

**PEMANFAATAN ALGINAT SEBAGAI BAHAN *SCAFFOLD* PADA
KERUSAKAN TULANG ALVEOLAR**

SKRIPSI *LITERATURE REVIEW*



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

NADIA RISDA KURNIA

J011191078

**DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2022

**PEMANFAATAN ALGINAT SEBAGAI BAHAN *SCAFFOLD* PADA
KERUSAKAN TULANG ALVEOLAR**

SKRIPSI

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu
Syarat Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

NADIA RISDA KURNIA

J011191078

**DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2022

HALAMAN PENGESAHAN

Judul : Pemanfaatan Alginat sebagai Bahan *Scaffold* pada Kerusakan Tulang Alveolar

Oleh : Nadia Risda Kurnia/ J011191078

Telah Diperiksa dan Disahkan

Pada Tanggal: 15 Februari 2022

Oleh:

Pembimbing



Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M.Kes

NIP. 19680505199903 2 001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin



Prof. drg. Muhammad Rusli, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)

NIP. 19730702200112 1 001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan yang tercantum di bawah ini:

Nama : Nadia Risda Kurnia

NIM : J011191078

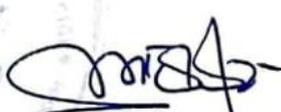
Judul Skripsi : Pemanfaatan Alginat sebagai Bahan *Scaffold* pada
Kerusakan Tulang Alveolar

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

Makassar, 15 Februari 2022

Koordinator Perpustakaan FKG-UH




Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama: Nadia Risda Kurnia

NIM: J011191078

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul PEMANFAATAN ALGINAT SEBAGAI BAHAN *SCAFFOLD* PADA KERUSAKAN TULANG ALVEOLAR adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiat 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 perundangan yang berlaku jika ternyata skripsi sebagian atau keseluruhannya merupakan plagiat dari karya orang lain.

Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar, 15 Februari 2022



Nadia Risda Kurnia

NIM J011191078

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirahim,

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran **Allah SWT** atas segala limpahan rahmat, hidayah dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi berupa *Literature Review* yang berjudul : **Pemanfaatan Alginat sebagai Bahan Scaffold pada Kerusakan Tulang Alveolar.**

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada dosen pembimbing **Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M.Kes** yang telah sabar mendampingi penulis dalam penyusunan *literature review* ini. Penulis menyadari sepenuhnya kekurangan dari *literature review* ini baik dari segi bahasa hingga pembahasan materi. Semoga dengan terselesaikannya *literature review* ini dapat memberikan manfaat kepada penulis sendiri dan para pembaca. Dengan penuh kerendahan hati, penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak sehingga penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. **Tuhan Yang Maha Esa** yang selalu memberi penyertaan-Nya selama penyelesaian skripsi ini.
2. **Prof. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K).** selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

3. **drg. Irfan Dammar, Sp.Prof. (K)** selaku penasehat akademik atas bimbingan yang sangat baik, motivasi, nasehat dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan.
4. Kedua orang tua tercinta, Ayahanda **H. Muhdar, S.P., M. Si.** dan ibunda **Islawati** tercinta yang tiada hentinya selalu tulus mendoakan penulis dalam setiap kegiatan dan proses yang penulis lalui, dan selalu memberikan motivasi, semangat, serta dukungan baik secara materi maupun non-materi selama proses penyusunan skripsi ini.
5. Keluarga besar dari pihak **Ayah** dan **Ibu** yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang senantiasa memberikan semangat dan motivasi dalam menjalankan perkuliahan.
6. Teman seperjuangan skripsi **Daranisa Wulan Purnamasari** yang selalu ada untuk selalu memberi semangat dan motivasi dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Sahabat penulis dari SMP hingga sekarang: **Murniati Rahayu, Dwi Atmi Hasriningrum, Lusi Darmiani, dan Nurul Ilmi** yang sedari dulu menemani penulis dan senantiasa menyemangati dan menghibur dalam penyelesaian skripsi ini.
8. Sahabat seperjuangan di FKG: **Bihaeri Itsna Masruroh, Mutiara Faza, Ulil Azmi, dan Amani Fajri Khairunnisa** yang senantiasa membantu, menyemangati dan memberikan semangat dan motivasi dalam menyusun skripsi ini.

9. Untuk **Asfitrah Alamsyah** yang selalu mendukung dan memberikan semangat dalam setiap keadaan.
10. Untuk semua teman **IX-UNGGULAN** dan **SONIC21** yang selalu menghibur dan memberikan semangat dalam setiap suka maupun duka.
11. Untuk semua teman seperjuangan **ALVEOLAR 2019** yang sejak pertama menapakkan kaki di FKG berjuang bersama dalam setiap keadaan semoga kita semua sukses dan dimudahkan disetiap perjalanan dalam menempuh pendidikan.

Terima kasih kepada semua keluarga dan teman – teman yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu yang membantu mendorong dan menyemangati dalam penyelesaian skripsi ini, semoga setiap Allah SWT membalas setiap kebaikan yang telahdiberikan oleh semua orang yang selalu ada untuk penulis.

Akhirnya dengan segenap kerendahan hati, penulis mengharapkan agar kiranya tulisan ini dapat menjadi salah satu sumbangsi ilmu dan peningkatan kualitas Pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Aamiin.

Wassalamu’alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Makassar, 15 Februari 2022

Hormat kami,

Penulis

PEMANFAATAN ALGINAT SEBAGAI BAHAN *SCAFFOLD* PADA KERUSAKAN TULANG ALVEOLAR: *LITERATURE REVIEW*

Nadia Risda Kurnia¹, Nurlindah Hamrun²

1. Mahasiswa S1 Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin
2. Dosen Departemen Oral Biologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

ABSTRAK

Latar Belakang: Biopolimer dari alam lebih banyak dipilih sebagai material *scaffold* di antaranya adalah alginat. Alginat merupakan polisakarida asidik yang diekstrak dari alga cokelat (*Phaeophyceae*), termasuk di antaranya *Sargassum sp.* Alginat menunjukkan kesamaan struktural dengan glikosaminoglikan (GAG) yang ditemukan dalam matriks ekstraseluler jaringan manusia seperti tulang sehingga dapat dijadikan biopolimer untuk aplikasi regenerasi jaringan. **Tujuan:** Secara umum, *literature review* ini bertujuan untuk mengetahui bahwa alginat dapat dibuat menjadi *scaffold* serta mampu merangsang regenerasi tulang alveolar. **Hasil:** Dari jurnal yang telah di review didapatkan bahwa *scaffold* alginat memiliki peran dalam regenerasi tulang alveolar dengan pengiriman faktor osteokonduktif dan protein secara stabil pada area tulang alveolar yang mengalami kerusakan. Namun, terdapat kekurangan pada sifat mekanik alginat tetapi dapat diperkuat melalui penambahan bahan anorganik **Kesimpulan:** Review ini telah menunjukkan bahwa *scaffold* alginat memiliki peran dalam regenerasi tulang alveolar dan dapat diperkuat melalui penambahan bahan anorganik yang lain untuk meningkatkan sifat mekanis dan osteokonduktivitas dalam aplikasi rekayasa jaringan tulang alveolar.

Kata kunci : *Brown Algae, Alveolar Bone Resorption, Scaffold Alginat, Bone Tissue Engineering dan Alveolar Bone Regeneration*

UTILIZATION OF ALGINATE AS A SCAFFOLD MATERIAL ALVEOLAR BONE DAMAGE: LITERATURE REVIEW

Nadia Risda Kurnia¹, Nurlindah Hamrun²

1. Undergraduate Dentistry Student, Hasanuddin University

2. Lecturer of the Department of Oral Biology, Faculty of
Dentistry, Hasanuddin University

ABSTRACT

Background: Biopolymers of nature are more widely chosen as scaffold materials among which are alginate. Alginate is an acidic polysaccharide extracted from brown algae (Phaeophyceae), including *Sargassum* sp. Alginates show structural similarities to glycosaminoglycans (GAGs) found in the extracellular matrix of human tissues such as bone, so they can be used as biopolymers for tissue regeneration applications. **Objective:** In general, this literature review aims to determine that alginate can be made into a scaffold and is able to stimulate alveolar bone regeneration. **Results:** From a reviewed journal, it was found that scaffold has a role in alveolar bone regeneration by stably delivery of osteoconductive factors and proteins to areas of damaged alveolar bone. However, there are shortcomings in the mechanical properties of alginate but can be strengthened through addition of inorganic materials **Conclusion:** This review has shown that scaffolds have a role in alveolar bone regeneration and can be strengthened through addition of inorganic materials others to improve mechanical properties and osteoconductivity in alveolar bone tissue engineering applications.

Keywords : *Brown Algae, Alveolar Bone Resorption, Scaffold Alginate, Bone Tissue Engineering and Alveolar Bone Regeneration*

DAFTAR ISI

PEMANFAATAN ALGINAT SEBAGAI BAHAN SCAFFOLD PADA KASUS KERUSAKAN TULANG ALVEOLAR	i
HALAMAN SAMPUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Tulang Alveolar	6
2.2. Kasus Kerusakan Tulang.....	7

2.3. Resorpsi Tulang Alveolar	9
2.4. Regenerasi Tulang Alveolar.....	13
2.5. Bone Tissue Engineering (BTE)	15
2.6. <i>Scaffold</i> Alginat.....	17
BAB III METODE PENULISAN	21
3.1. Jenis dan Pendekatan Penelitian.....	21
3.2. Sumber Data	21
3.3. Kriteria Penelusuran	22
3.4. Alur Penelusuran	22
BAB IV PEMBAHASAN.....	23
4.1 Hasil	23
4.2 Analisis Tabel Sintesis Jurnal	34
4.3 Analisis Persamaan Jurnal.....	43
4.4 Analisis Perbedaan Jurnal	43
BAB V PENUTUP	45
5.1 Kesimpulan.....	45
5.2 Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN.....	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Gambaran kerusakan tulang alveolar dari radiograf dua dimensi. ...	12
Gambar 2.2 Gambaran kerusakan tulang alveolar berbentuk <i>arch shaped</i> dari gambaran dua dimensi	12
Gambar 2.3 Struktur kimia alginat	19
Gambar 4.1 Proses penyembuhan fraktur tulang	27
Gambar 4.2 Desain <i>scaffold</i> berbasis gambar untuk tulang alveolar	29
Gambar 4.3 Analisis FTIR alginat.....	33
Gambar 4.4 (A) Kelompok CHA dan (B) CHAMINO	35
Gambar 4.5 (A) Kelompok CHA dan (B) CHAMINO	35
Gambar 4.6 (A) alginat/PVA dan (B) alginat/PVA/nHA.....	37
Gambar 4.7 (A) tanpa nHA dan (B) dengan nHA.....	37
Gambar 4.8 Perubahan morfologi dan diferensiasi sel setelah 21 hari.	37
Gambar 4.9 (a) PLA; (b) PLA/CA1; (c) PLA/CA2 dan (d) PLA/CA3.....	39
Gambar 4.10 Densitas volume tulang yang baru terbentuk	40
Gambar 4.11 Data dari percobaan hewan in vivo	42

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Resorpsi tulang alveolar merupakan kondisi terkait proses fisiologis atau patologis yang mengakibatkan hilangnya struktur tulang alveolar karena interaksi terstruktur antara sel inflamasi dan sel-sel resorpsi (osteoklas) dengan jaringan keras¹. Resorpsi tulang alveolar dapat terjadi setelah prosedur ekstraksi gigi yang merupakan awal dari serangkaian perubahan biologis pada tulang alveolar serta invaginasi mukosa dalam minggu-minggu pertama setelah ekstraksi². Resorpsi alveolar ridge setelah kehilangan gigi merupakan konsekuensi dari proses penyembuhan pasca pencabutan. Lebar ridge alveolar dapat berkurang hingga 50% pada tahun pertama setelah kehilangan gigi dengan dua pertiga dari pengurangan ini terjadi dalam tiga bulan pertama³. Kerusakan tulang alveolar dalam kasus kedokteran gigi dapat disebabkan oleh penyakit periodontal, trauma pasca ekstraksi gigi, kista, tumor odontogenik dan nonodontogenik, lesi patologis mulut, serta banyak kondisi lainnya. Berbagai peristiwa traumatis juga menyebabkan kerusakan tulang alveolar. Peristiwa traumatis ini termasuk kehilangan gigi, pneumatisasi sinus, trauma wajah dan dentoalveolar⁴.

Selain itu, proses resorpsi tulang alveolar merupakan karakteristik patologis utama dari periodontitis. Periodontitis adalah peradangan pada

jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik atau kelompok mikroorganisme spesifik yang mengakibatkan kerusakan progresif jaringan ikat periodontal dan tulang alveolar, dengan pembentukan poket, resesi, atau keduanya⁵. Gambaran yang paling khas dari periodontitis adalah aktivasi osteoklastogenesis yang menyebabkan kerusakan tulang alveolar yang bersifat ireversibel dan menyebabkan hilangnya penyangga gigi⁶. Kehilangan tulang alveolar (*alveolar bone loss*) merupakan indikator keparahan penyakit periodontal. Nilai rata-rata kehilangan tulang alveolar berguna sebagai acuan untuk memprediksi keparahan penyakit periodontal secara radiografi dan mempengaruhi hasil penatalaksanaan penyakit periodontal⁷.

Berdasarkan data dari Riskesdas 2018, penduduk Indonesia yang bermasalah dengan gigi dan mulutnya sebesar 57,6%⁸. Penyakit periodontal merupakan masalah kesehatan gigi dan mulut yang sering dialami oleh masyarakat Indonesia. Prevalensi periodontitis pada masyarakat usia ≥ 15 tahun menurut data Riskesdas 2018 adalah 67,8% ini berarti dari sepuluh orang penduduk Indonesia sebanyak 7 orang yang menderita periodontitis^{9,10}. Penyakit periodontal adalah suatu kondisi yang dapat menyebabkan peradangan dan kerusakan pada jaringan penyangga gigi yaitu gingiva, ligamen periodontal, sementum dan tulang alveolar¹¹.

Kerusakan tulang dapat diatasi dengan pencangkokan tulang yaitu dengan autograft, allograft dan xenograft. Autograft menjadi standar emas, namun keterbatasan jumlah menjadi kelemahannya. Sedangkan pada allograft dan

xenograft memiliki keterbatasan pada masalah kompatibilitas dan potensi transfer penyakit dari pendonor. Salah satu alternatif penanganan kerusakan tulang adalah dengan rekayasa jaringan tulang (*tissue engineering*)¹². Rekonstruksi dan augmentasi tulang alveolar adalah bidang yang kompleks dan menantang bagi ahli bedah maksilofasial dan periodontal. Tujuan penting dari terapi di bidang ini adalah meningkatkan massa tulang sebagai akibat dari beberapa kondisi seperti penyakit periodontal¹³.

Penyembuhan kerusakan tulang dengan transplantasi tulang menggunakan metode *tissue engineering* (rekayasa jaringan) merupakan alternatif dari perawatan konvensional. Prinsip umum dari *tissue engineering* adalah mengkombinasikan sel, *scaffold* atau perancah dan faktor pertumbuhan (*growth factors*). Sel-sel akan berkembang biak, bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi jaringan khusus dengan bantuan faktor pertumbuhan maka sel akan menghasilkan komponen matriks ekstraseluler yang diperlukan untuk pembentukan jaringan¹⁴.

Scaffold adalah kerangka yang mendukung sel untuk dapat tumbuh dan berkembang menjadi jaringan tulang baru pada daerah kerusakan dengan bentuk dan ukuran seperti yang diharapkan. *Scaffold* merupakan komponen yang sangat penting dalam metode *tissue engineering*. *Scaffold* yang ideal adalah yang memiliki kemampuan biocompatible, biodegradable, serta memiliki desain bangun yang mendukung sel untuk tinggal dan berkembang¹². Implantasi *scaffold* yang dikombinasikan dengan stem cells dapat dilakukan dengan dua metode yaitu penempatan sel menjadi *scaffold*

prefabricated merupakan strategi rekayasa jaringan yang umum diterapkan dan enkapsulasi sel selama fabrikasi *scaffold* yang terbuat dari matriks polimer hydrogel. Teknik ini melindungi sel dari sistem kekebalan dan memungkinkan distribusi sel yang seragam dalam konstruksi jaringan¹⁵.

Biopolimer dari alam lebih banyak dipilih sebagai material *scaffold* karena memiliki sifat biokompatibel, biodegradabel, non toksik dan lebih banyak ketersediaannya dibanding polimer sintetik. Biopolimer tersebut di antaranya adalah alginat. Alginat merupakan polisakarida asidik yang diekstrak dari alga cokelat (*Phaeophyceae*), termasuk di antaranya *Sargassum sp* yang banyak ditemukan di perairan Indonesia¹². Pada alga cokelat (juga disebut rumput laut coklat), keberadaan alginat di dinding selnya memberikan fleksibilitas dan struktur yang kuat pada alga dan melindunginya dari kemungkinan cedera saat alga terkena gelombang air laut yang kuat¹⁶.

Alginat menunjukkan kesamaan struktural dengan glikosaminoglikan (GAG) yang ditemukan dalam matriks ekstraseluler jaringan manusia seperti tulang sehingga dapat dijadikan biopolimer untuk aplikasi regenerasi jaringan. Terlepas dari sifat biologisnya yang baik, polimer alami seperti alginat juga memiliki bioaktivitas yang merupakan faktor kunci dalam mendorong pembentukan jaringan keras terutama dalam proses regenerasi tulang alveolar¹⁵.

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka penulis tertarik mengangkat permasalahan diatas dalam suatu judul penelitian yang berjudul

“Pemanfaatan Alginat Sebagai Bahan *Scaffold* pada Kerusakan Tulang Alveolar” melalui *literature review*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah alginat yang diekstraksi dari alga cokelat dapat dibuat menjadi *scaffold*?
2. Apakah *scaffold* alginat mampu merangsang regenerasi tulang alveolar ?

1.3 Tujuan Penulisan

1. Untuk mengetahui bahwa alginat yang diekstraksi dari alga cokelat dapat dibuat menjadi *scaffold*
2. Untuk mengetahui kemampuan *scaffold* alginat dalam merangsang regenerasi tulang alveolar

1.4 Manfaat Penulisan

1. Untuk ilmu pengetahuan, yakni dapat memberikan sumbangsih bagi ilmu pengetahuan kedokteran gigi terkait pemanfaatan alginat sebagai bahan *scaffold* terhadap kerusakan tulang alveolar
2. Untuk masyarakat, yakni membangun pemahaman bahwa alginat dapat dijadikan sebagai bahan *scaffold* terhadap kerusakan tulang alveolar
3. Untuk penulis, yakni untuk menambah dasar pengetahuan terkait pemanfaatan alginat sebagai bahan *scaffold* terhadap kerusakan tulang alveolar

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tulang Alveolar

Tulang alveolar merupakan bagian dari processus alveolaris maksilla dan mandibula yang membentuk dan mendukung soket gigi. Tulang alveolar terbentuk saat gigi erupsi untuk memberikan perlekatan tulang ke ligamen periodontal dan akan menghilang secara bertahap setelah gigi tanggal. Tulang alveolar terbagi menjadi¹⁷ :

1. *External plate of cortical bone* yang dibentuk oleh tulang haversian dan lamella tulang kompak.
2. *Inner socket wall (alveolar bone proper)* yang dalam radiografi terlihat sebagai lamina dura.
3. *Cancellous trabeculae* yang terdapat diantara dua lapisan tulang kompak yang mendukung tulang alveolar.

Tulang alveolar terdiri dari 23% jaringan yang termineralisasi (porsi anorganik) dengan 37% adalah organic matriks yang sebagian besar adalah kolagen dan 40% adalah air. Bagian anorganik terdiri dari hidroksiapatit kristal (terutama), kalsium, fosfor, hidroksil, sitrat, karbonat dan jejak natrium, magnesium, fluor. Bagian organik terdiri dari sel, dan matriks yang termasuk kolagen tipe 1 dan non-kolagen protein. Bagian kolagen terdiri dari yang utama (80-90%) komponen organik dalam jaringan tulang yang

termineralisasi termasuk kolagen tipe I (95%) dengan tipe V (5%), kolagen. Tipe III dan XII juga ada. Tipe I, V dan XII diproduksi oleh osteoblas dan tipe III diproduksi oleh fibroblast. Banyak protein non-kolagen, seperti osteokalsin, osteonektin, osteopontin, sialoprotein, proteoglikan dll, mewakili sekitar 8% dari matriks organik¹⁸.

Komponen seluler tulang alveolar terdiri dari tiga jenis sel utama yaitu osteoblas, osteosit, dan osteoklas, yang lain seperti adiposit, sel endotel. Osteoblas yang membedakan dari pluripoten sel folekel. Kemudian ada osteosit yang tertutup didalam ruangan lacunae. Terdapat juga osteoklas yang berperan sebagai sel resorpsi tulang yang berasal dari jaringan hematopoietik. Tulang alveolar memiliki sejumlah fungsi yaitu memberikan dukungan dan perlindungan mekanis, mempertahankan homeostasis mineral, haematopoiesis dan juga memiliki fungsi endokrin¹⁹.

2.2 Kasus Kerusakan Tulang Alveolar

Studi menunjukkan bahwa *alveolar bone loss* (kehilangan tulang alveolar) selama 12 bulan pertama setelah ekstraksi gigi adalah 11 - 22% dari tinggi tulang alveolar dan 29 - 63% dari lebar tulang alveolar. Sedangkan dua pertiga dari ridge hilang selama 3 bulan pertama setelah ekstraksi gigi²⁰. Ekstraksi gigi biasanya melepaskan banyak proses biologis yang menyebabkan resorpsi tulang alveolar dan perubahan dimensinya. Resorpsi alveolar setelah pencabutan gigi digambarkan sebagai ireversibel,

meningkat seiring waktu dan berlanjut untuk waktu yang lama serta mengurangi ukuran alveolar dalam dimensi vertikal dan horizontal²¹.

Ekstraksi gigi pada pasien dengan biotipe periodontal dan dinding tulang bukal tipis dapat menyebabkan tidak hanya perubahan dimensi tulang tetapi juga resesi jaringan lunak. Resorpsi alveolar ridge terbesar dapat terjadi pada kasus dengan gigi yang terkena patologi periodontal atau endodontik, trauma yang menyebabkan kehilangan gigi atau ekstraksi gigi agresif yaitu dinding tulang bukal retak. Dalam keadaan ini dan tanpa adanya penghalang dinding tulang, jaringan fibrosa tumbuh ke dalam soket pasca ekstraksi mengganggu regenerasi tulang alveolar dan menyebabkan resorpsi tulang alveolar yang cepat²⁰.

Selain itu, *alveolar bone loss* adalah ciri utama perkembangan penyakit pada periodontitis. Periodontitis adalah penyakit inflamasi pada jaringan di sekitar gigi yang menyebabkan kerusakan jaringan ikat. Selama perkembangan periodontitis, osteoklas bertanggung jawab penuh atas resorpsi tulang alveolar yang menyebabkan hilangnya gigi jika tidak dirawat dengan benar²².

Periodontitis adalah salah satu penyakit mulut yang paling umum di dunia. Sekitar 5-20% orang dewasa di seluruh dunia menderita periodontitis parah yang dapat menyebabkan kehilangan gigi. Periodontitis merupakan interaksi kompleks antara bakteri patogen periodontal dengan respon inflamasi dan imun host serta interaksi faktor lingkungan dan genetik.

Kerusakan jaringan setelah perkembangan penyakit disebabkan oleh ketidakseimbangan antara mekanisme *host* yang protektif dan destruktif yang dipicu oleh infeksi²³. Penyakit periodontal diprakarsai oleh aktivitas biofilm bakteri patogen yang menginduksi respon imun sel inflamasi *host*, degradasi jaringan fibrosa dentogingiva dan pelepasannya dari sementum akar. Kehilangan tulang alveolar osteoklastik diatur melalui sekresi sitokin proinflamasi²⁴.

2.3 Resorpsi Tulang Alveolar

Resorpsi tulang merupakan sebuah istilah dimana terjadi perpindahan materi jaringan tulang yang lebih dikenal dengan remodeling tulang. Tulang adalah jaringan hidup yang dinamis, sangat terorganisir dan merupakan konstituen utama dari sistem muskuloskeletal . Meskipun fungsi utama tulang adalah untuk melindungi struktur internal dan untuk memberikan dukungan ke berbagai jaringan lunak, selain itu mereka juga menyediakan hematopoiesis di sumsum tulang²⁵. Dalam keadaan normal, terdapat keseimbangan antara dua proses remodeling yaitu resorpsi dan aposisi. Remodeling tulang merupakan hasil dari keseimbangan antara pembentukan tulang oleh osteoblas dan resorpsi tulang oleh osteoklas. Pada saat infeksi proses resorpsi tulang atau penghancuran tulang lebih cepat atau lebih banyak terjadi dibandingkan proses aposisi atau pembentukan tulang, Kondisi ini mengakibatkan tulang akan tampak rusak²⁶.

Resorpsi tulang banyak ditemui pada penyakit periodontal, *rheumatoid arthritis*, osteoporosis dan tumor. Pada bidang kedokteran gigi, resorpsi tulang dapat mengakibatkan tulang mudah fraktur, gigi mudah tanggal, dan sulitnya fase perawatan dan retensi pasca perawatan ortodontik. Penyakit periodontal merupakan penyakit umum dan tersebar luas di masyarakat, bisa menyerang anak-anak, orang dewasa maupun orang tua. Salah satu bentuk penyakit periodontal adalah peradangan yang menyerang jaringan periodontal, dapat hanya mengenai gingiva yang disebut dengan gingivitis atau mengenai jaringan periodontal yang lebih luas (ligamen periodontal, sementum dan tulang alveolar) yang disebut dengan periodontitis²⁷.

Tulang alveolar adalah jaringan yang hidup dan dinamis. Biasanya, tulang alveolar mengalami stimulasi mekanis dan mengalami siklus remodeling yang berkelanjutan yang terutama didasarkan pada aktivitas terkoordinasi dari dua jenis sel penting yaitu sel-sel turunan osteoblas, termasuk osteoblas, osteosit, *bone lining cells* dan *bone resorbing cells* seperti osteoklas. Ketika osteoklas diaktifkan, mereka menempel pada permukaan tulang dan menghasilkan proton (H⁺) dan protease untuk mendegradasi matriks mineral tulang; setelah itu, osteoblas mensintesis matriks osteoid dan mengatur proses mineralisasi. Di bawah pengaturan berbagai hormon dan sitokin, resorpsi tulang dan pembentukan tulang terhubung dan seimbang sehingga tulang baru dapat menggantikan tulang lama, menstabilkan volume tulang alveolar. Namun, pada periodontitis, keseimbangan ini terganggu²⁸.

Faktor penyebab utama periodontitis yaitu plak bakteri. Sifat penyakit periodontal ini kurang memberi keluhan rasa sakit, kecuali jika ada komplikasi yang akut, sehingga sering ditemukan dalam keadaan lanjut. Bakteri paling banyak berperan terhadap timbulnya periodontitis adalah bakteri Gram negatif, diantaranya yaitu *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, dan *Bacteriodes forsythus*. Bakteri Gram negatif anaerob ini, mengeluarkan produk-produk diantaranya endotoksin biologi aktif atau lipopolisakarida (LPS) yang menyebabkan aktivitas biologis sehingga terjadi peradangan yang selanjutnya toksin ini dapat menginduksi kejadian-kejadian seluler di jaringan periodontal khususnya pada tulang alveolar²⁷.

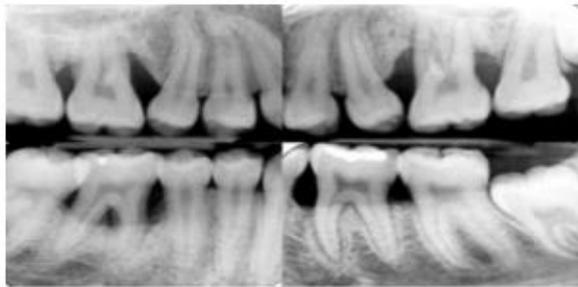
Rangsangan ini menjadi sebuah induksi pengaktifan fungsi dan aktivitas osteoklas yang meningkat dan penurunan jumlah osteoblas, yang selanjutnya akan menyebabkan rusaknya mineral anorganik dari tulang alveolar dan terjadilah resorpsi tulang alveolar. Apabila proses resorpsi ini tidak terkendali maka tulang alveolar yang mendukung gigi akan berkurang dan menyebabkan gigi goyang dan akibat yang lebih fatal lagi adalah rasa sakit dan lepasnya gigi dari soketnya. LPS adalah salah satu penyebab terjadinya kelainan periodonsium. Bahan ini merupakan struktur utama dinding sel bakteri Gram negatif yang berfungsi untuk integritas struktur bakteri dan melindungi bakteri dari sistem pertahanan imun hospes. LPS bersifat endotoksin yang menginduksi diproduksinya faktor lokal yaitu sitokin proinflamatori seperti interleukin- 1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, *tumor*

necrosis factor- α (TNF- α) dan eikosanoid yaitu prostaglandin (PGE2). Prostaglandin dan sitokin proinflamatori mengakibatkan terjadinya destruksi jaringan periodonsium, dengan cara menstimulasi pembentukan dan peningkatan aktivitas osteoklas serta penurunan jumlah dan aktivitas osteoblas²⁷.



Gambar 2.1 Gambaran kerusakan tulang dari radiograf dua dimensi.

Kiri : menunjukkan resorpsi horizontal. Kanan : menunjukkan resorpsi vertikal²⁷.



Gambar 2.2 Gambaran kerusakan tulang berbentuk arch shaped dari gambaran dua dimensi²⁷

2.3 Regenerasi Tulang Alveolar

Tahap-tahap regenerasi tulang alveolar terdiri dari fase inflamasi, fase reparatif, dan fase remodeling. Dalam fase-fase tersebut terjadi proses osteogenesis, osteoinduksi, osteokonduksi, dan angiogenesis sebagai berikut²⁹ :

a) Fase Inflamasi

Pada fase inflamasi, kolagen tipe 1 yang bersifat kemotaktik akan merangsang makrofag menuju daerah defek untuk memfagositosis sel-sel dan jaringan tulang yang rusak serta menstimulasi osteoklas. Untuk menyediakan vaskularisasi dan asupan nutrisi pada area penyembuhan, kolagen menginisiasi proses angiogenesis dengan cara memicu migrasi dan proliferasi sel endotel secara langsung dari pembuluh kapiler sumsum tulang dan secara tidak langsung dari pembuluh kapiler jaringan gingiva menembus barrier membrane lalu menuju sentral defek tulang. Pelepasan trombosit mengirimkan sinyal ke melepaskan makrofag untuk mengabsorpsi jaringan nekrotik sekaligus merangsang osteoklas Faktor pertumbuhan akan dilepaskan dari area lokal untuk membantu proses proliferasi dan diferensiasi sel osteoprogenitor seperti *Mesencymal Stem Cell* (MSC).

b) Fase Reparatif

Pada fase reparatif, kolagen tipe 1 terlibat pada proses osteoinduksi dengan membantu diferensiasi sel osteoprogenitor menjadi sel-sel pembentuk tulang. Selanjutnya, kolagen bertanggungjawab dalam menyediakan matriks organik tambahan yang akan mengalami

mineralisasi, deposisi, dan maturasi hingga ke tahap remodeling. MSC yang berdiferensiasi menjadi sel osteogenik mulai membentuk jaringan kalus. Fase ini membutuhkan protein kolagen dan non-kolagen seperti *bone morphogenetic protein* (BMP), osteopontin (OPN) dan osteocalcin (OCN). Kolagen bertugas menyediakan osteoid untuk biomineralisasi.

c) Fase Remodeling

Proses remodeling dipandu oleh ekspresi gen-gen tertentu dan protein. Sejumlah faktor gen seperti *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) dan *receptor activator of nuclear factor κ B* (RANK) dan ligannya (RANKL) terbukti berperan penting dalam menyeimbangkan aktivitas osteoblast dan osteoklas. Sementara itu, osteoklas dan osteoblas mensekresikan matriks metalloproteinase (MMP) yang akan melarutkan dan mendegradasi matriks organik dan mineral tulang. Pada fase remodeling, kolagen tipe I sebagai agen hemostatik, memperlambat pertautan fibrin untuk mempercepat regenerasi tulang. Sementara itu, osteoblas dan osteoklas mensekresikan metalloproteinase yaitu enzim kolagenase yang akan meresorpsi membran kolagenase. Aktivitas resorpsi ini akan menyisakan deposit kolagen yang diikuti dengan pembentukan celah antara tulang dan gingiva. Celah ini akan diinvasi oleh sel sel osteoblas. Sel ini kemudian memanfaatkan sisa kolagen yang ada sebagai matriks untuk membentuk jaringan tulang baru pada daerah celah.

2.4 Bone Tissue Engineering (BTE)

Elemen penting dari rekayasa jaringan tulang adalah untuk memperbaiki defek tulang baik yang disebabkan oleh patah tulang atau trauma. Dalam teknik konvensional, terjadi perubahan struktur dan fungsi oleh pengganti biologis ketika digunakan untuk memperbaiki jaringan yang rusak. Jadi, untuk defek tulang, pencetakan 3D digunakan untuk membuat tulang tiruan dengan bentuk, ukuran, sifat, dan kekuatan mekanik yang diperlukan³⁰. Teknologi ini lebih cocok dibandingkan dengan teknik manufaktur konvensional lainnya dan terdiri dari elemen-elemen berikut³¹:

a) *Scaffold*

Scaffold terutama diterapkan untuk membuat struktur seperti tulang yang stabil secara fisik dan mekanis. Dalam kedokteran klinis, ia memiliki kemampuan yang sangat baik untuk membangun kembali organ dengan fungsi normal. Ini memungkinkan perlekatan dan migrasi sel untuk mempertahankan biokimia dan sifat biologis lain yang diperlukan. *Scaffolds* membantu semua sel untuk mengintegrasikan dan memenuhi persyaratan perawatan jaringan tulang. *Scaffold* ini dibuat dengan menggunakan teknologi AM (pencetakan 3D) sesuai dengan bentuk dan ukuran yang dibutuhkan pelanggan individu. Ini membantu untuk mengobati penyakit / patah tulang dengan sukses, dengan memenuhi tantangan untuk regenerasi dan pertumbuhan jaringan baru untuk aplikasi medis, sehingga meningkatkan kelangsungan hidup pasien. *Scaffold* tulang adalah matriks 3D yang memungkinkan dan

merangsang perlekatan dan proliferasi sel osteoinducible pada permukaannya. Perhatian berikut harus dipertimbangkan dalam merancang *scaffold* tulang:

- Biokompatibilitas dalam hal perlekatan dan proliferasi sel serta kurangnya toksisitas dan reaksi inflamasi
- Biodegradabilitas untuk substitusi aman terprogram dari bahan *scaffold* dengan deposisi osteoid
- Sifat mekanik untuk menahan beban selama periode perbaikan jaringan tulang
- Arsitektur yang tepat dalam hal porositas dan ukuran pori untuk penetrasi sel, transfer nutrisi dan limbah, dan angiogenesis;
- Sterilitas tanpa kehilangan bioaktivitas
- Kemampuan pengiriman molekul atau obat bioaktif yang terkontrol

b) Sel

Pada makhluk hidup, sel adalah blok bangunan dasar dan khusus untuk bagian tubuh. Sel-sel ini memberikan struktur pada tubuh dan membantu menjalankan fungsi-fungsi khusus. Sel melakukan fungsi yang berbeda dan memberikan bentuk pada bagian tubuh. Pencetakan 3D diperkenalkan untuk membantu pertumbuhan sel lokal sesuai spesifikasi.

c) Faktor pertumbuhan

Ada faktor pertumbuhan yang berbeda seperti faktor pertumbuhan fibroblas, faktor pertumbuhan endotel vaskular dan protein morfogenik tulang juga diperlukan dalam rekayasa jaringan tulang

2.4 Scaffold Alginat

Scaffold merupakan struktur tiga dimensi yang berfungsi sebagai kerangka atau template untuk pertumbuhan sel tulang³². Idealnya, *scaffold* rekayasa jaringan tulang harus biokompatibel, dapat terurai secara hayati, tidak beracun dengan porositas tinggi dan dukungan biomekanik yang memadai. Pengaruh metode yang digunakan untuk fabrikasi *scaffold*, komposisi biokimia dan sifat biofisik *scaffold* termasuk ukuran pori harus diperhatikan sebagai penggerak sel induk menuju osteogenic³³. Struktur berpori dengan ukuran pori berkisar antara 100 dan 325 μm telah dilaporkan untuk berbagai *scaffold* rekayasa jaringan tulang untuk pertumbuhan sel dan pertukaran nutrisi.

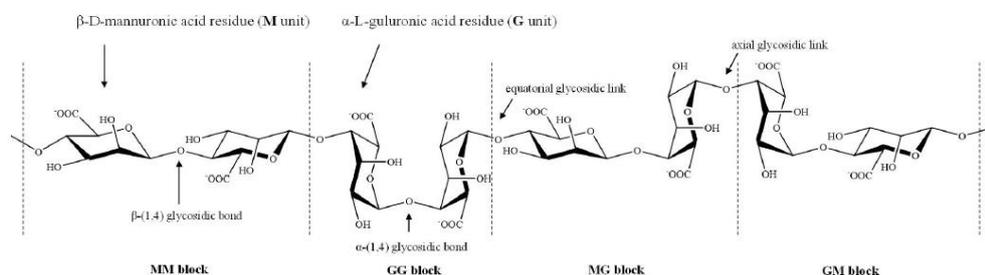
Selain fungsi *scaffold* sebagai tempat penyediaan ruang dan stabilisasi bekuan darah, cangkok tulang itu sendiri memiliki karakteristik osteokonduktif dan/atau osteoinduktif. Untuk menghasilkan *scaffold* dengan fungsi tertentu, pengetahuan tentang struktur dan perilaku jaringan diperlukan. Empat persyaratan mendasar untuk *scaffold* meliputi bentuk, fungsi, pembentukan, dan fiksasi, di mana pembentukan adalah peningkatan regenerasi jaringan dan fiksasi adalah perlekatan *scaffold* ke jaringan

sekitarnya. Beberapa aspek penting dalam perakitan *scaffolding* perlu dipenuhi: makrostruktur, waktu degradasi, mekanisme pelepasan, serta paparan dan durasi molekul bioaktif. Bahan yang digunakan tidak hanya harus memberikan dukungan mekanis tetapi juga mendukung kesesuaian sel, migrasi dan proliferasi di permukaan untuk merangsang produksi matriks ekstraseluler (ECM)³⁴. Bahan BTE memerlukan kriteria berikut untuk menjadi *scaffold* yang efektif³⁵:

- a. Biokompatibilitas adalah salah satu persyaratan penting untuk *scaffold* rekayasa jaringan tulang, yang telah digambarkan sebagai kemampuannya untuk mendukung aktivitas seluler normal dari sistem pensinyalan molekuler tanpa efek toksik lokal dan sistematis pada jaringan inang
- b. Arsitektur internal tulang yang cacat sangat dipengaruhi oleh kekuatan *scaffold* dan harus dirancang dengan hati-hati. Kekuatan mekanik yang dimiliki oleh *scaffold* yang ideal harus sesuai dengan sifat tulang inang dan memenuhi persyaratan transfer beban yang tepat
- c. Tulang alami berpori dan porositas diisi dengan medula tulang. Porositas, interkoneksi pori, dan saluran aliran yang sesuai harus ada dalam *scaffold* untuk invasi sel yang memadai, pengangkutan nutrisi dan limbah, dan transduksi sinyal seluler
- d. Bioresorbabilitas dianggap sebagai faktor penting untuk *scaffold* yang ideal. *Scaffold* tidak hanya harus memiliki sifat mekanik

yang sama seperti tulang inang tetapi juga harus memiliki kemampuan untuk resorpsi seiring waktu. Degradasi harus pada tingkat resorpsi terkontrol sampai selesainya pertumbuhan jaringan tulang baru.

Bahan-bahan alam sering digunakan untuk pembuatan *scaffold* rekayasa jaringan tulang karena kesesuaiannya dengan kandungan tubuh manusia. Salah satu polimer alami yang dapat digunakan adalah alginat³¹. Alginat adalah kelompok polisakarida anionik linier yang berasal dari rumput laut atau ganggang *Sargassum* dari ganggang coklat dan beberapa strain bakteri. Sejak penemuannya pada akhir abad kesembilan belas, alginat telah diteliti secara ekstensif tentang sifat fisik dan kimianya. Alginat tidak beracun, kaya sumber dan mudah didapat. Telah terbukti biokompatibel dan biodegradable dalam tubuh manusia. Berdasarkan sifat-sifat yang menguntungkan ini, alginat telah banyak digunakan dalam industri makanan, dan telah menjadi biomaterial yang sangat penting untuk keperluan farmasi dan biomedis³⁶.



Gambar 2.3 Struktur Kimia Alginat³⁶

Secara kimia, alginat adalah kopolimer yang terutama terdiri dari β -D-asam mannuronic (M) dan epimer C5-nya α -L-guluronic acid (G) residu yang dihubungkan melalui ikatan 1,4-glikosidik dengan cara blok-wise manner yang tidak teratur. Residu M dan G diatur dalam blok homopolimer dari unit G (blok GG) atau unit M (blok MM) dan urutan heteropolimer dari unit G dan M yang digabungkan secara acak (blok GM atau MG). Kemunculan, proporsi, dan distribusinya mungkin berbeda secara signifikan tergantung pada sumber alaminya karena hambatan sterik di sekitar gugus karboksil dalam struktur cincin residu.

Unit M mengadopsi konformasi tempat $4C^1$ yang stabil, sedangkan konformasi tempat 1C_4 lebih cocok untuk unit G sehingga interferensi spasial dari gugus yang ada dalam struktur cincin dapat dikurangi. Taktik gugus kimia di sekitar unit M dan G menghasilkan pembentukan konformasi molekul yang berbeda. Keterkaitan pada posisi diequatorial dari blok MM, pada posisi diaxial dari blok GG dan pada posisi ekuator/aksial atau aksial/equatorial dari blok MG atau GM dalam kopolimer menghasilkan struktur seperti pita datar untuk blok MM, struktur terlipat kaku untuk blok GG dan struktur seperti heliks untuk masing-masing blok MG atau GM³⁶.