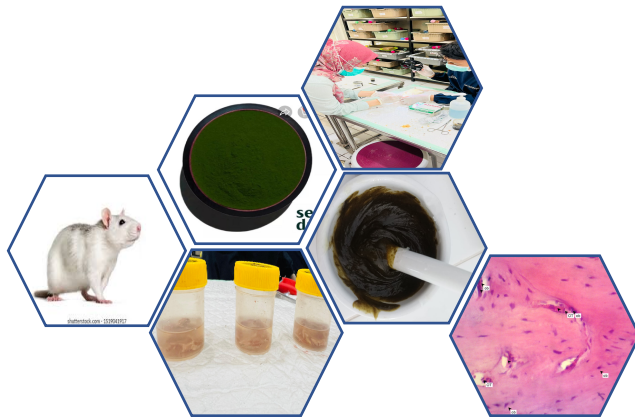


**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS SEDIAAN *CHLORELLA VULGARIS*  
SALEP 5% DAN GEL 15% TERHADAP PENYEMBUHAN SOKET GIGI**

**COMPARING THE EFFECTIVENESS OF *CHLORELLA VULGARIS* 5%  
OINTMENT AND 15% GEL IN HEALING PROCESS OF TEETH SOCKET**



**Nama : NURIANI ANSHORI**  
**NIM : J015211008**



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

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS SEDIAAN *CHLORELLA VULGARIS*  
SALEP 5% DAN GEL 15% TERHADAP PENYEMBUHAN SOKET GIGI**

**COMPARING THE EFFECTIVENESS OF *CHLORELLA VULGARIS* 5%  
OINTMENT AND 15% GEL 15% IN HEALING PROCESS OF TEETH  
SOCKET**

**NURIANI ANSHORI  
J015211008**



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

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS SEDIAAN *CHLORELLA VULGARIS*  
SALEP 5% DAN GEL 15% TERHADAP PENYEMBUHAN SOKET GIGI**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk  
mencapai gelar Profesi Spesialis-1 dalam bidang ilmu prostodonsia

Disusun dan diajukan oleh

**NURIANI ANSHORI  
J015211008**

Kepada

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

## TESIS

Perbandingan Efektivitas Sediaan Chlorella Vulgaris salep 5% dan gel 15%  
Terhadap Penyembuhan Soket Gigi

**NURIANI ANSHORI**  
**J015211008**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Profesi Spesialis-1 pada tanggal 06  
Juni 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

UNIVERSITAS HASANUDDIN  
pada  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS  
PROGRAM STUDI PROSTODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

Mengesahkan:

Pembimbing Utama

Prof. DR. drg. Edy Machmud, Sp. Pros., Subsp. OGST(K)  
NIP. 19631104 199401 1 001

Pembimbing Pendamping

drg. Eri Herliana Judoatmo, M. Kes, Sp. Pros., Subsp. PKIKG  
NIP. 19680623 199412 1 001

Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Prosthodontia FKG UNHAS



drg. Irfan Damriani, Sp. Pros., Subsp. MFP(K)  
NIP. 19770630 200904 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
UNIVERSITAS HASANUDDIN



Irfan Sugianto, drg., M. Med., Ed., PhD  
NIP. 19810215 200801 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Perbandingan Efektivitas Sediaan *Chlorella Vulgaris* salep 5% dan gel 15% Terhadap Penyembuhan Soket Gigi" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof.Dr.drg. Edy Machmud, Sp.Pros.,Subsp.OGST(K) sebagai Pembimbing Utama dan drg. Eri Hendra Jubhari, M.Kes.,Sp.Pros.,Subsp.PKIKG(K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 20 Juni 2024



NURIANI ANSHORI

J015211008

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan sukses dan disertasi ini dapat terampungkan atas bimbingan, diskusi dan arahan Prof.DR.drg. Edy Machmud, Sp.Pros(K) sebagai pembimbing utama dan drg. Eri Hendra Jubhari, M.Kes.,Sp.Pros(K) sebagai pembimbing pendamping. Saya mengucapkan berlimpah terima kasih kepada kedua guru saya. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Hewan dan laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Hasanuddin yang telah membantu dalam proses penelitian ini.

Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc., dekan Fakultas Kedokteran Gigi Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D. dan Kepala Program Studi Prostodonsia drg. Irfan Dammar, Sp.Pros(K) yang telah memfasilitasi saya menempuh program pendidikan dokter gigi spesialis prostodonsia. Terima kasih kepada tim dosen Prof. drg. Moh.Dharma Utama, Sp.Pros(K), Prof. drg. Bahruddin Thalib, M.Kes, Sp.Pros(K), drg. Ike Damayanti Habar, Sp.Pros(K), drg. Acing Habibie Mude, Ph.D, Sp.Pros(K), drg. Vincensia Launardo, Sp.Pros, drg Rifaat Nurrahma, Sp.Pros(K), drg. Muh.Ikbal, Sp.Pros(K), drg. Rahmat, Sp.Pros serta drg. Ian Afifah Sudarman, Sp.Pros, drg. Ika Bashierah, Sp.Pros, drg. Mariska Juanita, Sp.Pros, dan drg. Delviyani, Sp.Pros. Terima kasih kepada angkatan 15, Kak Tina, Mirna, Fachry, Fitri, Nabila, Kiku, Icha dan Mage yang saling mendukung selama masa pendidikan. Kepada angkatan 16,17,18, 19 dan 20 terkhusus Kak Rita, Kak Susi, Kak Adhex, serta Chief dok. Rifky dan Kak Anna yang telah banyak membantu selama masa studi, saya ucapkan terima kasih dan selamat menempuh pendidikan.

Akhirnya, kepada kedua orang tua saya Anshori Ilyas dan Farida Husain serta ibu mertua A.Syafaah Latif saya mengucapkan beribu-ribu terima kasih dan sembah sujud atas doa, pengorbanan dan motivasi mereka selama saya menempuh pendidikan. Adik-adik saya, Opi, Vina, Jaka dan Tenri serta adik-adik ipar terima kasih atas pengertiannya. Penghargaan yang besar juga saya sampaikan kepada suami tercinta A. Wahyudi Amini Ishak yang selalu mendukung dan memberi pelajaran selama proses pendidikan. Terima kasih kepada seluruh teman-teman di Padaidi, Imedical atas motivasi dan dukungan yang tak ternilai.

Penulis

Nuriani Anshori

## ABSTRAK

NURIANI ANSHORI. **Perbandingan Efektivitas Sediaan *Chlorella Vulgaris* salep 5% dan gel 15% Terhadap Penyembuhan Soket Gigi** (dibimbing oleh Edy Machmud dan Eri Hendra Jubhari)

**Latar Belakang :** Pemanfaatan biomaterial dari alam yang memiliki potensi tinggi untuk pemanfaatan di bidang prostodonsia sudah dikembangkan, salah satunya adalah pengolahan *Chlorella vulgaris*. Alga hijau ini kaya akan zat nutrisi yang dipercaya dapat merangsang pertumbuhan jaringan, sebagai anti inflamasi, anti oksidan dan lain-lain. Sediaan salep dan gel dalam rongga mulut dapat bertahan lebih lama sehingga memberikan efek pengobatan lebih lama. **Tujuan:** Menilai proses penyembuhan jaringan keras soket gigi melalui indikator penilaian kadar osteoblas, osteoklas, dan osteosit. **Metode:** Menggunakan uji penelitian quasi eksperimental dengan rancangan penelitian post test only control group design. Bubuk *Chlorella vulgaris* diekstraksi kemudian dibuat sediaan salep 5% dan gel 15%. Pencabutan gigi anterior kanan maksila dan mandibula dilakukan pada 15 ekor *Rattus Norvegicus* kemudian dibagi menjadi dua kelompok soket perlakuan yaitu perlakuan yang diberi *Chlorella vulgaris* salep 5% dan kelompok perlakuan yang diberi *Chlorella vulgaris* gel 15%. Hewan coba disacrifice pada hari ke 0,3,5,7, dan 15 kemudian dilakukan uji efektifitas terhadap regenerasi jaringan keras menggunakan pemeriksaan histomorfometri dengan indikator pemeriksaan yaitu osteoblas, osteoklas, dan osteosit. Uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk dan hasil uji statistik menggunakan uji t independent. **Hasil:** Nilai osteoblas dan osteosit meningkat secara signifikan pada hari ke 14, dan nilai osteoklas semakin menurun pada hari ke 14. Peningkatan osteoblas dan osteosit lebih tinggi pada kelompok perlakuan yang diberikan sediaan gel 15% dibandingkan salep 5%. Pada kelompok gel 15% nilai osteoklas mengalami penurunan yang bermakna dibandingkan pada kelompok perlakuan salep 5%. **Kesimpulan:** *Chlorella vulgaris* dapat merangsang proses penyembuhan jaringan keras, sediaan gel menunjukkan nilai osteoblas dan osteosit yang tinggi. Gel bisa ditempatkan dalam soket pasca pencabutan gigi untuk merangsang proses remodeling, sedangkan salep dapat ditempatkan pada mukosa rongga mulut untuk merangsang proses penyembuhan jaringan.

**Kata Kunci :** *Chlorella vulgaris*, *Chlorella Growth Factor*, Osteoblas, Osteoklas, Osteosit, Remodeling, Soket gigi.

## ABSTRACT

NURIANI ANSHORI. **Comparing The Effectiveness Of Chlorella Vulgaris 5% Ointment and 15% Gel In Healing Process Of Socket** (supervised by Edy Machmud and Eri Hendra Jubhari)

**Background:** The use of biomaterials from nature that have high potential for use in the field of prosthodontics has been developed, one of which is the processing of *Chlorella vulgaris*. This green algae is rich in nutrients that are believed to stimulate tissue growth, as an anti-inflammatory, anti-oxidant and others. Ointment and gel preparations in the oral cavity can last longer so they provide a longer treatment effect. **Objective:** To assess the healing process of the hard tissue of the tooth socket through indicators for assessing the levels of osteoblasts, osteoclasts and osteocytes. **Method:** Using a quasi-experimental research test with a post test only control group design. *Chlorella vulgaris* powder is extracted and then made into 5% ointment and 15% gel. Extraction of the right maxillary and mandibular anterior teeth was carried out on 15 *Rattus Norvegicus* and then divided into two treatment socket groups, first group given 5% ointment *Chlorella vulgaris* and the other group given 15% gel *Chlorella vulgaris*. The experimental animals were sacrificed on days 0, 3, 5, 7, and 14, then tested for the effectiveness of hard tissue regeneration using histomorphometric examination with examination indicators, osteoblasts, osteoclasts, and osteocytes. The normality test uses the Shapiro-Wilk test and the statistical test results use the independent t test. **Results:** The osteoblast and osteocyte values increased significantly on day 14, and the osteoclast values decreased further on day 14. The increase in osteoblasts and osteocytes was higher in the treatment group given the 15% gel preparation compared to the 5% ointment. In the 15% gel group, the osteoclast value decreased significantly compared to the 5% ointment treatment group. **Conclusion:** *Chlorella vulgaris* can stimulate the healing process of hard tissue, the gel preparation shows high osteoblast and osteocyte values. Gel can be placed in the socket after tooth extraction to stimulate the remodeling process, while ointment can be placed on the oral mucosa to stimulate the tissue healing process.

**Keywords:** *Chlorella vulgaris*, *Chlorella Growth Factor*, Osteoblasts, Osteoclasts, Osteocytes, Remodeling, Tooth sockets.



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>PERNYATAAN PENGAJUAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....</b>	<b>v</b>
<b>UCAPAN TERIMA KASIH .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xii</b>
<b>BAB I .....</b>	<b>1</b>
<b>PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. <i>Latar Belakang</i> .....	1
1.2. <i>Teori</i> .....	3
1.2.1. <i>Pencabutan Gigi</i> .....	3
1.2.2. <i>Soket Pencabutan Gigi</i> .....	3
1.2.3. <i>Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi</i> .....	4
1.2.4. <i>Remodeling tulang soket</i> .....	10
1.2.5. <i>Chlorella vulgaris</i> .....	13
1.2.6. <i>Kandungan Chlorella vulgaris</i> .....	15
1.2.7. <i>Manfaat Chlorella vulgaris</i> .....	18
1.2.8. <i>Sediaan Chlorella vulgaris</i> .....	18
1.3. <i>Rumusan Masalah</i> .....	22
1.4. <i>Tujuan Penelitian</i> .....	22
1.4.1. <i>Tujuan Umum</i> .....	22
1.4.2. <i>Tujuan Khusus</i> .....	22
Membandingkan sediaan yang paling berpengaruh terhadap penyembuhan soket gigi antara sediaan <i>Chlorella vulgaris</i> salep 5% dan gel 15%. .....	22
1.5. <i>Manfaat Penelitian</i> .....	22
1.5.1. <i>Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan</i> .....	22
1.5.2. <i>Manfaat untuk Profesi Kedokteran Gigi</i> .....	22
1.5.3. <i>Manfaat untuk Masyarakat</i> .....	22
<b>BAB II .....</b>	<b>23</b>
<b>METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>23</b>
2.1. <i>Jenis dan Rancangan Penelitian</i> .....	23
2.2. <i>Waktu dan Tempat Penelitian</i> .....	23
2.2.1. <i>Waktu Penelitian : Maret-April 2024</i> .....	23
2.2.2. <i>Tempat Penelitian :</i> .....	23
2.3. <i>Subjek penelitian</i> .....	23
2.4. <i>Jumlah dan Kriteria Sampel Penelitian</i> .....	23
2.4.1. <i>Jumlah sampel</i> .....	23

2.4.2 Perhitungan besar sampel .....	24
2.5 Variabel penelitian.....	24
2.6 Definisi Operasional .....	24
2.7 Alat dan Bahan Penelitian .....	25
2.7.1 Alat Penelitian.....	25
2.7.2 Bahan Penelitian.....	25
2.8. Prosedur penelitian .....	25
2.8.1 Prosedur pembuatan sediaan <i>Chlorella vulgaris</i> .....	27
2.8.2 Perlakuan hewan uji .....	29
2.8.3 Pengambilan Jaringan .....	30
2.13 Kerangka Konsep.....	34
2.14 Hipotesis.....	35
<b>BAB III .....</b>	<b>36</b>
<b>HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>36</b>
<b>BAB VI.....</b>	<b>41</b>
<b>PEMBAHASAN .....</b>	<b>41</b>
<b>BAB VII.....</b>	<b>45</b>
<b>PENUTUP .....</b>	<b>45</b>
7.1 Simpulan .....	45
7.2 Saran.....	45
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>46</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>51</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Proses penyembuhan luka pasca pencabutan .....	4
Gambar 2	Tiga fase penyembuhan luka, waktu dan sel karakteristik yang tampak pada waktu tertentu.....	6
Gambar 3	Gambaran osteoklas perbesaran 400x .....	11
Gambar 4	Osteoblas dan osteoklas perbesaran 500x .....	13
Gambar 5	Struktur <i>Chlorella</i> Sp .....	14
Gambar 6	Fase reproduksi <i>Chlorella vulgaris</i> .....	15
Gambar 7	Sediaan <i>Chlorella vulgaris</i> .....	26
Gambar 8	Sertifikat analisi sediaan <i>Chlorella vulgaris</i> .....	26
Gambar 9	Pembuatan <i>Chlorella vulgaris</i> sediaan salep 5% .....	27
Gambar 10	Pembuatan <i>Chlorella vulgaris</i> sediaan gel 15% .....	28
Gambar 11	Proses pencabutan gigi incisivus tikus wistar dan aplikasi sediaan <i>Chlorella vulgaris</i> sediaan salep 5% dan gel 15% .....	29
Gambar 12	Pengawetan preparat tulang rahang atas dan rahang bawah tikus wistar untuk persiapan pembuatan preparat. ....	30
Gambar 13	Gambaran histologi dari osteoblas, osteoklas, osteosit pada kelompok soket gigi yang diisi dengan <i>Chlorella vulgaris</i> dengan pewarnaan HE dibawah pengamatan mikroskop cahaya pembesaran 400x. ....	37
Gambar 14	Diagram perbandingan jumlah osteoblas, osteoklas,osteosit aplikasi <i>Chlorella vulgaris</i> sediaan salep 5% pada setiap waktu pengamatan .....	38
Gambar 15	Diagram perbandingan jumlah osteoblas, osteoklas, osteosit aplikasi <i>Chlorella vulgaris</i> sediaan gel 15% pada setiap waktu pengamatan .....	38

**DAFTAR TABEL**

Tabel 1 Toksonomi <i>Chlorella vulgaris</i> .....	14
Tabel 2 Kandungan mineral pada <i>Chlorella vulgaris</i> .....	17
Tabel 3 Kandungan vitamin pada <i>Chlorella vulgaris</i> .....	17
Tabel 4 Analisis komponen <i>Chlorella vulgaris</i> kering per 100 gram .....	18
Tabel 5 Rerata jumlah osteoblas, osteoklas, dan osteosit pada kelompok salep 5% dan gel 15% berdasarkan waktu pengamatan .....	37
Tabel 6 Rerata jumlah osteoblas, osteoklas, dan osteosit pada setiap kelompok perlakuan .....	38
Tabel 7 Perbandingan jumlah osteoblas antar kelompok perlakuan .....	39
Tabel 8 Perbandingan jumlah osteoklas antar kelompok perlakuan .....	39
Tabel 9 Perbandingan jumlah osteosit antar kelompok perlakuan .....	40

**DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN**

Istilah/Singkatan	Kepanjangan/Pengertian
CV	Chlorella Vulgaris
IL-1	Interleukin 1
CGF	Chlorella Growth Factor
HE	Hemtoxylin and Eosin
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor $\kappa\beta$ Ligand
HU	Hounsfield
OPG	Osteoprotegerin
SD	Standar Deviasi

**DAFTAR LAMPIRAN**

No.	Halaman
1. Surat izin penelitian	51
2. Lembar etik penelitian	52
3. Lembar revisi seminar	53
4. Foto-foto proses penelitian	55

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. LATAR BELAKANG

Perawatan mukosa rongga mulut dan tulang alveolar setelah pencabutan gigi sangat krusial untuk memastikan penyembuhan yang optimal dan mencegah terjadinya komplikasi yang akan berefek pada rencana perawatan selanjutnya. Ketika mukosa rongga mulut tetap sehat dan tidak teriritasi proses penyembuhan setelah pencabutan gigi dapat berlangsung dengan baik dan lebih cepat, juga dapat memberikan kenyamanan pada pasien jika tidak terjadi radang atau iritasi pada mukosa.<sup>1</sup> Perawatan yang optimal di sekitar area pencabutan gigi akan memberikan kondisi yang stabil untuk rencana perawatan penggunaan gigi tiruan.

Luka pada jaringan sekitar soket gigi akibat pencabutan dapat menyebabkan terjadinya penurunan dimensi tulang alveolar pada area edentulous baik secara bukolingual maupun apikokoronal. Penurunan dimensi ridge alveolar setelah pencabutan gigi merupakan fenomena penyembuhan alami yang dari aspek fisiologis tidak diinginkan terjadi dan sebisa mungkin dihindari karena dapat berdampak negatif pada rencana perawatan selanjutnya khususnya jika ingin menempatkan implan.<sup>2</sup>

Pencabutan gigi dapat menyebabkan trauma yang memicu peradangan. Reaksi peradangan merupakan pertanda bahwa sel pertahanan pertama telah diaktifkan. *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$  dan Interleukin (IL)-1 adalah dua sitokin inflamasi utama yang umumnya bekerja secara sinergis untuk memperkuat respon inflamasi. Infiltrasi makrofag sebagai perlindungan terhadap infeksi juga akan meningkat di area trauma dan akan menginduksi *Receptor activator kappa B* (NFkB). NFkB memainkan peran penting dalam mengatur respon imun terhadap infeksi. NFkB akan memicu sekresi mediator pro inflamasi, yaitu *interleukin-1* (IL-1), interleukin 6 (IL-6) dan TNF- $\alpha$  untuk memperkuat respon imun dan mempercepat proses metabolisme. Mediator-mediator proinflamasi tersebut kemudian dapat mengatur *Receptor activator of NFkB ligand* (RANKL) untuk berikatan dengan *Receptor activator of NFkB* (RANK) yang menyebabkan meningkatnya diferensiasi pra-osteoklas menjadi osteoklas, kemudian mempercepat proses resorpsi tulang. Selama proses penyembuhan, TNF- $\alpha$  dan IL-1 terutama diekspresikan oleh neutrofil dan makrofag.<sup>3,4</sup>

Tulang alveolar memberikan dukungan utama untuk gigi tiruan. Hilangnya gigi dapat menyebabkan tulang alveolar mengalami resorpsi, sebesar 40% sampai 60% setelah pencabutan gigi, yang akan mempengaruhi penggunaan gigi tiruan langsung. Setelah pencabutan gigi perlu dilakukan perawatan *rehabilitative*, yang bertujuan untuk menggantikan fungsi gigi yang hilang serta mempertahankan

kesehatan jaringan pendukung disekitarnya agar tetap dalam keadaan optimal guna mencegahkerusakan lebih lanjut. Kehilangan tulang alveolar akan mempengaruhi stabilitas dan dukungan gigi tiruan, khususnya gigi tiruan imediat dan penempatan implan, yang pada akhirnya akan menyebabkan timbulnya rasa ketidaknyamanan pada pasien. Waktu yang paling optimal untuk mempersiapkan ridge alveolar adalah sesaat setelah pencabutan.<sup>5,6</sup>

Infeksi mukosa rongga mulut dan atrofi tulang alveolar pasca pencabutan gigi dapat diminimalisir atau dicegah dengan menggunakan sediaan alami yang ditempatkan pada soket post ekstraksi. Salah satu sediaan alami yang jumlahnya melimpah di alam yang dapat digunakan adalah alga hijau atau *Chlorella vulgaris*. Antioksidan yang terkandung dalam *Chlorella vulgaris* sangat melimpah, yang dipercaya suatu saat nanti dapat berfungsi sebagai sumber antioksidan organik baru. Banyak zat bioaktif turunan mikroalga memiliki karakteristik yang membuatnya sulit untuk disintesis secara kimiawi. Selain itu, zat ini diketahui memiliki potensi di bidang farmasi dan dapat digunakan dalam suplemen makanan (*nutraceuticals*), pembuatan kosmetik, bidang kesehatan, biofuel, dan pertanian.<sup>7</sup>

Komponen *Chlorella vulgaris* yang memiliki efek pada bidang kesehatan ada empat, yaitu klorofil, dinding sel, beta karoten dan Chlorella Growth Factor (CGF). *Chlorella vulgaris* dikenal sebagai "great normalizer" karena kemampuannya untuk mengembalikan berbagai fungsi tubuh ke taraf normal. *Chlorella vulgaris* diduga bertindak sebagai agen anti-inflamasi karena kemampuannya mengurangi sekresi sitokin yang berhubungan dengan aktivitas inflamasi, seperti beberapa jenis interleukin (IL) dan juga matriks metallssproteinase (MMP), yaitu matriks yang dapat merusak jaringan. Penggunaan *Chlorella vulgaris* juga dapat dikaitkan dengan pertumbuhan fibroblas.<sup>7,8,9</sup>

Hasil penelitian *in vivo* yang dilakukan oleh Astrini dkk, telah membuktikan bahwa bentuk sediaan *Chlorella vulgaris* dalam bentuk salep, krim dan gel memberikan pengaruh terhadap penyembuhan mukosa mulut hewan uji. Gel dengan konsentrasi 15% memiliki bentuk, warna, dan bau yang sesuai, serta tidak terjadi pemisahan fase pada saat dilakukan pengocokan sampel dimana semua sediaan tidak menimbulkan iritasi pada mukosa hewan uji.<sup>10</sup>

Efektifitas daari *Chlorella vulgaris* dapat ditingkatkan untuk menyembuhkan luka dan remodeling tulang dengan diekstrak menjadi gel dengan konsentrasi 15%. Gel dengan konsentrasi 15% merupakan gel dengan viskositas yang paling baik karena memiliki daya sebar paling rendah, viskositas gel yang memenuhi standar, dan tidak menimbulkan iritasi pada mukosa. Adapun penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Edy Machmud dkk, menyimpulkan bahwa ekstrak gel *Chlorella vulgaris* 15% dapat mempercepat proses penyembuhan luka yang ditandai dengan peningkatan jumlah fibroblas. Seperti yang kita ketahui, fibroblas berfungsi dalam pembentukan jaringan ikat yang berpengaruh terhadap proses regenerasi jaringan.<sup>7</sup>



Penelitian yang dilakukan oleh Yonathan Goan pada hewan uji untuk menilai rerata Hounsfield Unit (HU) dan kadar kalsium serta fosfor setelah penempatan gel *Chlorella vulgaris* 15% didapatkan hasil nilai yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa *Chlorella vulgaris* dapat menstimulasi pembentukan tulang dan proses osseointegrasi lebih cepat.<sup>11</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Ulfa yang membandingkan penggunaan *Chlorella vulgaris* gel 15% dengan PRF pada permukaan implan, dan penelitian yang dilakukan oleh Sabirin mendapatkan bahwa *Chlorella vulgaris* sediaan salep 5% juga efektif pada proses osseointegrasi.<sup>12,13</sup>

Berdasarkan penelitian kandungan klorofil *Chlorella* sp. berpotensi dalam penyembuhan luka karena dapat melipat gandakan fibroblast yang akan mensintesis kolagen.

Berdasarkan beberapa uraian hasil penelitian diatas yang menyatakan bahwa *Chlorella vulgaris* efektif untuk digunakan dalam mempercepat proses penyembuhan jaringan, baik jaringan lunak maupun jaringan keras, maka penulis tertarik untuk mengkaji lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian *Chlorella vulgaris* sediaan gel dengan konsentrasi 15% dan sediaan salep 5% dapat menstimulasi penyembuhan tulang soket lebih cepat. Sediaan salep dan gel bisa ditempatkan dalam rongga mulut dan merangsang penyembuhan jaringan.

## **1.2 TEORI**

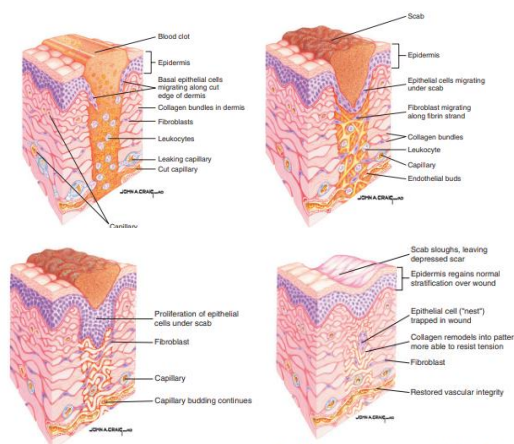
### **1.2.1 PENCABUTAN GIGI**

Pencabutan gigi atau ekstraksi gigi adalah prosedur bedah yang dilakukan untuk mengeluarkan satu atau lebih gigi dari soketnya di bawah anastesi oleh karena suatu indikasi medis.<sup>12</sup> Ini biasanya dilakukan ketika gigi mengalami kerusakan parah, infeksi, atau karena alasan ortodontik. Pencabutan gigi dilakukan ketika gigi tidak dapat diperbaiki atau disembuhkan melalui perawatan konservatif seperti penambalan, perawatan saluran akar, atau perawatan periodontal. Indikasi pencabutan gigi meliputi gigi yang rusak parah karena karies, gigi yang terinfeksi, gigi yang mengalami fraktur atau trauma, gigi yang terlibat dalam infeksi gusi yang parah, dan gigi yang harus dihilangkan untuk tujuan ortodontik.<sup>14</sup>

### **1.2.2 SOKET PENCABUTAN GIGI**

Soket pencabutan gigi adalah istilah medis yang merujuk pada lubang atau ruang kosong yang terbentuk di dalam rahang setelah gigi dicabut atau diekstraksi dari soketnya. Proses ini merupakan tahap awal dalam penyembuhan pasca pencabutan gigi yang penting untuk regenerasi jaringan dan pemulihan fungsi mulut. Sesaat setelah pencabutan gigi, langkah pertama dalam pembentukan soket adalah pembentukan gumpalan darah di dalam rongga yang kosong. Gumpalan darah ini

melindungi area pencabutan gigi dari infeksi, merangsang pertumbuhan jaringan baru, dan mempromosikan penyembuhan. Sel-sel fibroblas dan osteoblas akan mulai berkembang biak dan membentuk jaringan granulasi di dalam soket.<sup>15,16</sup> Osteoblas adalah sel-sel yang bertanggung jawab untuk pembentukan tulang baru dalam proses penyembuhan soket pencabutan gigi. Sel ini memiliki peran penting dalam menyediakan kerangka tulang yang diperlukan untuk menggantung jaringan yang hilang akibat pencabutan gigi. Osteoblas akan bekerja dengan sel-sel lain, seperti osteoklas dan fibroblas untuk membentuk jaringan tulang baru yang terkoordinasi dan sesuai dengan struktur rahang yang ada.<sup>17,18</sup> Selain pembentukan tulang, proses penyembuhan soket juga melibatkan pembentukan jaringan ikat baru di sekitar area yang terkena. Jaringan ikat ini membantu menutup lubang dan memperkuat area pencabutan gigi.<sup>14,1</sup>



**Gambar 1.** Proses penyembuhan luka pasca pencabutan (Sumber: Hupp JR, Tucket MR, Ellis E. Contemporary Oral and Maxillofacial surgery-Ebook. Elsevier health sciences;2019)Top of Form

### 1.2.3 PENYEMBUHAN LUKA PENCABUTAN GIGI

Semua penyembuhan luka di seluruh tubuh mengalami proses penyembuhan melalui mekanisme biologis yang sama, baik posisi luka pada dermis, mukosa, tendon, jaringan ikat yang dalam, atau organ seperti usus, hati, paru-paru. Pada saat terjadi kerusakan jaringan, serangkaian kejadian dipicu oleh pelepasan faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF) dan transformasi faktor penyembuhan  $\beta$ -TGF dari trombosit. Pelepasan ini bertanggung jawab atas masuknya sel-sel inflamasi, yang menarik fibroblas dan sel endotel.<sup>19</sup> Sel yang paling berperan dari semua proses ini adalah sel makrofag, yang berfungsi mensekresi sitokin pro-inflamasi dan anti inflamasi serta growth factors, fibroblas dan kemampuannya mensintesis kolagen yang mempengaruhi kekuatan tensile strength luka dan mengisi jaringan luka kembali ke bentuk semula, kemudian diikuti oleh sel-sel keratinosit kulit untuk membelah diri dan bermigrasi membentuk reepitelisasi dan menutupi area luka.<sup>20</sup> Sesaat setelah terjadi luka, jaringan akan mengalami suatu perubahan yang membentuk tiga zona konsentris. Tiga zona konsentris ini

pertama kali diperkenalkan oleh Jackson (1953), yang terdiri atas zona koagulasi (sentral), zona statis (intermedia ) dan zona hiperemi (perifer).

### 1. Zona koagulasi

- Zona koagulasi adalah area terdekat dari tempat cedera di mana terjadi pembekuan darah segera setelah luka terjadi.
- Pembuluh darah yang rusak akan mengeluarkan darah yang membeku, membentuk bekuan darah (trombus) untuk menghentikan perdarahan.
- Proses ini dimulai oleh reaksi koagulasi yang melibatkan faktor-faktor pembekuan darah.<sup>21</sup>

### 2. Zona statis

- Zona statis merupakan area sekitar zona koagulasi di mana pembuluh darah menyusut untuk mengurangi aliran darah.
- Proses vasokonstriksi terjadi untuk membantu menghentikan perdarahan lebih lanjut dan mencegah kehilangan darah yang berlebihan.
- Pada saat yang sama, leukosit mulai bermigrasi ke daerah cedera untuk memulai proses inflamasi.<sup>22</sup>

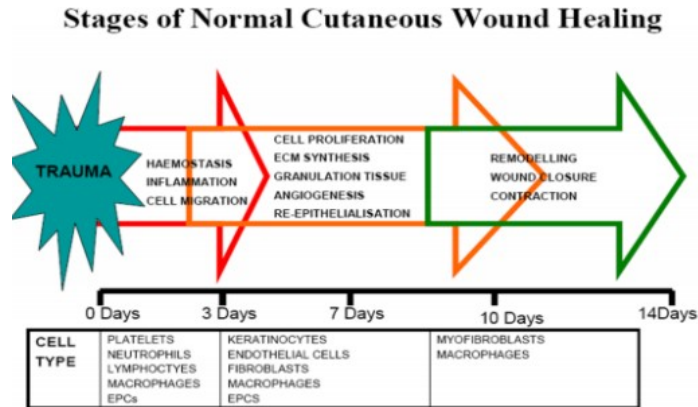
### 3. Zona Hiperemi

- Zona hiperemi adalah area terjauh dari tempat cedera dimana aliran darah meningkat untuk memberikan nutrisi dan oksigen ke jaringan yang terkena.
- Pembuluh darah di zona hiperemi melebar (vasodilatasi) untuk meningkatkan aliran darah ke area luka.
- Proses ini membantu mempercepat proses penyembuhan dengan menyediakan nutrisi, oksigen, dan faktor-faktor pertumbuhan yang diperlukan.<sup>23</sup>

Pada bidang prostodonsia, soket bekas pencabutan gigi perlu dipersiapkan secara maksimal untuk menghindari resorpsi tulang alveolar berlebih. Pemakaian gigi tiruan imediat biasanya diindikasikan sesegera mungkin setelah pencabutan sehingga pasien tidak akan mengalami masa ompong atau kehilangan gigi yang cukup lama, sehingga pasien dapat melanjutkan aktivitas normalnya. Fungsi pengunyahan juga tidak akan terganggu, resorpsi tulang pada daerah ridge dapat diminimalisir. Keuntungan lainnya adalah fungsi bicara dan pengunyahan tidak akan mengalami gangguan. Keuntungan utama dari pemakaian gigi tiruan imediat adalah relasi sentris mudah didapat dan terekam. Gigi tiruan imediat juga dapat berfungsi sebagai pengontrol perdarahan, melindungi luka dan menghindari kontaminasi.

Penyembuhan luka normal mengikuti pola yang dapat diperkirakan yang dapat dibagi menjadi tiga fase penyembuhan luka berdasarkan perubahan seluler

dan aktivitas biokimia. Fase penyembuhan luka terdiri dari fase inflamasi, fase proliferasi atau fibroplasia dan fase remodeling atau maturasi (gambar 2.2)



**Gambar 2.** Tiga fase penyembuhan luka, waktu dan sel karakteristik yang tampak pada waktu tertentu (sumber Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. Qanun Med. 2019;3(1):31–43. <http://10.30651/jgm.v3i1.2198>)

### 1. Fase inflamasi

Fase ini merupakan tahap awal yang penting dalam respon tubuh terhadap cedera atau trauma, berlangsung dari timbulnya luka dan dapat bertahan hingga 4-6 hari. Di fase ini leukosit masuk ke daerah yang luka, inflamasi biasanya mulai terjadi dari awal luka hingga hari kelima. Proses inflamasi merupakan bagian dari mekanisme pertahanan alami tubuh untuk membersihkan area luka dari benda asing, menghentikan perdarahan, dan memulai proses penyembuhan.<sup>21</sup> Karakteristik fase inflamasi yaitu adanya tumor, rubor, dolor, color, dan *functio laesa*.<sup>25</sup> Fase ini dapat dibagi menjadi beberapa tahapan, vasokonstriksi awal, vasodilatasi dan permeabilitas kapiler, migrasi leukosit serta pembersihan dan pembentukan jaringan granulasi.

#### 1. Vasokonstriksi awal

Setelah terjadinya cedera maka pembuluh darah yang terluka akan mengalami vasokonstriksi untuk mengurangi aliran darah ke area tersebut. Ini adalah respon refleks tubuh yang bertujuan untuk menghentikan perdarahan awal.<sup>21</sup>

#### 2. Vasodilatasi dan Permeabilitas Kapiler

Vasodilatasi pembuluh darah terjadi sehingga memperluas diameter pembuluh darah untuk meningkatkan aliran darah ke area luka. Selain itu permeabilitas kapiler juga meningkat sehingga memungkinkan

sel-sel dan faktor inflamasi untuk bermigrasi ke area cedera. Sitokin pro-inflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin-1 (IL-1) dilepaskan.<sup>22</sup>

### 3. Migrasi Leukosit

Sel pembentuk darah netrofil adalah sel pertama yang bermigrasi ke daerah luka untuk membersihkan debris dan melawan infeksi. Kemudian jumlah netrofil akan menurun dan digantikan makrofag juga bermigrasi ke daerah luka untuk melakukan fagositosis menghilangkan benda asing dan sel-sel mati. kurang lebih dalam 48 sampai 72-96 jam setelah luka.<sup>23</sup>

### 4. Pembersihan dan Pembentukan Jaringan Granulasi

Netrofil dan makrofag membersihkan daerah luka dari debris dan benda asing. Fibroblas dirangsang oleh sitokin pro inflamasi untuk memproduksi *reactive oxygen species* (ROS). ROS mulai memasuki daerah luka dan memulai pembentukan jaringan granulasi.<sup>26</sup>

Fase inflamasi menetap pada keadaan luka yang hipoksia, mengalami infeksi, defisiensi nutrisi, penggunaan obat-obat tertentu, atau faktor lain yang dihubungkan dengan respon imun yang dimiliki oleh pasien.<sup>27</sup>

## 2. Fase Proliferasi

Setelah fase inflamasi berakhir, proses fibroplasia dimulai dengan menarik dan proliferasi fibroblas serta sel otot polos dari jaringan sekitar luka.<sup>19</sup> Fase proliferasi atau fibroplasia ini berlangsung selama tiga minggu. Fase ini disebut juga sebagai fase granulasi karena terdapat pembentukan jaringan granulasi sehingga luka tampak berwarna merah segar dan mengkilat. Fase proliferasi merupakan tahap penting dalam proses penyembuhan karena pada fase ini jaringan baru mulai terbentuk dan menggantikan jaringan yang hilang atau rusak. Proliferasi dimulai sekitar hari ketiga yang ditandai dengan peningkatan drastis dari koloni sel dan produksi kolagen. Produksi kolagen telah dapat dideteksi mulai sepuluh jam setelah trauma dan mencapai puncaknya pada hari ketujuh, dimana luka telah terisi penuh oleh jaringan kolagen.<sup>25,28</sup> Fase ini melibatkan beberapa mekanisme biologis yang kompleks, termasuk proliferasi sel, migrasi sel, sintesis matriks ekstraseluler, dan proses kontraksi luka.

### 1. Proliferasi Sel

Pada tahap proliferasi, fibroblas, sel-sel endotel dan sel epitel aktif berkembang biak untuk membentuk suatu jaringan baru, muncul pertama kali pada hari ke-3 setelah perlukaan.<sup>29</sup> Fibroblas adalah sel utama yang bertanggung jawab untuk sintesis matriks ekstraseluler, terutama kolagen, yang mempunyai peranan penting untuk kekuatan

mekanis dan integritas jaringan. Sel-sel endotel akan berkembang biak untuk membentuk pembuluh darah baru yang berperan penting untuk membaawa nutrisi dan oksigen ke daerah luka serta untuk menghilangkan produk limbah. Sel epitel akan berkembang biak untuk menutupi permukaan luka dan membentuk kerak atau jaringan epitel baru.

## 2. Angiogenesis

Tahap ini adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang telah ada. Faktor pertumbuhan seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dan FGF (*Fibroblast Growth Factor*) merangsang proliferasi dan migrasi sel endotel untuk membentuk pembuluh darah yang baru. Proses ini akan memfasilitasi aliran darah yang memadai ke daerah luka, yang penting untuk memberikan nutrisi, oksigen, dan faktor pertumbuhan kepada sel-sel yang sedang berkembang.

## 3. Sintesis Matriks Ekstraseluler

Fibroblas adalah sumber utama matriks ekstraseluler yang terdiri dari, kolagen, elastin, proteoglikan dan glikosaminoglikan. Kolagen adalah protein struktural utama dalam matriks ekstraseluler yang memberikan kekuatan dan dukungan mekanis pada jaringan baru yang terbentuk. Sintesis matriks ekstraseluler oleh fibroblas membantu membangun kerangka jaringan baru dan mendukung proses penyembuhan.

## 4. Kontraksi luka

Secara klinis kontraksi luka adalah respon alami dari tubuh untuk melokalisasi dan membuat daerah luka lebih kecil serta melindungi dirinya dari semua dampak negatif luka.<sup>30</sup> Proses kontraksi luka melibatkan sel-sel khusus yang disebut myofibroblas. Sel khusus ini memiliki kemampuan kontraktile yang mirip dengan otot dan membantu menarik tepi luka bersama-sama untuk menutupi area yang rusak. Kontraksi luka membantu mengurangi ukuran luka dan meningkatkan kekuatan jaringan penyembuhan. Luka yang sembuh dengan sendirinya tanpa dilakukan perawatan khusus menunjukkan kekuatan dari tindakan kontraksi luka. Setelah selesai menjalankan tugasnya, tumpukan fibroblas akan dihilangkan dengan proses apoptosis.<sup>29,31</sup>

## 3. Fase Maturasi (Remodeling)

Tahap akhir pada proses penyembuhan luka adalah maturasi atau remodeling. Pada tahap ini matriks kolagen disintesis secara terus-menerus dan

dipecah dalam upaya mencapai kondisi normal kembali seperti sebelum luka.<sup>19</sup> Pada fase ini tanda inflamasi menghilang, terjadi penyerapan sel radang, pematangan sel muda serta penutupan dan penyerapan kembali kapiler baru.<sup>24</sup> Proses ini melibatkan pengaturan ulang matriks ekstraseluler, peningkatan kekuatan jaringan, dan penurunan vaskularisasi.

### 1. Remodeling Matriks Ekstraseluler

Fibroblas dan sel-sel lainnya terus bekerja untuk merekonstruksi matriks ekstraseluler yang terbentuk selama fase proliferasi. Enzim seperti metaloproteinase matriks (MMP) membantu menguraikan kolagen yang tidak teratur dan mengatur ulang struktur matriks untuk meningkatkan kekuatan dan elastisitas jaringan. Proses ini memungkinkan jaringan baru untuk menjadi lebih terorganisir dan berfungsi secara optimal.

### 2. Peningkatan Kekuatan Jaringan

Selama proses maturasi, kolagen yang disintesis oleh fibroblas terus menguat dan mengalami cross linking untuk meningkatkan kekuatan mekanis jaringan. Kekuatan jaringan meningkat seiring waktu dan memungkinkan untuk pemulihan fungsi normal di area yang terkena luka.

### 3. Penurunan Vaskularisasi

Pembuluh darah yang baru terbentuk selama fase angiogenesis jumlahnya berkurang dan menjadi lebih terorganisir. Proses ini mengarah pada penurunan vaskularisasi di daerah luka, yang mencerminkan penurunan kebutuhan nutrisi dan oksigen setelah penyembuhan selesai.

### 4. Pematangan Epitel

Lapisan epitel yang menutupi luka menjadi lebih matang dan menyerupai epitel normal di sekitarnya. Proses epitelisasi yang sempurna adalah tanda bahwa proses penyembuhan luka telah selesai.

### 5. Pematangan Jaringan Parut

Jaringan parut mengalami pematangan seiring dengan waktu, di mana warna dan teksturnya berubah menjadi lebih mirip dengan jaringan normal. Proses ini dapat memakan waktu berbulan-bulan hingga bertahun-tahun tergantung pada ukuran dan kedalaman luka.<sup>31,32</sup>

Walaupun secara umum penyembuhan luka pada mukosa mulut sama prosesnya dengan penyembuhan luka pada kulit. Perbedaan ini sebagian besar berkaitan dengan sifat jenis luka yang paling sering terjadi pada mukosa mulut, lingkungan sekitar luka mulut selama proses penyembuhan, dan perbedaan histologi

mukosa mulut dibandingkan dengan kulit.<sup>19</sup> Mukosa mulut memiliki kemampuan regenerasi yang lebih baik dibandingkan dengan jaringan di beberapa bagian tubuh lainnya. Sel-sel epitel mukosa mulut memiliki *turnover* yang cepat dan mampu berkembang biak dengan cepat untuk memperbaiki luka.<sup>33,34</sup>

#### 1.2.4 REMODELING TULANG SOKET

Remodeling tulang merupakan proses dimana terus menerus terjadi pergantian tulang yang baru. Remodeling tulang merupakan proses penting untuk mempertahankan homeostasis mineral, mempertahankan kekuatan tulang, dan memperbaiki tulang yang rusak. Pada orang dewasa, diperkirakan 10% tulang diganti setiap tahunnya. Proses remodeling melibatkan tindakan terkoordinasi sel-sel tulang termasuk osteoklas, osteoblas, dan osteosit. Proses remodeling ini akan ditandai dengan adanya resorpsi dan pembentukan tulang yang terkoordinasi secara temporal dan spasial untuk menjaga integritas tulang. Tulang yang mengalami resorpsi dan yang baru dibentuk oleh osteoblas harus memiliki jumlah yang sama agar masa tulang tetap terjaga. Terjadinya resorpsi oleh osteoklas dikendalikan oleh beberapa mediator seperti RANKL dan OPG.<sup>35</sup> Fase remodeling ini diatur oleh beberapa sinyal seperti IL-1, TNF- $\alpha$ , BMP dan TGF- $\beta$ . Proses remodeling ini akan dikoordinasi oleh aktivitas osteoklas dan osteoblas selama beberapa bulan.<sup>36</sup> Pada awal proses remodeling akan terjadi resorpsi kalus yang dilakukan oleh osteoklas, dan akan terjadi pembentukan tulang lamellar.<sup>35,36</sup> Adanya proses remodeling ini akan didapatkan tulang dengan kualitas bentuk, ukuran dan biomekanikal yang sama dengan tulang yang belum mengalami defek atau fraktur.<sup>38</sup> Fase remodeling ini dapat terjadi dalam waktu berbulan-bulan hingga bertahun-tahun.

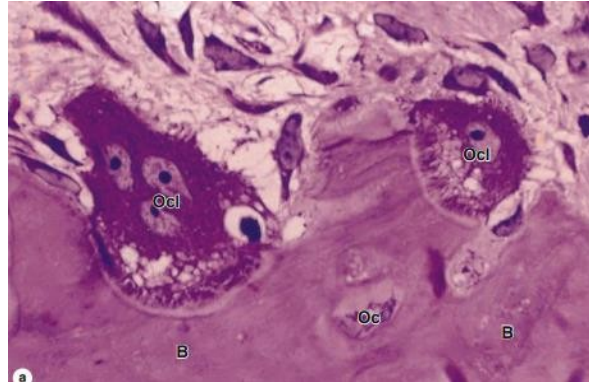
Proses remodeling melalui empat fase yaitu aktivasi sel, resorpsi, reversal, dan pembentukan tulang. Fase pertama dari remodeling tulang adalah aktivasi sel yang melibatkan rekrutmen dan aktivasi makrofag monosit dan prekursor osteoklas dari sirkulasi. Fase kedua adalah resorpsi yang dimediasi oleh osteoklas dan diatur oleh spektrum besar penanda inflamasi seperti interleukin IL-1 dan IL-6. Fase ketiga adalah reversal, dimana preosteoblas direkrut bersamaan dengan coupling signal yang menandakan akhir resorpsi tulang dan awal pembentukan tulang. Langkah terakhir, pembentukan tulang, dimediasi oleh osteoblas yang mensintesis matriks organik kolagen baru. Dalam proses remodeling sel osteoblas akan beragregasi dengan zat interseluler tulang yang mengandung kolagen untuk membentuk serat kolagen baru dan membentuk osteoid. Pada saat osteoid terbentuk, beberapa sel osteoblas terperangkap dalam osteoid dan selanjutnya disebut osteosit.<sup>38</sup> Hasil akhir dari remodeling tulang ini adalah terbentuknya osteon baru.<sup>40</sup>

##### a. Osteoklas

Osteoklas adalah sel berinti banyak/multinukleat yang berasal dari progenitor hemopoietik. Osteoklas berdiferensiasi setelah terpapar Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) dan receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) yang berasal dari osteoblast dan osteosit. Selama proses



diferensiasi osteoklas, pra-osteoklas pertama-tama berdiferensiasi menjadi sel mononuklear TRAP-positif, kemudian menjadi giant cell berinti banyak melalui fusi beberapa sel dan sitokinesis yang tidak sempurna. Osteoklas dewasa, yang berukuran raksasa, terpolarisasi dan berinti banyak, dapat mendegradasi matriks tulang dengan menghasilkan sealing zone.<sup>41</sup>



**Gambar 3.** Gambaran osteoklas perbesaran 400x. (Sumber: Mescher AL. Junqueira's basic histology: text and atlas. New York: McGraw Hill; 2016)

Osteoklas merupakan sel multinukleat yang berperan dalam resorpsi tulang dan setelah tugasnya selesai maka osteoklas akan mengalami apoptosis. Osteoklas memiliki kisaran diameter 20 hingga 100  $\mu\text{m}$ .<sup>42</sup> Osteoklas berasal dari organ sumsum tulang dan merupakan derivat dari gabungan monosit. Osteoklas memiliki ukuran diameter sekitar 40 sampai 100  $\mu\text{m}$ . Osteoklas berada di dalam lekukan yang terbentuk akibat resorpsi, yang dikenal dengan Lakuna Howship. Osteoklas menyekresi kolagenase dan enzim lain, membentuk lingkungan yang asam untuk memecah hidroksiapatit dan meningkatkan pemecahan kolagen.<sup>5</sup>

### b. Osteosit

Osteosit merupakan perkembangan dari sel osteoblas dewasa yang tertanam dalam matriks tulang. Fungsi osteosit secara umum ialah menjaga homeostasis mineral tulang, sensor tekanan mekanis pada tulang, dan memproduksi molekul sinyal yang mempengaruhi kedua sel osteoklas dan osteoblast.<sup>44</sup> Osteosit menempati ruang lakuna dalam tulang yang termineralisasi. Jaringan osteosit melalui saluran kecil yang disebut kanalikuli, pengarah ke pengembangan sistem lakunokanalikular. Sistem ini memungkinkan komunikasi antara osteosit dan sel tulang lainnya.

Osteosit membantu dalam mempertahankan tulang kortikal dan trabekular melalui koordinasi resorpsi tulang oleh osteoklas, dan pembentukan tulang oleh osteoblas sebagai respon terhadap beban mekanis dengan sekresi faktor-faktor

seperti sklerostin (SOST) dan reseptor aktivator of nuclear factor kappa B ligand Kappa-B ligan (RANKL) di antara sitokin lainnya.<sup>45</sup> Faktor-faktor yang disekresikan osteosit juga mengatur metabolisme kalsium dan fosfat lokal serta sistemil untuk mengontrol mineralisasi. Faktor tersebut antara lain DMP1, Matriksekstraseluler fosfoglukoprotein (MEPE), gen peregrulasi fosfat dengan homologi untuk endopeptidase pada kromosom X (PHEX), dan growth factor fibroblast 23 (FGF23). Osteosit mengontrol osteoklastogenesis melalui jalur pensinyalan RANKL/RANK. Osteosit mengeluarkan RANKL sebagai respons terhadap hormon paratiroid (PTH), yang merupakan faktor utama yang memulai osteoklastogenesis. Osteosit juga dapat mengeluarkan reseptor pemikat untuk RANKL yang disebut osteoprotegerin (OPG), yang diregulasi oleh SOST, selanjutnya mengontrol osteoklastogenesis. Osteosit melepaskan kalsium dari tulang selama menyusui melalui proses osteocytic osteolysis dengan cara yang bergantung pada hormon paratiroid 1 reseptor (PTH1R).<sup>46</sup>

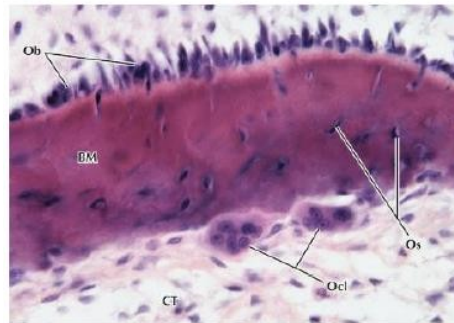
### c. Osteoblas

Osteoblas adalah sel yang berasal dari diferensiasi sel mesenkimal dan terletak pada permukaan tulang. BMP dan TGF- $\beta$  akan menstimulasi sel osteoprogenitor untuk berdiferensiasi menjadi osteoblast.<sup>46</sup> Dalam keadaan aktif mensintesis matriks, osteoblas memiliki bentuk kuboid dengan sitoplasma basofilik, sedangkan saat sedang tidak mensintesis, osteoblast menjadi gepeng dan sifat basofilik pada sitoplasma akan menurun. Aktivitas osteoblast paling tinggi selama pembentukan dan pertumbuhan embryonic skeletal, namun pada orang dewasa osteoblast aktif ketika ada kebutuhan untuk regenerasi defek atau ketika matriks tulang mulai berkurang. Osteoblas akan mensekresi protein matriks tulang, termasuk kolagen tipe 1 alfa 1 (Col1a1), osteocalcin (OC), dan alkaline phosphatase (Alp).<sup>47</sup>

Osteoblas akan mensintesis RANKL, MCSF, IGF-1, PTH yang akan menghasilkan dan mengeluarkan makromolekul tambahan seperti osteocalcin, osteonectin, osteopontin, bone sialprotein, dan osteoprotegerin (OPG).<sup>46</sup> Osteoblas yang telah melingkari diri dengan matriks tulang akhirnya berdiferensiasi menjadi osteosit, yang merupakan sel stellar yang saling berhubungan yang mengatur pergantian material tulang. Osteoblas yang tetap berada di permukaan tulang yang menghadap pada periosteum memiliki pilihan untuk menjadi sel pelapis tulang yang inert atau mengalami apoptosis.<sup>47</sup>

Sel osteoblas juga berperan dalam diferensiasi osteoklas dengan mengeluarkan beberapa sinyal. Sinyal pertama adalah M-CSF yang berikatan dengan reseptor pada precursor osteoklas. Molekul sinyal yang kedua adalah RANKL yang nantinya akan berikatan dengan reseptor RANK dan akan meningkatkan diferensiasi osteoklas. Sinyal lain yang dikeluarkan oleh osteoblast adalah IL-6 yang akan memfasilitasi diferensiasi osteoklas. IL-1 juga merupakan

sinyal yang dikeluarkan oleh osteoblast yang berfungsi untuk proliferasi osteoklas. Sinyal yang terakhir adalah OPG yang akan menghambat produksi dari osteoklas.<sup>46</sup>



**Gambar 4.** Osteoblas dan osteoklas perbesaran 500x (Sumber : Mescher AL, Junquiera's basic histology: text and atlas. New York:McGraw Hil;2016)

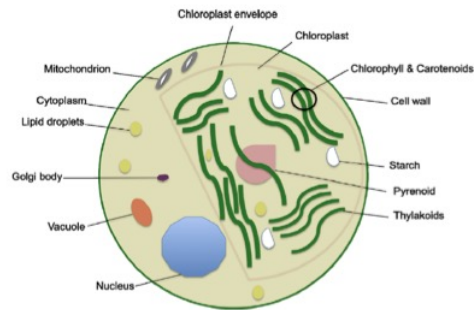
Selama pertumbuhan memanjang tulang, maka daerah metafisis mengalami *remodelling* (pembentukan) dan pada saat yang bersamaan epifisis menjauhi batang tulang secara progresif. Remodeling tulang terjadi sebagai hasil proses antara deposisi dan resorpsi osteoblastik tulang secara bersamaan. Proses remodeling tulang berlangsung sepanjang hidup, dimana pada anak-anak dalam masa pertumbuhan terjadi keseimbangan (*balance*) yang positif, sedangkan pada orang dewasa terjadi keseimbangan yang negatif. Remodeling juga terjadi setelah penyembuhan suatu fraktur.<sup>44</sup>

Tulang mengandung sejumlah besar faktor pertumbuhan, yaitu polipeptida yang dihasilkan oleh sel-sel tulang sendiri atau di *extra-osseus* jaringan dan bertindak sebagai modulator dari fungsi seluler, fundamental pertumbuhan, diferensiasi, dan proliferasi. Di antara yang paling banyak adalah IGFs, dengan protein yang terikat, mungkin modulator penting dari *remodelling* tulang lokal. TGF- $\beta$  dan turunannya yang terkait BMP yang hadir dalam tulang dan memiliki fungsi penting tidak hanya dalam *remodelling* tetapi juga dalam pertumbuhan tulang. Faktor-faktor pertumbuhan lainnya, seperti faktor *platelet-derived growth*, protein terkait PTH, dan *growth factor fibroblast*, mungkin memainkan peran penting dalam *remodelling* fisiologis dan peran yang lebih penting dalam *remodelling* terkait dengan perbaikan tulang.<sup>44</sup>

### 1.2.5 CHLORELLA VULGARIS

*Chlorella vulgaris* adalah mikroalga hijau yang sering digunakan dalam penelitian ilmiah dan mempunyai banyak manfaat dalam bidang kesehatan, nutrisi, dan lingkungan. Mikroalga ini uniseluler berwarna hijau memiliki bentuk bulat atau lonjong dengan diameter berkisar 2-10 mikrometer. Sel-selnya biasanya dikelilingi oleh selaput sel yang terdiri dari dua lapisan lipid. *Chlorella vulgaris* banyak

ditemukan di perairan air tawar, seperti danau, kolam, sungai dan air limbah. Mikroalga ini juga dapat ditemukan dalam kondisi lingkungan yang ekstrim, seperti air laut yang kaya nutrisi. *Chlorella vulgaris* mengandung berbagai nutrisi penting, termasuk protein, karbohidrat, lemak, serat, vitamin dan mineral serta kaya akan pigmen fotosintesis seperti klorofil, karotenoid, dan fitokrom.<sup>50,51</sup> Struktur *Chlorella vulgaris* dapat dilihat pada gambar 2.<sup>53,54</sup>



### GAMBAR 5. STRUKTUR CHLORELLA SP.

(SUMBER: ZEBIB B, MERAH O. MORPHOLOGY, COMPOSITION, PRODUCTION, PROCESING AND APPLICATIONS OF CHLORELLA VULGARIS: A REVIEW. ELSEVIER. 2014; 35:26578. [HTTP://DX.DOI.ORG/10/106/J.RSER.2014.04.007](http://dx.doi.org/10.106/J.RSER.2014.04.007))

*Chlorella vulgaris* memiliki potensi dalam bioremediasi, yaitu proses penggunaan organisme hidup untuk menghilangkan atau mengurangi polutan dalam lingkungan. Mikroalga ini mampu menghilangkan logam berat dan bahan kimia berbahaya dari air dan tanah. *Chlorella vulgaris* telah menjadi fokus untuk pengembangan teknologi produksi biofuel dan produk-produk lain yang ramah lingkungan.<sup>55</sup>

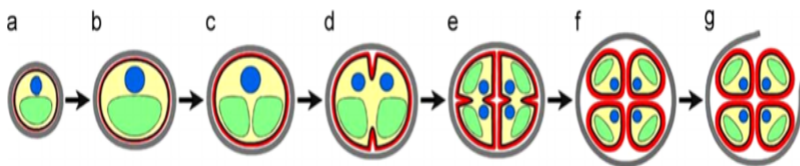
Adapun taksonomi *Chlorella vulgaris* adalah :<sup>56,57</sup>

**TABEL 1 TOKSONOMI CHLORELLA VULGARIS**

Mikroalga	<i>Chlorella vulgaris</i>
Empire	Eukaryota
Kingdom	Plantae
Phylum	Chlorophyta
Class	Trebouxiophyceae
Order	Chlorellales
Family	Chlorellaceae
Genus	Chlorella

(Sumber: Blinová L, Bartošová A, Gerulová K. Cultivation Of Microalgae (Chlorella Vulgaris) For Biodiesel Production. Fac Mater Sci Technol TRNAVA. 2015;23(36):87–95. <http://10.1515/rput-2015-0010>)

*Chlorella vulgaris* memiliki empat kategori berbeda untuk pertumbuhan metaboliknya : autotrofik, heterotropik, mixotropik dan fotoheterotropik. Ciri-ciri autotropisme meliputi penggunaan cahaya dan sumber karbon anorganik seperti karbon dioksida dan bikarbonat sebagai sumber fotosintesis. Ada dua jenis metabolisme ini : sistem tertutup dan sistem terbuka. Pendekatan yang paling sering dan nyaman untuk menghasilkan biomassa dalam jumlah yang signifikan adalah melalui pertumbuhan autotrofik di lingkungan terbuka, yang dapat sumber air alami (seperti danau) dan buatan manusia (kolam). Kedalaman kolam yang ideal adalah antara 15 dan 50 cm untuk memungkinkan cahaya menembus semua area di mana *Chlorella vulgaris* berkembang. Pemrosesan mikroalga loop tertutup menggunakan berbagai bioreaktor foto, termasuk tubular, pengangkutan udara, kolom gelembung, dan fotobioreaktor.<sup>58</sup>



**GAMBAR 6. FASE REPRODUKSI CHLORELLA VULGARIS**  
(SUMBER: ZEBIB B, MERAH O. MORPHOLOGY, COMPOSITION,  
PRODUCTION, PROCESSING AND APPLICATIONS OF CHLORELLA  
VULGARIS: A REVIEW. ELSEVIER. 2014;35:265–78.  
[HTTP://DX.DOI.ORG/10.1016/J.RSER.2014.04.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.rser.2014.04.007))

### 1.2.6 KANDUNGAN CHLORELLA VULGARIS

*Chlorella vulgaris* mengandung berbagai zat nutrisi penting, seperti :

#### 1. Protein

Protein yang terkandung dalam *Chlorella vulgaris* mengandung asam amino esensial dan non-esensial yang penting untuk kesehatan tubuh manusia. Protein adalah komposisi yang paling penting dalam ikatan kimia dan komposisi dari mikroalgae. Kandungan asam amino dalam protein *Chlorella vulgaris* memiliki profil yang mirip dengan protein dalam jaringan tubuh manusia, sehingga dapat dengan mudah diserap dan dimanfaatkan oleh tubuh.<sup>59</sup> Protein memegang peranan penting dalam proses pertumbuhan, pemeliharaan, dan perbaikan sel serta aktivator seluler, pembawa pesan kimiawi, pengatur aktivitas sel, dan pertahanan terhadap penyerbu dari luar.<sup>60</sup>

#### 2. Lemak

*Chlorella vulgaris* mengandung asam lemak omega-3 terutama asam lemak omega-3 tertentu seperti asam alfa-linolenat (ALA). Omega-3 penting untuk kesehatan otak, jantung dan fungsi sistem saraf.<sup>61</sup> Dalam kondisi pertumbuhan yang

optimal *Chlorella vulgaris* dapat mencapai 5-40% lemak per berat biomassa kering. Kandungan kloroplast bertugas dalam mensintesis komponen tersebut dan berada pada dinding sel dan membran dari organel (kloroplas dan membrane mitokondria).<sup>62</sup>

### 3. Karbohidrat

Kandungan karbohidrat pada *Chlorella vulgaris* terutama terdiri dari polisakarida, seperti selulosa, amilosa, amilopektin, dan lain-lain. Karbohidrat merupakan sumber energi utama bagi mikroalga. Secara khusus *Chlorella vulgaris* memiliki kandungan sekitar 10-20% dari berat keringnya, meskipun persentase ini dapat bervariasi tergantung pada kondisi pertumbuhan, lingkungan, dan varietas spesifik mikroalga tersebut.<sup>63,64</sup>

### 4. Pigmen

#### a. Klorofil

Pigmen ini memiliki peranan penting untuk proses fotosintesis. Pigmen ini memberikan warna hijau pada alga dan membantu dalam menyerap energi cahaya matahari untuk mengubah karbon dioksida dan air menjadi energi kimia dalam bentuk gula. Secara spesifik, *Chlorella vulgaris* mengandung berbagai jenis klorofil, termasuk klorofil a dan klorofil b. Klorofil a adalah pigmen utama dalam proses fotosintesis, sedangkan klorofil b juga membantu menangkap cahaya matahari dan mentransfer energinya ke klorofil a. Kandungan pigmen klorofil dalam *Chlorella vulgaris* dapat bervariasi tergantung pada kondisi pertumbuhan seperti cahaya, suhu, nutrisi, dan pH lingkungan.<sup>65,66</sup>

Klorofil yang terkandung dalam *Chlorella vulgaris* memiliki konsentrasi 0,05-0,5% dapat menginvasi dan memperbanyak fibroblas yang berguna dalam proses penyembuhan luka. Fibroblas akan menghasilkan kolagen yang membentuk sebagian dari jaringan granulasi yang terbentuk di daerah terjadinya luka.<sup>67</sup>

#### b. Karotenoid

Pigmen ini memberikan warna pada *Chlorella vulgaris* dan memiliki peranan penting dalam proses fotosintesis serta adaptasi terhadap lingkungan. Karotenoid adalah turunan lipid yang dibuat dari awal. Susunan karotenoid dari sebagian besar ganggang hijau sebanding dengan tumbuhan tingkat tinggi.  $\beta$ -karoten, lutein, zeaxanthin, astaxanthin, dan neoxanthin adalah karotenoid yang dominan. Lutein membentuk sebagian besar karotenoid *Chlorella vulgaris*.<sup>68</sup>

#### c. *Chlorella* Growth Factor (CGF)

*Chlorella sp* menciptakan zat bioaktif intraseluler yang disebut *Chlorella growth factor* (CGF) yang mampu mendorong pertumbuhan. Zat pemacu pertumbuhan ekstraseluler dan intraseluler membentuk zat bioaktif ini. Berbagai

komponen nutrisi seperti asam amino, karbohidrat, vitamin, mineral, dan asam nukleat merupakan salah satu kandungan dalam CGF.<sup>69</sup>

#### d. Mineral dan Vitamin

1. Mineral yang terkandung dalam *Chlorella vulgaris* terbagi menjadi yaitu Mikroelemen : Na, K, Ca, Mg, P dan Makroelemen : Cr, Cu, Zn, Mn, Se, I, Fe.

**TABEL 2 KANDUNGAN MINERAL PADA CHLORELLA VULGARIS**

Minerals	Mineral content (g 100 g <sup>-1</sup> )		
	Maruyama et al. [203]	Tokusoglu and Unal [197]	Panahi et al. [198]
<b>Microelements</b>			
Na	N/A	1.35	N/A
K	1.13	0.05	2.15
Ca	0.16	0.59	0.27
Mg	0.36	0.34	0.44
P	N/A	1.76	0.96
<b>Macroelements</b>			
Cr	N/A	tr	tr
Cu	N/A	tr	0.19
Zn	N/A	tr	0.55
Mn	N/A	tr	0.40
Se	N/A	tr	N/A
I	N/A	N/A	0.13
Fe	0.20	0.26	0.68

(Sumber: Machmud E. *Chlorella Vulgaris*. 1st ed. Makassar: Masagena Press; 2019.)

2. Vitamin yang terkandung dalam *Chlorella vulgaris* yaitu :

**TABEL 3 KANDUNGAN VITAMIN PADA CHLORELLA VULGARIS**

Vitamins	Content (mg 100 g <sup>-1</sup> )		
	Maruyama et al. [203]	Yeh et al. [114]	Panahi et al. [198]
B1 (Thiamine)	2.4	N/A	1.5
B2 (Riboflavin)	6.0	N/A	4.8
B3 (Niacin)	N/A	N/A	23.8
B5 (Pantothenic acid)	N/A	N/A	1.3
B6 (Pyridoxine)	1.0	N/A	1.7
B7 (Biotin)	N/A	N/A	191.6
B9 (Folic acid)	N/A	N/A	26.9
B12 (Cobalamin)	tr	N/A	125.9
C (Ascorbic acid)	100.0	39.0	15.6
E (Tocopherol)	20.0	2787.0	N/A
A (Retinol)	N/A	13.2	N/A

(Sumber : Machmud E. *Chlorella Vulgaris*. 1st ed. Makassar: Masagena Press;2019)

**TABEL 4 ANALISIS KOMPONEN CHLORELLA KERING PER 100 GR**

Komponen	Kandungan
Protein	53-66 g
Lemak	6-15 g
Karbohidrat	10-20 g
Klorofil	1500-3000 mg
Karotin	10-80 mg
Zat Besi	80-200 mg
Kalsium	60-160 mg
Magnesium	150-500 mg
Vitamin A	5000-45000 I.U.
Vitamin E	11-22 I.U.
Vitamin B1	1-3 mg
Vitamin B2	2,5-7 mg
Vitamin B3	15-30 mg
Vitamin B6	0,6-2 mg
Vitamin B12	0,02-0,05 mg
Vitamin C	15-70 mg
Chlorella Growth Factor	12000-26000 mg

(Sumber: Ferdi. Penyembuhan Luka yang Ditetesi Ekstrak Chlorella (*Chlorella vulgaris*) pada Mencit. Institut Pertanian Bogor; 2006; p.1–48.)

Berbagai bahan kimia, termasuk flavonoid, tanin, senyawa fenolik, terpenoid, glikosida jantung, saponin, dan karbohidrat, ditemukan di *Chlorella vulgaris* berdasarkan penelitian metodologi skrining. Lakton, glikosida sianogenik, senyawa belerang, fenol, glikosida fenolik, saponin, dan fitoleksin adalah beberapa bahan kimia antimikroba yang ada. Yodium, brom, dan protein bioaktif adalah beberapa mineral yang ditemukan di *Chlorella vulgaris*.

### 1.2.7 MANFAAT CHLORELLA VULGARIS

Mikroalga merupakan organisme fotosintetik yang memiliki klorofil dan dapat di manfaatkan sebagai bahan makanan atau kosmetik. Mikroalga juga dimanfaatkan sebagai sumber bahan baku untuk industri farmasi karena beberapa mikroalga mengandung antioksidan dan antibiotik. Mikroalga khususnya *Chlorella Vulgaris* mengandung lipid yang dapat di ekstraksi menjadi bahan bakar. Hasil dari proses ekstraksi mikroalga dapat di manfaatkan sebagai bahan baku biometana, bioethanol dan biohidrogen.<sup>32</sup>

### 1.2.8 SEDIAAN CHLORELLA VULGARIS

#### 1. Sediaan Salep

Salep adalah sediaan luar yang digunakan pada kulit dan selaput lendir yang lembut, mudah dioleskan, dan konsistensinya setengah padat. Sifat fisik dan kimia dasar dan bahan obat, seperti kelarutan, viskositas, ukuran partikel, homogenitas, dan formulasi, memiliki pengaruh yang signifikan terhadap



kemampuan zat obat untuk terlepas dari dasar salep. Kemanjuran terapeutik dari suatu salep bergantung pada pilihan dasar salep, sehingga membuat pilihan yang tepat sangatlah penting. Basis salep yang berbeda diperlukan untuk salep yang digunakan pada epidermis, mukosa, salep penetrasi, atau bentuk krim. Pemilihan pembawa dosis semipadat didasarkan pada kelarutan dan stabilitas obat di dasar serta jenis luka kulit.<sup>47</sup>

Kualitas dasar salep adalah :

- a Stabil, selama masih dipakai mengobati. Massa salep harus bebas dari inkompatibilitas, stabil pada suhu kamar dan kelembapan yang ada dalam kamar.
- b Lunak, yaitu semua zat dalam keadaan halus dan seluruh produk menjadi lunak.
- c Mudah dipakai, umumnya salep tipe emulsi adalah yang paling mudah dipakai dan dihilangkan dari kulit.
- d Dasar salep yang cocok yaitu dasar salep harus kompatibel secara fisika dan kimia obat yang di kandunginya. Dasar salep tidak boleh merusak atau menghambat aksi terapi obat yang mampu melepas obatnya pada daerah yang diobati.
- e Distribusi merata, obat harus terdistribusi merata melalui dasar salep padat atau cair pada pengobatan.

Indikasi dan Kontra indikasi

#### A. Indikasi salep

Salep digunakan untuk dermatosis yang tebal dan kering (proses kronis), seperti hiperkeratosis dan likenifikasi. Dermatitis pada ulkus bersih dengan skuama berlapis.<sup>48</sup>

#### B, Kontra indikasi Salep

Salep tidak dipakai pada radang akut, terutama dermatitis eksudatif karena tidak dapat melekat, juga pada daerah berambut karena menyebabkan perlekatan.<sup>48</sup>

## 2. Sediaan Gel

Kata "gel" berasal dari gelatin, dan kata gel dan jelly dapat diartikan kembali dari bahasa latin yakni gelu yang berarti "beku" dan gel yang berarti padat. Kalimat ini mengindikasikan bahwa sebuah cairan dibentuk menjadi material padat yang tidak mengalir tetapi elastis dan tetap memiliki karakteristik dari cairan.

Penggolongan Gel

A. Berdasarkan sifat fasa koloid :

1. Gel anorganik, contoh : bentonit magma
2. Gel organik, pembentuk gel berupa polimer

B. Berdasarkan sifat pelarut :

### 1. Hidrogel (pelarut air)

Hidrogel pada umumnya terbentuk oleh molekul polimer hidrofilik yang saling sambung silang melalui ikatan kimia atau gaya kohesi seperti interaksi ionik, ikatan hidrogen atau interaksi hidrofobik. Hidrogel mempunyai biokompatibilitas yang tinggi sebab hidrogel mempunyai tegangan permukaan yang rendah dengan cairan biologi dan jaringan sehingga meminimalkan kekuatan adsorpsi protein dan adhesisel; hidrogel menstimulasi sifat hidrodinamik dari gel biological, sel dan jaringan dengan berbagai cara; hidrogel bersifat lembut/lunak, elastis sehingga meminimalkan iritasi karena friksi atau mekanik pada jaringan sekitarnya. Kekurangan hidrogel yaitu memiliki kekuatan mekanik dan kekerasan yang rendah setelah mengembang. Contoh: bentonit magma, gelatin.

### 2. Organogel

Pelarut jenis organik, pelarut bukan air. Contohnya, plastibase (suatu polietilen dengan BM rendah yang terlarut dalam minyak mineral dan didinginkan secara *shock cooled*), dan dispersi logam stearat dalam minyak.

### 3. Xerogel

Pelarut padat dengan konsentrasi pelarut yang rendah diketahui sebagai xerogel. Xerogel sering dihasilkan oleh evaporasi pelarut, sehingga sisa-sisa kerangka gel yang tertinggal. Kondisi ini dapat dikembalikan pada keadaan semula dengan penambahan agen yang mengimbibisi, dan mengembangkan matriks gel. Contoh : gelatin kering, tragakan ribbons dan acacia tears, dan sellulosa kering dan polystyrene.

Sifat dari gel diantaranya :

1. Idealnya gelling agent harus tahan terhadap reaksi kimia, aman, dan tidak dapat bereaksi dengan formulasi lainnya.
2. Gelling agent harus dapat memproduksi sebuah produk yang berbentuk padat dan mudah dikeluarkan dari wadahnya pada saat waktu penyimpanan.
3. Harus memiliki agent antimikroba.
4. Topikal gel tidak boleh lengket.
5. Gel ophthalmic harus steril.

6. Kepadatan gel akan meningkat beriringan dengan kepadatan gel. Akan tetapi peningkatan atau penurunan suhu dapat mempengaruhi kekentalan gel.
7. Dapat memunculkan efek yang sama pada saat sediaan padat.

Adapun kegunaan gel diantaranya :

1. Untuk pemberian obat secara oral
2. Untuk obat topical yang diaplikasikan secara langsung pada kulit, membrane mukosa atau mata.
3. Sebagai obat jangka panjang yang disuntikkan ke dalam tubuh.
4. Sebagai pengikat dalam tablet granula, sebagai bahan pengental cairan oral.
5. Dalam kosmetik seperti shampo, parfum, pasta gigi, produk perawatan kulit dan rambut
6. Pelumas keteter.
7. Basis untuk tes alergi.
8. Gel NaCl untuk elektrokardiografi.
9. Gel sodium floride dan asam fosforid perawatan gigi dan mulut profilaksis

Gel mempunyai potensi lebih baik sebagai sarana untuk mengelola obat topical dibandingkan dengan sediaan lain, karena gel tidak lengket, memerlukan energi yang tidak besar untuk formulasi, stabil, dan mempunyai estetika yang baik. Sediaan gel yang baik dapat diperoleh dengan cara memformulasikan beberapa jenis bahan pembentuk gel, namun yang paling penting yang harus di perhatikan adalah pemilihan gelling agent. Dalam formulasi gel, komponen gelling agent merupakan factor kritis yang dapat mempengaruhi sifat fisika gel yang dihasilkan. (formulasi dan optimasi gel). Gelling agent yang umumnya di pakai yaitu hidroksi propil metal selulosa (HPMC) dan karbomer.<sup>38</sup>

Sediaan gel lebih banyak digunakan karena rasa dingin di kulit, mudah mengering, dan mudah dicuci. Bahan pembentuk gel yang biasa digunakan adalah Carbopol 940, Na- CMC dan HPMC. Gelling agent tersebut banyak digunakan dalam produk kosmetik dan obat karena memiliki stabilitas dan kompaktibilitas yang tinggi, toksisitas yang rendah, serta mampu meningkatkan waktu kontak dengan kulit sehingga meningkatkan efektifitas penggunaan gel sebagai antibakteri.<sup>42</sup>

Gel merupakan sediaan semi padat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif. Komponen penting dalam sediaan gel adalah gelling agent, dalam formulasi sebuah gel umumnya digunakan karbopol, gom xanthan dan turunan selulosa seperti karboksimetil selulosa (CMC) dan hidroksi propilmetil selulosa (HPMC) sebagai gelling agent. Karboksimetil selulosa natrium (CMC- Na) merupakan basis gel dan banyak dipilih sebagai basis sediaan topikal karena kekuatan perlekatannya yang cukup baik dengan kulit. gom xanthan adalah

polisakarida alami dengan harga yang relatif murah, nontoksik, serta memiliki sistem matrik hidrofilik.<sup>42,43</sup>

### **1.3 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti dapat merumuskan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada pengaruh pemberian *Chlorella vulgaris* sediaan salep 5% terhadap proses penyembuhan soket gigi ?
2. Apakah ada pengaruh pemberian *Chlorella vulgaris* sediaan gel 15% terhadap proses penyembuhan soket gigi ?
3. Sediaan manakah yang lebih efektif dalam proses penyembuhan soket gigi jaringan jika dibandingkan *Chlorella vulgaris* sediaan salep 5% dengan gel 15% ?

### **1.4 TUJUAN PENELITIAN**

#### **1.4.1. TUJUAN UMUM**

Membandingkan pengaruh pemberian *Chlorella vulgaris* salep 5% dan gel 15% pada proses penyembuhan soket gigi.

#### **1.4.2. TUJUAN KHUSUS**

1. Menganalisis pengaruh pemberian *Chlorella vulgaris* salep 5% terhadap proses penyembuhan soket gigi.
2. Menganalisis pengaruh pemberian *Chlorella vulgaris* gel 15% terhadap proses penyembuhan soket gigi.
3. Membandingkan sediaan yang paling berpengaruh terhadap penyembuhan soket gigi antara sediaan *Chlorella vulgaris* salep 5% dan gel 15%.

### **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

#### **1.5.1. MANFAAT UNTUK ILMU PENGETAHUAN**

Dapat menjelaskan bagaimana pengaruh *Chlorella vulgaris* salep 5% dan gel 15% pada proses penyembuhan soket.

#### **1.5.2. MANFAAT UNTUK PROFESI KEDOKTERAN GIGI**

Memberikan alternatif pilihan bagi dokter gigi dalam penggunaan *Chlorella vulgaris* salep 5% dan gel 15% sebagai sediaan yang dapat mempercepat proses penyembuhan soket pasca pencabutan gigi.

#### **1.5.3. MANFAAT UNTUK MASYARAKAT**

Masyarakat mendapatkan perawatan pasca pencabutan gigi yang lebih optimal, dengan penggunaan *Chlorella vulgaris* salep 5% dan gel 15% yang dapat mempercepat proses penyembuhan tulang soket pasca pencabutan gigi.

## BAB II

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 2.1 JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental semu dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah *one group post test only*, yaitu kelompok diberi perlakuan yang berbeda kemudian dilakukan pengamatan.

#### 2.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN

**2.2.1 WAKTU PENELITIAN :** MARET-APRIL 2024

**2.2.2 TEMPAT PENELITIAN :**

- RS Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin,
- Laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin untuk proses ekstrak *Chlorella vulgaris* dan pembuatan sediaan salep dan gel.

#### 2.3 SUBJEK PENELITIAN

Subjek penelitian ini adalah tikus wistar jantan (*rattus novergicus*) dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

- a Kriteria inklusi
  - Tikus wistar berjenis kelamin jantan
  - Bobot tikus wistar berkisar 250-280 gram
  - Usia tikus wistar kurang lebih 3-5 bulan (tikus dewasa)
  - Tingkah laku dan aktivitas normal
  - Tidak ada kelainan anatomi yang nampak pada tikus
  - Sehat, tidak ada penampakan bulu kusam, rontok atau botak
  - Tidak sedang dalam masa kawin
- b Kriteria eksklusi
  - Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium.
  - Mati selama proses adaptasi

#### 2.4 JUMLAH DAN KRITERIA SAMPEL PENELITIAN

##### 2.4.1 JUMLAH SAMPEL

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus wistar jantan yang berumur sekitar 6-8 minggu, berat badan kurang lebih 250 gram yang diperoleh dari RS hewan pendidikan Universitas Hasanuddin.

### 2.4.2 PERHITUNGAN BESAR SAMPEL

Perhitungan Besar Sampel Jumlah sampel akan dihitung menggunakan rumus Federer:

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

Keterangan: n = jumlah sampel, t = jumlah kelompok

$$(n-1)(t-3) \geq 15$$

$$(n-1)(3-1) \geq 15$$

$$(n-1)2 \geq 15$$

$$2n-2 \geq 15$$

$$2n \geq 15+2$$

$$n \geq 17$$

$$n \geq 8,5;$$

Atas dasar rumus di atas maka didapatkan besar sampel yang digunakan adalah minimal 8 soket gigi tikus wistar. Karena menggunakan 2 kelompok perlakuan dan waktu pengamatan ada 5 sesi sehingga didapatkan jumlah keseluruhan soket gigi tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30 soket.

### 2.5 VARIABEL PENELITIAN

Variabel Independen : Ekstrak *Chlorella Vulgaris* sediaan salep 5% dan gel 15%

Variabel Dependen : Penyembuhan soket bekas pencabutan gigi

Variabel Terkendali : Lokasi pencabutan gigi, gigi yang dicabut, sediaan *Chlorella vulgaris*, dosis/ jumlah salep dan gel, waktu aplikasi, tempat aplikasi, cara aplikasi.

Variabel Tidak Terkendali: Lebar dan kedalaman soket, kondisi kesehatan tikus, infeksi/radang, aplikasi *surgical dressing*.

### 2.6 DEFINISI OPERASIONAL

1. Ekstrak *Chlorella vulgaris* dalam bentuk gel 15% adalah mikroalga *Chlorella* sediaan bubuk yang telah diekstrak dalam bentuk gel konsentrasi 15% yang ditempatkan dalam soket pasca pencabutan gigi. Pada penelitian ini akan dinilai berdasarkan nilai rerata parameter penyembuhan tulang yang dihitung pada hari ke 0,3,5,7, dan 14.

2. Ekstrak *Chlorella vulgaris* dalam bentuk salep 5% adalah mikroalga *Chlorella vulgaris* sediaan bubuk yang telah diekstrak dalam bentuk salep dengan konsentrasi 5% yang ditempatkan dalam soket pasca pencabutan gigi. Pada penelitian ini akan dinilai berdasarkan nilai rerata parameter penyembuhan tulang yang dihitung pada hari ke 0,3,5,7, dan 14.
3. Penyembuhan tulang adalah pembentukan tulang baru yang kuat pada daerah sekitar tulang soket pasca pencabutan gigi. Pada penelitian ini pembentukan tulang dilihat dengan menggunakan pemeriksaan histofotometri pada hari ke 0,3,5,7, dan 14.
4. Tikus wistar dalam bahasa latin '*Rattus Novergicus*' adalah salah satu jenis tikus yang sering digunakan dalam penelitian biomedis dan farmasi. Dalam penelitian ini tikus wistar yang digunakan adalah tikus wistar dewasa usia sekitar 8 minggu dengan bobot 250 gram. Tikus dalam keadaan sehat dan tidak cacat. Pada penelitian ini akan dilakukan pencabutan gigi tikus kemudian dilakukan pemeriksaan histofotometri untuk menilai proses penyembuhan soket pada hari ke 0,3,5,7, dan 14.

## **2.7 ALAT DAN BAHAN PENELITIAN**

### **2.7.1 ALAT PENELITIAN**

Blade dan Scalpel, Gunting Jaringan, Pinset, Nanpan Stailless still, Spoit 1 ml, 3 ml, wadah untuk fiksasi jaringan, mikroskop cahaya.

### **2.7.2 BAHAN PENELITIAN**

Kasa kapas, povidine iodium, ketamin 75-100 mg/kg BB dan xylazine 5-10 mg/Kg BB), salep ekstrak *Chlorella vulgaris*, alkohol 70%, akuades steril, eter, formalin 10%, Cotton Bud dan Handscoon.

## **2.8. PROSEDUR PENELITIAN**

Tahapan penelitian terdiri dari :

1. Persiapan hewan uji
2. Pengolahan ekstrak *Chlorella vulgaris* menjadi bentuk sediaan salep 5% dan gel 15%.
3. Perlakuan hewan uji.
4. Pengambilan jaringan dan pemeriksaan histomorfometri.
5. Analisis data.



**Gambar 7.** Sediaan ekstrak *Chlorella*  
(Sumber: dokumentasi pribadi)

### Certificate of Analysis

Product Name	Chlorella powder	Batch Quantity and	
Latin Name	Chlorella vulgaris	Batch NO.	LZ220818-16
Used Part	Herbal	Manufacturing Date	
Analysis	Specification	Results	Method
<b>Assay:</b>	≥60% protein	60.16%	Kjeldahl determination
<b>Description:</b>			
Appearance	Dark Green Fine Powder	Complies	Organoleptic
Odor	Characteristic	Complies	Organoleptic
Tasted	Characteristic	Complies	Organoleptic
Particle size	Pass 80 mesh	100%	80 Mesh Screen
<b>Chemical:</b>			
Loss on drying	≤ 5.0%	4.23%	GB5009.3
Ash (3h at 600°C)	≤5.0%	3.65%	GB5009.4
Heavy Metal	≤10ppm	≤10ppm	GB/T5009
Arsenic (As)	≤1.5ppm	0.9	GB/T5009
Pb	≤2ppm	0.8	GB/T5009
Cd	≤1ppm	0.6	GB/T5009
Hg	≤0.1ppm	0.03	GB/T5009
<b>Pesticide Residues</b>			
DDT	≤0.01ppm	Not Detected	SN/T0145-2010
BHC	≤0.01ppm	Not Detected	SN/T0145-2010
PCNB	≤0.02ppm	Not Detected	SN/T1957-2007
Methamidophos	≤0.02ppm	Not Detected	SN/T4254-2015
Parathion	≤0.01ppm	Not Detected	SN/T4254-2015
<b>Microbiology:</b>			
Total of bacteria	≤10000cfu/g	Complies	GB4789
Fungi	≤1000cfu/g	Complies	GB4789
Salmonella	Negative	Complies	GB4789
E.Coli	Negative	Complies	GB4789
Staphylococcus aureus	Negative	Complies	GB4789
<b>Conclusion</b>	Conform with specification		
<b>Packing</b>	25kg/fibre drum with double plastic bags inside.		
<b>Storage</b>	Store in sealed containers at cool & dry place. Protect from light, moisture and pest infestation.		
<b>Shelf life</b>	2 years when properly stored		

**Gambar 8.** Sertifikat analisis ekstrak *Chlorella vulgaris*  
(Sumber: dokumentasi pribadi)



### 2.8.1 PROSEDUR PEMBUATAN SEDIAAN *CHLORELLA VULGARIS*

Prosedur penelitian meliputi pembuatan ekstrak *Chlorella vulgaris*, kemudian dilakukan pengeringan dengan *herb dryer* selanjutnya dengan teknik maserasi didapatkan filtrat. Selanjutnya ekstrak yang sudah jadi dibuatkan sediaan gel.

Pembuatan sediaan salep konsentrasi 5% :

1. Siapkan alat dan bahan untuk pembuatan basis salep.
2. Timbang bahan-bahan berupa ekstrak *Chlorella vulgaris* 5gr, vaseline putih 80gr dan lanolin 20gr.
3. Tuang bahan basis salep yaitu vaseline putih dan lanolin yang telah ditimbang kedalam lumpang.
4. Aduk bahan basis salep hingga homogen.
5. Kemudian masukkan bubuk ekstrak kedalam bahan basis yang telah homogen lalu aduk hingga homogen.



**Gambar 9.** Pembuatan *Chlorella vulgaris* sediaan salep 5%  
(Sumber: dokumentasi pribadi)

Komposisi salep :

1. Ekstrak *Chlorella vulgaris* 5 gr
2. Vaseline putih 80 gr
3. Lanolin 20 gr

Pembuatan sediaan gel konsentrasi 15% :

1. Siapkan alat dan bahan untuk pembuatan basis salep.
2. Timbang bahan-bahan berupa ekstrak *Chlorella vulgaris* 15gr, vaseline putih 80gr dan lanolin 20gr.
3. Tuang bahan basis salep yaitu vaseline putih dan lanolin yang telah ditimbang kedalam lumpang.
4. Aduk bahan basis salep hingga homogen.
5. Kemudian masukkan bubuk ekstrak kedalam bahan basis yang telah bercampur lalu aduk hingga homogen.



**Gambar 10.** Pembuatan *Chlorella vulgaris* sediaan gel 15%  
(Sumber: dokumentasi pribadi)

Komposisi gel 15% :

1. Ekstrak *Chlorella vulgaris* 15%
2. Propilenglikol 10 gr
3. Gliserol 10 gr
4. Metil Paraben 0,12 gr
5. NaCMC 3 gr
6. Aquades 100 ml

Uji formalitas sediaan ekstrak *Chlorella vulgaris* :

1. Uji Organoleptis : Pemeriksaan organoleptis meliputi bentuk, warna dan bau yang diamati secara visual .
2. Uji daya sebar : Pengujian daya sebar dilakukan untuk mengetahui seberapa baik daya menyebar suatu sediaan saat diaplikasikan ke kulit. Semakin besar daya menyebar maka semakin baik pula sifat fisik sediaan
3. Uji pH : Uji pH bertujuan untuk mengetahui tingkat keasaman atau kebasaan sediaan salep. Keadaan pH harus diatur sedemikian rupa sehingga tidak mengganggu jaringan di daerah tersebut seperti gigi dan gusi. Tingkat keasaman atau pH yang baik di daerah mulut adalah 6–7.
4. Uji Viskositas : Pengujian viskositas bertujuan untuk mengetahui sifat alir suatu sediaan. Semakin tinggi viskositas maka semakin besar tahanan yang dihasilkan. Uji viskositas dilakukan menggunakan viskometer *Brookfield* dan spindle no.7.
5. Uji jenis aliran/rheology : Uji ini dilakukan dengan menggunakan viscometer *Brookfield* dengan kecepatan 5, 10, 20, 50 dan 100 rpm yang kemudian masing- masing dicatat hasil viskositasnya. Setelah itu dihitung tegangan geser atau shearing stress (F) dengan rumus  $F = \text{viskositas} \times G$ . G adalah laju geser atau rate of shear yang didapatkan melalui rumus  $G = \text{rpm} \times 1,703$
6. Uji homogenitas : Pengujian homogenitas ini dilakukan untuk melihat apakah bahan- bahan yang digunakan dalam pembuatan sudah tercampur atau

belum secara merata.

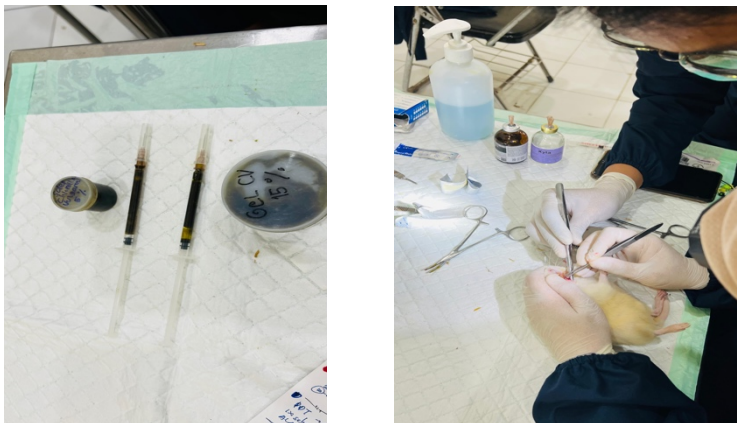
Uji sentrifugasi : Uji ini dilakukan untuk mengamati ada tidaknya perubahan fase pada sediaan dan mengetahui kestabilan sediaan setelah pengocokan yang kuat. Pengamatan uji mekanik atau uji sentrifugasi merupakan salah satu indikator kestabilan fisik sediaan.

### 2.8.2 PERLAKUAN HEWAN UJI

Sampel ditempatkan pada dua kelompok besar, yaitu, kelompok perlakuan 1 (KP1) yang diberikan salep *Chlorella vulgaris* 5% pada soket gigi gigi setelah dilakukan pencabutan gigi incisivus kanan rahang atas dan kelompok perlakuan 2 (KP2) diberikan gel *Chlorella Vulgaris* 15% pada soket gigi setelah dilakukan pencabutan gigi incisivus kanan rahang bawah. Tikus wistar dianastesi umum dengan injeksi intraperitoneal kombinasi ketamin 75-100 mg/kg BB dan xylazine 5-10 mg/Kg BB, kemudian dilakukan pencabutan gigi pada insisivus kanan RA dan insisivus kanan RB yang dilakukan dengan hati-hati menggunakan needle holder dan pinset. Setelah itu soket diirigasi dengan larutan salin, dikeringkan dari darah kemudian diberikan perlakuan pada masing-masing kelompok yaitu :

**Kelompok I** terdiri dari masing-masing 15 soket gigi incisivus kanan rahang atas. diisi dengan salep *Chlorella vulgaris* 5% kemudian disuturing dengan benang absorbable 6.0.

**Kelompok II** terdiri dari masing-masing 15 soket gigi incisivus kanan rahang atas. diisi dengan salep *Chlorella vulgaris* 5% kemudian disuturing dengan benang absorbable 6.0.



**Gambar 11.** Proses pencabutan gigi incisivus tikus wistar dan aplikasi bahan *Chlorella vulgaris* sediaan salep 5% dan gel 15%.  
(Sumber : dokumentasi pribadi)

Catatan :

1. Ekstrak *Chlorella vulgaris* dimasukkan ke dalam soket gigi tikus sampai terisi penuh atau sekitar kurang lebih 0,05 ml menggunakan spoit.
2. Setelah itu dilakukan suturing pada soket yang telah diaplikasikan ekstrak *Chlorella vulgaris* sediaan salep dan gel.
3. Asupan nutrisi dan lingkungan tikus perlu diperhatikan selama masa penelitian.

### 2.8.3 PENGAMBILAN JARINGAN

1. Pada hari ke 0,3,5,7, dan 14 hewan uji disacrificed. Tikus pada setiap kelompok disacrificed dengan cara ditempatkan dalam wadah yang berisi eter.
2. Rahang atas dan rahang bawah tikus diambil dengan cara dipotong lalu ditempatkan dalam larutan formalin.
3. Spesimen tulang rahang kemudian dilakukan dekalsifikasi untuk pembuatan preparat.
4. Preparat yang sudah akan diperiksa dengan metode histomorfometri untuk menilai struktur tulang.



**Gambar 12.** Pengawetan preparat tulang rahang atas dan rahang bawah tikus wistar untuk persiapan pembeuatan preparat.  
(Sumber: dokumentasi pribadi)

Pemeriksaan histomorfometri digunakan untuk mengukur struktur dan dinamika jaringan, khususnya tulang dengan menggunakan perangkat lunak dan alat analisis untuk pengukuran kuantitatif. Sedangkan pemeriksaan histologi biasanya digunakan hanya untuk deskripsi dan menilai kualitas jaringan. Keduanya bisa menggunakan metode pewarnaan HE (Hematoxylin dan Eosin).

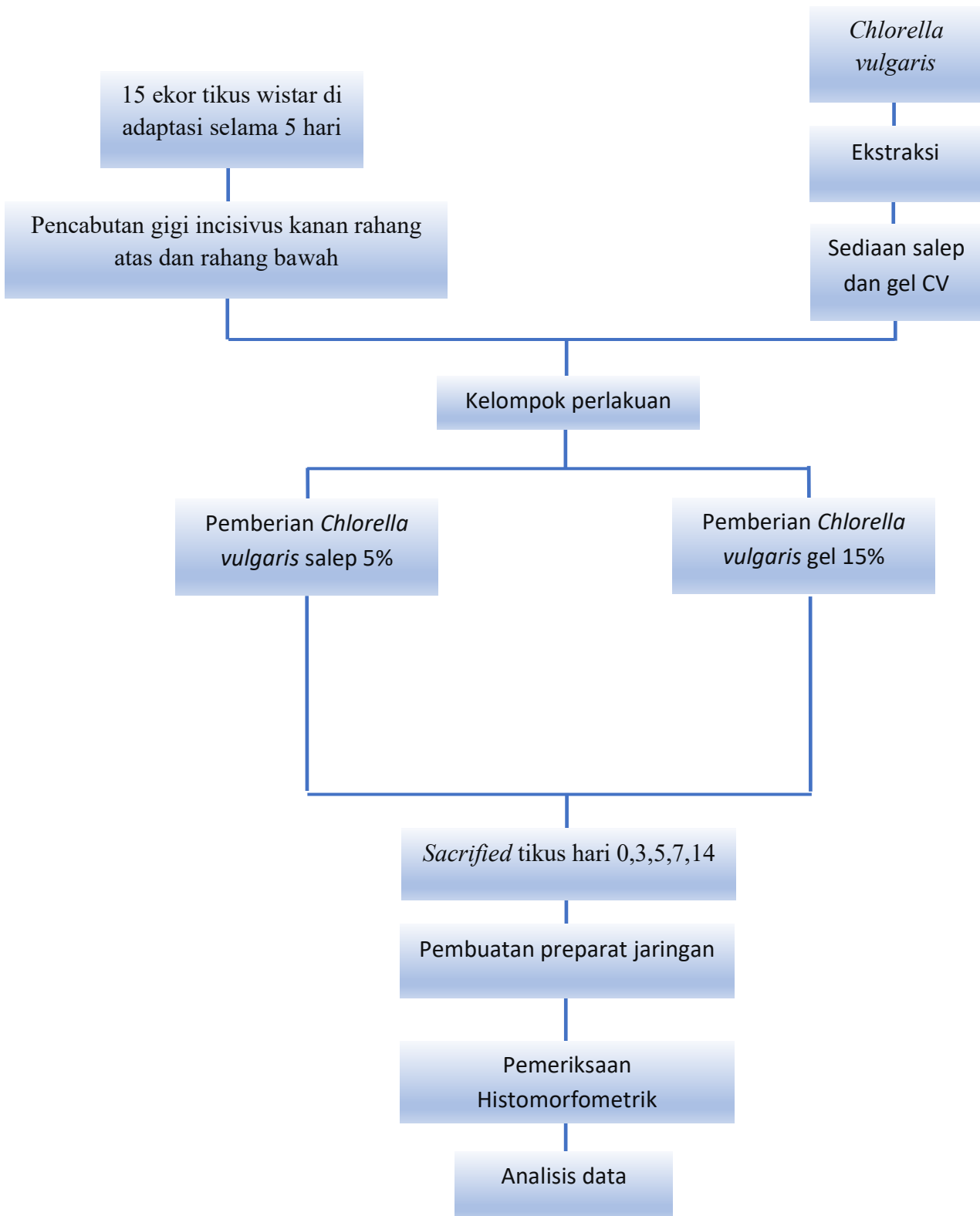
## 2.9 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin dengan nomor 0140/PL.09/KEPK FKG-RSGM UNHAS/2024

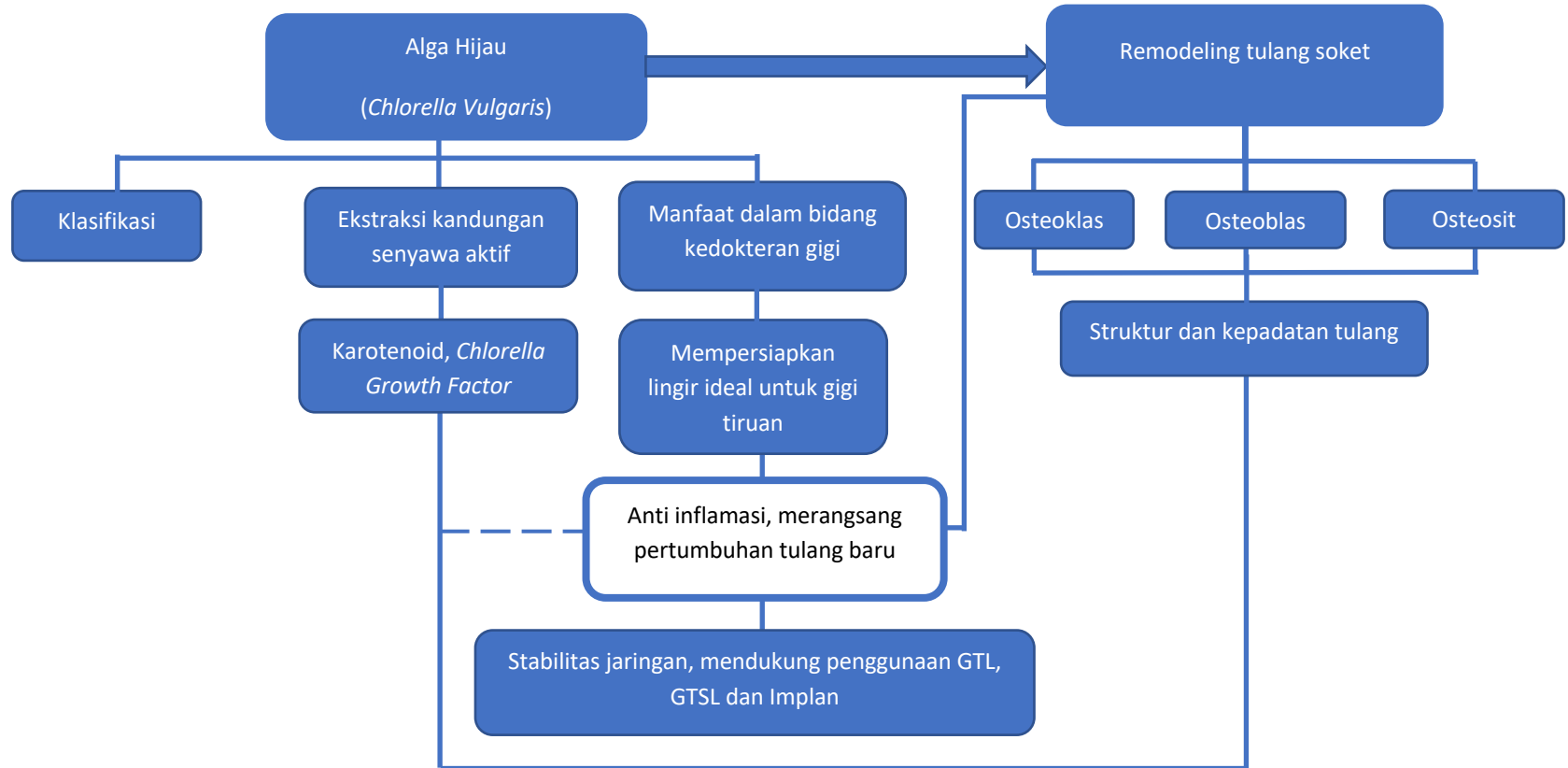
## 2.10 Analisis Data

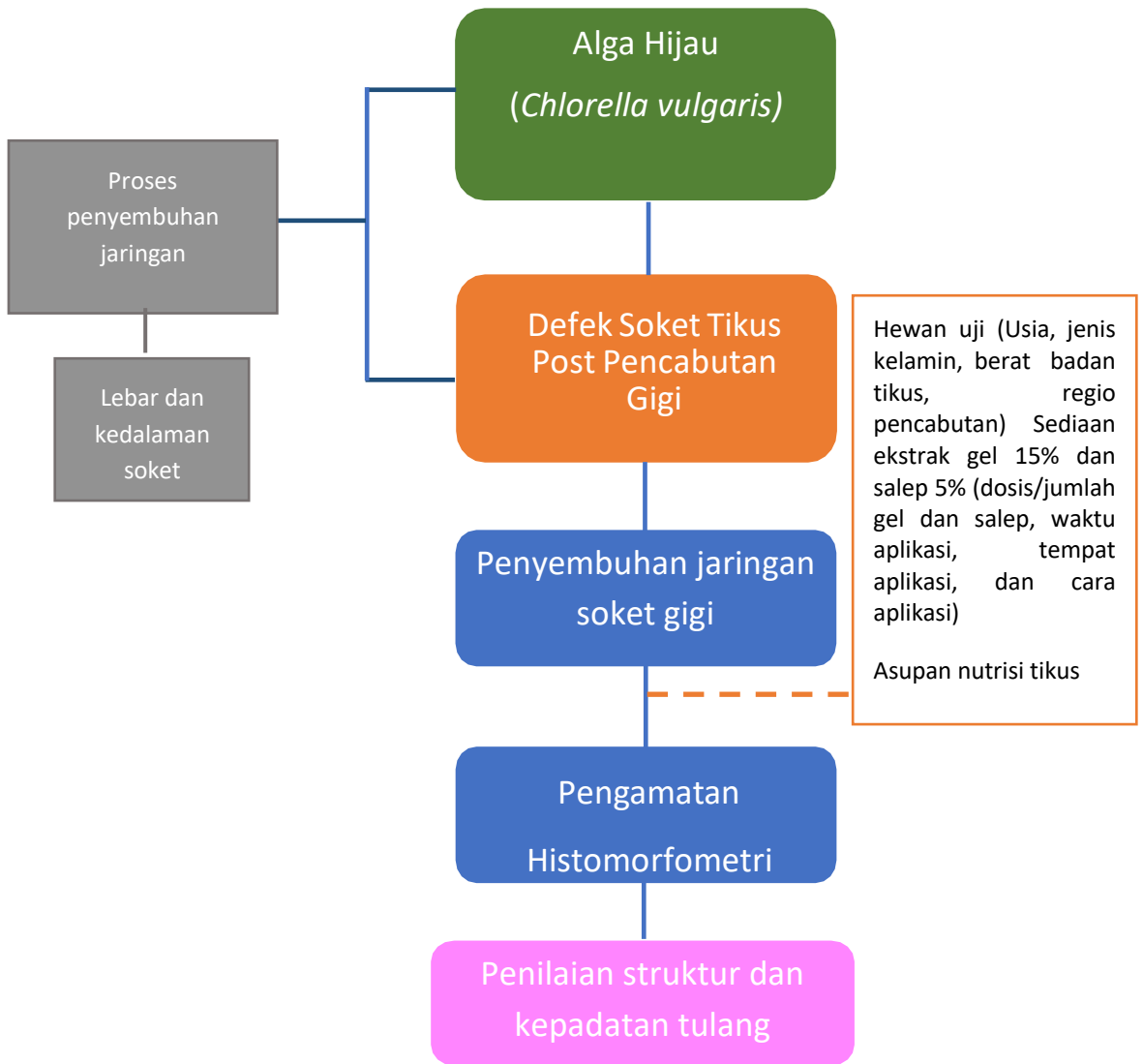
Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji Shapiro-Wilk untuk mengetahui distribusi data (karena data pengamatan  $< 50$  sampel, jika hasil uji statistik nilai  $p > 0.05$  maka data berdistribusi normal) dan dianalisis dengan uji Levene untuk melihat homogenitas data. Jika data terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan menggunakan uji *Independent T-Test* untuk mengetahui adanya perbedaan jika nilai  $p < 0,05$ .

## 2.11 Alur Penelitian



## 2.12 KERANGKA TEORI





Variabel Kendali

Variabel Independen/bebas

Variabel Dependen/terikat

Variabel tidak terkendali



## 2.14 HIPOTESIS

35

1. Kandungan bioaktif pada alga hijau (*Chlorella vulgaris*) salep 5% efektif dalam mempercepat proses penyembuhan soket gigi.
2. Kandungan bioaktif pada alga hijau (*Chlorella vulgaris*) gel 15% efektif dalam mempercepat proses penyembuhan soket gigi.
3. Sediaan *Chlorella vulgaris* gel 15% dapat mempercepat proses penyembuhan soket jika dibandingkan dengan *Chlorella vulgaris* salep 5%.