

**EFEKTIVITAS KOMBINASI KITOSAN SISIK IKAN
BANDENG (*Chanos chanos*) SULAWESI SELATAN DENGAN
HIDROKSIAPATIT TERHADAP PEMBENTUKAN *WOVEN*
BONE PADA TINDAKAN *SOCKET PRESERVATION***

TESIS



JENNIFER TJOKRO

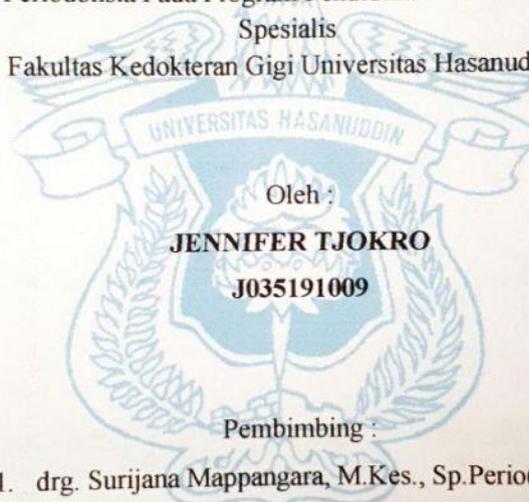
J035191009

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**EFEKTIVITAS KOMBINASI KITOSAN SISIK IKAN
BANDENG (*Chanos chanos*) SULAWESI SELATAN DENGAN
HIDROKSIAPATIT TERHADAP PEMBENTUKAN WOVEN
BONE 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 :

JENNIFER TJOKRO

J035191009

Pembimbing :

1. drg. Surijana Mappangara, M.Kes., Sp.Perio(K)
2. drg. Dian Setiawati, Sp.Perio

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

2022

**EFEKTIVITAS KOMBINASI KITOSAN SISIK IKAN
BANDENG (*Chanos chanos*) SULAWESI SELATAN DENGAN
HIDROKSIAPATIT TERHADAP PEMBENTUKAN WOVEN
BONE PADA TINDAKAN SOCKET PRESERVATION**

Oleh :

JENNIFER TJOKRO

J035191009

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

Makassar, 01 Maret 2022

Pembimbing I,



drg. Surijana Mappangara, M.Kes., Sp.Perio(K)
Nip. 19590901 1987022001

Pembimbing II,



drg. Dian Setiawati, Sp.Perio
Nip. 19810328 200901 2 002

Mengetahui
Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Peridontalia FKG UNHAS



Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K)
Nip. 19641803 199002 2 001

PENGESAHAN UJIAN TESIS

**EFEKTIVITAS KOMBINASI KITOSAN SISIK IKAN
BANDENG (Chanos chanos) SULAWESI SELATAN DENGAN
HIDROKSIAPATIT TERHADAP PEMBENTUKAN WOVEN
BONE PADA TINDAKAN SOCKET PRESERVATION**

Diajukan oleh

JENNIFER TJOKRO

J035191009

Telah disetujui

Makassar, 01 Maret 2022

Pembimbing I,

Pembimbing II,


drg. Surijana Mappangara, M.Kes., Sp.Perio(K)
Nip. 19590901 1987022001


drg. Dian Setfawati, Sp.Perio
Nip. 19810328 200901 2 002

Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia, FK G UNHAS


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

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin


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

TESIS

**EFEKTIVITAS KOMBINASI KITOSAN SISIK IKAN
BANDENG (*Chanos chanos*) SULAWESI SELATAN DENGAN
HIDROKSIAPATIT TERHADAP PEMBENTUKAN WOVEN
BONE PADA TINDAKAN SOCKET PRESERVATION**

Oleh :

JENNIFER TJOKRO

J035191009

Telah disetujui
Makassar, 01 Maret 2022

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

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)
PDDGS Revisi 2019 FKG UNHAS



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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Jennifer Tjokro

NIM : J035191009

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 atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Maret 2022



Jennifer Tjokro

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkah dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Efektivitas Kombinasi Kitosan Sisik Ikan Bandeng (*Chanos Chanos*) Sulawesi Selatan dengan Hidroksiapatit *Xenograft Bovine* terhadap Pembentukan *Woven Bone* pada Prosedur *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 banyak hambatan dalam penyusunan tesis ini, namun berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sehingga penulisan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A** sebagai Rektor Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Muhammad Ruslin, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
3. **Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K)** sebagai Ketua Program Studi PPDGS Periodonsia, sekaligus sebagai penguji II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu, bimbingan, dukungan serta arahan selama penulis menempuh pendidikan di PPDGS Periodonsia.
4. **Dr. drg. Arni Irawaty Djais, Sp.Perio(K)** sebagai Penasehat Akademik

yang senantiasa memberi dukungan dan motivasi demi kelancaran penyelesaian pendidikan di PPDGS Periodonsia.

5. **drg. Surijana Mappangara, M.Kes., Sp.Perio(K)** dan **drg. Dian Setiawati, Sp.Perio** sebagai pembimbing yang telah meluangkan waktunya memberikan bimbingan, ilmu, dukungan, arahan dan masukan kepada penulis dari awal hingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.
6. **Prof. Dr. drg. Andi Mardiana Adam, MS** dan **Dr. drg. Asdar Gani, M.Kes**, sebagai penguji I dan III yang telah banyak memberikan arahan, masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini.
7. **Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, M.Kes., Sp. Perio (K)** dan **drg. Supiaty, M.Kes** sebagai dosen Departemen Periodonsia yang telah memberikan ilmu, bimbingan dan dukungan selama proses pendidikan.
8. Klinik hewan La Costae, Laboratorium Biologi FMIPA UNM, Laboratorium Patologi Anatomi FK UNHAS dan Laboratorium Biokimia – Biomolekuler FK Universitas Brawijaya yang telah membantu proses penelitian ini.
9. Orang tuaku tercinta **Handojo Wiratmo Tjokro** dan **Amy Chan** atas segala doa, bimbingan dan dukungan dalam bentuk moril maupun materil yang tidak dapat tergantikan dengan apapun dan selalu memberikan yang terbaik untuk anak-anaknya.
10. Adik-adik terkasih **Jason Tjokro** dan **Jeff Tjokro** atas segala dukungan doa dan motivasi yang bermanfaat maupun tidak bermanfaat selama penulis menempuh pendidikan. Semangat menempuh pendidikan juga.

11. Kepada **Benedict Cahyadi** dan ayahnya **Lukman Cahyadi** atas segala doa, semangat dan motivasi, serta selalu sabar dan setia mendampingi dan membimbing penulis selama masa pendidikan ini.
12. Teman-teman kesayangan **Restorasi 2013, Pampang, ABG, Basmam**, dan **Lambe** yang sudah bertugas di berbagai daerah dan senantiasa memberikan dukungan, doa dan semangat selama menjalani pendidikan.
13. Kepada staf **Smile.net Dental Clinic**, drg. Lita, Kak Aty, Kak Roman, Kak Melda, Kak Uni, Nono, dan Kak Soen atas bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan ini.
14. Kepada teman-teman seperjuangan **The Twelve (Titu)**, Kak Vanny, Kak Sherly, Kak Ayu, kak Yayuk, kak Ave, kak Oda, kak Achi, kak Dian, kak Nir, kak Ija dan kak Yudin yang selalu membantu, mendukung dan memberi semangat selama menempuh pendidikan bersama.
15. Kepada senior **Octopus** dan **X-War**, terutama kak Ingrid Neormansyah, kak Heri Siswanto, Kak Trisantoso, Kak Sari, Kak Wa Ode Anastasia, dan kak Sigit, serta kepada Kak Febri EN Tetelepta dan Kak Shek Wendy atas dukungan, bimbingan, dan arahannya selama menjalani pendidikan.
16. Kepada junior **Sigma**, Soju, Nemesix dan Dextra yang telah memberi dukungan dan semangat selama menempuh pendidikan.
17. Staf pegawai kak Bia dan Mirna, 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.

Makassar, Februari 2022

drg. Jennifer Tjokro

**EFEKTIVITAS KOMBINASI KITOSAN SISIK IKAN BANDENG
(*Chanos chanos*) SULAWESI SELATAN DENGAN HIDROKSIAPATIT
TERHADAP PEMBENTUKAN *WOVEN BONE* PADA TINDAKAN
*SOCKET PRESERVATION***

ABSTRAK

Latar belakang. Kitosan adalah polisakarida alami yang memiliki efek anti-inflamasi, penyembuhan luka, dan regenerasi tulang. Banyak penelitian sedang dilakukan pada sintesis kitosan dari sisik ikan yang kaya kitin. Salah satu produk perikanan air payau di Sulawesi Selatan adalah bandeng (*Chanos chanos*). Sisik terbuang dalam pengolahan bandeng padahal merupakan sumber kitin. Setelah pencabutan gigi, terjadi penyembuhan jaringan lunak dan keras. *Woven bone* adalah matriks tulang sementara yang terbuat dari tulang imatur yang akan diganti dengan tulang dewasa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kitosan sisik bandeng yang dikombinasikan dengan xenograft bovine hydroxyapatite terhadap pembentukan woven bone setelah pencabutan gigi.

Bahan dan metode: Kitosan sisik ikan bandeng dibuat melalui proses deproteinase, demineralisasi dan deasetilasi. Sebanyak 27 ekor marmut dilakukan pencabutan gigi insisivus mandibula dan dibagi menjadi tiga kelompok yaitu (1) kelompok perlakuan soket gigi diisi dengan kombinasi kitosan sisik bandeng dan bovine hidroksiapatit, (2) kontrol positif soket hanya diisi dengan bovine hidroksiapatit, (3) kontrol negatif soket diisi dengan gel plasebo. Pada hari ke-7, 14 dan 28 dilakukan *sacrificed* untuk pengambilan jaringan soket dan pemeriksaan histologi *woven bone*. Analisis data dilakukan dengan uji *Shapiro wilk*, uji *Levene* dan ANOVA.

Hasil: Pada hari ke-7, 14 dan 28 terjadi peningkatan jumlah *woven bone* yang signifikan ($p < 0.05$) pada kelompok kombinasi kitosan sisik bandeng dan bovine hidroksiapatit dibandingkan dengan kelompok 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 dan *mesenchymal stem cells* yang berdiferensiasi menjadi osteoblas mesenkimal yang berperan penting dalam proses pembentukan *woven bone*.

Kesimpulan: Kombinasi kitosan sisik bandeng dan bovine hidroksiapatit efektif dalam meningkatkan jumlah *woven bone* pada pencabutan gigi marmut.

Kata kunci: *alveolar ridge augmentation*; regenerasi tulang; pencabutan gigi; kitosan.

THE EFFECTIVENESS OF SOUTH SULAWESI MILKFISH (*CHANOS CHANOS*) SCALES WASTE CHITOSAN AND XENOGRAFT BOVINE HYDROXYAPATITE COMBINATION ON WOVEN BONE FORMATION IN SOCKET PRESERVATION

ABSTRACT

Background. Chitosan is a naturally present polysaccharide that has been found to promote anti-inflammation, wound healing, and bone regeneration. Many studies are being done on synthesizing chitosan from chitin-rich fish scales. In South Sulawesi's huge brackish water fishery, one of them is milkfish (*Chanos chanos*). Scales are wasted in milkfish processing since the flesh is commonly used without the scales. After tooth extraction, soft and hard tissue healing occurs. Woven bone is a temporary bone matrix made of immature bone that will be replaced with mature bone. This study aims to determine the effect of milkfish scales chitosan combined with xenograft bovine hydroxyapatite on woven bone formation after tooth extraction.

Material and methods. This study is a post-test-only control group laboratory study. Twenty-seven *Cavia cobaya* were used as subjects. They were divided into three groups: (1) socket preservation using milkfish scales chitosan + bovine xenograft, (2) bovine xenograft as a positive control, and (3) placebo as a negative control. *Cavia cobaya* was sacrificed on 7th, 14th, and 28th days. The mandible jaw specimen was taken for histology analysis to determine the thickness of woven bone formation. The data was analyzed using Kolmogorov-Smirnov test, Levene's test, and one-way ANOVA.

Results. On days 7, 14 and 28 there was a significant increase of woven bone ($p < 0.05$) in the combination of milkfish scale chitosan and bovine hydroxyapatite compared to placebo group

Discussion: Chitosan act as a scaffold because it is biocompatible and degradable. In addition, chitosan is also hydrophilic so that supports the adhesion and proliferation of osteogenic cells and mesenchymal stem cells that differentiate into mesenchymal osteoblasts which play an important role in the process of *woven bone* formation.

Conclusion. The combination of milkfish scale chitosan and bovine hydroxyapatite was effective in increasing of woven bone in guinea pig tooth extraction.

Keywords: alveolar ridge augmentation; bone regeneration; tooth extraction; chitosan.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR	
Error! Bookmark not defined.	
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1. Tujuan Umum	6
1.3.2. Tujuan Khusus	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Pencabutan Gigi.....	8
2.1.1. Perubahan Histologis	8
2.1.2. Perubahan Dimensi Tulang.....	17
2.2. <i>Socket Preservation</i>	19
2.3. Terapi Bone Graft.....	21
2.4. Proses Regenerasi Tulang.....	27

2.5.	Ikan Bandeng.....	28
2.5.1.	Klasifikasi ikan bandeng	28
2.5.2.	Kandungan Gizi dan Manfaat Ikan Bandeng	29
2.5.3.	Sisik Ikan Bandeng	30
2.5.4.	Kandungan Bioaktif dan Terapeutik Sisik Ikan Bandeng.....	31
2.6.	Kitosan.....	32
2.6.1.	Karakteristik Kitosan	32
2.6.2.	Produksi / Pemrosesan kitosan.....	33
2.6.3.	Kitosan dalam regenerasi jaringan keras.....	35
BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESA		37
3.1.	Kerangka Teori.....	37
3.2.	Kerangka Konsep	38
3.3.	Hipotesa.....	38
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		39
4.1.	Rancangan Penelitian	39
4.2.	Waktu dan Lokasi Penelitian.....	39
4.2.1.	Lokasi Penelitian.....	39
4.2.2.	Waktu Penelitian	39
4.3.	Subjek Penelitian	39
4.3.1.	Kriteria Subjek Penelitian	39
4.3.2.	Jumlah Subjek Penelitian	40
4.4.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	41
4.4.1.	Variabel Penelitian	41
4.4.2.	Definisi Operasional.....	41
4.5.	Alat dan Bahan Penelitian	42

4.5.1.	Alat Penelitian.....	42
4.5.2.	Bahan Penelitian.....	43
4.6.	Metode Pengumpulan Data	44
4.6.1.	Persiapan Penelitian	44
4.6.2.	Pelaksanaan Penelitian	46
4.7.	Analisa Data	48
4.8.	Alur Penelitian.....	50
BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		51
5.1.	Hasil Penelitian.....	51
5.1.1.	Karakteristik Kitosan Sisik Ikan Bandeng	51
5.1.2.	Pemeriksaan <i>Woven bone</i> dan Uji Statistik.....	52
5.2.	Pembahasan	58
BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN.....		66
6.1.	Simpulan.....	66
6.2.	Saran.....	66
DAFTAR PUSTAKA		67
LAMPIRAN		79

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Proses biologis pada soket alveolar pasca pencabutan	8
Gambar 2 Morfologi ikan bandeng	28
Gambar 3 Struktur molekuler polimer kitosan	32
Gambar 4 Deasetilasi kitin menjadi kitosan	34
Gambar 5 Proses pembuatan kitosan dari cangkang udang	35
Gambar 6 Hasil pemeriksaan histologis dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) pada soket pencabutan gigi pada kelompok perlakuan, kontrol positif, dan kontrol negatif hari ke-7, 14, dan 28 dengan perbesaran 200x.....	56
Gambar 7 Hasil pemeriksaan histologis dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) pada soket pencabutan gigi pada kelompok perlakuan, kontrol positif, dan kontrol negatif hari ke-7, 14, dan 28 dengan perbesaran 200x.....	57
Gambar 8 Diagram perbedaan pembentukan woven bone pada hari ke--7, 14, dan 28 pada setiap kelompok pengamatan.....	58

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Perbedaan histologis woven bone dan tulang lamellar	14
Tabel 2 Bahan graft yang digunakan dalam kedokteran gigi (Labres XR, Camps AR, Salas EJ, Albuquerque R, Ortega EV, dkk (2014) Graft Materials in Oral Surgery: Revision. J Biomim Biomater Tissue Eng 19: 124. doi: 10.4172/1662-100X.1000124).....	26
Tabel 3 Perbandingan pembentukan woven bone antara kelompok	53
Tabel 4 Perbandingan pembentukan woven bone antara hari ke-7, 14, dan 28 pada setiap kelompok perlakuan	53
Tabel 5 Perbandingan pembentukan woven bone antar dua kelompok pada hari ke-7	54
Tabel 6 Perbandingan pembentukan woven bone antar dua kelompok pada hari ke-14	55
Tabel 7 Perbandingan pembentukan woven bone antar dua kelompok pada hari ke-28	55

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Berdasarkan hasil penelitian Departemen Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan pada tahun 2018¹, sebanyak 57,6 persen populasi Indonesia mengalami masalah kesehatan mulut yang dapat mempengaruhi kualitas hidup. Di Indonesia, pencabutan gigi telah menjadi bentuk perawatan yang paling sering diterapkan pada karies gigi maupun penyakit periodontal yang parah, yang berpotensi menyebabkan defek tulang.¹

Setelah pencabutan gigi, terdapat kehilangan *ridge* alveolar sekitar 30% akibat resorpsi. Beberapa studi menunjukkan bahwa, selama tiga bulan setelah pencabutan gigi, dua pertiga jaringan keras dan lunak mengalami resorpsi. Sebagian besar kehilangan tulang terjadi dalam enam bulan pertama setelah pencabutan gigi. Setelah itu, kecepatan resorpsi meningkat rata-rata 0,5-1% setiap tahun.² Diestimasi terdapat kehilangan lebar tulang alveolar hingga 50% dalam 12 bulan setelah ekstraksi. Kehilangan tulang alveolar ini akan mempengaruhi stabilitas, retensi, dan dukungan protesa gigi dan penempatan implan gigi, dan pada akhirnya menyebabkan berkurangnya kenyamanan pada pasien. Waktu yang paling baik untuk mempersiapkan *ridge alveolar* adalah pada saat pencabutan³, untuk itu dapat dilakukan tindakan *socket preservation*. Penggunaan material *graft* di dalam soket pencabutan gigi diharapkan dapat memperlambat resorpsi dinding soket dan meregenerasi jaringan lunak dan keras.⁴⁻⁷

Salah satu bahan graft yang dapat digunakan dalam *socket preservation* adalah hidroksiapatit. Hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) merupakan mineral inorganik yang membentuk 70% tulang. Hidroksiapatit yang berasal dari tulang sapi telah lama diteliti karena memiliki struktur dan morfologi yang mirip dengan tulang manusia. Sifat hidroksiapatit biokompatibel, bioaktif, dan osteokonduktif, sehingga sering digunakan dalam regenerasi jaringan keras, akan tetapi hidroksiapatit memiliki kekurangan, yaitu bersifat rapuh dan relatif sulit diresorpsi oleh tubuh.^{8,9} 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.¹⁰⁻¹²

Kitosan merupakan polisakarida linear, semi-kristalin alami yang berupa turunan N-deasetilasi chitin, terdiri atas β -(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-2-deoxy-b-d-glucan (n-asetil d-glukosamin) dan β -(1 \rightarrow 4)-2-amino-2-deoxyb-d-glucan (d-glukosamin). Kitosan bersifat biodegradasi, dapat diuraikan oleh lisosim atau chitinase menjadi residu non-toksik. Kecepatan penguraian kitosan dipengaruhi oleh Derajat Deasetilasi (DDA). Semakin tinggi DDA, semakin banyak muatan positif yang meningkatkan interaksi antara sel dan kitosan, sehingga meningkatkan biokompabilitasnya.¹³⁻¹⁶ Kitosan telah banyak diteliti dalam bidang biomedis, bedah, dan regenerasi jaringan karena sifat biokompabilitas, biodegradasi, dan adhesinya dengan mukosa. Kitosan dapat digunakan sebagai terapi genetik (*drug / gene delivery*), pembalut luka, bahan regenerasi jaringan lunak dan keras, bahan hemostasis, agen hipokolestolemik, agen anti thrombogenik, biomaterial

regenerasi tulang, dan agen antimikroba.¹⁷⁻²¹ Kitosan sendiri memiliki beberapa kekurangan, misalnya solubilitas air yang rendah pada pH netral atau tinggi dan sifat mekanis yang rendah.^{14,22,23} Saat ini kitosan dikombinasikan dengan bahan polimer atau bahan alami lainnya, biomaterial, atau molekul bioaktif untuk meningkatkan resistensi mekanik, absorpsi protein, dan biomineralisasi protein.^{20,23-27}

Beberapa penelitian menggunakan kombinasi kitosan dan bahan lain membuktikan adanya pengaruh yang positif terhadap pembentukan tulang. Maryani dkk²⁷ menunjukkan bahwa terdapat peningkatan jumlah osteoblast yang signifikan pada kelompok kombinasi PRP dan gel kitosan dibandingkan kelompok PRP, gel kitosan, dan povidone iodine 14 hari setelah pencabutan gigi tikus Wistar. Hal ini juga sejalan dengan penelitian oleh Danilchenko dkk²⁸ 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.

Perikanan merupakan salah satu sektor unggulan di Sulawesi Selatan. Ada empat komoditi hasil produksi perikanan yang menjadi unggulan yakni rumput laut, udang windu, udang vanamei, dan ikan bandeng.²⁹ Pada tahun 2016, produksi ikan bandeng Sulawesi Selatan mencapai 139.123 ton dan merupakan produsen terbesar kedua nasional.³⁰ Pada tahun 2019, Sulawesi Selatan memiliki produksi sebanyak 184.186 ton. Bahkan untuk tahun 2020 dengan adanya pandemi COVID-19,

produksi bandeng tetap ditargetkan mencapai 196.953 ton.³¹ Selain itu, merujuk pada data *Food and Agriculture Organization* di bawah PBB, Indonesia merupakan produsen ikan bandeng kedua tertinggi dalam skala dunia sejak tahun 2005. Pada tahun 2011, Indonesia mampu menjadi produsen bandeng terbesar di dunia dengan kontribusi sebesar 52,4%.^{32,33}

Kuantitas dan kualitas daging ikan bandeng banyak dimanfaatkan sebagai bahan baku utama pada skala industri maupun skala rumah tangga. Menurut perhitungan Balai Riset Pengolahan Produk dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan (BBRP2B), umumnya bagian sisik pada tubuh ikan mencapai 12,4% dari berat ikan.³⁴ Selama ini, limbah pengolahan ikan dianggap tidak memiliki nilai sehingga seringkali menyebabkan pencemaran limbah cair dengan berbagai padatan tersuspensi.³⁵ Padahal, sisik ikan mengandung senyawa kimia seperti protein organik (41-84%), dan sisanya merupakan residu mineral dan garam inorganik. Sisik ikan mengandung proksimat, kalsium, kitin, alkaloid, steroid, saponin, dan fenol.^{36,37} Dari kandungan kitin sisik ikan inilah dapat diekstraksi senyawa kitosan. Kandungan kitosan dalam ikan bandeng dapat mencapai 37,4% setelah dehidrasi.³⁸

Aktivitas regenerasi tulang dari kombinasi kitosan dan hidroksiapatit dapat diamati pada prosedur *socket preservation*, yang bertujuan untuk mempertahankan tulang alveolar yang adekuat setelah pencabutan gigi. Selama ini kitosan yang digunakan merupakan produk pasaran yang berasal dari kepiting atau udang. Belum

ada penelitian yang meneliti efek kitosan dari sisik ikan bandeng dan kombinasi dengan hidroksiapatit *bovine xenograft* terhadap regenerasi tulang.

Woven bone adalah jenis tulang sementara yang tidak memiliki kapasitas menahan beban. Pada fase proliferaatif, *woven bone* mulai terbentuk dari dinding soket hingga ke tengah soket, di dalam matriks jaringan ikat yang terbuat dari serat kolagen, dengan struktur yang tidak teratur. Pada fase tersebut, terdapat peningkatan ekspresi komponen utama dari matriks ekstraseluler, seperti kolagen tipe I yang dikodekan oleh gen COL1A1 dan COL1A2.^{2,3,39-41}

Osteoblas *woven bone* berperan aktif, terdapat dalam jumlah yang lebih besar daripada sel-sel tulang lamellar per satuan luas dan tertanam di dalam matriks kolagen yang mengelilinginya dalam susunan lingkaran 360°. *Woven bone* yang terbentuk berfungsi sebagai *scaffold* untuk sintesis tulang matur. *Woven bone* kemudian dihilangkan oleh osteoklas setelah perannya sebagai *scaffold* untuk deposisi tulang lamellar selesai. Peneliti ingin mengamati pembentukan *woven bone* yang berperan sebagai *scaffold* tulang matur. Pembentukan *woven bone* ini kemudian akan mempengaruhi lingkungan tempat beraktivitasnya sel osteoblast dan vaskularisasi tulang, yang kemudian akan mempengaruhi pembentukan tulang matur. Pemeriksaan pembentukan *woven bone* dilakukan dengan pemeriksaan histologi.⁴²⁻⁴⁶

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis tertarik untuk meneliti efektivitas kombinasi kitosan sisik ikan bandeng (*Chanos chanos*) Sulawesi Selatan dengan

hidroksiapatit *xenograft bovine* terhadap pembentukan *woven bone* pada prosedur *socket preservation*.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah kombinasi kitosan sisik ikan bandeng (*Chanos chanos*) Sulawesi Selatan dengan hidroksiapatit efektif dalam meningkatkan pembentukan *woven bone* pada tindakan *socket preservation*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk melihat efektivitas kombinasi kitosan sisik ikan bandeng (*Chanos chanos*) Sulawesi Selatan dengan hidroksiapatit terhadap pembentukan *woven bone* pada tindakan *socket preservation*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk melihat pembentukan *woven bone* pada soket pencabutan gigi marmut setelah aplikasi bahan kombinasi kitosan sisik ikan bandeng (*Chanos chanos*) Sulawesi Selatan dengan hidroksiapatit pada hari ke-7, 14 dan 28.
2. Untuk melihat pembentukan *woven bone* pada soket pencabutan gigi marmut setelah aplikasi hidroksiapatit *xenograft bovine* pada hari ke-7, 14 dan 28.
3. Untuk melihat perbedaan pembentukan *woven bone* antara kelompok kombinasi kitosan sisik ikan bandeng (*Chanos chanos*) Sulawesi

Selatan dengan hidroksiapatit, kelompok hidroksiapatit *xenograft bovine*, dan kelompok kontrol negatif pada hari ke-7, 14 dan 28.

1.4. Manfaat Penelitian

- a. Memberikan kontribusi pengetahuan ilmiah mengenai potensi kombinasi kitosan sisik ikan bandeng (*Chanos chanos*) Sulawesi Selatan dengan hidroksiapatit pada bidang periodontal.
- b. Menambah pengetahuan ilmiah mengenai potensi kombinasi kitosan sisik ikan bandeng (*Chanos chanos*) Sulawesi Selatan dengan hidroksiapatit terhadap pembentukan *woven bone*.
- c. Memberikan informasi terhadap penggunaan sisik ikan bandeng (*Chanos chanos*) Sulawesi Selatan, sebagai salah satu bahan alami yang dapat digunakan sebagai bahan regenerasi tulang, khususnya pada *socket preservation*.

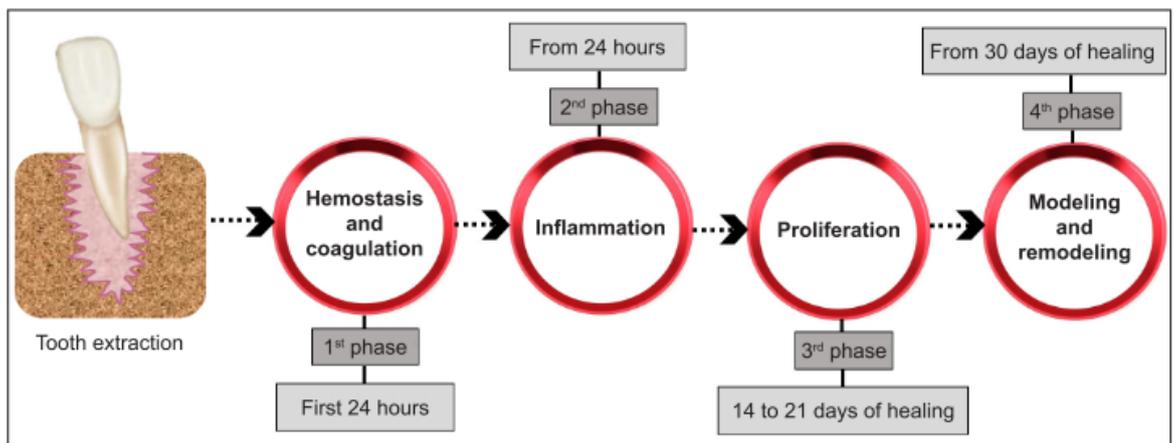
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pencabutan Gigi

2.1.1. Perubahan Histologis

Perubahan histologis yang terjadi setelah pencabutan gigi telah diteliti pada studi hewan maupun manusia. Meskipun *modelling* dan *remodeling* tulang tiga hingga lima kali lebih cepat pada anjing dibandingkan pada manusia, temuan histologis keseluruhan menunjukkan kesamaan antara penyembuhan soket pada anjing dan pada manusia. Proses penyembuhan soket dapat dibagi menjadi beberapa fase yang berurutan dan seringkali tumpang tindih: koagulasi dan hemostasis, inflamasi, proliferasi, serta *modelling/remodelling* tulang.^{2,39,40,47}



Gambar 1 Proses biologis pada soket alveolar pasca pencabutan (Sumber: Gomes P de S dkk. Molecular and Cellular Aspects of Socket Healing in the Absence and Presence of Graft Materials and Autologous Platelet Concentrates: a Focused Review. J Oral Maxillofac Res [Internet]. 2019 Sep 5 [cited 2021 Mar 17];10(3):3–5)

A. Fase koagulasi dan hemostasis

Setelah pencabutan gigi, soket diisi dengan darah yang dihasilkan dari proses hemoragik, diikuti dengan pembentukan bekuan darah stabil yang tertanam dalam jaringan fibrin.⁴⁸ Bekuan darah awalnya mengisi volume soket hingga ke margin jaringan lunak, bersentuhan langsung dengan ligamentum periodontal yang cedera.⁴¹ Pembentukan gumpalan darah bertujuan untuk mencegah kehilangan darah, dan menyediakan *scaffold* terstruktur untuk adhesi sel yang akan mengatur penyembuhan pada fase selanjutnya.⁴¹ Hemostasis dalam soket alveolar terjadi akibat interaksi dinamis dari trombosit dan sel endotel, serta keseimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis, yang menyebabkan pembentukan bekuan darah yang stabil.³ Secara mekanis, pencabutan gigi menyebabkan kerusakan mikrovaskuler dan ekstrasvasi darah, yang dengan cepat dikendalikan oleh proses vasokonstriksi dan mampu mengontrol perdarahan di arteriol hingga diameter 0,5 cm.⁴⁰

Trombosit melepaskan faktor pembekuan saat aktivasi, yang terjadi setelah kontak dengan molekul matriks ekstraseluler. Bekuan darah dan trombosit terkait memiliki peranan penting untuk penyembuhan jaringan karena mengandung banyak sitokin (misalnya kemokin dan interleukin) dan faktor pertumbuhan (misalnya TNF- α , TGF- β , FGFF, EGF, dan faktor individu seperti PDGF, VEGF, GM-CSF, dan CTGF) yang mampu memodulasi proses seluler selanjutnya (migrasi sel,

proliferasi, dan diferensiasi) yang penting untuk mendorong angiogenesis dan regenerasi tulang.⁴⁰ Pembentukan, pemeliharaan, dan retraksi bekuan darah merupakan faktor penentu dari fase selanjutnya yang melibatkan pembentukan jaringan ikat.⁴⁰ Trombosit juga mengandung dan melepaskan amina vasoaktif dan produk metabolisme turunan asam arakidonat yang memainkan peran mendasar dalam inisiasi dan modulasi fase inflamasi berikutnya.⁴⁰

B. Fase Inflamasi

Proses inflamasi sangat penting dalam proses penyembuhan dan regenerasi tulang, dengan aktivasi respon inflamasi humoral dan seluler.⁴⁰ Sejumlah besar sel inflamasi bermigrasi ke daerah luka untuk “membersihkan” daerah sebelum pembentukan jaringan baru.² Sistem komplemen diaktifkan dan neutrophil memulai kolonisasi awal jaringan bekuan darah, bermigrasi sesuai dengan konsentrasi kemokin yang telah ditetapkan, diatur oleh molekul komplemen C3a dan C5a, TGF- β , dan produk yang dilepaskan oleh bakteri. Neutrofil melakukan fagositosis aktif, menghilangkan struktur bekuan darah, bakteri, dan bahan asing, melalui pelepasan radikal bebas dan enzim proteolitik.⁴⁰

Selanjutnya, makrofag yang berasal dari maturasi fenotip monosit, bermigrasi dan melanjutkan fagositosis dan pelepasan faktor pertumbuhan (TNF- α , TGF- β , FGF, dan EGF) yang memicu aktivitas fibroblast dan osteoblast. Limfosit bermigrasi paling akhir sebagai

respon terhadap interleukin-1 dan produk sisa molekul lokal.⁴⁰ Kombinasi sel inflamasi, vaskularisasi, dan fibroblast immatur membentuk jaringan granulasi. Saat daerah luka telah steril, jaringan granulasi digantikan oleh matriks jaringan ikat sementara yang kaya akan kolagen dan sel. Fase proliferasi penyembuhan luka dimulai.²

C. Fase Proliferasi

Fase proliferasi dapat dibagi menjadi dua bagian, yaitu fibroplasia dan pembentukan *woven bone*, dan ditandai dengan pembentukan jaringan yang intens dan cepat. Fibroplasia melibatkan deposisi cepat matriks sementara. Terjadi migrasi dan proliferasi fibroblast yang intens, serta peningkatan sintesis kolagen dan protein matriks ekstraseluler lainnya. Data histologis mengungkapkan bahwa selama minggu pertama penyembuhan, soket ekstraksi diliputi dengan jaringan granulasi kaya sel menggantikan bekuan darah awal yang mengalami nekrosis koagulatif. Aktivasi awal TGF- β 1 dan FGF-2 memodulasi aktivasi dan proliferasi fibroblastik, menentukan sintesis dan maturasi matriks ekstraseluler dan organisasi jaringan granulasi. Pada saat yang sama, terdapat peningkatan ekspresi komponen utama dari matriks ekstraseluler, seperti kolagen tipe I yang dikodekan oleh gen COL1A1 dan COL1A2 pada fase penyembuhan awal, paralel dengan ekspresi tinggi dari enzim yang bertanggung jawab untuk *remodelling* matriks ekstraseluler, khususnya metaloproteinase matriks (MMP), terutama MMP-2 dan MMP-9, yang memodulasi

pergerakan populasi sel inflamasi serta proses angiogenik.^{2,3,39-41} Terjadi penetrasi pembuluh darah dan sel-sel pembentuk tulang pada matriks sementara. Proyeksi *woven bone* terlihat sekitar pembuluh darah. Akhirnya, proyeksi sepenuhnya mengelilingi pembuluh darah dan osteon primer terbentuk.²

Woven bone adalah jenis tulang sementara yang tidak memiliki kapasitas menahan beban dan oleh karena itu perlu diganti dengan jenis tulang dewasa (tulang lamelar dan sumsum tulang). *Woven bone* dapat diidentifikasi paling cepat 2 minggu setelah pencabutan gigi.⁴⁰

D. Fase modelling dan remodelling tulang

Modelling tulang didefinisikan sebagai perubahan bentuk dan arsitektur tulang, misalnya saat terjadi resorpsi tulang pada dinding soket sehingga terjadi perubahan dimensi tulang. *Modelling* terjadi pada tulang bukal dan lingual, tetapi karena tulang bukal lebih tipis, terdapat kehilangan tulang vertikal yang lebih banyak. *Modelling* terjadi lebih awal daripada *remodeling* tulang. Dua pertiga proses *modelling* terjadi selama tiga bulan pasca pencabutan gigi. *Remodeling* tulang didefinisikan sebagai perubahan yang terjadi tanpa perubahan bermakna pada bentuk dan arsitektur tulang, misalnya pada penggantian *woven bone* dengan tulang lamellar atau sumsum tulang. *Remodeling woven bone* sempurna menjadi tulang lamellar dan sumsum tulang dapat terjadi dalam hitungan bulan bahkan tahun.²

Proses *modelling* dan *remodelling* tulang dihasilkan dari interaksi aktif antara osteoblast dan osteoklas, dimodulasi oleh adanya faktor-faktor seperti *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF), *receptor activator of nuclear factor kappa B* (RANK), *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* (RANKL) dan osteoprotegerin (OPG). Proses ini dimulai dengan adanya osteoklas pada dinding soket dan struktur trabekula marginal pada *woven bone*. Proses inilah yang menyebabkan perubahan dimensi tulang setelah pencabutan.⁴⁰

Woven bone dalam penyembuhan soket pencabutan

Woven bone memiliki tampilan seperti proyeksi jari-jari jaringan mineralisasi dalam matriks jaringan ikat. Proyeksi ini secara progresif memanjang dari dinding soket hingga ke tengah soket, di dalam matriks jaringan ikat yang terbuat dari serat kolagen, dengan struktur yang tidak teratur. Proyeksi ini mengelilingi pembuluh darah, menyebabkan pembentukan sistem Haversian (osteon primer), secara sporadic diperkuat oleh tulang berserat parallel. Dalam beberapa lokasi tertentu resorpsi aktif *bundle bone* membentuk komunikasi langsung antara struktur anyaman termineralisasi teratur yang baru dan sumsum tulang dari septa interdental yang berdekatan.^{3,49}

Kemampuan osteoblas mesenkim untuk membentuk *woven bone* secara *de novo* pada tempat yang sebelumnya tidak terdapat tulang,

menunjukkan kemampuan sintetik yang kuat.³ *Woven bone* memiliki pengaruh besar pada pembentukan tulang secara keseluruhan dengan menyediakan *scaffold* tulang lamellar. Terdapat dua jenis sel osteoblas yang berbeda yang mensintesis *woven bone* dan tulang lamellar:⁵⁰

1. osteoblas mesenkim, yang disebut sebagai *mesenchymal osteoblast* (MOBL) tersusun melingkar dalam kolagen yang tersusun acak untuk membentuk *woven bone*;
2. osteoblas permukaan, disebut sebagai *surface osteoblast* (SOBL), tersusun secara linier pada permukaan *woven bone* (atau tulang lamellar yang berdekatan) untuk mensintesis tulang lamellar berserat paralel

Tabel 1 Perbedaan histologis *woven bone* dan tulang lamellar

Sifat histologis	<i>Woven bone</i>	Tulang lamellar
Susunan matriks	serat kolagen yang tersusun secara acak	serat dalam susunan paralel
Transmisi cahaya terpolarisasi	bersifat isotropik ketika diperiksa dengan mikroskop cahaya terpolarisasi, tidak mentransmisikan cahaya terlepas dari bidang pengamatan	anisotropik, mentransmisikan cahaya yang sejajar dengan dua polariser paralel, karena serat tulang berada dalam susunan paralel.
Bentuk, jumlah dan posisi osteoblas/osteosit sel	berbentuk bulat hingga oval, terdapat dalam jumlah yang lebih besar daripada sel-sel tulang lamellar per satuan luas dan tertanam di dalam matriks kolagen yang mengelilinginya dalam susunan lingkaran 360°.	Osteoblas berjajar pada permukaan <i>woven bone</i> , membentuk tulang hanya pada permukaan yang ditutupinya, bersentuhan satu sama lain dan berkomunikasi melalui <i>gap junction</i> dan, umumnya, hanya setebal satu lapis sel. Osteosit tulang lamellar memanjang dan berbentuk elips, jumlah per satuan luas lebih

		sedikit daripada osteoblas <i>woven bone</i> dan sumbu panjangnya sejajar dengan lamella. Sel-sel <i>woven bone</i> hanya disebut sebagai osteosit ketika <i>woven bone</i> terbungkus oleh tulang lamellar.
Kepadatan dan orientasi vaskularisasi tulang	tanpa pola yang spesifik	sistem Havers (osteon) terbentuk secara melingkar di sekitar pembuluh intrakortikal longitudinal
Kecepatan dan posisi sintesis matriks	disintesis dengan cepat dan secara <i>de novo</i> di tempat yang tidak terdapat jaringan tulang	disintesis lebih lambat dan hanya pada <i>scaffold</i> yang telah ada sebelumnya

Terdapat empat tahapan pembentukan *woven bone*:⁵⁰

1. Tahap I: terdapat akumulasi sel pre-osteoblas padat yang sangat seluler secara *de novo* pada tempat yang tidak terdapat jaringan tulang. Sel pre-osteoblas ini berdiferensiasi dari sel mesenkim
2. Tahap II: Osteoblas mesenkim tersusun membentuk lingkaran dengan serat matriks yang terletak secara acak. Terdapat 3 jenis skenario;
 - a) luas sel lebih besar dari luas matriks,
 - b) luas sel sama dengan luas matriks,
 - c) luas matriks lebih besar dari luas sel
3. Tahap III: Matriks dengan jumlah cukup bertindak sebagai *scaffold* tempat osteoblas permukaan mulai mensintesis tulang.

4. Tahap IV: Terdapat penurunan jumlah *woven bone* dalam kompleks tulang. Pengurangan *woven bone* secara relatif terjadi karena peningkatan sintesis tulang lamellar dan absolut karena resorpsi oleh osteoklas. Pembentukan tulang lamellar bergantung pada tiga skenario pada tahap II:
 - a) *woven bone* lebih banyak dari pada tulang lamellar,
 - b) *woven bone* sama dengan tulang lamellar,
 - c) tulang lamellar lebih dari *woven bone*
5. Tahap V: semua tulang yang terlihat merupakan tulang lamellar.

Pada penelitian hewan coba yang dilakukan Cardaropoli dkk (2003) pada anjing, soket pencabutan diisi oleh *woven bone* setelah 4 minggu dan setelah 2 bulan tulang telah diganti dengan tulang lamellar dan sumsum tulang.^{3,41} Studi lain dengan hewan coba tikus menunjukkan bahwa pada periode waktu 7 hari *woven bone* yang baru terbentuk dengan osteoblas yang baru berdiferensiasi serta matriks tulang yang sedang berkembang dengan proporsi osteosit yang tinggi muncul pada lapisan dinding soket dan meluas ke wilayah tengah soket dengan pola sentripetal.⁵¹

Woven bone yang terbentuk berfungsi sebagai *scaffold* untuk sintesis tulang lamellar. *Woven bone* jarang terdapat sendirian dalam akumulasi besar; secara histologis terlihat selalu ditutupi oleh

osteoblas permukaan (SOBL). *Woven bone* diresorpsi oleh osteoklas setelah perannya sebagai *scaffold* telah selesai.^{3,49}

2.1.2. Perubahan Dimensi Tulang

Setelah pencabutan gigi, *bundle bone* pertama mengalami resorpsi, sedangkan tulang alveolar mengalami resorpsi secara bertahap selama masa kehidupan. Proses remodelling menghasilkan morfologi tulang yang berkurang secara vertikal dan lebih ke palatal relatif terhadap posisi gigi asli.⁵² Araujo dkk membuktikan bahwa resorpsi tulang terjadi dalam dua fase. Pada fase pertama, terjadi resorpsi *bundle bone* dan digantikan oleh *woven bone* mengakibatkan berkurangnya dimensi vertikal terutama pada aspek bukal soket pencabutan, karena bagian krestalnya terbentuk oleh *bundle bone*.⁴⁷ Tulang bukal mengalami resorpsi lebih banyak karena ketebalannya lebih tipis, rata-rata 0,8 mm pada gigi anterior dan 1,1 mm pada gigi premolar.⁵³ Pada fase kedua, permukaan luar tulang alveolar mengalami remodelling sehingga mengakibatkan kontraksi jaringan vertikal dan horizontal. Alasan terjadi remodelling pada proses ini tidak diketahui, tetapi atrofi, kurangnya suplai darah, dan inflamasi lokal merupakan faktor predisposisi penting.⁵²

Perubahan dimensi ridge alveolar pasca pencabutan gigi telah dilaporkan pada beberapa studi dengan berbagai metodologi, termasuk parameter klinis, model cetakan, dan pemeriksaan radiografis. Setelah pencabutan gigi, tulang alveolar mengalami penyusutan baik secara vertikal maupun horizontal.

Kecepatan resorpsi tulang alveolar lebih cepat terjadi pada enam bulan pertama setelah pencabutan gigi, dan berlanjut rata-rata 0,5-1,0 % per tahun selama masa kehidupan. Tinggi tulang pada soket pencabutan tidak akan mencapai tinggi tulang koronal sebelum pencabutan, dan resorpsi horizontal terjadi lebih banyak pada daerah molar dibandingkan daerah premolar.^{2,47,54} Schropp dkk mengestimasi terjadi perubahan dua pertiga jaringan keras dan lunak pada tiga bulan pertama. Lima puluh persen lebar tulang krestal mengalami resorpsi dalam periode dua belas bulan, dua pertiganya terjadi pada dua belas minggu pertama. Pada daerah premolar, terjadi kehilangan lebar alveolar sebanyak 45%, 28,4% terjadi dalam 12 minggu pertama.⁵⁵ Sebuah tinjauan sistematik melaporkan bahwa resorpsi tulang alveolar secara horizontal (29-63%) lebih banyak daripada kehilangan tulang vertikal (11-22%) pada bulan keenam.⁵⁵

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

biologis antar individu, ukuran soket alveolar, dan trauma yang terjadi saat pencabutan gigi.²

2.2. *Socket Preservation*

Setelah pencabutan gigi, tulang alveolar kehilangan fungsi pendukungnya sehingga seringkali volume tulang yang tersisa tidak cukup untuk mendukung penempatan protesa pada posisi yang benar dan mengganggu estetika. Karena itu, dalam beberapa tahun terakhir, pengisian soket dengan biomaterial dan rekonstruksi tulang setelah pencabutan gigi disarankan. Meskipun berbagai metode dan biomaterial telah digunakan, tetap terjadi beberapa tingkat kehilangan volume tulang. Dengan demikian, diperlukan bahan dan teknik yang lebih baik yang dapat mencegah perubahan volume tulang secara optimal. Regenerasi tulang, seperti yang dijelaskan sebelumnya, membutuhkan migrasi sel tertentu ke area penyembuhan untuk berproliferasi dan menyediakan substrat biologis untuk pembentukan jaringan baru. Migrasi, proliferasi, dan diferensiasi sel diatur oleh sejumlah faktor yang berkoordinasi dengan sinyal ekstraseluler, *scaffold*, dan suplai darah yang memadai.⁵⁶

Pembentukan tulang dalam soket alveolar adalah peristiwa yang terjadi secara alami jika dinding alveolar di sekitarnya tetap utuh, namun kontraksi volumetrik ridge alveolar tetap terjadi secara signifikan. Untuk mengurangi kehilangan tulang alveolar, beberapa teknik pencabutan telah diusulkan, misalnya dengan mengurangi trauma ekstraksi dan membatasi pembukaan flap. Pembukaan flap dapat mengurangi kemampuan sel periosteal untuk meregenerasi tulang, karena

terganggunya lapisan sel osteogenik pada periosteum. Elevasi flap hanya mempengaruhi perubahan dimensi alveolar dalam jangka pendek, sedangkan dalam jangka panjang tidak ditemukan perbedaan yang berarti.

Dalam hal regenerasi tulang terpadu (*guided bone regeneration*), metode dapat digunakan untuk meningkatkan kecepatan pembentukan tulang dan menambah volume tulang antara lain:

1. Osteoinduksi, dengan menggunakan faktor pertumbuhan yang sesuai;
2. Osteokonduksi, dengan menggunakan bahan graft yang berfungsi sebagai *scaffold* untuk pertumbuhan tulang baru
3. distraksi osteogenesis, fraktur diinduksi melalui pembedahan dan fragmen tulang kemudian ditarik secara perlahan
4. regenerasi jaringan terarah (*guided tissue regeneration*), yang memungkinkan ruang dipertahankan oleh membran penghalang untuk diisi dengan tulang baru

Semua bahan atau teknik yang dapat memaksimalkan volume tulang dan jaringan lunak pasca pencabutan memiliki potensi untuk meningkatkan hasil perawatan. *Ridge preservation* atau *socket preservation* melibatkan penempatan bahan graft ke dalam soket pencabutan.⁵⁷ Berdasarkan konsep ini, *socket preservation* seringkali dilakukan dengan cara *guided bone regeneration* yaitu dengan menggunakan membran, baik *resorbable* maupun *non-resorbable*, kombinasi bone graft dengan atau tanpa membran, atau dengan penggunaan molekul bioaktif untuk regenerasi tulang pada daerah soket.^{6,52,56,57}

Berikut diuraikan jenis bahan bonegraft yang digunakan dalam regenerasi tulang.

2.3. Terapi Bone Graft

Penggunaan bahan graft tulang dalam kedokteran gigi sangat meluas dalam beberapa tahun ini, sehingga terdapat berbagai produk baru yang masuk ke pasaran dari tahun ke tahun, masing-masing dengan keunggulan berbeda dalam meregenerasi jaringan. Oleh karena itu, sebagai dokter yang akan melakukan perawatan, pengetahuan mengenai bahan regeneratif sangat penting agar dapat mengoptimalkan hasil perawatan sesuai dengan sifat biologis dari bahan-bahan graft ini. Bahan *graft* wajib bersifat biokompatibel, aman, memiliki karakteristik permukaan yang ideal, penanganan dan geometri yang sesuai, dan sifat mekanis yang baik. Bahan graft yang ideal harus memenuhi kriteria sebagai berikut.⁵⁸

1. Osteogenik, yaitu mengandung sel progenitor osteogenik pada *scaffold bone graft* sehingga dapat mendeposisi matriks tulang yang baru
2. Osteoinduktif, yaitu berpotensi untuk memicu dan menginduksi sel punca mesenkimal untuk berdiferensiasi menjadi osteoblast dewasa untuk pembentukan tulang
3. Osteokonduktif, yaitu menyediakan *scaffold* yang memfasilitasi pertumbuhan jaringan secara tiga dimensi.

Beberapa bahan *graft* harus memiliki sifat osteoinduktif yang tinggi untuk memfasilitasi pertumbuhan tulang vertikal atau horizontal (misalnya *autograft*), sedangkan bahan *graft* lainnya diperlukan untuk mencegah resorpsi (misalnya *xenograft bovine*). Mempertimbangkan berbagai kegunaan, kelebihan, dan

kekurangan masing-masing bahan *graft*, tidak ada bahan tunggal yang sempurna. Untuk itu, kadang diperlukan kombinasi dua atau lebih bahan *graft* untuk mendapatkan hasil yang memuaskan.⁵⁸

Klasifikasi bahan *graft* secara umum antara lain:

1. Autogenous, yaitu tulang yang berasal dari individu yang sama. *Graft* tulang autogenous melibatkan pengambilan tulang dari pasien yang sama, biasanya pada simfisis mandibula atau ramus mandibula anterior. *Graft* tulang autogenous dianggap sebagai standar emas karena bersifat osteogenesis, osteokonduktif, dan osteoinduktif. *Graft* tulang autogenous mengandung dan melepaskan faktor pertumbuhan osteogenik, misalnya *bone morphogenetic proteins* (BMP) yang meningkatkan proliferasi dan differensiasi sel progenitor mesenkimal ke jalur osteogenik (osteoinduksi) dan menyediakan scaffold bagi osteoblast untuk menghasilkan tulang baru (osteokonduksi). Autograft juga membawa sel progenitor mesenkimal yang berdifferensiasi menjadi osteoblast (osteogenik) dan tidak memiliki resiko reaksi imunologis atau penularan penyakit. Selain itu, autograft juga menyediakan kondisi optimal untuk penetrasi pembuluh darah baru dan migrasi sel osteoprogenitor. Defek tulang dengan tingkat kesulitan tinggi seringkali hanya membutuhkan kombinasi sebagian kecil autograft dengan bahan lain untuk meningkatkan konsolidasi *graft*. Kekurangan dari autograft adalah diperlukannya waktu dan biaya serta prosedur operasi tambahan, daerah donor terbatas, dan penambahan morbiditas pasien.^{58,59}

2. Allograft, yaitu tulang yang berasal dari kadaver yang telah diproses dan didekontaminasi dengan aman, berasal dari spesies sama namun individu berbeda. Allograft dapat dikategorikan ke dalam dua kelompok; tulang segar beku, serta *freeze-dried bone allograft* (FDBA) dan *demineralized freeze-dried bone allograft* (DFDBA). Salah satu keunggulan allograft dibandingkan *graft* komersial lainnya adalah adanya potensi osteoinduktif, terutama pada allograft yang telah didemineralisasi. Allograft merupakan bahan ideal untuk penyembuhan soket ekstraksi, prosedur elevasi sinus, GBR, dan dalam prosedur implant.^{58,59}
3. Xenograft, berasal dari spesies berbeda, misalnya hewan. Salah satu xenograft yang sering digunakan adalah *deproteinized bovine bone mineral* yang berasal dari sapi. Keuntungan menggunakan DBBM adalah aman, kandungan mineralnya sebanding dengan tulang manusia, dan tidak mudah diresorpsi. Xenograft dapat mempertahankan volumenya hingga bertahun-tahun, tidak seperti allograft yang rentan mengalami resorpsi dimensional. Meskipun xenograft tidak memiliki potensi osteogenik atau osteoinduktif, sifatnya yang sulit diresorpsi menjadikannya bahan ideal untuk mempertahankan volume tulang.^{58,59}

Hidroksiapatit (HA) sapi

HA dapat diperoleh dari bahan sintesis maupun alami, seperti hidroksiapatit sapi (*bovine*). Dalam penelitian ini, digunakan hidroksiapatit (HA) yang berasal dari sapi. HA dengan rumus umum $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$ sangat mirip dengan komponen anorganik matriks tulang. HA bersifat

osteokonduktif dan biokompatibel, yang mampu berintegrasi dengan baik dan kuat dalam tulang. HA *bovine* memiliki kemiripan dengan hidroksiapatit pada manusia, memiliki ukuran porositas 150-360 μm dan osteokonduktivitas tinggi, serta dapat dengan mudah berintegrasi dengan tulang di sekitarnya. HA *bovine* (BHA) telah dipelajari dan diterapkan secara luas untuk regenerasi jaringan tulang^{11,12,60} Penelitian sebelumnya bahkan menunjukkan bahwa penggunaan *scaffold* BHA yang diinfiltrasi dengan MSC pada defek tulang kelinci dapat meregenerasi tulang dengan baik, ditandai dengan peningkatan kolagen tipe I dan osteokalsin.⁶¹

BHA diperoleh dari proses pengeringan beku. Bahan diambil dari tulang sapi, kemudian semua komponen organik diekstraksi (deproteinisasi). BHA telah melalui serangkaian uji biokompatibilitas, mikrostruktur, dan uji komposisi. Studi lebih lanjut oleh Kotobuki dkk menjelaskan bahwa lingkungan mikro HA dapat menyediakan ion kalsium dan ion alkalin bagi osteoblast, menyebabkan mineralisasi mesenkim ekstraseluler dan mensekresi ATPase. Proses ini juga dapat mengaktivasi osteoblas dan membentuk jaringan tulang.⁸

Sifat mekanik HA bergantung pada porositas, densitas, sinterabilitas, ukuran kristal, dan sebagainya. Nilai kekuatan lentur, kompresif, dan tegangan keramik HA terletak pada kisaran 38-250, 120-150, dan 38-300 MPa. Modulus Young dari keramik HA padat bervariasi dari 35 hingga 120 GPa, tergantung pada porositas residual dan

kemurniannya. Modulus Weibull untuk keramik HA padat terletak pada kisaran 5-18, menunjukkan karakteristik bahan rapuh. Kekerasan keramik HA padat Vicker adalah 3–7 GPa.^{8,9}

HA telah banyak digunakan sebagai bahan *graft* karena sifat biologisnya yang menguntungkan, yang meliputi biokompatibilitas, bioafinitas, bioaktivitas, osteokonduksi, osteointegrasi, dan osteoinduksi (dalam kondisi tertentu). HA hanya mengandung ion kalsium dan fosfat dan oleh karena itu tidak ada toksisitas lokal atau sistemik yang dilaporkan dalam penelitian manapun. Permukaan HA mendukung adhesi, pertumbuhan, dan diferensiasi sel osteoblas, dan tulang baru didepositkan oleh substitusi dari tulang vital yang berdekatan. *Scaffold* HA juga dapat berfungsi sebagai sarana pengiriman sitokin dengan kapasitas untuk mengikat dan mengonsentrasikan BMP secara *in vivo*.⁸

Penambahan kitosan ke dalam BHA diharapkan dapat meningkatkan efektivitas BHA dalam mengikat komponen bioaktif dan mengurangi kerapuhan BHA.¹⁰⁻¹² Selama proses pembentukan tulang oleh osteoblas, terjadi proses yang histogenesis menghasilkan protein matriks tulang seperti serat kolagen.⁴⁴

4. Alloplast, merupakan bahan *graft* yang dibuat secara sintesis yang diturunkan dari berbagai kombinasi HA, β -TCP, polimer, dan/atau kaca bioaktif. Meskipun alloplast memiliki permukaan osteokonduktif yang memungkinkan perlekatan dan proliferasi sel serta pertumbuhan tulang,

alloplast secara umum menunjukkan kemampuan regenerasi tulang yang lebih rendah dibandingkan bahan *graft* lainnya. Sejumlah produk alloplast telah dikombinasikan dengan berbagai faktor pertumbuhan rekombinan yang mampu memfasilitasi regenerasi tulang dan periodontal.⁵⁸

Bahan-bahan ini dapat dikategorikan secara luas ke dalam kelompok bahan dengan resorpsi cepat dan bahan yang diresorpsi secara lambat. Bahan graft dengan resorpsi lambat dapat mempertahankan keberadaannya dalam jangka waktu yang panjang, bahkan terkadang seterusnya, dan partikel *graft* perlahan berintegrasi dengan tulang dan memiliki kontak langsung dengan tulang baru. Bahan dengan resorpsi lambat antara lain mineral tulang deproteinasi yang berasal dari berbagai sumber, dan bentuk lain kalsium fosfat (misalnya hidroksiapatit alami maupun sintesis). Sifatnya yang permanen dengan resorpsi lambat dapat mempertahankan ruang dan berfungsi sebagai *scaffold* untuk pertumbuhan tulang baru. Untuk itu, bahan ini menunjukkan efek yang menguntungkan pada *socket preservation*, terutama dalam mempertahankan dimensi tulang alveolar pasca pencabutan.⁵²

Tabel 2 Bahan graft yang digunakan dalam kedokteran gigi (Labres XR, Camps AR, Salas EJ, Albuquerque R, Ortega EV, dkk (2014) *Graft Materials in Oral Surgery: Revision*. J Biomim Biomater Tissue Eng 19: 124. doi: 10.4172/1662-100X.1000124)

		Asal	Osteokonduksi	Osteoinduksi	Osteogenesis	Resistensi struktural	Antigenitas	Risiko transmisi penyakit
Autograft	Kortikal	Alami	+++	++	++	+++	-	-
	Spongiosa	Alami	+++	+++	+++	-	-	-
Allograft	Segar	Alami	+++	++	+	+++	***	***
	Beku	Alami	+++	+	-	+++	**	*
	<i>Freeze-dried</i>	Alami	+++	+	-	++	*	*

	<i>Deminer alized</i>	Alami	+	++	-	-	-	*
Xenograft	<i>Bovine/ porcine / equine</i>	Alami	+++	-	-	+++	*	*
Alloplast	Kalsium fosfat	Sintetik	+	-	-	-	-	-
	Kalsium sulfat	Sintetik	+	-	-	-	-	-
	Beta-kalsium trifosfat	Sintetik	+++	-	-	-	-	-
	Karang	Alami	+++	-	-	++	-	-
	Hidroksi apatit sintesis	Sintetik	+	-	-	-	-	-
	Kolagen	Alami	++	-	-	-	-	-
	Polimer sintesis	Sintetik	++	-	-	++	-	-
	Kristal bioaktif	Sintetik	++	-	-	++	-	-
BMP	Sintetik	-	+++	-	-	-	-	

Keterangan : Tidak ada (-), rendah (+), sedang (++), tinggi (+++); rendah (*), tinggi (***)

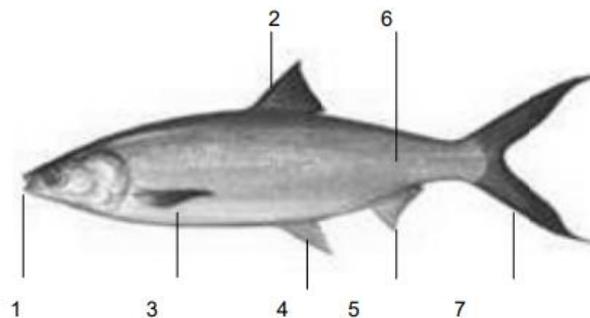
2.4. Proses Regenerasi Tulang

Terdapat tiga faktor utama diperlukan untuk regenerasi tulang dan jaringan. Pertama, *scaffold* (bahan *graft* atau bekuan fibrin) diperlukan untuk memfasilitasi repopulasi sel dan regenerasi jaringan di area yang rusak. Kedua, molekul pensinyalan diperlukan untuk merangsang regenerasi jaringan baru dan untuk merekrut sel-sel progenitor ke lokasi defek. Ketiga, sel osteogenik dibutuhkan untuk mendepositkan matriks tulang baru. Penting untuk memahami bahwa waktu serta lingkungan yang optimal (stabilitas, perfusi oksigen, pH jaringan tulang, viabilitas dinding tulang di sekitarnya, dll), diperlukan untuk lebih mengoptimalkan pembentukan tulang baru.⁵⁸

2.5. Ikan Bandeng

2.5.1. Klasifikasi ikan bandeng

Ikan bandeng merupakan jenis ikan yang secara taksonomi dinamakan *Chanos chanos*, yang hidup di perairan tropis Indo Pasifik. Memiliki warna keperakan dan bagian punggung berwarna kehijauan. Ikan bandeng mempunyai ciri-ciri morfologi badan memanjang, agak pipih, tanpa skut pada bagian perutnya, mata diseliputi lendir mempunyai sisik besar pada sirip dada dan sirip perut, sirip ekor panjang dan bercagak, sisik kecil dengan tipe cycloid, tidak bergigi, sirip dubur jauh di belakang sirip punggung.



Keterangan gambar :

1. mulut
2. sirip punggung (*dorsal fin*)
3. sirip dada (*pectoral fin*)
4. sirip perut (*ventral fin*)
5. sirip dubur (*anal fin*)
6. gurat sisi (*linea lateralis*)
7. sirip ekor (*caudal fin*)

Gambar 2 Morfologi ikan bandeng

Taksonomi ikan bandeng adalah sebagai berikut:

Filum : Vertebrata

Subfilum : Craniata

Kelas	: Teleostomi
Subkelas	: Actinopterygii
Ordo	: Malacopterygii
Famili	: Chanidae
Genus	: Chanos
Species	: <i>Chanos chanos</i> ⁶²

Habitat asli ikan bandeng adalah di laut, tetapi pada tahap perkembangannya kemudian di pelihara di air payau. Ikan bandeng pertama kali ditemukan hidup di Samudra Hindia dan Samudra Pasifik, kebiasaan hidup ikan bandeng adalah hidup secara bergerombol. Ikan bandeng banyak ditemukan disekitaran pulau dengan dasar karang. Ikan bandeng hidup di laut sekitar 2-3 minggu kemudian ikan tersebut berpindah ke rawa –rawa, bakau, dan daerah payau. Daerah penyebaran ikan bandeng adalah di perairan tropis dan subtropis Indo- Pasifik mulai dari laut merah dan bagian tenggara Afrika sampai Meksiko. Ikan bandeng merupakan salah satu komoditas unggulan provinsi Sulawesi Selatan, juga telah menjadi komoditas ekspor di Taiwan dan Tiongkok sebagai umpan ikan tuna dan cakalang.⁶²

2.5.2. Kandungan Gizi dan Manfaat Ikan Bandeng

Ikan Bandeng yang termasuk dalam ini memiliki Kandungan Gizi per-100 gram daging ikan yang terdiri dari energi 129 kkal, protein 20 gr, lemak 4.8 gr, kalsium 20 mg, fosfor 150 mg, besi 2 mg, vitamin A 150 SI serta

vitamin B1 0.05 mg. Dari kandungan nutrisi tersebut kelihatan bahwa kandungan protein ikan bandeng cukup tinggi. Hal ini yang menjadikan ikan bandeng sangat mudah dicerna serta sangat baik untuk dikonsumsi oleh semua usia dalam mencukupi kebutuhan protein tubuh, menjaga dan memelihara kesehatan serta mencegah penyakit akibat kekurangan zat gizi mikro. Ikan Bandeng memiliki kandungan protein yang tinggi mencapai 20,38% sehingga baik sebagai sumber pemenuhan kebutuhan protein tubuh. Ikan bandeng termasuk rendah kolesterol. Ikan ini juga mengandung asam lemak omega-3. Asam lemak pada bandeng memiliki karakteristik hipokolesterolemik yang menurunkan kadar kolesterol darah, memiliki kemampuan untuk meningkatkan kekebalan tubuh dan penting untuk perkembangan otak janin juga pengembangan sistem neuron yang lain.⁶³

2.5.3. Sisik Ikan Bandeng

Ikan bandeng memiliki warna sisik keperakan dan mengkilap. Sisik pada ikan bandeng berukuran kecil dan ringan, yang merupakan ciri dari sisik cycloid. Tipe sisik ini memiliki dua bagian, yaitu bagian permukaan yang mengandung kalsium fosfat dan lapisan dalam yang terdapat kolagen. Lapisan luar tipis merupakan epidermisnya di bentuk oleh sel-sel ephiteal. Lapisan di bawahnya adalah dermis, kutin dan korium. Di bawah dermis terdapat lapisan sel-sel yang mengandung kitin. Jadi, secara umum sisik ikan mengandung kitin, kalsium, proksimat, alkaloid, steroid, saponin, fenol hidrokuinon, *molisch*, *benedict*, biuret, dan ninhidrin.^{35,37,64}

2.5.4. Kandungan Bioaktif dan Terapeutik Sisik Ikan Bandeng

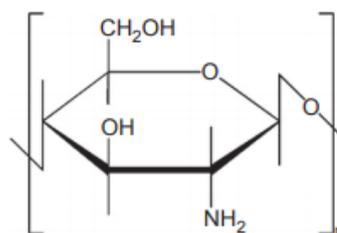
Sisik ikan dapat menjadi bahan baku untuk ekstraksi kitin dan selanjutnya dimodifikasi menjadi kitosan. Ekstraksi dan modifikasi kitin menjadi kitosan diawali dengan tahap preparasi, demineralisasi, deproteinase dan deasetilasi. Kandungan kitosan dalam ikan bandeng, yang diperoleh dari kitin, dapat mencapai 37,4% setelah dehidrasi.³⁸ Sisik ikan dengan kandungan yang mirip dengan tulang mengandung bahan-bahan yang berpotensi sebagai antimikroba yang dapat digunakan sebagai bahan kedokteran gigi.⁶⁴ Kitosan dari sisik bandeng (*Chanos chanos*) memiliki aktivitas antimikroba terhadap *Candida albicans*. Semakin tinggi konsentrasi kitosan yang diberikan maka semakin besar diameter zona hambat yang terbentuk. Selain itu, gel kitosan sisik bandeng juga dapat menghambat pertumbuhan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* dan *Porphyromonas gingivalis* yang merupakan bakteri penyebab periodontitis dan semakin tinggi konsentrasi gel kitosan sisik bandeng maka semakin tinggi zona hambat yang dihasilkan.^{65,66}

Sisik ikan bandeng merupakan bahan yang jumlahnya sangat banyak, namun belum dimanfaatkan secara optimal. Pemanfaatan sisik ikan bandeng sebagai kitosan dapat meningkatkan nilai ekonomi dari sisik ikan yang sampai saat ini tidak termanfaatkan dengan baik dan hanya menimbulkan masalah lingkungan misalnya bau yang tak sedap dan meningkatnya bakteri di sekitar daerah pembuangan.⁶³

2.6. Kitosan

2.6.1. Karakteristik Kitosan

Kitosan merupakan polisakarida alami yang diperoleh dari deasetilasi sebagian atau seluruh kitin. Kitin, bahan sumber kitosan, merupakan polisakarida yang paling melimpah secara alami setelah selulosa. Kitosan adalah turunan N-deasetilasi kitin, polisakarida linier dan semikristalin yang terdiri dari unit glukosamin dan N-asetil glukosamin yang dihubungkan oleh ikatan β - (1 \rightarrow 4) glikosidik. Ketika fraksi unit glukosamin lebih besar dari 50%, polimer biasa disebut kitosan dan jumlah unit glukosamin disebut derajat deasetilasi (DDA). Sifat fungsional kitosan seperti pembentukan film, aktivitas antimikroba, dan penggunaan sebagai zat pengental dipengaruhi oleh berat molekul dan DDA. Kedua parameter ini sangat penting karena mempengaruhi aplikasi potensial pada kitosan di berbagai bidang. Sebagai contoh, efek antimikroba kitosan lebih kuat jika berat molekul lebih besar dari 100 kDa dan memiliki DDA yang tinggi.¹³



Gambar 3 Struktur molekuler polimer kitosan

Kitosan memiliki beberapa keuntungan dalam aplikasi biomedis, seperti biokompatibel, biodegradabel, dan sisa degradasinya tidak

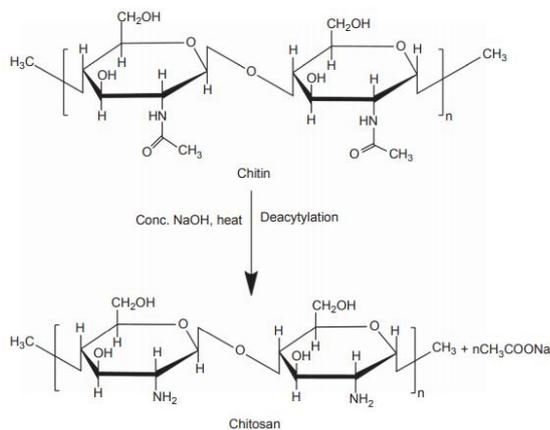
menghasilkan reaksi inflamasi atau produk degradasi toksik (produk penguraiannya tidak beracun, nonkarsinogenik, dan nonimunogenik). Karena sifat polikationiknya yang unik, biodegradabilitas terkontrol, biokompatibilitas, nontoksisitas, dan sifat bioresorbable, kitosan memiliki aplikasi yang luas di bidang medis untuk aplikasi seperti terapi gen, pembalut luka, rekayasa jaringan, antikoagulan darah, agen hipokolesterolemik, agen antitrombogenik, biomaterial regenerasi tulang^{16,21,23}, dan agen antimikroba.⁶⁶ Selain itu, kitosan telah digunakan di bidang industri lain seperti preparat kosmetik, kertas, pengolahan air limbah, serta bahan tambahan makanan dan pakan.^{35,67}

Kitosan menunjukkan beberapa keterbatasan dalam reaktivitas dan kemampuan pengolahannya. Kelarutan dalam air yang rendah merupakan faktor pembatas utama dalam aplikasinya. Oleh karena itu, dilakukan modifikasi permukaan kitosan untuk memfasilitasi kelarutan dan sifat lainnya. Meskipun kitosan sendiri memiliki beberapa sifat kimiawi yang sangat baik untuk aplikasi medis, beberapa sifat yang diinginkan secara khusus, seperti menargetkan jaringan tertentu, pengiriman obat terkontrol, dan peningkatan efektivitas antimikroba, dapat dicapai melalui modifikasi kimiawi kitosan²¹

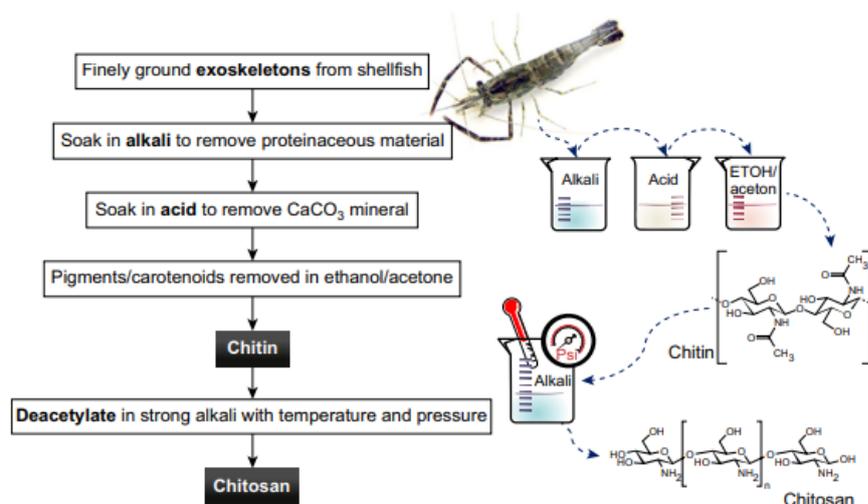
2.6.2. Produksi / Pemrosesan kitosan

Produksi kitosan melibatkan perlakuan asam (dekalsifikasi), perlakuan basa (deproteinisasi), dan proses dekolorisasi dan deasetilasi

lanjutan, seringkali dengan alkali kuat di bawah suhu dan tekanan tinggi atau melalui proses enzimatik. Dalam proses produksinya terdapat beberapa faktor yang diketahui dapat menyebabkan keragaman sifat fisikokimia kitosan, seperti konsentrasi basa, waktu inkubasi, rasio alkali kitin, atmosfer, suhu, sumber kitin (termasuk polimorfisme), ukuran partikel, N kondisi deasetilasi, dan penggunaan proses N-deasetilasi langkah tunggal atau ganda. Pemrosesan kitin / kitosan melibatkan penghancuran dan pengeringan kerang (misalnya, udang, kepiting, lobster, atau spesies krustasea lain yang sesuai) atau sisik ikan. Produk diproses dengan asam, kemudian alkali untuk menghilangkan mineral kalsium dan protein. Cangkang olahan yang diperoleh setelah proses ini adalah kitin, yang dikeringkan dan dikemas. Kitin selanjutnya dapat diolah dengan natrium hidroksida pekat (NaOH) dalam proses yang dikenal sebagai deasetilasi untuk menghasilkan kitosan.^{20,21,68}



Gambar 4 Deasetilasi kitin menjadi kitosan



Gambar 5 Proses pembuatan kitosan dari cangkang udang

2.6.3. Kitosan dalam regenerasi jaringan keras

Kitosan berpotensi tinggi sebagai bahan *scaffold* karena sifatnya yang biokompatibel, berdegradasi seiring pembentukan jaringan, tanpa reaksi inflamasi dan alergi, porositas memadai, dan produk degradasi yang rendah.^{16,69–71} Kitosan bersifat hidrofilik sehingga mendukung adhesi dan proliferasi sel. Pada beberapa penelitian secara *in vitro*, kitosan terbukti meningkatkan adhesi dan proliferasi sel osteogenik dan sel punca mesenkimal.^{14–16} Sel osteogenik yang dikultur pada kitosan menghasilkan matriks ekstraselular yang termineralisasi menjadi jaringan tulang. Kitosan juga meningkatkan diferensiasi osteogenik sel punca mesenkimal.⁷²

Kitosan memiliki beberapa kekurangan, misalnya solubilitas air yang rendah pada pH netral atau tinggi dan sifat mekanis yang rendah.^{14,22,23} Untuk itu, dilakukan permukaan kitosan atau mengkombinasikan kitosan dengan bahan polimer sintesis atau alami lainnya [poli(vinyl alkohol), poly-

ϵ -caprolactone, alginat, kolagen, dll], biomaterial (hidroksiapatit, β -trikalsium fosfat, SiO₂, dll), atau molekul bioaktif (*bone morphogenetic protein 2* (BMP-2), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), bifosfonat, dll) dengan tujuan meningkatkan resistensi mekanik, absorpsi protein, dan biomineralisasi. Menurut Xu dkk^{73,74} nanopowder biokeramik yang ditambahkan ke dalam kitosan meningkatkan kekuatan mekanis, proliferasi sel, dan penyebaran sel sehingga menghasilkan tulang baru yang tebal dan hampir menutupi seluruh defek 14 hari setelah pembuatan defek. Selain itu, Danilchenko dkk²⁸ juga menunjukkan pembentukan jaringan tulang karena sifat osteokonduktif yang meningkat pada kombinasi bahan hidroksiapatit dan kitosan. Kitosan juga dapat dikombinasikan dengan molekul bioaktif, misalnya PRP, BMP-2, BMSCs, dan A-PRF yang dilakukan oleh Maryani dkk²⁷, Keller dkk^{22,75}, Xu dkk⁷⁶, dan Ansarizadeh dkk⁷⁶. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat peningkatan aktivasi dan differensi osteogenik yang signifikan pada kombinasi kitosan dan molekul bioaktif dibandingkan hanya menggunakan kitosan. Dalam bentuk gel, kitosan melindungi daerah luka dan memiliki efek mendinginkan yang dapat mengurangi rasa nyeri. Beberapa studi menunjukkan bahwa gel kitosan dengan derajat asetilisasi 80%-84% dan berat molekul 150-252 kDa paling optimal dalam meningkatkan regenerasi tulang.⁷⁷ Sularsih dkk menunjukkan bahwa gel kitosan 1% dan 2% meningkatkan pembentukan tulang dengan meningkatkan osteoblast secara signifikan.⁷³