

Literature Review

Effects of Chitosan Membrane on Osteogenesis and Oral Wound Healing: A Literature Review

Ni Putu Dian Cipta Dewi, Ni Putu Sulistiawati Dewi

Oral Surgery Department, Faculty of Dentistry, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Indonesia

Received date: February 20, 2023

Accepted date: May 1, 2024

Published date: August 1, 2024

KEYWORDS

Chitosan membrane, osteogenesis, oral wound healing

ABSTRACT

Introduction: Chitosan is a compound produced from processed shrimp shell waste that has an important role in the medical industry. Chitosan is a straight-chain amino polysaccharide compound consisting of glucosamine monomers (poly-1,4-D- glucosamine) linked through (1-4) β -glycosidic bonds, derived from deacetylated chitin. In dentistry, chitosan plays an important role in wound healing and bone formation (osteogenesis).

Review: This literature aims to further explain the effectiveness of chitosan membranes in bone formation and wound healing in the oral cavity. Osteoblasts are new bone-forming cells, including the process of breaking down old bone and replacing it with new, healthier bone. Chitosan membranes can reduce osteoclast activity and prevent further bone resorption. Chitosan membrane plays a role in reducing the production of prostaglandin E2 and inflammatory cytokines namely Interleukin-1, Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor- α which play a role in the differentiation and activation of osteoclast cells directly through the activator of $\kappa\beta$ ligand receptors. The wound healing process is dynamic and complex through systematic steps such as hemostatic, inflammatory, proliferative, and regenerative phases. Many studies have shown that chitosan membranes can accelerate wound healing by increasing the productivity of inflammatory cells.

Conclusion: Chitosan membrane is very effective in promoting osteoclastogenesis, because it can stimulate macrophage cells to reduce the production of prostaglandin E2 (PGE2) mediators, resulting in osteoclast cellular activity can be inhibited and osteoblast formation can be increased. Chitosan membrane plays an important role in accelerating wound healing by increasing the production of inflammatory mediators such as macrophages, fibroblasts, polymorphonuclear leukocytes (PMN), and osteoblasts.



DOI : 10.46862/interdental.v20i2.8632

Corresponding Author:

Ni Putu Dian Cipta Dewi
Oral Surgery Department, Faculty of Dentistry
Universitas Mahasaraswati Denpasar, Indonesia
Email: niputudianciptadewi@gmail.com

How to cite this article: Dewi NPDC, Dewi NPS. (2024). Effects of Chitosan Membrane on Osteogenesis and Oral Wound Healing: A Literature Review. *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi* 20(2), 261-6. DOI: 10.46862/interdental.v20i2.8632

Copyright: ©2024 Ni Putu Dian Cipta Dewi This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License. Authors hold the copyright without restrictions and retain publishing rights without restrictions.

Efek Membran Kitosan pada Osteogenesis dan Penyembuhan Luka Rongga Mulut: Sebuah Tinjauan Literatur

ABSTRAK

Pendahuluan: Kitosan merupakan senyawa yang dihasilkan dari olahan limbah cangkang udang yang mempunyai peranan penting dalam industri medis. Kitosan merupakan senyawa amino polisakarida rantai lurus yang terdiri dari monomer glukosamin (poli-1,4-D- glukosamin) yang dihubungkan melalui ikatan (1-4) β -glikosidik, yang berasal dari kitin yang terdeasetilasi. Dalam kedokteran gigi, kitosan berperan penting dalam penyembuhan luka dan pembentukan tulang (osteogenesis).

Tinjauan: Literatur ini bertujuan untuk menjelaskan lebih lanjut efektivitas membran kitosan dalam pembentukan tulang dan penyembuhan luka di rongga mulut. Osteoblas merupakan sel pembentuk tulang baru, termasuk proses penguraian tulang lama dan menggantinya dengan tulang baru yang lebih sehat. Membran kitosan dapat menurunkan aktivitas osteoklas dan mencegah resorpsi tulang lebih lanjut. Membran kitosan berperan dalam menurunkan produksi prostaglandin E2 dan sitokin inflamasi yaitu Interleukin-1, Interleukin-6 dan Tumor Necrosis Factor- α yang berperan dalam diferensiasi dan aktivasi sel osteoklas secara langsung melalui aktivator reseptor ligan $\kappa\beta$. Proses penyembuhan luka bersifat dinamis dan kompleks melalui langkah-langkah sistematis seperti fase hemostatik, inflamasi, proliferasi, dan regeneratif. Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa membran kitosan dapat mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan produktivitas sel inflamasi.

Kesimpulan: Membran kitosan sangat efektif dalam mendorong osteoklastogenesis, karena mempunyai kemampuan menstimulasi sel makrofag untuk menurunkan produksi mediator prostaglandin E2 (PGE2), sehingga mengakibatkan aktivitas seluler osteoklas dapat terhambat dan pembentukan osteoblas dapat ditingkatkan. Membran kitosan berperan penting dalam mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan produksi mediator inflamasi seperti makrofag, fibroblas, leukosit polimorfonuklear (PMN), dan osteoblas.

KATA KUNCI: Membran kitosan, osteogenesis, penyembuhan luka rongga mulut

PENDAHULUAN

Indonesia sebagai negara kepulauan memiliki potensi besar dalam mengembangkan industri perikanan baik untuk tujuan ekspor maupun untuk memenuhi gizi nasional. Perairan Indonesia sangat kaya akan berbagai jenis invertebrata, salah satunya adalah udang dengan nilai ekspor sebesar USD 1,7 miliar dengan harga rata-rata udang sebesar USD 8,2 per kg¹. Limbah kulit udang yang sudah diolah mengandung senyawa kitin dan kitosan yang nilai ekonominya sangat tinggi sehingga hasil olahannya dapat dimanfaatkan untuk berbagai bidang kehidupan termasuk bidang kesehatan. Membran kitosan adalah salah satu material organik yang mempunyai sifat dapat diterima oleh tubuh dengan baik dibanding bahan polimer lainnya, sehingga membran kitosan banyak digunakan dalam bidang kedokteran. Dalam bidang kedokteran gigi sudah banyak dilakukan penelitian mengenai efektivitas kitosan dalam penyembuhan luka dan proses pembentukan tulang (osteogenesis)².

Proses penyembuhan luka adalah suatu proses yang sistematis dan saling berkaitan satu sama lain dengan tujuan untuk mengembalikan fungsi jaringan yang telah rusak kembali sehat seperti semula ataupun mendekati kondisi normal. Proses fisiologis, seluler, biokimia dan molekuler menghasilkan jaringan parut untuk memperbaiki jaringan ikat yang mengalami infeksi ataupun injury³. Kondisi yang steril sangat penting untuk efektivitas obat-obatan termasuk antibiotik, antiseptik, dan obat anti-inflamasi. Disebutkan dalam berbagai penelitian akademis bahwa kitosan memiliki peran sebagai agen antiinflamasi dan dapat menstimulasi pertumbuhan sel-sel baru dan remodeling selama proses pembuatan luka. Kitosan juga dikatakan mampu memicu berbagai jenis inflamasi selama terapi cahaya, termasuk makrofag, PMN, fibroblas, dan sel angioendotel. Alhasil, jika terjadi masalah pada tulang alveolar pasca pencabutan gigi, kitosan dapat digunakan sebagai alternatif pengganti *bone graft* karena sifat osteokonduktivitas tinggi yang dimilikinya². Sejumlah penelitian kini telah mengatakan bahwa membran kitosan memiliki sumber daya yang

diperlukan untuk memproduksi sel-sel tulang di dalam tubulus. Kitosan juga mampu bertindak sebagai prekursor faktor pertumbuhan seperti faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit (*Platelet Derived Growth Factor*) untuk mendorong pembentukan formasi tulang. Migrasi MSC ke area yang cedera difasilitasi oleh produksi faktor PDGF oleh trombosit, osteoblas, monosit atau makrofag, dan faktor lainnya. Sel mesenkim dan osteoblas didorong untuk mengalami mitosis oleh PDGF. Selain itu, kitosan dapat memperbaiki diferensiasi dan bentuk osteoblas selama proses remodelling tulang⁴. Berdasarkan hal tersebut, tujuan dari tinjauan pustaka yang dimaksud adalah untuk menjelaskan lebih lanjut mengenai efektivitas membran kitosan dalam proses osteogenesis dan *wound healing*.

TINJAUAN

Penelitian dilakukan dengan menggunakan metode *scoping review*, yaitu sebuah metode literatur yang dilakukan melalui pendekatan sistematis untuk mengidentifikasi dan memetakan bukti penelitian sebelumnya. Alat dan bahan yang digunakan adalah alat tulis, laptop, artikel, dan *software microsoft word*. Database yang digunakan adalah *Science Direct, PubMed NCBI, Taylor & Francis Online, Oxford Academic, Sage Journal, Scopus, dan EBSCO host*. Pencarian artikel dilakukan pada bulan Juni 2023 hingga Juli 2023. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah artikel berbahasa Inggris dan Indonesia yang dipublikasikan dari tahun 2013 hingga 2023, artikel dengan desain penelitian *cross-sectional, randomized control trial, dan kohort*, serta artikel *full text* yang dapat diakses. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah artikel penelitian selain pada manusia dan artikel dengan desain studi *review*.

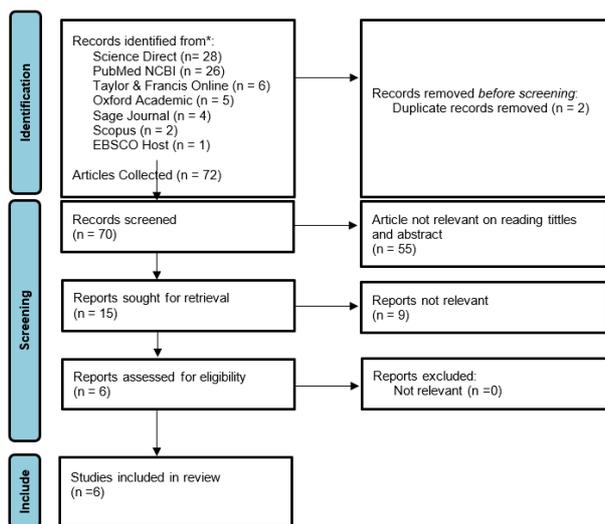
Proses pencarian pustaka dilakukan dengan menggunakan metode *PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) checklist* untuk menyeleksi pustaka yang sesuai dengan topik dan tujuan penelitian dengan proses pemecahan pertanyaan menggunakan format *PCC (patient/population/problem, concept, dan context)* untuk mempermudah proses pencarian pustaka. Proses pencarian

Pustaka dilakukan dengan menggunakan metode *Boolean Operator* dengan kata kunci (((*Kitosan[Title/Abstract]*) and (*Osteogenesis[Title/Abstract]*)) and (*Wound Healing[Title/Abstract]*)).

Proses pencarian artikel dilakukan dalam beberapa tahap. Artikel yang relevan akan dilakukan penapisan berdasarkan judul dan abstrak, artikel yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi dikeluarkan. Artikel yang relevan dan akan dibaca secara keseluruhan untuk menentukan kelayakan artikel dan penapisan artikel berdasarkan kriteria eksklusi. Kemudian artikel yang sudah memenuhi seluruh kriteria akan dilakukan analisis dan ekstraksi data untuk kepentingan penelitian.

Tujuh puluh dua artikel didapatkan dari pencarian menggunakan *database Science Direct, PubMed NCBI, Taylor & Francis Online, Oxford Academic, Sage Journal, Scopus, dan EBSCO host* dengan rincian 28 artikel didapatkan dari *Science Direct*, 26 artikel dari *PubMed NCBI*, 6 artikel dari *Taylor & Francis Online*, 5 artikel dari *Oxford Academic*, 4 artikel dari *Sage Journal*, 2 artikel dari *Scopus*, 1 artikel dari *EBSCO host*. Jumlah artikel yang teridentifikasi secara keseluruhan adalah 72 artikel. Dua artikel dieliminasi setelah pemeriksaan duplikasi dan menyisakan 70 artikel. Sebanyak 55 artikel dieliminasi setelah dilakukan seleksi artikel berdasarkan pembacaan judul dan abstrak dan menyisakan 15 artikel. Sepuluh artikel dikeluarkan karena tidak sesuai dengan kriteria inklusi dan tidak relevan, sehingga menyisakan 5 artikel yang akan ditinjau dengan menggunakan metode *scoping review* pada penelitian ini.¹⁶⁻²⁰ Hasil seleksi artikel untuk penelitian digambarkan pada diagram *PRISMA-ScR*.

Artikel yang termasuk ke dalam kriteria inklusi disajikan pada Gambar 1. Hasil ekstraksi data dari setiap artikel disajikan pada Gambar 1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari enam artikel yang diteliti menyatakan bahwa pembuatan membran kitosan-kolagen-PVA memberikan hasil yang positif yang dapat dilihat dari hasil data uji FTIR, SEM, *mechanical strength*, dan *elongation*.



Gambar 1. Diagram ekstraksi data

PEMBAHASAN

Kitosan merupakan senyawa yang tersusun dari asam amino polisakarida rantai lurus yang terdiri dari monomer glukosamin (poli-1,4-D-glukosamin) dan dihubungkan melalui ikatan (1-4) β - glikosidik. Kitosan diolah dengan deasetilasi kitin krustasea. Selama deasetilasi kitin, enzim kitin diasetilase digunakan untuk membentuk ikatan hidrogen intramolekul dan intramolekul pada gugus $-OH$ dan $-NH_2$. Ikatan pada golongan ini menyebabkan sifat kitosan tidak larut dalam air. Kondisi biologis ini lebih unggul dalam biokompatibilitas, efek penguraian tanpa toksisitas, non-karsinogenisitas, efek bakteriostatik dan bakterisidal. Sifat-sifat ini memiliki efek merangsang penyembuhan luka jaringan yang efektif.

Membran kitosan dapat meningkatkan sintesis kolagen tipe I, sehingga memfasilitasi diferensiasi osteoblas dalam percobaan fibroblas ligamen periodontal in vitro pada gigi manusia. Diketahui bahwa pematangan jaringan yang rusak mengalami migrasi osteoblas. Secara in vitro, membran kitosan bereaksi secara kimia dengan melekat pada osteoblas untuk meregenerasi tulang⁵.

Sel-sel osteoblas adalah komponen penting untuk merekonstruksi tulang selama proses resorpsi dan jaringan tulang yang sehat. Menghambat aktivitas osteoklastik dan mencegah resorpsi yang lebih tahan lama dapat dilakukan dengan membran kitosan. Dalam proses ini produksi

prostaglandin E2 dihentikan dan zat inflamasi seperti Interleukin-1, Interleukin-6, dan *Tumor Necrosis Factor* dengan menggunakan *Reseptor Activator of Nuclear $k\beta$ Ligand* untuk membedakan dan menghambat aktivitas osteoklastik secara perlahan. Selanjutnya, osteoprotegerin yang berfungsi untuk mempercepat perkembangan osteoklas dapat dirusak oleh prostaglandin E2 dan sitokin proinflamasi. Semua aktivitas osteoklas akan terganggu pada proses ini, sehingga proses resorpsi terhenti dan secara signifikan meningkatkan jumlah kehilangan osteoklas⁴.

Proses sembuhnya suatu luka merupakan proses yang bersifat dinamis yang terjadi secara sistematis terdiri dari beberapa fase yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling*. Pada fase hemostasis sistem vaskularisasi melakukan perlindungan dari patogen yang menyerang. Pada tahap ini terjadi perbaikan sel-sel oleh trombosit, sel endotel, koagulasi yang membentuk bekuan darah beserta agregoplatelet untuk mencegah kehilangan darah secara signifikan². Banyak penelitian yang telah dilakukan dan menunjukkan bahwa kitosan dapat menjadi akselerator atau mempercepat proses penyembuhan luka dengan meningkatkan sel inflamasi seperti makrofag, leukosit polimorfonuklear (PMN), osteoblas dan fibroblas². Membran kitosan yang larut dalam air menghambat DFX, yang menginduksi produksi sitokin proinflamasi dengan memblokir aktivasi NF- $k\beta$ dalam sel HMC-1. Kitosan yang larut dalam air kemudian memodulasi sitokin inflamasi dengan menghambat aktivasi NF- $k\beta$. Dengan demikian, kitosan yang larut dalam air merupakan penghambat aktivasi NF- $k\beta$ pada sel mast HMC-1, sehingga bermanfaat untuk penyembuhan luka dan peradangan⁶.

Indikator tingkat kesembuhan pada luka dapat dilihat melalui warna kemerahan pada luka, gambaran bengkak, kadar cairan radang dan pertautan tepi pada luka. Kemerahan pada luka diakibatkan pertumbuhan kapiler-kapiler baru di daerah luka. Pembuluh darah baru terbentuk sangat membantu proses regenerasi sel dan normalisasi jaringan tubuh. Aktivitas mitosis sel-sel endotel pembuluh darah membentuk neokapiler pada daerah luka. Neokapiler ini berfungsi sebagai suplier vitamin, glukosa, mineral serta asam amino pada fibroblast untuk

memaksimalkan terbentuknya kolagen dan membebaskan jaringan nekrotik, benda asing, dan infeksi sehingga proses penyembuhan luka terjadi lebih cepat⁷.

Membran kitosan sangat bermanfaat untuk merangsang pembentukan pembuluh darah kapiler baru sehingga mempercepat proses penyembuhan luka akibat dari penyaluran suplai darah. Suplai darah yang maksimal diperlukan untuk proses metabolisme aktif sel untuk regenerasi jaringan. Pembuluh kapiler pada jaringan parut yang baru terbentuk sangat dibutuhkan dalam proses proliferasi sel dalam hal menyalurkan energi yang diangkut oleh sel-sel darah⁸.

Pembengkakan terjadi pada saat peradangan akibat banyaknya darah yang mengalir ke area terjadinya peradangan sehingga menyebabkan cairan sel menumpuk. Cairan diproduksi oleh peradangan yang terjadi selama pembentukan fibrin. Setelah luka muncul, cairan inflamasi, baik eksudatif maupun permeabel, mengalir keluar untuk mengisi ruang luka⁹. Proses pergerakan sel dan cairan melalui area cedera disebut eksudasi. Sel yang dimaksud adalah sel darah putih (*white blood cell*) dan sel darah merah (eritrosit), sedangkan cairan adalah plasma yang mengandung pelindung humoral tubuh. Selama 24 jam pertama, eksudat peradangan akan membasahi luka. Ini kemudian membuat produk pembekuan yang disebut serum dan fibrin. Membran kitosan mempunyai sifat koagulasi yang baik sehingga sangat efektif dalam penyembuhan luka. Selain itu, kitosan dapat mempercepat penyembuhan luka melalui katalis koagulasi atau sebagai bahan trombosit selama koagulasi⁹.

Makrofag adalah jenis sel fagositik yang berumur paling lama. Namun dibandingkan dengan neutrofil, makrofag masih memiliki kekuatan yang lebih tinggi. Luka yang terbentuk di jaringan merangsang makrofag melepaskan bahan kimia yang merangsang monosit dan fagosit lain untuk bermigrasi ke jaringan yang rusak. Selain itu, makrofag mempunyai kemampuan menarik fibroblas untuk bermigrasi ke jaringan yang rusak dan selanjutnya membentuk jaringan parut yang menutupi luka. Luka dapat dianggap sembuh jika area luka telah mengalami epitelisasi sempurna dan tidak memerlukan pengobatan lebih lanjut¹⁰.

SIMPULAN

Membran kitosan sangat efektif dalam mendorong osteoklastogenesis karena mempunyai kemampuan menstimulasi sel makrofag dengan cara menurunkan produksi mediator prostaglandin E2 (PGE2), sehingga aktivitas seluler dapat menghambat resorpsi tulang dan meningkatkan pembentukan osteoblas. Membran kitosan berperan penting dalam mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan mediator inflamasi seperti makrofag, fibroblas, leukosit polimorfonuklear (PMN) dan osteoblas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maulana M. Analisis kelayakan usaha budidaya udang vaname (*Litopenaeus vannamei*) sistem intensif (Studi Kasus: usaha tambak Pak Boy Kabupaten Aceh Tamiang). *Jurnal Penelitian Agrisamudra* 2022;9(1):17-25.
2. Hartono BT, Firdaus FG. Pemanfaatan Biomaterial Kitosan dalam Bidang Bedah Mulut. B- Dent: *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah* 2019;6(1):63-70.
3. Putra R. Pengaruh pemberian gel chitosan terhadap penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner* 2018;2(4):442-449. Doi: <https://doi.org/10.21157/jim%20vet.v2i4.8733>
4. Chaesaria G, Hasan M. Pengaruh kitosan cangkang udang putih (*Penaeus merguensis*) terhadap jumlah sel osteoblas tulang femur tikus wistar betina pasca ovariektomi. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan* 2015;3(3):375-379.
5. Nur M. Pengaruh Kitosan terhadap jumlah osteoklas dan osteoblas pada tikus galur wistar model menopause. *Journal of Islamic Medicine* 2017;1(2):76-87. Doi: <https://doi.org/10.18860/jim.v1i2.4456>
6. Perchyonok VT, Reher V, Zhang S, Basson N, Grobler S. Evaluation of nystatin containing chitosan hydrogels as potential dual action bio-active restorative materials: in vitro approach. *Journal of Functional Biomaterials*.2014;5(4):259-272. Doi: <https://doi.org/10.3390/jfb5040259>

7. Wedagama DM. Buku Ajar: Nano chitosan mempercepat regenerasi tulang alveolar pasca apekreseksi melalui sel osteoblas, sel osteoklas, mast cell dan growth factor. Universitas Mahasaraswati Denpasar: Unmas Press; 2018.
8. De Jesus GJP. The effects of chitosan on the healing process of the oral mucosa: An observational cohort feasibility split-mouth study, *Nanomaterial (Basel)* 2018;13(4):706.
9. Doi: <https://doi.org/10.3390/nano13040706>
10. Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC. Current wound healing procedures and potential care, *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015;48: 651-662. Doi: <https://doi.org/10.1016%2Fj.msec.2014.12.068>
11. Fujimura T, Mitani A, Fukuda M. Irradiation with a low-level diode laser induces the developmental endothelial locus-1 gene and reduces proinflammatory cytokines in epithelial cells, *Laser in Medical Science* 2014;29(3): 987-994, Doi: <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1439-6>
12. Hernowo BS, Sabirin IPR, Maskoen AM. Peran ekstrak etanol topikal daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) pada penyembuhan luka ditinjau dari imunoekspresi CD34 dan kolagen pada tikus galur wistar, *Majalah Kedokteran Bandung.* 2013;45(4):226-233. Doi: <http://dx.doi.org/10.15395/mkb.v45n4.169>
13. Perchyonok VT, Grobler SR, Zhang S. IPNs from cyclodextrin: chitosan antioxidants: bonding, bio-adhesion, antioxidant capacity and drug release. *Journal of Functional Biomaterials.* 2014;5(3):183-196. Doi: <https://doi.org/10.3390%2Fjfb5030183>
14. Saragih RAC. Perbandingan histopatologis kolagen parut akne dengan terapi kombinasi microneedling dan subsisi antara yang disertai platelet rich plasma dengan disertai larutan saline fisiologis. Tesis. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2013.