
PEMANFAATAN BIOMATERIAL KITOSAN DALAM BIDANG BEDAH MULUT

Bambang Tri Hartomo, Fitriana Griselda Firdaus

FKG Universitas Jenderal Soedirman

Email: bambang.hartomo@unsoed.ac.id

KATA KUNCI

Biomaterial, kitosan,
bedah mulut,
penyembuhan luka

ABSTRAK

Pendahuluan : Kitosan (*poly-β-1,4-glucosamine*) merupakan suatu biomaterial derivat kitin yang masih terus dikembangkan hingga saat ini, karena terbukti tidak toksik, *biocompatibel*, dan *biodegradability* dibandingkan dengan polimer lainnya, sehingga kitosan sangat berguna dalam bidang biomedis. Limbah laut yang cukup besar di Indonesia dapat dijadikan sebagai sumber kitin, sehingga kitosan menjadi polimer paling berlimpah kedua yang ditemukan di alam setelah selulosa. Kitosan juga memiliki sifat osteokonduktivitas tinggi yang baik untuk meningkatkan regenerasi tulang. Penelitian tentang efektivitas penggunaan biomaterial kitosan dalam menunjang proses penyembuhan luka di bidang kedokteran gigi telah banyak dilakukan dan dilaporkan. **Tujuan :** *Literature review* ini bertujuan untuk menjelaskan pemanfaatan biomaterial kitosan dalam bidang bedah mulut. **Pembahasan :** Telah banyak penelitian yang dilaporkan bahwa kitosan dapat menjadi akselerator atau dapat mempercepat proses penyembuhan luka dengan cara meningkatkan sel-sel inflamasi seperti makrofag, sel leukosit polimorfonuklear (PMN), osteoblas, dan fibroblas. Pada penelitian yang menggunakan hidrogel kitosan disebutkan bahwa aplikasi hidrogel kitosan dapat mengurangi rasa nyeri, kemerahan, pembengkakan, serta perdarahan yang signifikan pada pasien pasca pembedahan gigi molar ketiga. Pada tahun 2018 juga dilakukan penelitian yang menyebutkan bahwa kitosan yang dikombinasikan dengan spirulina dapat meningkatkan angiogenesis secara efektif pada soket tikus wistar dalam kondisi non diabetes maupun diabetes terkontrol. **Simpulan :** Kitosan dapat mempercepat proses penyembuhan luka dan dapat ditoleransi dengan baik oleh fibroblas gingiva disertai respon sinergis dari faktor pertumbuhan seperti *platelet derivate growth factor* (PDGF) yang memainkan peranan penting dalam proses angiogenesis dan menstimulasi proliferasi sel fibroblas.

KEYWORDS

*Biomaterial, chitosan,
oral surgery, wound
healing*

ABSTRACT

Introduction. *Chitosan (poly-β-1,4-glucosamine) is a chitin-derived biomaterial which is being developed until now, it is proved to be not toxic, biocompatible, and biodegradable if it is when compared to other polymers, hence chitosan is very useful in biomedicine. Those marine wastes in Indonesia can be used as a source of chitin, there fore chitosan becomes the second most abundant polymer that is available in nature after cellulose. Chitosan also has a high osteochonductive characteristic that is good for increasing of bone regeneration. The study of the effectiveness of using chitosan biomaterials for supporting the wound healing process in dentistry had been studied and reported.* **Purpose.** *This literature review was aimed to explain the use of chitosan biomaterials in oral surgery.* **Discussion.** *Many studies have*

*been reported that chitosan can be used as an accelerator or to accelerate the process of wound healing by increasing of the number of inflammatory cells such as macrophages, polymorphonuclear leukocytes (PMN), osteoblasts, and fibroblasts. In the study that used chitosan hydrogel that the application of chitosan hydrogel could reduce pain, redness, swelling, and bleeding in patient who undergone wisdom teeth removal surgery . In 2018, a study reported that chitosan combined with spirulina could be effective to improve the angiogenesis of the wistar rat sockets in non-diabetes and controlled diabetes. **Conclusion.** Chitosan can accelerate the process of wound healing and can be well-tolerated by gingival fibroblasts with a synergistic response from growth factors such as platelet derivative growth factor (PDGF) which has an important role in the process of angiogenesis and stimulates the proliferation of fibroblast cells.*

PENDAHULUAN

Pemanfaatan bahan-bahan alam di bidang kedokteran gigi semakin berkembang pesat dari tahun ke tahun, salah satunya yaitu pemanfaatan kitosan. Kitosan merupakan suatu derivat kitin dengan formula N-acetyl-D Glucosamine yang berasal dari eksoskeleton krustasea seperti udang, kepiting, atau kerang. Kitosan merupakan biopolimer dan hasil konversi senyawa kitin melalui deasetilasi kitin dengan alkali kuat atau enzim kitin deasetilase. Kitosan merupakan biomaterial yang masih terus dikembangkan hingga saat ini, karena terbukti tidak toksik, *biocompatibility*, dan *biodegradability* dibandingkan dengan polimer lainnya, sehingga kitosan sangat berguna dalam bidang biomedis¹. Limbah laut yang cukup besar di Indonesia dapat dijadikan sebagai sumber kitin, sehingga kitosan menjadi polimer paling berlimpah kedua yang ditemukan di alam setelah selulosa². Penelitian tentang efektifitas penggunaan biomaterial kitosan dalam menunjang proses penyembuhan luka di bidang kedokteran gigi

juga telah banyak dilakukan dan dilaporkan. Penyembuhan luka pada bidang bedah mulut salah satunya adalah penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. Pencabutan gigi merupakan suatu prosedur pengeluaran gigi dari soketnya yang dapat menyebabkan adanya kerusakan pada area soket gigi, meliputi ligamen periodontal, gingiva, sementum, maupun tulang alveolar. Beberapa saat setelah proses pencabutan gigi akan terjadi proses inflamasi yang akan diikuti oleh perbaikan jaringan dan *remodeling* tulang. Proses penyembuhan luka tersebut memerlukan kondisi yang steril dan bahan-bahan yang mengandung antiinflamasi, antibakteri, antimikotik, dan antiseptik untuk mempercepat proses penyembuhan³. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kitosan dapat berperan sebagai bahan antiinflamasi, serta dapat menstimulasi proliferasi sel dan *remodeling* dalam proses penyembuhan luka⁴. Pada penyembuhan luka, kitosan juga terbukti dapat mengaktifkan sel-sel inflamasi seperti makrofag, polimorfonuklear (PMN),

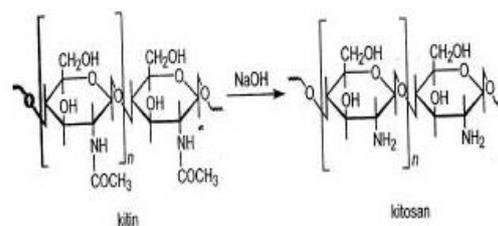
fibroblas, dan sel angioendotelial.³ Kitosan juga memiliki sifat osteokonduktivitas tinggi yang baik untuk meningkatkan regenerasi tulang, sehingga sangat cocok digunakan sebagai alternatif *bone graft* apabila terjadi kerusakan pada tulang alveolar pasca pencabutan gigi. Berdasarkan hal tersebut, *literature review* ini bertujuan untuk menjelaskan pemanfaatan biomaterial kitosan dalam bidang bedah mulut.

TINJAUAN PUSTAKA

Kitosan

Kitosan pertama kali ditemukan oleh Rouget pada tahun 1985. Kitosan atau *poly-β-1,4-glucosamine* adalah biopolimer alami yang terdapat di alam setelah selulosa yang memiliki rantai linier dengan rumus struktur $(C_6H_{11}NO_4)_n$.² Kitosan merupakan deasetilasi kitin yang diperoleh secara alami dan merupakan polisakarida yang bersifat biokompatibel dan banyak ditemukan pada eksoskeleton berbagai kelas invertebrata, termasuk krustasea. Krustasea adalah hewan yang termasuk ke dalam filum arthropoda atau hewan beruas-ruas. Sebagian besar krustasea hidup secara akuatis dan bernafas menggunakan insang. Krustasea memiliki eksoskeleton yang keras dan dari kitin yang berlendir. Beberapa hewan yang termasuk krustasea adalah lobster, udang, dan kepiting atau rajungan⁵. Kitin merupakan kopolimer yang terdiri dari *N-acetyl-glucosamine* dan subunit *N-glucosamine*. Proses deasetilasi

kitosan dapat dilakukan dengan cara kimiawi maupun enzimatik.



Gambar 1. Reaksi pembentukan kitin menjadi kitosan²

Kitosan memiliki komposisi seperti hidrogen (5,83%), karbon (40,30%), dan nitrogen (6,35%). Kitosan yang memiliki berat molekul sedang diperoleh dari hewan laut bercangkang lunak, seperti cangkang cumi-cumi, udang, dan rajungan. Sedangkan kitosan yang memiliki berat molekul tinggi diperoleh dari hewan laut bercangkang keras, seperti kerang, kepiting, dan blangkas². Kitosan juga merupakan polisakarida kationik yang tidak larut dalam cairan bersifat netral maupun basa, karena memiliki sedikit karakter kristalin. Akan tetapi, lingkungan yang asam akan memungkinkan kelompok amino bebas dari kitosan menjadi terprotonasi. Oleh karena itu, molekulnya akan larut dalam larutan yang memiliki pH rendah dengan muatan positif. Muatan positif yang tinggi dari kitosan memungkinkan terjadinya pembentukan polielektrolit hidrogel kompleks dengan spesies polianionik dalam lingkungan yang asam⁶. Kitosan bersifat multiguna, banyak digunakan di bidang industri maupun bidang kesehatan karena terlepas dari sifat alaminya, kitosan juga memiliki sifat biologi dan kimia

yang sangat baik. Kitosan dalam bidang kedokteran gigi digunakan sebagai bahan *dressing* saluran akar, antibakterial, bahan penyembuh luka atau regenerasi tulang, serta digunakan untuk memperbaiki sifat material kedokteran gigi lainnya. Sifat antibakteri kitosan telah banyak dilaporkan, salah satunya digunakan sebagai pembalut luka karena kemampuannya dalam mempercepat penyembuhan luka⁶. Beberapa penelitian terbaru melaporkan bahwa kitosan sangat efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri, karena kitosan menunjukkan aktivitas antimikroba yang tinggi terhadap jamur serta bakteri gram negatif maupun gram positif. Membran kitosan banyak digunakan dalam bidang medis sebagai asuhan luka karena bermanfaat dalam penyembuhan luka, seperti memberikan efek proliferasi sel fibroblas kulit manusia dan sel keratinosit secara *in vitro*². Kitosan yang dipadukan dengan membran komposit juga mampu meregenerasi tulang dengan baik⁷.

Penyembuhan Luka

Luka adalah suatu kerusakan atau gangguan struktur dan fungsi anatomi normal yang dapat meluas dari kerusakan yang bersifat sederhana serta merupakan proses fisiologis yang terjadi sebagai respon adanya jejas⁸. Penyembuhan luka merupakan suatu proses dinamis yang terdiri dari beberapa fase yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling*⁹. Fase hemostasis dimulai segera sesaat setelah terjadinya cedera yang bertujuan untuk melindungi sistem

vaskularisasi. Ketika timbul cedera, terjadi refleks neuronal sehingga sel otot polos pembuluh darah mengalami kontraksi. Saat proses reparatif, sejumlah fibrin disimpan pada area luka melalui keseimbangan yang dinamik antara trombosit, sel endotel, koagulasi, dan fibrinolisis untuk mengatur proses hemostasis. Bersamaan dengan proses hemostasis juga terjadi proses pembentukan bekuan darah dan agregasi platelet untuk membatasi kehilangan darah¹⁰.

Setelah melalui proses hemostasis, kemudian terjadi fase inflamasi. Fase inflamasi juga dimulai segera setelah cedera yang bertujuan untuk menghilangkan debris, jaringan yang nekrotik, serta bakteri oleh neutrofil dan makrofag¹¹. Fase pertama melibatkan vasokonstriksi, agregasi platelet pada area yang terjadi luka, serta infiltrasi leukosit dan limfosit T ke area luka. Pada umumnya, stase ini diikuti dengan adanya gejala seperti rasa nyeri, edema, dan kemerahan¹². Fase inflamasi dibagi menjadi fase inflamasi awal dan fase inflamasi akhir. Fase inflamasi awal dimulai selama fase akhir koagulasi yang bertujuan untuk menginisiasi peristiwa molekuler. Untuk mencegah adanya infeksi, agen kemoatraktif termasuk *transforming growth factor* β (TGF- β), komponen komplemen seperti C3a dan C5a, dan peptida formilmetionil yang dihasilkan oleh bakteri dan produk trombosit akan ditarik oleh neutrofil ke area luka untuk menghancurkan dan menghilangkan bakteri, jaringan nekrotik, dan partikel asing melalui proses

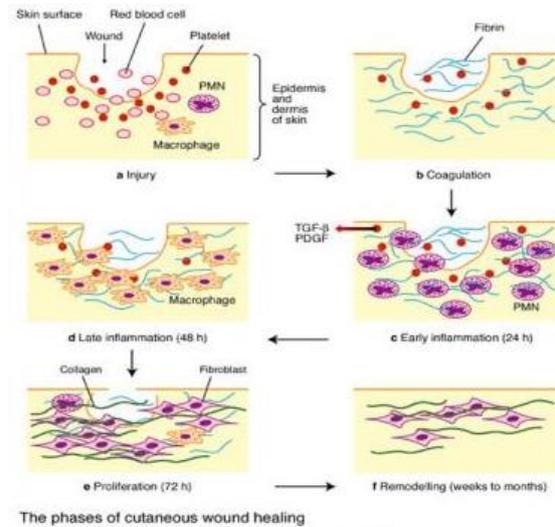
fagositosis.⁹ *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) yang merupakan sebuah sel immunoglobulin yang diekspresikan oleh beberapa jenis sel termasuk endotel dan leukosit memegang peranan penting dalam mengerahkan dan memelihara neutrofil, serta terlibat dalam migrasi neutrofil ke sulkus gingiva pada jaringan periodontal sehingga menjadikannya sebagai pengatur utama penyembuhan luka di periodonsium¹³. Setelah semua bakteri yang mengkontaminasi berhasil dihilangkan, aktivitas neutrofil berangsur-angsur berubah dan harus dihilangkan sebelum perkembangan ke fase penyembuhan luka selanjutnya⁹.

Setelah fase inflamasi awal, terjadi fase inflamasi akhir yang berhubungan dengan kurang lebih 48-72 jam pada fase inflamasi pasca terjadinya cedera. Pada fase ini makrofag muncul dan melanjutkan proses fagositosis. Makrofag kemudian tertarik ke area luka oleh agen kemoatraktif seperti faktor pembekuan, komponen komplemen, sitokin seperti TGF- β , *platelet derived growth factor* (PDGF), leukotriene B4, faktor trombosit IV, dan produk pemecah elastin dan kolagen. Limfosit yang merupakan sel-sel akhir yang masuk ke area luka akan tertarik 72 jam setelah cedera oleh mekanisme aksi *interleukin-1* (IL-1) yang memiliki peranan penting dalam regulasi kolagenase, komponen komplemen, serta produk pemecah immunoglobulin G¹⁰.

Setelah fase inflamasi, kemudian diikuti oleh fase proliferasi. Pada fase ini terjadi mekanisme seluler yang penting, yaitu perbaikan dan penyembuhan luka yang ditandai dengan adanya proliferasi sel. Fase ini memiliki 4 proses utama yaitu re-epitelisasi, migrasi dan proliferasi fibroblas, angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru, serta pembentukan jaringan granulasi. Jaringan granulasi adalah kombinasi dari elemen-elemen seluler seperti fibroblas dan sel inflamasi, yang bersama dengan kapiler baru akan tertanam di dalam jaringan longgar ekstraseluler dari fibronectin, matriks kolagen, serta asam hialuronat¹⁴. Aktivasi fibroblas untuk mensintesis kolagen dikendalikan oleh *interleukin-4* (IL-4) yang dihasilkan oleh sitokin sel Th 2 yang mulai terlihat pada hari ke-3, selanjutnya sintesis kolagen oleh fibroblas dirangsang oleh TGF- β ⁸. Fibroblas memiliki peran penting dalam perbaikan luka, yaitu bertanggung jawab dalam menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan dan dibutuhkan selama proses perbaikan jaringan. Fibroblas akan bergerak secara aktif dari jaringan sekitar luka maupun ke dalam daerah luka, setelah itu berproliferasi dan mengeluarkan beberapa substansi meliputi kolagen, asam hialuronidase, elastin, fibronectin, dan proteoglikan yang berguna dalam perbaikan jaringan. Pada fase ini juga terjadi proses angiogenesis, yaitu proses pembentukan pembuluh darah kapiler baru di daerah luka

yang merupakan proses penting di dalam penyembuhan luka. Kondisi hipoksia atau menurunnya tekanan oksigen biasanya ditemukan pada daerah sekitar luka sehingga perlu adanya pemberian oksigen dan nutrisi yang cukup oleh jaringan vaskuler yang melakukan invasi ke dalam jaringan luka. Faktor pertumbuhan yang berperan dalam menginduksi angiogenesis yaitu *fibroblas growth factor* (FGF), TGF- β , dan *epithelial growth factor* (EGF)¹⁴.

Setelah fase proliferasi, kemudian dilanjutkan dengan proses akhir dalam penyembuhan luka yaitu proses *remodelling*. Durasi pada fase *remodeling* tergantung pada luas dan kedalaman luka. Pada fase ini, proliferasi fibroblas dan pembuluh darah baru akan mulai berkurang. Kolagen akan berkembang membentuk matriks dan terdistribusi secara acak membentuk adanya persilangan dan agregasi seperti bundel fibril yang akan meningkatkan kekuatan dan ketegangan jaringan¹⁴. *Tensile strength* awal dicapai pada minggu keempat dan maksimal tercapai pada 12 bulan pasca terjadinya luka. Fase-fase dalam proses penyembuhan luka dapat dilihat pada Gambar 2 berikut.



Gambar 2. Fase penyembuhan luka¹⁵

PEMBAHASAN

Pada dunia kedokteran gigi, hampir semua kasus dan tindakan akan melewati proses penyembuhan luka, terlebih pada bidang bedah mulut yang meliputi ekstraksi gigi, bedah jaringan lunak, maupun bedah jaringan keras. Penyembuhan luka merupakan proses biologis spesifik yang terkait dengan pertumbuhan dan regenerasi jaringan. Telah banyak penelitian yang dilaporkan bahwa kitosan dapat menjadi akselerator atau dapat mempercepat proses penyembuhan luka dengan cara meningkatkan sel-sel inflamasi seperti makrofag, sel leukosit polimorfonuklear (PMN), osteoblas, dan fibroblas. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Degim dkk., pada tahun 2002 juga dilaporkan bahwa kitosan dapat meningkatkan kekuatan tarik luka¹⁶.

Silva dkk., (2013)¹⁷ juga menyimpulkan bahwa kitosan dapat ditoleransi dengan baik oleh fibroblas gingiva disertai respon sinergis

dari beberapa faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit, salah satunya yaitu PDGF yang mengatur tentang pertumbuhan dan pembelahan sel serta memainkan peranan penting dalam proses angiogenesis dan menstimulasi proliferasi sel fibroblas. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sidharta pada tahun 2018, disebutkan bahwa kitosan 20% yang dikombinasikan dengan spirulina 12% dapat meningkatkan angiogenesis secara efektif pada soket tikus wistar dalam kondisi non diabetes maupun diabetes terkontrol¹⁸.

Pada tahun 2015, de Jesus melakukan penelitian pada 8 orang pasien pasca tindakan pengambilan gigi molar ketiga mandibular yang impaksi disertai *suturing*, didapatkan hasil bahwa hydrogel kitosan dapat mengurangi rasa nyeri, kemerahan, serta pembengkakan, serta perdarahan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok pasien yang tidak diberikan hydrogel kitosan. Rasa nyeri pada pasien yang diberikan hydrogel kitosan menghilang pada hari ke 2, sedangkan rasa nyeri pada pasien yang tidak diberikan hydrogel kitosan masih ada hingga hari ke 3. Gambaran klinis berupa kemerahan dan pembengkakan pada pasien dengan hydrogel kitosan berangsur-angsur membaik dan menghilang pada 1 minggu pasca tindakan, sedangkan pada pasien tanpa hydrogel kitosan masih terdapat kemerahan dan pembengkakan hingga 2 minggu pasca tindakan. Perdarahan pasca tindakan tidak ditemukan pada pasien dengan hydrogel

kitosan, sedangkan pada pasien tanpa hydrogel kitosan terjadi perdarahan hingga 1 minggu pasca tindakan¹⁰.

Gambaran klinis berupa kemerahan pasca pembedahan pada hari ke-1 lebih terlihat pada pasien kontrol yang tidak diberikan kitosan dibandingkan pada pasien yang diberikan kitosan. Pada hari ke-2 kemerahan pada pasien yang diberikan kitosan sudah mulai berkurang, tetapi kemerahan masih sangat terlihat pada pasien kontrol. Pada hari ke-3 terlihat bahwa kemerahan pada pasien yang diberikan kitosan jauh berkurang, tetapi pada pasien kontrol masih terlihat. Pada hari ke-7 terlihat bahwa kemerahan pada pasien kontrol baru mulai berkurang. Kemudian pada saat pelepasan suturing, kondisi gingiva pada pasien kontrol masih terlihat kemerahan, sedangkan pada pasien yang diberikan kitosan sudah tidak terdapat kemerahan dan mulai terjadi pembentukan jaringan granulasi yang baik.

SIMPULAN

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat disimpulkan bahwa kitosan dapat menjadi akselerator atau dapat mempercepat proses penyembuhan luka dengan cara meningkatkan sel-sel inflamasi seperti makrofag, sel leukosit polimorfonuklear (PMN), osteoblas, dan fibroblas. Kitosan dapat ditoleransi dengan baik oleh fibroblas gingiva disertai respon sinergis dari faktor pertumbuhan seperti *platelet derivate growth factor* (PDGF) yang memainkan peranan

penting dalam proses angiogenesis dan menstimulasi proliferasi sel fibroblast.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rasni H., Uji Sitotoksitas Metronidazol Berbasis Hidrogel Kitosan terhadap Viabilitas Sel Fibroblas 3T3 Secara *in vitro*, Tesis, PPDGS Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Sumatera Utara, Medan, 2017, Dipublikasikan.
2. Adiana ID, Syafiar L., Penggunaan kitosan sebagai biomaterial di kedokteran gigi, *Dentika Dental Journal*, Volume 18, No.2: 190-193, 2014, diakses 20 Desember 2018.
3. Rostiny, Kuntjoro M, Sitalaksmi RM, Salim S., Spirulina chitosan gel induction on healing process of cavia cobaya post extraction socket, *Dental Journal*, Volume 47, No.1: 19-24, 2014, diakses 20 Desember 2018.
4. Sularsih, Perbandingan jumlah sel osteoblas pada penyembuhan luka antara penggunaan kitosan gel 1% dan 2%, *Jurnal Material Kedokteran Gigi*, Volume 1, No.2: 145-152, 2013, diakses 20 Desember 2018, ISSN 2302-5271.
5. Syafrudin, Identifikasi Jenis Udang (Crustacea) di Daerah Aliran Sungai (DAS) Kahayan Kota Palangkaraya Provinsi Kalimantan Tengah, *Skripsi*, Fakultas Tarbiyah dan Ilmu Keguruan, Institut Agama Islam Negeri Palangkaraya, Palangkaraya, 2016, Dipublikasikan.
6. Chang H, Wang Y, Chiang Y, Chen Y, Chuang Y, Tsai S, Heish K, Lin F, Lin C., A novel chitosan- γ PGA polyelectrolyte complex hydrogel promotes early new bone formation in the alveolar socket following tooth extraction, *PLOS ONE*, Volume 9, No.4: 1-11, 2014, diakses 21 Desember 2018, doi:10.1371/journal.pone.0092362.
7. Lee SB, Kwon JS, Lee YK, Kim KM, Kim KN, Bioactivity and mechanical properties of collagen composite membranes reinforced by chitosan and b-tricalcium phosphate, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, Volume 100, No.7: 1935-1942, 2012, diakses 20 Desember 2018, <https://doi.org/10.1002/jbm.b.32760>
8. Hernowo BS, Sabirin IPR, Maskoen AM, Peran ekstrak etanol topikal daun mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) pada penyembuhan luka ditinjau dari immunoekspresi CD34 dan kolagen pada tikus galur wistar, *Majalah Kedokteran Bandung*, Volume 45, No.4:226-233, 2013, diakses 20 Desember 2018.
9. Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC, Current wound healing procedures and potential care, *Materials Science and Engineering: C*, 651-662, 2015, diakses 20 Desember 2018, doi: 10.1016/j.msec.2014.12.068.
10. de Jesus GJP., *The Effects of Chitosan in The Healing Process of The Oral Mucosa*, Universidade Catolica Portuguesa, 2015, diakses 21 Desember 2018.
11. Perchyonok VT, Grobler SR, Zhang S., IPNs from cyclodextrin: chitosan antioxidants: bonding, bio-adhesion, antioxidant capacity and drug release, *Journal of Functional Biomaterials*, 183-196, 2014, diakses 20 Desember 2018, doi: [10.3390/jfb5030183](https://doi.org/10.3390/jfb5030183).
12. Perchyonok VT, Reher V, Zhang S, Basson N., Evaluation of nystatin containing chitosan hydrogels as potential dual action bio-active restorative materials: in vitro approach, *Journal of Functional Biomaterials*, 259-272, 2014, diakses 20 Desember 2018, doi: [10.3390/jfb5040259](https://doi.org/10.3390/jfb5040259).
13. 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*, 987-994, 2014, diakses 21 Desember 2018, doi: 10.1007/s10103-013-1439-6.
14. Saragih RAC., Perbandingan Histopatologis Kolagen Parut Akne dengan Terapi Kombinasi Microneeding dan Subsisi antara yang Disertai *Platelet Rich Plasma* dengan Disertai Larutan Saline Fisiologis, Tesis, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, 2013, Dipublikasikan.
15. Putra GC., Efektivitas Pemberian Ekstrak Biji Semangka terhadap Ekspresi *Inducible-Nitric Oxide Synthase* (iNOS), *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga, Surabaya, 2012, Dipublikasikan.
16. Dai T, Tanaka M, Huang Y, Hamblin MR., Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound healing effects, *Expert Review of Anti-infected Therapy*, Volume 9, No.7: 857-879, 2012, diakses 20 Desember 2018, doi: 10.1586/eri.11.59.
17. Silva D, Arancibia R, Tapia C., Chitosan and platelet-derived growth factor synergistically stimulate cell proliferation in gingival fibroblast, *Journal of Periodontal*

- Research*, 677-686, 2013, diakses 21 Desember 2018, doi: 10.1111/jre.12053.
18. Sidharta K., Efek Kombinasi Spirulina dan Kitosan terhadap Angiogenesis pada Soket Pasca Ekstraksi Gigi Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Tipe 2, *Tesis*, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, Surabaya, 2018, Dipublikasika