

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Defek tulang alveolar merupakan permasalahan serius yang sering ditemukan dalam bidang kedokteran gigi. Kondisi ini umumnya terjadi akibat resorpsi tulang yang dipicu oleh penyakit periodontal dan trauma yang menyebabkan kehilangan gigi. Setelah terjadinya defek, maka tubuh akan memulai proses penyembuhan yang bersifat kompleks. Namun, jika proses ini tidak berlangsung optimal, dapat terjadi komplikasi berlanjut, sehingga memerlukan intervensi untuk mencegah hal tersebut.

Tulang merupakan jaringan yang paling keras di dalam tubuh. Kekerasan ini disebabkan oleh kandungan mineral, terutama fosfat dalam bentuk hidroksiapatit, yang memberikan kekuatan pada struktur tulang (Mozartha 2015). Akan tetapi material yang memiliki sifat keras ini tetap mengandung matriks hidup yang berserat dan berpori, sehingga memberikan elastisitas agar tidak mudah rapuh.

Tulang adalah jaringan ikat khusus yang terdiri dari bahan-bahan ekstraseluler yang dikalsifikasikan, matriks tulang, dan mengikuti tiga jenis sel utama; osteosit, osteoblas, dan osteoklas. Osteoblas terbentuk dari osteoprogenitor dalam periosteum dan sumsum tulang serta terletak di permukaan tulang (Sa'diyah dkk. 2020). Osteoblas dapat membentuk tulang

baru dan menumbuhkan serta menyembuhkan tulang yang sebelumnya sudah ada. Proses pembentukan tulang ini akan diselesaikan dengan pengendapan

garam kalsium ke dalam matriks yang baru terbentuk, sehingga memperkuat dan memadatkan struktur tulang (Junqueira 2019).

Jaringan tulang bersifat dinamis, mampu tumbuh serta mengalami degradasi dan regenerasi secara bergantian dalam suatu proses fisiologis yang kompleks, yang dikenal sebagai proses remodeling tulang. Proses remodeling tulang melibatkan keseimbangan antara aktivitas osteoklas yang merestorasi tulang lama dan osteoblas yang melepaskan matriks organik yang disebut osteoid lalu kemudian mengalami proses remineralisasi untuk dapat membentuk jaringan tulang yang baru. Aktivitas osteoblas sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk ketersediaan mineral, faktor pertumbuhan, serta lingkungan mikro tempat sel itu bekerja (Setiawatie dkk. 2019).

Keseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang sangat penting dalam menjaga struktur tulang, terutama pada daerah yang sering mengalami tekanan mekanis seperti mandibula. Mandibula, yaitu tulang rahang bawah terdiri dari korpus dan ramus. Pada bagian superior korpus terdapat *processus alveolaris mandibulae*. Bagian ini bersifat dinamis karena mengalami adaptasi biomekanik sebagai respons terhadap tekanan mastikasi dan gaya yang ditransmisikan melalui gigi. Oleh karena itu, proses remodeling tulang pada tulang alveolar mandibula berlangsung lebih aktif dibandingkan tulang-tulang lainnya di tubuh seperti tulang frontal, parietal, atau sternum, yang tidak mengalami tekanan langsung dari aktivitas pengunyahan (Fauziah dkk. 2020).

Berbeda dengan tulang-tulang matur lainnya, seperti tulang panjang dan tulang kranial yang telah matang secara histologis dan memiliki pola lamelar khas, tulang alveolar mempunyai karakteristik histologis yang berbeda. Hal ini

disebabkan oleh keberadaan osteoblas dan osteosit yang terus-menerus memperbarui matriks tulang sebagai respon terhadap tekanan mastikasi dan perubahan beban fungsional. Tulang ini juga dikelilingi oleh ligament periodontal, yang tidak hanya berfungsi sebagai penunjang gigi tetapi juga bertindak sebagai periosteum dengan menyediakan sel-sel osteogenik (Junqueira 2019). Ketika gigi hilang atau terjadi trauma pada tulang alveolar dapat memicu proses remodeling yang ditandai dengan resorpsi tulang alveolar. Hampir 50-60% pasien yang mengalami penyakit periodontal parah akan mengalami resorpsi tulang alveolar yang signifikan, terutama pada area mandibula (Helmi dkk. 2019).

Resorpsi tulang alveolar ini dapat menyebabkan defek atau kehilangan struktur tulang yang berdampak pada estetika dan fungsi rongga mulut. Defek tulang alveolar merupakan suatu kerusakan jaringan keras rongga mulut yang disebabkan oleh kondisi patologis, seperti trauma atau kehilangan gigi dan penyakit periodontal. Oleh karena itu diperlukan intervensi untuk mempertahankan atau meregenerasi jaringan tulang yang mengalami trauma.

Penanganan defek tulang alveolar secara konvensional sering kali mengandalkan *bone graft* sebagai *gold standard* dalam meregenerasi tulang. *Bone graft*, baik yang berasal dari autograft, allograft, xenograft, maupun bahan sintesis, memiliki keunggulan dalam menyediakan kerangka untuk pertumbuhan tulang baru. Namun, teknik ini juga memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan, seperti risiko infeksi, resorpsi yang tidak dapat diprediksi, keterbatasan ketersediaan bahan pada autograft, kemungkinan reaksi imunologis pada allograft dan xenograft, serta waktu penyembuhan yang relatif lama dan efektivitasnya sangat bergantung pada vaskularisasi dan respon biologis pasien

yang dapat memengaruhi keberhasilan integrasi tulang baru (Adam dkk. 2022). Oleh karena itu untuk mengatasi keterbatasan tersebut, diperlukan alternatif biomaterial yang lebih efektif dan biokompatibel guna mendukung regenerasi tulang secara optimal.

Salah satu bahan biomaterial yang banyak diteliti adalah asam hialuronat. Asam hialuronat merupakan komponen penting dari matriks ekstraseluler dan merupakan polisakarida alami dalam tubuh (Lorenzi dkk. 2024). Dalam tubuh, asam hialuronat berperan tidak hanya sebagai komponen struktural, tetapi juga berfungsi dalam berbagai proses biologis, termasuk penyembuhan jaringan dan regenerasi sel. Asam hialuronat telah terbukti memengaruhi angiogenesis dan dapat meningkatkan kapasitas osteogenik osteoblas dengan mendorong migrasi dan diferensiasi sel mesenkim (Li dkk. 2022). Dalam praktik klinis, asam hialuronat juga tersedia dalam bentuk sediaan komersial dengan konsentrasi tertentu, salah satunya gel asam hialuronat 0,8% (Gengigel Prof[®]), yang digunakan sebagai terapi adjuvan dalam penyembuhan jaringan periodontal.

Beberapa penelitian telah mengkaji penggunaan asam hialuronat dalam penyembuhan luka pasca defek tulang alveolar, namun hasil yang diperoleh masih bervariasi. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Setiawati dkk (2019) aplikasi hydrogel asam hialuronat dapat meningkatkan jumlah osteoblas dan ekspresi protein terkait osteogenesis dalam defek tulang alveolar pada tikus wistar. Sementara itu studi yang dilakukan Li dkk (2022) menunjukkan bahwa pemberian asam hialuronat dengan konsentrasi 75 mg/ml menghasilkan pembentukan tulang baru yang lebih optimal dibandingkan dosis yang lebih rendah maupun kelompok kontrol pada model defek calvaria tikus. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun

asam hialuronat memiliki potensi osteoinduktif, efektivitasnya masih dapat dipengaruhi oleh konsentrasi yang digunakan dan metode aplikasinya.

Namun, penelitian yang secara spesifik menelaah pengaruh pemberian asam hialuronat dengan konsentrasi tertentu terhadap jumlah osteoblas dalam proses penyembuhan pasca defek tulang alveolar, khususnya pada rahang bawah tikus wistar (*Rattus norvegicus*), masih terbatas. Sebagian besar studi lebih berfokus pada peran asam hialuronat dalam penyembuhan jaringan lunak atau penggunaannya dalam kombinasi dengan bahan lain (Setiawatie dkk. 2019; Li dkk. 2022). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi secara lebih mendalam pengaruh pemberian asam hialuronat dengan konsentrasi 0,8% terhadap jumlah osteoblas dalam proses penyembuhan pasca defek tulang alveolar rahang bawah pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

Penelitian ini secara spesifik mengevaluasi pengaruh asam hialuronat dengan konsentrasi 0,8% dalam regenerasi tulang alveolar, yang masih jarang dikaji dalam penelitian sebelumnya. Dengan menggunakan model hewan yang sesuai serta metode histologis yang akurat untuk penghitungan osteoblas, penelitian ini diharapkan dapat memberikan data empiris yang dapat menjadi pijakan bagi pengembangan strategi terapi regeneratif berbasis asam hialuronat untuk aplikasi klinis di bidang kedokteran gigi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah yang diajukan yaitu bagaimanakah pengaruh pemberian asam hialuronat 0,8% terhadap jumlah osteoblas pasca defek tulang alveolar rahang bawah pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menilai pengaruh pemberian asam hialuronat 0,8% terhadap jumlah osteoblas pasca defek tulang alveolar rahang bawah pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*), serta mengevaluasi efektivitasnya dibandingkan dengan kelompok tanpa pemberian asam hialuronat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian asam hialuronat 0,8% terhadap jumlah osteoblas pasca defek tulang alveolar rahang bawah pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*).
2. Membandingkan jumlah osteoblas antara kelompok yang diberi asam hialuronat 0,8% dan kelompok tanpa pemberian asam hialuronat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Manfaat akademik dalam penelitian ini adalah diharapkan dapat menambah informasi dan pengetahuan khususnya di bidang kedokteran gigi mengenai pengaruh pemberian asam hialuronat 0,8% terhadap jumlah osteoblas pasca defek tulang alveolar rahang bawah pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dan dapat dijadikan acuan penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat priktis dalam penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai potensi asam hialuronat 0,8% terhadap jumlah osteoblas sehingga dapat diaplikasikan dalam praktis klinis.



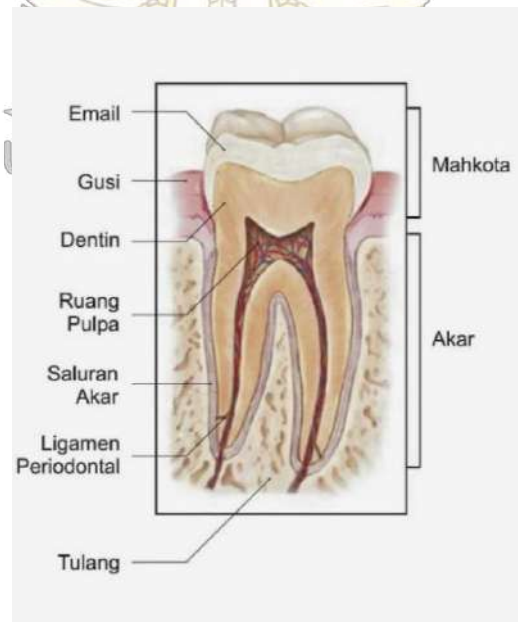
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tulang Alveolar

2.1.1 Pengertian Tulang Alveolar

Tulang alveolar adalah bagian dari rahang atas (maxilla) dan bawah (mandibula) yang berfungsi sebagai tempat melekatnya gigi melalui struktur periodontal. Struktur ini membentuk prosesus alveolaris, yaitu tonjolan tulang mengelilingi seluruh akar gigi dalam lengkung rahang atas dan bawah. Setiap gigi yang telah erupsi tertanam dalam alveolus, yaitu soket gigi individual yang menyesuaikan bentuk akar gigi yang dikandungnya. Permukaan dalam alveolus dilapisi oleh lapisan tulang tipis yang secara radiografis tampak sebagai garis padat yang dikenal sebagai lamina dura (Scheid & Weiss 2017).



Gambar 2.1 Gigi molar dengan bagian tulang alveolar (Ulliana dkk, 2021).

2.1.2 Struktur Tulang Alveolar

Tulang alveolar terdiri atas beberapa lapisan dan berongga. Lapisan luar terdiri dari *compact bone*, lapisan tengah berupa *spongiosa bone*, lapisan dalam merupakan *alveolar bone proper* (Ayu 2018). Tulang ini memiliki struktur dan fungsi yang khas karena terbentuk dari sel punca krista neural (*neural crest cells*) dan berkembang melalui proses osifikasi intramembranosa, bukan osifikasi endokondral seperti yang terjadi pada tulang panjang. Perkembangannya sangat bergantung pada keberadaan gigi; apabila gigi hilang maka tulang alveolar tidak akan mengalami regenerasi spontan (Omi & Mishina 2022).

Selama proses odontogenesis, folikel gigi berperan dalam pembentukan jaringan pendukung gigi, termasuk sementum, ligamen periodontal, dan tulang alveolar. Secara histologi, tulang alveolar terdiri dari dua komponen utama, yaitu:

- a. *Alveolar bone proper* (lamina dura atau *cribriform plate*), yaitu tulang kortikal padat yang membentuk dinding soket gigi dan menjadi tempat perlekatan serabut Sharpey dari ligamen periodontal.
- b. *Support alveolar bone*, yaitu tulang kortikal pada permukaan bukal dan lingual, serta tulang trabekular (*spongiosa*) yang terletak di antara keduanya (Omi & Mishina 2022)

Dalam kondisi fisiologis, tulang alveolar mempertahankan ketinggiannya dan mendukung kestabilan gigi melalui keseimbangan aktivitas osteoblas dan osteoklas, yang memungkinkan proses remodeling tulang berlangsung secara dinamis. Tulang ini juga berperan dalam menyerap dan mendistribusikan gaya oklusal yang terjadi selama fungsi oral seperti mastikasi (Khoroni dkk. 2020).

2.1.3 Fungsi dan Adaptasi Biomekanik Mandibula

Mandibula memainkan peran penting dalam fungsi kraniofasial, terutama dalam mastikasi, bicara, dan ekspresi wajah. Secara biomekanik, mandibula mampu mendistribusikan gaya kunyah secara efisien berkat struktur tulangnya yang padat dan dinamis (Stefano & Ruggiero 2024). Hal ini dipengaruhi oleh struktur kortikal mandibula yang dirancang untuk dapat menyesuaikan diri dengan pola stress mekanis, wilayah simfisis, korpus, dan ramus mandibula menanggung gaya yang berbeda tergantung aktivitas otot dan kondisi oklusal.

Beban fungsional seperti gaya gigitan dan aktivitas otot menginduksi deformasi mikro pada tulang mandibula, yang kemudian merangsang aktivitas osteoblas dan osteoklas untuk menyesuaikan struktur tulang terhadap stress yang diterima. Proses ini sesuai dengan prinsip *wolf*, tulang akan beradaptasi dengan pola beban yang diterimanya (Gribov dkk. 2021).

Mandibula menunjukkan kemampuan adaptif terhadap beban mekanis melalui remodeling tulang, memungkinkan perubahan bentuk dan densitas untuk mempertahankan efisiensi fungsional (Andreucci dkk. 2024). Proses adaptasi ini tidak hanya dipengaruhi oleh rangsangan mekanis, tetapi juga melibatkan regulasi biologis yang kompleks pada tingkat seluler molekuler. Selain itu respon adaptif mandibula juga melibatkan interaksi kompleks antara sel tulang, matriks ekstraseluler, serta sinyal molekuler seperti *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand* (RANKL) dan *Osteoprotegerin* (OPG) yang berperan dalam mengatur aktivitas remodeling (Gribov dkk. 2021). Adaptasi ini terjadi dalam bentuk perubahan mikrostruktur tulang yang bertujuan untuk mempertahankan integritas fungsional dan kekutan tulang menghadapi tekanan biomekanik sehari-hari.

2.2 Defek Tulang Alveolar

2.2.1 Definisi dan Etiologi Defek Tulang Alveolar

Defek tulang alveolar adalah kondisi patologis yang terjadi akibat kehilangan sebagian atau seluruh tulang alveolar yang mengelilingi gigi. Defek ini dapat terjadi karena berbagai faktor, seperti trauma, penyakit periodontal, infeksi, atau pencabutan gigi. Trauma merupakan penyebab defek tulang alveolar ditandai dengan ketidakraturan kontur tulang dan dapat memengaruhi estetika (Desyaningrum dkk. 2017). Defek diklasifikasikan berdasarkan jumlah dinding tulang yang tersisa, misalnya defek 1 dinding, defek 2 dinding, atau defek 3 dinding, yang masing-masing menunjukkan kompleksitas dan potensi regenerasi yang berbeda (Saputra dkk. 2023).

2.2.2 Dampak Defek Terhadap Fungsi dan Estetika Rongga Mulut

Defek tulang alveolar umumnya terjadi karena trauma, penyakit periodontal, atau pencabutan gigi, dapat menyebabkan resorpsi tulang yang signifikan. Kehilangan struktur tulang ini mengganggu kestabilan jaringan periodontal. Secara fungsional dan estetika, defek tulang alveolar dapat menyebabkan gangguan dalam proses mastikasi dan fonasi serta menurunkan volume tulang yang berdampak pada kontur jaringan lunak seperti gusi dan bibir, sehingga dapat mengubah proporsi dan kontur wajah, terutama pada area estetik di regio anterior (Sass dkk. 2021).

2.2.3 Proses Penyembuhan Pasca Defek Tulang Alveolar

Proses penyembuhan pasca defek tulang melibatkan beberapa tahapan penting yang terkoordinasi untuk regenerasi jaringan tulang yang hilang. Awalnya,

terjadi pembentukan matriks tulang baru oleh osteoblast, yaitu sel-sel khusus yang mensekresikan matriks tulang, yang kemudian mengalami osifikasi menjadi tulang keras. Selanjutnya, mineralisasi merupakan tahap krusial dimana osteoblas melepaskan kalsium, magnesium, dan ion fosfat yang esensial untuk pengerasan matriks tulang (Furlan dkk. 2024).

Penempelan dan penyebaran sel osteoblas pada permukaan matriks *bone graft* juga sangat penting; keberhasilan proses ini dipengaruhi oleh kompatibilitas permukaan material serta keberadaan komponen biologis adhesif seperti *Extracellular Matrix* (ECM) (Ardhiyanto 2020).

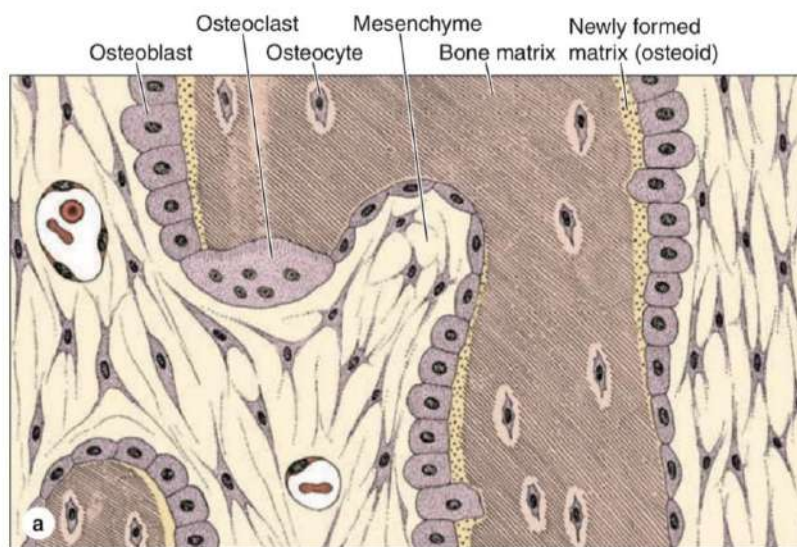
Seiring waktu, osteoblas mengalami pematangan, dimulai dari fase reparatif, dilanjutkan dengan pembentukan matriks, dan berakhir pada mineralisasi. Pada dasar kavitas resorpsi, osteoblast melepas osteosit yang kemudian mengalami remineralisasi dan mengawali pembentukan sistem Haversian, termasuk osteosit, pembuluh darah, selain itu osteoblast dan chondrocyte juga melepaskan kompleks kalsium fosfat yang dibutuhkan untuk pengendapan kalsium (Ardhiyanto, Siswomihardjo & Haniastuti 2015).

2.3 Osteoblas

Osteoblas adalah sel pembentuk tulang yang berasal dari sel punca mesenkim dan berperan dalam sintesis komponen organik matriks tulang, seperti kolagen tipe 1, proteoglikan, serta glikoprotein seperti osteonektin. Selain berperan dalam pertumbuhan matriks, osteoblas juga mengatur proses mineralisasi melalui pengendapan kristal hidroksiapatit. Aktivitas ini difasilitasi oleh enzim seperti

alkali fosfatase yang meningkatkan konsentrasi local ion kalsium dan fosfat dalam matriks tulang.

Osteoblas menempel pada permukaan tulang; saat aktif, mereka membentuk lapisan sel kuboidal yang saling terhubung. Setelah menyelesaikan fungsinya, osteoblast dapat berdiferensiasi menjadi osteosit, menjadi lining cells (sel pelapis tulang), atau mengalami apoptosis (Junqueira 2019), sebagaimana ditunjukkan pada gambar.



Gambar 2.2 Diagram menunjukkan hubungan osteoblas dengan matriks baru (Junqueira 2019).

Dalam konteks defek tulang alveolar pada mandibula tikus Wistar, aktivitas osteoblas menjadi faktor kunci dalam proses penyembuhan. Pembentukan tulang pada area mandibula sangat dipengaruhi oleh tekanan fungsi mastikasi, sehingga memiliki dinamika remodeling yang lebih tinggi dibandingkan dengan tulang lainnya. Ketika terjadi trauma atau kehilangan gigi, osteoblas dituntut untuk segera memulai proses regenerasi guna mempertahankan integritas struktur tulang alveolar.

Optimalisasi aktivitas osteoblast dapat dilakukan melalui penggunaan biomaterial, salah satunya adalah asam hialuronat (HA). Asam hialuronat merupakan komponen utama dari matriks ekstraseluler yang mendukung adhesi, proliferasi, dan diferensiasi sel osteogenik, serta meningkatkan ekspresi penanda osteoblastik seperti Runx2 dan osteopontin (Lorenzi dkk. 2024). Kombinasi asam hialuronat dengan partikel bioaktif seperti β -trikalsium fosfat (β -TCP) atau nanohidroksiapatit (nHA) menunjukkan peningkatan signifikan pada pembentukan tulang baru karena mampu meniru struktur dan komposisi matriks tulang alami (Carvalho dkk. 2021).

2.4 Penanganan Defek Tulang Alveolar

2.4.1 Terapi Konvensional

Penanganan defek tulang alveolar melibatkan pendekatan bedah dan biomaterial inovatif untuk mendukung regenerasi tulang. Metode konvensional seperti *bone grafting* masih menjadi pilihan utama (Marian dkk. 2025). Bone grafting digunakan sebagai pengisi defek dengan berbagai sumber, seperti:

- a. *Autograft* (tulang dari tubuh pasien sendiri): paling ideal karena osteoinduktif dan biokompatibel.
- b. *Allograft* (tulang donor manusia): tidak memerlukan area donor tambahan, namun berisiko imunogenisitas.
- c. *Xenograft* (tulang hewan, seperti sapi): memberikan dukungan struktural, meskipun risiko penolakan tetap ada.
- d. *Alloplast* (bahan sintesis): aman dan tersedia luas, namun kurang dalam stimulasi pertumbuhan tulang.

Selain metode konvensional *bone grafting*, pendekatan *Guided Bone Regeneration* (GBR) juga banyak digunakan. Teknik ini menggunakan membrane penghalang untuk mencegah masuknya jaringan lunak ke area defek tulang, sehingga menciptakan ruang yang kondusif bagi sel osteoprogenitor untuk bermigrasi dan membentuk tulang baru (Toledano-Osorio dkk, 2021). Membrane GBR tersedia dalam dua jenis, yaitu:

1. *Non-resorbable membranes* (misalnya e-PTFE atau titanium mesh): memiliki kekuatan mekanik tinggi, tetapi memerlukan operasi kedua untuk pengangkatan.
2. *Resorbable membranes* (seperti kolagen atau chitosan): tidak memerlukan operasi lanjutan dan memiliki biokompatibilitas yang baik, namun mungkin mengalami degradasi terlalu cepat sebelum regenerasi tulang selesai.

Inovasi terbaru juga mencakup penggunaan *growth factors* seperti *bone morphogenetic proteins* (BMP-2 dan BMP-7) yang dapat merangsang diferensiasi sel mesenkimal menjadi osteoblas, mempercepat pembentukan tulang baru (Marian dkk. 2025).

Berbagai pendekatan inovatif, seperti penggunaan membran *Guided Bone Regeneration* (GBR) dan *growth factors*, telah menunjukkan potensi besar dalam mendukung penyembuhan defek tulang alveolar. Meski demikian, pendekatan-pendekatan ini umumnya digunakan sebagai pelengkap dan bukan sebagai pengganti utama, hal ini disebabkan oleh keterbatasan masing-masing metode, baik dari segi kestabilan mekanik, waktu degradasi, maupun biaya dan ketersediannya.

Oleh karena itu, *bone grafting* dipilih menjadi *gold standard* dalam penanganan defek tulang alveolar (Brudnicki dkk. 2023).

2.4.2 Kelebihan dan Keterbatasan Bone Graft

Bone grafting telah dipilih menjadi *gold standard* dalam penanganan defek tulang alveolar. Kemampuannya dalam menyediakan kerangka struktural, merangsang regenerasi tulang, serta fleksibilitas dalam praktik klinis. Meskipun demikian, metode ini tidak lepas dari berbagai keterbatasan. Setiap jenis *bone graft*, baik itu *autograft*, *allograft*, *xenograft*, maupun *alloplast* keterbatasannya sendiri seperti terbatasnya ketersediaan, potensi imunogenitas, risiko penolakan, serta kurangnya sifat osteoinduktif.

1. *Autograft*, yaitu tulang yang diambil dari tubuh pasien sendiri, dianggap sebagai *gold standard* karena memiliki ketiga sifat penting regenerasi tulang: osteogenic, osteoinduktif, dan osteokonduktif. Selain itu, autograft bersifat biokompatibel dan bebas risiko imunogenik atau penularan penyakit (Toledano dkk. 2021). Namun, autograft memiliki keterbatasan seperti kebutuhan prosedur tambahan di area donor, resiko morbiditas lokal, jumlah tulang terbatas terutama pada pasien usia lanjut, dan potensi komplikasi jika pengambilan dilakukan di area yang dekat dengan struktur anatomis penting (Georgeanu dkk. 2023).
2. *Allograft*, yang berasal dari donor manusia lain, memiliki keunggulan dalam ketersediaan dan menghindarkan pasien dari morbiditas donor site. Beberapa jenis allograft juga masih mempertahankan kandungan kolagen dan *bone morphogenetic protein* yang bermanfaat dalam osteoinduksi (Ferraz 2023). Namun, meskipun telah melalui proses

sterilisasi, *allograft* masih menyimpan risiko penolakan imun, potensi penularan penyakit dan kehilangan kemampuan biologis akibat inaktivasi komponen osteoinduktif selama pemrosesan (Georgeanu dkk. 2023).

3. *Xenograft*, yang berasal dari hewan (umumnya sapi atau babi), memiliki kelebihan berupa struktur mineral yang menyerupai tulang manusia, osteokonduktif, serta mendukung angiogenesis dan stabilitas mekanik (Zhao dkk. 2021). Namun, keterbatasannya meliputi risiko reaksi imun, kontroversi etis dan agama, serta laju resorpsi yang lambat dan bentuk partikel yang tidak stabil sehingga memerlukan tambahan membran penahan (Ferraz 2023).
4. *Alloplast*, yaitu bahan sintetik seperti hidroksiapatit (HA), β -trikalsium fosfat (β -TCP), dan bioactive glass, sangat disukai karena biokompabilitasnya tinggi, tersedia luas, dan tidak menimbulkan risiko infeksi silang (Toledano dkk. 2021). Namun, kekurangannya adalah sifatnya yang umumnya hanya osteokonduktif dan tidak mampu merangsang pembentukan tulang secara efektif. Efektivitasnya cenderung lebih rendah untuk defek besar, dan beberapa bahan seperti *Calcium Phosphate cement* dapat menimbulkan inflamasi lokal tidak terbentuk dengan sempurna (Ferraz 2023).

Secara umum, belum ada satu jenis graft pun yang memenuhi seluruh kriteria ideal sebagai bahan regeneratif. Oleh karena itu, dalam praktik klinis modern, pemilihan *bone graft* seringkali mempeetimbangkan kombinasi bahan atau

integrasi dengan biomaterial dan *growth factors* untuk mencapai hasil yang optimal dalam regenerasi tulang alveolar.

2.4.3 Kebutuhan Biomaterial Alternatif

Penanganan defek tulang alveolar secara konvensional, seperti penggunaan *bone graft* (*autograft*, *allograft*, *xenograft*, dan *alloplast*), telah banyak diterapkan dalam praktik klinis. Meskipun metode ini cukup efektif, masing-masing jenis graft memiliki keterbatasan yang signifikan, yaitu risiko infeksi, keterbatasan bahan, serta kemungkinan penolakan imun, mendorong perlunya pengembangan biomaterial alternatif yang lebih aman, ekonomis, dan biokompatibel. Idealnya biomaterial tersebut harus mampu merangsang diferensiasi osteoblas, mempercepat angiogenesis, serta merangsang regenerasi tulang secara aktif (Zhao dkk. 2021).

Salah satu biomaterial alternatif yang menunjukkan potensi tinggi adalah asam hialuronat. Asam hialuronat merupakan komponen alami dari matriks ekstraseluler yang memiliki sifat hidrofilik, bioaktif, dan dapat berikatan dengan berbagai reseptor sel, termasuk *Cell Surface Glycoprotein* (CD44) yang berperan dalam proliferasi dan migrasi osteoblas.

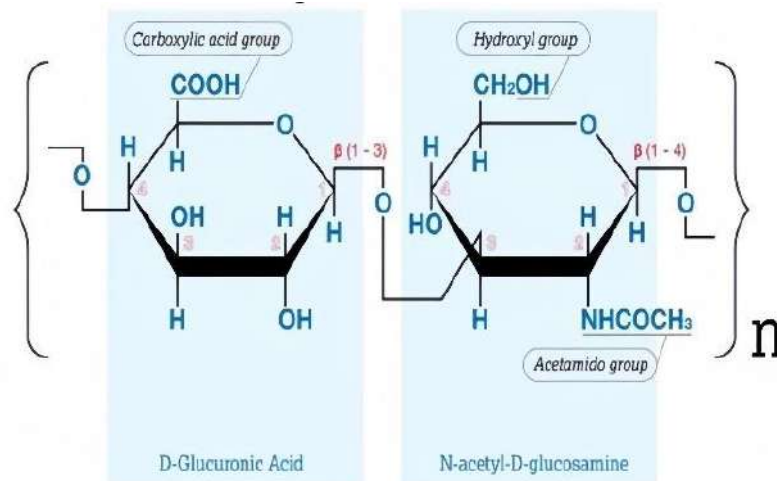
Selain itu, asam hialuronat memiliki peran dalam modulasi sistem imun lokal pada area efek tulang. Dengan mengatur aktivitas sel-sel imun seperti makrofag dan neutrofil, asam hialuronat dapat membantu mengurangi respon inflamasi berlebihan yang dapat menghambat proses regenerasi. Efek imunomodulator ini turut mempercepat transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi dan remodeling dalam proses penyembuhan jaringan keras (Lorenzi dkk. 2024).

2.5 Asam Hialuronat

2.5.1 Struktur Kimia dan Sifat Biologis Asam Hialuronat

Asam hialuronat merupakan glikosaminoglikan (GAG) non-sulfat yang tersusun dari unit disakarida berulang, yaitu D-glukoronat dan N-asetil-glukosamin yang dihubungkan $\beta (1 \rightarrow 3)$ dan $\beta (1 \rightarrow 4)$. Senyawa ini memiliki berat molekul yang bervariasi tergantung panjang rantai polimernya, dan dikenal memiliki kapasitas tinggi dalam mengikat air serta berperan penting dalam hidrasi jaringan dan regulasi sel umum. Tersebar luas dalam jaringan tubuh, termasuk kulit, tulang rawan, ligamen periodontal, gingiva, serta dalam jumlah kecil pada sementum dan tulang alveolar. Dalam jaringan rongga mulut, asam hialuronat disintesis oleh berbagai sel, seperti fibroblas, keratinosit, sementoblas, dan osteoblas, yang mencerminkan perannya dalam menjaga homeostasis jaringan lunak dan keras di rongga mulut (Tandjaja dkk. 2024).

Secara biologis, asam hialuronat memiliki kemampuan tinggi dalam menahan air, sehingga berperan penting dalam hidrasi jaringan, menjaga elastisitas kulit, serta memperkuat struktur matriks ekstraseluler (Gardinia & Tsaqilla 2019). Dalam bidang medis dan periodonsia, asam hialuronat digunakan secara luas untuk mendukung proses penyembuhan luka, mengurangi inflamasi, dan mempercepat regenerasi jaringan, termasuk jaringan periodontal dan tulang alveolar.



Gambar 2.3 Struktur kimia dari asam hialurinat (Tandjaja dkk. 2024)

2.5.2 Mekanisme Kerja Asam Hialuronat dalam Regenerasi Tulang

Asam hialuronat memiliki peran penting dalam mendukung regenerasi tulang melalui dua mekanisme utama, yaitu mekanisme pasif dan mekanisme aktif. Pada mekanisme pasif, asam hialuronat bekerja melalui sifat fisikokimia yang dimilikinya, seperti berat molekul tinggi dan konsentrasi yang sesuai, yang memengaruhi kekuatan ikatan antarmolekul dan viskositas larutan yang secara keseluruhan memungkinkan asam hialuronat mempertahankan hidrasi jaringan, menjaga tekanan osmotik, serta menciptakan lingkungan mikro yang mendukung migrasi dan proliferasi sel osteogenik (Yasa dkk. 2021).

Secara aktif, asam hialuronat meningkatkan proses osteogenesis melalui beberapa mekanisme. Pertama, asam hialuronat dapat berperan sebagai pembawa (*carrier*) bagi senyawa-senyawa osteoinduktif yang berperan dalam mempercepat pembentukan tulang baru; kedua, senyawa ini mampu meningkatkan distribusi dan kepadatan jaringan tulang yang terbentuk; dan ketiga, asam hialuronat berkontribusi terhadap perubahan morfologi *scaffold* sehingga mendukung proses mineralisasi tulang (Lorenzi dkk. 2024).

Selain itu, asam hialuronat berinteraksi secara langsung pada permukaan sel melalui reseptor spesifik seperti *CD44* dan *Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility* (RHAMM) yang ditemukan pada osteoblas, osteoklas, serta sel punca mesenkimal (MSC). Interaksi ini dapat merangsang migrasi, proliferasi, adhesi, serta diferensiasi osteogenik sel-sel tersebut, yang merupakan proses esensial dalam pembentukan jaringan tulang baru (Hwang & Lee 2023).

2.5.3 Efek Asam Hialuronat Terhadap Sel Tulang (Osteoblas)

Asam hialuronat memberikan efek positif terhadap diferensiasi sel punca mesenkimal menjadi sel tulang, terutama osteoblas, melalui ikatan dengan reseptor *CD44* dipermukaan sel. Interaksi ini mengaktifkan jalur sinyal *Extracellular Signal-Regulated Kinase 1 and 2* yang berperan penting dalam mendorong ekspresi gen diferensiasi seperti *SRY-Box Transcription Factor 9*, *Colagen Type II Alpha 1 Chain*, dan *aggrecan*. Penghambatan *CD44* menurunkan *fosfo-ERK1/2* dan ekspresi gen tersebut, serta mengurangi produksi kolagen tipe II dan *aggrecan*. Sebaliknya, fosforilasi *Mother against decapentaplegic homolog 2 and 3* (Smad2/3) meningkat, menunjukkan adanya regulasi silang dengan jalur *TGF- β /Smad* (Xu dkk. 2020). Dengan demikian, asam hialuronat melalui *CD44* mengarahkan diferensiasi sel menuju osteoblas melalui aktivasi *ERK1/2* dan modulasi jalur Smad.

Selain efeknya pada punca mesenkimal sumsum tulang, asam hialuronat, khususnya dalam bentuk berat molekul rendah, juga terbukti mendukung diferensiasi sel turunan neural crest (SK-N-SH *cells*) menjadi sel mirip stem sel ligamen periodontal. Sel hasil diferensiasi ini menunjukkan kapasitas osteoblastik yang tinggi, ditandai dengan pewarnaan Alizarin Red S serta peningkatan ekspresi

gen osteoblastik seperti *Bone Morphogenetic Protein-2*, *Bone Sialoprotein*, *Osteopontin*, dan *Run-related Transcription Factor 2* (Alhasan dkk. 2023). Hal ini menunjukkan bahwa asam hialuronat, melalui interaksi dengan *CD44*, turut mendukung pembentukan osteoblas dari berbagai sumber sel progenitor, khususnya dalam konteks regenerasi jaringan periodontal.

2.6 Tikus Wistar

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sering digunakan dalam penelitian karena karakteristik dan fisiologi yang hamper sama dengan manusia. Karakteristik morfologi tikus putih meliputi tubuh berwarna albino, ukuran kepala kecil, ekor yang lebih panjang dari badan, pertumbuhan yang cepat, tempramen yang baik, kemampuan laktasi tinggi, dan ketahanan terhadap perlakuan. Berat tikus putih biasanya mencapai 35-40 gram pada umur empat minggu, dan berat dewasa rata-rata 200-250 gram. Anatomi tikus putih terdiri organ-organ seperti kelenjar saliva submaksilari, laring, kelenjar tiroid, vertikal, paru-paru, hati, diafragma, lambung, usus halus, usus besar, limfa, dan septum (Aisyah dkk. 2023).



Gambar 2.4 Gambar tikus Wistar (Al-Hajj dkk. 2016).

Tikus Wistar memiliki 12 gigi molar di setiap rahangnya. Tiga gigi molar di bagian belakang kanan bawah, tiga molar di rahang bawah kiri, tiga molar di rahang

atas kanan, dan tiga molar di rahang atas kiri. Lebar permukaan mesio-distal setiap gigi molar dibagi menjadi beberapa unit, disesuaikan dengan lebar masing-masing gigi. Molar pertama dan kedua dibagi menjadi 4 unit, sedangkan molar ketiga dibagi menjadi 4 unit, sedangkan molar ketiga dibagi menjadi 6 unit (Dewi dkk. 2017).

2.6.1 Taksonomi Tikus Wistar

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Chordata*

Klas : *Mammalia*

Ordo : *Rodentia*

Subordo : *Odontoceti*

Familia : *Muridae*

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus*

