

**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

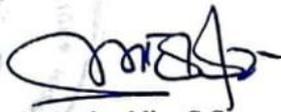
Judul Skripsi : Pemanfaatan Alginat sebagai Bahan *Scaffold* pada
Kerusakan Tulang Alveolar

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.

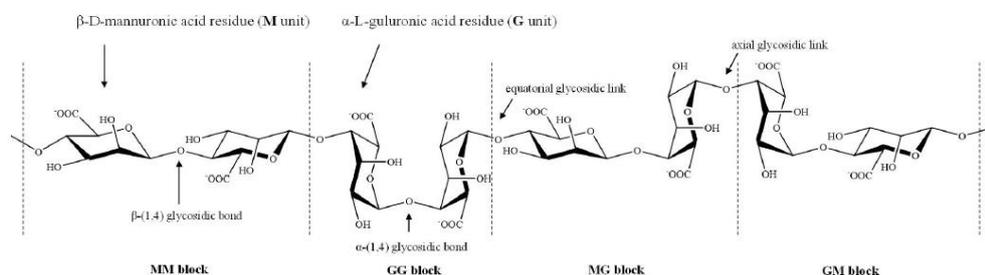
Selain fungsi *scaffold* sebagai tempat penyediaan ruang dan stabilisasi bekuan darah, cangkok tulang itu sendiri memiliki karakteristik osteokonduktif dan/atau osteoinduktif. Untuk menghasilkan *scaffold* dengan fungsi tertentu, pengetahuan tentang struktur dan perilaku jaringan diperlukan. Empat persyaratan 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, interkonektivitas 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 manuronic (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.

BAB III

METODE PENULISAN

3.1 Jenis dan Pendekatan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah studi kepustakaan yaitu melalui penelusuran kepustakaan atau *literature review* untuk mencari rasional dari penelitian yang sudah dilakukan atau untuk ide penelitian selanjutnya. *Literature review* yaitu salah satu dari metode penelitian yang dilakukan untuk menguraikan tentang teori, temuan dan artikel penelitian lainnya yang diperoleh dari bahan acuan untuk dijadikan landasan kegiatan penelitian. Gaya penulisan yang digunakan yaitu *vancouver style* atau angka sitasi berupa *superscript*, tanpa diberi tanda kurung

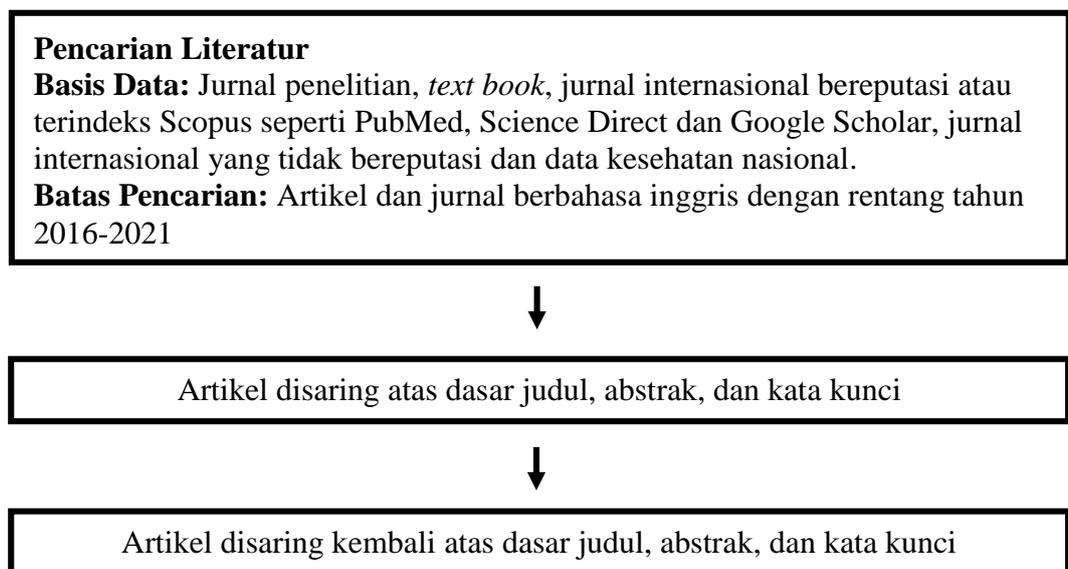
3.2 Sumber Data

Jenis data yang digunakan adalah data sekunder yaitu berasal dari hasil-hasil penelitian yang sudah dilakukan dan diterbitkan dalam jurnal online nasional dan internasional. Sumber data yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari penelusuran jurnal penelitian, *text book*, jurnal internasional bereputasi atau terindeks Scopus seperti PubMed; Science Direct; dan Google Scholar, jurnal internasional yang tidak bereputasi dan data kesehatan nasional.

3.3 Kriteria Penelusuran

- a. Menggunakan kata kunci *brown algae*, *alveolar bone resorption*, *scaffold alginat*, *bone tissue engineering*, *alveolar bone regeneration*.
- b. Artikel dan jurnal berbahasa Inggris dan berbahasa Indonesia yang sudah bereputasi maupun tidak bereputasi.
- c. Rentang waktu publikasi dari 6 tahun terakhir (2016-2021)
- d. Artikel *full-text*
- e. Artikel yang relevan dengan judul
- f. Cara penulisan yang efektif untuk *setting* jurnal dengan memasukkan kata kunci dan melakukan penelusuran berdasarkan *advanced search* dengan penambahan simbol “ ” (kutip) untuk mendapatkan hasil yang lebih spesifik. Contoh: “*brown algae*”, “*alveolar bone resorption*”, “*scaffold alginat*”, “*bone tissue engineering*”, “*alveolar bone regeneration*”.

3.4 Alur Penelusuran

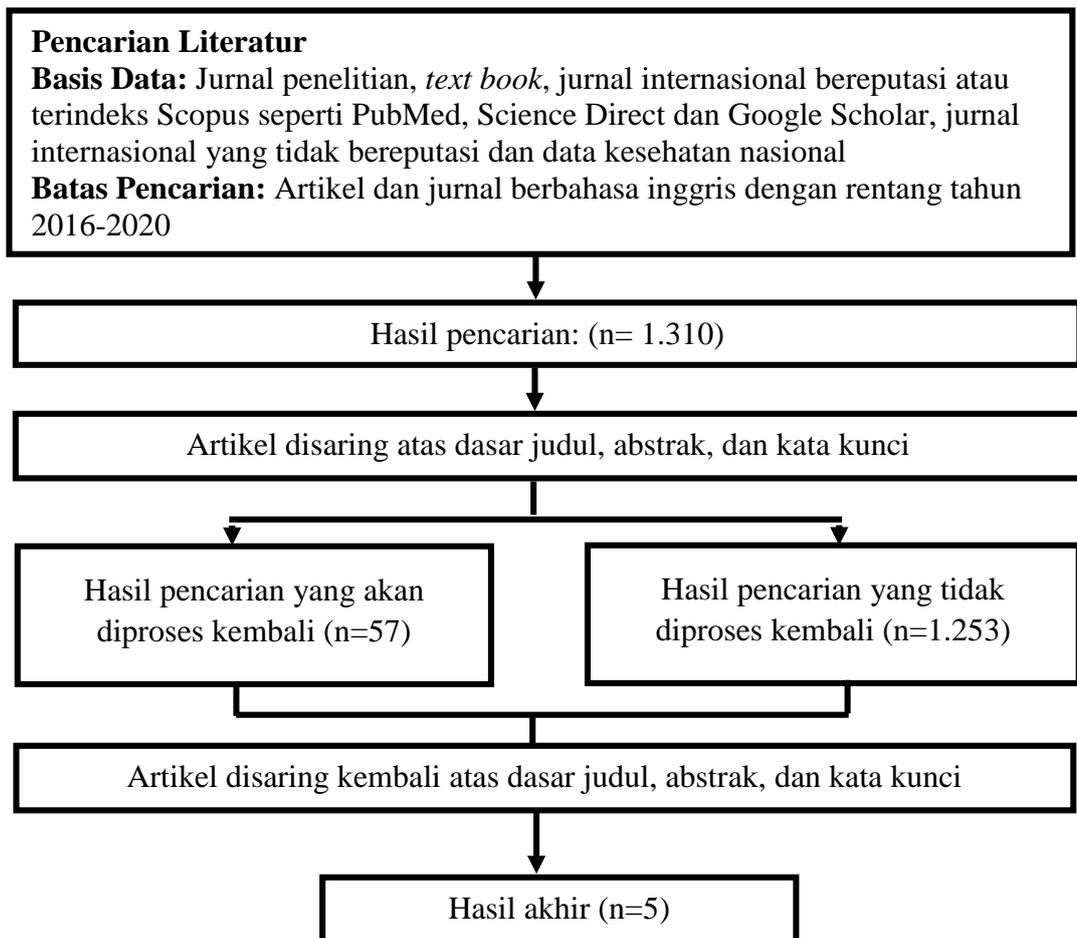


BAB IV

PEMBAHASAN

4.1 Hasil

Berdasarkan hasil pencarian literatur melalui website PubMed, Science Direct dan Google Scholar yang dilakukan dari bulan Oktober hingga Januari 2021, dengan menggunakan kata kunci yang ditentukan sebelumnya. Kemudian jurnal disaring berdasarkan kriteria dari penelusuran yang sudah ditetapkan dan dapat diakses keseluruhan teks. Hasil penelusuran dijabarkan melalui bagan dibawah ini :



Tulang alveolar merupakan bagian penting dari kerangka maksilofasial yaitu jaringan ikat yang menopang gigi, mengalami tekanan mekanis dan mengalami remodeling tulang terus menerus. Serupa dengan jaringan tulang lainnya, osteoklas dan osteoblas adalah komponen utama yang bertanggung jawab atas keseimbangan yang sangat dinamis antara resorpsi dan pembentukan tulang di tulang alveolar. Selain dua komponen penting ini, jaringan komunikasi seluler yang kompleks termasuk osteosit, makrofag, monosit, neutrofil, dan sel imun adaptif seperti sel T helper 17 (sel Th17) juga memainkan peran penting dalam homeostasis tulang alveolar. Namun dalam kasus penyakit periodontitis keseimbangan tersebut terganggu³⁷.

Salah satu perubahan patologis utama yang terkait dengan periodontitis adalah resorpsi alveolar. Resorpsi tulang alveolar menyebabkan hilangnya jaringan pendukung periodontal. Jika penyakit periodontal tidak dirawat dengan baik, pada akhirnya menyebabkan gigi goyang secara bertahap. Kurangnya jaringan tulang alveolar juga dapat menyebabkan kesulitan besar selama desain dan operasi restorasi gigi tiruan dan operasi implan³⁸. Ketika patah tulang terjadi, tubuh manusia memulai proses konsolidasi untuk meregenerasi jaringan yang rusak. Regenerasi tulang yang berhasil harus menggabungkan sel-sel yang hidup, matriks ekstraseluler, sitokin khusus dan faktor pertumbuhan yang menginduksi lingkungan mekanik dan vaskular yang memadai. Beberapa kondisi yang berhubungan dengan kegagalan regenerasi jaringan tulang adalah kurangnya ruang, obstruksi dalam sel dan pengiriman faktor pertumbuhan yang disebabkan oleh rusaknya jaringan

sekitarnya, penghambatan faktor pertumbuhan atau cedera dengan kehilangan tulang yang masif dan karsinogenik alami di dalam tulang³⁹.

Penyembuhan fraktur didasarkan pada proliferasi dan diferensiasi sel pembentuk tulang di periosteum. Penyembuhan patah tulang dapat dibagi menjadi beberapa proses sebagai berikut⁴⁰:

1. Periode hematoma

Periosteum, tulang, dan jaringan tulang rusak setelah patah tulang serta kerusakan pada pembuluh darah kecil di sekitarnya. Hal ini menyebabkan pecahnya pembuluh darah, perdarahan, pembentukan hematoma, kemudian koagulasi, diikuti oleh deposisi fibrin.

2. Peradangan dan debridement

Hematoma mengandung sejumlah besar sel darah merah, sel darah putih, neutrofil polimorfonuklear, makrofag, dan sebagainya. Makrofag memfagositosis jaringan nekrotik, debris sel, residu organel, dll yang dilarutkan, dicerna dan diserap dalam badan sel.

3. Pembentukan serat kalus

Terdapat kapiler baru dari periosteum, fibroblas, dan hematoma invasif pembentukan tulang. Fibroblas mensekresi sejumlah besar serat kolagen dan setelah diferensiasi hematoma membentuk kalus fibrosa. Serat kalus juga dikenal sebagai *temporary callus* yang relatif lunak dan dibagi menjadi *epidural callus*, *bridge callus*, *connected callus*, dan *closed callus* sesuai dengan lokasinya.

4. Awal pembentukan kalus tulang

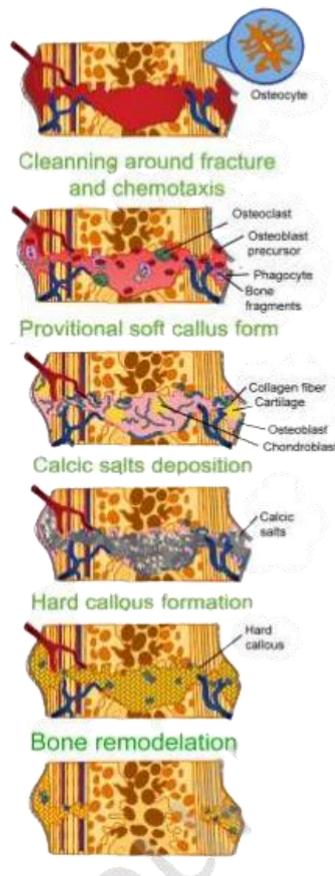
Proses berevolusinya kalus serat ke dalam kalus tulang termasuk pengendapan garam kalsium di sekitar fibroblas secara langsung mengubahnya menjadi sel-sel tulang. Prosesnya adalah terutama melalui diferensiasi sel pembentuk tulang menjadi kondrosit dan osteoblas, mensekresi osteoid seperti matriks dan secara bertahap menggantikan membentuk kalus fibrosa.

5. Pembentukan kalus tulang sekunder

Terdapat lapisan osteoblas pada permukaan tulang yang baru terbentuk. Rongga internal secara bertahap diisi dengan jaringan tulang yang baru dengan fusi tulang trabekula. Sistem Havers muncul secara bertahap berkembang menjadi tulang pipih. Pada saat yang sama, kondrosit berproliferasi untuk membentuk kalus tulang rawan kemudian berkembang menjadi kalus tulang melalui osteogenesis internal tulang rawan.

6. Pembentukan kembali tulang

Peningkatan bertahap dalam luas dan kepadatan kalus tulang, rongga meduler juga diisi dengan kalus tulang. Akhirnya, kalus tulang terhubung dengan korteks dan celah fraktur menghilang untuk mencapai penyembuhan fraktur. Osteoklas menyerap kelebihan kalus, dan membuat rekanalisasi rongga sumsum. Area fraktur kembali ke struktur dan fungsi normal.



Gambar 4.1 Proses penyembuhan fraktur tulang⁴⁰

Autogenous atau autologous bone graft telah didefinisikan sebagai standar emas untuk waktu yang lama sebagai bahan perbaikan tulang karena osteokonduksi, osteogenesis dan osteoinduksi yang sangat baik dalam menggantikan tulang yang rusak. Namun, operasi sekunder tulang autogenous meningkatkan rasa sakit dan risiko bagi pasien. Dalam beberapa tahun terakhir, dengan pemahaman mendalam, pengembangan dan pemanfaatan bahan rekayasa jaringan tulang biomaterial secara bertahap menjadi pengganti baru untuk jaringan tulang⁴¹.

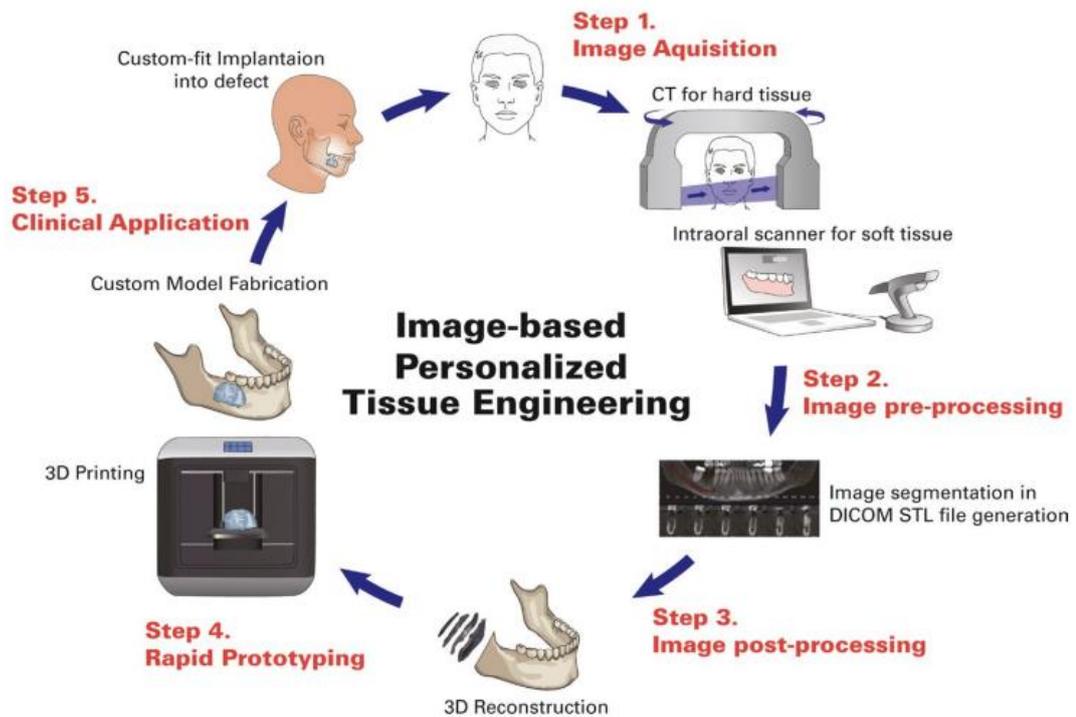
Rekayasa jaringan (*tissue engineering*) dengan regenerasi tulang telah menjadi metode alternatif yang digunakan untuk mengatasi kekurangan

perawatan defek tulang konvensional. Dalam rekayasa jaringan, aplikasi biomaterial meningkat dengan pengembangan media berpori yang disebut *scaffold* sebagai upaya penelitian multidisiplin lanjutan yang dimaksudkan untuk memenuhi kebutuhan regenerasi jaringan. Rekayasa jaringan melibatkan sel-sel yang diambil dari tubuh manusia dan kemudian ditempatkan pada *scaffold* dan ditanamkan ke dalam jaringan tulang yang mengalami defek dan akhirnya menjadi jaringan tulang baru. Dalam konstruksi dan regenerasi jaringan buatan, sel-sel yang tumbuh dengan *scaffold* yang direkayasa harus meningkatkan perkembangan jaringan buatan. Oleh karena itu, *scaffold* harus memiliki kemiripan dengan struktur tulang dan menyediakan ruang (pori-pori) untuk sel-sel tumbuh dan berkembang⁴².

Rekayasa jaringan telah membuat suatu inovasi untuk regenerasi melalui pengenalan *scaffold* yang memiliki arsitektur tiga dimensi (3D) yang sangat mirip dengan matriks ekstraseluler asli (ECM). Pengaturan tersebut akhirnya meningkatkan adhesi sel, proliferasi, diferensiasi, dan regenerasi jaringan secara keseluruhan. Faktanya, sifat *scaffold* dipengaruhi oleh biomaterial yang digunakan dan harus spesifik untuk aplikasi sementara selaras dengan lingkungan asli untuk memastikan bahwa area defek diganti dengan jaringan fungsional yang sehat yang cocok dengan yang asli, tanpa pembentukan bekas luka reparatif.

Ning Yu, et al melakukan percobaan kemajuan dalam teknologi akuisisi pencitraan tiga dimensi (3D) seperti cone-beam computed tomography (CBCT) dan metode fabrikasi *scaffold* yang tepat seperti bioprinting 3D telah

menghasilkan konstruksi *scaffolding* yang dipersonalisasi berdasarkan data anatomi spesifik tiap individu pasien⁴³.



Gambar 4.2 Desain *scaffold* berbasis gambar untuk bioteknologi tulang alveolar.

Langkah 1: Akuisisi gambar dengan pemindaian CBCT untuk jaringan keras dan pemindaian intraoral untuk jaringan lunak; Langkah 2: Pra-pemrosesan gambar, gambar dari langkah 1 diintegrasikan sebagai file DICOM kemudian dikonversi ke file STL untuk mempersiapkan kondisi cetak 3D; Langkah 3: Pasca-pemrosesan gambar, visualisasi volume 3D untuk optimalisasi bentuk *scaffold*; Langkah 4: Pembuatan prototipe cepat berdasarkan pemrosesan gambar, *scaffold* diproduksi oleh printer 3D. Langkah 5: Aplikasi klinis *scaffold* custom-fit diterapkan pada saat operasi rekonstruktif⁴³.

Menurut penelitian Caroline C, et al diantara bahan yang digunakan untuk terapi sel, bahan polimer alami secara khusus digunakan karena sifat biokompatibilitas. Dalam hal itu, alginat adalah salah satu polimer yang paling banyak digunakan karena toksisitasnya yang rendah setelah

pemurnian, sifat pembentuk gel (dalam kondisi yang kompatibel dengan aktivitas biologis: 37°C, pH 7,4), kemiripan struktural dengan matriks ekstraseluler dan biaya yang relatif rendah. Mengenai asal dan struktur kimianya, alginat adalah polisakarida linier anionik (tidak bercabang) yang terbentuk secara alami, yang dapat diekstraksi dari rumput laut coklat dan beberapa bakteri. Alginat $[(C_6H_7O_6Na)_n]$ terdiri dari 1-4- β -D mannuronic (M) dan asam L-guluronic (G) mengandung sejumlah besar gugus *pendant carboxylic acid* yang menyediakan tempat untuk nukleasi mineral heterogen. Alginat sangat hidrofilik sehingga dapat membentuk hidrogel yang stabil dengan adanya kation divalen tertentu seperti Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Ba^{2+} atau Str^{2+} . Ca^{2+} adalah salah satu kation divalen yang paling umum digunakan untuk ikatan silang ionik membentuk hidrogel alginat⁴⁴.

Sel-sel tulang yang baru terbentuk (osteoblas) diketahui awalnya mensekresikan matriks ekstraseluler tulang yang sebagian besar terdiri dari zat organik seperti kolagen tipe 1, kondroitin, sulfat, glikosaminoglikan, dan osteocalcin. Matriks organik ini dikenal sebagai jaringan osteoid. Matriks yang dihasilkan kemudian dikalsifikasi melalui mekanisme biomineralisasi alami yang meliputi tarikan ion Ca^{2+} yang berasal dari grup karboksilat pada struktur alginat sehingga terjadi pengendapan ke serat kolagen. Ion Ca^{2+} ini kemudian bertindak sebagai situs nukleasi heterogen untuk ion fosfor kemudian terbentuk kristal hidroksiapatit dan kalsifikasi matriks organik tulang terus berlanjut dan meningkat. Sebagai daerah terkalsifikasi dari matriks yang terus melebar dan mengembang, osteoblas menjadi

terperangkap di matriks yang termineralisasi tersebut dan berdiferensiasi menjadi sel-sel tulang dewasa yang dikenal sebagai osteosit.

Peran konsentrasi alginate bertujuan untuk mencapai porositas *scaffold* yang optimal dan distribusi pori *scaffold*. Menurut penelitian Mahmoud ME., et al bahwa, dari ketiga konsentrasi alginate yang digunakan untuk melapisi *scaffold* yaitu 1%, 3% dan 5%, *scaffold* yang dilapisi alginate dengan konsentrasi 1% tidak bisa melapisi semua pori *scaffold* hidroksiapatit karena larutan encer atau viskositasnya rendah, dan *scaffold* yang dilapisi alginate konsentrasi 5% tidak bisa berdifusi ke dalam pori *scaffold* karena viskositas larutan alginate yang tinggi. Sedangkan *scaffold* yang dilapisi dengan 3% alginate, menunjukkan ukuran pori dan distribusi yang lebih seragam dibandingkan dengan *scaffold* yang dilapisi dengan 1 atau 5% konsentrasi alginate. Dengan menyebarnya lapisan alginate 3% ke pori dan celah kecil pada *scaffold* yang mengarah ke peningkatan kekuatan mekanis *scaffold* cocok digunakan di bidang biomedis untuk regenerasi tulang karena kekuatannya berada dalam kisaran yang sama dengan tulang trabekuler (0,2-4 MPa). Konsentrasi alginate 3% yang menyebabkan adanya interkoneksi pori-pori *scaffold* yaitu sangat penting untuk infiltrasi sel dan vaskularisasi. Isi pori yang memadai dan interkoneksi pori-pori yang menyediakan permukaan yang ideal bagi sel osteoblas untuk menempel, bermigrasi, berkembang biak, dan berdiferensiasi⁴⁵.

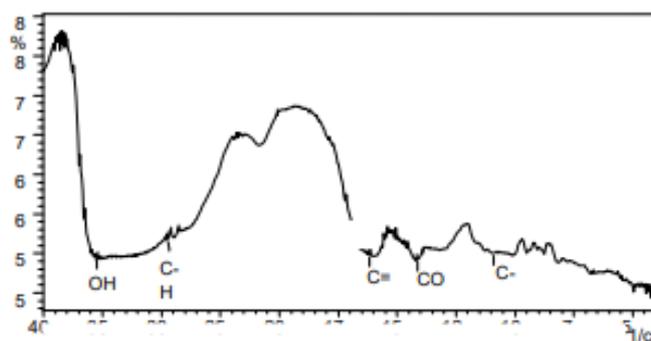
Scaffold alginate sering digunakan untuk membawa bahan seperti bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) dan mesenchymal stem cells (MSC) ke

area yang rusak untuk memperbaiki jaringan. BMP2 dapat mempromosikan secara efisien diferensiasi osteogenik stem sel. Ketika ekspresi gen BMP-2 telah muncul, maka sekresi protein dimulai dan kemudian osteogenesis dirangsang oleh jalur autokrin dan parakrin. Transduksi gen BMP-2 dapat mempromosikan osteogenik diferensiasi preosteoblas, sehingga terjadi peningkatan ekspresi penanda tulang spesifik RUNX2, SP7, COLL I dan ALP, serta aktivasi ALP dan nodul kalsium. RUNX2 dikenal sebagai pengatur utama diferensiasi osteoblas dan ekspresinya diinduksi oleh BMP-2. Selama proses diferensiasi osteoblas, RUNX2 selanjutnya terlibat dalam ekspresi SP7, COLL I, osteopontin, sialoprotein tulang, dan osteocalcin. Namun pada tahap akhir diferensiasi, osteoblas RUNX2 menghambat diferensiasi dari osteoblas yang belum matang menjadi osteoblas dewasa dan osteosit sehingga terjadi pengendapan kalsium.⁴⁵

Selain itu, karakterisasi biomaterial perlu dilakukan untuk mengidentifikasi bahan *scaffold*. Karakterisasi bahan dapat dilakukan dengan analisis FTIR (*Fourier Transform Infrared*). Analisis ini merupakan teknik spektroskopi inframerah yang dapat mengidentifikasi kandungan gugus dalam suatu senyawa. Berdasarkan penelitian Lalita EM, et al menunjukkan hasil karakterisasi FTIR terhadap alginat bahwa gugus-gugus fungsi yang diperlihatkan sesuai dengan yang terkandung di tulang manusia. Tulang manusia dikatakan merupakan biokomposit yang merupakan fasa inorganik yang terbenam di dalam fasa organik kolagen. Fasa inorganik tulang terdiri dari apatit tulang yang mengandung gugus PO_4^{3-} , OH dan CO_3^{2-} , sedangkan

fasa organik tulang terdiri dari protein kolagen, yang mengandung gugus C=O (amida I), C-N (amida II), C-O-C dan O-H yang mana gugus-gugus tersebut terlihat pada spektrum FTIR alginat.

Selain itu, alginat memiliki gugus fungsi yang menguntungkan dalam aplikasi *scaffold* yaitu gugus COOH. Adanya gugus COOH menyebabkan alginat mudah membentuk gel karena dengan menambahkan senyawa yang mengandung kation divalent seperti Ca^{2+} , Ba^{2+} atau Sr^{2+} dapat terbentuk jembatan ionik di antara rantai polimer yaitu dengan kondisi terikatnya gugus-gugus COOH yang disebut sebagai proses *crosslinking*. Oleh karena itu, hal tersebut berguna dalam aplikasi rekayasa jaringan tulang terutama untuk defek yang berbentuk *irregular*. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa alginat sesuai jika akan digunakan sebagai bahan *scaffold* dalam rekayasa jaringan tulang⁴⁶.



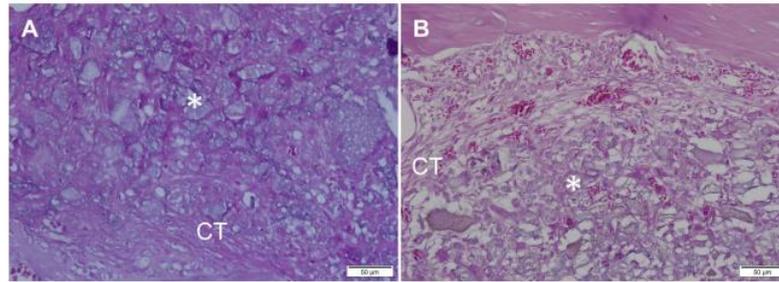
Gambar 4.3 Analisis FTIR Alginat⁴⁶

Alginat dianggap sebagai bahan biokompatibel, tidak beracun dan non-immunogenik tetapi alginat memiliki kekuatan mekanik yang buruk. Namun kekuatan mekanik alginat yang buruk dapat diatasi dengan pendekatan *cross-*

linking fisik dan kimia serta dapat diperkuat melalui penambahan bahan anorganik untuk membantu meningkatkan kekuatan mekanik matriks alginat³⁹.

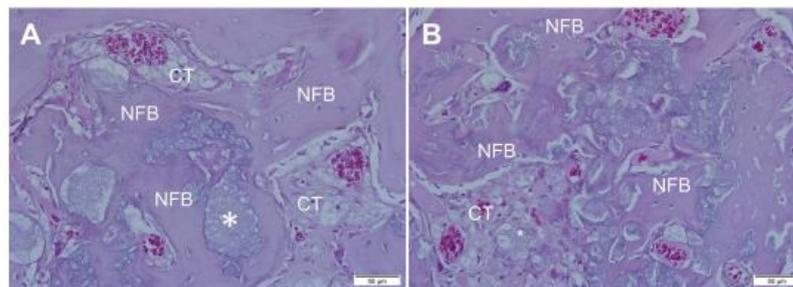
4.2 Analisis Sintesis Jurnal

Studi pustaka pertama yaitu penelitian yang dilakukan oleh Calasansmaia DM, et al mengenai *scaffold* mikrosfer alginat terenkapsulasi *minocycline-loaded nanocrystalline carbonated hydroxyapatite* (CHAMINO) memiliki aktivitas antibakteri untuk *E. faecalis* dan menunjukkan biokompatibilitas, bioabsorbabilitas, dan osteokonduksi. Kualitas ini menunjukkan bahwa bahan ini mungkin menjanjikan untuk pelepasan antibiotik yang ditargetkan pada defek tulang alveolar selama terapi bedah periodontal. Alginat melindungi pelepasan antibiotik yang cepat untuk mencegah kegagalan yang dapat mengganggu kelangsungan hidup sel. Selain itu, CHAMINO dapat meningkatkan kapasitas penyembuhan endogen dari defek tulang alveolar yang secara signifikan meningkatkan regenerasi tulang yang dimodulasi oleh nanokristalin karbonat hidroksiapatit (CHA). *Scaffold* mikrosfer alginate CHAMINO ditanamkan dalam soket gigi insisivus sentral tikus setelah 7 dan 42 hari implantasi diamati terdapat tulang baru terbentuk⁴⁷.



Gambar 4.4 (A) CHA dan (B) CHAMINO

Setelah 7 hari implantasi, keberadaan mikrosfer biomaterial diamati (B) dikelilingi oleh jaringan ikat (CT) dan dengan tulang yang baru terbentuk pada kelompok CHAMINO⁴⁷



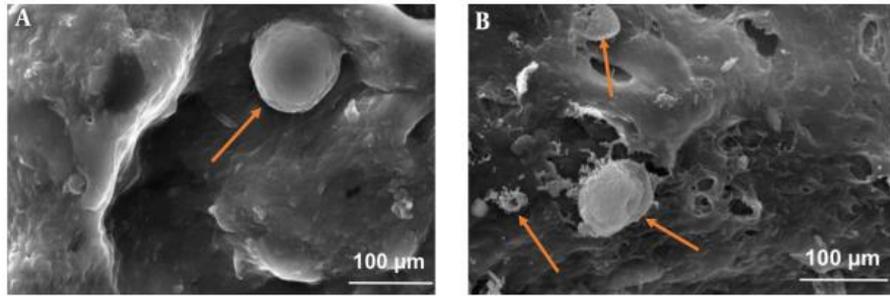
Gambar 4.5 (A) CHA dan (B) CHAMINO.

Setelah 42 hari implantasi, partikel sisa mikrosfer biomaterial diamati dikelilingi oleh tulang yang baru terbentuk dan area jaringan ikat pada kedua kelompok⁴⁷

Studi pustaka kedua, hasil penelitian Bahrami N, et al untuk mencapai sifat mekanik dan fisik terbaik *scaffold* maka dilakukan *cross-linking Polyvinyl Alcohol* (PVA) secara fisik dan alginat secara kimia. *Scaffold* alginat telah banyak digunakan untuk regenerasi dan perbaikan jaringan yang rusak dan pelepasan obat karena hidrofilisitas yang sangat baik, biokompatibilitas dan kemampuan membentuk gel. Namun, alginat rapuh dan tidak memiliki adhesi yang baik ke sel serta tidak dapat menginduksi

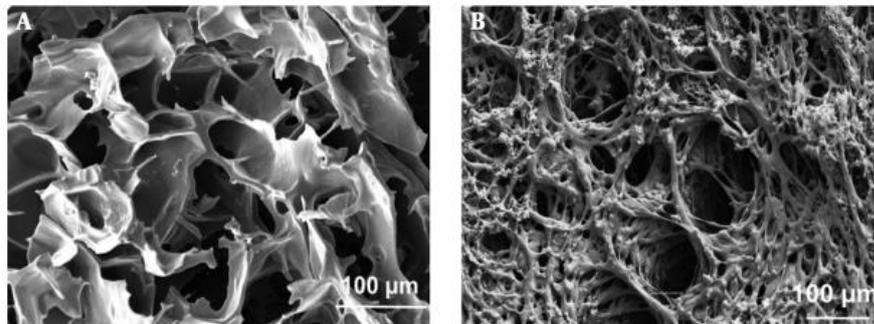
perlekatan sel. Untuk mengatasi masalah ini, polivinil alkohol (PVA) telah ditambahkan ke dalam struktur alginat. Akan tetapi komposisi kimia dan sifat mekanik scaffold hibrid alginat/polivinil alkohol kurang baik untuk digunakan sebagai pengganti jaringan tulang. Nanopartikel hidroksiapatit (nHA) yang merupakan komponen penting dari jaringan keras ditambahkan ke hidrogel alginat untuk meningkatkan sifat mekanik dan osteokonduktivitasnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *scaffold* alginat/polivinil alkohol-nHA memiliki porositas interkoneksi sekitar 81%, permukaan hidrofilik dengan sudut kontak air pada permukaan berkisar $38 \pm 0,29^\circ$, kekuatan kompresi 3,51 MPa dan laju degradasi 71%⁴⁸.

Untuk mengevaluasi kombinasi *scaffold* yang dibuat maka digunakan *Periodontal Ligament Stem Cells* (PDLSC) yang diekstraksi dari gigi manusia dewasa. Hasil kultur PDLSCs menunjukkan bahwa *scaffold* hibrid alginat/polivinil alkohol dengan nHA memiliki kemampuan perlekatan sel yang baik dan dapat mendorong pertumbuhan ke dalam PDLSC. Selain itu, uji RT-PCR real-time menunjukkan bahwa kehadiran nHA dalam *scaffold* hibrid alginat/polivinil alkohol dapat secara signifikan mempercepat ekspresi penanda spesifik tahap pra osteoblas dan dewasa seperti gen osteocalcin, alkaline phosphate, dan osteopontin. Hasil ini menunjukkan bahwa *scaffold* hibrid alginat/polivinil alkohol dengan nanopartikel hidroksiapatit dapat digunakan dalam aplikasi pengganti tulang dan gigi sebagai komponen osteokonduktif dan reinforcement⁴⁸.



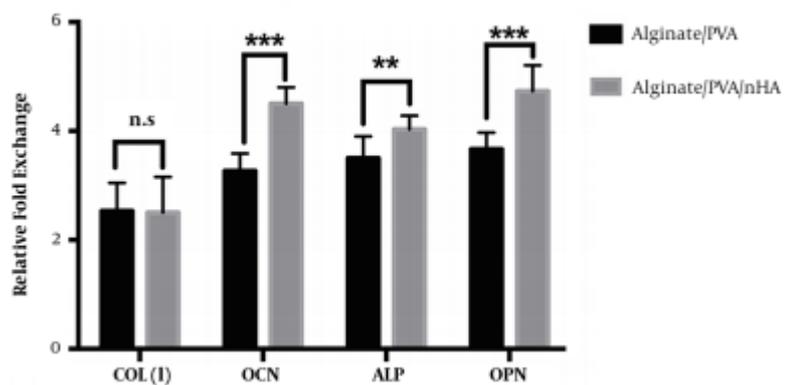
Gambar 4.6 A) alginat/PVA dan (B) alginat/PVA/nHA

Scanning electron microscopy (SEM) sel PDLS setelah tujuh hari kultur pada *scaffold*⁴⁸



Gambar 4.7 (A) tanpa nHA dan (B) dengan nHA

Scanning electron microscopy (SEM) porositas dari alginat/PVA *scaffold*⁴⁸



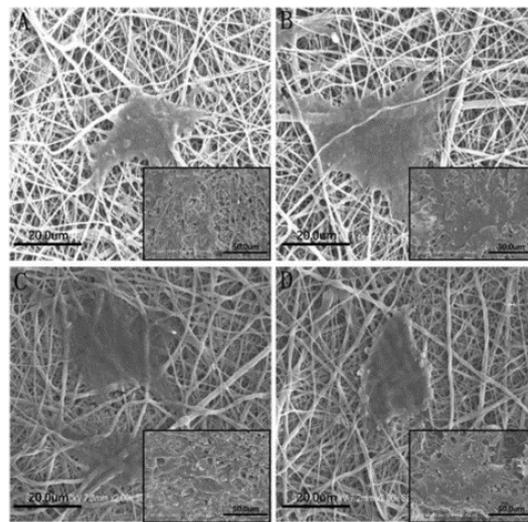
Gambar 4.8 Perubahan morfologi dan diferensiasi sel setelah 21 hari..

Hasilnya menunjukkan ekspresi penanda osteokalsin, alkaline fosfat, dan osteopontin yang secara signifikan lebih tinggi pada *scaffold* alginat/PVA dengan nanopartikel hidroksiapatit (nHA)⁴⁸

Studi pustaka ketiga, yaitu sebuah penelitian yang dilakukan oleh Ye Z et al menggunakan *scaffold* nanofibers (*Poly Lactic Acid*) PLA dan kombinasi *calcium alginat* (CA) dengan menggunakan kultur sel ligamen periodontal (PDLC) dan sel stroma sumsum tulang (BMSC). Nanofiber yang diperoleh memiliki morfologi permukaan yang seragam. CA dapat meningkatkan hidrofilisitas serat PLA dan menginisiasi adhesi sel ligamen periodontal (PDLC) dan sel stroma sumsum tulang (BMSC). Penambahan CA telah meningkatkan tingkat ekspresi gen mineralisasi sel dan pembentukan simpul mineralisasi BMSCs. Di sisi lain, baik serat PLA dan serat PLA/CA dapat menginduksi tingkat ekspresi mediator inflamasi yang lebih tinggi dan TLR4 sel ligamen periodontal manusia (hPDLC). Penambahan CA meningkatkan sifat mekanik nanofibers PLA. Nanofibers PLA dan *scaffold* PLA / CA keduanya dapat memfasilitasi proliferasi BMSC sementara penambahan CA mempromosikan diferensiasi osteogenik BMSC⁴⁹.

PLA adalah bahan yang biokompatibel dan telah digunakan dalam rekayasa jaringan selama bertahun-tahun. Namun sifat hidrofobitasnya serta produk degradasi asam menghalangi penggunaannya yang lebih luas. CA menunjukkan kemampuan yang baik untuk menginduksi regenerasi tulang serta sitotoksitas rendah, hidrofilisitas tinggi dan alkalinitas tinggi namun rapuh secara mekanis dan hampir tidak ada struktur berserat. Dengan menggabungkan PLA dengan CA maka nilai pH bahan, hidrofilisitasnya dan kekuatan mekaniknya dapat diatasi sehingga cocok untuk pertumbuhan jaringan. Jaringan periodontal dan tulang alveolar keduanya kaya akan

jaringan fibrosa. *Scaffold* nanofibers PLA/CA mirip dengan serat kolagen jaringan periodontal dengan struktur fibrosa. Regenerasi jaringan periodontal berasal dari diferensiasi BMSC menjadi osteoblas yang membentuk jaringan tulang baru untuk mengembalikan tinggi jaringan periodontal dan tulang alveolar. Sedangkan hPDLCs adalah sel spesifik dari jaringan periodontal dan elemen kunci untuk peradangan periodontal. Adanya peningkatan ekspresi mediator inflamasi menunjukkan upaya degradasi *scaffold* hingga membentuk jaringan baru yang mirip dengan jaringan asli sebelumnya. *Scaffold* dalam penelitian ini dapat merangsang proses tersebut sebagai salah satu pendekatan penting untuk regenerasi jaringan periodontal dan tulang alveolar⁴⁹.

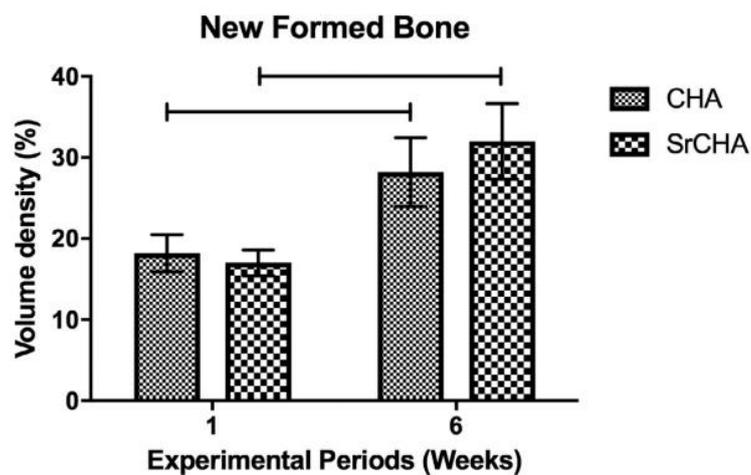


Gambar 4.9 (a) PLA; (b) PLA/CA1; (c) PLA/CA2 dan (d) PLA/CA3

Morfologi dari BMSCs pada *scaffold* nanofibers (SEM)⁴⁹

Studi pustaka keempat yaitu penelitian yang dilakukan oleh Boziki A, et al mengenai nanostruktur karbonat hidroksiapatit/sodium alginat (CHA) dan karbonat hidroksiapatit/natrium alginat berstruktur nano yang mengandung

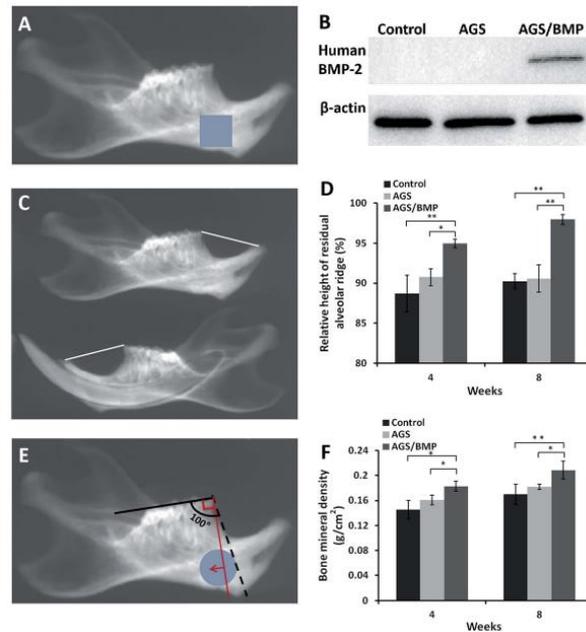
5% strontium mikrosfer (SrCHA) sebagai bahan pengganti tulang. Penelitian dilakukan pada 20 ekor tikus wistar jantan secara acak dibagi menjadi dua kelompok eksperimen yaitu kelompok CHA dan kelompok SrCHA (n=5/periode/kelompok). Setelah minggu ke-1 dan minggu ke-6 ekstraksi gigi insisivus sentralis kanan rahang atas dan implantasi biomaterial selanjutnya dilakukan evaluasi histomorfometrik. Biomaterial CHA dan SrCHA bersifat biokompatibel, osteokonduktif dan bioabsorbable menunjukkan potensi besar untuk penggunaan klinis sebagai pengganti tulang⁵⁰.



Gambar 4.10 Densitas volume tulang yang baru terbentuk. Jumlah jaringan termineralisasi yang baru terbentuk serupa pada kedua kelompok di kedua periode percobaan. Namun, lebih banyak tulang yang baru terbentuk pada minggu ke-6 daripada pada minggu ke-1. Garis horizontal antar batang menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok⁵⁰

Studi pustaka kelima yaitu penelitian yang dilakukan oleh Jin H, et al yaitu kombinasi kompleks *scaffold polyethylenimine-alginat based bone morphogenetic protein 2* (PEI-al/pBMP-2) dan spons gelatin (AGS) dapat meningkatkan regenerasi tulang alveolar serta memberikan metode yang

mudah untuk preservasi dan augmentasi alveolar ridge. Nanokomposit PEI-al dibentuk oleh interaksi ionik antara pita amino ($-NH_2$ dan $-NH-$) PEI dan pita karbonil ($-COOH$) alginat. Nanokomposit PEI-al disintesis oleh interaksi elektrostatik antara PEI polimer kationik dan alginat polimer anionik, dan pencampuran alginat polianionik dengan PEI berhasil melindungi kelebihan muatan positif pada PEI dan kemudian mengurangi toksisitasnya. Teknologi matriks teraktivasi gen (GAM) menyediakan cara baru untuk regenerasi tulang. Efisiensi transfeksi, ekspresi protein BMP-2 dan diferensiasi sel osteogenic diteliti secara invitro dan in vivo. In vivo yaitu dengan membuat model regenerasi tulang alveolar dengan mengekstraksi gigi insisivus mandibula kiri tikus. Tikus secara acak dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok control (soket tidak terisi), kelompok AGS (soket yang diisi dengan spons gelatin berisi larutan PEI) dan kelompok AGS/BMP (soket diisi dengan spons gelatin berisi larutan PEI-al/pBMP-2)⁵².



Gambar 4.11 Data dari percobaan hewan in vivo: (A) Foto soft x-ray menunjukkan sisi pencabutan gigi dari mandibula. Area biru persegi diambil untuk western blot. (B) Ekspresi protein BMP-2 manusia in vivo. (C) Foto soft x-ray menunjukkan sisi kiri dan kanan mandibula. Garis putih adalah ketinggian dari residual ridge mandibula. (D) Pengukuran tinggi relatif dari sisa alveolar ridge. (E) Foto soft x-ray menunjukkan sisi pencabutan gigi dari mandibula. Area biru bulat dipilih untuk mengukur BMD dan garis merah menunjukkan arah potongan histologis. (F) Hasil BMD⁵¹.

Pemeriksaan radiologis dan histologis dilakukan pada 4 dan 8 minggu kemudian. Pemeriksaan histologis menunjukkan bahwa, pada 4 minggu, osteoblas telah tumbuh dalam bentuk kubik di sekitar tulang baru pada kelompok AGS/BMP. Uji transfeksi in vitro menunjukkan bahwa kompleks PEI-al/pBMP-2 dapat secara efektif mentransfeksi sel MC3T3-E1, menginisiasi sekresi protein BMP-2 serta setidaknya selama 14 hari dapat meningkatkan ekspresi gen terkait osteogenesis, aktivitas ALP, dan deposisi kalsium. Pada in vivo, analisis western blot menunjukkan protein BMP-2

diekspresikan dalam jaringan tulang kelompok AGS/BMP serta tinggi relatif dari residual alveolar ridge dan *Bone Mineral Density* (BMD) dari kelompok AGS/BMP secara signifikan lebih besar daripada kelompok AGS⁵².

4.3 Analisis Persamaan Jurnal

Berdasarkan kajian dan analisis sintesa literatur yang telah dilakukan terkait pemanfaatan alginate sebagai bahan *scaffold* pada kasus kerusakan tulang alveolar menunjukkan beberapa persamaan. Semua literatur pada penelitian ini bertujuan untuk melihat potensi osteogenik pada tulang alveolar yang mengalami defek menggunakan subjek penelitian *scaffold* alginat dalam meregenerasi tulang alveolar. (Calasansmaia DM., et al, Bahrami N., et al, Ye Z., et al, Boziki A., et al, dan Jin H., et al)

4.4 Analisis Perbedaan Jurnal

Berdasarkan hasil analisis sintesa literatur selain memperoleh persamaan literatur, juga memperoleh perbedaan literatur terkait peranan alginat sebagai bahan *scaffold* dalam regenerasi tulang alveolar. Perbedaan yang terdapat pada literatur terletak pada subjek masing-masing penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh Calasansmaia DM., et al (2019) menggunakan subjek mikrosfer alginat enkapsulasi minocycline-loaded nanokristalin hidroksiapatit berkarbonasi (CHAMINO), Bahrami N., et al (2019) menggunakan subjek hidrogel hibrida cross-linked alginat/polivinil alkohol 3D, Ye Z., et al (2019) menggunakan subjek PLA/kalsium alginat (CA) nanofibers, Boziki A., et al (2017) menggunakan subjek nanostruktur karbonat hidroksiapatit/sodium

alginat (CHA) dan karbonat hidroksiapatit/natrium alginat berstruktur nano yang mengandung 5% strontium mikrosfer (SrCHA), dan Jin H., et al (2019) menggunakan subjek polyethylenimine-alginat nanocomposites berbasis bone morphogenetic protein 2 (PEI-al/pBMP-2).

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan tinjauan pustaka dan analisis literatur yang dikaji dapat disimpulkan bahwa *scaffold* alginat memiliki peran dalam regenerasi tulang alveolar yang mengalami defek dengan pengiriman faktor osteokonduktif dan protein secara stabil pada area tulang alveolar yang mengalami defek. *Scaffold* dengan bahan alginat banyak digunakan karena toksisitasnya yang rendah setelah pemurnian serta kemiripan struktural dengan matriks ekstraseluler. Alginat mengandung gugus COOH yang menyebabkan alginat mudah membentuk gel karena dengan menambahkan senyawa yang mengandung kation divalent seperti Ca^{2+} , Ba^{2+} atau Sr^{2+} dapat terbentuk jembatan ionik di antara rantai polimer yaitu dengan kondisi terikatnya gugus-gugus COOH yang disebut sebagai proses *cross-linking*. Namun, terdapat kekurangan pada sifat mekanik alginat tetapi dapat diperkuat melalui penambahan bahan anorganik untuk membantu meningkatkan kekuatan mekanik matriks alginat. Oleh karena itu, *scaffold* alginat juga dapat dikombinasikan dengan bahan yang lain untuk meningkatkan sifat mekanis dan osteokonduktivitas, hal tersebut berguna dalam aplikasi rekayasa jaringan tulang alveolar.

5.2 Saran

Saran yang diberikan adalah sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemanfaatan alginat sebagai bahan *scaffold* pada kerusakan tulang alveolar. Terutama bahan-bahan lain yang dapat dikombinasikan dengan alginat agar mencapai hasil rekayasa jaringan tulang alveolar yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mehra N, Yadav M, Kaushik M, Roshni R. Clinical Management of Root Resorption: A Report of Three Cases. *Cureus*. 2018; 10(8): 1
2. Oliveira GB, et al. Evaluation of alveolar process resorption after tooth extraction using the socket shield technique without immediate installation of implants: a randomised controlled clinical trial. *British J Oral Maxillofac Surg*. 2021
3. Faria-Almeida R, Astramskaite-Januseviciene I, Puisys A, Correia F. Extraction socket preservation with or without membranes, soft tissue influence on post extraction alveolar ridge preservation: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res* 2019;10(3):5
4. Madanagopal TT, Agarwalla SV, Rosa V. Carbon nanocomposites for implant dentistry and bone tissue engineering. In *Applications of Nanocomposite Materials in Dentistry*. Woodhead Publishing. 2019. pp. 47-63
5. Sugiarti T, Santik YDP. Kejadian periodontitis di kabupaten magelang. *HIGEIA J Of Pub Health Research and Development*. 2017; 1(4): 98
6. Kononen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis;a multifaceted disease of tooth-supporting tissue. *J Of Clin Med*. 2019; 8(1135): 1-7

7. Fitriana AK, Kiswanjaya B, Bachtiar-Iskandar HH. Alveolar Bone Loss Analysis on Dental Digital Radiography Image. *Makara J Health Res.* 2021;25.
8. Kementerian kesehatan RI. pokok pokok hasil riskesdas (riset kesehatan dasar) 2018. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI. 2019. p.204
9. Tamara A, Oktiani BW, Taufiqqurahman I. Pengaruh ekstrak flavonoid propolis kelulut (*g.thoracica*) terhadap jumlah sel netrofil pada periodontitis (studi in vivo pada tikus wistar (*rattus norvegicus*) jantan). *J Ked Gigi.* 2019; 3(1): 11
10. Suratri MAL, Jovina TA, Andayasari L, Edwin VA, Ayu GA. Pengaruh hipertensi terhadap kejadian penyakit jaringan periodontal (periodontitis) pada masyarakat indonesia (data riskesdas 2018). *Buletin Kesehatan Indonesia.* 2020; 48(4): 228
11. Rohmawati N, Santik YDP. Periodontal disease status in adult smoking men. *HIGEIA J Of Pub Health Research and Development.* 2019; 3(2): 287
12. Milla LE, Indriani DJ, Irawan B. Sintesis dan uji porositas scaffold hidroksiapatit/alginat. *ODONTO Dental Journal.* 2018; 5(1): 49
13. Funda G, Taschieri S, Bruno GA, et.al. Nanotechnology scaffolds for alveolar bone regeneration. *Journal Materials.* 2020; 13(201): 1-2

14. Poernomo H. Teknik bone tissue engineering (BTE) untuk regenerasi jaringan periodontal dan estetik pada edentulous. Universitas Mahasaraswati. Denpasar. 2018: 15
15. Asa'ad F, Pagni G, Pilipchuk SP, Gianni AB, Giannobile WV, Rasperini G. 3D-printed scaffolds and biomaterials: review of alveolar bone augmentation and periodontal regeneration applications. *International Journal of Dentistry*. 2016; 2-5
16. Raus RA, Nawawi WM, Nasaruddin RR. Alginate and alginate composites for biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021 May 1;16(3):281
17. Orstavik DAG. *Essential endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis*. 3rd Ed. India: Wiley Blackwell. 2020. p. 39
18. Suchetta A, Tanwar E, Sapna N, Bhat D, Spandana A. Alveolar bone in health. *Int J Of Periodontology and Implantology*. 2017; 2(4): 112-14
19. N. Buduneli. *Biomarkers in periodontal health and disease*. Springer Nature Switzerland AG 2020. p. 1
20. Stumbras A, Kuliesius P, Januzis G, Juodzbaly G. Alveolar ridge preservation after tooth extraction using different bone graft materials and autologous platelet concentrates: a systematic review *J Oral Maxillofac Res* 2019; 10(1): e2
21. Yosouf K, Heshmeh O, Darwich K. Alveolar ridge preservation utilizing composite (bioceramics/collagen) graft: a cone-beam

- computed tomography assessment in a randomized split-mouth controlled trial. *J. Biomedical Science and Engineering*. 2021; 14 (2): 65
22. Kim YG, Kim MO, Kim SH, Kim HJ, Pokhrel NK, Lee JH, Lee HJ, Kim JY, Lee Y. 6-Shogaol, an active ingredient of ginger, inhibits osteoclastogenesis and alveolar bone resorption in ligature-induced periodontitis in mice. *Journal of periodontology*. 2020 Jun;91(6):809- 18.
23. Almeahmadi AH, Alghamdi F. Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: A systematic review. *Archives of oral biology*. 2018; 1(93): 12-21.
24. Binderman I, Gadban N, Yaffe A. Extracellular ATP is a key modulator of alveolar bone loss in periodontitis. *Archives of oral biology*. 2017; 1(81): 131-5.
25. Ratheesh V, Subramanian S. Prakash PSg, Appukuttan D. Factors Governing Alveolar Bone Remodeling. *Int J Recent Sci Res*. 2019; 10(03): p. 31215-31217
26. Desyaningrum H, Epsilawati L, Rusyanti Y. Karakteristik kerusakan tulang alveolar pada penderita periodontitis kronis dan agresif dengan pencitraan cone beam computed tomography. *Padjadjaran J Dent Res Student*. 2017; 1(2): 139-144.
27. Ayu KV. Efek induksi lps terhadap jumlah osteoblas pada resorpsi tulang alveolar tikus putih jantan (*rattus norvegicus*) galur sprague

- dawley. Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Mahasaraswati Denpasar. 1-5
28. Huang, Xiaofei, et al. The roles of osteocytes in alveolar bone destruction in periodontitis. *Journal of Translational Medicine*, 2020, 18.1: 2.
 29. Rustam A, Syahbani AN, Fahrudin AM. Kolagen sisik ikan nila (*oreochromis niloticus*) sebagai barrier membran alternatif untuk meregenerasi tulang alveolar pada kasus periodontitis.. *Journal Of BIMKGI*. 2016; 4(1): 39-41
 30. Haleem A, Javaid M, Khan RH, Suman R. 3D printing applications in bone tissue engineering. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2019; 3-4
 31. Sharma P, Kumar P, Sharma R, Bhatt VD, Dhot PS. Tissue engineering; current status & futuristic scope. *Journal of medicine and life*. 2019 Jul;12(3):225
 32. Milla LE, Indriani DJ. Hidroksiapatit, alginate, dan kitosan sebagai bahan scaffold tulang:studi spektroskopi. *Dentika Dent J*. 2016; 19(2): 93-4
 33. Kikionis, Stefanos, et al. The marine polysaccharide ulvan confers potent osteoinductive capacity to pcl-based scaffolds for bone tissue engineering applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(6): 3086

34. Larsson L, Decker AM, Nibali L, Philip Chuk, Geanobelli AW, Berglundh L, . Regenerative medicine for periodontal and peri-implant diseases. *Journal of Dental Research*. 2016; 95(3): 259
35. Venkatesan J, Anil S, Kim S. Seaweed polyssacharides isolation, biological and biomedical application. United States: Elsevier. p. 354
36. Zhuang H, Junqiu C, Qiang A. Preparation of Alginat-Based Biomaterials and Their Applications in Biomedicine. *Marine Drugs*. 2021; 19(5): 264
37. Li Y, Ling J, Jiang Q. Inflammasomes in alveolar bone loss. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 2
38. Chen L, Shen R, Komasa S, et al. Drug-loadable calcium alginat hydrogel system for use in oral bone tissue repair. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(5): 1
39. Hernandez AC, Tellez L, Rodríguez LM. Alginate hydrogels for bone tissue engineering, from injectables to bioprinting: A review. *Carbohydrate polymers*. 2020; 1(229): 6-38
40. Qiu ZY, Cui Y, Wang XM. Natural bone tissue and its biomimetic. In *Mineralized Collagen Bone Graft Substitutes*. Woodhead Publishing. 2019.pp. 1-22.
41. Zhao Y, Liu J, Zhang M, et al. Use of silver nanoparticle–gelatin/alginat *scaffold* to repair skull defects. *Journal Coatings*. 2020; 10(10): 1.

42. Indrani DJ, Emil.B. Preparation and characterization of porous hydroxyapatite and alginat composite *scaffolds* for bone tissue engineering. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2017; 9 Special Issue 2: 98
43. Yu N, Nguyen T, Cho YD, Kavanagh NM, Gahassib I, Giannobile WV. Personalized *scaffolding* technologies for alveolar bone regenerative medicine. Wiley: Orthodontics & Craniofacial Research. 2019; 22(Suppl.1): 72
44. Caroline C, Bushakalova R, Cussac D, et al. Elaboration and evaluation of alginat foam *scaffolds* for soft tissue engineering. International journal of pharmaceutics. 2017; 524(1-2): 434
45. Mahmoud EM, Sayed M, El-Kady AM, Elsayed H, Naga SM. In vitro and in vivo study of naturally derived alginate/hydroxyapatite bio composite scaffolds. International Journal of Biological Macromolecules. 2020;165: 1346-60
46. El Milla, Indriani DJ. Hydroxyapatite, alginat, and chitosan as bone *scaffold* materials: a spectroscopic study. Dentika Dental Journal; 2016: 19(2): 94-6
47. Calasansmaia MD, Junior CA, SOrianosouza CA, et al. Microspheres of alginat encapsulated minocycline-loaded nanocrystalline carbonated hydroxyapatite: Therapeutic potential

- and effects on bone regeneration. *International journal of nanomedicine*, 2019; 14: 4559-71
48. Bahrami, N., Bayat, M., Farzin, A., Sadredin Hajseyedjavadi, M., Goodarzi, A., Salehi, M., Karimi, R., Mohamadnia, A., Ahmadi, A., Khanmohammadi, M. and Ai, J. The ability of 3d alginat/polyvinyl alcohol cross-linked hybrid hydrogel to differentiate periodontal ligament stem cells into osteoblasts. *Archives of Neuroscience*. 2019; 6(2): 1-8
49. Ye Z, Xu W, Shen R, Yan Y. Emulsion electrospun PLA/calcium alginat nanofibers for periodontal tissue engineering. *Journal of biomaterials applications*. 2020; 34(6): 763-77.
50. Prakash J, Kumar S, Venkataprasanna KS, et al. PVA/alginat/hydroxyapatite films for controlled release of amoxicillin for the treatment of periodontal defects. *Applied Surface Science*, 2019, 495: 143543.
51. Jin H, Liu Z, Li W, Jiang Z, Li Y, Zhang B. Polyethylenimine-alginat nanocomposites based bone morphogenetic protein 2 gene-activated matrix for alveolar bone regeneration. *RSC advances*. 2019; 9(46): 26598-608.

LAMPIRAN

TABEL SINTESA JURNAL

NO	Nama Penulis	Judul Jurnal (Tahun)	Nama Jurnal	Subjek Penelitian	Objek Penelitian	Hasil dan Kesimpulan
1	Callasansmaia DM, et al	Microspheres of alginat encapsulated minocycline-loaded nanocrystalline carbonated hydroxyapatite: therapeutic potential and effects on bone regeneration (2019)	International Journal of Nanomedicine	Mengevaluasi mikrosfer alginat enkapsulasi minocycline-loaded nanokristalin karbonat hidroksiapatit (CHAMINO) sebagai perangkat	Mikrosfer CHAMINO ditanamkan dalam soket gigi insisivus sentral tikus setelah 7 dan 42 hari implantasi.	Mikrosfer alginat yang mengandung CHA yang mengandung minocycline aktif secara biologis dan menghambat pertumbuhan kultur <i>Enterococcus faecalis</i> hingga tujuh hari setelah pelepasan MINO.

				biomimetik dalam melakukan pengiriman obat pada target yang dikendalikan untuk perbaikan tulang alveolar.		Peningkatan signifikan dalam pembentukan tulang baru setelah 42 hari implantasi menunjukkan bahwa mikrosfer alginate CHAMINO memiliki potensi dalam aplikasi klinis regenerasi tulang alveolar.
2	Bahrami N, et al	The Ability of 3D Alginat/Polyvinyl Alcohol Cross-Linked Hybrid Hydrogel to Differentiate Periodontal Ligament	Archives of Neuroscience	Mencapai sifat mekanik dan fisik terbaik <i>scaffold</i> dengan cara melakukan cross-	Sel ligamen periodontal manusia (hPDLs)	Hasil penelitian menunjukkan bahwa fabrikasi <i>scaffold</i> alginat/polivinil alkohol (PVA)-nHA memiliki

		Stem Cells Into Osteoblasts (2019)		linking PVA secara fisik dan alginat secara kimia. Nanopartikel hidroksiapatit (nHA) yang merupakan komponen penting dari jaringan keras ditambahkan ke hidrogel untuk meningkatkan sifat mekanik dan osteokonduktivitas		porositas interkoneksi sekitar 81%, permukaan hidrofilik dengan sudut kontak air pada permukaan berkisar $38 \pm 0,29^\circ$, kekuatan kompresi 3,51 Mpa dan tingkat degradasi 71%. Hasil kultur sel punca ligamen periodontal (PDLSCs) menunjukkan bahwa <i>scaffold</i> hibrid alginat/polivinil alkohol dengan nHA memiliki
--	--	---------------------------------------	--	--	--	---

				serta dilakukan uji coba dengan kultur <i>periodontal ligament stem cells</i> (PDLSCs)		kemampuan perlekatan sel yang baik dan dapat mendorong pertumbuhan ke dalam PDLSC. Uji RT-PCR real-time menunjukkan bahwa kehadiran nHA dalam <i>scaffold</i> hibrid alginat/polivinil alkohol dapat secara signifikan mempercepat ekspresi penanda spesifik tahap pra osteoblas dan dewasa seperti gen osteocalcin,
--	--	--	--	--	--	--

						alkaline phosphate, dan osteopontin. Hasil ini menunjukkan bahwa <i>scaffold</i> hibrid alginat/polivinil alkohol dengan nanopartikel hidroksiapatit dapat digunakan dalam aplikasi pengganti tulang alveolar dan gigi sebagai komponen osteokonduktif dan penguat.
3	Ye Z., et al	Emulsion electrospun PLA/calcium alginat	Journal Of Biomaterials	Pembuatan <i>scaffold</i> nanofiber untuk	Defek tulang infrabony	<i>Scaffold</i> yang telah dibuat menunjukkan aktivitas

		nanofibers for periodontal tissue engineering (2019)	Applications	perbaikan jaringan tulang periodontal yang terdiri dari poly lactic acid (PLA) dan calcium alginat (CA).	periodontal	antibakteri yang tinggi terhadap bakteri gram-positif dan gram-negatif (<i>escherichia coli</i> , <i>enterococcus faecalis</i> , <i>staphylococcus aureus</i> , dan <i>pseudomonas aeruginosa</i>). <i>Scaffold</i> sangat bikompatibel dan hemokompatibilitas. Hap membantu dalam regenerasi segmen tulang yang rusak akibat cacat periodontal. <i>Scaffold</i>
--	--	--	--------------	--	-------------	--

						PVA/SA/HAp/amoxicillin memiliki kekuatan tarik yang baik dan dapat digunakan pada cacat periodontal, implant ortopedi dan <i>bone grafting</i>
4	Boziki A, et al	Alveolar bone repair with strontium-containing nanostructured carbonated hydroxyapatite (2017)	Journal of Applied Oral Science	Karbonat hidroksiapatit (CHA)/sodium alginat dan CHA/sodium alginat mengandung 5%	Tulang alveolar pasca ekstraksi gigi insisivus sentral rahang atas	Hasil histomorfometri menunjukkan bahwa CHA dan SrCHA bersifat biokompatibel, bioaktif, osteokonduktif dan dapat diserap secara biologis, dan menunjukkan potensi

				strontium microspheres (SrCHA) sebagai bahan perbaikan tulang alveolar.	kanan pada tikus	besar penggunaan klinis sebagai perbaikan tulang alveolar.
5	Jin H, et al	Polyethylenimine-alginat nanocomposites based bone morphogenetic protein 2 gene-activated matrix for alveolar bone regeneration (2019)	Royal Society of Chemistry	Kompleks polietilenimina-alginat (PEI-al)/bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) dan spons gelatin absorbable (AGS) dalam	Tulang alveolar pasca ekstraksi gigi seri rahang bawah kiri pada tikus	Uji radiologis dan histologis pada 4 dan 8 minggu kemudian, secara <i>in vitro</i> PEI-al/pBMP-2 mampu mempromosikan sekresi protein BMP-2, mampu meningkatkan ekspresi gen terkait osteogenesis, aktivitas

				<p>mempromosikan pembentukan tulang alveolar dan mencegah resorpsi setelah pencabutan gigi</p>		<p>ALP dan deposisi kalsium. Pemeriksaan histologis menunjukkan pada minggu ke 4, osteoblas telah tumbuh berbentuk kubik disekitar tulang baru kelompok AGS/BMP yang menunjukkan pembentukan tulang baru. Kombinasi dari kompleks PEI-al/pBMP-2 dan AGS dapat meningkatkan regenerasi tulang alveolar</p>
--	--	--	--	--	--	---



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
JL. Perintis Kemerdekaan KM. 10 Makassar 90245
Telp. (0411) 586012 Fax : (0411) 584641
Website: www.dent.unhas.ac.id, Email : fkf@unhas.ac.id

SURAT PENUGASAN
No. 1256/UN4.13/TD.06/2021

Dari : Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

Kepada : **Dr. Nurlindah Hamrun, drg., M.Kes**

Isi : 1. Menugaskan kepada Saudara sebagai Dosen Pembimbing Skripsi mahasiswa pada Program Studi Pendidikan Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, yakni:

Angkatan 2019:

- Daranisa Wulan Purnamasari (J011191098)
- Nadia Risda Kurnia (J011191078)

2. Bahwa Saudara yang namanya tersebut pada surat penugasan ini dipandang cakap dan memenuhi syarat untuk melaksanakan tugas tersebut.
3. Agar penugasan ini dilaksanakan dengan sebaik-baiknya dengan penuh rasa tanggung jawab.
4. Surat penugasan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan, dengan ketentuan bahwa apabila dikemudian hari terdapat kekeliruan dalam surat penugasan ini, akan diadakan perbaikan sebagaimana mestinya

Makassar, 6 Mei 2021

Dekan,



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

NIP. 197307072001121001

Tembusan Yth:

1. Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi FKG Unhas;
2. Kepala Bagian Tata Usaha FKG Unhas.





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10, Makassar 90245
Telepon (0411) 586012, 584641 Faximile. (0411) 584641
Laman: dent.unhas.ac.id

Nomor : 4223/UN4.13.7/PT.01.06/2021
Hal : Undangan Seminar Proposal Skripsi

17 Desember 2021

Kepada Yth,

1. Dr. Nurlindah Hamrun, drg., M.Kes (Pembimbing)
2. Prof. Dr. Asmawati, drg., M.Kes (Penguji I)
3. Dr. A. St. Asmidar Anas, drg., M.Kes (Penguji II)

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin
Makassar

Dengan hormat, Bersama ini kami mengundang Bapak/Ibu untuk menghadiri Seminar Proposal Skripsi **secara daring by zoom** atas nama mahasiswa :

No	Nama	Nim	Judul
1.	Daranisa Wulan Purnamasari	J011191098	Effectiveness of Fucoidan in Stimulating Osteoblast Cells in Bone Regeneration
2.	Nadia Risda Kurnia	J011191078	Pemanfaatan Alginat Sebagai Bahan Scaffold Pada Kasus Kerusakan Tulang Alveolar

Yang akan dilaksanakan pada :

Hari / Tanggal : Rabu, 22 Desember 2021

Waktu : 20.00 WITA – selesai

Meeting ID : **915 988 5071**

Passcode : **OB2021**

Atas perhatian dan partisipasi Bapak/Ibu, kami ucapkan terima kasih.

Mengetahui,
Ketua Departemen Oral Biologi



Prof. Dr. Irene Edith Rieuwpassa, drg., M.Si
Nip. 19711012 199903 2 001

Tembusan :

1. Pembantu Dekan I FKG Unhas;
2. Arsip.





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10, Makassar 90245
Telepon (0411) 586012, 584641 Faximile. (0411) 584641
Laman: dent.unhas.ac.id

Nomor : 204/UN4.13.7/PT.01.06/2022
Hal : Undangan Seminar Hasil Skripsi

17 Januari 2022

Kepada Yth,

1. Dr. Nurlindah Hamrun, drg., M.Kes (Pembimbing)
2. Prof. Dr. Asmawati, drg., M.Kes (Penguji I)
3. Dr. A. St. Asmidar Anas, drg., M.Kes (Penguji II)

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin
Makassar

Dengan hormat, Bersama ini kami mengundang Bapak/Ibu untuk menghadiri Seminar Hasil Skripsi **secara daring by zoom** atas nama mahasiswa :

No	Nama	Nim	Judul
1.	Daranisa Wulan Pumamasari	J011191098	Effectiveness of Fucoïdan in Stimulating Osteoblast Cells in Bone Regeneration
2.	Nadia Risda Kurnia	J011191078	Pemanfaatan Alginat Sebagai Bahan Scaffold Pada Kasus Kerusakan Tulang Alveolar

Yang akan dilaksanakan pada :

Hari / Tanggal : Jumat, 21 Januari 2022

Waktu : 20.00 WITA – selesai

Meeting ID : **915 988 5071**

Passcode : **OB2021**

Atas perhatian dan partisipasi Bapak/Ibu, kami ucapkan terima kasih.

Mengetahui,
Ketua Departemen Oral Biologi



Prof. Dr. Irene Edith Rieuwpassa, drg., M.Si
Nip. 19711012 199903 2 001

Tembusan :

1. Pembantu Dekan 1 FKG Unhas;
2. Yang bersangkutan;
3. Arsip.



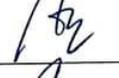
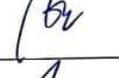
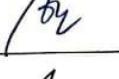
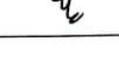


KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10, Makassar 90245
Telepon (0411) 586012, 584641 Faximile. (0411)584641
Website : <http://dent.unhas.ac.id>, Email: fkkg@unhas.ac.id

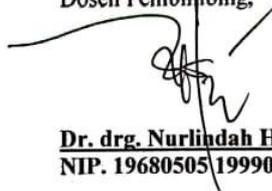
KARTU KONTROL SKRIPSI

Nama : Nadia Risda Kurnia
NIM : J011191078
Judul : Pemanfaatan Alginat sebagai Bahan *Scaffold* pada Kerusakan Tulang Alveolar

No.	Hari, tanggal	Materi konsultasi	Paraf	
			Mahasiswa	Pembimbing
1.	Senin, 19 Juli 2021	Perkenalan dan arahan membuat judul		
2	Selasa, 31 Juli 2021	Pengajuan bahan jurnal untuk membuat judul		
3	Sabtu, 7 Agustus 2021	Konfirmasi skripsi systematic review/literature review		
4	Jum'at, 17 September 2021	ACC Judul		
5	Kamis, 2 Desember 2021	Pengajuan BAB I, II dan III		
6	Jumat, 7 Desember 2021	Revisi BAB I, II dan III		
7	Jum'at, 17 Desember 2021	ACC dan persiapan ujian proposal		
8	Jum'at, 24 Desember 2021	Ujian I/ seminar proposal		

9	Selasa, 4 Januari 2022	Pengajuan revisi proposal dan BAB IV, V		
10	Jum'at, 14 Januari 2022	Diskusi hasil		
11	Rabu, 19 Januari 2022	ACC dan persiapan ujian hasil		
12	Jum'at, 21 Januari 2022	Ujian II/ seminar hasil		
14	Selasa, 25 Januari 2022	Diskusi dan arahan naskah akhir skripsi		
15	Sabtu, 12 Februari 2022	Pengajuan naskah akhir skripsi		
16	Selasa, 15 Februari 2022	Pengesahan dan tanda tangan		

Makassar, 15 Februari 2022
Dosen Pembimbing,



Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M.Kes
NIP. 19680505199903 2 001