

LAPORAN PENELITIAN

Aplikasi Gel Kitosan Berat Molekul Tinggi dan Rendah terhadap Ketebalan Epitel Mukosa pada Proses Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi

(Application of Chitosan Gel High Molecular Weight and Low Molecular Weight on the Epithelial Mucosal Thickness in Wound Healing After Tooth Extraction)

Fransiska Amelia Hartono*, Puguh Bayu Prabowo, Syamsulina Revianti *****

*Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

**Ilmu Material dan Teknologi Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

***Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

ABSTRACT

Background: Acceleration of wound healing after tooth extraction is the most important. One of the tissue repair in wound healing is the reepithelialization. Chitosan is a biomaterial that can be used to accelerate reepithelialization in the wound healing process. **Purpose:** The aim of this study was to prove the differences between application of chitosan gel high molecular weight and low molecular weight to accelerate the reepithelialization in socket healing after tooth extraction. **Material and Methods:** The experiment was held the post test only control group design used 24 male wistar rats divided into 3 group. K1 group was control group which was extracted without any treatment, K2 group was extracted and applicated by low molecular weight of chitosan gel, K3 group was extracted and applicated by high molecular weight of chitosan gel. After treatments on the 7th day, all groups of rats were euthanized and the epithelial mucosal thickness was measured under light microscope magnificant 100x. All of the data were analyzed by one way ANOVA and LSD test. **Result:** This study showed the epithelial thickness of the K2 and K3 groups was significantly higher than K1 group, but there were not significantly different between K2 and K3 group. **Conclusion:** The effectivity of high molecular and low molecular weight chitosan gel to accelerate reepithelialization in socket healing are similar.

Keywords: Chitosan, molecular weight, epithelial thickness, wound healing

Correspondence: Puguh Bayu Prabowo, Department of Materials science and Technology Dentistry, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Phone 031-5945864, 5912191, Email: pbprabowo@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Percepatan proses penyembuhan luka setelah pencabutan gigi merupakan hal yang paling utama. Salah satu perbaikan jaringan dalam penyembuhan luka adalah terjadinya reepitelisasi. Kitosan merupakan biomaterial yang dapat digunakan untuk mempercepat proses penyembuhan luka dengan cara meningkatkan reepitelisasi. **Tujuan:** Membuktikan perbedaan pengaruh aplikasi ekstrak kitosan gel berat molekul tinggi dan berat molekul rendah terhadap ketebalan epitel mukosa dalam proses penyembuhan luka pencabutan gigi. **Bahan dan Metode:** Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian post test only control group design. 24 tikus Wistar jantan dibagi menjadi 3 kelompok. K1 merupakan kelompok kontrol yang dilakukan pencabutan tetapi tidak diberi aplikasi kitosan gel, K2 merupakan kelompok perlakuan yang dilakukan pencabutan dan aplikasi kitosan gel berat molekul rendah, kelompok K3 dilakukan pencabutan dan aplikasi kitosan gel berat molekul tinggi. Tujuh hari setelah perlakuan, semua kelompok tikus dikorbankan dan diukur ketebalan epitel mukosa secara mikroskopik dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 100x. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan one way ANOVA dan LSD. **Hasil:** Studi menunjukkan ketebalan epitel kelompok K2 dan K3 signifikan lebih tinggi dibandingkan K1, tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok K2 dan K3. **Simpulan:** Kitosan gel berat molekul tinggi dan rendah memiliki efektivitas yang sama dalam meningkatkan reepitelisasi pada penyembuhan luka pencabutan.

Kata kunci: Kitosan, berat molekul, ketebalan epitel, penyembuhan luka pencabutan

Korespondensi: Puguh Bayu Prabowo, Departemen Ilmu Material dan Teknologi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah, Arief Rahman Hakim 150, Surabaya, Telepon 031-5912191, Email: pbprabowo@gmail.com

PENDAHULUAN

Pencabutan gigi yang ideal adalah pencabutan sebuah gigi atau akar gigi yang utuh tanpa menimbulkan rasa sakit dengan trauma sekecil mungkin pada jaringan penyangga, sehingga luka bekas pencabutan gigi akan sembuh normal dan tidak menimbulkan komplikasi.¹ Pasien sangat peduli dan memperhatikan penampilan atau estetika gigi saat ini, sehingga percepatan proses penyembuhan luka setelah pencabutan gigi merupakan hal utama yang perlu diperhatikan terutama ketika pasien ingin mengganti gigi yang telah dicabut tersebut dengan gigi tiruan.^{2,3}

Proses penyembuhan luka dapat dikelompokkan dalam 4 fase yaitu fase

hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. Tahap awal penyembuhan luka yaitu hemostasis ditandai dengan adanya blood clot.⁴

Fase inflamasi terdiri dari fase awal inflamasi (akut) dan fase inflamasi akhir (kronis). Fase inflamasi akut terjadi sesaat setelah terjadinya luka, ditandai oleh banyaknya eksudasi protein plasma dan sel neutrofil. Fase inflamasi kronis terjadi setelah fase inflamasi akut berakhir yang ditandai oleh sel radang kronis (makrofag, limfosit, dan sel plasma) yang mengalami peningkatan pada hari ke 2-5 dan mengalami penurunan jumlah yang signifikan pada hari ke 7.⁵ Penurunan jumlah tersebut diikuti dengan peningkatan jumlah fibroblas, pembuluh darah baru dan kolagen

yang disebut sebagai jaringan granulasi. Fase granulasi merupakan fase proliferasi. Pada fase ini terjadi proses epitelisasi dan pembentukan jaringan ikat baru. Fase akhir dari penyembuhan luka adalah fase remodeling.^{6,7}

Epitelisasi merupakan proses pembentukan epitel pada luka. Sel basal yaitu sel keratinosit menunjukkan aktivitas paling aktif dalam siklus epitel mukosa rongga mulut. Epitelisasi dimulai 12 jam pasca trauma dan dimulai dengan mitosis sel keratinosit pada stratum basalis. Keratinosit akan memipih dan membentuk tonjolan-tonjolan disekitarnya. Sel ini akan kehilangan perlekatan hemidesmosom dengan sel basal disekitarnya dan mulai bermigrasi pada 24 jam pasca trauma. Dalam 48 jam, proliferasi sel-sel epitel dimulai.^{8,9}

Growth factor yang berperan dalam proses epitelisasi adalah *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Keratinocyte Growth Factor* (KGF), dan *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF). EGF dilepaskan oleh platelet, fibroblas dan sel mast. EGF menstimulasi proliferasi keratinosit dan menstimulasi pelepasan perlekatan hemidesmosom keratinosit. Fibroblas juga mengeluarkan KGF yang berperan dalam stimulasi mitosis sel basal pada epitel stratum basalis dan melindungi keratinosit dari apoptosis.^{8,9}

Kitosan merupakan bahan biomaterial yang telah digunakan untuk mempercepat proses penyembuhan luka pencabutan. Kitosan banyak ditemukan pada cangkang *Crustaceae sp*, yaitu udang, kepiting, lobster, dan hewan bercangkang lainnya.¹⁰

Kitosan dikenal sebagai bahan yang memiliki biodegradabilitas yang baik, biokompatibel untuk *wound-dressing* dan bahan perekat jaringan, memiliki aktivitas anti infeksi, dan kemampuan untuk mempercepat penyembuhan luka.¹¹ Kitosan memiliki rumus kimia *N-acetyl-D-glucosamine* yang memiliki struktur polimer sama dengan *hyaluronic acid* yaitu golongan *glycosaminoglycan* (GAGs) yang merupakan makromolekul matriks ekstraseluler yang penting untuk penyembuhan luka.¹²

Beberapa penelitian mengenai kitosan dipengaruhi oleh derajat deasetilasi (DD) dan berat molekul (BM). Kitosan dengan BM rendah memiliki sifat antibakteri yang baik sehingga penyembuhan luka dapat dipercepat karena adanya efek daya hambat kitosan terhadap bakteri.^{13,14} Kitosan dengan BM tinggi memiliki sifat mukoadhesif yang baik dalam menutup luka sehingga terbentuk *blood clot* yang kuat dan tidak mudah lepas untuk mencegah terjadinya *dry socket* pada fase hemostasis.¹⁵

Penelitian mengenai kitosan di bidang kedokteran telah berkembang pesat. Penelitian Ueno, dkk (2001) menunjukkan bahwa stimulasi sel makrofag menggunakan kitosan menunjukkan peningkatan *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF β 1), *Platelets Release Transforming Growth Factor* (PDGF) dan *Fibroblast Growth Factor 2* (FGF-2).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Masuoka, dkk (2005) kitosan memiliki kemampuan untuk meningkatkan waktu paruh *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) dibanding kelompok kontrol dengan cara memberi perlindungan agar tidak

terdegradasi oleh panas atau pengaruh dari enzim. FGF-2 berperan penting terhadap perkembangan jaringan granulasi, proliferasi fibroblas, proliferasi sel epitel dan angiogenesis

Berdasarkan permasalahan yang telah dipaparkan proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi dapat cepat terjadi khususnya dalam proses epitelisasi dengan peranan suatu biomaterial yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka setelah pencabutan gigi. Salah satu Biomaterial yang dapat digunakan salah satunya adalah kitosan. Kitosan telah digunakan sebagai produk *hemostatic agent* yang berguna untuk menghentikan perdarahan, namun bahan tersebut pada dosis ini belum mampu untuk merangsang pembentukan jaringan lunak maupun keras termasuk mempercepat proses epitelisasi. Kitosan memiliki biokompatibilitas yang tinggi dan biodegradabilitas yang baik sehingga sangat potensial untuk diaplikasikan pada proses penyembuhan luka. Salah satu yang dapat mempengaruhi sifat fisiko-kimia kitosan adalah berat molekul (BM). Berat molekul kitosan bergantung pada degradasi yang terjadi selama proses deasetilasi dimana dihasilkan kitosan dengan berat molekul rendah dan tinggi. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui pengaruh gel kitosan dengan berat molekul tinggi dan berat molekul rendah terhadap ketebalan epitel mukosa pada proses penyembuhan luka pencabutan gigi.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian *true experimental*

dengan rancangan penelitian *the post test only control group design*.

Besar sampel pada penelitian ini adalah 24 ekor tikus yang dibagi dalam 3 kelompok. Teknik pengambilan sampel menggunakan cara acak (*simple random sampling*).

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu sarung tangan, masker penutup mulut, pinset kedokteran gigi, kaca mulut, tang modifikasi elevator khusus untuk mencabut gigi tikus, *needle holder*, gunting, *disposable syringe* 2,5cc, kotak tempat sampel, *beaker glass*, inkubator, *rotary microtome*, label, *slide*, *cover glass*, *petridish*, dan mikroskop trinokuler.

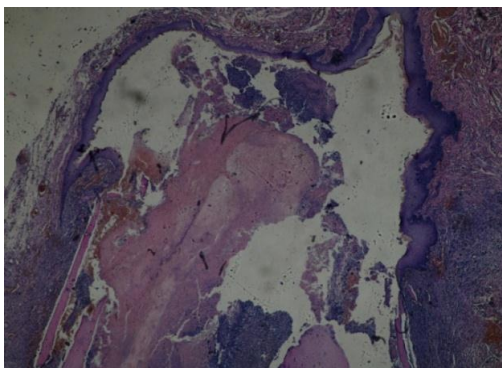
Bahan yang digunakan yaitu kitosan Sigma-Aldrich *low molecular weight*, kitosan Sigma-Aldrich *high molecular weight*, asam asetat 1%, NaOH 1,25%, alkohol 70%, ketamin *hydrochloride*, *xylazine hydrochloride*, eter, buffer formalin 10%, alkohol 80%, alkohol 95%, alkohol 100% (absolut), NaOH 50%, *xylene*, buffer parafin, asam nitrat 5%, pewarnaan hematoksiklin eosin (HE), makanan standar tikus wistar, minuman tikus wistar (minuman yang diberikan berupa air PDAM biasa secara *ad libitum*).

Pada hari pertama, 24 tikus di aklimatisasi selama 7 hari dalam kandang ukuran 40cmx30cmx14cm dan ditempatkan dalam ruangan yang cukup udara dan cahaya. Pada hari ke-7, tikus dibagi dan diberi tanda menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok 1, 2, dan 3. Masing-masing kelompok terdiri dari 8 tikus yang diletakkan dalam 1 kandang.¹²

Setelah semua tikus dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok ke-1 dilakukan pencabutan pada gigi *incisive* kiri rahang bawah tikus lalu

diberikan irigasi larutan saline 1,5ml tanpa pemberian gel kitosan. Pada kelompok ke-2, dilakukan pencabutan pada gigi *incisive* kiri rahang bawah tikus lalu diberikan irigasi larutan saline 1,5ml kemudian diberi kitosan gel BM rendah 1% sebanyak 0,1ml. Kelompok ke-3 dilakukan pencabutan pada gigi *incisive* kiri rahang bawah tikus lalu diberikan irigasi larutan saline 1,5ml kemudian diberi kitosan gel BM tinggi 1% sebanyak 0,1ml.

Pada hari ke-8 (7 hari setelah perlakuan) semua kelompok tikus dikorbankan dan di ambil rahang mandibulanya. Setelah itu, dilakukan pembuatan preparat HPA. Kemudian dilakukan pemeriksaan HPA pada soket bekas pencabutan gigi dan dilakukan pengukuran ketebalan epitel mukosa Setelah didapatkan data hasil pengukuran, dilakukan tabulasi dan analisis data.¹⁴



Gambar 1. Hasil foto HPA epitel permukaan soket (tanda panah)

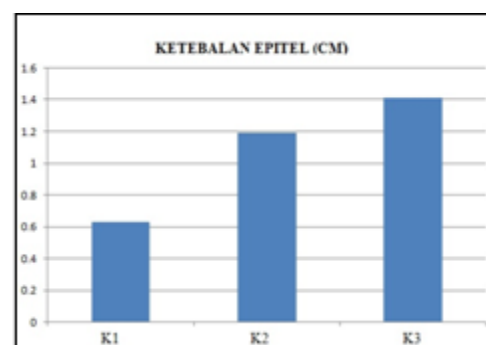
HASIL

Data yang diperoleh dari hasil penelitian ditabulasi dan dianalisis secara deskriptif yang bertujuan untuk memperoleh gambaran distribusi data untuk memperjelas penyajian hasil, kemudian dilakukan uji hipotesis menggunakan statistik analitik dengan

taraf signifikansi 95% ($p=0,05$) dengan menggunakan program SPSS versi 20.

Tabel 1. Rata-rata dan simpangan baku ketebalan epitel mukosa tikus pada setiap kelompok percobaan dengan satuan centimeter (cm)

Kelompok	Rata-rata $\pm$ Standar deviasi
K1	0.6319 $\pm$ 0.26623
K2	1.1931 $\pm$ 0.47590
K3	1.4119 $\pm$ 0.59521



Gambar 2. Rata-rata ketebalan epitel mukosa pada masing-masing kelompok

Sebelum dilakukan uji hipotesis, maka setiap kelompok dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, karena pada penelitian ini jumlah sampel <50 .

Hasil uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data berdistribusi normal dan hasil uji *Levene* didapatkan nilai signifikansi 0.152, sehingga dapat disimpulkan bahwa data hasil penelitian homogen ($p > 0,05$).

Hasil data di atas diketahui memiliki distribusi data yang normal dan memiliki varians yang homogen. Oleh karena itu, uji dilanjutkan dengan menggunakan uji *one way ANOVA* karena desain penelitian ini menggunakan lebih dari 2 kelompok yang tidak berpasangan dengan skala pengukuran numerik (rasio). Uji *one way ANOVA* ini digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan pada

tiap kelompok baik secara terpisah maupun bersama-sama.

Pada uji *one way ANOVA*, diperoleh nilai $p=0.009$ ($p<0.05$) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna (signifikan). Perbedaan tinggi tulang mandibular pada masing-masing kelompok perlakuan, dilakukan uji *LSD* dengan signifikansi $p<0.05$.

Tabel 2. Tabel hasil uji *LSD*

Kelompok	Rata-rata	Kelompok	Rata-rata	Sig.
K1	0.6319	K2	1.193	0.02
		K3	1	5*
K2	1.1931	K4	1.411	0.00
		9	9	3*
			1.411	0.35
			9	9

Hasil uji *LSD* didapatkan bahwa ketebalan epitel pada kelompok K2 dan K3 signifikan lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok K1 ($p<0.05$). Namun kelompok K2 dibandingkan K3 tidak terdapat perbedaan signifikan ($p>0.05$).

PEMBAHASAN

Kitosan adalah senyawa kimia yang berasal dari bahan hayati kitin, suatu senyawa organik yang melimpah di alam setelah selulosa. Kitosan banyak ditemukan pada cangkang *Crustaceae sp*, yaitu udang, lobster, kepiting, dan hewan yang bercangkang lainnya, terutama yang berasal dari laut. Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan bubuk kitosan yang didapat dari Sigma-Aldrich yang terbuat dari cangkang kepiting. Cangkang kepiting memiliki kandungan kitin mencapai 50%-60% sedangkan kulit udang hanya menghasilkan 42%-57% sehingga kandungan kitosan yang dihasilkan

cangkang kepiting lebih tinggi daripada kulit udang.¹⁰

Secara kimiawi, kitosan merupakan polisakarida linear yang memiliki rantai berupa β -(1,4)-2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose yang strukturnya mirip glukosaminoglikan (GAG). GAG berperan penting dalam penyembuhan luka. GAG terdiri dari rantai polisakarida yang meliputi asam hialuronat, dermatan sulfat, kondroitin sulfat, heparin, heparan sulfat dan keratin sulfat. Asam hialuronat merupakan komponen utama dalam matriks ekstraseluler. Asam hialuronat adalah komponen GAG terbesar yang bertugas dalam menarik air dan jumlahnya meningkat pada jaringan yang rusak. Asam hialuronat menstimulasi produksi sitokin oleh makrofag, meningkatkan reepitelisasi dan angiogenesis.^{18,19}

Proses penyembuhan luka dapat dikelompokkan dalam 4 fase yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. Setelah pencabutan gigi dilakukan, segera terjadi perdarahan dan diikuti munculnya *blood clot*. Kemudian platelet teraktivasi selama hemostasis dan memicu keluarnya sitokin yang penting dalam fase inflamasi.⁸

Fase inflamasi merupakan respon pertahanan tubuh terhadap benda asing dan bertugas untuk mengeliminasinya. Di awal fase inflamasi ditandai dengan munculnya cairan plasma dan banyaknya neutrofil yang berperan aktif dalam memfagositosis benda asing.^{8,4} Sel yang dominan pada fase inflamasi adalah makrofag, limfosit dan sel plasma.⁵

Fase proliferasi merupakan fase perbaikan luka yang meliputi fibroblasia, sintesis kolagen, pembentukan jaringan granulasi,

epitelisasi, dan angiogenesis. Epitelisasi merupakan proses pembentukan epitel pada luka. Sel basal menunjukkan aktivitas paling aktif dalam siklus epitel mukosa rongga mulut. Sel yang paling berperan dalam aktivitas tersebut adalah sel keratinosit.^{4,8,20} Keratinosit merupakan sel dominan dalam epitel. Epitelisasi dimulai 12 jam pasca trauma dan dimulai dengan mitosis sel basal (keratinosit) pada stratum basalis. Keratinosit akan memipih dan membentuk tonjolan-tonjolan sekitar stratum basalis. Sel ini akan kehilangan perlekatan hemidesmosom dengan sel basal sekitar keratinosit dan mulai bermigrasi pada 24 jam pasca trauma. Dalam 48 jam, proliferasi sel-sel epitel dimulai.^{8,9}

Kitosan yang memiliki struktur mirip GAG dapat bertindak sebagai bahan penyembuhan luka. Kitosan dapat menginduksi adhesi dan aktivasi trombosit sehingga *blood clot* terbentuk dalam waktu singkat. Proses pembentukan *blood clot* dalam waktu singkat ini akan mempercepat proses penyembuhan luka pada tahap selanjutnya yaitu fase inflamasi.^{21,22} Pada fase inflamasi, sel-sel inflamasi seperti PMN dan makrofag bermigrasi ke daerah luka dan berperan dalam memfagositosis benda asing serta bakteri di daerah luka, membentuk jaringan granulasi, memicu proliferasi fibroblas, memproduksi *growth factor* yang berperan dalam epitelisasi dan angiogenesis. Pemberian kitosan dan derivat-derivatnya akan meningkatkan fungsi dan proliferasi dari PMN dan makrofag.^{21,23}

Pemakaian kitosan di bidang biomedis harus memiliki derajat deasetilasi minimal 80%. Pada penelitian ini, kitosan yang digunakan mempunyai derajat deasetilasi 95,5%

untuk kitosan berat molekul rendah dan 95,8% untuk kitosan berat molekul tinggi. Semakin besar derajat deasetilasinya maka semakin baik mutu kitosan, hal ini akan menghasilkan kemampuan absorpsi kitosan gel yang baik terhadap luka.^{24,25}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan pengaruh aplikasi kitosan gel berat molekul tinggi dan rendah terhadap ketebalan epitel mukosa pada proses penyembuhan luka pencabutan gigi. Sampel penelitian adalah tikus Wistar putih (*rattus novergicus strain wistar*) jantan dengan berat badan 200-250 gram dan berusia 3 bulan. Tikus Wistar dipilih sebagai model hewan coba karena merupakan mamalia yang mempunyai tipe metabolisme sama dengan manusia sehingga hasilnya dapat digeneralisasi pada manusia.²⁶ Selain itu, penelitian ini menggunakan hewan coba berjenis kelamin laki-laki karena dasar pertimbangan pada manusia yaitu jika menggunakan tikus berkelamin wanita dikhawatirkan tikus tersebut akan mengalami menstruasi dimana terjadi ketidakseimbangan hormon yang akan mempengaruhi hasil penelitian.²⁷

Pada penelitian ini, dilakukan pencabutan gigi insisif kiri tikus sehingga menyebabkan luka dan adanya kerusakan epitel pada bekas pencabutan. Kemudian kitosan gel diaplikasikan pada soket tempat bekas pencabutan menggunakan *syringe* dengan ujung berdiameter kecil. Tikus lalu didekaputasi pada hari ketujuh untuk melihat ketebalan epitel mukosa.⁸

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan bahwa tikus kelompok K2 dan K3 yang diberi aplikasi kitosan gel masing-masing dengan berat molekul

rendah dan berat molekul tinggi pada soket bekas pencabutan mampu meningkatkan ketebalan epitel yang signifikan dibandingkan dengan tikus kelompok K1 yang tidak diberi aplikasi kitosan gel. Namun pemberian kitosan gel berat molekul rendah masih kurang efektif dibandingkan dengan pemberian kitosan gel berat molekul tinggi. Hal ini dibuktikan dengan ketebalan epitel K2 lebih rendah namun tidak signifikan bila dibandingkan dengan kelompok K3. Sehingga efektivitas kitosan gel berat molekul tinggi dan rendah sama dalam meningkatkan ketebalan epitel mukosa.

Penelitian ini menggunakan kitosan gel 1% yang dibuat dengan cara mencampurkan 1 gram bubuk kitosan dengan asam asetat 1%. Kitosan yang larut dalam asam mempunyai keunikan yaitu membentuk gel yang stabil.²⁸ Derajat deasetilisasi dan berat molekul merupakan parameter utama yang mempengaruhi karakteristik kitosan. Derajat deasetilisasi semakin tinggi (di atas 80%) maka semakin tinggi kelarutan kitosan dalam larutan asam asetat. Hal ini disebabkan karena adanya interaksi hidrogen antara gugus karboksil pada asam asetat dan gugus amida pada kitosan.^{15,26}

Gel kitosan merupakan penutup luka yang ideal karena memiliki biokompatibilitas dan biodegradabel yang baik, bersifat hemostatik, antiinfeksi, dan mampu mempercepat penyembuhan luka. Efek biokompatibilitas yang dimiliki kitosan disebabkan karena strukturnya yang mirip dengan glukosaminoglikan pada matriks ekstraselular.²⁹

Pada penelitian yang dilakukan Alsarra (2009), menunjukkan bahwa luka bakar yang dirawat dengan pemberian kitosan berat molekul tinggi

mampu meningkatkan epitelisasi dan mempercepat penutupan luka. Selain itu menurut Chen dkk (2011), kitosan berperan dalam menstimulasi makrofag dan PMN sehingga kitosan dapat meningkatkan pembentukan jaringan granulasi dan epitelisasi pada proses penyembuhan luka.

Pemberian kitosan pada luka pencabutan gigi akan mempengaruhi proses penyembuhan luka yang diawali dengan fase hemostasis. Pada fase hemostasis terjadi kerusakan pembuluh darah yang menyebabkan keluarnya platelet. Platelet akan membentuk bekuan darah (*blood clot*) sehingga perdarahan akan terhenti.³⁰ Kitosan berat molekul tinggi memiliki ukuran partikel yang besar dan viskositas yang lebih tinggi daripada kitosan berat molekul rendah sehingga memiliki mukoadhesif yang lebih kuat. Sifat mukoadhesif ini berperan dalam menutup luka sehingga terbentuk *blood clot* yang kuat dan tidak mudah lepas sehingga proses penyembuhan luka dapat segera terjadi.^{31,32,33}

Fase selanjutnya adalah fase inflamasi. Pada fase ini, sel-sel yang paling berperan adalah sel-sel fagosit seperti makrofag dan sel PMN. Sel-sel fagosit ini memiliki enzim lisosim. Enzim lisosim merupakan suatu enzim yang dilepaskan ke daerah luka oleh sel-sel inflamasi. Enzim lisosim akan menyebabkan kitosan mengalami biodegradasi dari *N-acetyl-D-glucosamine* polimer menjadi *N-acetyl-D-glucosamine* dimer aktif. Kitosan berat molekul tinggi terdiri dari rantai polimer *N-acetyl-D-glucosamine* yang panjang, sehingga ketika terjadi biodegradasi kitosan oleh enzim lisosim, kitosan berat molekul tinggi akan menghasilkan rantai *N-acetyl-D-glucosamine* dimer yang

lebih banyak jika dibandingkan dengan kitosan berat molekul rendah.³⁴

Kitosan kemudian akan merangsang migrasi sel-sel radang ke daerah luka dan meningkatkan proliferasi sel-sel radang pada daerah luka tersebut. Semakin meningkat proliferasi dari sel-sel radang menyebabkan semakin banyak pula sitokin dan *growth factor* yang dilepaskan oleh sel-sel radang tersebut.^{12,34} Beberapa sitokin dan *growth factor* yang berperan penting dalam proses epitelisasi luka adalah dari EGF *family* yaitu EGF (*Epidermal Growth Factor*) dan HB-EGF (*Heparin Binding EGF*); FGF *family* yaitu KGF (*Keratinocyte Growth Factor*); dan TGFβ1 (*Transforming Growth Factor β1*).⁹

EGF berperan dalam menstimulasi proliferasi keratinosit dan menstimulasi pelepasan hemidesmosom keratinosit. HB-EGF berperan dalam migrasi keratinosit pada fase awal reepitelisasi. KGF memiliki peran dalam menstimulasi proliferasi dan migrasi keratinosit. Sedangkan TGFβ1 berperan dalam proliferasi keratinosit pada fase akhir epitelisasi.^{8,9} Sitokin dan *growth factor* tersebut akan menyebabkan migrasi dan proliferasi dari keratinosit yang merupakan sel dominan dalam epitelisasi sehingga proses epitelisasi dapat terjadi lebih cepat dan luka dapat segera menutup sempurna.⁸

SIMPULAN

Pemberian ekstrak kitosan gel berat molekul rendah dan berat molekul tinggi efektif dalam meningkatkan ketebalan epitel mukosa bekas pencabutan gigi tikus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pedlar J. 2007. Oral and Maxillofacial Surgery 2nd ed. United States of America: Elsevier Saunders. P. 1.
2. Topazian RG, Goldberg MH., Hupp JR. 2002. Oral and Maxillofacial Infections 4ed. United States of America: Elsevier Saunders. P. 1.
3. Muflih A. 2008. Distribusi dan Frekuensi Pasien dengan Gigi Tiruan Jembatan di Klinik Integrasi RSGMP FKG UI Periode 2008. Skripsi, Universitas Indonesia. H. 3-1.
4. Kumar V, Abdul K. Abbas, Nelson F. 2005. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. P. 114-107.
5. Velnar, Bailey T, Smrkolj V. 2009. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanism. The Journal of Internasional Medical Research, 37: 1542-1528.
6. Nield J dan Wilmann D. 2003. Foundation of Periodontics for the Dental Hygienist. United States of America: Wilham & Walkins. P. 81-1.
7. Diegelmann RF dan Evans MC. 2004. Wound Healing: an Overview of Acute, Fibrotic and Delayed Healing. Frontiers in Bioscience, 9: 289-283.
8. Larjava H. 2012. Oral Wound Healing: Cell Biology and Clinical Management 1st ed. Willey-Blackwell. P. 108-81.
9. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. 2008. Growth Factors and Cytokines In Wound Healing. Wound Repair and Regeneration. P. 588-585.
10. Sugita P, Wukirsari T, Sjahriza A, Wahyono D. 2009. Kitosan: Sumber Biomaterial Masa Depan. Bogor: IPB Press. P. 45-28.
11. Pieper JS, Van Wachem PB, Van Luyn MJA. 2000. Attachment of Glycosaminoglycans to Collagenous Matrices Modulates the Tissue Response in rats. *Biomaterials*, 21(16): 1699-1689.
12. Chin L dan Halim AS. 2009. In Vitro Models In Biocompatibility Assessment For Biomedical-Grade Chitosan Derivatives In Wound Management. *J. Molecular Science*, 10(3): 1313-1300.
13. Baitukalova TA, Bogoslovskaja OA, Ol'khovskaja IP, Gluschenko NN, Ovsiannikova MN, Lopatin SA, Varlamov VP. 2005. Regenerating activity and antibacterial effect of low-molecular-

- weight chitosan. *Izv Akad Nauk Ser Biol*, 6: 659-63.
14. Ahlam A. 2011. Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Lidah Buaya (Aloe Vera (L.) Webb) dengan Gelling Agent Kitosan dan Uji Efek Penyembuhan Luka Bakar. Skripsi, Universitas Muhammadiyah Surakarta. P. 3-2.
 15. Budianto B. 2013. Pengaruh Kitosan Gel 1% Yang Memiliki Berat Molekul Tinggi dan Rendah Terhadap Jumlah Sel Osteoblas Pada Proses Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi. Skripsi, Universitas Hang Tuah, Surabaya. H. 3-1.
 16. Ueno H, Mori T, Fujinaga T. 2001. Topical Formulation and Wound Healing Applications Of Chitosan. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 52(2): 115-105.
 17. Masuoka K., Ishihara M., Asazuma T., Hattori H., Matsui T. 2005. The interaction of chitosan with fibroblast growth factor-2 and its protection from inactivation. *Biomaterials*, 26: 3284-3277.
 18. Schultz GS, Ladwig G, Wysocki A. 2005. Extracellular matrix: review of its roles in acute and chronic wounds. P. 1. Available from <http://www.worldwidewounds.com/2005/august/Schultz/Extrace-Matric-Acute-Chronic-Wounds.html>. Diakses 5 Februari 2014.
 19. Astuti T. 2006. Efek derajat deasetilasi dan konsentrasi kitosan terhadap daya hambat *Streptococcus mutans* dan *Candida albicans*. Tesis, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga. P. 40-25.
 20. Saputra HA. 2012. Perbandingan Kesembuhan Luka Episiotomi Dengan Luka Ruptur Perineum Tingkat 1-2 Pada Primigravida Di RSUP H. Adam Malik Medan. Tesis, Universitas Sumatera Utara. H. 1.
 21. Dai TH, Tanaka M, Huang YY, Hamblin MR. 2011. Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound-healing effects. Expert review of anti-infective therapy, 9(7): 879-857.
 22. Krause F. 2002. Wound Healing. P. 1. Available from http://www.charite.de/klinphysio/bioinfo/3_k-pathophy-fromm/05ws_skripten/Krause/webscript_krause.htm Diakses 23 Juli 2013.
 23. Morris PJ, Malt RA. 1995. Oxford Textbook of Surgery. Sec. 1 Wound healing. New York-Oxford-Tokyo Oxford University Press. P. 60-56.
 24. Rochima E, Suhartono MT, Syah D, dan Sugiyono. 2007. Viskositas dan Berat Molekul Kitosan Hasil Reaksi Enzimatis Kitin Deasetilase Isolat *Bacillus Papandayan*. Seminar Nasional dan Kongres Perhimpunan Ahli Teknologi Pangan Indonesia (PATPI), Bandung. P. 7
 25. Tang ZX, Qian JQ. 2007. Use of chitosan gel for the purification of protein. *Braz. Arch. Biol. Technol*, 50 (2). P. 1. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-89132007000200015&script=sci_arttext Diakses 7 Februari 2014.
 26. Rukmini A. 2007. Regenerasi minyak goreng bekas dengan arang sekam menekan kerusakan organ tubuh. Seminar Nasional Teknologi, Yogyakarta. P. 9-1.
 27. Kusmawati D. 2004. Bersahabat dengan hewan coba, 1sted., Gadjah Mada University Press. H. 1.
 28. Tang ZX, Shi LE, Qian JQ. 2007. Neutral lipase from aqueous solutions on chitosan nano-particles. *Biochemical Engineering Journal*, 34(3): 223-217.
 29. Alemdaroglu C, Degim Z, Celebi N, Zor F, Ozturk S, Erdogan D. 2006. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns*, 32: 327-319.
 30. Tawi M. 2008. Proses Penyembuhan Luka. H. 1. Available from <http://www.syehaceh.wordpress.com/2008/05/13/proses-penyembuhan-luka> Diakses 15 Juni 2013.
 31. Sonia TA, Sharma CP. 2011. Chitosan and its derivatives for drug delivery perspective. *Adv Polym Sci* 243: 54-23.
 32. Semalty A. 2006. Mucoadhesive Polymers—A review. Available from <http://www.pharmainfo.net/reviews/mucoadhesive-polymers-review>. Diakses 3 Februari 2014.
 33. Sigma-Aldrich. 2013. Chitosan. P. 1. Available from <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/448869?lang=en®ion=1D>. Diakses 14 Januari 2014.
 34. Alsarra IA. 2009. Chitosan topical gel formulation in the management of burn wounds. *International Journal of Biological Macromolecules*. P. 21-16.
 35. Chen MC, Mi FL, Liao ZX, Sung HW. 2011. Chitosan: its Applications in Drug Eluting Devices. *Advances in Polymer Science*, 243: 230-185.