

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyembuhan tulang rahang pasca terjadinya *alveolar bone defect* merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai tahapan, yakni fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase *remodelling*. Pada fase *remodelling*, densitas tulang merupakan indikator dari keberhasilan pembentukan tulang. Beberapa metode yang dapat digunakan untuk mengamati densitas tulang adalah dengan pemeriksaan radiografi seperti radiografi intraoral dan ekstraoral.

Penyembuhan tulang alveolar dimulai dengan aktivasi berbagai jalur molekuler yang mengatur diferensiasi dan aktivitas seluler. Faktor pertumbuhan seperti *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP-2), *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- β), dan *Insulin-like Growth Factors* (IGFs) memainkan peran penting dalam merangsang diferensiasi sel mesenkimal menjadi osteoblas, serta mengatur aktivitas osteoklas melalui jalur RANK/RANKL/OPG. Selain itu, jalur sinyal Wnt/ β -catenin dan faktor transkripsi seperti RUNX2 dan Osterix (OSX) berperan dalam proses osteogenesis dan mineralisasi matriks tulang (Marian et al. 2025). Penggunaan biomaterial seperti hidroksiapatit telah terbukti meningkatkan ekspresi BMP-2 dan RUNX2, yang selanjutnya merangsang sintesis kolagen tipe I oleh osteoblas, menyediakan kerangka untuk mineralisasi tulang Adventa and Zubaidah (2021). Proses penyembuhan tulang alveolar pasca terjadinya defek juga diikuti oleh beberapa efek samping yang tidak bisa dihindari, seperti terjadinya resorpsi tulang serta penyusutan dimensi vertikal dan horizontal yang tidak dapat dihindari.

Hukum Wolff menyatakan bahwa jaringan tulang menyesuaikan massa dan strukturnya sesuai dengan beban mekanisnya. Kehilangan tulang pasca defek lebih besar terjadi pada bagian vestibulum lingual/palatal dibandingkan pada arah apiko-koronal, dengan rata-rata masing-masing 3,79 mm dan 1 mm selama 6 bulan (Del Fabbro et al. 2017). Sedangkan alveolar ridge mengalami kehilangan tulang horizontal sebesar 29-63%, kehilangan vertikal sebesar 11–22%, serta peningkatan ketebalan jaringan lunak sebesar 0,4 hingga 0,5 mm pada 6 bulan pertama pasca defek (Al Yafi et al. 2019).

Pasca terjadinya *alveolar bone defect*, regenerasi jaringan menjadi fokus selanjutnya khususnya tahap pemilihan bahan untuk mempercepat proses regenerasi tersebut, yakni *hyaluronic acid*. *Hyaluronic acid* merupakan salah satu agen yang potensial dalam penanganan kondisi periodontal jika dilihat dari biokompatibilitas, biodegradabilitas, antimikroba, serta kemampuannya dalam penyembuhan luka. *Hyaluronic acid* dapat memicu proliferasi sel, dan dapat menahan partikel air dalam jumlah ideal sehingga mencegah terbentuknya jaringan parut, menstimulasi angiogenesis yang dapat mempercepat regenerasi matriks tulang (Winawan et al. 2024). *Hyaluronic acid* memiliki fungsi penting pada matrik ekstraseluler pada jaringan periodontal keras dan lunak serta memiliki peran dalam mekanisme penyembuhan luka dan peradangan (Bhati et al. 2022). *Hyaluronic acid* sering dikaitkan dengan molekul kolagen atau proteoglikan yang mendukung elastisitas, ketahanan, dan pelumasan matriks ekstraseluler. Fungsinya sangat penting dalam perkembangan atau proliferasi sel yang cepat dalam tubuh karena memfasilitasi migrasi sel. Bahan ini merupakan elemen utama jaringan lunak periodontal, yaitu ligamen periodontal dan gingiva serta jaringan keras, yaitu tulang

alveolar dan sementum. Pada fase *remodelling*, tahap ini akan berlangsung mulai dari hari ke 14-21 setelah *alveolar bone defect*. Apoptosis sel endotel dan miofibroblas akan terjadi pada tahap ini dan membentuk jaringan baru yang sebagian besar mengandung kolagen dan protein matriks ekstraseluler lainnya. Jaringan pada tahap ini akan memiliki kekuatan yang lebih baik karena serat kolagen yang sudah menebal (Wulandari et al. 2022).

Densitas tulang adalah kepadatan tulang yang diukur dalam satuan luas (mm^2) atau volume (mm^3) (Gunawan et al. 2020). Kondisi densitas tulang dapat ditunjukkan oleh pola trabekula pada radiografi periapikal. Jika densitas tulang menurun, maka akan terbentuk perforasi pada *plate* trabekula yang mengindikasikan bahwa trabekula tulang tidak terkoneksi dengan baik (Lestari and Widyaningrum 2017). Untuk melihat kondisi densitas tulang tersebut, diperlukan pemeriksaan radiografi.

Pemeriksaan radiografi dalam dunia kedokteran gigi merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang dapat membantu dokter gigi dalam menegaskan diagnosa, rencana perawatan, dan mengevaluasi hasil perawatan (Raidha et al. 2018). Radiografi periapikal merupakan teknik pencitraan yang sering digunakan untuk mengevaluasi kondisi jaringan penyangga gigi, serta mahkota hingga akar gigi. Teknik ini memungkinkan visualisasi secara detail dari perubahan yang terjadi selama proses penyembuhan struktur tulang. Dalam mengevaluasi gambar radiografi tersebut, diperlukan *software* untuk membantu mengidentifikasi gambar radiografi yang sudah didapat dengan cara digitalisasi radiografi periapikal menggunakan *software ImageJ*.

ImageJ adalah perangkat lunak berbasis Java yang ditujukan untuk memproses dan menganalisis gambar ilmiah, yang dikembangkan oleh Wayne Rasband di *National Institutes of Health* dan *Laboratory for Optical and Computational Instrumentation* (LOCI, *University of Wisconsin*). *Image processing* dilakukan secara komputerisasi dengan menggunakan filter pada *software ImageJ*. Dalam *preprocessing* dilakukan *filtering* dan untuk menghitung luas dilakukan biner, sehingga didapatkan gambaran putih sebagai jaringan padat dan hitam sebagai jaringan lunak (Sumantri et al. 2017).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penulis ingin mengangkat permasalahan tersebut dalam suatu penelitian yang berjudul “Analisis Densitas Tulang Alveolar pada Fase *Remodelling* Pasca Pemberian *Hyaluronic acid* Gel 0,8% Pasca Defek Alveolar Mandibula”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dibuatkan rumusan masalah sebagai berikut :

1.2.1 Bagaimana perbedaan antara kelompok yang diberikan *Hyaluronic acid* 0,8% dan kelompok kontrol berdasarkan analisis radiografi periapikal dengan *ImageJ*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mencari tingkat efektivitas *Hyaluronic acid* 0,8% sebagai agen penyembuhan pasca *alveolar bone defect* serta perubahan densitas tulang pada proses penyembuhan dalam fase *remodelling*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk mengetahui densitas tulang pada fase *remodelling* dilihat dari analisis radiografi periapikal menggunakan aplikasi *ImageJ*.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang diharapkan oleh penulis dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi mahasiswa sarjana kedokteran gigi dan mahasiswa profesi kedokteran gigi yang tertarik dalam penelitian mengenai efektivitas *Hyaluronic acid* dalam penyembuhan tulang alveolar pasca *alveolar bone defect*.
2. Penelitian ini diharapkan dapat mendorong adanya inovasi metode pembelajaran dengan memanfaatkan teknologi digital seperti *ImageJ* dalam menganalisis foto radiografi di lingkungan kampus.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai tingkat efektivitas dari pengaplikasian *Hyaluronic acid* 0,8% dalam penyembuhan tulang alveolar pasca *alveolar bone defect*.

2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan metode alternatif yang lebih akurat dan efisien dalam mengukur densitas tulang pasca proses penyembuhan pada fase *remodelling* dengan menggunakan aplikasi *ImageJ* sebagai alat bantu analisis foto radiografi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tulang Alveolar

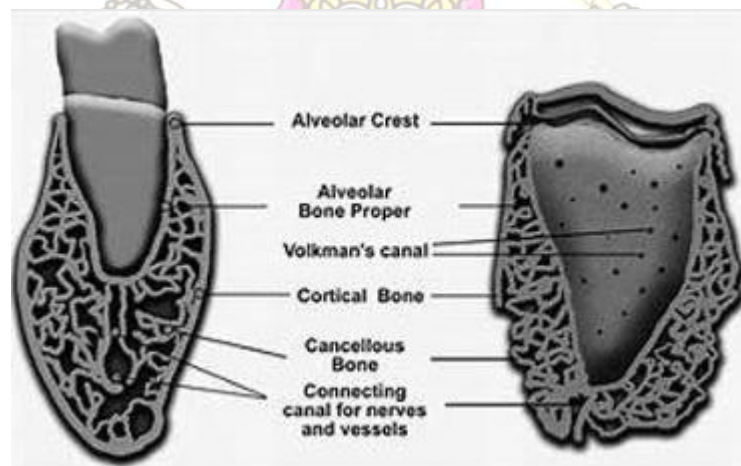
2.1.1 Anatomi dan Histologi Tulang Alveolar

Tulang alveolar merupakan salah satu dari 4 bagian jaringan periodontal gigi. Tulang alveolar berfungsi sebagai jaringan yang membantu memberikan dukungan struktural pada gigi sehingga tidak terlepas dari soketnya (Goldberg 2022). Struktur tulang alveolar terdiri atas beberapa bagian, yakni :

- a. *Alveolar bone proper*, yaitu lempeng tulang kortikal yang melapisi ruang ligamen periodontal. Struktur ini memiliki nama lain, yakni:
 - 1) Tulang *bundle* yang merujuk pada tulang yang terletak berdekatan dengan ligamen periodontal dan terdiri atas sejumlah besar serat Sharpey. Karakteristik tulang ini adalah lamela tipis yang tersusun berlapis-lapis sejajar dengan akar dengan garis appositional di antaranya.
 - 2) *Cribriform plate*, karena strukturnya yang berpori yang memungkinkan serat ligamen periodontal untuk masuk sehingga terjadi pertukaran neurovaskular di dalam ruang ligamen periodontal.
 - 3) *Lamina dura*, karena secara radiografi, struktur ini menunjukkan garis tipis radiopak yang muncul di sekitar bagian akar.
- b. Tulang kortikal yang dibentuk dari osteon atau sistem Haversian yang tersusun rapat. Masing-masing osteon terdiri atas lamela, yaitu lapisan

matriks kompak yang mengelilingi kanal sentral yang disebut kanal Haversian.

- c. Tulang trabekula kanselus/spongiosa yang terletak di antara kedua struktur di atas, melapisi ruang sumsum tulang, berbentuk tidak teratur dan dilapisi oleh lapisan sel endosteal yang tipis dan pipih. Pola trabekular dari tulang kanselus bervariasi, tergantung oleh gaya oklusal dari gigi tersebut. Struktur ini berfungsi sebagai bagian penyangga dari tulang alveolar (Newman et al. 2021, 2024).



Gambar 2. 1 Struktur anatomi tulang alveolar (Goldberg 2022).

2.1.2 Komponen Penyusun Tulang Alveolar

Komponen mikrostruktur dari tulang alveolar terbagi menjadi 2, yaitu komponen seluler dan matriks ekstraseluler.

- a. Komponen Seluler

Terdapat 4 jenis sel-sel penyusun tulang alveolar.

- 1) Preosteoblas/sel osteoprogenitor adalah sel punca dalam tulang yang memiliki peran penting dalam perbaikan dan pertumbuhan tulang. Sel osteoprogenitor berasal dari mesenkim dan membelah diri

dengan cara mitosis sehingga bisa menghasilkan semua jenis sel tulang yang terlibat dalam formasi tulang.

- 2) Osteoblas, yakni sel pembentuk tulang yang terdiferensiasi dari sel folikel pluripoten. Osteoblas terbentuk dari sel punca mesenkimal. Sel ini berfungsi untuk mensintesis dan menyimpan jaringan tulang baru, serta berperan penting dalam pembentukan dan *remodelling* tulang.
- 3) Osteosit yang terletak di dalam matriks terkalsifikasi dan tertutup dalam ruang yang disebut lakuna. Osteosit memanjang ke dalam kanalikuli yang menjalar dari lakuna. Kanalikuli membentuk sistem anastomosis melalui matriks antarsel tulang, yang membawa oksigen dan nutrisi ke osteosit melalui darah dan membuang produk sisa metabolisme. Osteosit dapat mengirim sinyal ke osteoklas selama terjadinya *remodelling* tulang. Osteosit adalah sel yang terdiferensiasi secara terminal dan bertindak sebagai mekanosensor dalam tulang.
- 4) Osteoklas, yang terbentuk dari sel punca hematopoietik merupakan sel multinukleat atau memiliki beberapa inti yang berperan penting dalam aktivitas metabolismenya yang tinggi serta membantu resorpsi jaringan tulang dengan efisien. Resorpsi tulang osteoklastik dikendalikan oleh beberapa mediator seperti RANKL dan OPG. Penghambatan mediator diferensiasi osteoklas dan aktivitas untuk menyerap tulang dapat mengakibatkan peningkatan massa tulang

(Goldberg 2022; Newman et al. 2024; Šromová et al. 2023; Nahian and Davis 2022).

b. Komponen Matriks Ekstraseluler

Matriks ekstraseluler merupakan komponen penting dari jaringan tulang yang bertanggungjawab atas kekuatan, elastisitas, dan plastisitas dari tulang tersebut (Baroncelli 2018). Tulang alveolar terdiri atas 2/3 bagian bahan anorganik dan 1/3 bagian matriks organik (Newman et al. 2021). Kandungan utama dari 2/3 bagian bahan anorganik ini adalah mineral hidroksiapatit yang terdiri atas kalsium dan fosfat, serta hidroksil, karbonat, sitrat dan ion-ion seperti sodium, magnesium dan fluorine (Newman et al. 2024; Šromová et al. 2023).

Kalsium dan fosfat memberikan kekerasan serta kekakuan tulang, sehingga memberikan tulang kekuatan secara struktural. Selain menjadi komponen utama dari bahan anorganik tulang, mineral hidroksiapatit juga berperan penting dalam memudahkan proses regenerasi tulang, terutama pada proses osteoinduksi dan osteokonduksi (Šromová et al. 2023). Sedangkan, matriks organik terdiri atas 90% protein kolagen tipe I dengan jumlah kecil protein nonkolagen seperti osteokalsin, osteonektin, protein morfogenetik tulang, fosfoprotein, dan proteoglikan (Newman et al. 2024). Kolagen tipe 1 memiliki karakteristik berupa struktur triple helix yang memberikan dukungan struktural dan berperan dalam sifat mekanik tulang, seperti fleksibilitas dan ketahanannya terhadap gaya tarik (Šromová et al. 2023).

2.1.3 Fisiologi Tulang Alveolar

Tulang alveolar merupakan salah satu jaringan periodontal yang memiliki peran penting dalam menyangga gigi di dalam rongg mulut. Fungsi tulang alveolar adalah sebagai berikut.

- a. Memberikan dukungan struktural pada gigi dengan adanya serat Sharpey yang melekatkan akar ke soket gigi.
- b. Membantu menyerap dan mendistribusikan gaya oklusal yang dihasilkan setiap gigi berkontak satu sama lain.
- c. Mengatur erupsi gigi desidui dan permanen.
- d. Menyuplai nutrisi dan persarafan vaskular serta melepaskan neuromediator ke ligamen periodontal.
- e. Berkomunikasi dengan sel-sel di permukaan tulang dan dengan sel-sel di sumsum tulang.
- f. Mengatur metabolisme kalsium dan fosfat dalam darah melalui interaksi antara molekul ekstraseluler yang bergantung pada integrin dan sel-sel tulang yang penting untuk pembentukan dan resorpsi tulang (Newman et al. 2021; Goldberg 2022).

2.2 Mekanisme Penyembuhan Tulang Alveolar

Proses penyembuhan merupakan salah satu tahap kompleks yang secara berkala dilakukan oleh tubuh untuk memperbaiki jaringan-jaringan yang telah rusak dan perlu diganti dengan jaringan-jaringan baru yang lebih sehat. Hasil dari proses ini adalah regenerasi atau perbaikan dari jaringan tersebut. Regenerasi berarti mengembalikan struktur dan fungsi dari jaringan asli tersebut, seperti pembentukan perlekatan baru, sementum, tulang alveolar, dan ligamen periodontal. Sementara

itu, perbaikan jaringan adalah proses di mana jaringan yang rusak dipulihkan oleh jaringan lain, namun memiliki fungsi yang berbeda dari jaringan aslinya, seperti pada long junctional epithelium (Wulandari et al. 2022). Oleh karena banyaknya mikroorganisme oral yang ada di dalam rongga mulut, proses penyembuhan sering dianggap akan terhambat dan berlangsung lama (Politis et al. 2016). Proses penyembuhan di dalam rongga mulut berlangsung lebih cepat dibandingkan dengan proses penyembuhan pada kulit. Hal ini disebabkan oleh proses reepitalisasi dan *remodelling* yang cepat sehingga pembentukan jaringan parut terminimalisasi (Iglesias-Bartolome et al. 2018). Secara umum, proses penyembuhan dibagi menjadi 4 tahap yang masing-masing dimulai sebelum tahap sebelumnya berakhir, yakni tahap hemostasis, tahap inflamasi, tahap proliferasi sel, serta tahap *remodelling* dan maturasi (Cho et al. 2021).

Proses penyembuhan diawali dengan tahap hemostasis, di mana pembuluh darah yang rusak berkontraksi dengan cepat sehingga membentuk gumpalan/bekuan darah (*blood clot*) yang berfungsi untuk mencegah pendarahan lebih banyak oleh karena kerusakan pembuluh darah. Pada tahap ini platelet akan diaktifkan untuk memulai tahap hemostasis dan koagulasi. Reseptor platelet akan berinteraksi dengan protein matriks ekstraseluler agar melekat pada dinding pembuluh darah (Wilkinson and Hardman 2020). *Blood clot* juga berfungsi untuk melindungi area di mana kerusakan jaringan terjadi dan menyediakan matriks sementara untuk migrasi sel. Pembentukan *blood clot* berlanjut hingga tahap inflamasi awal (Cho et al. 2021). Tahap inflamasi terjadi sebagai bentuk pertahanan tubuh melawan invasi patogenik. Respons inflamasi merupakan proses yang kompleks, serta dimodulasi oleh berbagai macam faktor intrinsik dan ekstrinsik

(Wilkinson and Hardman 2020). Pada tahap ini sel-sel inflamasi, termasuk neutrofil polimorfonuklear dan monosit, diaktifkan untuk membersihkan luka dari sisa jaringan nekrotik dan bakteri, serta mensekresi enzim untuk debridemen luka (Cho et al. 2021). Selanjutnya, akan terjadi pembentukan jaringan granulasi dan akumulasi kolagen setelah tahap inflamasi, sekitar 2-10 hari pasca jaringan rusak (Wulandari et al. 2022). Tahap proliferasi dari penyembuhan ditandai oleh aktivasi keratinosit, fibroblas, makrofag dan sel endotel untuk membantu proses penutupan luka, deposisi matriks, dan angiogenesis (Wilkinson and Hardman 2020). Jaringan granulasi akan bertindak sebagai perancah untuk mendukung pembuluh darah baru dan maturasi matriks ekstraseluler.

Terakhir merupakan tahap ke-4 dari proses penyembuhan, yakni tahap *remodelling* yang akan dimulai 14-21 hari setelah luka terjadi dan bisa berlangsung hingga lebih dari setahun (Gonzalez et al. 2016). *Remodelling* adalah perubahan pada struktur tulang tanpa adanya modifikasi pada bentuknya. Apoptosis sel endotelial dan miofibroblas akan terjadi pada tahap ini dan meninggalkan jaringan baru yang mengandung sebagian besar kolagen dan protein matriks ekstraseluler lainnya. Kolagen tipe III yang berjumlah paling banyak pada tahap granulasi akan didegradasi dan digantikan oleh kolagen tipe I sehingga jaringan pada tahap ini akan memiliki kekuatan yang lebih baik karena serat kolagen yang menebal (Alhajj and Goyal 2025). Tahap *remodelling* tulang alveolar merupakan hasil dari interaksi aktif osteoblast dan osteoklas yang dimodulasi oleh *growth factor*, seperti RUNX2, osteokalsin, osteopontin, osterix, RANK, RANKL, dan osteoprotegerin (OPG) (Hassumi et al. 2018).

2.3 *Hyaluronic acid* (HA)

2.3.1 Sifat Fisiologis *Hyaluronic acid*

Hyaluronic acid merupakan rantai polisakarida panjang dan tidak bercabang yang terdiri atas disakarida berulang D-glukuronat dan N-asetil-D-glukosamin dengan berat molekul (BM) mencapai hingga 2×10^7 Da (Abatangelo et al. 2020). *Hyaluronic acid* merupakan polielektrolit linear yang secara alami terkandung dalam organ biologis seperti badan vitreus mata, jaringan ikat, cairan sinovial dari sendi artikular (Ström et al. 2015), dan tali pusat (Fallacara et al. 2018). *Hyaluronic acid* memiliki viskoelastisitas yang baik, kapasitas biokompatibilitas dan retensi kelembapan yang tinggi, serta memiliki sifat higroskopis (Gupta et al. 2019). *Hyaluronic acid* memiliki berbagai fungsi biologis yang penting. Beberapa di antaranya yakni, memastikan sendi dan tendon berfungsi dengan benar, mengurangi inflamasi, meregulasi angiogenesis dan neovaskularisasi jaringan, serta memiliki peran penting dalam morfogenesis, penyembuhan luka, dan sinyal seluler (Chylińska and Maciejczyk 2025). Pada kulit manusia, *hyaluronic acid* merupakan substansi penting yang mengisi matriks ekstraseluler dan bertanggungjawab untuk mempertahankan hidrasi, elastisitas, dan kekencangan kulit (Galvez-Martin et al. 2023).

Hyaluronic acid menjalankan aksi biologisnya berdasarkan dua mekanisme dasar, yakni sebagai molekul struktural pasif dan sebagai molekul sinyal (Cyphert et al. 2015). Mekanisme pasif berhubungan dengan sifat fisikokimia dari *hyaluronic acid* dengan berat molekuler tinggi,

sehingga oleh karena ukuran makromolekuler, sifat higroskopis, dan viskoelastisitasnya, *hyaluronic acid* bisa mengatur hidrasi jaringan, keseimbangan osmotik, dan sifat fisika matriks ekstraseluler sehingga membentuk ruang ekstraseluler yang terhidrasi dan stabil sebagai tempat sel, kolagen, serat elastin, dan komponen matriks ekstraseluler lainnya dijaga dengan baik (Marinho et al. 2021). *Hyaluronic acid* juga berfungsi sebagai molekul sinyal dengan berinteraksi dengan protein pengikatnya. Pengikatan antara *hyaluronic acid* dan proteinnya menentukan dua tindakan yang berlawanan, yakni aktivitas proinflamasi dan antiinflamasi, peningkatan dan penghambatan migrasi sel, aktivasi, serta penghambatan pembelahan dan diferensiasi sel tergantung pada berat molekul dari *hyaluronic acid*, lokasi, dan faktor spesifik sel seperti ekspresi reseptor, jalur pensinyalan, dan siklus sel (Fallacara et al. 2018). Protein pengikat *hyaluronic acid* dapat dibedakan menjadi proteoglikan pengikat *hyaluronic acid* (ekstraseluler atau matriks hyaloadherin) dan reseptor permukaan sel *hyaluronic acid* (hyaloadherin seluler) (Cyphert et al. 2015). *Hyaluronic acid* telah menunjukkan dua mekanisme molekuler yang berbeda ketika berinteraksi dengan hyaloadherin, yakni *hyaluronic acid* dapat berinteraksi secara autokrin dengan reseptornya pada sel yang sama, serta dapat bertindak sebagai zat parakrin yang mengikat reseptornya pada sel tetangga sehingga mengaktifasi kaskade sinyal intraseluler yang berbeda (Fallacara et al. 2018).

2.3.2 Sifat Fisika dan Kimiawi *Hyaluronic acid*

Hyaluronic acid merupakan polimer alami dan tidak bercabang yang termasuk dalam kelompok heteropolisakarida yang disebut glikosaminoglikan (GAG), yang tersebar di jaringan epitel, jaringan ikat, dan jaringan saraf vertebrata (Fallacara et al. 2018). Glikosaminoglikan berikatan dengan protein dan membentuk proteoglikan, seperti glikan, agrekan, sindekan, perlekan, dan dekorin (Ricard-Blum 2017). Glikosaminoglikan memiliki salah satu sifat penting, yakni hidrofilisitasnya yang kuat serta kemampuannya untuk meningkatkan volumenya dalam lingkungan yang berair. Aktivitas osmotik yang tinggi serta struktur anionik dari *hyaluronic acid* memungkinkan *hyaluronic acid* untuk mengikat air dalam jumlah besar. Selain itu, sifat polimer *hyaluronic acid* memastikan sifat viskoelastisnya yang baik (Ilyin 2024). Sifat fisikokimia dari *hyaluronic acid* bergantung pada berat molekulernya. Semakin besar berat molekuler dari *hyaluronic acid*, maka semakin baik viskoelastisitasnya (Snetkov et al. 2020). *Hyaluronic acid* dengan *high molecular weight* (≥ 1000 kDa) memiliki efek antiinflamasi dan antiangiogenik yang dihasilkan dari kemampuannya dalam menghambat migrasi dan diferensiasi sel endotel (Lee et al. 2021). Selain itu, *hyaluronic acid* dengan berat molekuler tinggi juga mengurangi produksi interleukin 1- β (IL1- β), menghambat aktivasi TLR4 dan menekan aktivitas MMP9 yang peningkatan ekspresinya terlihat pada respons inflamasi, serta meningkatkan ekspresi *transforming growth factor-beta 3* (TGF- $\beta 3$), yang menghambat proses pembentukan jaringan parut (Jou et al. 2021).

Sementara itu, *hyaluronic acid* dengan *medium molecular weight* (250–1000 kDa) meningkatkan ekspresi dari faktor inflamasi seperti faktor nekrosis tumor (TNF- α) dan interleukin 6 (IL-6) dan 1β (IL- 1β) (Lee et al. 2021). *Hyaluronic acid* dengan *low molecular weight* (10–250 kDa) juga menstimulasi produksi dari sitokin inflamasi dan proliferasi sel serta menunjukkan aktivitas proangiogenik melalui interaksi dengan reseptor pembuluh limfatik endotel 1 yang mendorong aktivitas sel endotel limfatik, yang penting dalam limfangiogenesis (González-Rico et al. 2019)

Pada pH fisiologis, sebagian besar gugus karboksil terdeprotonasi sehingga memiliki muatan anionik, namun muatan negative ini dapat diimbangi dengan berbagai kation seperti Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , dan Mg^{2+} (Hintze et al. 2022). Dalam larutan berair, *hyaluronic acid* bermuatan negative dan membentuk garam yang secara umum disebut sebagai *hyaluronan* atau *hyaluronate*, yang bersifat sangat hidrofilik sehingga selalu dikelilingi oleh molekul air (Fallacara et al. 2018). *Hyaluronic acid* dapat bersifat hidrofobik dalam larutan yang berair, sehingga memungkinkan terjadinya agregasi rantai polimer dengan pembentukan struktur jaring yang diperluas, yang akan sejajar dan menunjukkan viskositas sambil mempertahankan interaksi antarmolekulnya ketika diberikan gaya secara kontinu pada arah tertentu. Oleh karena sifat fisika ini, *hyaluronic acid* berfungsi sebagai struktur jaring tiga dimensi dengan viskoelastisitas yang baik (Kobayashi et al. 2020). Pembentukan jaringan ini bergantung pada berat molekul dan konsentrasi *hyaluronic acid* itu sendiri. Semakin tinggi berat molekul dan konsentrasi *hyaluronic acid*, maka jaringan *hyaluronic acid* akan semakin

kuat sehingga larutan *hyaluronic acid* akan menunjukkan peningkatan viskositas dan viskoelastisitas secara progresif (Snetkov et al. 2020). Sifat reologi *hyaluronic acid* dalam larutan yang berair dipengaruhi oleh kekuatan ionik, pH, dan suhu, sehingga seiring dengan terjadinya peningkatan faktor-faktor ini, viskositas *hyaluronic acid* akan menurun secara signifikan (Fallacara et al. 2018). *Hyaluronic acid* juga bersifat sensitif terhadap perubahan pH, sehingga ketika berada pada pH lebih rendah dari 4 atau lebih tinggi dari 11, *hyaluronic acid* akan terdegradasi oleh hidrolisis (Snetkov et al. 2020).

2.3.3 Sintesis dan Degradasi *Hyaluronic acid*

Perputaran *hyaluronic acid* berlangsung secara cepat dan diatur dengan halus melalui sintesis dan degradasi enzimatik (Fallacara et al. 2018). *Hyaluronic acid* disintesis sebagai polimer linear bebas oleh tiga isoenzim glikosiltransferase transmembran bernama hyaluronan synthases (HAS), yang terdiri atas HAS1, HAS2, dan HAS3 (DeAngelis and Zimmer 2023). Urutan gen HAS terletak pada kromosom yang berbeda (hCh19-HAS1, hCh8-HAS2, hCh16-HAS3), serta ekspresi dan aktivitas isoform HAS dikendalikan oleh *growth factor*, sitokin, dan protein lain seperti kinase dengan cara yang berbeda, sehingga ketiga gen HAS bisa merespons sinyal transkripsional dengan cara yang berbeda-beda (Fallacara et al. 2018). Sintesis *hyaluronic acid* dipengaruhi oleh ketersediaan seluler dari UDP-GlcNAc, yang disintesis melalui *hexosamine biosynthetic pathway* (HBP), yang merupakan cabang dari jalur glikolisis utama dan digunakan sebagai substrat donor untuk glikosilasi protein dan O-GlcNAcylation, dan UDP-

GlcA sebagai donor gula nukleotida, yang merupakan metabolit utama dalam biosintesis glikosaminoglikan dan disintesis dari glukosa-6-fosfat melalui sintesis glukosa-1-fosfat dan UDP-glukosa (Kobayashi et al. 2020). Masing-masing HAS memiliki sifat biokimia dan sintetik yang berbeda, HAS1 merupakan isoenzim paling tidak aktif dan menghasilkan hyaluronan dengan *high molecular weight* (HMW) (2×10^5 hingga 2×10^6 Da), namun HAS2 lebih reaktif dan mensintesis rantai *hyaluronic acid* dengan berat molekul lebih dari 2×10^6 Da dan merupakan enzim sintesis hyaluronan utama dalam sel dewasa normal yang juga mengatur proses perkembangan dan perbaikan pertumbuhan jaringan serta terlibat dalam proses peradangan, kanker, fibrosis paru-paru, dan jaringan parut keloid, sedangkan HAS3 adalah isoenzim yang paling aktif dan menghasilkan *hyaluronic acid* dengan berat molekul kurang dari 3×10^5 Da (Fallacara et al. 2018).

Degradasi *hyaluronic acid* dalam tubuh manusia bisa terjadi berdasarkan dua mekanisme yang berbeda, yakni degradasi yang bersifat spesifik yang dimediasi oleh enzim hyaluronidase (HYAL) dan degradasi non spesifik yang ditentukan oleh kerusakan oksidatif akibat *reactive oxygen species* (ROS) (Fallacara et al. 2018). Dalam genom manusia, terdapat enam gen HYAL yang dapat dibedakan menjadi dua kelompok, yakni HYAL1, HYAL2, dan HYAL3 yang terkumpul dalam kromosom 3p21.3 serta HYAL4 dan PH20/SPAM1 yang terletak dalam kromosom 7p31.3 bersama dengan pseudogen HYALP1 (Yamaguchi et al. 2019). HYAL1 bekerja bersama dengan HYAL2 untuk mendegradasi *hyaluronic acid* hingga menjadi oligosakarida dan *hyaluronic acid* dengan *high*

molecular weight ekstraseluler, yang terikat dengan reseptornya, CD44. Fragmen intermediet ini diinternalisasi dan diangkut ke endosom terlebih dahulu kemudian ke lisosom untuk selanjutnya didegradasi menjadi unit tetrasakarida (800 Da) oleh HYAL1 (Cyphert et al. 2015). *Hyaluronic acid* dengan *high molecular weight* juga bisa terdegradasi secara alami oleh ROS, termasuk *hydrogen peroxide*, *hypohalous acids*, *nitric oxide*, *peroxynitrite*, dan *superoxide*, yang diproduksi dalam jumlah banyak dalam keadaan respons inflamasi, kerusakan jaringan, dan tumorigenesis (Fallacara et al. 2018).

2.3.4 Sifat Biologis dari *Hyaluronic acid*

Sintesis dan degradasi *hyaluronic acid* memiliki peran yang penting dalam tubuh manusia. Hal ini disebabkan karena sintesis dan degradasi menentukan jumlah dan berat molekul dari *hyaluronic acid*, yang merupakan faktor utama dari sifat biologis *hyaluronic acid* (Heldin et al. 2019). *Hyaluronic acid* yang secara alami terkandung dalam tubuh manusia memiliki berat molekul di antara 10^5 – 10^7 Da (Gallo et al. 2019). Sifat biologis *hyaluronic acid* juga berhubungan dengan protein pengikatnya yang bernama *hyaladherin*. Protein pengikat *hyaluronic acid* meliputi glikoprotein transmembrane CD44, reseptor RHAMM, reseptor hyaluronan-1 endotel pembuluh limfatik, molekul adhesi intraseluler ICAM-1, dan TLR. Interaksi antara CD44 dan *hyaluronic acid* memiliki peran penting dalam banyak proses seluler termasuk migrasi sel, adhesi, dan aktivasi serta ekstrasvasi limfosit ke area yang terdampak inflamasi (Chylińska and Maciejczyk 2025). *Hyaluronic acid* merupakan salah satu

komponen dasar dari matriks ekstraseluler, sehingga hal tersebut membuat *hyaluronic acid* menjadi salah satu unsur penting dalam regenerasi jaringan. Selama penyembuhan luka periodontal, faktor-faktor terlarut dalam matriks ekstraseluler ligament periodontal, sementum, dan tulang dilepaskan. Faktor-faktor terlarut yang dilepaskan selama tahap awal penyembuhan luka, seperti *platelet derived growth factors* (PDGF), *transforming growth factor- β* (TGF- β), *fibroblast growth factors* (FGF), *epidermal growth factor* (EGF), dan *insulin-like growth factors* (IGF) diperkirakan menginduksi migrasi sel ligament periodontal, proliferasi, dan sintesis protein matriks ekstraseluler (Fraser et al. 2022).

2.4 Mekanisme Proses Penyembuhan oleh *Hyaluronic acid*

Interaksi *hyaluronic acid* dengan reseptor CD44 dan RHAMM, serta dengan sel-sel sistem imun, menginduksi produksi senyawa-senyawa yang sangat penting dalam proses penyembuhan. Di antara senyawa tersebut, sitokin memiliki peranan krusial, termasuk transforming growth factor beta (TGF- β), transforming growth factor alpha (TGF- α), basic fibroblast growth factor (bFGF), epidermal growth factor (EGF), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-8 (IL-8), dan berbagai mediator lain yang diinisiasi selama fase inflamasi (Yang et al. 2021). TLR2 dan TLR4, serta lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1, juga berikatan dengan *hyaluronic acid* dan berperan signifikan dalam proses penyembuhan (Marinho et al. 2021). Pada fase hemostasis, *high-molecular-weight hyaluronic acid* (HMW-HA) terakumulasi pada dasar luka dan kemudian berikatan dengan fibrin serta fibronectin, membentuk scaffold

sementara yang memfasilitasi akumulasi fibroblas dan sel-sel inflamasi seperti limfosit, neutrofil, dan makrofag.

Protein pengikat HA, yaitu TNF-stimulated gene 6 (TSG-6) dan serine protease inhibitor (IaI), juga berperan penting dalam fase inflamasi. Interaksi kompleks TSG-6/IaI dengan HA menekan fase inflamasi melalui pengaturan kaskade protease dan MMPs, yang memfasilitasi migrasi neutrofil sekaligus menghambat plasmin, komponen aktif dari sistem fibrinolitik (Frenkel 2014). Fase inflamasi merupakan elemen penting dalam proses regenerasi kulit dan penyembuhan luka yang tepat. Selain itu, HA juga berperan penting dalam fase proliferaatif. Pada tahap ini, fibroblas bermigrasi menuju area luka dan difasilitasi oleh fragmen HA berukuran kecil yang terdiri dari 6–20 unit sakarida serta faktor pertumbuhan. Selanjutnya, fibroblas memproduksi glikosaminoglikan dan kolagen yang berperan dalam proses *remodelling* matriks ekstraseluler (ECM) (Frenkel 2014). *Hyaluronic acid* juga berperan dalam fase proliferaatif penyembuhan luka. Pada tahap ini, fibroblas bermigrasi ke area luka dengan bantuan fragmen HA kecil (6–20 unit sakarida) dan faktor pertumbuhan. Fibroblas kemudian memproduksi glikosaminoglikan dan kolagen yang mendukung *remodelling* matriks ekstraseluler (ECM), sehingga menciptakan lingkungan yang kondusif bagi proses perbaikan jaringan dan pemulihan fungsi biologis.

Pada fase *remodelling*, sebagai hasil dari aktivitas fibroblas, tepi luka mengalami kontraksi. *Hyaluronic acid* memiliki peran penting dalam fase ini karena *hyaluronic acid* berinteraksi dengan reseptor CD44. Aktivasi CD44 menstimulasi sel-sel yang berasal dari mesenkim, yang dikenal sebagai miofibroblas. Miofibroblas memiliki karakteristik berupa kemampuan bermigrasi

serta kapasitas untuk memproduksi komponen matriks ekstraseluler (ECM). Sel-sel ini merupakan salah satu elemen kunci yang menentukan keberhasilan proses penyembuhan luka, khususnya dengan memfasilitasi penutupan luka. Selain itu, miofibroblas bertanggung jawab atas produksi medium-molecular-weight HA (MMW-HA), umumnya dengan berat molekul sekitar 480 kDa. Fragmen low-molecular-weight HA (LMW-HA) dapat meningkatkan ekspresi TGF- β 1 dan TGF- β 2 yang berperan dalam pembentukan jaringan parut. Sebaliknya, high-molecular-weight HA (HMW-HA) meningkatkan ekspresi TGF- β 3, yang berperan dalam menghambat proses terbentuknya jaringan parut.

2.5 Radiografi Kedokteran Gigi

2.5.1 Definisi Radiografi Kedokteran Gigi

Radiografi kedokteran gigi merupakan salah satu bentuk pemeriksaan penunjang yang digunakan untuk mendapatkan informasi tambahan di luar pemeriksaan klinis, sehingga dapat membantu dalam menentukan diagnosis dan rencana perawatan yang tepat (Mallya and Lam 2018).

2.5.2 Klasifikasi Radiografi Kedokteran Gigi

Radiografi kedokteran gigi diklasifikasikan menjadi dua macam, yaitu radiografi intraoral dan ekstraoral (Mallya and Lam 2018).

a. Radiografi Intraoral

Radiografi intraoral adalah teknik pencitraan yang menempatkan film di dalam mulut pasien untuk melihat keadaan gigi-geligi dan jaringan sekitarnya secara mendetail. Radiografi intraoral dapat dibedakan menjadi 3 jenis, yakni radiografi bitewing, oklusal, dan periapical (Mallya and Lam 2018).

1. Radiografi Bitewing

Radiografi bitewing adalah teknik pencitraan yang mencakup mahkota gigi maksila dan mandibula serta *alveolar crest* pada reseptor yang sama. Pada teknik pencitraan ini, reseptor ditempatkan sejajar dengan permukaan bukal dan lingual dari gigi yang diperiksa dan berada dalam posisi tegak lurus terhadap sinar-X (Mallya and Lam 2018).

2. Radiografi Oklusal

Radiografi oklusal merupakan teknik pencitraan yang dapat mencakup palatum atau dasar rongga mulut serta sebagian besar struktur lateral yang bersebelahan. Reseptor pada radiografi ini diletakkan di bidang oklusal, kemudian sisi “tube” dari reseptor diposisikan ke arah rahang yang akan diperiksa, dan sinar-X diarahkan melalui rahang ke reseptor (Mallya and Lam 2018).

3. Radiografi Periapikal

Radiografi periapikal adalah teknik pencitraan yang sering digunakan dalam kedokteran gigi. Terdapat dua jenis teknik pencitraan yang umum digunakan dalam radiografi periapikal, yakni teknik *paralleling* dan teknik *bisecting-angle*. Kedua teknik ini dapat digunakan baik pada pencitraan digital maupun yang berbasis film, namun teknik *paralleling* lebih sering digunakan karena

menghasilkan gambar dengan distorsi gigi-geligi yang lebih sedikit (Mallya and Lam 2018).

b. **Radiografi Ekstraoral**

Radiografi ekstraoral adalah teknik pencitraan yang dilakukan dengan menempatkan film di luar rongga mulut pasien. Radiografi ekstraoral digunakan ketika akan memeriksa area yang tidak sepenuhnya tercakup oleh radiografi intraoral. Beberapa jenis radiografi ekstraoral yakni, radiografi panoramik, sefalometri, dan reverse Towne (Mallya and Lam 2018).

1. Radiografi Panoramik

Radiografi panoramik adalah teknik pencitraan yang menghasilkan lapisan gambar lebar dan melengkung yang menggambarkan lengkung gigi maksila dan mandibula serta struktur pendukungnya. Radiografi ini sering digunakan untuk evaluasi trauma termasuk fraktur rahang, lokasi molar ketiga, penyakit gigi atau tulang yang luas, perkembangan gigi-geligi pada fase gigi campuran, gigi impaksi atau tidak erupsi dan sisa akar pada pasien edentulous, nyeri sendi temporomandibular (TMJ), dan anomali perkembangan (Mallya and Lam 2018).

2. Radiografi Sefalometri

Radiografi sefalometri adalah teknik pencitraan yang digunakan untuk mengevaluasi hubungan anteroposterior antara maksila, mandibula, dan basis kranial serta mengevaluasi asimetri wajah dan

hasil bedah ortognatik yang melibatkan *midline* atau hubungan mandibula-maksila pasien (Mallya and Lam 2018).

3. Radiografi Reverse Towne

Radiografi reverse Towne merupakan radiografi yang sering digunakan untuk mengevaluasi pasien dengan dugaan fraktur kondilus dan leher kondilus. Pada radiografi ini, reseptor diletakkan di depan pasien, tegak lurus terhadap bidang midsagittal dan sejajar dengan bidang koronal, kemudian kepala pasien dimiringkan ke bawah hingga membentuk sudut 30 derajat terhadap reseptor (Mallya and Lam 2018).

2.6 Radiografi Periapikal

2.6.1 Definisi Radiografi Periapikal

Radiografi periapikal adalah teknik pencitraan intraoral di mana film ditempatkan di dalam mulut pasien, sehingga radiografi ini mampu menunjukkan visualisasi detail dari gigi secara individual dan keadaan tulang di sekitarnya (Stera et al. 2024). Radiografi periapikal merupakan salah satu jenis radiografi yang paling sering digunakan dalam kedokteran gigi. Beberapa diantaranya, yakni untuk mendeteksi keberadaan dan menilai tingkat inflamasi periapikal, mengevaluasi cedera traumatis pada gigi dan tulang alveolar, mengevaluasi resorpsi akar eksternal dan internal serta menilai tingkat kehilangan tulang periodontal (Mallya and Lam 2018).

2.6.2 Teknik Pengambilan Foto Radiografi Periapikal

Teknik yang sering digunakan dalam mengambil foto radiografi periapikal dapat dibagi menjadi dua, yakni teknik *paralleling* dan teknik *bisecting angle* (Mallya and Lam 2018).

a. Teknik *Paralleling*

Teknik ini sering juga disebut teknik right-angle atau teknik long-cone.

Prinsip kerja teknik paralleling adalah reseptor sinar-X diletakkan sejajar dengan sumbu panjang gigi dan sinar pusat sinar-X diarahkan tegak lurus terhadap gigi dan reseptor. Panduan posisi reseptor, gigi, dan sinar pusat ini meminimalisasi distorsi geometric dan menunjukkan hubungan anatomis dari gigi dan tulang penyangga yang sesungguhnya

b. Teknik *Bisecting Angle*

Prinsip kerja dari teknik ini didasarkan pada teorema isometri Cieszynski yang menyatakan bahwa dua segitiga sama besar ketika keduanya memiliki sisi dan sudut yang sama. Pada teknik *bisecting angle* reseptor diposisikan sedekat mungkin dengan permukaan lingual/palatal gigi atau di dasar mulut. Bidang reseptor dan sumbu panjang gigi membentuk sudut dengan puncaknya di tepi insisal atau permukaan oklusal. Pada garis imajiner yang membagi dua sudut, arahkan sinar pusat sinar tegak lurus ke garis bagi ini. Ini menciptakan dua segitiga dengan dua sudut yang sama besar dan sisi yang sama (garis bagi imajiner). Sisi miring kedua segitiga tersebut menunjukkan panjang gigi sebenarnya dan panjang gambar; sehingga secara teoritis keduanya sama (Mallya and Lam 2018).

2.7 Gambaran Radiografi Densitas Tulang

Densitas tulang merupakan sebuah penilaian terhadap ketebalan tulang berdasarkan unsur mineral pada tulang tersebut. Pada mandibula, trabekula serta kerapatannya menjadi poin penting dalam penilaian densitas. Secara radiografi, densitas tulang digambarkan sebagai derajat kehitaman dengan skala value. Setiap pixel memiliki value antara 0 dan 255, di mana 0 untuk radiolusen (densitas radiologi rendah) dan 255 untuk radiopak (absorpsi x-ray total), dan nilai densitas ditentukan dalam rentang ini. Jumlah partikel tulang yang terkandung di dalam tulang juga merupakan poin penting untuk menilai kualitas tulang. Pada radiografi, dapat dilakukan perhitungan jumlah partikel yang terdapat dalam satu region of interest (ROI) yang mewakili gambaran dari trabekula yang terbentuk dan tersusun di dalam sebuah tulang (Hadiputri et al. 2024).

