

LITERATURE REVIEW

**PENGARUH KITOSAN BERAT MOLEKUL TINGGI
TERHADAP PROSES PENYEMBUHAN LUKA PASCA
PENCABUTAN GIGI**

SKRIPSI

*Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



SITTY AISYAH FITRIANY

J011201145

DEPARTEMEN BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2023

LITERATURE REVIEW

**PENGARUH KITOSAN BERAT MOLEKUL TINGGI
TERHADAP PROSES PENYEMBUHAN LUKA PASCA
PENCABUTAN GIGI**

SKRIPSI

*Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

OLEH:

SITTY AISYAH FITRIANY

J011201145

DEPARTEMEN BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2023

LEMBAR PENGESAHAN

**Judul : Pengaruh Kitosan Berat Molekul Tinggi terhadap Proses Penyembuhan Luka
Pasca Pencabutan Gigi**

Oleh : Sitty Aisyah Fitriany/ J011201145

Telah Diperiksa dan Disahkan

Pada Tanggal 20 November 2023

Oleh:

Pembimbing



Acing Habibie Mude., drg., Ph.D., Sp. Pros., Subsp.O.G.S.T (K).

NIP. 198102072008121002

Mengetahui,

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin**



Irfan Sugianto, drg., MMed.Ed., Ph.D

NIP. 19810215 200801 1 009

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

Nama : Sitty Aisyah Fitriany

NIM : J011201145

Judul : Pengaruh Kitosan Berat Molekul Tinggi Terhadap Proses
Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 17 November 2023

Koordinator Perpustakaan FKG Unhas


Amruddin, S.Sos.

NIP. 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sitty Aisyah Fitriany

NIM : J011201145

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Kitosan Berat Molekul Tinggi Terhadap Proses Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi” adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiarisme dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi. Saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini sebagian atau keseluruhannya merupakan plagiat dari orang lain. Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar, 17 November 2023



Sitty Aisyah Fitriany

NIM J011201145

HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI PEMBIMBING

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Pembimbing:

Tanda Tangan

Acing Habibie Mude, drg., Ph.D., Sp.Prof., Subsp.O.G.S.T (K)



Judul Skripsi :

Pengaruh Kitosan Berat Molekul Tinggi Terhadap Proses Penyembuhan Luka Pasca
Pencabutan Gigi

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul tersebut telah diperiksa, dikoreksi dan
disetujui oleh pembimbing untuk dicetak dan/atau diterbitkan.

MOTTO

“Fall seven times, stand up eight.” -Japanese Proverb

“To admit uncertainty is to admit weakness, to powerlessness, and to believe in yourself despite both. It is a frailty, but in this frailty there is a strength: the conviction to live in your own mind, and not in someone else’s.”

-Tara Westover, *Educated*.

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala berkat rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan dan penyusunan skripsi dengan judul **“Pengaruh Kitosan Berat Molekul Tinggi terhadap Proses Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi”** yang merupakan salah satu syarat menyelesaikan studi serta dalam rangka memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi (S.KG) pada program studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin.

Berbagai halangan dan rintangan telah penulis hadapi selama penyusunan skripsi ini, tetapi atas izin-Nya serta dukungan dari berbagai pihak sehingga pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang terlibat, telah memberikan bantuan baik itu secara moril maupun materiil dalam penyusunan skripsi ini hingga selesai. Melalui kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D.**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
2. **Hasmawati Hasan, drg., M.Kes.**, selaku pembimbing skripsi yang membimbing dan memberikan arahan bagi penulis selama penyusunan skripsi ini karena tanpa adanya bimbingan, semangat dan dorongan, skripsi ini tidak akan berjalan dengan semestinya.

3. **Acing Habibie Mude., drg., Ph.D., Sp. Pros., Subsp.O.G.S.T (K).**, selaku pembimbing pengganti skripsi yang membimbing dan memberikan arahan bagi penulis selama penyusunan skripsi ini karena tanpa adanya bimbingan, semangat dan dorongan, skripsi ini tidak akan berjalan dengan semestinya.
4. **Prof. Muhammad Ruslin, drg., M.Kes. Ph.D. Sp.BMM., Subsp. Ortognat-D (K).**, selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin sekaligus dosen penguji penulis yang telah memberi masukan serta bantuan moril selama penulis menempuh jenjang Pendidikan.
5. **Surijana Mappangara, drg., M.Kes., Sp.Perio (K).**, selaku penguji skripsi yang telah memberikan masukan maupun saran yang membangun sehingga penyusunan skripsi kajian penelitian ini dapat selesai tepat waktu.
6. **Noor Hikmah, drg., Sp. KG (K).**, selaku pembimbing akademik yang senantiasa memberi dukungan, motivasi, dan bimbingan untuk menjadi lebih baik lagi dalam masa belajar selama perkuliahan.
7. **Segenap dosen, staf akademik, staf tata usaha, staf perpustakaan FKG Unhas, dan staf departemen Bedah Mulut dan Maksilofasial,** yang telah banyak membantu penulis selama menjalani proses perkuliahan.
8. Orang tua tercinta, Bapak **Prof. Dr. dr. Muh. Nadjib Bustan. MPH.**, dan Ibu **Dr. Andi Sumrah AP, M.Si.**, atas segala doa, dukungan, dan motivasi yang diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu dan Terkhusus kepada Mammi, **Alm. Kaya Junaid. M.Kes,** atas bentuk doa dan kasih

sayang sepanjang hidup dan akhir waktunya mammi yang sangat berharga.

Alhamdulillah berkat doa dan impian mammi sehingga Itty bisa sampai sekarang.

9. Tante tercinta, **Hj. Haderah Junaid**, atas segala doa, dukungan, dan motivasi tiada henti yang diberikan kepada penulis sepanjang hidupnya sehingga dapat menyelesaikan kuliah tepat waktu.
10. Keluarga besar **Andi Bori Masewali** atas segala doa, dukungan, dan motivasi yang diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi dan kuliah ini tepat waktu.
11. Sahabat penulis, **Aliyyah Ansariadi, Azisah Satriani Putri, S.Ked, Zakiah Novacastry Niswar, Nur Khairunnisa Zakir, Anisa Apriliani Malik, Tiara Nur Qatifah, Muh. Fadhil Wahyudi, Dayana Amalia, dan Anastasya Adawiah**, yang telah menjadi tempat berkeluh kesah serta senantiasa menghibur dan memberikan semangat sejak awal perkuliahan hingga saat ini.
12. Teman seperjuangan skripsi, **Girwan Gratanca** dan **Ummi Salamah** yang senantiasa membantu dan memberi dorongan kepada penulis.
13. Teman-teman seperjuangan penulis, **Muh. Ridzki Putra Pratama, A. Fadhilah Putri Zakiyah, Raniyah Az-Zahra, Putri Athifah, Nurul Arifah Newmonikasary Ukkas, Kintara Putri Amriana S, Baiq Griselda A, dan Giatri Fadila** sebagai sahabat yang menemani penulis selama ini, yang selalu mendengarkan keluh kesah, membantu dan menyemangati penulis selama kuliah.

14. Teman seperjuangan lembaga, Bidang 3 BEM 2022-2023 yang kubanggakan, **Adeline Payung Allo, Dian Mentari Putri, Mujaddid Alfi, Cut Rahma,** dan **Adinda Nur Pratiwi** yang selalu memberikan dukungan kepada penulis.
15. Teman-teman Angkatan **Artikulasi 2020**, yang tentu saja penulis tidak bisa sebutkan satu persatu, terima kasih atas segala dukungan dan semangat kepada penulis selama masa perkuliahan.
16. Terakhir, untuk saya sendiri, terima kasih sudah bisa bertahan sampai saat ini karena telah mampu berusaha keras dan berjuang, mampu mengendalikan diri dari berbagai tekanan dari dalam maupun luar dan tak pernah memutuskan untuk menyerah sesulit apapun hidup dalam mengarungi lika-liku dunia perkuliahan maupun melewati berbagai rintangan hidup.
17. Seluruh pihak yang tidak penulis sebutkan namanya, terima kasih telah memberikan kontribusi dan semangat dalam penyusunan skripsi ini.

Akhir kata penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Untuk itu, penulis memohon maaf dan pengertian apabila terdapat kekeliruan, kesalahan, ataupun segala kekurangan dalam penulisan skripsi ini, baik disadari maupun tidak disadari.

Makassar, 17 November 2023

Penulis

ABSTRAK

Pengaruh Kitosan Berat Molekul Tinggi Terhadap Jumlah Aliran Pembuluh Darah Pada Proses Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi

Sitty Aisyah Fitriany¹

¹Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Indonesia
fitrianysa20j@student.unhas.ac.id¹

Latar Belakang: Kitosan merupakan biomaterial dari amino-polisakarida alami yang telah teruji mampu mendukung proses penyembuhan luka. Berat molekul merupakan salah satu karakteristik kitosan yang mempengaruhi efektivitas aplikasi penyembuhan luka pencabutan gigi. Kitosan dapat meningkatkan proses penyembuhan luka karena sifat anti-inflamasinya dan meningkatkan fase proliferasi. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh kitosan dengan berat molekul tinggi pada proses penyembuhan luka pencabutan gigi. **Ulasan:** Kitosan memiliki sifat menarik sehingga cocok untuk aplikasi biomedis. Kitosan diketahui memiliki sifat biodegradabilitas, biokompatibilitas, dan tidak beracun. Oleh karena itu, kitosan mendapat perhatian besar dalam aplikasi medis dan farmasi. Selain itu, biopolimer kitosan dianggap sebagai agen antimikroba yang signifikan untuk penyembuhan luka, bersamaan dengan fungsi hemostatik dan analgesiknya. **Kesimpulan:** Kitosan dengan berat molekul tinggi membantu proses penyembuhan luka khususnya pada soket pencabutan gigi yang membutuhkan bahan dengan berat molekul tinggi dan mempunyai mukoadhesif yang kuat.

Kata kunci: kitosan, kitosan dengan berat molekul tinggi, proses penyembuhan luka pencabutan gigi.

ABSTRACT

The Effect of High Molecular Weight Chitosan in Wound Healing Process of Dental Extraction

Sitty Aisyah Fitriany¹

¹Undergraduate Student of the Faculty of Dentistry, Hasanuddin University,
Indonesia

fitrianysa20j@student.unhas.ac.id¹

Background: Chitosan is a biomaterial from natural amino-polysaccharides that has been tested to support the wound healing process. Molecular weight is one of the characteristics of chitosan that affects the effectiveness of application for wound healing of dental extraction. Chitosan can improve the wound healing process because of its anti-inflammatory properties and improve the proliferation phase. **Objective:** To find out the effect of high molecular weight chitosan in the wound healing process of dental extraction. **Review:** Chitosan has attractive properties that make it suitable for biomedical applications. Chitosan is known to have biodegradability, biocompatibility, and non-toxic properties. Therefore, chitosan has received great attention in medical and pharmaceutical applications. In addition, chitosan biopolymers are considered significant antimicrobial agents for wound healing, along with their hemostatic and analgesic functions. **Conclusion:** High molecular weight chitosan helps the wound healing process, especially in tooth extraction sockets which require high molecular weight material that has a strong mucoadhesive.

Keywords: chitosan, high molecular weight chitosan, wound healing process of dental extraction.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
SURAT PERNYATAAN.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	17
1.1 Latar Belakang.....	17
1.2 Rumusan Masalah.....	18
1.3 Tujuan Penelitian.....	19
1.4 Manfaat Penulisan.....	19
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	19
1.4.2 Manfaat Praktis.....	19
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	20
2.1 Luka.....	20
2.1.1 Klasifikasi Luka.....	20
2.1.2 Fase Penyembuhan Luka pada Jaringan Lunak dan Keras.....	21
2.2 Kitosan.....	36
2.2.1 Sifat-sifat Fisikokimia.....	38
2.2.2 Kitosan dalam Penyembuhan Luka di Rongga Mulut.....	43
BAB III METODE PENULISAN.....	46
3.1 Jenis Penulisan.....	46
3.2 Sumber Data.....	46
3.3 Metode Pengumpulan Data.....	47

3.4	Prosedur Manajemen Penulisan	48
3.5	Kerangka Teori	49
BAB IV PEMBAHASAN		50
4.1	Tabel Sintesa Jurnal	50
4.2	Identifikasi Jurnal	57
4.3	Analisis Sintesa Jurnal	57
4.4	Analisis Persamaan Jurnal	69
4.5	Analisis Perbedaan Jurnal	69
BAB V PENUTUP		71
5.1	Kesimpulan	71
5.2	Saran	72
DAFTAR PUSTAKA		73

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Peristiwa Secara Biologis yang Terjadi pada Soket Setelah Pencabutan Gigi dalam Urutan Empat Fase.....	22
Gambar 2.2 Struktur Kimia Kitin dan Kitosan.....	36
Gambar 4.1 Gambar sediaan histopatologi anatomi jumlah pembuluh darah.....	60
Gambar 4.2. Sel limfosit pada kelompok pengamatan hari ke-7.....	62
Gambar 4.3 Gambaran imunohistokimia Ekspresi TNF- α pada pengamatan 3 hari .	64
Gambar 4.4 Gambaran imunohistokimia Ekspresi TNF- α pada pengamatan 4 hari .	64
Gambar 4.5 Gambaran sebelum operasi dan setelah operasi.....	68

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Faktor Pertumbuhan Dalam Penyembuhan Luka	25
Tabel 2.2. Sel-Sel Dalam Penyembuhan Luka	27
Tabel 2.3 Teknik Ekstraksi Kitin Menggunakan Teknik Kimia	37
Tabel 3.1 Sumber Database Jurnal	46
Tabel 3.2 Kriteria Pencarian	47
Tabel 4.1 Tabel Sintesa Jurnal	50

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka merupakan proses penting untuk menggantikan integritas jaringan setelah adanya trauma. Secara umum, luka di mukosa mulut sembuh relatif cepat dan dengan sedikit bekas luka, meskipun terus menerus terkena gerakan, ketegangan, abrasi mekanis, dan berbagai macam mikroba.¹ Luka pada jaringan lunak di mukosa mulut mengalami proses penyembuhan dengan prinsip yang hampir sama dengan area tubuh lainnya seperti pada kulit. Penyembuhan luka dimulai dengan pembekuan darah hingga menutupi luka tersebut.

Salah satu luka mulut yang paling umum adalah soket ekstraksi setelah pencabutan gigi. Ada dan tiadanya gigi memengaruhi pembentukan tulang dari soket alveolar. Setelah ekstraksi gigi, terjadi proses biologis di alveolus untuk memulai proses penyembuhan pada soket. Penyembuhan terdiri dari berbagai proses termasuk perubahan pada vascular; aktivasi inflamasi; migrasi, proliferasi dan diferensiasi dari populasi sel yang berbeda; menghasilkan matriks ekstraseluler dan maturase; pembentukan tulang, pembentukan dan pembentukan kembali, berpuncak pada pemulihan jaringan yang hilang. Proses ini bisa dicapai melalui interaksi dari sitokin yang tergantung dari ruang dan waktu, kemokin, dan faktor pertumbuhan, aktivasi jalur pensinyalan dengan modulasi dari gen dan faktor transkripsi yang dapat menentukan nasib seluler dalam proses penyembuhan.²

Berbagai metode dikembangkan dalam penanganan pada luka untuk menghasilkan penyembuhan luka yang optimal. Salah satunya adalah pendekatan penyembuhan luka menggunakan biomaterial. Kitosan adalah salah satu biopolimer alami yang dapat menunjang proses penyembuhan luka. Kitosan memiliki sifat yang biokompatibel, *biodegradable*, tidak beracun, *non-immunogenic*.³ Parameter yang berpengaruh pada sifat kitosan adalah berat molekul (BM) dan derajat deasetilasi (DD). Tingkat penyembuhan luka tertinggi ditemukan pada kelompok yang diberi kitosan dengan berat molekul tinggi dan DD tinggi. Kitosan berat molekul tinggi memiliki sifat mukoadhesif yang baik dalam menutup luka.⁴

Berdasarkan uraian diatas maka perlu disusun sebuah penelitian yang mengkaji tentang pengaruh penggunaan kitosan berat molekul tinggi dalam proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka dapat dirumuskan pengaplikasian kitosan berat molekul tinggi berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penulisan dari *literature review* ini adalah mampu mengetahui pengaruh kitosan berat molekul tinggi terhadap proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

1.4 Manfaat Penulisan

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Sebagai sumber informasi kepada mahasiswa, institusi, maupun masyarakat terkait pengaruh kitosan berat molekul tinggi terhadap proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.
2. Dapat dijadikan sebagai bahan baca dalam bidang pendidikan dan penelitian untuk membantu penelitian lanjutan di bidang kedokteran gigi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini yaitu sebagai pertimbangan dalam menggunakan biomaterial kitosan yang berat molekul tinggi sebagai salah satu komposisi bahan yang dapat digunakan dalam kedokteran gigi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Luka

Luka adalah terputusnya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh yang bervariasi mulai dari yang paling sederhana seperti lapisan epitel dari kulit, sampai lapisan yang lebih dalam seperti jaringan subkutis, lemak dan otot bahkan tulang beserta struktur lainnya seperti tendon, pembuluh darah dan saraf, sebagai akibat dari trauma atau ruda paksa atau trauma dari luar.⁵

2.1.1 Klasifikasi Luka

Berdasarkan durasi dan sifat proses penyembuhan, luka dapat dikategorikan sebagai luka akut dan kronis.

1. Luka akut biasanya berasal akibat dari kejadian traumatis atau pembedahan. Luka akut dapat sembuh pada kerangka waktu yang dapat diprediksi dan diharapkan dalam 8-12 minggu tergantung pada ukuran, kedalaman dan tingkat kerusakan pada lapisan epidermis dan dermis kulit. Penyembuhan luka akut diatur oleh sitokin dan faktor pertumbuhan yang dilepaskan di bagian proksimal luka. Fase inflamasi yang terkait melibatkan migrasi neutrofil, makrofag, dan limfosit ke luka yang menghasilkan gejala inflamasi selama kurang lebih 2 minggu. Penyembuhan luka melibatkan beberapa tahap dan pada titik manapun

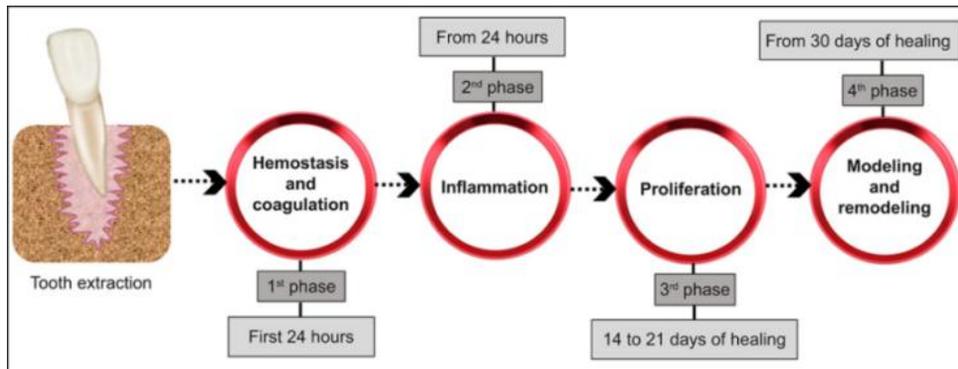
bisa terhenti sehingga menyebabkan potensi disfungsi. Jika peradangan berlanjut bisa berujung menjadi luka kronis.^{6,7}

2. Luka kronis sering disebabkan oleh kompromi vaskular, peradangan kronis, atau gangguan berulang pada jaringan, dan luka tersebut gagal menutup tepat waktu atau gagal menghasilkan penutupan yang tahan lama. Luka kronis ini dapat terjadi dengan adanya kerusakan semua lapisan kulit termasuk epidermis, dermis, dan jaringan lemak subkutan. Luka kronis diakibatkan sebagai komplikasi dari proses penyakit, misalnya ulkus kaki akibat diabetes.^{6,7}

2.1.2 Fase Penyembuhan Luka pada Jaringan Lunak dan Keras

Luka soket gigi secara fisiologis mengalami proses penyembuhan yang terdiri atas penyembuhan jaringan lunak dan penyembuhan jaringan keras. Jaringan lunak yang mengalami penyembuhan adalah jaringan ikat gingiva dan epitel gingiva, sedangkan jaringan keras yang mengalami penyembuhan adalah jaringan tulang alveolar. Ada atau tiadanya gigi mempengaruhi proses *remodelling* soket pada alveolar. Setelah pencabutan gigi, akan berlangsung proses biologis dimana mulainya penyembuhan luka pada soket. Penyembuhan secara luas terdiri dari proses yang melibatkan perubahan vaskuler; aktivasi dari inflamasi; migrasi, proliferasi dan diferensiasi dari populasi sel yang berbeda; produksi matriks ekstraseluler dan maturasi; formasi tulang, *modelling and remodelling*, dan berpuncak pada pemulihan jaringan yang hilang. Proses ini bisa dicapai melalui interaksi dari sitokin

yang tergantung dari ruang dan waktu, kemokin, dan faktor pertumbuhan, aktivasi jalur pensinyalan dengan modulasi dari gen dan faktor transkripsi yang dapat menentukan nasib seluler dalam proses penyembuhan. Adapun empat fase yang bergantung pada waktu.²



Gambar 2.1 Peristiwa Secara Biologis yang Terjadi pada Soket Setelah Pencabutan Gigi dalam Urutan Empat Fase.

Referensi: Gomes P de S, Daugela P, Poskevicius L, Mariano L, Fernandes MH. Molecular and Cellular Aspects of Socket Healing in the Absence and Presence of Graft Materials and Autologous Platelet Concentrates: a Focused Review. J Oral Maxillofac Res [Internet]. 2019 Sep 5 [cited 2023 Jan 1];10(3).

a. Koagulasi dan Hemostasis

Setelah ekstraksi gigi, soket akan terisi dengan darah dan bekuan darah yang berasal dari proses hemoragik, dilanjutkan dengan pembentukan bekuan darah yang telah tertanam di jaringan fibrin.⁸

Bekuan darah berinisiasi untuk mengisi soket pada margin dari jaringan lunak, berkontak langsung dengan ligamen periodontal yang terluka.⁹ Pembentukan bekuan darah bertujuan secara dua kali lipat – untuk menghindari kehilangan darah, dan menyiapkan perancah yang

terstruktur untuk adhesi dari sel yang telah direkrut untuk melakukan proses penyembuhan pada fase selanjutnya.

Hemostasis, pada socket alveolar, dihasilkan dari interaksi dinamis oleh trombosit dan sel endotel, begitu juga yang terjadi oleh keseimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis, meningkatkan pembentukan bekuan darah yang stabil. Bekuan darah terlihat terbentuk secara keseluruhan dari minggu pertama pasca ekstraksi, dan dapat dilihat dengan semua eritrosit yang tersebar diidentifikasi sebagai titik waktu berikutnya.

Secara mekanis, ekstraksi gigi dapat menyebabkan kerusakan mikrovaskular dan ekstrasvasasi darah, yang merupakan suatu proses terkontrol oleh refleks vasokonstriksi bertanggung jawab atas pengurangan pembuluh darah pada sel otot polos – mampu mengontrol perdarahan pada arteriol hingga diameter 0,5 cm. Meskipun, kontrol vaskuler hanya efektif sementara hingga asidosis dan hipoksia terbentuk diantara lingkungan mikro, yang dimana akan mengantarkan pada relaksasi pasif, dan melanjutkan pendarahan. Jika tidak terbentuk dari jaringan fibrin maka dapat dihasilkan dari aktivasi aliran koagulasi melalui jalur yang berbeda untuk agregrasi trombosit dan pembentukan bekuan darah, sehingga mekanisme hemostatik menjadi tidak efektif.¹⁰

Trombosit melepaskan faktor-faktor bekuan darah untuk diaktivasi, dimana memerlukan adanya kontak dengan molekul matriks ekstraseluler. Bekuan darah dan trombosit terkait, juga disamping adanya fungsi hemostatik, memainkan peran yang penting untuk penyembuhan jaringan karena adanya sitokin (dimana diantaranya dari kemokin dan interleukin) dan faktor pertumbuhan diantaranya bisa memodulasikan setelah proses sel hingga migrasi sel, proliferasi dan diferensiasi, mendukung dasar dari proses angiogenesis dan regenerasi tulang. Faktanya, kelompok bekuan darah menentukan faktor dari fase setelah ikutnya pembentukan jaringan ikat.¹¹ Peran faktor-faktor pertumbuhan yang berperan dalam penyembuhan luka ditampilkan pada tabel 2.1.

Tabel 2.1. Faktor pertumbuhan dalam penyembuhan luka¹²

Faktor	Dilepaskan oleh	Fungsi
TGF- α	Makrofag Trombosit	- Pembentukan jaringan granulasi - Stimulasi proliferasi dari sel epitel dan fibroblas
TGF- β	Trombosit Neutrofil Makrofag Fibroblast	- Kemotaksis - Perubahan fibroblast menjadi miofibroblas - Konstruksi matriks kolagen - Stimulasi angiogenesis - Kontraksi Jaringan - Melepaskan faktor pertumbuhan lain - Stimulasi MMP
PDGF	Trombosit Fibroblas Sel endotel Makrofag	- Kemotaksis - Proliferasi Fibroblas - Deposisi Kolagen
VEGF	Trombosit Neutrofil Keratinosit	- Stimulasi Angiogenesis - Neovaskularisasi

Keterangan: MMP = *matrix metalloproteinase*, PDGF=*platelet derived growth factor*, TGF=*transforming growth factor*, TNF=*tumour necrosis factor*, VEGF=*vascular endothelial growth factor*.

Trombosit juga mengandung dan melepaskan amina vasoaktif dan metabolisme turunan asam arakidonat yang memerankan peran penting dalam proses inisiasi dan modulasi dari fase setelah inflamasi terjadi. Pada konteks ini dimana molekul adhesi seperti *vitronectin* dan integrin yang berbeda dapat memberikan regulasi dengan baik selama proses inisiasi dimulai, dan membantu proses perekrutan sel berikutnya, adhesi dan aktivasi.¹³

b. Inflamasi

Proses inflamasi merupakan hal penting dimana pada proses ini penyembuhan tulang dan berenerasi terjadi, sebagaimana mencakup suatu konsep inflamasi konstruktif, dengan mengaktifkan keduanya baik humoral dan respon inflamasi sel.

Setelah pembentukan bekuan darah, perekrutan dan migrasi sel inflamasi diverifikasi, selama hari pertama pencabutan gigi. Sistem komplemen diaktifkan dan neutrofil mengambil jaringan dari bekuan darah, berpindah berdasarkan pembentukan konsentrasi kemokin, sebagian besar diatur oleh molekul komplemen C3a dan C5a, TGF- β dan produk pelepasan bakteri. Neutrofil terdaftar menjadi fagositosis aktif, menghilangkan struktur gumpalan, bakteri dan akhirnya bahan asing, melalui pelepasan spesies radikal bebas dan enzim proteolitik.

Makrofag telah direkrut dari monosit yang tersirkulasi yang memiliki pengalaman dalam maturase fenotipik, dan bertanggungjawab untuk kelanjutan dari fagositosis dan menyiapkan pelepasan faktor pertumbuhan efektif.¹⁴

Tabel 2.2. Sel-sel dalam penyembuhan luka¹²

Tipe sel	Waktu	Fungsi
Trombosit	Detik	<ul style="list-style-type: none">- Formasi trombus- Aktivasi kaskade koagulasi- Melepaskan mediator inflamasi (PDGF, TGF-β, FGF, EGF, Histamin, Serotonin, bradykinin, prostaglandin)
Neutrofil	Memuncak pada 24 jam	<ul style="list-style-type: none">- Fagositosis bakteri- Debridemen luka- Melepaskan enzim proteolitik- Meningkatkan permeabilitas vaskular
Fibroblast	120 jam	<ul style="list-style-type: none">- Sintesis jaringan granulasi- Sintesis kolagen- Menghasilkan komponen matriks ekstraseluler- Melepaskan protase- Melepaskan mediator inflamasi

Keterangan: EGF, *epidermal growth factor*; FGF, *fibroblast growth factor*; PDGF, *platelet- derived growth factor*; TGF, *transforming growth factor*.

c. Proliferasi

Fase Proliferasi diinisiasi oleh fibroplasia. Pada periode ini terjadi migrasi fibroblast yang intens, serta peningkatan sintesis kolagen dan protein matriks ekstraseluler lainnya. Ekstraseluler matriks berlimpah yang terbentuk mendukung migrasi sel, memungkinkan peningkatan adhesi sel dan melakukan penjangkaran menyeluruh filopodia dan pelebaran pseudopodia yang melekat pada fibronectin dan protein kolagen dari matriks.¹⁵ Data histologis mengungkapkan bahwa selama minggu pertama dari proses penyembuhan, soket ekstraksi diliputi dengan jaringan granulasi longgar kaya akan sel yang

terorganisir dengan proses infiltrasi yang intens oleh sel infiltrasi, kecambah vaskuler dan fibroblast menggantikan awalan dari bekuan darah yang mengalami nekrosis koagulatif, melalui proses sentrifugal.^{9,16}

Pengaktifan awal oleh TGF- β 1 dan FGF-2 tampaknya mengaktifasi modulasi dan proliferasi oleh populasi fibroblastik, sangat menentukan sintesis dan maturasi dari matriks ekstraseluler dan kelompok jaringan granulasi. Pada saat yang sama, komponen utama dari matriks ekstraseluler, seperti kolagen tipe 1 diberikan kode oleh gen COL1A1 dan COL1A2, yang menandakan sebagai awal dari pembentukan tulang, dengan adanya tampakan yang melimpah pada fase awal penyembuhan¹⁷, juga tampakan dari enzim yang bertanggung jawab untuk pembentukan dari matriks seluler sebagai matriks metalloproteinase (MMPs), khususnya MMP-2 dan MMP-9 diketahui untuk memodulasi pergerakan dari sel inflamasi, melalui proses angiogenik.

Faktanya, pembentukan dan pemulihan sirkulasi darah sangat penting untuk menjaga keseimbangan baik dari faktor pro dan anti-angiogenik yang mengisi populasi pada lingkungan mikro, memodulasi fungsionalitas dari sel endotel.¹⁸ Kondisi hipoksia mendorong proses proliferasi endotel dan diferensiasi dengan

membantu angiogenesis dalam proses karakterisasi oleh degradasi basal lamina yang dimediasi oleh enzim yang memungkinkan merangkainya pembuluh darah murni; kemotaksis sel; proliferasi sel dan diferensiasi; dan akhirnya, maturasi dan pembentukan struktur baru yang terbentuk. Demikian, pembuluh darah dari sekitaran tepi mengambil jaringan dan jaringan yang kompeten dari kapiler yang akan terbentuk dalam beberapa hari kedepan.

Secara progresif, jaringan granulasi digantikan oleh matriks sementara yang telah dibentuk dari jaringan ikat yang belum matang, tetapi kaya akan serat kolagen dan sel yang telah direkrut. Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa minggu pertama pasca ekstraksi, bekuan darah hampir terbentuk sempurna dengan jaringan granulasi, secara progresif digantikan oleh matriks sementara selama minggu berikutnya pasca operasi. Selama periode berlangsung, eritrosit yang terdistribusi masih dapat diidentifikasi tetapi tidak ada sisa bekuan, dan jaringan granulasi dan matriks sementara mendominasi volume dari soket, masing-masing terdiri sekitar 30% dan 50% dari total.

Pada fase penyembuhan ini, pembentukan matriks tulang sementara dimulai melalui penetrasi sel mesenkim yang tidak berdiferensiasi menjadi berdiferensiasi menuju turunan dari osteogenik.¹⁵ Proyeksi seperti jari yang ada pada jaringan mineral

diidentifikasi secara luas yang secara progresif memanjang dari dinding soket ke pusat luka dalam matriks jaringan ikat yang diletakkan dengan serat kolagen, tanpa kelompok yang terstruktur. Proyeksi seperti jari ini mengelilingi pembuluh darah menimbulkan pembentukan system *Haversian* (Osteon primer) yang sekali-sekali diperkuat oleh tulang berserat yang sejajar. Pada lokasi yang berbeda, resorpsi aktif dari *bundle bone* berasal dari komunikasi langsung antara struktur anyaman mineralisasi yang baru dan sumsum septa interdental yang berdekatan.^{8,15}

Kelompok trabekuler meluas dari tulang yang lama pada dinding soket, bergerak mengarah ke pusat luka, berkaitan erat dengan pembentukan pembuluh darah baru. Pembentukan jaringan yang termineralisasi secara bertahap membatasi struktur matriks sementara ke bagian paling tengah dari soket.⁹ Selama periode ini, kandungan maksimum oleh jaringan yang termineralisasi secara umum telah tercapai, meskipun penurunan tingkat aposisi mineral dari daerah lingual ke bukal telah terbukti.

Selama fase pembentukan tulang dan aktivasi osteogenesis, beberapa faktor-faktor pertumbuhan, seperti *platelet derived growth factor* (PDGF), *insulin-like growth factor* (IGF), *transforming growth factor* β (TGF- β), *bone morphogenetic proteins* (BMPs), *vascular*

endothelial growth factor (VEGF), dan *fibroblast growth factor* (FGF), telah terbukti pada tingkat awal dan menengah, dengan beberapa perbedaan tampakan pada puncaknya.^{19,20,21}

BMP dan TGF- β diketahui meregulasi proses dari berbagai macam sel, seperti perkembangan siklus sel, diferensiasi, mortalitas dan adhesi, serta fungsi spesifik jaringan seperti pertumbuhan neuron, morfogenesis tulang, dan penyembuhan luka.²¹ Dalam proses penyembuhan soket, dan meskipun fakta menyatakan bahwa pola tampakan molekuler tidak sepenuhnya jelas, diketahui bahwa BMP memiliki peran dalam pembentukan jaringan dan maturasi, dengan puncak dari BMP osteogenik yang dibuktikan pada langkah awal dari proses penyembuhan luka. Faktanya, peningkatan dari tampakan BMP2, BMP4, dan BMP 7 sangat penting dalam diferensiasi oleh osteoblast selama perbaikan osteogenesis, dibuktikan bahwa aktivitas dari BMP-2 diperlukan untuk inisiasi penyembuhan tulang melalui model tikus percobaan yang dibawah pengaruh mutasi dari gen BMP-2, yang menunjukkan kegagalan dalam proses penyembuhan tulang. Selanjutnya, telah dibuktikan bahwa tiadanya tanda dari BMP-2 selama tahap menengah pada perbaikan intramembran yang merupakan fase kritis untuk mencegah pembentukan kartilago. Selain itu, BMP-7 sangat tampak mulai dari fase awal dan menengah pada

proses penyembuhan tulang, sebagaimana dikonfirmasi lebih lanjut dalam penelitian mengenai penyembuhan soket pada manusia, yang menunjukkan peningkatan sel positif BMP-7 antara fase penyembuhan awal dan menengah dari proses penyembuhan soket alveolar.

Menariknya, BMP juga menstimulasi proses sintesis dan sekresi dari VEGF, PDGF, FGF, dan IGF yang dimana meregulasi angiogenesis. Telah diobservasi bahwa blokade parsial dari tanda VEGF menghasilkan blokade pada osifikasi intramembran dan faktor pertumbuhan, khususnya isoform VEGF-A, digambarkan seperti yang ditampakkan dalam osteoblast yang matang dalam mineralisasi primer. VEGFR2 merupakan reseptor utama untuk VEGF-A, yang menampakkan sel penghasil VEGF dari keturunan osteoblastik dan dapat mengatur migrasi, dan diferensiasi melalui proses pensinyalan autokrin. Secara keseluruhan, faktor pertumbuhan utama menunjukkan tampakan pada puncaknya di antara hari ketiga dan ketujuh pada proses penyembuhan tulang dan diikuti dengan penurunan bertahap pada level mRNA.

Selama 6 sampai 8 minggu, periode penyembuhan, jaringan granulasi secara luas digantikan oleh matriks sementara dan *woven bone*, sesuai dengan 60% dan 35% dari volume jaringan soket. Namun demikian, anyaman tulang yang terbentuk memiliki biomekanik yang

terbatas, bersifat sementara dan mempertahankan kebutuhan untuk diganti dengan jenis tulang dewasa.²

d. Pembentukan Jaringan Tulang dan *Remodelling*

Pada fase akhir dari proses penyembuhan soket yang meliputi perubahan struktur jaringan tulang, yang dapat terjadi dengan modifikasi dari struktur dan bentuk (pembentukan), atau tanpa modifikasi dari parameter tersebut (pembentukan ulang). Substitusi dari *woven bone* dengan jaringan tulang pipih/ sumsum tulang dianggap sebagai pembentukan ulang, walaupun mengakibatkan perubahan ukuran dari *alveolar ridge* di dinding soket, dimana terdiri dari pemodelan jaringan tulang.

Proses pembentukan/ pembentukan ulang dihasilkan dari interaksi aktif antara osteoblast dan osteoklas, yang dimodulasi oleh adanya faktor seperti *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF), *receptor activator of nuclear factor kappa B* (RANK), *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* (RANKL), dan *osteoprotegerin* (OPG). Proses ini secara normal diinisiasi oleh perekrutan dari osteoklas, telah diidentifikasi dari jalur yang ada pada dinding soket asli dan melalui struktur tepi trabekula yang ada pada *woven bone*. Pembentukan didistribusikan secara serupa antara bukal dan permukaan lingual, tetapi karena *lingual plate* pada umumnya

lebih lebar, meningkatkan kehilangan tulang vertikal yang mencapai *buccal plate* yang tipis. Hubungan tambahan pada pembentukan terjadi lebih awal daripada pembentukan kembali sekitar dua pertiga dari proses yang terjadi hingga 3 bulan pasca operasi.

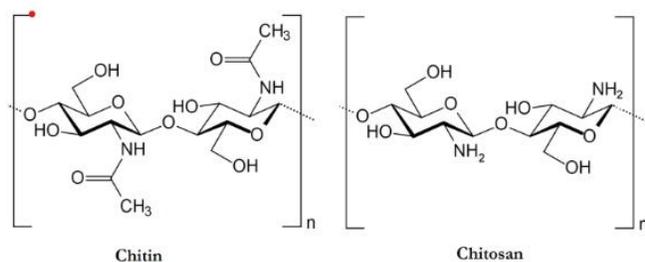
Hubungan tambahan bisa terjadi untuk membuktikan jarak mesio-distal pada soket ekstraksi yang telah berkurang, selama tulang yang dewasa terbentuk kembali pada bagian koronal. Proses kortikalisasi sesuai dengan pembentukan jembatan pada jaringan keras yang menutupi jalur masuk dari soket yang memisahkan mukosa marginal dari soket ekstraksi, membutuhkan waktu yang lama pada manusia sampai selesai hingga 9 dan 12 bulan pasca operasi. Secara bersamaan, bagian terbesar pada *woven bone* pada apikal dan digantikan oleh tulang pipih dan sungsung tulang, dengan serat kolagen menjadi struktur kortikal baru yang telah terbentuk, hingga membantu perkembangan pembentukan periosteum.

Pada 90 hari setelah ekstraksi gigi akan menjadi sulit untuk diidentifikasi batas soketnya dari beberapa model eksperimen dan penelitian klinis pada manusia. Pada manusia, 12-24 minggu setelah ekstraksi gigi, tulang pipih dan sumsum tulang diidentifikasi secara meluas, telah terisi dengan pembuluh darah, adiposit, sel induk mesenkim dan sel inflamasi. Adapun penelitian lain melaporkan

bahwa pada 16 minggu setelah ekstraksi gigi, 60-65% volume jaringan tersusun dari tulang pipih dan sumsum tulang.⁸ Proses pembentukan dan pembentukan kembali menunjukkan perubahan kualitatif dan kuantitatif dalam soket yang dimana menghasilkan pengurangan pada ukuran puncak tulang. Perubahan ukuran ini paling banyak terjadi secara signifikan selama 8 minggu pertama setelah ekstraksi, karena aktivitas osteoklastik yang tinggi. Diketahui selama satu tahun pertama pasca ekstraksi gigi, morfologi utama dan perubahan ukuran terjadi terutama pada 3 bulan pertama, dimana kehilangan tulang tercapai. Bagaimanapun, perubahan ukuran pasca ekstraksi tampaknya terkait dengan beberapa faktor tambahan termasuk situs lokal dan karakteristik pasien, serta variabel yang terkait dengan pembedahan.²

2.2 Kitosan

Kitosan adalah salah satu polisakarida yang paling banyak di teliti bertahun-tahun untuk pengaplikasian biomedis. Kitosan adalah biopolimer yang terbuat dari unit β -(1,4)-linked-d-glucosamine) dan *N*-acetyl-D-glucosamine yang dihasilkan dari deasetilasi kitin. Kitosan adalah polikationik pada pH<6 selama protonasi dari kelompok amino dan berinteraksi dengan polisakarida anionic, dan membentuk polielektrolit kompleks. Kitosan tidak tersedia secara luas di lingkungan, namun dapat dengan mudah diproduksi melalui proses n-deasetilasi basa dari biopolimer alami yang biasa ditemukan di cangkang krustasea laut dan di dinding sel jamur — kitin. Kitin merupakan kopolimer yang terdiri dari *N*-acetyl-glucosamine dan sub-unit *N*-glucosamine. Proses deasetilasi kitosan dapat dilakukan dengan cara kimiawi maupun enzimatik. Perbedaan antara kitin dan kitosan adalah pada setiap cincin molekul kitin terdapat gugus asetil (-CH₃-CO) pada atom karbon kedua, sedangkan pada kitosan terdapat gugus amina (-NH).^{22,23,24,25}



Gambar 2.2 Struktur Kimia Kitin dan Kitosan²⁶

Referensi: Younes I, Rinaudo M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. Mar Drugs. 2015;13(3):1133–74.

Tabel 2.3 Teknik Ekstraksi Kitin Menggunakan Teknik Kimia²⁷

Teknik Ekstraksi	Proses	Keuntungan	Kekurangan
Metode Kimia	Kondisi deproteinisasi: NaOH, KOH, Na ₂ SO ₃ , Na ₂ CO ₃ Temp: 25–100 °C, 30 menit–72jam		
	Demineralisasi: HCL, HNO ₃ , CH ₃ COOH, HCOOH Temp: 25– 100 °C, 30 menit–48 jam	Waktu pemrosesan yang singkat	Proses bertahap Deasetilasi tidak dapat dihindari Tidak ramah lingkungan
	Dekolorisasi: pelarut organik seperti aseton, etil alkohol, dietil eter Pemutihan: KMnO ₄ , NaClO/H ₂ O ₂ ; Temp: 20–60 °C, 25 menit–12 jam	Menghasilkan kitin dengan DA% tinggi Disertai proses deasetilasi yang digunakan pada skala industri	menghasilkan limbah dalam jumlah besar yang tidak dapat digunakan sebagai nutrisi manusia dan hewan. Kalsium karbonat hilang ke aliran limbah
	Pemulihan: presipitasi dengan NaOH 5–10%		
	Deasetilasi: NaOH/KOH 30– 50% b/v, Temp: 80– 150 °C, Waktu 1–8 jam		

2.2.1 Sifat-sifat Fisikokimia

a. Derajat Deasetilasi (DD)

Tingkat deasetilasi (DD) mewakili tingkat unit D-glukosamin sehubungan dengan jumlah total N-asetil-D-glukosamin yang membuat molekul kitosan karena unit ini ditemukan dalam gugus amino yang dibuat dari eliminasi asetil kelompok. Kitin terdeasetilasi lebih dari 60 atau 70% sudah dianggap kitosan. DD adalah parameter struktural yang menentukan beberapa sifat fisik dan kimia seperti batas kelarutan dalam larutan asam (pH 2–6), berat molekul, dan sifat mekanik (elastisitas dan ketahanan traksi). Proses deasetilasi mengubah kitin menjadi kitosan akan mengubah gugus asetil menjadi gugus amino primer, yang lebih hidrofilik daripada molekul sebelumnya; dengan demikian, DD dalam kitosan meningkatkan kadar air dalam sampel yang diambil dari sampel kitosan, yang cenderung berdampak pada kemampuan menyerap air dan membatasi kemampuan untuk mengembang secara maksimal. DD juga berdampak pada sifat biologis, seperti biodegradasi invitro dan invivo. Telah terbukti bahwa pada DD yang lebih besar (antara 84 dan 90%), proses degradasi tertunda. Kitosan yang sangat terdeasetilasi (lebih dari 85%) menunjukkan indeks degradasi yang rendah di lingkungan berair dan akan terdegradasi setelah beberapa bulan, dan DD yang lebih rendah (antara 82 dan 65%) akan menyebabkan degradasi yang

lebih cepat. Pada akhirnya ini berdampak pada beberapa sifat biologis kitosan, seperti kapasitas penyembuhan, peningkatan osteogenesis, dan proses penguraian oleh lisozim dalam sistem biologis. DD memainkan peran kunci dalam adhesi dan proliferasi sel tetapi tidak mengubah sitokompatibilitas kitosan. Studi "in vitro" telah menunjukkan bahwa semakin rendah DD dalam kitosan, semakin rendah adhesi sel dalam film. Telah ditemukan bahwa keratinosit yang melekat pada film kitosan dapat mengubah adhesi dan pertumbuhan sel tergantung pada derajat deasetilasi (DD) mereka, tetapi proliferasi tidak dipromosikan. Jadi, DD mempengaruhi pertumbuhan sel dengan cara yang sama seperti adhesi sel.²⁸

b. Berat Molekul

Tergantung dimana dan bagaimana prosedur preparasi dilakukan, berat molekul dapat berubah dari 300 menjadi lebih dari 1000 kD; viskositas dan berat molekul berbanding terbalik dengan derajat asetilasi. Oleh karena itu, semakin besar berat molekulnya, membran kitosan cenderung lebih kental, sehingga memungkinkan untuk mengontrol fluiditas di dalamnya, fitur penting dalam interaksi jaringan. Karena berat molekulnya yang tinggi dan strukturnya yang tidak bercabang, kitosan merupakan zat pembangun viskositas yang kuat dalam media asam dan berperilaku sebagai bahan pseudoplastik, di mana viskositas bergantung pada agitasi. Juga telah dibuktikan

bahwa berat molekulnya merupakan efek tidak langsung atau berbanding terbalik dengan kapasitas pembengkakan dan/atau hidrasi membran kitosan, dan ketika berat molekul lebih besar dan DD lebih tinggi, pembengkakan atau permeabilitas membran kitosan lebih kecil. Ada hubungan langsung antara berat molekul dan DD. Kedua parameter ini memiliki efek langsung pada proses biodegradasi kitosan, karena pada berat molekul yang lebih besar proses degradasi tertunda dalam sistem “in vitro” dan juga “in vivo”.²⁸

c. Porositas

Porositas adalah fitur dalam polimer yang digunakan sebagai perancah. Perancah berpori berfungsi untuk memberikan dukungan dalam rekayasa jaringan karena mereka bertindak sebagai platform dan memberikan dukungan yang diperlukan untuk secara fisik memandu diferensiasi dan proliferasi sel untuk pertumbuhan jaringan “in vivo” dan “in vitro”. Agar scaffolding kitosan dapat digunakan sebagai penopang struktural dalam regenerasi jaringan, harus memiliki pori yang tinggi sehingga memiliki proliferasi sel yang tepat di situs aktif dan juga memiliki luas permukaan yang cukup untuk menampung sel hidup secara memadai, memiliki ukuran pori yang tepat. sehingga sel yang tumbuh dapat menembus dan berkembang biak, dan memiliki struktur pori yang sangat saling berhubungan yang

memungkinkan sel untuk tumbuh dan memiliki pengangkutan nutrisi yang tepat.²⁸

d. Kapasitas Penyerapan Air

Ketika ditempatkan dalam media cair, membran kitosan dapat membengkak dan menahan sejumlah volume air yang terserap dari media dalam jaringan tiga dimensinya. Agar dapat digunakan untuk tujuan biomedis, mereka harus menyerap cairan dari tubuh untuk pemindahan sel, ditambah mereka harus memungkinkan distribusi nutrisi, metabolit, dan faktor pertumbuhan yang memadai, melalui media ekstraseluler.²⁸

e. Sifat Biologis

Kitosan memiliki banyak sifat biomedis yang bermanfaat, seperti biokompatibilitas, biodegradabilitas, dan tidak beracun. Aktivitas biologis kitosan terkait erat dengan kelarutannya, berat molekul, dan DD.²⁸

f. Biodegradabilitas

Proses biodegradasi kitosan dapat melalui berbagai media baik fisik (degradasi termal) maupun kimia (degradasi enzimatik); laju degradasi kitosan berbanding terbalik dengan derajat kristalinitas polimer dan oleh karena itu DD dan, dengan demikian, dapat memanipulasi laju degradasi dengan mengendalikan DD yang terjadi selama pemrosesan.²⁸

g. Biokompabilitas

Biomaterial harus biokompatibel; yaitu, kontak dengan tubuh tidak boleh mengakibatkan reaksi yang merugikan, sehingga mereka harus mampu mengenali dan bekerja sama secara harmonis dengan struktur dan sel tubuh manusia, tanpa menghasilkan reaksi yang tidak spesifik.²⁸

h. Tidak Beracun

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa, sejauh ini, uji klinis yang dilakukan dengan kitosan belum melaporkan reaksi inflamasi atau alergi yang merugikan ketika digunakan dalam obat-obatan, maupun setelah implantasi, injeksi, atau aplikasi topikal pada tubuh manusia atau untuk aplikasi oral. Properti ini disebabkan oleh fakta bahwa kitosan terbuat dari GlcN dan GlcNAc, komponen alami dari jaringan mamalia.²⁸ Sifat fisiologis hemostatik material ini memungkinkan untuk digunakan sebagai perangkat medis untuk menghentikan pendarahan, dan investigasi telah menunjukkan temuan lokal, seperti pembekuan darah, perkembangan trombosis, dan adhesi trombosit.²⁵

2.2.2 Kitosan dalam Penyembuhan Luka di Rongga Mulut

Kitosan menampilkan berbagai macam keunggulannya sebagai biomaterial, seperti aktivitas antimikroba, perilaku yang sangat baik dalam tubuh manusia, efek hemostatiknya, dan kemampuannya untuk melekat pada berbagai jenis sel. Kitosan juga telah digunakan dalam perawatan luka, terutama pada terapi periodontal untuk tujuan rekonstruksi jaringan, karena memiliki reaksi tubuh yang minimal dan potensi untuk meningkatkan proliferasi sel fibroblas gingiva manusia dan merangsang penyembuhan luka.

Pada fase hemostasis, setelah pencabutan gigi, darah segera menumpuk di situs luka dari pembuluh yang terluka. Pencabutan gigi menyebabkan kerusakan mikrovaskuler dan hemoragik. Kitosan menginduksi aktivasi trombosit dan membentuk gumpalan stabil yang menutup area tersebut dan secara signifikan mengurangi waktu perdarahan. Tekanan kuat harus diterapkan selama beberapa menit setelah ditempatkan di luka.

Pada fase inflamasi, bersifat sementara dan melibatkan humoral dan respon inflamasi seluler. Kemudian, monosit direkrut dari monosit dewasa yang bersirkulasi untuk melanjutkan fagositosis dan melepaskan faktor pertumbuhan aktif yang penting untuk aktivasi fibroblas dan osteoblas.

Dalam fase proliferaatif, fase ini diinisiasi oleh fibroplasia melalui migrasi intens dan proliferasi dari fibroblas. Serat kolagen yang melimpah disekresikan, dan matriks protein ekstraseluler lainnya disintesis oleh

fibroblas. Kelimpahan matriks ekstraseluler (ECM) selanjutnya mendukung migrasi dan adhesi seluler. Selama tujuh hari pertama penyembuhan, lokasi luka menyebar secara longgar dengan jaringan granulasi yang kaya sel dengan infiltrasi sel inflamasi yang intens. Kitosan deasetilasi tingkat tinggi mendukung proliferasi fibroblas. Studi *in vitro* ini menunjukkan bahwa kitosan dapat berinteraksi dengan faktor pertumbuhan yang ada dan mempotensiasi efeknya. Dalam beberapa hari setelah pencabutan gigi, gumpalan darah terbentuk di lokasi luka, yang menyebabkan tingginya lokalisasi sel inflamasi di lokasi tersebut. Kitosan dan turunannya mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan fungsi sel inflamasi seperti leukosit polimorfonuklear (PMN), makrofag, fibroblas, dan osteoblas. Kitosan juga dilaporkan meningkatkan kemampuan luka untuk menahan gaya dan tekanan dari luar.

Pada fase pembentukan dan pembentukan ulang, interaksi dinamis hasil osteoblas dan osteoklas dalam pemodelan tulang (modifikasi bentuk dan struktur tulang) dan *remodelling* (tidak ada modifikasi pada bentuk dan struktur tulang). Mediator seperti *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), reseptor aktivator faktor nuklir kappa B (RANK), reseptor aktivator ligan faktor kappa B nuklir (RANKL), dan osteoprotegerin (OPG) memodulasi prosesnya. Kitosan tidak hanya menginduksi diferensiasi sel osteoprogenitor, tetapi juga mendukung pembentukan tulang secara *in vitro*.

Kitosan telah digunakan sebagai perancah polimer dalam rekayasa jaringan karena strukturnya menampilkan beberapa sifat seperti porositas tinggi, biodegradabilitas, integritas struktural, dan tidak beracun bagi sel serta mendorong interaksi dengan sel untuk mendukung adhesi dan juga harus mendorong fungsi sel. Perawatan kerusakan pada tulang dapat dilakukan dengan menggunakan senyawa *biodegradable*, yang digunakan sebagai kerangka sementara pengganti tulang yang hilang atau bagian yang rusak. Kemudian, penyangga tulang ini secara progresif terdegradasi dan digantikan oleh jaringan tulang baru tanpa mengganggu selama perawatan. Untuk meminimalkan kekurangan tersebut, beberapa biopolimer seperti kitosan dalam rekayasa jaringan tulang dapat mendorong pertumbuhan dan disposisi matriks yang kaya mineral oleh osteoblas.

Oleh karena itu, kitosan merupakan kandidat yang sangat baik pada proses rekonstruksi tulang, karena dapat menghasilkan struktur berpori yang cocok untuk pertumbuhan sel dan osteokonduksi, dan mendorong proliferasi sel osteoblas dan mesenkimal serta neovaskularisasi *in vivo*. Selain itu, strukturnya mirip dengan glikosaminoglikan, dan komponen matriks ekstraseluler tulang.^{28,29,30}