

**EFEKTIVITAS GELATIN *XENOGRAFT* TULANG IKAN GABUS
(*CHANNA STRIATA*) TERHADAP EKSPRESI OSTEOLAS PADA
DEFEK FEMUR MARMUT**

TESIS



OLEH :

**ANDRIANI RUKMANA
J035181009**

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

2020

**EFEKTIVITAS GELATIN *XENOGRAFT* TULANG IKAN GABUS
(*CHANNA STRIATA*) TERHADAP EKSPRESI OSTEOLAS PADA
DEFEK FEMUR MARMUT**

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

ANDRIANI RUKMANA

J035181009

Pembimbing :

- 1. Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, MS, Sp. Perio (K)**
- 2. Prof. Dr. drg. Rasmidar samad, MS**

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI PERIODONSIA

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

**EFEKTIFITAS GELATIN XENOGRAFT TULANG IKAN GABUS
(*CHANNA STRIATA*) TERHADAP EKSPRESI OSTEOLAS PADA
DEFEK FEMUR MARMUT**

oleh

UNIVERSITAS HASANUDDIN
ANDRIANI RUKMANA

J035181009

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

Makassar, Desember 2020

Pembimbing I,



Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, MS, Sp. Perio (K)
Nip. 195811101986091002

Pembimbing II,



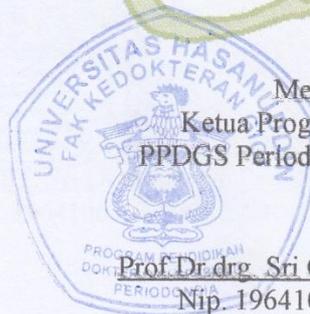
Prof. Dr. drg. Rasmidar Samad, MS
Nip. 195704221986032001

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodontia FKG-UNHAS



Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K)
Nip. 19641003199002 2 001



PENGESAHAN UJIAN TESIS

EFEKTIVITAS GELATIN *XENOGRAFT* TULANG IKAN GABUS
(*CHANNA STRIATA*) TERHADAP EKSPRESI OSTEOLAS PADA
DEFEK FEMUR MARMUT

Diajukan oleh

ANDRIANI RUKMANA

J035181009

Telah disetujui :

Makassar, Desember 2020

Pembimbing I,

Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, MS, Sp. Perio(K)
Nip. 195811101986091002

Pembimbing II,

Prof. Dr. drg. Rasmidar Samad, MS
Nip. 195704221986032001



Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS

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



Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin

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

TESIS

**EFEKTIFITAS GELATIN XENOGRAFT TULANG IKAN GABUS
(*CHANNA STRIATA*) TERHADAP EKSPRESI OSTEOBLAS PADA
DEFEK FEMUR MARMUT**

Oleh :
ANDRIANI RUKMANA
J035181009

Telah Disetujui
Makassar, Desember 2020

1. Penguji I : Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, MS, Sp.Perio (K) :
2. Penguji II : Prof. Dr. drg. Rasmidar Samad, MS :
3. Penguji III : Prof.Dr.drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K) :
4. Penguji IV : Dr. drg. Arni Irawaty djais, Sp. Perio (K) :
5. Penguji V : Dr. drg. Asdar Gani, M.Kes :



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Andriani Rukmana
Nomor mahasiswa : J035181009
Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

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

Makassar, Desember 2020

Yang menyatakan



Drg. Andriani Rukmana

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT dengan selesainya tesis ini. Gagasan yang melatari tajuk permasalahan ini timbul dari hasil pengamatan penulis terhadap kebutuhan bahan cangkok tulang (*Bone graft*) oleh dokter gigi khususnya dokter gigi spesialis periodonsia yang bertambah seiring dengan meningkatnya kebutuhan perawatan periodontal baik untuk keperluan pencegahan dan perawatan penyakit periodontal maupun untuk keperluan estetik dan juga mendukung perawatan bidang spesialisasi dokter gigi yang lain.

Bahan cangkok tulang yang tersedia saat ini lebih banyak menggunakan bahan cangkok tulang yang diproduksi dari tulang hewan dan sintetik, dimana harganya masih cukup mahal dan persediaan terbatas. Penulis mencoba meneliti tulang ikan gabus yang diolah menjadi bahan graft material (*xenograft*) sebagai bahan cangkok tulang yang cukup ideal, murah dan mudah didapatkan. Pemanfaatan tulang ikan gabus ini sebagai *xenograft* dapat memberikan hasil yang baik terhadap pembentukan sel osteoblast pada terapi regeneratif periodontal.

Banyak kendala yang dihadapi penulis dalam rangka penyusunan tesis ini, yang hanya berkat bantuan berbagai pihak, maka tesis ini selesai pada waktunya. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Prof. Dr. Drg. Sri Oktawati, Sp. Perio (K) sebagai ketua komisi penasihat atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari sebelum pelaksanaan penelitian sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga

penulis sampaikan atas bantuan pemikiran, kerjasama maupun pelaksanaan penelitian kepada para dosen Pendidikan Dokter Gigi Spesialis (PPDGS) UNHAS, semua teman sejawat dokter gigi PPDGS UNHAS, Laboran Fakultas Mipa Universitas Negeri Makasaar, Tim Laboran Patologi Anatomi RSP Unhas Makassar, teman sejawat dokter hewan dan staff terutama di Makassar Pet Clinic Hertasning dan masih banyak lagi yang tidak tercantum. Terima kasih juga kepada keluarga khususnya kepada suami dan anak-anak tercinta atas pengertian dan dukungannya selama ini.

Makassar, Desember 2020

Andriani Rukmana

EFEKTIFITAS GELATIN XENOGRAFT TULANG IKAN GABUS (CHANNA STRIATA) TERHADAP EKSPRESI OSTEOLAS PADA DEFEK FEMUR MARMUT

ABSTRAK

Penelitian ini dilatar belakangi akan kebutuhan alternatif bahan graft jenis *xenograft* yang masih terbilang cukup mahal dan sulit dijangkau. Sehingga peneliti berusaha memanfaatkan bahan lain berupa tulang ikan gabus yang di ketahui memiliki kandungan kolagen yang cukup tinggi, memiliki sifat osteokonduktif sebagai scaffold perancah tulang. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat efektivitas gelatin *xenograft* tulang ikan gabus terhadap ekspresi osteoblas pada defek femur marmut, sehingga nantinya dapat digunakan sebagai salah satu alternatif *xenograft* yang ideal. Manfaat peneliian ini adalah memperkaya ilmu pengetahuan dan dasar penelitian selanjutnya. Proses pembuatan gelatin *xenograft* tulang ikan gabus di Laboratorium Biologi FMIPA UNM Makassar, pemeliharaan dan implantasi sampel dilakukan di *La Costae Pet shop*, Hertasning Makassar (klinik dokter hewan Makassar), dan analisa histologi di laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasaar. Penelitian menggunakan sampel 24 ekor marmut yang terdiri dari 2 waktu pengamatan yaitu pada hari ke 14 dan hari ke 21 setelah tahap implantasi. Marmut dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan. Masing-masing 4 ekor marmut dalam satu perlakuan dan dalam satu waktu pengamatan. Dibuat defek pada salah satu femur marmut menggunakan bur diamond dengan diameter dan kedalaman ukuran kavitas 3 mm. Defek pertama pada marmut diisi dengan bahan gelatin *xenograft* tulang ikan gabus. Defek kedua diisi dengan bahan *xenograft bovine* dan defek ke tiga marmut tidak diimplantasikan bahan apapun. Kemudian defek ditutup kembali, dan dilakukan penjahitan. Dilanjutkan dengan pemberian antibiotik dan analgesik. Pengambilan blok tulang dilakukan pada hari ke 14 dan 21 setelah proses implantasi, yang selanjutnya dilakukan analisa histologi di laboratorium Patologi Anatomi RSP UNHAS Makassar. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan rerata jumlah osteoblast pada masing-masing pengamatan hari ke 14 dan 21 pada kelompok uji yaitu kelompok yang diimplantasikan gelatin *xenograft* dengan kelompok kontrol positif yaitu kelompok yang diimplantasikan *xenograft bovine*. Sehingga dapat disimpulkan bahwa gelatin *xenograft* memiliki sifat dan keunggulan yang hampir sama dengan *xenograft bovine*.

Kata Kunci : Xenografi, regenerative periodontal, bone graft

Koresponden author :

Email : andrianirukmana88@yahoo.com

*THE EFFECTIVENESS OF CHANNA STRIATA GELATIN XENOGRAFT
AGAINST OSTEOLASTS EXPRESSION ON GUINEA PIG FEMUR DEFECTS*

ABSTRACT

The background of this study was the need for alternative *xenograft* materials which are still quite expensive and difficult to obtain. Therefore, we tried to use the other materials in the form of snakehead fish bones which known has large amount of collagen and osteoconductive properties as bone scaffold.

The aim of this study was to determine the effectiveness of snakehead fish bones *xenograft* gelatin against osteoblasts expression in guinea pig femur defect, so as it can be used as an ideal alternative toward *xenograft*. The advantages of this study is improving the knowledge and it can be used for further research.

The manufacture process of snakehead fish bones *xenograft* gelatin was carried out at Biology Laboratory of FMIPA UNM Makassar, the sample implantation stage was carried out at Hertasning Makassar *pet shop clinic*, and histological analysis at Anatomical Pathology Laboratory of Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar. This study used 24 guinea pigs which consisted of two observation times, specifically on the 14th day and 21st day after the implantation stage. The guinea pigs were divided into three treatment groups. Each of four guinea pigs in one treatment and in one observation time. A defect was made in one of the guinea pig femurs using a diamond bur with a diameter and a depth of cavity size was three mm. The first defect in guinea pigs was filled with gelatin material, snakehead fish bone *xenograft*. The second defect was filled with bovine *xenograft* material and the third defect was not implanted with any material. Then the defect was closed again, and suturing was performed. The following stage was the application of antibiotics and analgesics. The collection of bone blocks was performed on the 14th and 21st days after the implantation process, followed by histological analysis at Anatomical Pathology Laboratory, RSP UNHAS Makassar. The results showed that there was no significant differences in the mean number of osteoblasts at day 14 and 21 in the test group (implanted with gelatin *xenograft*) and positive control group, (implanted with *bovine xenograft*). Therefore, it can be concluded that *xenograft* gelatin has the same properties and advantages as bovine *xenograft*.

Key Word : Xenografi, regenerative periodontal, bone graft

Corresponden author :

Email : andrianirukmana88@yahoo.com

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PENGESAHAN | iii |
| PERNYATAAN KEASLIAN TESIS | v |
| PRAKATA | vi |
| ABSTRAK | viii |
| ABSTRACT | x |
| DAFTAR ISI | xii |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| DAFTAR GAMBAR | xv |
| DAFTAR ISTILAH | xvi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvii |
| BA/B I PENDAHULUAN | |
| 1.1 Latar Belakang | 5 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 5 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 5 |
| 1.3.1 Tujuan Umum | 5 |
| 1.3.2 Tujuan khusus..... | 5 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 6 |
| 1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu..... | 6 |
| 1.4.2 Manfaat Praktis..... | 6 |
| BAB. II TINJAUAN PUSTAKA | |
| 2.1 Penyakit Periodontal..... | 7 |
| 2.2 Kerusakan Tulang Pada Penyakit Periodontal..... | 8 |
| 2.3 Perawatan Pada Periodontitis..... | 9 |
| 2.4 Penyembuhan Setelah Terapi Periodontal..... | 10 |
| 2.5 Komponen Sel Tulang..... | 13 |
| 2.6 Proses Pertumbuhan Tulang (Modelling dan Remodeling).... | 18 |
| 2.7 Terapi Bone Graft..... | 23 |

| | |
|--|-----------|
| 2.8 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Keparahan Penyakit | |
| Periodontal..... | 26 |
| 2.9 Ikan Gabus..... | 32 |
| 2.10 Gelatin..... | 33 |
| BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS | |
| 3.1 Kerangka Teori..... | 35 |
| 3.2 Kerangka Konsep..... | 36 |
| 3.3 Hipotesis..... | 37 |
| BAB IV METODOLOGI PENELITIAN | |
| 4.1 Rancangan Penelitian..... | 38 |
| 4.2 Waktu dan Tempat Penelitian..... | 38 |
| 4.3 Subjek Penelitian..... | 38 |
| 4.4 Variabel Penelitian..... | 39 |
| 4.5 Defenisi Operasional..... | 39 |
| 4.6 Besar Sampel Penelitian..... | 40 |
| 4.7 Persiapan dan Tahapan Penelitian..... | 40 |
| 4.8 Analisa Data..... | 45 |
| 4.9 Etika Penelitian..... | 45 |
| 4.10 Alur Jalannya Penelitian..... | 46 |
| BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN | |
| 5.1 HASIL..... | 47 |
| 5.2 PEMBAHASAN..... | 56 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN | |
| 6.1 Kesimpulan..... | 63 |
| 6.2 Saran..... | 63 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 64 |
| LAMPIRAN | |
| FOTO PENELITIAN | |
| HASIL OLAH DATA | |
| SURAT ETIK PENELITIAN | |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 1 Perbandingan osteoblas antar kelompok perlakuan pada pengamatan hari 14 dan 21 hari | 48 |
| Tabel 2 Uji post-hock perbandingan osteoblas antar kelompok perlakuan pada pengamatan hari ke 14 dan 21 hari | 51 |
| Tabel 3 Perbandingan osteoblas antar kelompok perlakuan pada hari ke 14..... | 52 |
| Tabel 4. Uji post-hock perbandingan osteoblast antar kelompok perlakuan pada hari ke 14 | 52 |
| Tabel 5. Perbandingan osteoblast antar kelompok perlakuan pada hari ke 21 | 53 |
| Tabel 6. Uji post-hock perbandingan osteoblast antar kelompok perlakuan pada hari ke 21 | 53 |
| Tabel 7. Perbandingan rerata jumlah osteoblas antara pengamatan hari ke 14 dengan hari ke 21 pada kelompok uji | 53 |
| Tabel 8. Perbandingan rerata jumlah osteoblas antara pengamatan hari ke 14 dan hari ke 21 pada kelompok kontrol positif..... | 54 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 1. Gambar skematik dari tiga komponen utama yang terlibat dalam craniofacial tissue engineering. | 13 |
| Gambar 2. Proses remodeling tersebut secara skematis | 23 |
| Gambar 3. Alur Jalannya Penelitian..... | 46 |
| Gambar 4. Diagram perbandingan rerata osteoblast setiap kelompok perlakuan pada waktu pengamatan 14 dan 21 hari | 49 |
| Gambar 5. Diagram perbandingan rerata jumlah osteoblas antara pengamatan hari ke 14 dan hari ke 21 pada kelompok uji | 54 |
| Gambar 6. Diagram perbandingan rerata jumlah osteoblas antara pengamatan hari ke 14 dan hari ke 21 pada kelompok kontrol positif | 55 |

DAFTAR ISTILAH

Xenograft : Bahan cangkok tulang yang berasal dari jenis sepsis lain seperti sapi babi dll

Gelatin : Bentuk sediaan hasil hidrolisa dari kolagen ikan gabus, berbentuk seperti gel setelah direndam air hangat.

Sucrifieced : Proses pembedahan sampel penelitian dengan cara memberikan obat bius

DAFTAR LAMPIRAN

1. Foto Kegiatan Penelitian
2. Hasil Olah Data
3. Surat Etik Penelitian

BAB I

PENDAHULUAN

I.I Latar Belakang

Periodontitis merupakan suatu inflamasi pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh mikroorganisme, ditandai dengan kehilangan yang progresif pada perlekatan epitel, kerusakan ligamentum periodontal, destruksi tulang alveolar dan pembentukan poket.^{1,2,3}

Adanya poket yang tidak dirawat, dapat menyebabkan terjadinya resesi pada gingiva dan resorpsi tulang alveolar yang progresif. Kondisi seperti ini dapat menyebabkan keluarnya atau terlepasnya gigi dari soket.^{1,4,5,6}

Selama beberapa dekade terakhir, metode bedah yang digunakan untuk memperbaiki kerusakan tulang alveolar yaitu *Guided tissue regeneration (GTR)* dan *Guided bone regeneration (GBR)*. Prinsip *Guided tissue regeneration (GTR)* / *Guided bone regeneration (GBR)* yaitu penggunaan *bone graft* sebagai *scaffold* untuk menstimulasi pembentukan jaringan tulang yang mengalami kerusakan melalui proses osteogenesis, osteoinduksi dan osteokonduksi. *Bone graft* memiliki karakteristik spesifik seperti bersifat non-toksik, tidak menyebabkan resorpsi akar (ankilosis), menstimulasi pembentukan ligamentum periodontal, hanya membutuhkan teknik bedah yang minimal dan mudah untuk didapatkan.⁷

Terapi yang digunakan selama ini untuk menghasilkan regenerasi tulang adalah *bone graft*. Bahan yang digunakan dalam *bone graft* dapat dibagi menjadi

beberapa kategori utama, yaitu *autografts*, *allografts*, dan *xenografts*. Masing-masing pilihan ini memiliki kelebihan dan kekurangan. Kelemahan dari *autograft* yaitu tulang harus diambil dari bagian tubuh lain pasien yang sama sehingga dapat menimbulkan masalah klinis, terbatasnya tulang yang ada, dan dapat menimbulkan resiko kematian. Sedangkan *allograft* dan *xenograft* dapat menimbulkan reaksi autoimun serta kemungkinan terjadinya transfer penyakit. Selain itu, biaya *bone graft* tergolong cukup mahal bagi para pasien yang kurang mampu.⁸

Pemanfaatan *bone graft* material tentunya dapat diperoleh juga dari hasil olahan perikanan berupa tulang ikan gabus, yang dapat dimanfaatkan ataupun diolah kembali sebagai upaya dalam penanganan limbah industry perikanan. Selama ini, penanganan limbah industri perikanan umumnya hanya dikubur dan diolah menjadi pakan ternak. Dalam usaha pengolahan ikan selalu menghasilkan limbah berupa limbah padat dan limbah cair yang secara langsung maupun tidak langsung akan memberikan dampak kurang baik terhadap lingkungan karena menimbulkan pencemaran. Tulang merupakan salah satu bentuk limbah yang dihasilkan dari industri pengolahan ikan yang memiliki kandungan kalsium terbanyak dalam tubuh ikan. Dari sudut pandang pangan dan gizi, tulang ikan sangat kaya akan kalsium yang dibutuhkan manusia, karena unsur utama dari tulang ikan adalah kalsium, fosfor dan karbonat.⁹ Tulang ikan gabus (*channa striata*) merupakan limbah dari industri kerupuk yang sudah tidak digunakan oleh orang-orang Kalimantan Selatan. Tulang ikan gabus ini mengandung bahan anorganik seperti kalsium dan fosfat.⁷

Gelatin berasal dari bahasa latin “gelatus” yang berarti pembekuan. Gelatin adalah protein yang diperoleh dari hidrolisis parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang hewan. Gelatin menyerap air 5-10 kali beratnya. Gelatin larut dalam air panas dan jika didinginkan akan membentuk gel. Sifat yang dimiliki gelatin bergantung pada jenis asam amino penyusunnya. Gelatin merupakan polipeptida dengan bobot molekul tinggi, antara 20,000 gram/mol sampai 250,000 gram/mol.¹⁰

Gelatin merupakan polipeptida yang diekstraksi dari jaringan kolagen hewan yang terdapat pada tulang, kulit dan jaringan ikat. Gelatin yang berasal dari babi dikhawatirkan mengandung penyakit flu babi. Kondisi tersebut membuka peluang untuk mencari alternatif gelatin dari sumber lain. Salah satu sumber gelatin yang sangat potensial adalah berasal dari kulit dan tulang ikan. Kulit dan tulang ikan merupakan sumber gelatin yang dapat diterima semua konsumen, baik Hindu, Islam, dan Yahudi. Selain itu, pemanfaatan tulang ikan sebagai bahan dasar dalam pembuatan gelatin dapat mengatasi masalah limbah pengolahan dan juga dapat menciptakan produk bernilai tambah. Kolagen yang terdapat di kulit dan tulang ikan tersebut dapat diekstraksi untuk menjadi gelatin.

Penelitian tentang ekstraksi gelatin dari limbah kulit dan tulang ikan telah banyak dilakukan, namun sifat fisiko-kimia gelatin yang dihasilkan masih lebih rendah dibandingkan dengan gelatin yang diproduksi dari tulang dan kulit babi maupun sapi.¹¹

Gelatin dari bahan baku kolagen ikan ini akan berubah menjadi gel ketika di campur dengan air hangat. Sediaan gel ini dapat meningkatkan efektivitas dan kenyamanan dalam penggunaannya, antara lain mampu menghantarkan bahan obat dengan baik, karena sifat gel yang mudah menguap. Keuntungan lain sediaan gel antara lain mudah merata apabila dioleskan pada kulit, memberikan sensasi dingin, dan tidak menimbulkan bekas di kulit ¹⁰.

Penelitian ini dilakukan untuk mengekstraksi gelatin tulang ikan gabus yang akan larut dalam air hangat sehingga diperoleh bentuk gel. Gel adalah sediaan semipadat yang terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan. Sediaan gel dipilih karena mudah mengering, membentuk lapisan film yang mudah dicuci dan memberikan rasa dingin di kulit ¹².

Pada bidang kedokteran gigi, beberapa penelitian tentang efek ikan gabus telah dilakukan. Penelitian yang dilakukan oleh Mardiana Adam, dkk (2019) memperlihatkan bahwa ekstrak *Channa Striata* memiliki efek menurunkan ekspresi TNF- α pada poket periodontal sehingga dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada perawatan periodontal. Selain itu, penelitian tentang efek antimikrobia ekstrak ikan gabus telah dilakukan oleh Harun Ahmad, dkk (2020) yang menunjukkan ekstrak *Channa Striata* efektif terhadap bakteri pathogen penyebab periodontitis, yaitu *Porphyromonas gingivalis* (Pg) dan *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* (AA). Demikian juga, penelitian tentang regenerasi jaringan lunak (fibroblast) telah dilakukan oleh Agustina, dkk (2018). Melihat khasiat ekstrak ikan gabus yang begitu besar, peneliti merasa tertarik dengan

kandungan kolagen, dan kalsium tulang ikan gabus, namun sangat sedikit penelitian yang menunjukkan potensi tulang ikan gabus. Kolagen Kalsium yang terkandung dalam tulang ikan gabus berperan selama proses pembentukan tulang. Sifat osteokonduksi yang dimiliki oleh tulang ikan gabus mampu menginduksi dan menstimulasi sel-sel punca dan osteoblas untuk berproliferasi dan diferensiasi dalam pembentukan tulang.^{7,13,14} Olehnya itu berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk memanfaatkan kembali tulang ikan gabus yang kemudian akan di olah menjadi suatu bahan yang dapat membantu regenerasi jaringan keras, dalam bentuk gelatin, terhadap pembentukan osteoblas pada defek femur marmut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah terjadi regenerasi jaringan keras (sel osteoblas) pada defek femur marmut setelah implantasi bahan gelatin *xenograft* tulang ikan gabus ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat efektifitas gelatin *xenograft* tulang ikan gabus terhadap ekspresi osteoblas pada defek femur marmut.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Untuk melihat jumlah osteoblast setelah implantasi gelatin *xenograft* tulang ikan gabus pada defek femur marmut
- Untuk melihat jumlah osteoblast setelah implantasi *xenograft bovine* pada defek femur marmut
- Untuk melihat jumlah osteoblast pada defek femur marmut yang tidak di beri perlakuan apapun.
- Untuk melihat apakah ada perbedaan jumlah osteoblas pada ketiga kelompok perlakuan tersebut.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat pengembangan ilmu

- a. Memberikan dan menambah pengetahuan ilmiah tentang efektifitas gelatin *xenograft* tulang ikan gabus terhadap regenerasi tulang secara histologis
- b. Memberikan informasi dan tambahan ilmu untuk pengembangan penelitian terhadap ikan gabus
- c. Memberikan informasi dan tambahan ilmu untuk pengembangan penelitian pengaruh gelatin *xenograft* tulang ikan gabus terhadap defek tulang
- d. Menjadi alternatif dalam perawatan defek tulang untuk regenerasi jaringan keras

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi secara ilmiah mengenai efektifitas gelatin *xenograft* tulang ikan gabus dalam perawatan periodontitis
- b. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi salah satu bahan bacaan yang dapat memperkaya ilmu pengetahuan khususnya dibidang kedokteran gigi periodonsia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Periodontal

Penyakit periodontal atau Periodontitis adalah peradangan pada periodontium yang disebabkan oleh mikroorganisme tertentu, ditandai dengan hilangnya perlekatan epitel yang progresif, kerusakan ligament periodontal dan kerusakan tulang alveolar juga pembentukan pocket.^{1,3,2,7} Pocket yang tidak dirawat akan menghasilkan resesi gingiva dan resorpsi tulang alveolar yang progresif. Kondisi itu akan menyebabkan gigi keluar dari soketnya.^{14,15, 7}

Penyakit periodontal biasanya terjadi pada dewasa namun bisa juga terjadi pada remaja atau anak-anak. Jumlah kerusakan jaringan biasanya sepadan dengan tingkat keparahan plak pada gigi, host, dan faktor resiko lainnya. Sehingga bisa dikatakan bahwa definisi penyakit periodontal yang parah tergantung pada seberapa banyak gigi yang terinfeksi dan keparahan penyakit dapat dilihat dari kedalaman poket, kehilangan perlekatan klinis, dan kehilangan tulang alveolar pada gigi yang terinfeksi. Terdapat berbagai macam perawatan penyakit periodontal, antara lain adalah terapi antimikroba, terapi host modulation, terapi laser dan regenerasi jaringan.¹⁶

Tujuan utama perawatan periodontal adalah regenerasi jaringan periodontal yang hilang akibat periodontitis. Tujuan terapi lainnya adalah mengontrol infeksi sehingga menahan progresivitas. Selama beberapa dekade terdapat berbagai macam bahan yang digunakan dalam terapi antara lain

penggunaan *guided tissue regeneration* (GTR), material cangkok, aplikasi *growth factor* (faktor pertumbuhan) dengan tujuan merangsang regenerasi jaringan periodontal terutama pada defek infraboni.⁵

2.2 Kerusakan Tulang Pada Penyakit Periodontal

Adapun faktor yang terlibat dalam proses kerusakan tulang pada penyakit periodontal yaitu adanya bakteri dan host. Produk bakteri plak menyebabkan differensiasi sel progenitor tulang menjadi osteoklas dan menstimulasi sel gingiva untuk mengeluarkan mediator yang mempunyai efek yang sama. Pada penyakit dengan perkembangan yang cepat seperti localized juvenile periodontitis, terdapat mikrokoloni bakteri atau satu sel bakteri yang berada diantara serat kolagen dan diatas permukaan tulang yang dapat memberikan efek langsung.¹

Beberapa faktor host yang dikeluarkan oleh sel inflamasi dapat menyebabkan resorpsi tulang secara in vitro dan berperan dalam penyakit periodontal, termasuk prostaglandin dan prekursornya, *interleukin 1 α dan - β* , dan *Tumor Necrosis Factor (TNF)- α* yang dihasilkan oleh host. Ketika diinjeksikan secara intradermal, prostaglandin E2 menyebabkan perubahan vaskular yang terlihat pada inflamasi, apabila diinjeksikan diatas permukaan tulang akan menyebabkan resorpsi tulang tanpa adanya sel inflamasi dan dengan sedikit multinucleated osteoklas. Obat anti-inflamasi non *steroid (AINS)* seperti flurbiprofen atau ibuprofen dapat menghambat produksi prostaglandin E2, memperlambat kehilangan tulang pada penyakit periodontal. Efek ini terjadi tanpa

perubahan pada inflamasi gingiva dan kambuh kembali 6 bulan setelah penghentian obat.¹

Invasi bakteri atau produk bakteri ke jaringan periodontal menimbulkan berbagai reaksi peradangan dan respon imun. Bahan penting yang berperan sebagai mediator respon imun tubuh adalah sitokin. Beberapa jenis sitokin yang berperan dalam resorpsi tulang yaitu *IL-1*, *IL-6* dan *TNF*. *IL-1* adalah sitokin yang dihasilkan oleh makrofag dan sel jaringan ikat, berperan penting dalam patogenesis berbagai peradangan kronis, reaksi imun, dan kerusakan jaringan, sitokin ini dapat menyebabkan resorpsi tulang dengan menghambat pembentukan tulang dan meningkatkan jumlah osteoklas. *IL-6* diaktifkan oleh *IL-1* dan mempunyai peranan sama dengan *IL-1* dalam menimbulkan kerusakan jaringan periodontal dan tulang alveolar.¹⁷

2.3 Perawatan Pada Periodontitis

Perawatan periodontitis dapat meliputi terapi bedah dan terapi non bedah dengan tujuan untuk menghentikan penjaralan penyakit, meminimalkan terjadinya kehilangan perlekatan lebih lanjut merawat gigi yang terganggu serta untuk menghilangkan plak biofilm dan menghilangkan pokket periodontal.¹⁸

Perawatan periodontitis meliputi terapi bedah dan non-bedah. Terapi bedah meliputi *pocket reduction surgery* dan koreksi anatomi/ defek morfologi. *Pocket reduction surgery* terdiri dari reseksi dan regeneratif. Reseksi seperti gingivektomi, *apically displaced* dan *undisplaced flap* dengan atau tanpa reseksi tulang. Sedangkan regeneratif seperti bedah flap dengan bahan cangkok tulang

dan membran.¹⁹ Sedangkan terapi non-bedah terdiri dari tindakan menghilangkan plak, kontrol plak, skeling dan root planning supragingiva and subgingival , serta penggunaan obat-obatan sebagai terapi tambahan.²⁰

2.4 Penyembuhan Setelah Terapi Periodontal

Proses penyembuhan setelah terapi periodontal terdiri dari¹⁸ :

- a. Perbaikan (*repair*). Penyembuhan luka oleh jaringan yang tidak sepenuhnya mengembalikan bentuk atau fungsi bagian tersebut.
- b. Regenerasi (*regeneration*). Reproduksi atau rekonstruksi jaringan yang hilang atau terluka.
- c. Regenerasi periodontal (*periodontal regeneration*). Restorasi atau pemulihan periodonsium yang hilang atau jaringan pendukung, termasuk pembentukan tulang alveolar baru, sementum baru (NC) dan ligament periodontal baru (PDL).
- d. Perlekatan baru (*new attachment*). Penyatuan jaringan ikat atau epitel dengan permukaan akar yang telah kehilangan perlekatannya. Perlekatan baru ini dapat berupa adhesi epitel atau adaptasi atau perlekatan jaringan ikat dan mungkin termasuk sementum baru.
- e. Perekatan (*reattachment*). Penyatuan kembali jaringan epitel dan jaringan ikat dengan permukaan akar (tidak terpapar oleh penyakit, tetapi dengan pengobatan) .
- f. Regenerasi jaringan terpandu (*guided tissue regeneration*). Merupakan suatu proses meregenerasi struktur periodontal yang hilang melalui respons jaringan diferensial dan biasanya merujuk pada regenerasi perlekatan periodontal. Teknik barrier penghalang digunakan untuk mengeluarkan jaringan ikat dan gingiva dari akar dengan keyakinan bahwa mereka mengganggu regenerasi.

Proses penyembuhan setelah terapi periodontal, walaupun terdiri atas berbagai macam terapi, pada dasarnya adalah sama. Proses ini terdiri dari pembuangan terhadap debris dari jaringan yang mengalami degenerasi dan pergantian jaringan yang hancur akibat penyakit.²¹

- Regenerasi

Regenerasi adalah proses pertumbuhan struktur jaringan yang baru melalui pertumbuhan serta differensiasi dari sel baru dan substansi interseuler. Regenerasi akan menghasilkan tipe jaringan yang sama dengan jaringan sebelumnya yang telah rusak. Pada jaringan periodontal, epitel pada gingiva digantikan oleh epitel, sedangkan jaringan ikat dan ligamen periodontal digantikan oleh jaringan ikat yang merupakan prekursor terhadap keduanya. Sel jaringan ikat yang belum berdifferensi akan berkembang menjadi osteoblas dan sementoblas, yang kemudian akan membentuk tulang dan sementum. Penyembuhan regenerasi ini yang diharapkan terbentuk setelah terapi periodontal, karena secara histologis jaringan yang terbentuk adalah jaringan yang fungsional.

Regenerasi pada jaringan periodontal merupakan proses fisiologis yang berjalan terus menerus. Pada kondisi yang normal, sel baru dan jaringan secara konstan terbentuk untuk menggantikan sel dan jaringan yang telah mati, ini yang disebut dengan terminologi wear and tear repair. Hal tersebut terjadi melalui proses aktivitas mitotik pada epitel gingiva dan jaringan ikat dari ligamen

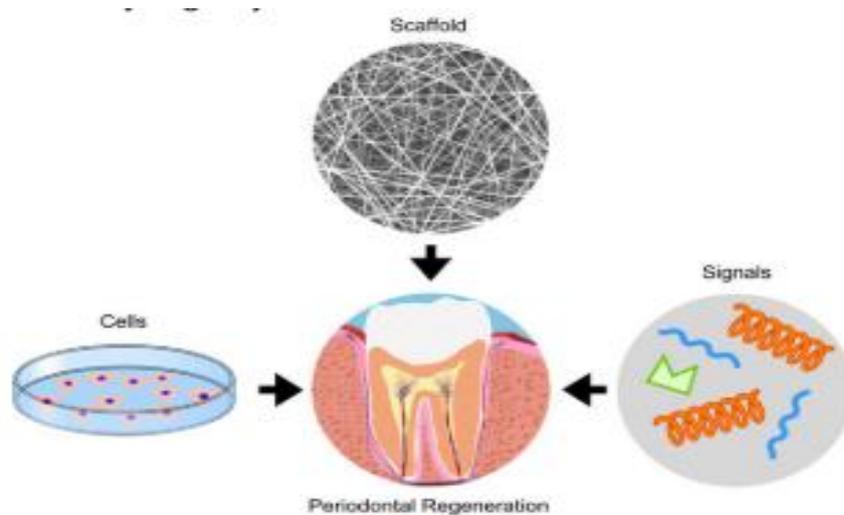
periodontal; pembentukan tulang baru; dan deposisi sementum yang terus menerus terjadi. Regenerasi juga terjadi selama proses destruktif akibat penyakit periodontal. Penyakit gingival dan periodontal merupakan proses inflamasi kronis, demikian juga lesi penyembuhan yang terjadi atau membran yang merupakan biomaterial atau matriks berperan sebagai kerangka untuk membentuk struktur guna memfasilitasi proses regenerasi jaringan. Regenerasi sel atau stem sel, yang merupakan precursor sel. Komplikasi utama dan faktor yang membatasi regenerasi jaringan periodontal adalah mikroba patogen yang melekat pada permukaan gigi dan mengkontaminasi jejas periodontal. Kontrol infeksi harus dilakukan agar proses regenerasi optimal.

- Repair

Proses repair memperbaiki kontinuitas dari margin gingiva yang terkena penyakit dan menciptakan kembali sulkus gingiva yang normal di tingkat yang sama seperti dasar poket periodontal.

Regenerasi jaringan periodontal yang terlibat dalam konsep tissue engineering memiliki tiga komponen utama yaitu sinyal molekuler yang sesuai, regenerasi sel, dan scaffold (Gambar 1). Sinyal molekuler (salah satunya berupa faktor pertumbuhan/*growth factor*) berperan untuk memodulasi aktivitas seluler serta merangsang sel-sel untuk berdiferensiasi dan memproduksi matriks untuk perkembangan jaringan. Vaskularisasi jaringan yang baru membentuk sinyal angiogenik sebagai pensuplai nutrisi untuk pertumbuhan jaringan serta

mempertahankan keadaan homeostasis dalam jaringan. *Scaffold* pada permukaan akar. Proses ini disebut penyembuhan dengan jaringan parut, terjadi penghentian proses kerusakan tulang namun perlekatan gingiva dan ketinggian tulang tidak dapat diperoleh kembali. Perlekatan gingiva pada permukaan akar dapat diperoleh kembali (baik sebagian maupun seluruhnya) melalui penggunaan material dan teknik khusus pada terapi. Apabila hal tersebut tidak dilakukan atau jika tindakan yang dilakukan gagal maka jaringan hanya mengalami proses repair.¹⁹ Secara histologis penyembuhan dengan repair membentuk long junctional epithelium, adesi jaringan ikat baru, dan ankilosis.



Gambar 1. Gambar skematik dari tiga komponen utama yang terlibat dalam craniofacial tissue engineering. (1) signaling molecules (missal BMPs dan FGFs), (2) progenitor/stem sel (missal dental pulpa stem sel) dan (3) estraselular matrik yang menyerupai rangka (scaffolds) (misalnya polimer alami atau sintetik

- *New Attachment* / Perlekatan Baru

New attachment adalah bagian yang melekatkan serat ligamen periodontal yang baru ke permukaan sementum baru, serta perlekatan epitel gingiva ke permukaan gigi yang sebelumnya hilang karena penyakit periodontal.

Perlekatan pada gingiva atau ligamen periodontal pada permukaan gigi yang telah hilang karena perawatan akan menciptakan proses penyembuhan atau perlekatan kembali (*reattachment*) jaringan periodontal namun tidak terjadi *new attachment*.

2.5 Komponen Sel Tulang

Tulang merupakan kombinasi dari matriks osteoid dan kristal hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ tetapi tulang juga mengandung air, protein non-kolagen, lipid dan sel-sel tulang khusus. Matriks tulang kolagen tipe 1 memberikan elastisitas tulang, fleksibilitas dan kekuatan tarik. Serat kolagen terdiri dari tiga rantai heliks dan bergabung bersama untuk membentuk serat. Fibril kemudian terjalin dan diikat dengan ikatan silang. Protein non-kolagen, teradsorpsi dari serum, juga membentuk matriks. Peran protein tersebut menjadi semakin jelas dan fungsi utamanya termasuk memperkuat struktur kolagen dan mengatur mineralisasi. Mineral tulang, dalam bentuk kristal hidroksiapatit, adalah simpanan penting kalsium dan fosfat yang diperlukan untuk homeostasis mineral dan menyediakan kerangka dengan kekakuan mekanik dan kekuatan tekan.²²

Tulang sendiri merupakan jaringan yang termineralisasi dengan tiga tipe sel yang berbeda: osteoblas, osteosit dan osteoklas. Jaringan ini terdiri dari sel-sel matriks organik yang termineralisasi (kolagen, protein nonkolagen dan proteoglikan). Tulang mengandung sekitar 65% mineral yang kebanyakan adalah hidroksiapatit, 25% matriks organik dan 10% air. Kandungan kolagennya

sebanyak 90% dari fase organik dan 10% sisanya mengandung proteoglikan dan protein non kolagen. Di antara kandungan-kandungan tersebut terdapat komponen-komponen spesifik tulang, yaitu osteokalsin dan osteopontin. Osteokalsin diproduksi oleh osteoblas dan konsentrasi serumnya dianggap berperan dalam pembentukan tulang, sedangkan osteopontin kemungkinan berperan dalam perlekatan sel, khususnya osteoklas.²³

2.5.1 *Osteoprogenitor cell* (sel osteoprogenitor) .

Sel osteoprogenitor berasal dari mesenkim yang merupakan jaringan penghubung yang masih bersifat embrional, oleh karena itu osteoprogenitor masih memiliki kemampuan untuk mitosis, dengan demikian sel ini berfungsi sebagai sumber sel baru dari osteoblas dan osteoklas.²⁴

2.5.2 *Osteoblast*

Osteoblas adalah sel pembentuk tulang yang berasal dari sel progenitor dan ditemukan dipermukaan tulang. Sel ini bertanggung jawab pada pembentukan dan proses mineralisasi tulang. Osteoblas berasal dari pluripotent mesenchymal stem cells (sel mesenkim), dan sel ini dapat juga berkembang menjadi kondrosit, adiposit, myoblas, dan fibroblas. Osteoblas mensintesis kolagen dan glycosaminoglycans (GAGs) dari matriks tulang dan berperan dalam proses mineralisasi tulang. Osteoblas yang matang akan mengekspresikan beberapa senyawa kimia yang bisa digunakan identifikasi aktivitas osteoblas

dalam serum yang biasa diberi istilah biochemical bone marker yaitu: kolagen tipe I, alkaline fosfatase, osteopontin dan osteokalsin.²⁴

Osteoblas adalah sel mononukleat datar yang berasal dari stem cells mesenkim. Osteoblas menghasilkan berbagai macam sitokin yang membantu meregulasi metabolisme sel. Osteoblas menghasilkan sejumlah *bone morphogenetic protein (BMP) superfamily*, yaitu *BMP-2, BMP-7*, dan perubahan pertumbuhan faktor β , dengan tambahan *insulin-like growth factors (IGF-I dan IGF-II)*, *platelet-derived growth factors (PDGF)* dan *fibroblastic growth factors (FGF)*. Kombinasi dari komponen-komponen ini dapat membantu meningkatkan kecepatan pembentukan tulang dan perbaikan tulang. Kombinasi ini juga dapat digunakan untuk kecepatan penyembuhan dan pertumbuhan tulang setelah bedah periodontal atau untuk mencegah penyakit periodontal pada perawatan awal dari poket periodontal.²³

Osteoblas umumnya berbentuk kuboid atau berbentuk kolom, dan ditemukan melapisi permukaan tulang di daerah pembentukan tulang aktif seperti saat perkembangan tulang. Osteoblas bertanggung jawab atas produksi kolagen tipe I dan proteoglikan (glikogenamin) yang sebagian besar terdiri dari komponen organik dari matriks tulang, yang juga dikenal sebagai osteoid. Osteoblas juga menghasilkan variasi protein non-kolagen lainnya termasuk osteocalcin, osteopontin, sialoprotein tulang dan osteonektin.²⁵

Osteoblas menghasilkan kolagen, proteoglikan, dan glikoprotein untuk pembuatan dan pertumbuhan tulang. Sel osteoblas berasal dari sel osteoprogenitor jaringan mesenkim berasal dari sumsum tulang yang diferensiasinya dipengaruhi oleh parathyroid hormone (PTH), dengan memproduksi osteocalcin, bone sialoprotein dan extracellular matrix proteins spesifik untuk tulang. Sel osteoprogenitor distimulasi oleh bone morphogenetic protein (BMP), yaitu non kolagenus glikoprotein yang berada di dalam tulang dan juga oleh beberapa mediator kimiawi berupa sitokin yaitu *platelet derived growth factor (PDGF)*, *transforming growth factor- β (TGF- β)*, zat morfogenik dan zat-zat eicosanoid seperti *prostaglandin (PGE2)*. Pada proses pembentukan tulang, osteoblas akan berubah menjadi osteosit dan sebagian yang lainnya akan berada di permukaan periosteal atau endosteal tulang dengan karakteristik berbentuk pipih dan beberapa sel osteoblas berbentuk persegi panjang.²⁶

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Novia Agustina, dkk pada ikan gabus dalam bentuk hydroxyapatite dalam melihat pembentukan osteoblast adalah menunjukkan jumlah osteoblas lebih tinggi dari osteoklas setelah hari ke 14 dari aplikasi hidroksiapatit tulang ikan gabus pada marmut jantan. Peningkatan sel osteoblas pada marmut jantan pada hari ke-14 disebabkan oleh osteoblas yang secara aktif bekerja untuk memperbaiki tulang yang rusak dengan membentuk kolagen dan proteoglikan non-kolagen dan mengatur proses mineralisasi antara kalsium dan fosfat selama fase penyembuhan. Fase ini diketahui memiliki tingkat puncak sel osteoblas.⁷

Mirip dengan penelitian Vidyahayati et al (2016) yang membuktikan bahwa penggunaan hidroksiapatit dapat membantu proses remodeling tulang. Ini ditandai dengan peningkatan jumlah sel osteoblas per hari.²⁷

2.5.3 Osteosit

Osteosit adalah osteoblas yang terbenam dalam matriks tulang yang berhubungan dengan sel osteosit lain dan juga osteoblas pada permukaan tulang melalui kanalikuli yang mengandung cairan ekstraseluler. Hubungan antara sitoplasma dengan kanalikuli melalui gap junction yang memungkinkan osteosit dapat memberikan tanggapan oleh adanya signal mekanik dan biokimiawi. Osteosit diyakini memainkan peran dalam hal merespon stimulasi mekanik, sensor adanya strain dan inisiasi respon terhadap modeling dan remodeling melalui beberapa mesenger kimia yang meliputi glukosa 6 fosfat dehidrogenase, nitric oxide (NO), dan IGF). Hasil penelitian akhir-akhir ini diketahui bahwa osteosit juga memelihara homeostasis mineral tulang²⁴.

Osteosit adalah osteoblas dewasa yang melekat dalam matriks tulang dan juga berperan dalam produksi tulang. osteosit relatif merupakan sel yang tidak aktif, namun penekanan aktivitas metabolik sel-sel ini penting dalam viabilitas sel dan untuk memelihara homeostasis (pemeliharaan kondisi internal yang konstan dalam tubuh)²².

2.5.4 Osteoklas

Osteoklas bentuknya besar, bersifat multinukleat berasal dari hematopoietic stem cell (sel hematopoietik) yang merupakan prekursor monosit/makrofag. Sel ini kaya dengan enzim lisosom yang meliputi tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) (Baron, 2006). Osteoklas berperan pada proses resorpsi tulang dan selama proses resorpsi, ion hidrogen yang dibentuk dari carbonic anhydrase (karbonik anhidrase) memasuki plasma membran untuk melarutkan matriks tulang, lebih lanjut enzim lisosom yaitu kolagenase dan katepsin K dikeluarkan untuk kemudian mencerna matriks tulang²⁴. Osteoklas adalah sel multinukleat berdiameter hingga 100 µm, dengan jumlah rata-rata nukleus sebanyak 10-12 dan berasal dari prekursor makrofag-granulotik yang ditemukan dalam sumsum tulang. Osteoklas terdapat di sepanjang permukaan tulang tempat terjadinya resorpsi, remodelling dan perbaikan tulang.²²

2.6 Proses Pertumbuhan Tulang (Modelling dan Remodelling Tulang)

Pertumbuhan tulang adalah terminologi yang digunakan untuk menggambarkan perubahan struktur tulang yakni pada saat pembentukan skeleton, pertumbuhan dan pematangan. Pertumbuhan tulang (modeling) mengarah ke proses perubahan ukuran dan bentuk tulang. Pertumbuhan tersebut terjadi hingga akhir pubertas, akan tetapi peningkatan kepadatan masih terjadi hingga dekade ke empat, sedang remodeling adalah proses regenerasi yang terjadi secara terus menerus dengan mengganti tulang yang lama (old bone) dengan tulang yang baru (new bone). Tempat dimana terjadi peristiwa

remodeling diberi istilah basic multicellular units (BMUs) atau bone remodeling unit. Remodeling berlangsung antara 2-8 minggu dimana waktu terjadinya pembentukan tulang berlangsung lebih lama dibanding dengan terjadinya resorpsi tulang. Proses remodeling berlangsung sejak pertumbuhan tulang sampai akhir kehidupan. Tujuan remodeling tulang belum diketahui secara pasti, tetapi aktivitas tersebut dapat berfungsi antara lain untuk: 1. Mempertahankan kadar ion kalsium dan fosfat ekstraseluler. 2. Memperbaiki kekuatan skeleton sebagai respon terhadap beban mekanik. 3. Memperbaiki kerusakan (repair fatigue damage) tulang dan, 4. Mencegah penuaan sel tulang . Modeling dan remodeling akan mencapai dua hal dalam kehidupan seseorang yaitu: pemanjangan tulang (*longitudinal bone growth*) dan kepadatan tulang (*bone massa*). Proses remodeling meliputi dua aktivitas yaitu: proses pembongkaran tulang (*bone resorption*) yang diikuti oleh proses pembentukan tulang baru (*bone formation*), proses yang pertama dikenal sebagai aktivitas osteoklas sedang yang kedua dikenal sebagai aktivitas osteoblas. Proses remodeling melibatkan dua sel utama yaitu osteoblas dan osteoklas, dan kedua sel tersebut berasal dari sumsum tulang (*bone marrow*). Osteoblas berasal dari pluripotent mesenchymal stem cell yaitu: *fibroblast coloni forming unit (CFU-F)*, sedang osteoklas berasal dari hematopoietic stem cell yaitu *granulocyte-macrophage colony-forming units (CFU-GM)*.

Proses remodeling tulang merupakan suatu siklus yang meliputi tahapan yang kompleks yaitu: ²³

1. Tahap aktivasi (*activation phase*)

“Aktivasi” adalah peristiwa awal yang melibatkan precursor osteoklas mononuclear ke permukaan tulang untuk berdiferensiasi dan menyatu menjadi osteoklas fungsional. Osteoid non-mineral yang menutupi matrix tulang mineral harus dilarutkan sebelum osteoklas dapat menempel pada matrix mineral dan memulai resorpsi. Protease osteoblast bertanggung jawab untuk melarutkan osteoid ini. Setelah ini, sel-sel osteoklas yang teraktivasi melekat pada matriks tulang dan sitoskeletonnya akan mengalami reorganisasi; daerah yang mengalami resorpsi akan terisolasi dan enzim protease dilepaskan.

2. Tahap resorpsi (*resorption phase*)

Fase resorpsi berlangsung sekitar 8-10 hari. Pada tahap ini osteoklas akan mensekresi ion hydrogen dan enzim lisosom terutama cathepsin K dan akan mendegradasi seluruh komponen matriks tulang termasuk kolagen. Pada waktu osteoklas akan mensekresi ion hydrogen dan enzim lisosom terutama cathepsin K dan akan mendegradasi seluruh komponen matriks tulang termasuk kolagen. Resorpsi tulang diatur oleh interaksi reseptor Activator NF- κ B Ligand (RANKL) dan

osteoprotegerin (OPG). RANKL diproduksi oleh berbagai sel, menstimulasi reseptor RANK yang serumpun pada pre-osteoklas dan selanjutnya diferensiasinya menjadi osteoklas berinti banyak, yang akan menyerap tulang.

Sebaliknya, OPG menghambat aksi RANKL dengan mengikatnya, sehingga mencegah diferensiasi osteoklas dan resorpsi tulang.

Selama resorpsi tulang, osteoklas melepaskan faktor lokal yang memiliki dua efek yaitu menghambat fungsi osteoklas dan menstimulasi aktivitas osteoblas. Osteoklas akan mensekresikan protein yang nantinya akan menjadi substrat untuk perlekatan osteoblas. Resorpsi tulang mengarah pada pembuangan baik mineral dan konstituen organik dari matriks tulang oleh osteoklas yang dibantu oleh osteoblas. Tahap pertama adalah pengerahan dan penyebaran progenitor osteoklas ke tulang. Sel-sel progenitor ditarik dari jaringan hemopoietik seperti sumsum tulang dan jaringan splenic ke tulang melalui sirkulasi aliran darah yang nantinya berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi osteoklas. Tahap selanjutnya adalah pembuangan lapisan osteoid yang tidak termineralisasi oleh osteoblas dengan memproduksi beragam enzim proteolitik dalam matriks metalloproteinase, kolagenase dan gelatinase. Osteoklas akan membentuk lekukan atau cekungan tidak teratur yang dikenal dengan lakuna howship

3. Tahap reversal (*reversal phase*)

Setelah sebagian besar mineral dan matriks organik dikeluarkan, masuk ke fase "pembalikan" yang berlangsung 7-14 hari, yaitu tahap transisi dari penghancuran ke perbaikan. Di sini, penggabungan resorpsi dengan formasi terjadi. Setelah menyelesaikan satu resorpsi lakuna, osteoklas dapat bergerak di

sepanjang permukaan tulang dan memulai kembali resorpsi atau menjalani apoptosis..

Sejumlah faktor pensinyalan kimia parakrin dan autokrin terlibat dalam remodeling, resorpsi, proliferasi, dan coupling. Faktor coupling dilepaskan dari protein pengikatnya selama resorpsi oleh lingkungan asam yang diciptakan oleh osteoklas, dan selanjutnya menghambat resorpsi melalui umpan balik negatif, menekan pembentukan osteoklas dan menstimulasi osteoblastogenesis. Dengan demikian, dalam serangkaian peristiwa aktivasi sel autoregulasi yang dikendalikan secara lokal, fase resorptif osteoklastik sepuluh hari biasanya diikuti oleh fase perbaikan tiga bulan. Selama perbaikan, terjadi diferensiasi termasuk kemotaksis, perlekatan sel, mitosis, dan diferensiasi prekursor osteoblas yang mengarah ke deposisi tulang baru.

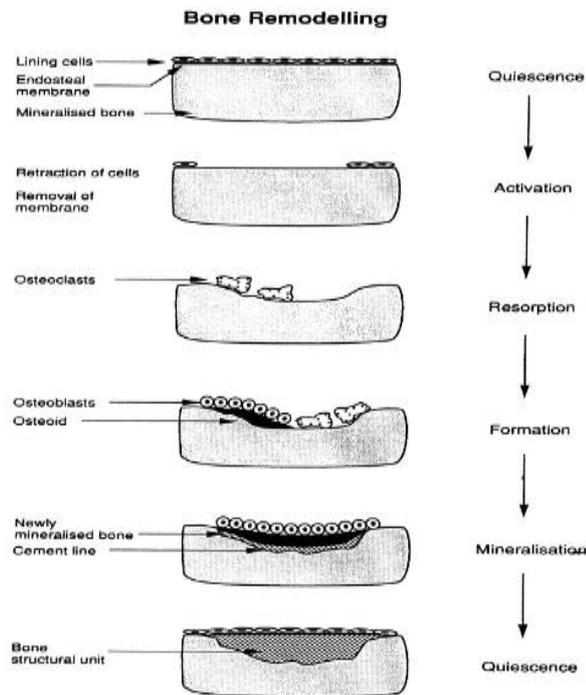
4. Tahap formasi (*formation phase*).

Proses pembentukan tulang baru terjadi dalam dua tahap, dimulai dengan pengendapan osteoid. Matriks organik awal yang terdiri terutama (90%) dari kolagen tipe 1 dan berbagai komponen lainnya kemudian termineralisasi selama sekitar 20 hari. Setelah proses mineralisasi dipicu, kandungan mineral meningkat dengan cepat selama beberapa hari pertama hingga 75% dari

kandungan mineral akhir, membutuhkan waktu hingga satu tahun untuk matriks untuk mencapai kandungan mineral maksimum. Konstituen utama dari fase pematangan mineral adalah hidroksiapatit.

Protein matriks tulang nonkolagen berperan penting dalam mineralisasi matriks, adhesi seluler, dan regulasi aktivitas sel selama pembentukan dan resorpsi tulang. Osteocalcin, salah satu protein yang paling melimpah, memiliki peran vital dalam mineralisasi, dapat bertindak sebagai chemoattractant, dan mungkin penting untuk diferensiasi osteoklas. Bone sialoprotein (BSP), protein tulang yang sangat spesifik, memiliki potensi pengikatan kalsium yang tinggi, sehingga menghambat pengendapan mineral. Selain itu juga mempromosikan adhesi osteoklas ke molekul matriks tulang melalui urutan peptida RGD (arginin- glisin - asam aspartat) dan dapat mengatur pembentukan osteoklas. Osteopontin dan osteonektin juga penting dalam aktivitas sel osteogenik.

Proses remodeling tersebut secara skematis disajikan pada gambar 2 berikut



Gambar 2.3 Tahapan Proses Remodeling Tulang (Compston, 2001)

Keterangan :

- Activation* = tahap terjadi aktivasi
- Resorption* = tahap resorpsi
- Formation* = tahap formasi
- Mineralisation* = tahap mineralisasi
- Quiescence* = tahap tidak terjadi remodeling

2.7 Terapi *Bone Graft*

Secara garis besar, bahan terapi *bone graft* dapat dikategorikan sebagai berikut:

1. Bahan cangkok tulang *autogenous (autograft)*

Bahan cangkok tulang *autogenous* adalah bahan cangkok tulang yang berasal bagian tubuh pasien sendiri yang dipindahkan ke tempat lain sehingga masalah biokompatibilitas dan penularan penyakit dapat dieliminasi. Ada beberapa jenis tulang *autogenous* seperti kepingan

tulang kortikal, koagulum tulang, campuran tulang, tuberositas maksila, tulang soket ekstraksi serta tulang dan sumsum kanselus Iliac.^{28,29}

Bahan cangkok *autogenous* adalah bahan cangkok yang paling ideal karena memiliki efek osteokonduktif, osteoinduktif dan mengandung sel osteoprogenitor sehingga menjadi *gold* standar untuk pencangkokan tulang. Namun terdapat beberapa kekurangan, seperti pembedahan kedua di daerah donor sehingga menimbulkan ketidaknyamanan pasien, jumlah yang terbatas dan proses pengambilannya membutuhkan waktu tambahan untuk pembedahan hingga resiko morbiditas pada daerah donor.²⁹

2. Bahan cangkok tulang *allograft*

Allograft adalah bahan cangkok tulang yang ditransplantasikan kepada orang lain yang secara genetik berbeda dari spesies yang sama. Bahan ini mempunyai hasil klinis yang kurang konsisten, karena hanya memiliki efek osteoinduktif dan osteokonduktif dan tidak bersifat osteogenesis. Adanya resiko penularan penyakit dan reaksi imunogenik yang merugikan sehingga bahan ini membutuhkan perlakuan khusus seperti dibekukan, diradiasi atau diberi bahan kimia untuk mengurangi resiko merugikan. Proses untuk mengurangi resiko tersebut dapat mengurangi potensi osteoinduksi dan kekuatan mekanik. Keuntungan menggunakan *allograft*

dibandingkan *autograft* adalah pasien tidak perlu mengalami luka bedah tambahan untuk pengambilan donor dari tubuhnya sendiri. ^{28,29}

Bahan *allograft* yang biasa digunakan dalam terapi periodontal adalah *frozen iliac cancellous* dan sumsum tulang, *Demineralized freeze-dried bone allograft* (DFDBA), *Mineralized freeze-dried bone allografts* (FDBA).

28

3. Bahan cangkok tulang *xenograft*

Xenograft adalah bahan cangkok yang diambil dari spesies yang berbeda, biasanya berasal dari tulang sapi dan karang alami yang kemudian disterilkan dan dideproteinisasi dengan berbagai tehnik untuk menghilangkan kandungan organik sehingga biokompatibel dan menyerupai struktur tulang manusia. *Xenografts* bersifat osteokonduktif, mudah diperoleh, dan bebas resiko transmisi. ²⁹

4. Bahan cangkok *aloplastik*

Aloplastik adalah bahan cangkok tulang sintetik, inorganik, biokompatibel dan mempunyai bahan bioaktif yang digunakan sebagai pengganti cangkok tulang sehingga dapat merangsang pembentukan tulang baru. Contoh bahan cangkok aloplastik seperti HTR polimer, biokeramik, trikalsium fosfat, hidroksiapatit, *bioactive glass*. ²⁹

Diantara ke empat jenis bahan terapi *bonegraft* tersebut, *xenograft* yang dapat diperoleh dari bahan alami, tersedia dalam jumlah besar, tidak memerlukan prosedur operasi untuk pengambilan bahan dan penularan virus minimal. Kerugian *xenograft* adalah tingginya harga, yang mengarahkan minat banyak peneliti mencari bahan alternatif yang terjangkau dan memiliki kualitas yang baik untuk terapi poket periodontal.¹³

2.8 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Keparahan Penyakit Periodontitis³⁰.

Keparahan penyakit periodontitis dipengaruhi oleh beberapa factor yaitu :

1. Perilaku oral-hygiene

Perilaku yang berhubungan dengan kebersihan mulut dan perawatan diri sangat penting untuk kontrol plak pada pasien dengan penyakit periodontal. Kurangnya kebiasaan kebersihan mulut yang baik telah dipandang sebagai faktor risiko periodontal oleh praktisi kesehatan masyarakat sejak lama. Pengangkatan plak supragingiva dengan berbagai tindakan kebersihan mulut termasuk penggunaan sikat gigi, *chewing stick*, benang gigi dan bantuan interdental lainnya mungkin menjadi salah satu cara untuk membatasi penyakit periodontal.

Perilaku pembersihan gigi berkaitan dengan tingkat rutinitas dan fleksibilitas kegiatan sehari-hari. Abegg et al. mengamati bahwa fleksibilitas yang tinggi dari jadwal waktu kerja terkait dengan pola (frekuensi pembersihan gigi yang tinggi), struktur (penggunaan lebih banyak alat pembersih gigi) dan kinerja (tingkat plak gigi yang lebih rendah) dari pembersihan gigi. Mereka yang memiliki pekerjaan yang lebih fleksibel, jam membersihkan gigi mereka lebih sering dan lebih efektif. Jadi, organisasi kerja memainkan peran penting dalam

perilaku pembersihan gigi. Selain bekerja, orang-orang yang memiliki hari yang kurang rutin dan lebih fleksibel, memiliki frekuensi pembersihan gigi yang lebih tinggi dan membersihkan gigi mereka lebih efektif daripada mereka yang memiliki hari yang kurang fleksibel dan lebih rutin. Orang-orang dengan fleksibilitas tinggi dalam kegiatan sehari-hari memiliki kinerja pembersihan gigi yang lebih baik daripada mereka yang memiliki tingkat fleksibilitas yang rendah.

2. Merokok

Persepsi publik tentang tembakau sangat berbeda dari realitas risiko pribadi dan bahaya sosial. Perokok tidak menganggap dirinya berisiko khusus. Persepsi ini mendorong inisiasi dan kecanduan mempertahankannya. Terlepas dari potensi hasil negatifnya, merokok adalah perilaku umum, terutama di kalangan anak muda. Ulasan menunjukkan bahwa perilaku merokok anggota keluarga dan terutama teman-teman sangat mempengaruhi remaja untuk merokok. Dalam analisis cross-sectional di antara siswa, temuan menunjukkan bahwa suasana hati depresi yang lebih tinggi, harga diri yang rendah dan efikasi diri yang rendah tampaknya terkait. ke tingkat yang lebih tinggi dari merokok. Merokok, adalah kegiatan yang dilakukan oleh orang-orang dalam keadaan tertentu, seperti setelah makan, saat belajar, saat mengemudi dll. Selain itu, mereka yang mengalami konflik dan gangguan keluarga lebih cenderung menjadi perokok memiliki prevalensi yang meningkat dan tingkat penyakit periodontal yang lebih parah daripada yang bukan perokok. Tingkat keparahan kerusakan periodontal yang lebih besar mungkin disebabkan oleh peningkatan laju perkembangan penyakit periodontal. Berbagai data memberikan dukungan kuat bahwa risiko

mengembangkan penyakit periodontal yang diukur dengan kehilangan perlekatan klinis dan kehilangan tulang alveolar meningkat dengan meningkatnya kebiasaan merokok. Penurunan aliran darah gingiva, penurunan kemotaksis dan kapasitas fagositosis PMN, penurunan IgA, IgG, IgM, dan penekan limfosit CD8 ditemukan pada perokok dibandingkan dengan bukan perokok. Perbedaan-perbedaan ini harus diperhitungkan oleh dokter ketika mengevaluasi terapi periodontal karena faktor-faktor ini secara negatif mempengaruhi potensi penyembuhan jaringan periodontal.

Perbandingan hasil yang diperoleh untuk berbagai terapi periodontal dengan yang diamati pada bukan perokok telah menunjukkan bahwa tingkat dan prediksi hasil secara signifikan berkurang sehubungan dengan bukan perokok. Penting untuk menggaris bawahi bahwa penurunan hasil diamati pada perokok bahkan setelah mengoreksi tingkat kebersihan mulut pasien. Studi menunjukkan bahwa pasien periodontitis refrakter sebagian besar adalah perokok (86% hingga 90%) dan peluang hasil pengobatan yang berhasil (pengurangan lebih besar dari 50% dalam prevalensi kantung dalam) adalah 50% untuk pasien yang merokok selama terapi periodontal dibandingkan dengan 85 % untuk yang bukan perokok.

3. Konsumsi alkohol

Penelitian pada dekade terakhir menunjukkan adanya hubungan positif antara konsumsi alkohol yang tinggi dan periodontitis. Risiko lebih besar untuk alkoholisme adalah, seorang dewasa muda mengalami tekanan teman sebaya, harga diri rendah, tingkat stres tinggi, keluarga atau budaya di mana penggunaan alkohol umum dan diterima, kerabat dekat dengan gangguan penggunaan alkohol.

Berdasarkan teori tindakan yang beralasan, media dapat menjadi salah satu sumber pengaruh pada sikap terhadap alkohol yang pada gilirannya mempengaruhi perilaku. Remaja belajar perilaku melalui proses pemodelan dan imitasi, seperti melalui iklan alkohol di mana panutan terlihat terlibat dalam penggunaan alkohol.

Beberapa efek biologis dari konsumsi alkohol pada mekanisme pertahanan inang, termasuk penurunan respons inflamasi dan perubahan produksi sitokin dapat menjelaskan hubungan antara alkohol dan periodontitis, konsumsi alkohol merusak fungsi *neutrofil*, *makrofag*, dan *sel-T*, meningkatkan kemungkinan infeksi. Hubungan antara alkohol dan kesehatan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti pola minum, jumlah dan jenis alkohol yang dikonsumsi dan berdasarkan usia dan jenis kelamin. Minum alkohol mungkin berhubungan dengan praktik kebersihan mulut yang buruk, mungkin meningkatkan risiko periodontitis.

Studi lain menunjukkan hubungan linier yang signifikan ditemukan antara jumlah minuman beralkohol yang dikonsumsi setiap minggu dan jumlah kehilangan perlekatan klinis. Hubungan dosis-respons disarankan oleh peningkatan perbedaan dalam kehilangan perlekatan klinis rata-rata. Jadi konsumsi alkohol secara teratur dapat merusak perkembangan penyakit periodontal dan hasil pengobatan

4. Kebiasaan diet yang terganggu

Hubungan yang signifikan antara kualitas makanan keseluruhan yang buruk dan prevalensi periodontitis yang lebih tinggi juga telah dilaporkan. Baru-

baru ini, obesitas ditemukan berhubungan signifikan dengan prevalensi periodontitis yang lebih tinggi. Pada siswa yang kelebihan berat badan, seringnya mengonsumsi makanan berlemak dan jarang mengonsumsi sayuran dikaitkan dengan peningkatan risiko periodontitis. Perilaku ngemil, makan di sela-sela makan lebih berbahaya karena setiap kali gigi akan terkena serangan asam. Dalam sebuah penelitian, ditemukan bahwa sikap, norma subjektif dan kontrol yang dirasakan memburuk dan meningkat pada subjek yang masing-masing, memburuk dan meningkatkan niat mereka untuk menghindari makanan ringan bergula. Selain itu, konsumsi gula menurun secara statistik signifikan pada subjek yang meningkatkan penghindaran gula yang dimaksudkan. Peningkatan sikap terhadap penghindaran gula dan menyikat gigi siswa ditemukan pada siswa yang meningkatkan pengetahuan lisan mereka dan memburuk pada siswa yang memperburuk pengetahuan mereka. Dengan demikian sikap positif, kontrol yang dirasakan atas makan dan peningkatan pengetahuan lisan dapat membantu meningkatkan niat perilaku untuk memiliki diet yang lebih baik

Mekanisme yang mendasari hubungan antara kualitas diet dan periodontitis dapat dikaitkan dengan efek lokal dan / atau sistemik diet pada kesehatan periodontal. Jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi telah dikaitkan dengan pengembangan dan kelangsungan hidup biofilm plak, yang merupakan faktor etiologi utama untuk penyakit periodontal, dengan menyediakan sumber nutrisi langsung atau dengan mengubah lingkungan sekitarnya. Selain itu, diet tekstur alami (mis., Buah-buahan dan sayuran) telah disarankan untuk mengurangi akumulasi plak, sementara diet yang lebih lembut dapat meningkatkan akumulasi

plak dan selanjutnya berkontribusi pada perkembangan penyakit periodontal. Konsumsi karbohidrat olahan dalam jumlah yang berlebihan dan diet yang lebih lembut yang melekat pada gigi dan karenanya menjadi predisposisi akumulasi plak di lokasi risiko yang diperkirakan. [

5. Kebiasaan parafungsional dan pola tidur yang terganggu.

Kebiasaan oral adalah pola kontraksi otot yang dipelajari dan berhubungan dengan kemarahan, kelaparan, tidur, erupsi gigi, dan ketakutan. Kebiasaan ini mungkin berupa menggigit bibir dan kuku, menggunakan acara mengunyah-tongkat dan acara bruxisme. Kebiasaan-kebiasaan ini kurang lebih dianggap sebagai "kebiasaan gugup" dan bahwa frekuensi dan tingkat mereka meningkat dalam situasi stres, kecemasan atau ketegangan. Tanda dan gejala bruxisme dan aktivitas parafungsional termasuk otot masseter dan temporalis yang hipertrofi, miokitis otot-otot yang sama ini, kekakuan rahang pagi hari, kerusakan struktur dentoalveolar dan sensitivitas pada gigi atau gigi. Selain itu, migrain dikaitkan dengan aktivitas parafungsional. Jika kebiasaan ini diabaikan dan tidak didiagnosis oleh para profesional gigi, itu dapat berdampak negatif terhadap kesehatan mulut.

Bekerja, stres, dan khawatir aktif bukan satu-satunya penyebab bruxism. Bruxism dapat diklasifikasikan sebagai bruxism terjaga atau tidur. Kebiasaan tidur yang terganggu dan gigitan yang tidak selaras dapat meningkatkan grinding dan clenching, mengundang aktivitas bruxism bahkan ketika sepenuhnya tidak sadar. Pada orang tua dan penderita sleep apnea, bruxism dapat mengurangi kualitas tidur. Untuk alasan ini para peneliti sering mengklasifikasikan bruxism sebagai

gangguan tidur, serta kebiasaan parafungsional. Dengan demikian, kebiasaan tidur yang terganggu tidak hanya tidak sehat untuk gigi tetapi dapat berdampak pada kesehatan secara keseluruhan.

Bruxism dapat memiliki efek yang tidak menyenangkan dan berbahaya pada rahang dan gigi. Efek bruxism meliputi, resesi gingiva, insomnia, maloklusi, trauma akibat oklusi. Manifestasi periodontal dari keausan gigi, seperti trauma oklusal, terjadi karena berkurangnya kemampuan gigi untuk menahan kekuatan normal pengunyahan karena hilangnya struktur gigi pada keausan gigi. Kekuatan oklusal dapat menyebabkan perubahan pada tulang alveolar dan jaringan ikat periodontal baik di hadapan maupun tanpa adanya periodontitis.

2.9 Ikan Gabus

Dalam usaha pengolahan ikan selalu menghasilkan limbah berupa limbah padat dan limbah cair yang secara langsung maupun tidak langsung akan memberikan dampak kurang baik terhadap lingkungan karena menimbulkan pencemaran.²⁹ Tulang merupakan salah satu bentuk limbah yang dihasilkan dari industri pengolahan ikan yang memiliki kandungan kalsium terbanyak dalam tubuh ikan. Dari sudut pandang pangan dan gizi, tulang ikan sangat kaya akan kalsium yang dibutuhkan manusia, karena unsur utama dari tulang ikan adalah kalsium, fosfor dan karbonat. Tulang ikan banyak mengandung garam mineral seperti kalsium fosfat dan kreatin fosfat. ²⁹ Saat ini, beberapa penelitian menggunakan bahan alami untuk memperbaiki kerusakan tulang, seperti penelitian menggunakan tulang lemur, tulang sapi, tulang babi, tulang kuda, kerang dan sisik ikan. Di Borneo Selatan, beberapa orang membuat kerupuk dari

bahan daging ikan gabus, sehingga tulang ikan gabus menjadi limbah dan belum diolah secara optimal. Kandungan tulang ikan gabus seperti kalsium dan fosfat sangat ideal dalam proses remodeling tulang.⁷

2.10 Gelatin

Gelatin merupakan protein hasil hidrolisis kolagen tulang dan kulit. Gelatin memiliki sifat yang khas, yaitu berubah secara reversible dari bentuk sol ke bentuk gel. Gelatin merupakan protein hasil hidrolisis kolagen tulang dan kulit. Penggunaan gelatin sangat luas khususnya dalam bidang industri, baik industri pangan maupun non pangan. Gelatin memiliki sifat yang khas, yaitu berubah secara reversible dari bentuk sol ke bentuk gel, mengembang dalam air dingin, dapat membentuk film serta mempengaruhi viskositas suatu bahan. Kelarutannya dalam air membuat gelatin diaplikasikan untuk keperluan berbagai industri. Gelatin merupakan senyawa turunan yang dihasilkan dari serabut kolagen jaringan penghubung yang dihidrolisis dengan asam atau basa. Pada prinsipnya, gelatin dapat dibuat dari bahan yang kaya akan kolagen seperti kulit dan tulang baik dari babi maupun sapi atau hewan lainnya.³¹

Alternatif lain adalah menggunakan sumber kolagen dari ikan, yaitu kulit dan tulangnya yang sebenarnya merupakan limbah industri pengolahan ikan. Tulang dan kulit ikan (toleostei) merupakan limbah dari proses pengolahan hasil perikanan yang selama ini tidak dimanfaatkan dan akan menimbulkan kerugian terutama pencemaran lingkungan jika dalam jumlah besar. Penggunaan

toleostei dapat dijadikan sebagai suatu alternatif non konvensional untuk mencari sumber gelatin selain dari kulit dan tulang babi. ¹¹

Penelitian yang dilakukan oleh Candra Santoso dkk, 2015 menyatakan bahwa konsentrasi asam sitrat yang paling bagus digunakan dalam menghasilkan gelatin adalah 4 % dengan lama perendaman 48 jam merupakan konsentrasi yang optimum.³¹

Pembentukan gelatin dipengaruhi oleh beberapa asam amino antara lain; glisin, prolin dan hidroksiprolin. Gelatin terdiri dari 19 asam amino yang dibutuhkan dengan ikatan peptida membentuk rantai polimer panjang. Senyawa gelatin merupakan satu polimer linier yang tersusun oleh satuan terulang asam amino glisin-prolin atau glisin-prolin-hidroksiprolin. Pembentukan gel gelatin dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain pH, suhu, dan konsentrasi. Apabila nilai pH sangat asam maka kekuatan gel akan menurun. Hal ini disebabkan rantai polipeptida hasil hidrolisis mengalami degradasi melalui hidrolisis lanjutan akibatnya kekuatan gel semakin menurun.³¹

Setiap ikan menghasilkan sisa tulang sekitar (7,5-12,5)% dari berat tubuhnya yang belum digunakan secara optimal, menyebabkan efek yang tidak diinginkan pada lingkungan. Tulang ikan memiliki kandungan kalsium yang tinggi, yaitu sekitar (71-86)%. Kalsium itu sendiri adalah sumber kalsium alami dalam tulang ikan, yang dapat digunakan untuk menghasilkan hidroksiapatit (HA). ¹²