

## Literature Review

# CHITOSAN COLLAGEN HYDROGEL: A POTENTIAL SCAFFOLD BIOMATERIAL FOR PERIODONTAL REGENERATIVE TREATMENT

<sup>1</sup>Dharmmesti Anindita Wijayanti, <sup>2</sup>Dahlia Herawati, <sup>2</sup>Vincensia Maria Karina,  
<sup>2</sup>Kwartarini Murdiastuti

<sup>1</sup>Master of Science in Clinical Dentistry, Faculty of Dentistry, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia  
<sup>2</sup>Departement of Periodontia, Faculty of Dentistry, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Received date: March 1, 2024 Accepted date: April 7, 2024 Published date: April 21, 2024

## KEYWORDS

Collagen chitosan hydrogel,  
periodontal regenerative  
treatment, scaffold



DOI : [10.46862/interdental.v20i1.8663](https://doi.org/10.46862/interdental.v20i1.8663)

## ABSTRACT

**Introduction:** Hydrogels are considered a promising scaffold biomaterial for regenerative periodontal treatment. The development of collagen and chitosan-based hydrogels can improve the final characteristics of the hydrogel.

**Review:** Collagen and chitosan are the two main materials used to design scaffolds for tissue engineering. Collagen is a material that is often used to develop hydrogels because it has the advantage of high biocompatibility. In the biomedical field, collagen is often used as a drug delivery system. Collagen has weak mechanical strength so other biomaterials are needed for its use. Chitosan material has high biocompatibility and a slow degradation rate. So, the combination of these two materials is a strategic choice for making promising biomaterial scaffolds in periodontal regenerative treatment.

**Conclusion:** Chitosan collagen hydrogel is a potential scaffold biomaterial for periodontal regenerative treatment.

## Corresponding Author:

Kwartarini Murdiastuti  
Departement of Periodontia, Faculty of Dentistry  
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia  
e-mail address: [kmurdiastuti@ugm.ac.id](mailto:kmurdiastuti@ugm.ac.id)

**How to cite this article:** Wijayanti DA, Herawati D, Karina VM, Murdiastuti K. (2024). CHITOSAN COLLAGEN HYDROGEL: A POTENTIAL SCAFFOLD BIOMATERIAL FOR PERIODONTAL REGENERATIVE TREATMENT. *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi* 20(1), 124-32. DOI: [10.46862/interdental.v20i1.8663](https://doi.org/10.46862/interdental.v20i1.8663)

Copyright: ©2024 **Dharmmesti Anindita Wijayanti** 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.

# HIDROGEL KOLAGEN KITOSAN: BIOMATERIAL SCAFFOLD POTENSIAL UNTUK PERAWATAN REGENERATIF PERIODONTAL

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Hidrogel dianggap sebagai biomaterial *scaffold* yang menjanjikan untuk perawatan regeneratif periodontal. Pengembangan hidrogel berbasis kolagen dan kitosan dapat meningkatkan karakteristik akhir hidrogel.

**Tinjauan:** Kolagen dan kitosan merupakan dua bahan utama yang digunakan untuk merancang *scaffold* untuk *tissue engineering*. Kolagen merupakan bahan yang sering digunakan untuk mengembangkan hidrogel karena memiliki kelebihan biokompatibilitas tinggi. Pada bidang biomedis, kolagen sering digunakan untuk *drug delivery system*. Kolagen memiliki kekurangan kekuatan mekanik yang lemah sehingga diperlukan biomaterial lain untuk penggunaannya. Bahan kitosan memiliki biokompatibilitas tinggi dan laju degradasi yang lambat. Sehingga kombinasi dari kedua bahan ini merupakan strategi pilihan untuk pembuatan biomaterial *scaffold* yang menjanjikan pada perawatan regeneratif periodontal.

**Simpulan:** Hidrogel kolagen kitosan merupakan biomaterial *scaffold* potensial untuk perawatan regeneratif periodontal.

**KATA KUNCI:** Hidrogel kolagen kitosan, perawatan regeneratif periodontal, *scaffold*

## PENDAHULUAN

Penyakit periodontal adalah proses patologis yang mempengaruhi jaringan pendukung gigi yang disebut “periodonsium”.<sup>1</sup> Prevalensi penyakit periodontal dilaporkan berkisar antara 20% hingga 50% di seluruh dunia yang mengganggu fungsi mulut, estetika, dan kualitas hidup pasien.<sup>2</sup> Penyakit periodontal yang tidak dilakukan perawatan dapat menyebabkan kondisi kerusakan dari jaringan lunak dan jaringan keras seperti resesi gingiva, kehilangan tulang vertikal maupun horizontal hingga kehilangan gigi. Tujuan akhir dari perawatan periodontal adalah regenerasi jaringan periodonsium yang hilang, agar terjadi perlekatan kembali fungsional ligamen periodontal ke sementum dan tulang alveolar yang baru terbentuk untuk memulihkan kesehatan, fungsi, dan estetika.<sup>3</sup>

Perawatan periodontal menerapkan *tissue engineering* untuk meningkatkan regenerasi periodontal dengan cara yang lebih dapat diprediksi dan minimal invasif daripada prosedur regeneratif yang tersedia saat ini.<sup>4</sup> *Tissue engineering* telah berkembang sangat pesat karena ketidaksesuaian antara pasokan dengan permintaan transplantasi jaringan.<sup>5</sup> *Tissue engineering* adalah ilmu yang didasarkan pada prinsip-prinsip dasar yang melibatkan identifikasi sel yang sesuai dengan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel regeneratif khusus, *signaling molecules* atau *growth factor* yang

diperlukan untuk menginduksi sel meregenerasi jaringan atau organ, dan *scaffold* dengan jaringan vaskular untuk memberikan nutrisi bagi pertumbuhan jaringan.<sup>6</sup> Salah satu prinsip utama dalam *tissue engineering* adalah bahwa bahan biologis termasuk protein, sel, dan gen dapat dikirimkan melalui *scaffold* yang terurai untuk mendorong regenerasi.<sup>7</sup> *Scaffold* menyediakan tempat untuk memperpanjang rentang waktu *drug delivery system* yang terkendali.<sup>8</sup> *Drug delivery system* ialah dimana bahan yang membungkus obat dapat mengontrol pelepasan obat untuk meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi efek samping.<sup>9</sup> Keberhasilan dalam regenerasi jaringan bergantung pada desain biofungsional *scaffold*.<sup>10</sup> Pengendalian dalam pelepasan obat telah berhasil dibuktikan dengan pengendalian kualitas hidrogel.<sup>11</sup>

Hidrogel adalah biomaterial 3D dengan sifat biokompabilitas, kekuatan mekanik, dan aksesibilitas baik yang berfungsi untuk adhesi, proliferasi, dan diferensiasi sel dalam *tissue engineering*.<sup>12</sup> Hidrogel dapat digunakan sebagai *scaffold* yang berfungsi sebagai matriks ekstraseluler, *drug delivery system* dan mendukung sel serta *growth factor* yang mendukung pemulihan jaringan.<sup>13</sup> Karakteristik hidrofilik pada hidrogel dapat menyediakan *microenvironment* yang sangat baik bagi berbagai sel biologis untuk memfasilitasi kemampuan regeneratif yang lebih baik.<sup>14</sup> Kandungan air yang tinggi pada hidrogel membuat biomaterial ini permeabel dan

berpori sehingga memungkinkan oksigen dan nutrisi dapat berdifusi dengan cepat dalam *scaffold*.<sup>15</sup> Hidrogel merupakan biomaterial yang dapat diinjeksikan sehingga metode invasif minimal dan dapat menjadi bentuk apapun yang diinginkan agar sesuai dengan defek yang ireguler.<sup>16</sup> Hidrogel alami sering terbuat dari polisakarida ataupun protein.<sup>17</sup>

Kolagen adalah komponen penting matriks ekstraseluler yang merupakan bahan makromolekul bioaktif alami yang digunakan dalam hidrogel dan salah satunya berasal dari kulit hewan.<sup>18</sup> Bahan ini sering digunakan dalam studi regenerasi jaringan dan *tissue engineering* karena mempunyai peran dominan dalam menjaga integritas struktur jaringan dan fungsi biologis.<sup>19</sup> Namun, hidrogel kolagen memiliki kekurangan yaitu kekuatan mekanis rendah dan degradasi cepat sehingga penggunaannya terbatas.<sup>20</sup> Menggabungkan dua atau lebih material dapat memperkuat *scaffold* secara mekanis dan dapat memperlambat laju degradasi.<sup>21</sup> Kitosan adalah kopolimer polisakarida alami yang diperoleh melalui deasetilasi kitin.<sup>22</sup> Kitosan memiliki sifat non-toksikitas, anti-inflamasi, *adaptability*, biokompatibilitas, biodegradabilitas, dan bioadhesi sehingga menstimulasi fungsi osteokonduktif dan memiliki peran penting dalam rekayasa jaringan, *drug delivery system*, dan penyembuhan luka.<sup>23</sup> Oleh karena itu, kombinasi kedua biomakromolekul ini merupakan strategi pilihan untuk pembuatan biomaterial yang menarik. Tujuan penulisan naskah ini adalah untuk membahas tentang hidrogel kolagen kitosan biomaterial scaffold yang potensial untuk perawatan regeneratif periodontal. Studi *in vitro* dan studi klinis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikutsertakan dalam literatur.

## TINJAUAN

### **Scaffold untuk Perawatan Regeneratif Periodontal**

Regenerasi periodontal merupakan komponen penting dari *tissue engineering* dan melibatkan rekonstruksi kembali ligamen periodontal, sementum dan tulang alveolar sekitar gigi.<sup>24</sup> Komponen utama dari perawatan berbasis *tissue engineering* adalah sel, *signaling molecules/growth factor*, dan *scaffold* dengan fokus khusus untuk peningkatan osteogenesis,

angiogenesis, dan kontrol inflamasi.<sup>25</sup> Keberhasilan dalam regenerasi jaringan salah satunya bergantung pada desain biofungsional *scaffold*.<sup>10</sup> Proses penyembuhan luka terjadi dalam lingkungan 3D, dimana matriks ekstraseluler memfasilitasi regulasi sel molekuler aktivitas sel. Matriks ekstraseluler dapat membantu perlekatan, penetrasi, proliferasi, diferensiasi, dan pertumbuhan sel yang diperlukan untuk regenerasi dan menghambat infiltrasi yang tidak diinginkan pada daerah penyembuhan luka.<sup>26</sup> *Scaffold* berperan sebagai struktur mekanis untuk mendukung revaskularisasi dan infiltrasi sel. Desain *scaffold* harus mempertimbangkan sifat biokimia dan kinetika degradasi supaya meniru biologis jaringan yang asli. *Scaffold* dapat didefinisikan sebagai perancah 3D yang mendukung adhesi sel, proliferasi, diferensiasi, dan deposisi mineral tulang.<sup>27</sup>

Pemilihan biomaterial *scaffold* seperti jaringan biologis alami, harus bersifat viskoelastik dan memiliki porositas yang ideal untuk pertumbuhan sel, *bioavailability* (luas permukaan memadai), biodegradasi (dapat terdegradasi dengan baik), biokompatibilitas dan kekuatan mekanik yang baik.<sup>28</sup> Biokompatibilitas merupakan salah satu sifat yang harus ada karena mencegah reaksi sitotoksik dan inflamasi imun tubuh yang menghambat kinerja regeneratif dalam biomaterial.<sup>29</sup> Biomaterial *scaffold* terdiri dari bahan alami atau sintetik yang paling umum digunakan untuk berinteraksi dengan system biologis guna mencapai hasil medis dalam perawatan yang diinginkan. Polimer adalah biomaterial biokompatibel yang sering digunakan dalam aplikasi kedokteran regeneratif dan *tissue engineering*. Polimer yang banyak digunakan dalam biomaterial adalah polimer alami dan sintetik yang dapat terdegradasi karena fleksibilitasnya dalam manipulasi kimia dan kemampuannya untuk terurai menjadi fragmen dengan berat molekul rendah yang dapat diserap oleh tubuh manusia. Polimer alami dianggap sebagai biomaterial *biodegradable* pertama yang digunakan dalam kondisi klinis manusia. Karena sifat bioaktif bahan-bahan alami ini cenderung memiliki interaksi biologis yang lebih besar dengan sel, sehingga memiliki kinerja yang lebih baik dalam sistem biologis. Polimer alami dapat diklasifikasikan menjadi protein (kolagen, fibrinogen,

sutra, keratin, aktin, elastin, dan miosin) dan polisakarida (selulosa, amilosa, dekstran, kitosan, dan glikosaminoglikan).<sup>30</sup>

Manfaat dari polimer alami adalah mampu meniru matriks ekstraseluler jaringan yang dapat mempengaruhi peningkatan proliferasi dan diferensiasi sel seperti sel mirip osteoblastik, sel induk ligamen mesenkim dan periodontal, serta pembentukan jaringan baru. Polimer alami bersifat biokompatibel dan dapat terbiodegradasi, menunjukkan lebih banyak elastisitas dan hidrofilisitas dibandingkan dengan polimer sintetis, sehingga menjadikannya bahan yang paling berguna untuk *tissue engineering*.<sup>31,32</sup> Polimer alami yang berbeda telah digunakan dalam regenerasi periodontal. Namun, masalah seperti respon imun yang tidak sesuai karena agen dan sumber yang berikatan silang telah dilaporkan dalam penelitian sebelumnya. Kolagen merupakan bahan yang bagus untuk regenerasi ligamen periodontal, namun dibutuhkan metode ikatan silang karena laju degradasinya yang cepat. Dalam beberapa kasus, metode degradasi dapat menyebabkan respons toksik. Tantangan utama dalam penelitian *scaffold* kolagen adalah untuk memberikan sifat mekanik dan degradasi yang sesuai tanpa peradangan dan respons toksik. Kitosan menunjukkan sifat seluler yang baik dan dapat digunakan untuk memberikan sifat antibakteri untuk regenerasi periodontal. Penjelasan karena banyak penggunaan kolagen dan kitosan dalam *layered scaffold*, hal tersebut dijelaskan di bawah ini.<sup>33</sup>

### Hidrogel Kolagen Kitosan

Hidrogel adalah jaringan matriks polimer 3D yang tidak larut dan terbuat dari *macromers*, *hydrophilic homopolymers*, dan *copolymers*.<sup>10</sup> Jaringan ini mempunyai afinitas yang tinggi terhadap air, namun tidak dapat larut karena ikatan kimia atau fisik yang terbentuk antara rantai polimer. Air menembus jaringan sehingga menjadi mengembang dan membentuk hidrogel. Hidrogel yang mengembang memiliki beberapa sifat fisik yang umum pada jaringan hidup, termasuk konsistensi lembut dan kenyal, serta *interfacial tension* yang rendah dengan air atau cairan biologis. Sifat elastis dari hidrogel yang mengembang atau terhidrasi sudah terbukti meminimalkan

iritasi pada jaringan sekitarnya setelah implantasi. *Interfacial tension* yang rendah antara permukaan hidrogel dan cairan tubuh meminimalkan adsorpsi protein dan adhesi sel, sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya reaksi imun negatif.<sup>22</sup> Hidrogel banyak digunakan sebagai *regenerative scaffold* dalam *periodontal tissue engineering* karena memiliki karakteristik porositas, *stiffness*, viskoelastisitas, dapat meniru *microenvironment* matriks ekstraseluler serta memfasilitasi regulasi adhesi sel, proliferasi, dan diferensiasi osteogenik.<sup>23</sup> Keuntungan hidrogel dari sudut pandang klinis yaitu dapat diinjeksikan, aksesibilitas yang mudah, dan potensi untuk menyampaikan petunjuk yang diperlukan untuk merangsang migrasi sel-sel host serta mempercepat pembentukan jaringan periodontal.<sup>34</sup> Keuntungan lain dari hidrogel adalah kemampuannya untuk menyerap eksudat dari permukaan luka dan mempromosikan proliferasi fibroblas, migrasi sel, dan keratinisasi.<sup>35</sup> Banyak penelitian telah melaporkan bahwa ketika hidrogel dikombinasikan dengan obat-obatan, *stem cells*, atau *growth factor*, menunjukkan potensi luar biasa dalam proses regenerasi jaringan periodontal yang kompleks dan canggih.<sup>23</sup> Polisakarida dan protein merupakan polimer alami yang telah digunakan sebagai bahan struktural hidrogel karena biokompatibilitas, toksisitas rendah, dan rentan terhadap degradasi enzimatis.<sup>22</sup>

Salah satu bahan yang paling banyak digunakan untuk *scaffold* adalah kolagen.<sup>6</sup> Kolagen adalah komponen fundamental dari matriks ekstraseluler, terdiri dari banyak domain pengikat sinyal spesifik yang memfasilitasi adhesi sel, menjaga fenotipe dan memandu pertumbuhan sel, proliferasi, dan diferensiasi sel.<sup>23</sup> Merupakan protein yang paling banyak ditemukan pada jaringan ikat lunak dan keras seperti tulang, kartilago, dan kulit.<sup>36</sup> Bahan ini terdiri dari tiga rantai, masing-masing memiliki panjang lebih dari 1400 asam amino yang dililitkan menjadi satu dalam *triple helix* yang rapat. Struktur yang kuat ini terbentuk oleh urutan berulang dari tiga asam amino, setiap asam amino ketiga adalah glikin, dengan dua lainnya adalah prolin dan hidroksiprolin, yang mengisi banyak posisi tersisa dalam rantai. Air dalam struktur tersebut berperan untuk menjaga konformasi molekul kolagen asli. Masing-masing jembatan air terbentuk dan putus dalam beberapa

*picosecond* untuk menjaga daerah yang kekurangan imino tidak terlepas.<sup>37</sup> Bahan ini telah digunakan karena biokompatibilitas dan kemampuan untuk meningkatkan penyembuhan di bidang kedokteran gigi.<sup>38</sup>

Kitosan merupakan salah satu polisakarida yang telah diterapkan dalam bidang *drug delivery system* dan *tissue engineering*. Polisakarida yang terbentuk alami membuktikan penggunaan yang aman dalam produk perawatan kesehatan.<sup>39</sup> Kitosan sejenis glikosaminoglikan yang dapat diekstraksi dari kitin melalui proses deasetilasi parsial.<sup>40</sup> Ketika kitin di deasetilasi sebagian dan diubah menjadi kitosan, terjadi peningkatan jumlah gugus amino dan kelarutannya dalam air. Proses tersebut menyebabkan terjadi peningkatan proporsional dalam deasetilasi kitosan serta peningkatan biokompatibilitas dan biodegradabilitas.<sup>16</sup> Struktur polisakarida kitosan terdiri dari glukosamin dan N-asetilglukosamin. Glukosamin dihasilkan oleh glukosa dalam tubuh dan menghasilkan glukosaminoglikan yang merupakan bagian dari matriks ekstraseluler dan jaringan kartilago.<sup>41</sup> Kitosan memiliki ciri sitokompatibilitas, biodegradabilitas, non toksisitas, dan mukoadhesif. Selain itu, ia dapat mendorong pertumbuhan osteoblas dan mineralisasi matriks.<sup>42</sup>

Berdasarkan bahan yang diusulkan dalam literatur, kolagen merupakan yang paling banyak dipelajari karena sangat biokompatibel dan merupakan protein yang paling melimpah pada hewan.<sup>43</sup> Keterbatasan utama hidrogel dengan menggunakan bahan kolagen saja adalah sering kehilangan bentuk dan ukuran karena degradasi yang cepat.<sup>44</sup> Kombinasi dengan polisakarida merupakan alternatif potensial yang dapat memberikan sinergi yang mendukung sifat *scaffold*.<sup>45</sup> Kitosan memiliki keunggulan biokompatibilitas tinggi, biodegradabilitas, toksisitas rendah, sitokompatibilitas, mukoadhesif, aktivitas antiinflamasi, aktivitas antifungi dan antibakteri, serta penyembuhan luka.<sup>46,47</sup> Kitosan juga mengalami pembentukan ikatan kovalen dalam hidrogel yang dapat meningkatkan sifat mekanis dan stabilitasnya.<sup>13</sup> Ketika kitosan dikombinasikan dengan kolagen, akan terbentuk interaksi elektrostatik antara gugus amino kitosan dan gugus karbon kolagen. Terbentuk pula interaksi ikatan hidrogen pada hidrogel kolagen kitosan dari sisa gugus amino karboksilat dan amonium yang tidak berdisosiasi.<sup>48</sup>

Kitosan dan kolagen umumnya ramah lingkungan karena tidak menghasilkan residu yang berbahaya.<sup>49</sup> Pemilihan bahan kolagen disintesis dengan kitosan, karena kitosan memiliki tingkat degradasi yang lebih lambat daripada kolagen, sehingga diharapkan dapat meningkatkan kekuatan mekanis dari *scaffold* tersebut.<sup>44</sup>

### Studi Klinis Hidrogel Kolagen Kitosan

Baru-baru ini, terdapat penelitian mengenai aplikasi hidrogel kolagen kitosan dengan konsentrat platelet yaitu I-PRF. Penelitian terbaru tentang hidrogel kolagen kitosan dengan I-PRF telah menunjukkan hasil yang positif. Sebuah penelitian yang dilakukan Sidharta dkk. (2023) untuk melihat efek kombinasi hidrogel kitosan kolagen dengan I-PRF terhadap aktivitas ALP dan deposit kalsium pada sel osteoblas, menunjukkan hasil bahwa aplikasi hidrogel kolagen kitosan dengan I-PRF menyebabkan peningkatan aktivitas alkaline fosfatase dan mineralisasi pada hari ke 1, 7, 14, dan 21 pada sel mirip osteoblas MG-63. Penerapan hidrogel kolagen kitosan dengan I-PRF dapat memberikan pembentukan tulang secara dini dan lebih baik dibandingkan cangkok tulang.<sup>50</sup>

Penelitian Pritia dkk. (2023) melihat kombinasi hidrogel kolagen kitosan dengan fraksinasi I-PRF pada migrasi dan proliferasi sel osteoblas, menunjukkan hasil bahwa kombinasi hidrogel kolagen kitosan dan fraksinasi I-PRF berpengaruh terhadap peningkatan proliferasi sel osteoblas. Pada hari ke 1, 3, dan 5 kelompok *red* I-PRF + hidrogel kolagen kitosan dengan kelompok *yellow* I-PRF + hidrogel kolagen kitosan dan kelompok hidrogel kolagen kitosan menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan kelompok *red* I-PRF + hidrogel kolagen kitosan terjadi proliferasi sel osteoblas yang paling tinggi diantara kelompok lainnya. Selanjutnya, pada hari ke 1, 3, dan 5 kelompok *yellow* i-PRF + hidrogel kolagen kitosan dengan kelompok hidrogel kolagen kitosan menunjukkan perbedaan yang bermakna juga. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok *yellow* I-PRF + hidrogel kolagen kitosan terjadi proliferasi sel osteoblas yang lebih tinggi dibandingkan kelompok hidrogel kolagen kitosan. Kombinasi hidrogel kolagen kitosan serta fraksinasi pada *red* I-PRF lebih berpengaruh terhadap peningkatan proliferasi sel osteoblas dibandingkan dengan fraksinasi



pada *yellow* I-PRF.<sup>51</sup> Berikut beberapa penelitian lain mengenai hidrogel kolagen kitosan dan pada hasil

penelitian mengenai hidrogel kolagen kitosan yang dikombinasikan menunjukkan efek yang positif.

Tabel 1. Ringkasan penelitian yang menggunakan hidrogel kolagen kitosan.

No	Studi	Hasil	Referensi
1	Kombinasi hidrogel kolagen kitosan dengan PRP (uji pH, viskositas, dan swelling)	Formulasi hidrogel kolagen kitosan dengan PRP tidak berpengaruh terhadap pH, namun berpengaruh terhadap viskositas dan kelarutan. Formulasi hidrogel kolagen kitosan dengan PRP yang memenuhi kriteria adalah 25/75 dan 0/100	52
2	Sitotoksitas hidrogel kolagen kitosan dengan PRP pada <i>human primary fibroblast</i>	Tidak mempunyai efek sitotoksik pada <i>human primary fibroblast</i>	53
3	Kombinasi hidrogel kolagen kitosan dengan I-PRF terhadap aktivitas ALP dan deposit kalsium pada sel osteoblas	Terjadi peningkatan aktivitas ALP dan deposit kalsium pada sel osteoblas	50
4	Kombinasi hidrogel kolagen kitosan dengan fraksinasi I-PRF terhadap migrasi dan proliferasi sel osteoblas	Kombinasi hidrogel kolagen kitosan serta fraksinasi pada <i>red</i> I-PRF lebih berpengaruh terhadap peningkatan proliferasi sel osteoblas dibandingkan dengan fraksinasi pada <i>yellow</i> I-PRF	51
5	Pengaruh OFD dengan penambahan hidrogel kolagen kitosan PRP pada perawatan poket infraboni	OFD dengan penambahan hidrogel kolagen kitosan PRP berpengaruh menurunkan <i>probing depth</i> dan <i>relative attachment loss</i> serta meningkatkan tinggi tulang alveolar pada perawatan poket infraboni	54

PRP: *Platelet Rich Plasma*, I-PRF: *Injectable-Platelet Rich Fibrin*, ALP: *Alkaline Phosphatase*, OFD: *Open flap debridement*

## SIMPULAN

Perawatan regeneratif periodontal di bidang kedokteran gigi sangat menjanjikan, dan diharapkan dapat meregenerasi jaringan yang rusak akibat berbagai masalah periodontal. Regenerasi periodontal pada kerusakan infraboni tidak hanya melibatkan pengalaman dan keterampilan dokter tetapi juga pemilihan biomaterial dan teknik regeneratif yang sesuai. Banyak kemajuan yang telah dicapai dalam penelitian salah satunya dengan pengembangan berbagai biomaterial, dengan tujuan meningkatkan sifat biomaterial untuk perawatan regeneratif periodontal. Berdasarkan hasil penelitian terbaru, kombinasi hidrogel kolagen kitosan sebagai perancah untuk I-PRF memiliki hasil yang baik untuk regenerasi jaringan keras. Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang kombinasi antara bahan hidrogel kolagen kitosan dan I-PRF.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada Allah SWT, tim penulis, keluarga, dan teman-teman penulis yang selalu memberikan dukungan pada penulis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Newman MG, Klokkevold PR, Satheesh Elangovan, Kapila Y. Newman and Carranza's Clinical Periodontology and Implantology E-Book. Los Angeles: Elsevier Health Sciences; 2023.
- Yamada S, Shanbhag S, Mustafa K. Scaffolds in Periodontal Regenerative Treatment. In Dental Clinics of North America 2022; 66(1):111-130. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2021.06.004>
- Vaquette C, Pilipchuk SP, Bartold PM, Huttmacher DW, Giannobile WV, Ivanovski S. Tissue Engineered Constructs for Periodontal Regeneration: Current Status and Future Perspectives. *Advanced Healthcare Materials* 2018;7(21):1800457-7. Doi: <https://doi.org/10.1002/adhm.201800457>
- He XT, Wu RX, Chen FM. Periodontal tissue engineering and regeneration. Elsevier eBooks. 2020;1221-49. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818422-6.00068-X>
- Drury JL, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials* 2003;24(24):4337-51. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00340-](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00340-5)

6. Shaikh F, Neha Langade, Khan M, Sangeeta Muglikar, Nawar Zahra Ansari. Mesenchymal stem cells and tissue engineering in dentistry. IntechOpen eBooks. 2023; Doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.111141>
7. Galli M, Yao Y, Giannobile WV, Wang HL. Current and future trends in periodontal tissue engineering and bone regeneration. Plastic and Aesthetic Research 2021;8:3. Doi: <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.176>
8. Zielińska A, Karczewski J, Eder P, Kolanowski T, Szalata M, Wielgus K, et al. Scaffolds for drug delivery and tissue engineering: The role of genetics. Journal of Controlled Release 2023;359:207–23. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.05.042>
9. Zhang Y, Li Z, Guan J, Mao Y, Zhou P. Hydrogel: A potential therapeutic material for bone tissue engineering. AIP Adv 2021;11(1):010701. Doi: <https://doi.org/10.1063/5.0035504>
10. Ayala-Ham A, López-Gutierrez J, Bermúdez M, Aguilar-Medina M, Sarmiento-Sánchez JI, López-Camarillo C, et al. Hydrogel-Based Scaffolds in Oral Tissue Engineering. Frontiers in Materials. 2021;8. Doi: <https://doi.org/10.3389/fmats.2021.708945>
11. Choi J, Park H, Kim T, Jeong Y, Man Hwan Oh, Taeghwan Hyeon, et al. Engineered collagen hydrogels for the sustained release of biomolecules and imaging agents: promoting the growth of human gingival cells. International Journal of Nanomedicine 2014;9:5189–9. Doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S71304>
12. Hamdy S, Ahmed A, Khalil, Mohammed A, Ibrahim, Ahmed Y, et al. Hydrogel scaffold in treatment of periodontal intrabony defect (review article) Section A -Research paper 5707 Eur. Chem Bull 2023:5707–10. Doi: <https://doi.org/10.48047/ecb/2023.12.si4.506>
13. Sánchez-Cid P, Jiménez-Rosado M, Rubio-Valle JF, Romero A, Ostos FJ, Rafii-El-Idrissi Benhnia M, et al. Biocompatible and thermoresistant hydrogels based on collagen and chitosan. Polymers 2022;14(2):272. Doi: <https://doi.org/10.3390/polym14020272>
14. Elango J. Proliferative and osteogenic supportive effect of vegf-loaded collagen-chitosan hydrogel system in bone marrow derived mesenchymal stem cells. Pharmaceutics 2023;15(4):1297–7. Doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041297>
15. Deng Z, Jin J, Wang S, Qi F, Chen X, Liu C, et al. Narrative review of the choices of stem cell sources and hydrogels for cartilage tissue engineering. Annals of Translational Medicine 2020;8(23):1598. Doi: <https://doi.org/10.21037/atm-20-2342>
16. Ahmadi F, Z Oveisi, S Mohammadi Samani, Z Amoozgar. Chitosan based hydrogels: characteristics and pharmaceutical applications. Res Pharm Sci 2015;10(1):1–16.
17. Kang D, Wang W, Li Y, Ma Y, Huang Y, Wang J. Biological macromolecule hydrogel based on recombinant type i collagen/chitosan scaffold to accelerate full-thickness healing of skin wounds. Polymers 2023;15(19):3919–9. Doi: <https://doi.org/10.3390/polym15193919>
18. Yang Y, Campbell Ritchie A, Everitt NM. Recombinant human collagen/chitosan-based soft hydrogels as biomaterials for soft tissue engineering. Mater Sci Eng 2021;121:111846. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111846>
19. Raftery RM, Woods B, Marques ALP, Moreira-Silva J, Silva TH, Cryan SA, et al. Multifunctional biomaterials from the sea: Assessing the effects of chitosan incorporation into collagen scaffolds on mechanical and biological functionality. Actabiomat 2016;43:160–9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.07.009>
20. Donea RT, Cobzariu I, Butnaru M, Verestiuc L. methacrylated collagen/chitosan - based hydrogels as scaffolds for soft tissue engineering. Proceeding of the International Conference on e-Health and Bioengineering (EHB); 2021 Nov 18. Doi: <https://doi.org/10.1109/EHB52898.2021.9657728>

21. Eshwar S, Konuganti K, Manvi S, Bharadwaj AN, Sajjan S, Boregowda SS, et al. Evaluation of osteogenic potential of fucoidan containing chitosan hydrogel in the treatment of periodontal intra-bony defects—a randomized clinical trial. *Gels*. 2023;9(7):573–3. Doi: <https://doi.org/10.3390/gels9070573>
22. Bhattarai N, Gunn J, Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2010;62(1):83–99. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.019>
23. Chen A, Deng S, Lai J, Li J, Chen W, Swastina NV, et al. Hydrogels for oral tissue engineering: challenges and opportunities. *Molecules* 2023;28(9):3946–6. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules28093946>
24. Wang HL, Greenwell H, Fiorellini J, et al. Periodontal regeneration. *J Periodontol* 2005;76:1601–22. Doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.9.1601>
25. Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile WV. Regenerative medicine for periodontal and peri-implant diseases. *J Dent Res* 2016;95:255–66. Doi: <https://doi.org/10.1177/0022034515618887>
26. Siaili M, Chatzopoulou D, Gillam DG. An overview of periodontal regenerative procedures for the general dental practitioner. *The Saudi Dental Journal* 2018;30(1):26–37. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2017.11.001>
27. Lee HS, Byun SH, Cho SW, Yang BE. Past, Present, and Future of Regeneration Therapy in Oral and Periodontal Tissue: A Review. *Applied Sciences* 2019;9(6):1046. Doi: <https://doi.org/10.3390/app9061046>
28. Ahmed TAE, Dare EV, Hincke M. Fibrin: A Versatile scaffold for tissue engineering applications. *Tissue Engineering Part B: Reviews* 2008;14(2):199–215. Doi: <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2007.0435>
29. Moro JDS, Barcelos RCS, Terra TG, Danesi CC. Tissue engineering perspectives in dentistry: review of the literature. *RGO - Revista Gaúcha de Odontologia* 2018;66(4):361–7. Doi: <https://doi.org/10.1590/1981-8637201800040000103409>
30. Rodríguez VM, Vega RB, Ramos ZR, Saldaña KDA, Quiñones OLF. Chitosan and its potential use as a scaffold for tissue engineering in regenerative medicine. *BioMed Research International* 2015;2015:1–15. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/821279>
31. Iviglia G, Kargozar S, Baino F. Biomaterials, current strategies, and novel nanotechnological approaches for periodontal regeneration. *J Funct Biomater* 2019;10:3. Doi: <https://doi.org/10.3390/jfb10010003>
32. Sharifianjazi F, Khaksar S, Esmailkhanian A, et al. Advancements in fabrication and application of chitosan composites in implants and dentistry: a review. *Biomolecules* 2022;12:155. Doi: <https://doi.org/10.3390/biom12020155>
33. Abedi N, Rajabi N, Kharaziha M, Nejatidanesh F, Tayebi L. Layered scaffolds in periodontal regeneration. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* 2022;12(6):782–97. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.09.001>
34. Santos MS, Alexandra, Carvalho MS. New Insights in Hydrogels for Periodontal Regeneration. *J Funct Biomater* 2023;14(11):545–5. Doi: <https://doi.org/10.3390/jfb14110545>
35. Hutomo DI, Amir L, Suniarti DF, Bachtiar EW, Soeroso Y. Hydrogel-Based Biomaterial as a Scaffold for Gingival Regeneration: A Systematic Review of In Vitro Studies. *Polymers* 2023;15(12):2591. Doi: <https://doi.org/10.3390/polym15122591>
36. Farzin A, Bahrami N, Mohamadnia A, Mousavi S, Gholami M, Ai J, et al. Scaffolds in Dental Tissue Engineering: A Review. *Arch Neurosci* 2019;7(1). Doi: <https://doi.org/10.5812/ans.97014>
37. Mahesh L, Kurtzman GM, Shukla S. Regeneration in periodontics: collagen—a review of its properties and applications in dentistry. *Compend Contin Educ Dent* 2015;36(5):358–63.
38. John M, Sugunan A, Aswathy S, Revu DSD. Marine based biomaterials: a marvel in periodontal regeneration – A Review. *Advanced Dental Journal* 2023;5(1):24–34. Doi: <https://doi.org/10.21608/adjc.2022.94504.1133>



39. Kean T, Thanou M. Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62(1):3–11. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.09.004>
40. Si J, Yang Y, Xing X, Yang F, Shan P. Controlled degradable chitosan/collagen composite scaffolds for application in nerve tissue regeneration. *Polymer Degradation and Stability* 2019;166:73–85. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2019.05.023>
41. Baldrick P. The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010;56(3):290–9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.09.015>
42. Donnalaja F, Jacchetti E, Soncini M, Raimondi MT. Natural and Synthetic Polymers for Bone Scaffolds Optimization. *Polymers* 2020;12(4):905. Doi: <https://doi.org/10.3390/POLYM12040905>
43. Gorgieva S, Kokol V. Collagen- vs. gelatine-based biomaterials and their biocompatibility: review and perspectives. *Biomaterials Applications for Nanomedicine. InTech*;2011.p.17 Doi: <https://doi.org/10.5772/24118>
44. Rosdiani AF, Widiyanti P, Rudyarjo DI. Synthesis and characterization biocomposite collagen-chitosan-glycerol as scaffold for gingival recession therapy. *J Int Dent Med Res* 2017;10(1):118–22.
45. Perez-Puyana V, Rubio-Valle JF, Jiménez-Rosado M, Guerrero A, Romero A. Alternative processing methods of hybrid porous scaffolds based on gelatin and chitosan. *J Mech Behav Biomed Mater* 2020;102:103472. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103472>
46. Khan A, Alamry KA. Recent advances of emerging green chitosan-based biomaterials with potential biomedical applications: A review. *Carbohydr Res* 2021;506:108368. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.carres.2021.108368>
47. Gull N, Khan SM, Butt OM, Islam A, Shah A, Jabeen S, et al. Inflammation targeted chitosan-based hydrogel for controlled release of diclofenac sodium. *Int J Biol Macromol* 2020;162:175–87. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.133>
48. Tan W, Krishnaraj R, Desai TA. Evaluation of Nanostructured Composite Collagen–Chitosan Matrices for Tissue Engineering. *Tissue Eng* 2001;7(2):203–10. Doi: <https://doi.org/10.1089/107632701300062831>
49. Indrani DJ, Lukitowati F, Yulizar Y. Preparation of chitosan/collagen blend membranes for wound dressing: a study on ftir spectroscopy and mechanical properties. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 2017;202(1):012020–0. Doi: <https://doi.org/10.1088/1757-899X/202/1/012020>
50. Sidharta K, Suryono, Murdiastuti K, Pritia MA. Effect of collagen chitosan hydrogel with injectable platelet-rich fibrin on alkaline phosphatase activity and calcium deposition an in vitro study on osteoblast-like cell line MG63. *Research Square* 2023;1:1-12. Doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2948824/v1>
51. Pritia MA, Fatimah N, Karina VM, Murdiastuti K. Combination effect of collagen-chitosan hydrogel and injectable platelet-rich fibrin fractionation on osteoblast migration and proliferation. *European Journal of Dental and Oral Health* 2023;4(3):22–7. Doi: <https://doi.org/10.24018/ejdent.2023.4.3.264>
52. Anindyajati TP, Lastianny SP, Yogianti F, Murdiastuti K. Effect of collagen-chitosan hydrogel formula combined with platelet-rich plasma (A study of ph, viscosity, and swelling test). *MKGI* 2021;6(3):123. Doi: <https://doi.org/10.22146/majkedgiind.44391>
53. Anindyajati TP, Lastianny SP, Martien R, Murdiastuti K. The Effect of cytotoxicity of collagen-chitosan hydrogel on platelets-rich plasma various formulation for human primary fibroblast. *Mal J Med Health Sci* 2020;16(SUPP15):2636–9346.
54. Anindyajati TP. Pengaruh open flap debridement dengan penambahan hidrogel kolagen kitosan platelet-rich plasma pada perawatan poket infraboni. Tesis. Yogyakarta: Pascasarjana Universitas Gadjah Mada; 2020.