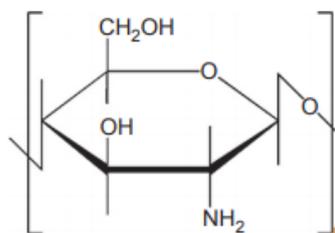
Cangkok tulang osteogenik mengandung sel yang dapat membentuk tulang (sel osteogenik) dan memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi sel pembentuk tulang yang memunculkan sel progenitor osteogenik.⁵³

Ada beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam terapi regeneratif, diantaranya sifat bahan yang digunakan. Bahan remodeling tulang yang ideal harus memiliki sifat seperti osteogenik, osteoinduktif dan osteokonduktif; stimulasi neoangiogenesis; kurangnya reaksi antigenik, teratogenik atau karsinogenik; Pasokan Kuantitas yang Cukup; Dukungan dan stabilitas yang memuaskan; Morbiditas minimal hingga nol - komplikasi; sifat hidrofilik; Mudah ditangani; Murah.

2.5 Kitosan

Kitosan adalah polisakarida alami berbentuk kristal sebagian linier dalam bentuk turunan kitin N-deasetilasi yang terdiri dari β -(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-2-deoxy-b-d-glucan (n-acetyl-d-glucosamine) dan β -(1 \rightarrow 4)-2-amino-2-deoksi-b-d-glukan (d-glukosamin). Kitosan dapat terurai secara hayati, lisozim atau kitinase dapat terurai menjadi residu yang tidak beracun. Laju degradasi kitosan dipengaruhi oleh derajat deasetilasi (DDA). Semakin tinggi DDA, semakin banyak muatan positif meningkatkan interaksi antara sel dan kitosan, meningkatkan biokompatibilitasnya.⁵⁴ Kitosan telah dipelajari secara luas di bidang biomedis, pembedahan dan regenerasi jaringan karena biokompatibilitasnya, biodegradabilitasnya dan adhesi mukosanya. Kitosan dapat digunakan sebagai terapi gen (penghantaran obat/gen), pembalut luka, bahan regeneratif jaringan lunak dan keras, agen hemostatik, agen hipokolesterolemia, agen antitrombogenik, biomaterial

regeneratif tulang dan agen antimikroba.⁶⁰ Kitosan sendiri memiliki beberapa kekurangan, misalnya solubilitas air yang rendah pada pH netral atau tinggi dan sifat mekanis yang rendah.^{55,56}



Gambar 3. Struktur molekuler polimer kitosan⁵⁷

Produksi kitosan melibatkan perlakuan asam (dekalsifikasi), perlakuan basa (penghilangan protein), dan proses dekolorisasi dan deasetilasi tambahan, seringkali dengan basa kuat pada suhu dan tekanan tinggi, atau melalui proses enzimatik. Terdapat beberapa faktor dalam proses produksi yang dapat menyebabkan variasi sifat fisikokimia kitosan, antara lain: B. konsentrasi basa, waktu inkubasi, rasio basa kitin, atmosfer, suhu, sumber kitin (termasuk polimorfisme), ukuran partikel, N- kondisi deasetilasi, dan penggunaan metode N-deasetilasi, satu atau dua langkah. Pemrosesan kitin/kitosan meliputi penghancuran dan pengeringan krustasea (misalnya udang, kepiting, lobster, atau krustasea lain yang sesuai) atau sisik ikan. Produk diperlakukan dengan asam dan kemudian basa untuk menghilangkan mineral kalsium dan protein. Cangkang halus yang diperoleh setelah proses ini adalah kitin, yang dikeringkan dan dikemas. Kitin kemudian dapat diolah dengan natrium hidroksida (NaOH) pekat dalam proses yang dikenal sebagai deasetilasi untuk menghasilkan kitosan.^{58,59}

Tabel 1. Sintesis penelitian

No	Penulis	Tahun	Judul	Hasil	Kesimpulan
1.	Djais et al ⁵³	2020	Antibacterial Chitosan of Milkfish Scales (Chanos Chanos) On bacteria Prophyromonas Gingivalis & Agregatibacter Actinomycetemcomitans	Hasil penelitian menunjukkan bahwa kitosan dari sisik bandeng menghambat produksi sitokin pro-inflamasi TNF- dan IL-6. Kitosan dari sisik bandeng meningkatkan dampak anti-inflamasi dengan menurunkan tingkat IL-6 awal, memperpendek proses peradangan, dan mempercepat tahap proliferasi dan remodeling	Gel kitosan berbahan sisik ikan bandeng (Chanos chanos) memiliki efek penghambatan hidroksiapatit terhadap bakteri Agregatibacter actinomycetemcomitans dan Porphyromonas gingivalis, salah satu patogen penyebab periodontitis. Semakin besar konsentrasi gel kitosan maka semakin besar daya hambatnya terhadap bakteri Agregatibacter actinomycetemcomitans dan Porphyromonas gingivalis.
2.	Gani, Asdar et al ⁶⁰	2022	Effectiveness of Combination of Chitosan Gel and Hydroxyapatite from Crabs Shells (<i>Portunus pelagicus</i>) waste as Bonegraft on Periodontal network Regeneration	Hari ke 7, 14, 21 menunjukkan ekspresi IL-1 kelompok gel kitosan dan hidroksiapatit lebih rendah dibandingkan kelompok positif dan negatif dan Meningkatnya ekspresi BMP 2 pada kelompok gel kitosan dan hidroksiapatit dibandingkn kelompok kontrol	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.	Ilmiyah et al ⁶⁷	2020	Characterization of Chitosan Nanoparticles from Milkfish Scales as an Alternative Preservatives of Fresh Pangas Catfish (<i>Pangasius hypophthalmus</i>)	Hasil ukuran partikel kitosan memiliki kadar air yang cukup tinggi >10%. Kadar abunya berkisar antar 3,9% sampai 1%.	Hasil SEM-EDX ukuran partikel kitosan memiliki kadar air yang cukup tinggi >10%. Kadar abunya berkisar antar 3,9% sampai 1%. Kadar protein kitosan nanopartikel sudah sesuai standar mutu kitosan yaitu <0,03%. Sedangkan uji ALT, kitosan nanopartikel bisa menekan jumlah bakteri dalam waktu 3 hari.
4.	Sivia Nindi et al ⁶⁸	2022	Extraction Chitosan and Characterization Nanoparticle Chitosan from Pupae Sheels of Black Soldier fly (Hermetia Illuens)	Analisis spectra infrared kitosan menunjukkan gugus fungsi khas pada kitosan	Karakterisasi nannopartikel menunjukkan sebaran ukuran yang homogeny dan seragam
5.	Aziz dkk ⁶⁹	2017	Utilization of Chitosan Extract from Waste Milkfish Scales in the Makassar Strait in the Production of Environmentally Friendly Bioplastics	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada sisik ikan yang telah diuji mengandung bahan kitosan	Kandungan kitin sisik ikan dapat diisolasi melalui beberapa langkah sistematis untuk dijadikan sebagai sumber kitosan.

6.	Shinta Rahma ⁷⁰	2022	Efektivitas kombinasi kitosan sisik ikan bandeng (<i>Chanos chanos</i>) dengan hidroksiapatit <i>xenograft bovine</i> terhadap ekspresi BMP-2 pada prosedur <i>socket preservation</i>	Ekspresi BMP-2 antara sembilan kelompok dan pengolahan data menggunakan uji ANOVA yang memperlihatkan nilai yang signifikan	Kombinasi kitosan sisik ikan bandeng (<i>chanos chanos</i>) dengan hidroksiapatit dapat meningkatkan ekspresi BMP-2 pada tindakan <i>socket preservation</i> . Kombinasi sisik ikan bandeng dan <i>bonegraft</i> dapat meningkatkan ekspresi BMP-2 lebih banyak bila dibandingkan dengan gel plasebo pada daerah soket pencabutan gigi <i>Cavia Cobaya</i> .
7.	Machirah ⁷¹	2022	Pengaruh Aplikasi Kombinasi Gel Kitosan Dan Hidroksiapatit Dari Cangkang Kepiting Rajungan (<i>Portunus Pelagicus</i>) Terhadap Jumlah Osteoblas	uji ANOVA yang menunjukkan jumlah osteoblas pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif dan kontrol negatif. Jumlah osteoblas tertinggi berada pada kelompok perlakuan	Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kombinasi gel kitosan dan hidroksiapatit cangkang kepiting rajungan (<i>Portunus pelagicus</i>) meningkatkan pertumbuhan sel-sel osteoblas dalam regenerasi jaringan.
8.	Jennifer Tjokro ⁷²	2021	Efektivitas Kombinasi Kitosan Sisik Ikan Bandeng (<i>Chanos Chanos</i>) Sulawesi Selatan Dengan Hidroksiapatit Terhadap Pembentukan Woven Bone Pada Tindakan Socket Preservation	Table deskriptif yang menunjukkan perbandingan pembentukan woven bone antara sembilan kelompok dan pengolahan data menggunakan uji ANOVA yang memperlihatkan nilai yang signifikan ($p < 0,05$). Hasil analisis data menunjukkan tidak ada peningkatan woven bone yang	Berdasarkan penelitian ini, kombinasi kitosan sisik ikan bandeng (<i>Chanos chanos</i>) Sulawesi Selatan dengan hidroksiapatit efektif dalam meningkatkan pembentukan woven bone pada tindakan socket preservation. Kombinasi kitosan sisik ikan bandeng dengan <i>xenograft</i> membentuk daerah woven bone yang

Kepiting mengandung protein yang penting untuk membangun dan memelihara otot. Kepiting kaya akan asam lemak omega-3, vitamin B12, dan selenium. Nutrisi ini penting untuk meningkatkan kesehatan secara keseluruhan dan membantu mencegah banyak penyakit kronis. Dengan demikian, nutrisi yang terkandung dalam kepiting dapat bermanfaat bagi kesehatan manusia. Banyak nutrisi dalam kepiting, termasuk vitamin B12 dan asam folat, membantu mengurangi risiko anemia defisiensi vitamin. Kadar asam lemak omega-3 yang tinggi dapat mengurangi risiko demensia dan Alzheimer. Kepiting memiliki kandungan gizi yang hampir sama dengan makanan laut lainnya.⁶²

Rajungan (*Portunus pelagicus*) Rajungan adalah salah satu anggota filum crustacea yang memiliki tubuh beruas-ruas. Dilihat dari sistematikanya menurut rajungan termasuk ke dalam:

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

Cangkang kepiting rajungan merupakan bagian terpenting dari semua bahan kepiting dan sampai saat ini hanya dimanfaatkan sebagai pakan ternak atau pupuk organik karena kandungan mineralnya yang cukup tinggi terutama kandungan kalsium.⁶²



Gambar 5. Cangkang Kepiting Rajungan

Sumber: <http://web.iribb.org/index.php/artikel/52-limbah-kulit-udang-dan-rajungan-masalah-atau-peluang>

Cangkang rajungan mengandung kitin, protein, CaCO_3 serta sedikit MgCO_3 dan pigmen astaxanthin. Secara umum cangkang kepiting mengandung protein (15,6%-23,9%), kalsium karbonat (53,7%-78,4%) dan kitin (18,7%- 32,2%). Berdasarkan kandungan tersebut cangkang kepiting dapat diteliti dan dikembangkan manfaatnya dalam berbagai bidang.^{61,62}