

Efektivitas Scaffold *Chitosan*, Alginat, dan Fucoidan Terhadap Jumlah Pembentukan *Woven Bone* Pada Tindakan *Socket Preservation* Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*)

Effectiveness of Chitosan, Alginate, and Fucoidan Scaffolds on the Woven Bone Formation in Socket Preservation Procedures in Guinea Pig Teeth (*Cavia Cobaya*)



**TIRA NURFAIZAH
J035211002**



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

Efektivitas Scaffold *Chitosan*, Alginat, dan Fucoidan Terhadap Jumlah Pembentukan *Woven Bone* Pada Tindakan *Socket Preservation* Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*)

Effectiveness of Chitosan, Alginate, and Fucoidan Scaffolds on the Woven Bone Formation in Socket Preservation Procedures in Guinea Pig Teeth (*Cavia Cobaya*)

**TIRA NURFAIZAH
J035211002**



**Pembimbing 1: Prof. Dr. drg, Sri Oktwati, Sp. Perio (K)
Pembimbing 2: Prof. Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M. Kes**

**Penguji 1: drg. Surijana Mappangara, M. Kes., Sp. Perio
Penguji 2: drg. Dian Setiawati, Sp. Perio (K)
Penguji 3: drg. Sitti Raoda Juanita Ramadhan, Sp. Perio**

Hari/ Tgl Ujian Hasil: Jumat, 22 Maret 2024

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR, INDONESIA
2024**

**Efektivitas Scaffold *Chitosan*, Alginat, dan Fucoidan Terhadap
Jumlah Pembentukan *Woven Bone* Pada Tindakan *Socket
Preservation* Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*)**

**Effectiveness of Chitosan, Alginate, and Fucoidan Scaffolds on the
Woven Bone Formation in Socket Preservation Procedures in
Guinea Pig Teeth (*Cavia Cobaya*)**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Profesi Spesialis-1 dalam bidang ilmu periodonsia

Disusun dan diajukan oleh:

TIRA NURFAIZAH
J035211002

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR, INDONESIA
2024**

TESIS
Efektivitas Scaffold *Chitosan*, *Alginat*, dan *Fucoidan* Terhadap Jumlah Pembentukan *Woven Bone* Pada Tindakan *Socket Preservation* Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*)

Effectiveness of *Chitosan*, *Alginate*, and *Fucoidan* Scaffolds on the *Woven Bone* Formation in *Socket Preservation* Procedures in Guinea Pig Teeth (*Cavia Cobaya*)

TIRA NURFAIZAH
J035211002

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Profesi Spesialis-1 pada tanggal 22 Maret 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

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

Mengesahkan:

Pembimbing Utama

Prof. Dr. Sri Oktawati drg., Sp.Perio., Subsp.R.P.I.D(K)
NIP. 19641003 199002 2 001

Pembimbing Pendamping

Prof. Dr. Nurlindah Hamrun drg., M. Kes
NIP. 19680505 199903 2 001

Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS



Prof. Dr. Sri Oktawati drg., Sp.Perio., Subsp.R.P.I.D(K)
NIP. 19641003 199002 2 001



Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin

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

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Efektivitas Scaffold *Chitosan*, *Alginat*, dan *Fucoidan* Terhadap Jumlah Pembentukan *Woven Bone* Pada Tindakan *Socket Preservation* Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*)" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio., Subsp. R.P.I.D (K) sebagai Pembimbing Utama dan Prof. Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M. Kes sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini akan dipublikasikan dan dengan status *under review* di *Jurnal Biomedical Reports* sebagai artikel dengan judul "*Synthesis, Physical Characteristics, and Biocompatibility Test of Chitosan-Alginat-Fucoidan Scaffold as an Alternative Material for Alveolar Bone Substitution*". Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku. Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 10 Juni 2024



faizah

faizah
J035211002

Ucapan Terima Kasih

Penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan sukses dan tesis ini dapat terampungkan atas bimbingan, diskusi dan arahan Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio., Subsp. R.P.I.D (K) sebagai pembimbing utama dan dan Prof. Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M. Kes sebagai pembimbing pendamping. Saya mengucapkan berlimpah terima kasih kepada mereka. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Laboratorium Biokimia Politani POLTEK Pangkep, Laboratorium Produktivitas dan Kualitas Perairan FKIP UNHAS, Laboratorium Terpadu Departemen Kimia-FMIPA UNHAS, Laboratorium Mikrostruktur Fakultas Teknik UMI, Klinik hewan La Costae, Laboratorium Patologi Anatomi RSP UNHAS dan Laboratorium Sentra Diagnostik Patologia Makassar yang telah membantu dalam proses penelitian.

Kepada Kementerian Kesehatan Republik Indonesia saya mengucapkan terima kasih atas beasiswa Kemenkes yang diberikan (No. HK. 01. 07/1/13773/2021) selama menempuh program pendidikan dokter gigi spesialis periodonsia. Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc., dekan Fakultas Kedokteran Gigi Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D. dan Kepala Program Studi Periodonsia Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio., Subsp. R.P.I.D (K) yang telah memfasilitasi saya menempuh program pendidikan dokter gigi spesialis periodonsia. Terima kasih kepada para dosen Prof. Dr. A. Mardiana Adam, M.S., Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp. Perio (K), Surijana Mappangara, drg., M. Kes., Sp.P erio (K), Dian Setiawaty, drg., Sp.Perio (K) dan Sitti Raodah Juanita Ramadhan, drg., Sp.Perio serta Dr. Asdar Gani, drg., M. Kes dan Supiaty, drg., M.Kes. Terima kasih kepada Tira sebagai rekan dalam tim penelitian serta teman-teman angkatan saya Dextra (Kak Adel, Kak Ibri, Kak Juli, Kak Ditha dan Kak Nurul) yang saling support selama masa pendidikan. Kepada kakak dan adek junior (Venom, Phoenix, Falcon, Vision dan Maba), saya ucapkan terima kasih telah memberikan dukungan dan selamat selama menempuh pendidikan.

Akhirnya, kepada kedua orang tua tercinta saya Muh. Iftah dan Yopita, saya mengucapkan limpah terima kasih dan sembah sujud atas doa, pengorbanan dan motivasi mereka selama saya menempuh pendidikan. Penghargaan yang besar juga saya sampaikan kepada sahabat tercinta Indira, Faty, Suci, Ulfiyah, Khady dan Hilyah yang selalu mendukung dan menghibur selama proses pendidikan. Terima kasih kepada seluruh saudara saya Shilla, Tiara, dan Nanda atas motivasi dan dukungan yang tak ternilai.

Penulis,

Tira Nurfaizah

ABSTRAK

Tira Nurfaizah. **Efektivitas Scaffold Chitosan, Alginat, dan Fucoidan Terhadap Jumlah Pembentukan Woven Bone Pada Tindakan Socket Preservation Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*)** (dibimbing oleh Sri Oktawati dan Nurlindah Hamrun).

Latar belakang. Setelah ekstraksi, sebaiknya melakukan perawatan pada soket untuk menghentikan proses resorpsi tulang atau meminimalkan resorpsi. Berbagai bahan digunakan untuk *socket preservation* di antaranya adalah bahan *bone graft*. Kombinasi bahan alam *chitosan*, *alginat* dan *fucoidan* membentuk *scaffold* menjadi salah satu bentuk *tissue engineering* yang digunakan sebagai graft menutupi kekurangan bahan graft xenograft dan alopast yang sering dijadikan pilihan pada perawatan *socket preservation*. Jumlah pembentukan *woven bone* merupakan sel tulang yang berperan dalam proses *remodelling*. Keberhasilan penggunaan *scaffold* dapat dilihat dari jumlah pembentukan *woven bone*. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan mengetahui efektivitas *scaffold chitosan*, *alginat* dan *fucoidan* terhadap jumlah pembentukan *woven bone* pada tindakan *socket preservation* gigi marmut (*cavia cobaya*). **Metode.** Penelitian dibagi menjadi empat tahap. Tahap pertama dilakukan ekstraksi *chitosan*, *alginat* dan *fucoidan* dilanjutkan dengan pembuatan *scaffold chitosan*, *alginat* dan *fucoidan* yang dibuat dalam 3 formula, yaitu Formula 1 (1:3:0,1), Formula 2 (1,5:3:0,1) dan Formula 3 (1:3:0,15). Tahap ke dua dilakukan pemeriksaan FTIR dan SEM. Tahap ke tiga hewan coba diberi perlakuan. Sebanyak 45 ekor marmut dilakukan pencabutan gigi insisivus mandibula dan dibagi menjadi tiga kelompok yaitu (1) kelompok perlakuan soket gigi diisi dengan *scaffold* Formula 1, 2 dan 3 (2) kontrol positif soket hanya diisi dengan xenograft bovine hidroksiapatit, (3) kontrol negatif soket diirigasi dengan salin. Hari ke-7, 14 dan 21 hewan coba disacrifice. Tahap ke empat dilakukan pemeriksaan histologi untuk mengetahui jumlah pembentukan *woven bone* pada hari 7, 14 dan 21. Data dianalisis dengan uji *Shapiro wilk*, *independent sample t-test*, dan ANOVA. **Hasil.** Analisis SEM menunjukkan bahwa Formula 2 memiliki diameter terbesar diikuti Formula 1 dan 3. Pada hari ke-7, 14 dan 21 Formula 1, 2 dan 3 menunjukkan peningkatan jumlah pembentukan *woven bone* bervariasi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kontrol positif. Jumlah *woven bone* pada kelompok Formula 1 dan 2 meningkat seiring waktu pengamatan, terendah pada hari ke-7 dan tertinggi pada hari ke-21. **Kesimpulan.** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *scaffold chi-alg-fucoidan* efektif meningkatkan jumlah pembentukan *woven bone*, sehingga memiliki potensi mempercepat proses *remodelling* tulang pada tindakan *socket preservation*. *Scaffold chi-alg-fucoidan* dengan perbandingan 1,5:3:0,1 mendapatkan hasil terbaik dalam penelitian ini.

Kata Kunci: *scaffold chitosan*, *alginat*, *fucoidan*; *socket preservation*; *woven bone*

Tira Nurfaizah. **Effectiveness of Chitosan, Alginate, and Fucoïdan Scaffolds on the Amount of Woven Bone Formation in Socket Preservation Procedures for Marmot (*Cavia Cobaya*) Teeth** (supervised by Sri Oktawati and Nurlindah Hamrun).

Background. After extraction, it is best to treat the socket to stop the bone resorption process or minimize resorption. Various materials are used for socket preservation, including bone graft material. The combination of natural materials chitosan, alginate and fucoïdan forms a scaffold into a form of tissue engineering which is used as a graft to cover the shortcomings of xenograft and alloplast graft materials which are often used as choices for socket preservation treatments. The number of woven bone formation is bone cells that play a role in the remodeling process. The success of using scaffolds can be seen from the amount of woven bone formation. **Objective.** This study aims to determine the effectiveness of chitosan, alginate and fucoïdan scaffolds on the amount of woven bone formation in socket preservation procedures for guinea pig (*cavia cobaya*) teeth. **Method.** Research is divided into four stages. The first stage was the extraction of chitosan, alginate and fucoïdan and continued with the manufacture of chitosan, alginate and fucoïdan scaffolds which were made in 3 formulas, namely Formula 1 (1:3:0.1), Formula 2 (1.5:3:0.1) and Formula 3 (1:3:0.15). The second stage carried out FTIR and SEM examinations. In the third stage, the animals were given experimental treatment. A total of 45 guinea pigs had their mandibular incisors extracted and were divided into three groups, namely (1) treatment group with tooth sockets filled with Formula 1, 2 and 3 scaffolds (2) positive control sockets only filled with bovine hydroxyapatite xenograft, (3) negative control sockets irrigated with saline. On days 7, 14 and 21, animals were tried to be sacrificed. In the fourth stage, a histology examination was carried out to determine the amount of woven bone formation on days 7, 14 and 21. Data were analyzed using the Shapiro-Wilk test, independent sample t-test and ANOVA. **Results.** SEM analysis showed that Formula 2 had the largest diameter followed by Formula 1 and 3. On days 7, 14 and 21, Formula 1, 2 and 3 showed an increase in the amount of woven bone formation, varying compared to the negative control and positive control groups. The amount of woven bone in the Formula 1 and 2 groups increased over time of observation, lowest on day 7 and highest on day 21. **Conclusion.** The results of this study indicate that the chi-alg-fucoïdan scaffold is effective in increasing the amount of woven bone formation, so it has the potential to accelerate the bone remodeling process in socket preservation procedures. The chi-alg-fucoïdan scaffold with a ratio of 1.5:3:0.1 obtained the best results in this study.

Keywords: chitosan scaffold, alginate, fucoïdan; socket preservation; woven bones

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR LAMPIRAN v	
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Teori	3
1.3. Tabel Sintesa	18
1.4. Rumusan Masalah	23
1.5. Hipotesa	23
1.6. Tujuan	24
1.7. Manfaat	24
1.8. Desain Konseptual	25
BAB II. METODE PENELITIAN	27
2.1. Jenis dan Desain Penelitian	27
2.2. Waktu dan Lokasi Penelitian	27
2.3. Subjek Penelitian	27
2.4. Variabel Penelitian	28
2.5. Definisi Operasional	28
2.6. Alat dan Bahan Penelitian	29
2.7. Prosedur Penelitian	30
2.8. Analisis Data	34
2.9. Kerangka Konsep	35
BAB III. HASIL PENELITIAN	36
3.1. Karakteristik Bahan	36
3.2. Pemeriksaan Jumlah <i>Woven Bone</i> dan Uji Statistik	39
BAB IV. PEMBAHASAN	49

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	55
5.1. Kesimpulan	55
5.2. Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Tabel Sintesa	18
2. Spektrum FTIR <i>scaffold</i> chi-alg-fucoidan	37
3. Perbandingan jumlah <i>woven bone</i> berdasarkan 2 kelompok perlakuan pada hari ke 7	40
4. Perbandingan jumlah <i>woven bone</i> berdasarkan 3 kelompok perlakuan pada hari ke-7	41
5. Perbandingan jumlah <i>woven bone</i> berdasarkan 2 kelompok perlakuan pada hari ke-14	42
6. Perbandingan jumlah <i>woven bone</i> berdasarkan 3 kelompok perlakuan pada hari ke-14	43
7. Perbandingan jumlah <i>woven bone</i> berdasarkan 2 kelompok perlakuan pada hari ke-21	44
8. Perbandingan jumlah <i>woven bone</i> berdasarkan 3 kelompok perlakuan pada hari ke-21	45
9. Perbandingan jumlah <i>woven bone</i> antara Formula 1, 2 dan 3 pada hari ke-7, 14 dan 21	47
10. Perbandingan jumlah <i>woven bone</i> masing-masing formula berdasarkan hari perlakuan	48

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Empat fase penyembuhan luka yang berhubungan dengan waktu	5
2. Diagram tulang imatur dan matur	7
3. Prosedur socket preservation	9
4. Berbagai biomaterial dalam rekayasa jaringan.....	11
5. Deasetilasi Kitin Menjadi Kitosan.....	12
6. Gambar FESEM dari <i>scaffolds</i> komposit alginat-GC	13
7. Berbagai bentuk penggunaan fucoidan dalam aplikasi rekayasa jaringan tulang	15
8. Representasi grafis dari interaksi kimia <i>scaffold</i> komposit alginat (Alg)-kitosan (Chi) yang tergabung dengan fukoidan	15
9. Diagram skematik pembuatan chi-alg-fuc dan aplikasinya dalam penyembuhan luka.....	18
10. <i>Scaffold</i> chi-alg-fucoidan yang diperoleh dari metode <i>freeze dryer</i>	36
11. FTIR <i>scaffold</i> chi-alg-fucoidan: (a) Formula 2, (b) Formula 1, dan (c) Formula 3	37
12. <i>Scaffold</i> chi-alg-fucoidan: (a) Formula A1, (b) Formula A2, dan (c) Formula A3.....	38
13. Grafik perbandingan jumlah <i>woven bone</i> antara kelompok kontrol positif, kontrol negatif, Formula 1, 2 dan 3 pada hari ke-7	41
14. Grafik perbandingan jumlah <i>woven bone</i> antara kelompok kontrol positif, kontrol negatif, Formula 1, 2 dan 3 pada hari ke-14.....	43
15. Grafik perbandingan jumlah <i>woven bone</i> antara kelompok kontrol positif, kontrol negatif, Formula 1, 2 dan 3 pada hari ke-14.....	45
16. Hasil pemeriksaan histologis menggunakan pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE)	48

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Lembar etik penelitian	67
2. Skema alur penelitian	68
3. Foto-foto proses penelitian.	69
4. Output uji statistik <i>woven bone</i>	74

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Menurut hasil survei Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 oleh Kementerian Kesehatan, 57,6% penduduk Indonesia memiliki masalah gigi dan mulut yang dapat mempengaruhi kualitas hidup. Sebanyak 45,3%, karies gigi merupakan salah satu masalah gigi dan mulut yang paling umum terjadi, begitu pula dengan penyakit periodontal yang dapat menyebabkan kerusakan tulang yang parah sehingga pencabutan gigi merupakan perawatan yang paling umum dilakukan untuk mengatasi masalah ini. (Indonesia KKR, 2018)

Setelah pencabutan gigi, kehilangan tulang melalui resorpsi hampir tidak dapat dihindari. Pencabutan gigi akan diikuti dengan hilangnya tinggi dan lebar ridge alveolar. Ini menghasilkan penyempitan dan penurunan residual ridge serta penurunan ridge alveolar baik secara vertikal maupun horizontal. (Pinho et al., 2006) Sebagian besar kehilangan tulang ini terjadi dalam enam bulan pertama setelah prosedur pencabutan. Rata-rata 40% - 60% tinggi dan lebar asli diperkirakan akan hilang setelah pencabutan gigi dengan kehilangan terbesar terjadi dalam dua tahun pertama. (Lin et al., 2019; Tallgren and Dr, 1972) *Systematic review* baru-baru ini yang mengevaluasi perubahan dimensi tulang alveolar dari soket pasca ekstraksi pada manusia menunjukkan bahwa rata-rata pengurangan lebar alveolar ridge 2,6-4,6 mm. (Van der Weijden et al., 2009) Beberapa peneliti juga percaya bahwa penyebab kehilangan tulang mungkin multifaktorial. Dengan demikian, tingkat resorpsi setelah kehilangan gigi bergantung pada faktor lokal seperti tingkat infeksi dan jenis teknik bedah yang digunakan, serta faktor penyakit sistemik, gangguan metabolisme, dan malnutrisi. (LM Sykes et al., 2021)

Resorpsi alveolar ridge telah lama dianggap sebagai konsekuensi pencabutan gigi yang tidak terhindarkan. Atrofi tulang alveolar dapat menyebabkan masalah estetika dan bedah yang signifikan dalam penempatan implant, serta pada kedokteran gigi prostetik dan konservatif. Kehilangan gigi dan rahang dapat memiliki beberapa konsekuensi seperti : masalah dengan gigi yang tersisa, termasuk misalignment, drifting, kendur dan tanggal; profil wajah kolaps, dukungan bibir terbatas; kerutan pada kulit di sekitar mulut, distorsi fitur wajah lainnya; kesulitan berbicara dan berkomunikasi; nutrisi yang tidak memadai akibat ketidakmampuan mengunyah dengan benar dan tanpa rasa sakit, serta ekspansi sinus. (Irinakis, 2006; Tallgren and Dr, 1972)

Setelah ekstraksi, sebaiknya melakukan perawatan perawatan pada soket untuk menghentikan proses resorpsi tulang atau setidaknya meminimalkan resorpsi. Dengan kata lain memberikan perawatan yang bertujuan untuk menjaga kontur jaringan. (Ten Heggeler et al., 2011) Ini mengarah pada teknik yang disebut *socket preservation*, prosedur ini mengurangi resorpsi tulang pasca ekstraksi untuk mempertahankan tulang alveolar. Berbagai bahan digunakan untuk *socket preservation* di antaranya adalah bahan *bone graft* seperti autograft, allograft, xenograft, dan alloplast. (K .Dedhia et al., 2020)

Kitosan adalah makromolekul yang dibentuk dengan pengulangan D-glukosamin yang berasal dari deasetilasi kitin dari cangkang krustasea laut (terutama kepiting dan udang). Ini adalah serat yang secara kimia mirip dengan selulosa dan tidak dapat dicerna. Kitosan adalah polisakarida alami yang tidak beracun, biokompatibel, dan dapat terurai secara hayati dengan sifat antibakteri. Sifat kitosan yang paling penting adalah biokompatibilitas, aman, biodegradabilitas, aktivitas antimikroba dan kemampuan untuk membentuk film dan gel. Dalam kedokteran gigi konservatif, kitosan telah digunakan untuk mencegah karies dan juga digunakan dalam bidang bedah kedokteran gigi. (Fiorillo, 2019; Husain et al., 2017; M et al., 2017; Ortiz and Boyce, 2008; Qasim et al., 2018) Kitosan telah dikombinasikan dengan berbagai biopolimer dan sistem biokeramik seperti alginat, asam hialuronat, amilopektin, karbon nanotube, poli(metil metakrilat), asam polilaktat, *growth factor*, HA, dan kalsium fosfat. (Di Martino et al., 2005; Pallela et al., 2012; Thein-Han and Misra, 2009)

Alginat (Alg) adalah kopolimer linier anionik yang terdiri dari residu β -D-mannuronate dan α -L-guluronate yang dihubungkan melalui blok homopolimer. Alginat biasanya diisolasi dari alga. Mirip dengan kitosan, alginat juga merupakan biomaterial yang sangat baik untuk rekayasa jaringan tulang karena biokompatibilitas, biodegradabilitas, non-antigenisitas, kemampuan enkapsulasi, kemampuan pengkhelet dan kemampuan mencetak dalam berbagai bentuk seperti gel, mikrosfer, busa, serat. dan jamur Senyawa ganggang ini banyak digunakan untuk pengiriman obat dan protein, penyembuhan luka, rekayasa jaringan tendon dan ligamen. (Kuen Yong Lee and Mooney, 2012; Sun and Tan, 2013)

Fucoidan adalah polisakarida sulfat yang banyak ditemukan di dinding sel ganggang coklat. Fucoidan terdiri dari fucose, glukosa, galaktosa, manosa, xilosa, rhamnosa dan asam uronat. Beberapa penelitian telah menunjukkan spektrum bioaktivitas fucoidan, termasuk antioksidan, antiinflamasi, antivirus, efek antitumor, dan perannya dalam perbaikan tulang. (Devi G.V et al., 2022a) Hal ini menunjukkan bahwa fucoidan adalah kandidat potensial untuk regenerasi jaringan tulang. Senyawa yang mengandung polycaprolactone fucoidan menunjukkan proliferasi dan mineralisasi sel yang sangat baik. (Igondjo Tchen Changotade et al., 2008; Park et al., 2012)

Pembentukan *woven bone* diketahui terjadi dalam dua cara: pembentukan aposisi dari permukaan tulang yang sudah ada sebelumnya, dimediasi terutama oleh mekanisme pengikatan osteoklas-osteoblas, dan pembentukan aposisi yang melibatkan permukaan tulang yang sudah ada sebelumnya. Dalam konteks penyembuhan luka pasca pencabutan, pembentukan tulang apikal melibatkan hubungan erat antara resorpsi tulang awal yang dimediasi oleh osteoklas matur dan pembentukan tulang berikutnya melalui rekrutmen osteoblas ke tempat resorpsi. Oleh karena itu pembentukan *woven bone* memainkan peran penting dalam proses penyembuhan mukosa tulang dengan secara fisik menjembatani jaringan lunak dan keras di rongga mulut dan *woven bone* diperiksa menggunakan pemeriksaan pemeriksaan histologi. (Williams et al., 2014)

Penggunaan *scaffold* chi-*alg-fucoidan* sebagai bahan *socket preservation* belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, berdasarkan pertimbangan tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai efektifitas *scaffold* chi-*alg-fucoidan* terhadap pembentukan *woven bone* saat digunakan sebagai *scaffold* pada tindakan *socket preservation* yang dilakukan pada tikus marmut (*Cavia cobaya*).

1.2. Teori

1.2.1. Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi adalah tindakan mengeluarkan gigi dari soketnya di bawah anestesi oleh karena suatu indikasi medis. Terdapat berbagai indikasi atau alasan dilakukan tindakan pencabutan gigi di antaranya yaitu karies gigi, penyakit pulpa, sisa akar, penyakit periodontal yang parah, perawatan ortodontik, malposisi gigi, gigi impaksi, gigi supernumerary, gigi yang patah atau fraktur, terapi pre radiasi, adanya kelainan patologi, gigi yang terlibat pada fraktur rahang, estetik, dan pertimbangan ekonomi. Pencabutan gigi akan menimbulkan luka pada soket dan secara fisiologis akan terjadi penyembuhan, baik penyembuhan akut maupun kronis. (Passarelli et al., 2020; Sharif et al., 2020)

Perubahan Biologis Pasca Pencabutan Gigi.

Setelah pencabutan gigi, terjadi fase haemostasis dimana soket alveolar terisi oleh bekuan darah yang digantikan oleh jaringan granulasi dalam waktu 1 minggu. (M. H. Amler, 1969) Dalam penyembuhan luka kulit, sel epitel bermigrasi di bawahnya dan dilindungi oleh bekuan darah. Sebaliknya, dalam penyembuhan soket, epitel bermigrasi ke jaringan granulasi untuk menutupi soket pada masa penyembuhan. Hal ini terjadi karena jaringan inflamasi ini dikenali sebagai jaringan ikat oleh sel epitel, sehingga terjadi migrasi seluler di atas permukaannya. Dimulai dari residual dinding tulang apikal dan lateral, jaringan granulasi dengan cepat berubah menjadi matriks sementara. Proses mineralisasi terjadi dengan pembentukan *woven bone* yang akhirnya digantikan oleh tulang lamelar matur. (J. G. Mangos, 1941; L. Trombelli et al., 2008)

Pemeriksaan histologis pada tahap awal melaporkan bahwa soket pasca pencabutan diisi dengan tulang kanselus yang halus di dua pertiga apikalnya pada 10 minggu pertama, dan terisi penuh dengan tulang kompak pada minggu ke-15. Dengan demikian, diamati bahwa proses penyembuhan soket dapat dibagi menjadi tiga fase berurutan, yang sering tumpang tindih, yaitu fase: inflamasi; proliferasi; dan modeling/remodeling tulang (Gambar 1). (MAURICIO G. ARAUJO et al., 2015; National Research Council, 1980)

1. Fase Inflamasi

Fase inflamasi dapat dibagi menjadi dua bagian: pembentukan bekuan darah dan migrasi sel inflamasi. Segera setelah pencabutan gigi, terjadi perdarahan dan soket terisi darah. Gumpalan darah menyumbat pembuluh yang terputus dan menghentikan pendarahan. Dalam 2-3 hari, sejumlah besar sel inflamasi bermigrasi ke luka untuk "membersihkan" tempat sebelum jaringan baru mulai terbentuk. Kombinasi sel inflamasi,

kecambah vaskular dan fibroblas yang belum matang membentuk jaringan granulasi. Saat situs menjadi steril, jaringan granulasi secara bertahap diganti dengan matriks jaringan ikat sementara yang kaya akan serat dan sel kolagen, dan fase proliferaatif dari proses penyembuhan luka dimulai. (MAURICIO G. ARAUJO et al., 2015; National Research Council, 1980)

2. Fase proliferasi

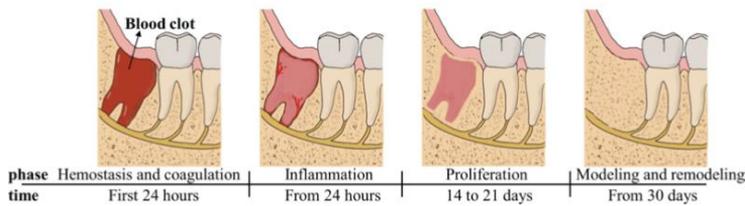
Fase proliferasi juga dapat dibagi menjadi dua bagian – fibroplasia dan pembentukan *woven bone* – dan ditandai dengan pembentukan jaringan yang intens dan cepat. Fibroplasia melibatkan deposisi cepat dari matriks sementara. Selanjutnya, matriks sementara ditembus oleh beberapa pembuluh darah dan sel-sel pembentuk tulang, dan tonjolan-tonjolan *woven bone* seperti jari melekat di sekitar pembuluh darah. Akhirnya, proyeksi sepenuhnya mengelilingi pembuluh darah dan osteon primer terbentuk. Osteon primer terkadang diperkuat oleh tulang berserat paralel. *Woven bone* dapat diidentifikasi dalam soket penyembuhan paling cepat 2 minggu setelah pencabutan gigi dan tetap berada di luka selama beberapa minggu. *Woven bone* adalah jenis tulang sementara yang tidak memiliki daya dukung apapun dan oleh karena itu perlu diganti dengan jenis tulang matur (tulang lamelar dan sumsum tulang). (MAURICIO G. ARAUJO et al., 2015; National Research Council, 1980)

3. Fase Modeling dan Remodeling Tulang

Modeling dan remodeling tulang adalah fase ketiga dan terakhir dari proses penyembuhan soket. Modeling tulang didefinisikan sebagai perubahan bentuk dan arsitektur tulang, sedangkan remodeling tulang didefinisikan sebagai perubahan tanpa disertai perubahan bentuk dan arsitektur tulang. Penggantian *woven bone* dengan tulang lamelar atau sumsum tulang adalah remodeling tulang, sedangkan resorpsi tulang yang terjadi pada dinding soket yang menyebabkan perubahan dimensi alveolar ridge adalah hasil dari modeling tulang. Remodeling tulang pada manusia bisa memakan waktu beberapa bulan dan menunjukkan variabilitas yang substansial di antara individu. Para peneliti melaporkan bahwa sekitar 60-65% dari volume jaringan terdiri dari tulang lamelar dan sumsum tulang. Dengan demikian, remodeling lengkap *woven bone* menjadi tulang lamelar dan sumsum tulang dapat memakan waktu beberapa bulan atau tahun. (Carlsson GE and Persson G, 1967; Trombelli L et al., 2008a)

Modeling tulang terjadi pada dinding bukal dan lingual, tetapi karena tulang lingual biasanya lebih lebar daripada dinding tulang bukal, modeling tulang menghasilkan kehilangan tulang vertikal yang lebih besar pada pelat bukal yang tipis daripada pada dinding lingual yang lebar. Selain itu, modeling tulang terjadi lebih awal daripada remodeling tulang, sehingga kira-kira dua pertiga dari proses modeling terjadi selama 3 bulan pertama masa penyembuhan. Singkatnya, proses modeling dan remodeling selama penyembuhan soket menghasilkan perubahan kualitatif dan kuantitatif

pada daerah edentulous, yang berujung pada pengurangan dimensi ridge alveolar.(Schropp L et al., 2003)



Gambar 1. Empat fase penyembuhan luka yang berhubungan dengan waktu.(Yang et al., 2022)

Perubahan dimensi tulang alveolar setelah pencabutan.

Setelah pencabutan gigi, *bundle bone* tampaknya menjadi tulang pertama yang teresorpsi,(H. Devlin and P. Sloan, 2002; P. J. Boyne, 1966; Y. D. Hsieh et al., 1994) sedangkan tulang alveolar secara bertahap teresorpsi sepanjang hidup.(A. Ashman, 2000a; G. E. Carlsson and G. Persson, 1967) Proses remodeling menghasilkan morfologi ridge berkurang terutama pada ketinggian vertikal dan lebih ke palatal dibandingkan dengan posisi gigi asli.(J.Pietrokovski and M.Massler, 1967a, 1967b) Resorpsi tulang terjadi dalam dua tahap : fase pertama, *bundle bone* dengan cepat teresorpsi dan digantikan oleh *woven bone*, mengakibatkan penurunan tinggi tulang, terutama di bagian aspek bukal soket, karena apeks hanya terdiri dari *bundle bone*.(M. G. Araujo and J. Lindhe, 2005) Pelat bukal lebih teresorpsi karena umumnya lebih tipis, rata-rata 0,8 mm untuk gigi seri dan 1,1 mm untuk gigi premolar.(G.Huynh-Ba et al., 2010) Pada tahap kedua, permukaan luar tulang alveolar berubah, menyebabkan jaringan horizontal dan vertikal berkontraksi dimana terjadi atrofi, kurangnya suplai darah dan inflamasi lokal memainkan peran penting dalam resorpsi tulang.(L. P. Garetto et al., 1995)

Tingkat resorpsi ridge alveolar lebih cepat selama enam bulan pertama setelah pencabutan(J.Pietrokovski and M.Massler, 1967b; K. Johnson, 1969) dan berlangsung rata-rata 0,5-1,0% per tahun selama seumur hidup.(A. Ashman, 2000a; G. E. Carlsson and G. Persson, 1967) Ketinggian soket yang sembuh tidak akan pernah mencapai tingkat koronal tulang yang menempel pada gigi yang dicabut, dan resorpsi horizontal tampak lebih besar di daerah molar dibandingkan daerah premolar.(C. H. Hammerle et al., 2012; L. Schropp et al., 2003) Schropp dkk memperkirakan dua pertiga dari perubahan jaringan keras dan lunak terjadi dalam 3 bulan pertama. Para penulis melaporkan 50% lebar puncak ridge alveolar hilang dalam periode 12 bulan (sesuai dengan 6,1 mm; kisaran 2,7 hingga 12,2 mm), 2/3 di antaranya (3,8 mm; 30%) terjadi dalam 12 minggu pertama. Saat memeriksa area premolar saja, dilaporkan hilangnya lebar ridge alveolar sebesar 4,9 mm (45%), dimana 3,1 mm (28,4%) terjadi dalam 12 minggu pertama.(L.Schropp et al., 2003) Tinjauan sistematis yang baru-baru ini diterbitkan(W. L. Tan et al., 2012) melaporkan pengurangan ridge alveolar horizontal yang lebih besar (29-63%; 3,79 mm) daripada

kehilangan tulang vertikal (11-22%; 1,24 mm pada bukal, 0,84 mm pada mesial, dan 0,80 pada daerah distal) pada 6 bulan. Dalam studi jangka panjang, Ashman melaporkan penyusutan tulang alveolar sebesar 40-60% pada tinggi dan lebar tulang alveolar selama 2-3 tahun pertama. (A. Ashman, 2000b)

1.2.2. Sel Tulang

Woven Bone

Woven bone memiliki tampilan seperti proyeksi jari-jari jaringan mineralisasi dalam matriks jaringan ikat. Proyeksi ini secara bertahap meluas 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 *woven* termineralisasi teratur yang baru dan sumsum tulang dari septa interdental yang berdekatan. (Rucci, 2008; Trombelli et al., 2008)

Kemampuan osteoblast mesenkim untuk membentuk *woven bone* secara *de novo* pada tempat yang sebelumnya tidak terdapat tulang, menunjukkan kemampuan sintetik yang kuat. (Trombelli et al., 2008) Menurut penelitian Susanto dkk pada hari ke-14 sudah mulai terjadi pembentukan *woven bone* dan pada hari ke-28, *woven bone* terlihat lebih padat dengan osteoid matur dalam matriks, dan *woven bone* terlihat lebih matur dibandingkan hari ke-14. (Sutanto et al., 2021) Ini menunjukkan bahwa *woven bone* memiliki pengaruh besar pada pembentukan tulang secara keseluruhan dengan menyediakan *scaffold* pada tulang lamelar.

Terdapat dua jenis sel osteoblas berbeda yang mensintesis *woven bone* dan tulang lamellar: (Shapiro and Wu, 2019a)

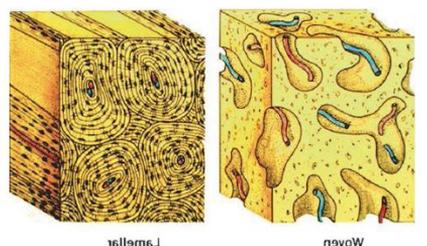
1. Osteoblast mesenkim, yang disebut sebagai *mesenchymal osteoblast* (MOBL) tersusun melingkar dalam kolagen yang tersusun acak untuk membentuk *woven bone*;
2. Osteoblas permukaan, disebut sebagai *surface osteoblast* (SOBL), tersusun secara linier pada permukaan *woven bone* (atau tulang lamellar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

Terdapat empat tahapan pembentukan *woven bone*: (Shapiro and Wu, 2019a)

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.

Ada kecenderungan untuk merujuk pada fase awal pembentukan tulang yaitu *woven bone* dimana *woven bone* hanya sebagai fase transisi singkat sebelum berubah menjadi tulang lamellar (Gambar 2). Banyak informasi dapat diperoleh dengan menilai peran penting dari tahap pembentukan *woven bone* di seluruh pembentukan tulang vertebrata. (Shapiro and Wu, 2019b)



Gambar 2. Diagram tulang imatur dan matur. Tulang yang belum matang (*woven bone*) menampilkan penampilan pipih yang tidak teratur karena susunan serat kolagen yang saling bertautan. Sel-sel (osteoblas dan osteosit) cenderung tersusun secara acak, sedangkan sel-sel pada tulang matur disusun secara melingkar yang mencerminkan struktur pipih dari sistem Haversian. Kanal resorpsi pada tulang matur memiliki sumbu panjang dalam arah yang sama dengan kanal Haversian. (Safadi et al., 2009)

1.2.3. Socket Preservation

Setelah gigi dicabut, atrofi fisiologis alveolar ridge terjadi dengan cepat, terutama terlihat pada 6 bulan pertama pasca pencabutan. (F. Van der Weijden and F. Dell'Acqua, 2009) Perubahan morfologi soket pasca pencabutan dapat diamati pada dimensi apikal-koronal (vertikal) dan bukal-lingual (horizontal) (L. B. Osorio et al., 2016) remodeling jaringan keras dan lunak merupakan bagian dari proses penyembuhan fisiologis normal yang terjadi pada ridge alveolar edentulous yang tersisa. Remodeling ini secara negatif mempengaruhi dimensi ridge alveolar pada aspek bukal-lingual dan apikal-koronal. *Socket preservation* adalah prosedur yang mengurangi kehilangan tulang dan jaringan lunak setelah pencabutan gigi. Ini dilakukan segera setelah pencabutan gigi. Banyak peneliti menemukan bahwa

prosedur *socket preservation* setelah pencabutan gigi menghasilkan dimensi tulang orofasial yang lebih besar bila dibandingkan dengan kasus di mana tidak dilakukannya prosedur *socket preservation*. *Socket preservation* diindikasikan karena pencabutan gigi dapat memiliki dampak signifikan pada tinggi tulang bukal. Setelah delapan minggu penyembuhan terdapat rata-rata 20% resorpsi horizontal dan pengurangan 50% tinggi dinding tulang vertikal. Proses alveolar resorpsi setelah pencabutan gigi, secara signifikan berdampak pada rehabilitasi mulut dengan implan gigi dan jenis prostesis lainnya. (L. B. Osorio et al., 2016)

Bahan pengganti tulang/ bone graft yang diaplikasikan ke soket dengan *barrier membrane* yang menutupinya dapat mengganggu proses resorpsi tulang dan membatasi atrofi alveolar ridge (Gambar 4). (Z. Sheikh et al., 2017) *Barrier membrane* telah banyak ditujukan untuk preservasi alveolar ridge dan memberikan hasil yang bermanfaat setelah pencabutan gigi dalam uji klinis. (C. Masaki et al., 2015) *Barrier membrane* dapat menutup soket selama masa penyembuhan hingga beberapa minggu. Soket pasca pencabutan yang ditutupi oleh membran kolagen saja menunjukkan perubahan tulang vertikal dan horizontal yang jauh lebih rendah, dibandingkan dengan penyembuhan tanpa menggunakan *barrier membrane*. (R. Guarnieri et al., 2017) Bahan graft allogenik berkualitas tinggi memiliki potensi penyembuhan osteoinduktif dan osteokonduktif, *bone graft* yang dipilih harus dengan kandungan matriks tulang demineralisasi tinggi dan stabilitas mekanik. Selain itu, cara pengaplikasian *barrier membrane* yang tepat sangat menentukan. (Kim YK et al., 2010, 2007b; Le BT and Borzabadi-Farahani A, 2014) Xenografts dan *bone graft* alloplastic hanya memiliki potensi penyembuhan osteokonduktif dan dapat memperlambat kecepatan resorpsi, yang menunjukkan efek *space maintenance* yang sangat baik dengan stabilitas volumetrik. (Camargo PM et al., 2005)

Untuk mengatasi kekurangan dari *bone graft* autologus seperti defek soket yang besar dan tingkat resorpsi yang tinggi, banyak dokter telah mencampurkan graft tersebut yaitu tulang autologous dan dengan bahan substitusi tulang lainnya. Campuran ini telah menunjukkan kapasitas penyembuhan pada tulang yang teresorpsi dengan sangat baik, apabila campuran graft tersebut dapat memberikan stabilitas menggunakan *barrier membrane*. Selain itu, pencampuran dengan tulang autologus mempercepat penyatuan tulang dan penyembuhan substitusi tulang. (Hassan KS et al., 2008; Kim YK et al., 2007a; Mordenfeld A et al., 2014)



Gambar 3. Prosedur socket preservation.(Z. Sheikh et al., 2017)

1.2.4. Tipe – Tipe Bone Graft

Tissue engineering adalah bidang interdisipliner yang menggabungkan prinsip-prinsip *engineering* dan penelitian dasar biologis untuk memperbaiki jaringan yang rusak atau memulihkan defek dengan bantuan biomaterial, sel, dan/atau molekul sinyal.(Langer R, 2000) Konsep terapi berdasarkan substitusi tulang meliputi kemungkinan untuk membangun kembali struktur tulang yang kurang dan untuk memungkinkan migrasi, proliferasi dan diferensiasi sel-sel tulang dan untuk meningkatkan vaskularisasi. Jaringan tulang adalah bentuk khusus dari jaringan ikat padat yang sebagian besar terdiri dari kalsium fosfat anorganik seperti hidroksiapatit (HA) dan komponen organik seperti serat kolagen dengan sel pembentuk tulang dan sel penyerap tulang yang tertanam. Scaffold yang cocok untuk regenerasi tulang harus memenuhi persyaratan seperti stabilitas biofisik, serta memberi dukungan dan arah untuk pertumbuhan dan perkembangan sel.(Tsiridis E et al., 2009)

Klasifikasi bahan graft secara umum antara lain:

1. Autograft

Bone graft yang berasal dari individu yang sama. Diduga mempercepat pembentukan tulang baru. Kerugiannya adalah resorpsi yang tidak dapat diprediksi dan morbiditas daerah donor serta kecenderungan resorptif dapat berubah dengan teknik operasi yang dipakai.(Miron R J et al., 2011)

2. Allograft

Tulang dari spesies yang sama tetapi individu lain. Ini termasuk *free frozen bone*, *freeze dried bone allograft*, *demineralisasi freeze dried bone allograft* dan *deproteinisasi tulang allograft*. bahan ini memiliki sifat osteokonduktif. Namun *cross infection* telah dilaporkan dapat terjadi.(Boyan B D et al., 2006)

3. Xenograft

Bahan ini berasal dari material biologis tetapi dari spesies lain seperti hewan, karang atau alga yang terkalsifikasi. Tidak ada laporan *cross infection*. Karakteristik permukaan xenograft bergantung pada metode preparasi. Bahan ini memiliki sifat osteokonduktif karena semua protein dihilangkan sehingga tidak ada potensi osteoinduktif dari bahan xenograft.(Jensen S S et al., 2006) Namun kekurangan dari xenograft adalah memiliki sifat mekanis

yang rapuh, reaksi benda asing, enkapsulasi, peradangan kronis, fenestrasi jaringan lunak, dan kista terkait.(Rodriguez and Nowzari, 2019) Bahan biokeramik yang paling banyak digunakan untuk pencangkokan tulang pada manusia adalah hidroksiapatit (HA)(Šupová, 2009), yang memiliki komposisi kimia dan struktur kristal yang mirip dengan tulang.(Ana et al., 2010) Hidroksiapatit (HA) dihasilkan dari bubuk gigi sapi setelah dikalsinasi pada suhu 1150 °C.(Elkayar et al., 2009)

HA dan beberapa bahan keramik berbasis kalsium lainnya dapat dianggap sebagai bahan bioaktif karena telah dilaporkan mendukung pertumbuhan tulang. Bioaktivitasnya terkait dengan sifat osteokonduktifnya, yang memungkinkan aposisi dan migrasi osteoblas pada permukaan material. HA diketahui mampu mengikat langsung ke tulang. HA, sendiri atau dikombinasikan dengan auto/allo/xenograft, telah digunakan dengan tingkat keberhasilan klinis yang memadai dalam kedokteran gigi dan bedah maksilofasial untuk mendukung regenerasi tulang alveolar. HA tersedia dalam berbagai bentuk (bubuk, blok berpori, atau manik-manik). Beberapa review tentang penggunaan HA sebagai bone replacement graft untuk mengobati defek tulang telah dilaporkan. Namun, belum ada yang menganalisis efek regeneratif tulang dari pengganti tulang HA.(Ana et al., 2010; Handrini Dewi and Dewi Ana, 2018; Martinetti et al., 2005)

4. Alloplast

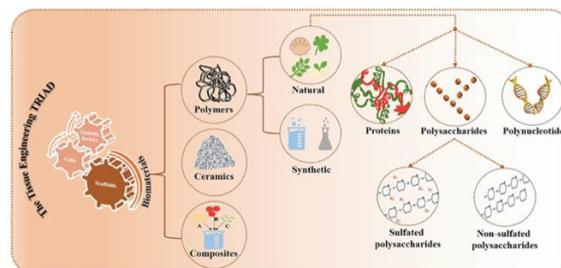
Bahan ini berasal dari material sintetik seperti kalsium fosfat, keramik kaca dan polimer. Tantangan terbesar untuk material alloplastik adalah mereproduksi karakteristik dari material turunan biologis. Namun degradasi, dapat dimodifikasi sesuai dengan indikasi klinis praktisi dengan mengubah struktur material kimianya.(Jensen S S et al., 2006) kekurangan alloplast salah satunya adalah tidak memiliki sifat osteoinduksi, secara teoritis dapat berisiko pada sistem imun, dan harga yang mahal.(Turco et al., 2018)

Fungsi utama *bone graft* adalah memberikan dukungan mekanis dan merangsang regenerasi osteo, dengan tujuan akhir penggantian tulang.(Bhatt and Rozental, 2012) Empat sifat biologis fundamental dari *bone graft* seperti osseointegrasi, osteogenesis, osteokonduksi, dan osteoinduksi, sangat penting dalam melakukan peran ini secara efektif.(Moore and E Graves, 2001; Wang and Yeung, 2007) Kemampuan bahan *graft* untuk mengikat secara kimiawi ke permukaan tulang tanpa adanya lapisan jaringan fibrosa yang mengintervensi disebut sebagai osseointegrasi. Osteogenesis mengacu pada pembentukan tulang baru melalui osteoblas atau sel-sel progenitor yang ada di dalam bahan graft, dan osteokonduksi mengacu pada kemampuan bahan *bone graft* untuk menghasilkan *scaffolds* bioaktif di mana sel host dapat tumbuh.(Kao and Scott, 2007; Rusin Zhao et al., 2021) Struktur ini memungkinkan pembuluh darah, osteoblas, dan sel progenitor host bermigrasi ke dalam osteomatrix yang saling berhubungan. Osteoinduksi adalah perekrutan sel puncak host ke dalam daerah pencangkokan, di mana protein lokal dan faktor lain menginduksi diferensiasi sel puncak menjadi osteoblas.(Misch and Dietsch, 1993)

Beberapa faktor pertumbuhan mempengaruhi proses ini, termasuk *platelet-derived growth factors* (PDGFs), *fibroblast growth factors* (FGFs) dan *transforming growth factors- β* (TGFs- β). Keempat sifat mendasar ini memungkinkan pembentukan tulang baru yang terjadi secara paralel dengan interkoneksi tulang secara langsung. (Kolk et al., 2012)

1.2.5. Scaffold

Rekayasa jaringan memiliki tiga komponen utama yaitu: *scaffolds*, sel puncak (SC), dan *growth factor* (GF). *Scaffolds*, sebagai pembawa SC dan GF memiliki peran penting dalam regenerasi jaringan yang rusak atau hilang. Biomaterial *scaffolds* diklasifikasikan menjadi tiga kelompok utama yaitu: polimer, keramik, dan komposit (Gambar 5). Polimer merupakan salah satu biomaterial yang paling menarik untuk pembuatan *scaffolds* karena memiliki kemampuan yang besar dalam menyesuaikan sifat-sifatnya dengan perubahan komposisi, struktur, dan susunan makromolekul penyusunnya. (Song R et al., 2018) Salah satu karakteristik penting dari *scaffolds* yang disiapkan untuk merekayasa jaringan yang berbeda adalah arsitekturnya. *Scaffolds* dengan sejumlah besar porositas yang saling berhubungan memungkinkan penetrasi seluler dan difusi oksigen dan nutrisi yang rendah. Selain itu, *scaffolds* harus memiliki porositas yang saling berhubungan untuk memastikan difusi produk limbah keluar dari *scaffolds* saat regenerasi jaringan tanpa interaksi berbahaya dengan jaringan di sekitarnya. (Ko HC et al., 2007; Phelps EA and Garcia AJ, 2009)



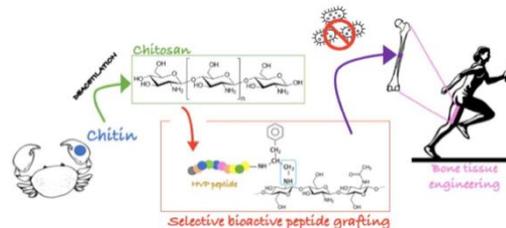
Gambar 4. Berbagai biomaterial dalam rekayasa jaringan (V. K. et al., 2023a)

Chitosan

Chitosan adalah turunan deasetilasi dari kitin, berat molekul tinggi, biopolimer alami paling melimpah kedua yang biasa ditemukan di cangkang krustasea laut dan dinding sel jamur (Gambar 6). Chitosan adalah polisakarida linier, terdiri dari glukosamin dan N-asetil glukosamin yang dihubungkan dalam b(1 –4) cara; rasio glukosamin/N-asetil glukosamin dirujuk sebagai derajat deasetilasi. Tergantung pada sumber dan prosedur pembuatannya, berat molekulnya dapat berkisar dari 300 hingga lebih dari 1000 kD dengan derajat deasetilasi dari 30% hingga 95%. Dalam bentuk kristalnya, chitosan biasanya tidak larut dalam larutan berair di atas pH 7;

namun, dalam asam encer (pH 6.0), gugus amino bebas terprotonasi pada glukosamin memfasilitasi kelarutan molekul. (Athanasίου KA et al., 2001; Dornish M and Kaplan D, 2001; Madhally SV and Matthew HWT, 1999)

Chitosan adalah polisakarida alami, dan merupakan polimer terpenting setelah selulosa. Itu terjadi di exoskeleton arthropoda atau di dinding sel jamur dan ragi. Itu diperoleh dengan deasetilasi parsial kitin menggunakan metode kimia (NaOH pekat) atau dengan hidrolisis enzimatik. (Jayakumar et al., 2010; Venkatesan et al., 2014a) Chitosan memiliki biokompatibilitas yang sangat baik, biodegradasi, aktivitas antimikroba dan imunogenisitas yang rendah. Ini dapat dicetak menjadi berbagai bentuk (gel, membran, spons, manik-manik dan perancah) dan memiliki kemampuan pembentukan pori yang luar biasa untuk aplikasi potensial dalam *tissue engineering*, penghantaran obat dan penyembuhan luka. (Jayakumar et al., 2010; Muzzarelli, 2009)



Gambar 5. Deasetilasi Kitin Menjadi Kitosan. (Brun et al., 2021)

Chitosan dalam Bone Tissue Engineering

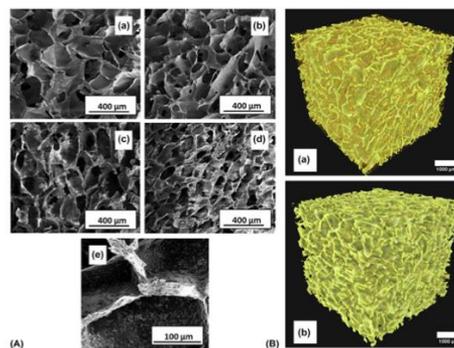
Chitosan sangat menarik sebagai bahan *scaffolds* tulang karena mendukung perlekatan dan proliferasi sel osteoblast pembentuk tulang serta pembentukan matriks tulang yang termineralisasi *in vitro*. Selain itu, peneliti telah menunjukkan bahwa *scaffolds* kitosan yang dimodifikasi menunjukkan osteokonduktivitas *in vivo* di defek tulang yang dibuat melalui pembedahan. Sangat sedikit senyawa yang diklasifikasikan sebagai bioaktif, dapat terurai secara hayati, dan osteokonduktif; kitosan adalah salah satu biomaterial paling menjanjikan yang dapat digunakan dalam rekayasa jaringan tulang. (Levengood and Zhang, 2014)

Alginate

Alginate merupakan biomaterial alami yang banyak digunakan dalam rekayasa jaringan karena sifat biokompatibel dan biodegradabelnya. (Venkatesan et al., 2015) Kemampuannya untuk dengan mudah berikatan silang dengan ion kalsium divalen dan kesamaan strukturalnya dengan matriks ekstraseluler membuatnya sangat berguna di bidang biomedis. (Draget and Taylor, 2011) Selain itu, *scaffolds* alginat tidak memiliki sifat adhesi sel, yang merupakan kelemahan material yang signifikan. Jadi, untuk mengatasi keterbatasan ini, alginat dimodifikasi dengan peptida adhesi

sel atau dikombinasikan dengan biomaterial lain dengan daerah adhesi sel yang lebih tinggi. (Lee et al., 2008; K.Y Lee and Mooney, 2012)

Sebagai biomaterial, alginat dapat dengan mudah diformulasikan menjadi berbagai gel lunak, elastis, serat, busa, nanopartikel, dan multilapisan pada kondisi fisiologis yang memastikan pelestarian viabilitas dan fungsi sel. Alginat adalah biopolimer alami, yang memungkinkan penetrasi sel yang efisien ke dalam matriks dan enkapsulasi sel. Telah dipilih untuk menggunakan bahan ini karena dua alasan berikut. Pertama, sifat enkapsulasi sangat menarik karena sangat sulit untuk menyemai sel secara homogen, penggunaan bahan ini harus menjadi cara untuk memastikan bahwa sel terdistribusi secara acak di perancah. Alasan kedua adalah harga dan sediaan yang terjangkau. (Venkatesan et al., 2014e)



Gambar 6. Gambar FESEM dari *scaffolds* komposit alginat-GC. Gambar menunjukkan morfologi *scaffolds* yang khas; (a) alginat murni dan morfologi *scaffolds* komposit GC-alginat; (b) GC1 (c) GC2, dan (d) GC3. (e) Distribusi partikel GC di sepanjang dinding *scaffolds* GC3; (B) gambar rekonstruksi 3D dari sampel yang berbeda: (a) ALG, (b) GC3. (Thomas et al., 2019)

Alginat dalam Bone Tissue Engineering

Scaffolds untuk *bone tissue engineering* harus memiliki struktur yang sangat berpori dan saling berhubungan untuk memastikan lingkungan biologis yang kondusif bagi perlekatan dan proliferasi sel serta pertumbuhan jaringan, selain menyediakan jalur aliran nutrisi. *Scaffolds* untuk *bone tissue engineering* harus memiliki kekuatan mekanik yang cukup untuk mendukung regenerasi jaringan tulang di tempat implantasi dan menjaga integritas yang cukup selama pertumbuhan sel *in vitro* dan *in vivo*. (Chu and Orton, 2002; Porter and Oldham, 2000) *Scaffolds* alginat dibuat dengan gelas internal diikuti dengan prosedur *freeze dried* untuk mendapatkan struktur berpori. Nanopartikel disiapkan dengan adanya kitosan yang termodifikasi laktosa, dan larutan koloid ini diadsorpsi pada *scaffolds* dengan mengeksploitasi interaksi elektrostatis dan digunakan sebagai implantasi tulang *resorbable* sementara. (Marsich et al., 2013) Mikropartikel alginat dan scaffold agregat mikrofiber diproduksi, dengan alginat melalui metode agregasi. Struktur berpori seperti itu akan memungkinkan vaskularisasi, oksigenasi dan migrasi sel, adhesi dan proliferasi,

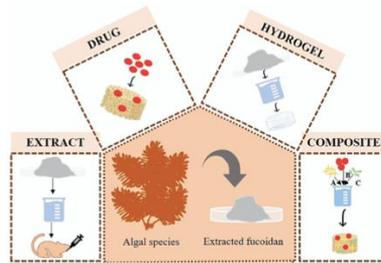
yang merupakan peristiwa biologis yang mendasar untuk terjadinya regenerasi jaringan tulang.(Valente et al., 2012)

Fucoidan

Rumput laut adalah salah satu sumber utama polisakarida, dengan sekitar 70% dari berat keringnya terdiri dari polisakarida.(Cunha and Grenha, 2016) Fucoidan adalah polisakarida sulfat yang biasa ditemukan di dinding sel ganggang coklat. Fucoidan terdiri dari fucose, glukosa, galaktosa, manosa, xilosa, rhamnosa, dan asam uronat. Beberapa penelitian telah membuktikan spektrum bioaktivitas fucoidan, termasuk antikanker, antialergenik, antikoagulan, antioksidan, antiinflamasi, antivirus, imunomodulator, efek kardioprotektif, dan hepatoprotektif serta antitumor, dan peranannya dalam regenerasi tulang(Sun et al., 2020; Wang et al., 2020) Ini adalah konstituen dalam banyak proses biologis, termasuk migrasi sel, adhesi, proliferasi, dan terjadinya karakteristik antikoagulan dan antitrombotik. Selain itu, fucoidan mengikat dan mengatur aktivitas faktor pertumbuhan proangiogenik seperti *fibroblast growth factor*(FGF), meningkatkan kualitas sel endotel, menghambat pelepasan plasminogen activator inhibitor-1, dan mengatur permukaan sel saat *growth factor* muncul.(V. K. et al., 2023b) Struktur fucoidan menyerupai matriks ekstraseluler manusia, karena biokompatibilitasnya yang tinggi, biodegradabilitas, toksisitas rendah, kemampuan terbarukan, kemampuan menahan kelembaban, *swelling ability*, dan sifat koloid, telah menarik perhatian para peneliti belakangan ini. Fucoidan dapat digunakan untuk mengembangkan berbagai bahan obat regeneratif, seperti yang digunakan dalam pengobatan luka dan telah banyak *wound dressing* dengan berbagai aplikasi yang sedang dikembangkan.(Andryukov et al., 2020)

Fucoidan dalam Bone Tissue Engineering

Biomaterial fucoidan, telah terbukti mendorong ekspresi kolagen tipe 1, osteokalsin, dan BMP2 serta membantu dalam pengendapan mineral yang berkaitan dengan mineralisasi tulang.(Eshwar et al., 2021a) Fucoidan juga dapat menginduksi aktivitas Fibroblast Growth Factor-2, yang meningkatkan proliferasi fibroblastik, dan menstimulasi angiogenesis in vitro dan in vivo.(Lee et al., 2012) Fucoidan juga mempromosikan diferensiasi osteogenik dalam *stem cells* cairan amniotic manusia, yang menunjukkan bahwa fucoidan adalah kandidat potensial untuk regenerasi jaringan tulang.(Park et al., 2012) Seperti yang terlihat pada gambar, biomaterial fucoidan dapat digunakan sebagai ekstrak, obat yang dikombinasikan dengan biomaterial lain (Gambar 8), sebagai komponen hidrogel yang dapat memiliki berbagai sifat seperti *injectability* dan *swelling ability*. Fucoidan dalam *scaffold* komposit dapat meningkatkan sifat mekanik yang cukup untuk keperluan regenerasi tulang.(V. K. et al., 2023b)

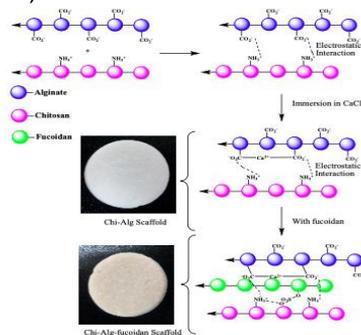


Gambar 7. Berbagai bentuk penggunaan fucoidan dalam aplikasi rekayasa jaringan tulang.(V. K. et al., 2023b)

Scaffold Kitosan Alginat Fucoidan

Bentuk Scaffold Chi-Alg-Fucoidan

Pada penelitian ini, *scaffolds* dibuat dengan menggunakan proses *freeze dried*. *Scaffolds* chi-alg-fucoidan kaku dan tidak fleksibel/elastis dan memiliki warna coklat muda karena dispersi senyawa fukoid. Secara visual, fukoidan terdistribusi secara merata di seluruh komposit Chi-Alg dan tidak ada aglomerasi yang terlihat.(Gambar 9).(Venkatesan et al., 2014b)



Gambar 8. Representasi grafis dari interaksi kimia *scaffold* komposit alginat (Alg)-kitosan (Chi) yang bergabung dengan fukoidan.(Venkatesan et al., 2014b)

Penyerapan Air dan Kemampuan Retensi *Scaffold* Chi-Alg-Fucoidan

Kemampuan menyerap air *scaffold* diukur dengan perilaku pembengkakan *scaffold* dalam larutan *phosphate buffer saline* (PBS). Penyerapan air dan kemampuan retensi *scaffold* chi-alg-fucoidan dipelajari dengan merendam *scaffold* dalam larutan 1 × PBS. Telah dilaporkan sebelumnya bahwa alginat menyerap air dengan cepat dan menahan 200-300 kali beratnya sendiri. Penambahan fukoidan bermuatan negatif meningkatkan ketersediaan gugus fungsi bebas dalam *scaffold* chi-alg-fucoidan. Oleh karena itu, perilaku pembengkakan *scaffold* chi-alg-fucoidan tinggi. Permukaan *scaffold* umumnya meningkat pada *scaffold* yang membengkak, hal ini mengindikasikan bahwa pada *scaffold* chi-alg-fucoidan akan lebih banyak terjadi adhesi dan infiltrasi sel. Keberadaan fucoidan di *scaffold* akan meningkatkan area permukaan. Kemampuan retensi air *scaffold* chi-alg-fucoidan relatif lebih rendah,

sehingga molekul air yang tidak terikat dengan mudah dihilangkan dari permukaan *scaffold* chi-*alg*-fucoidan. (Venkatesan et al., 2014b)

Efisiensi Adsorpsi Protein

Studi tentang adsorpsi protein dari *scaffold* yang disiapkan memainkan peran penting dalam studi *in vivo*. Protein, termasuk fibronectin, vitronectin, dan molekul pensinyalan lainnya, dapat diserap oleh *scaffold* dari cairan tubuh yang bersirkulasi, memfasilitasi adhesi, proliferasi, dan diferensiasi sel. Jumlah protein yang terserap pada *scaffold* chi-*alg*-fucoidan diukur terhadap waktu. *Scaffold* diinkubasi dengan Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) yang mengandung 10% Fetal Bovine Serum (FBS). *Scaffold* chi-*alg*-fucoidan menunjukkan peningkatan adsorpsi protein dari periode awal inkubasi. Semakin tinggi periode inkubasi semakin tinggi adsorpsi protein, dan berdasarkan penelitian *scaffold* chi-*alg*-fucoidan menunjukkan adsorpsi protein tiga kali lebih banyak bila dibandingkan dengan *scaffold* chi-*alg*. Gugus sulfat bermuatan negatif dalam fucoidan mungkin tertarik secara elektrostatis ke asam amino bermuatan positif dalam larutan FBS. (Venkatesan et al., 2014b)

Porositas Scaffold Chi-Alg-Fucoidan

Porositas *scaffold* yang disiapkan diukur melalui metode perpindahan cair menggunakan etanol. Hasil menunjukkan bahwa porositas *scaffold* chi-*alg*-fucoidan adalah > 90%. Porositas *scaffold* chi-*alg*-fucoidan diukur dan mendapatkan hasil sebagai $94,9\% \pm 0,2\%$. (Venkatesan et al., 2014b) Porositas total lebih dari 90% yang diamati dapat menjadi keuntungan tambahan untuk tujuan rekayasa jaringan. (Rodriguez-Jasso et al., 2011) Tingkat porositas yang tinggi ini akan memungkinkan sel untuk bermigrasi ke dalam dan mengisi *scaffold*. (Venkatesan et al., 2014b)

Biokompatibilitas Scaffold

Toksitasitas dan biokompatibilitas *scaffold* adalah hal penting yang harus di perhatikan sebelum melanjutkan ke studi *in vivo*. Sejumlah besar pengujian untuk mengukur sitotoksitasitas *scaffold*, seperti MTT (3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium), WST (garam Tetrazolium Larut Air) dan Tes LDH (Lactate dehydrogenase). Menurut penelitian Vankestes dkk menunjukkan bahwa *scaffold* chi-*alg*-fucoidan terbukti bersifat biokompatibel dan non-sitotoksik. (Venkatesan et al., 2014b)

Mineralisasi

Berat molekul fucoidan yang rendah berdampak pada kapasitas fucoidan yang mampu mendorong proliferasi osteoblas, meningkatkan kandungan kolagen fibrilar dan menginduksi mineralisasi untuk kepentingan pertumbuhan jaringan tulang. Seratus mikrogram per mililiter fucoidan meningkatkan jumlah HA (*hydroxyapatite*) dalam sel. Mineralisasi meningkat tergantung dosis dari fucoidan. Pada *scaffold* chi-

alg-fucoidan mineralisasi meningkat dengan adanya fucoidan dalam *scaffold* chi-*alg*-fucoidan. (Venkatesan et al., 2014b)

Aktivitas Alkaline Phosphatase (ALP)

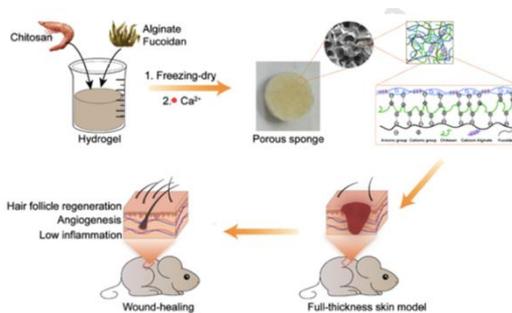
Fucoidan dengan signifikan meningkatkan ekspresi gen penanda spesifik osteogenesis, *alkaline phosphatase* dan *osteocalcin*. Menurut penelitian oleh Cho dkk. melaporkan bahwa turunan fucoidan *Undaria pinnatifida* secara signifikan menginduksi diferensiasi osteoblastik yang diperlukan untuk pembentukan tulang dengan meningkatkan aktivitas penanda fenotipik, *alkaline phosphatase* dan *osteocalcin*. (Venkatesan et al., 2014b)

Perilaku Biodegradasi In Vitro

Biodegradasi in vitro merupakan parameter penting untuk dipertimbangkan dalam rekayasa jaringan tulang. Biodegradasi *scaffolds* menyediakan ruang untuk pertumbuhan jaringan dan deposisi matriks. Setelah 72 jam, lebih banyak degradasi diamati pada *scaffolds* Chi-*Alg*-fucoidan (40%) dibandingkan *scaffolds* Chi-*Alg* (15,7%). Hal ini disebabkan oleh interaksi elektrostatis antara kitosan dan fucoidan serta lemahnya ikatan ionik antara fucoidan dan kalsium pada PBS. (Venkatesan et al., 2014b)

Penyerapan Air dan Kemampuan Retensi Scaffold Chi-*Alg*-Fucoidan

Kemampuan menyerap air *scaffold* diukur dengan sifat pembengkakan *scaffold* dalam larutan *phosphate buffer saline* (PBS). Penyerapan air dan kemampuan retensi *scaffold* chi-*alg*-fucoidan dipelajari dengan merendam *scaffold* dalam larutan 1 × PBS. Telah dilaporkan sebelumnya bahwa alginat menyerap air dengan cepat dan menahan 200-300 kali beratnya sendiri. Penambahan fucoidan bermuatan negatif meningkatkan ketersediaan gugus fungsi bebas dalam *scaffold* chi-*alg*-fucoidan. Oleh karena itu, sifat pembengkakan *scaffold* chi-*alg*-fucoidan tinggi. Permukaan *scaffold* umumnya meningkat pada *scaffold* yang membengkak, hal ini menunjukkan bahwa pada *scaffold* chi-*alg*-fucoidan akan lebih banyak terjadi adhesi dan infiltrasi sel. Keberadaan fucoidan di *scaffold* akan meningkatkan area permukaan. Kemampuan retensi air *scaffold* chi-*alg*-fucoidan relatif lebih rendah, sehingga molekul air yang tidak terikat dengan mudah dihilangkan dari permukaan *scaffold* chi-*alg*-fucoidan. (Venkatesan et al., 2014b)



Gambar 9. Diagram skematik pembuatan chi-alg-fuc dan aplikasinya dalam penyembuhan luka.(Hao et al., 2020)

Tabel Sintesa

No	Penulis dan Judul	Metode	Hasil
1.	Murakami K, et.al (2010) Hydrogel blends of Chitin/Chitosan, Fucoidan and Alginate as Healing-Impaired Wound Dressings (Murakami et al., 2010)	Bubuk alginat, chitin, chitosan, dan fucoidan pada 60:20:2:4 dicampur dengan <i>high speed mixer</i> . Campuran bubuk dan air suling disemprotkan ke bubuk untuk menghasilkan pasta pada permukaan bubuk. Pasta yang mengembang dan pendukungnya direaksikan dengan 2 M CaCl ₂ selama 20 detik untuk menghasilkan hidrogel kalsium alginat pada permukaan pasta. Selanjutnya, sel dilapisi dengan kerapatan awal 20.000 sel/ <i>well</i> di bagian luar ACF-HS dan kertas setelah dicuci dua kali dengan media yang ditambah dengan 5% FBS (DFC) atau dengan media yang ditambah dengan 5% FBS dan 5 ng/ml FGF-2 (DMVECs), dan dikembangkan selama 3 hari. Setelah 1 jam inkubasi pada suhu 37 °C, pertumbuhan sel dievaluasi dengan membaca densitas optik pada 450 nm menggunakan spektrofotometer UV-vis.	Peneliti menyiapkan lembaran hidrogel komposit yang dihasilkan dari campuran bubuk alginat, chitin/chitosan dan fucoidan (ACF-HS). ACF-HS memiliki banyak keunggulan sebagai <i>dressing</i> luka untuk penyembuhan luka yang sulit sembuh. Aplikasi ACF-HS secara signifikan merangsang penyembuhan luka yang diobati dengan mitomycin C pada tikus. Dengan demikian, ACF-HS adalah <i>dressing</i> luka yang menjanjikan untuk penyembuhan luka.

2.	<p>Jin G, et.al (2011)</p> <p>Rapid-prototyped PCL/fucoidan composite scaffolds for bone tissue regeneration(Jin and Kim, 2011)</p>	<p>Scaffolds komposit biomedis yang terdiri dari poli(3-kaprolakton) (PCL) dan fukoidan (Fu) yang dibuat dengan sistem peleburan dapat diterapkan sebagai scaffolds yang berpotensi untuk <i>bone tissue regeneration</i>. Secara khusus, proliferasi dan mineralisasi sel dinilai. Berdasarkan gambar pemindaian mikroskop elektron (SEM), sel-sel lebih mudah menempel dan tumbuh di permukaan scaffolds PCL dengan Fucoidan, menunjukkan deposisi mineral yang meningkat 30% dibandingkan dengan scaffolds PCL murni setelah 14 hari kultur sel.</p>	<p>Berdasarkan hasil penelitian, scaffolds PCL/Fu menunjukkan sifat mekanik yang lebih tinggi (maksimal 22% peningkatan modulus Young untuk 10% berat fukoidan dalam komposit PCL/Fu dibandingkan dengan scaffolds PCL murni) dan peningkatan mineralisasi (sekitar tiga kali lipat). dibandingkan dengan scaffolds PCL murni. Oleh karena itu, kami percaya bahwa fukoidan menampilkan potensi yang sangat baik untuk membantu biomaterial karena suplementasi fisik dan biologisnya dalam scaffolds komposit.</p>
3.	<p>Jin G, et.al (2012)</p> <p>Multi-layered Polycaprolactone-Alginate-Fucoidan Biocomposites Supplemente d with Controlled Release of Fucoidan for Bone Tissue Regeneration : Fabrication, Physical Properties, and Cellular Activities(Jin and Kim, 2012)</p>	<p>Penelitian membuat struktur 3-D komposit terdiri dari penyangga berukuran mikro dan ukuran pori yang seragam menggunakan proses peleburan dan pelapisan sederhana. Melalui proses pelapisan sederhana, campuran alginat dan fucoidan menutupi penyangga PCL murni. Untuk mengontrol pelepasan fucoidan, peneliti menggunakan berbagai konsentrasi alginat. Untuk menilai efek dari pelepasan fucoidan pada reaksi seluler, aktivitas ALP, dan mineralisasi, kami membiakkan sel mirip osteoblas (MG63) dalam biokomposit. biokomposit dengan pelepasan terkontrol fukoidan menunjukkan aktivitas ALP dan mineralisasi yang lebih tinggi dibandingkan</p>	<p>Berdasarkan hasil ini, kami dapat menyatakan bahwa pelepasan fucoidan yang dikontrol secara terus menerus dari biokomposit dapat secara efektif merangsang aktivitas ALP dan deposisi mineral dibandingkan dengan komposit yang melepaskan fucoidan secara tiba-tiba. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa biokomposit dengan pelepasan fucoidan yang terkontrol dapat menjadi biomaterial potensial untuk regenerasi jaringan tulang.</p>

		dengan komposit PCL-alginat tanpa fucoidan.	
4.	Jeong HS, et.al (2013) Hydroxyapatite-Fucoidan Nanocomposites For Bone Tissue Engineering (4)	Peneliti melakukan analisis FT-IR untuk mengetahui interaksi kimia antara HAp dan fucoidan. Analisis termogravimetri dilakukan untuk mengetahui stabilitas termal material komposit. Untuk menyelidiki sitotoksitas sampel komposit, uji MTT dilakukan dengan konsentrasi HAp dan HApF yang berbeda. Efek HAp dan HApF pada maturasi osteoblas diperiksa dengan menentukan aktivitas alkaline fosfatase dalam sel MG-63	Mineralisasi merupakan parameter penting untuk perbaikan tulang saat dalam kondisi defek; beberapa faktor pertumbuhan telah terbukti dapat menginduksi pembentukan tulang, tetapi faktor pertumbuhan tersebut mahal atau ketersediaannya sedikit. Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan fucoidan, dan telah terbukti bahwa fucoidan menginduksi mineralisasi dan produksi kolagen tipe 1. Ini menyimpulkan bahwa HAp yang tergabung dengan fucoidan memiliki penggunaan yang signifikan dalam bone tissue engineering.
5.	Venkatesan J, et.al (2014) Chitosan-Alginate Biocomposite Containing Fucoidan for Bone Tissue Engineering (5)	Chitosan-Alginat (Chi-Alg) dan Chitosan-Alginat dengan fucoidan (Chi-Alg-fucoidan), dikembangkan dengan metode <i>freeze dried</i> , Ukuran pori <i>scaffolds</i> Chi-Alg dan Chi-Alg-fucoidan diukur dari pemindaian mikroskop elektron dan ditemukan masing-masing 62–490 dan 56–437 μm . Studi <i>in vitro</i> menggunakan garis sel MG-63 mengungkapkan kompatibilitas sitokin yang mendalam. Interaksi ionik kimia diamati antara chitosan, alginat, dan fucoidan, yang	Peningkatan proliferasi sel dan peningkatan sekresi alkaline fosfatase dalam <i>scaffold</i> Chi-Alg-fucoidan dibandingkan dengan <i>scaffold</i> Chi-Alg. Selanjutnya, adsorpsi dan mineralisasi protein sekitar dua kali lebih besar pada <i>scaffold</i> Chi-Alg-fucoidan daripada <i>scaffold</i> Chi-Alg. Oleh karena itu, kami menyarankan bahwa Chi-Alg-fucoidan akan menjadi

		menyebabkan peningkatan bioaktivitas <i>scaffolds</i> .	biomaterial yang menjanjikan untuk regenerasi jaringan tulang.
6.	Pajovich HT, et.al (2017) Biominalization Of Fucoidan-Peptide Blends And Their Potential Applications In Bone Tissue Regeneration (6)	Komposit Fuc-Gel dibentuk dengan mengikat fukoidan secara kovalen dengan gelatin menggunakan metode kopling NHS-EDAC. Morfologi dan atribut struktural scaffold diperiksa menggunakan SEM. Pembentukan komposit Fucoidan-gelatin dikonfirmasi dengan spektroskopi FTIR. Alkaline Phosphatase Assay dilakukan untuk menyelidiki kemampuan preosteoblas berdiferensiasi dengan adanya scaffold yang terbentuk. ALP mengkatalisis hidrolisis pirofosfat, untuk diferensiasi osteoblast.	Hasil menunjukkan bahwa biomineralisasi <i>scaffolds</i> mengarah pada peningkatan stabilitas dan modulus penyimpanan dan kehilangan yang lebih tinggi, menunjukkan pembentukan bahan yang lebih keras dan kaku. <i>Scaffolds</i> ditemukan menempel pada preosteoblas dan membentuk matriks <i>scaffolds</i> sel tiga dimensi. Selanjutnya, <i>scaffolds</i> mempromosikan proliferasi sel, diferensiasi dan osteogenesis. Dengan demikian biokomposit yang dirancang di sini, seluruhnya berasal dari sumber yang tersedia secara alami dapat membuka pintu baru untuk persiapan <i>scaffolds</i> yang dapat digunakan untuk aplikasi <i>bone tissue engineering</i> .
7.	Sancilio S, et.al (2018) Alginate/Hydroxyapatite-Based Nanocomposite Scaffolds for Bone Tissue Engineering Improve Dental Pulp Biominalization and	Scaffold komposit Alg/HAp dibuat setelah mencampur alginat 2% (b/v) dan HAp pada konsentrasi yang berbeda dalam air menggunakan metode pelepasan kalsium. Untuk menilai deposisi kalsium, pewarnaan Alizarin Red S dilakukan pada kultur DPSC. Pada hari ke 7, 14, 21, dan 28, sampel diamati di bawah mikroskop cahaya fase-kontras yang dilengkapi dengan kamera CoolSNAP	Hasil penelitian menunjukkan bahwa DPSC mengekspresikan penanda terkait diferensiasi osteogenik dan mendorong deposisi kalsium dan biomineralisasi ketika tumbuh di <i>scaffolds</i> Alg/HAp. Hasil ini mengkonfirmasi penggunaan <i>scaffolds</i> Alg/HAp sebagai bahan

	Differentiation(7)	untuk memperoleh gambar terkomputerisasi. Aktivitas ALP dianalisis dalam supernatan sel menggunakan Alkaline Phosphatase Assay Kit. Tingkat kolagen tipe I dalam media kultur diukur dengan ELISA dan untuk menilai secara tidak langsung terjadinya stres oksidatif, dilakukan analisis aktivitas enzim antioksidan katalase, menggunakan Katalase Merah Amplex Kit.	komposit yang layak dalam <i>tissue engineering</i> , yang mampu mempromosikan regenerasi jaringan yang spesifik serta deposisi matriks terminalisasi dan mempertahankan regenerasi tulang secara alami.
8.	Purohit SD, et.al (2020) Fabrication Of Graphene Oxide And Nanohydroxy apatite Reinforced Gelatin-Alginate Nanocomposite Scaffold For Bone Tissue Regeneration .(8)	Dalam penelitian ini, nanokomposit nHAp-GO disintesis dan scaffold nanokomposit GA (nHAp-GO/GA) baru yang diperkuat nHAp-GO dibuat dengan menggunakan metode pengecoran pelarut dan pengeringan beku. Sifat fisik dan biologis perancah nanokomposit GA, nHAp-GA, GO-GA, dan nHAp-GO/GA dievaluasi secara sistemik melalui berbagai teknik analisis, yaitu, pembengkakan, degradasi, mekanik, dan studi in vitro. Peningkatan deposisi kalsium dan aktivitas ALP juga diamati.	Berdasarkan penelitian, dapat dinyatakan bahwa <i>scaffold</i> nanokomposit nHAp-GO/GA/Alginate memiliki potensi penerapan dalam <i>bone tissue engineering</i> . <i>Scaffolds</i> menunjukkan sifat fisiko-kimia yang baik. penggabungan nHAp-GO meningkatkan kekuatan tekan <i>scaffolds</i> sambil mengurangi laju biodegradasi, yang baik untuk <i>bone tissue engineering</i> .
9.	Eshwar S, et.al (2021) Histological Assessment of Fucoïdan Gelatine Chitosan Compound Injectable Hydrogel for Bone Regeneration in Wistar Rats (9)	Untuk mengevaluasi keefektifan hidrogel injeksi fukoidan gelatin yang mengandung kitosan dalam regenerasi tulang pada tikus dengan eksperimen histopatologis, cacat mikro 2-3 mm dibuat di tibia masing-masing hewan dan cacat tersebut diobati dengan pengganti tulang. Kelompok 1 diberi perlakuan hidrogel fukoidan-0,5% kitosan 1%, kelompok 2 sebagai kontrol dan kelompok 3 diisi faktor pertumbuhan pekat. Uji eksak Fisher digunakan untuk	Osteoblas baru secara signifikan lebih banyak pada kelompok fukoidan diikuti oleh kelompok 3 ($p < 0,05$). Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam status peradangan yang diamati antara 3 kelompok ($p > 0,05$) pada 14 dan 28 hari. Kehadiran fukoidan dalam hidrogel secara signifikan berkontribusi pada regenerasi tulang pada hewan sehingga

		mempelajari perbedaan regenerasi tulang dan peradangan di antara kelompok	terbukti menjadi pengganti rekayasa jaringan.
10.	Devi G.V, et.al (2022) Fucoidan-Incorporated Composite Scaffold Stimulates Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells for Bone Tissue Engineering (10)	Penelitian ini bertujuan untuk evaluasi <i>scaffolds</i> fukoidan yang mengandung alginat, hidroksiapatit, dan oksida graphene (Alg-HA-GO-F) dalam menginduksi osteogenesis dan osteoinduksi yang dilihat dari aktivitas <i>Alkaline Phosphatase</i> (ALP). 0,1 wt.% fucoidan murni dari larutan <i>Sargassum ilicifolium</i> disiapkan dalam air mili-Q. Kemudian, sampel fukoidan dimasukkan tetes demi tetes ke dalam larutan yang mengandung nanohidroksiapatit, natrium alginat, dan nano graphene oxide. Kemudian, scaffold dibekukan dan mengalami liofilisasi dan dipantau menggunakan difraktometer sinar-X Malvern PANalytical Empryean 3rd Gen.	Peningkatan potensi fisik dan struktur osteogenik pada Alg-HA-GO-F dibandingkan dengan Alg-HA dan Alg-HA-GO menunjukkan bahwa bahan ini dapat menjadi substitusi material bone graft.

1.3. Rumusan Masalah

Apakah *scaffold* chi-alg-fucoidan efektif dalam meningkatkan jumlah *woven bone* pada tindakan *socket preservation* gigi marmut (*Cavia cobaya*)?

1.4. Hipotesa

1. Pemberian *scaffold* chi-alg-fucoidan efektif meningkatkan jumlah *woven bone* pada hari ke 7, 14, dan 21 paska pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*).

2. Terdapat perbedaan jumlah *woven bone* paska pemberian *scaffold* chi-*alg-fucoidan* dengan perbandingan 1:3:0,1, 1,5:1:0,1, dan 1:3:0,15 di hari ke 7, 14, dan 21 pada pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*).

1.5. Tujuan

1.5.1. Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas *scaffold* chi-*alg-fucoidan* dalam meningkatkan jumlah *woven bone* pada tindakan *socket preservation* gigi marmut (*Cavia cobaya*).

1.5.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui peningkatan *woven bone* pada hari ke 7, 14, 21 paska pemberian *scaffold* chi-*alg-fucoidan* pada pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*).
2. Mengetahui perbedaan peningkatan *woven bone* menggunakan *scaffold* chi-*alg-fucoidan* dengan perbandingan 1:3:0,1, 1,5:3:0,1, dan 1:3:0,15 pada hari ke 7, 14, dan 21 paska pemberian *scaffold* chi-*alg-fucoidan* pada pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*).

1.6. Manfaat Penelitian

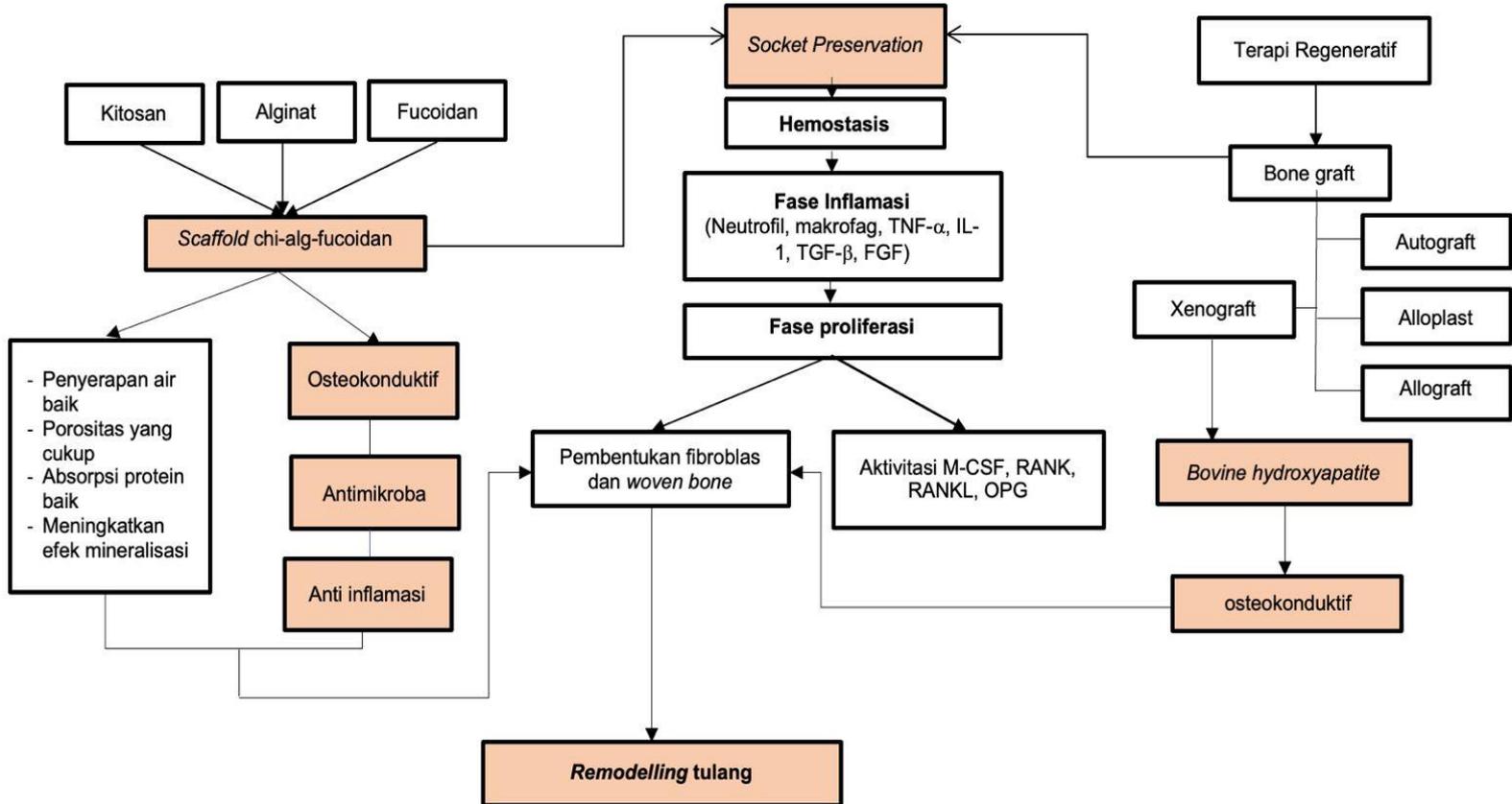
1.6.1. Kontribusi terhadap ilmu pengetahuan

1. Menambah pengetahuan ilmiah tentang *scaffold* chi-*alg-fucoidan* sebagai alternatif bahan regenerasi tulang alveolar paska pencabutan gigi.
2. Menambah pengetahuan ilmiah mengenai potensi penggunaan *scaffold* chi-*alg-fucoidan* terhadap peningkatan jumlah *woven bone*.
3. Memberikan informasi terhadap penggunaan *scaffold* chi-*alg-fucoidan* sebagai salah satu bahan alami yang dapat digunakan sebagai bahan regenerasi tulang, khususnya pada *socket preservation*.

1.6.2. Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan bisa memberikan kontribusi dengan memperlihatkan manfaat bahan alam bahari yaitu kandungan chitosan dari cangkang krustasea laut (terutama kepiting dan udang), alginat dan fucoidan yang berasal dari ganggang laut atau alga coklat dalam regenerasi tulang di bidang kedokteran gigi.

1.7. Desain Konseptual



1.7.1. Deskripsi kerangka teori

Pencabutan gigi akan melalui tahapan penyembuhan luka. Pada terapi *socket preservation* soket gigi akan diisi dengan bahan regeneratif berupa *bone graft* dan *scaffold*. *Scaffold* chi-alg-fucoidan diperoleh dari penggabungan ekstrak dua bahan alam, yaitu *chitosan* dari kulit udang putih, alginat, dan *fucoidan* dari rumput laut. Ketiga bahan setelah di gabungkan memiliki sifat osteokunduktif, antimikroba, dan anti inflamasi. Selain itu ketiga bahan yang digabungkan menjadi *scaffold* memiliki sifat penyerapan air yang baik, porositas yang cukup, adsorpsi protein yang baik dan efek mineralisasi yang tinggi. Bahan regeneratif menggunakan bone graft dapat berasal dari *autograft*, *allograft*, *aloplast*, dan *xenograft*. Xenograft yang mudah di dapat dan sering digunakan antara lain adalah bahan *bovine hydroxiapatite* yang juga memiliki sifat osteokunduktif. Paska pencabutan gigi akan terjadi proses penyembuhan yang diawali oleh fase hemostasis. Pada fase tersebut terjadi pembentukan gumpalan darah mengisi soket yang kemudian digantikan dengan jaringan granulasi. Selanjutnya fase inflamasi akan berlangsung dan mengakibatkan peningkatan neutrofil, makrofag, TNF- α , IL-1, TGF- β dan FGF sebagai akibat dari respon imun tubuh. Fase proliferasi akan terjadi 4 hari setelah pencabutan. Fibroblas dan *woven bone* dapat diamati pada fase tersebut. Selanjutnya akibat dari kerusakan tulang paska pencabutan akan merangsang aktivitas M-CSF, RANK, RANKL dan OPG yang berperan pada proses pembentukan *osteoblast* dan *osteoclast*. Pemberian bahan regeneratif dan *scaffold* chi-alg-fucoidan akan mempercepat proses *remodelling* tulang.