

**DENTIN**  
**JURNAL KEDOKTERAN GIGI**  
**Vol VIII. No 1. APRIL 2024**

**BIODEGRADATION OF CHITOSAN MEMBRANE SCALES OF HARUAN FISH (*Channa striata*)-HYDROXYAPATITE IN ARTIFICIAL SALIVA SOLUTION**

**Syifa Kamila<sup>1)</sup>, Deby Kania Tri Putri<sup>2)</sup>, Amy Nindia Carabelly<sup>3)</sup>, Melissa Budipramana<sup>4)</sup>, Bambang Setiawan<sup>5)</sup>**

<sup>1)</sup> Faculty of Dentistry, University of Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>2)</sup> Department of Biomedical, Faculty of Dentistry, University of Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>3)</sup> Department of Oral Pathology and Maxillofacial, Faculty of Dentistry, University of Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>4)</sup> Department of Orthodontia, Faculty of Dentistry, University of Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>5)</sup> Department of biochemistry, Faculty of, University of Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

**ABSTRACT**

**Background:** Membrane materials for surgical procedures using Guided Tissue Regeneration (GTR) are Polytetrafluoroethylene (PTFE) and collagen, but have the disadvantage of requiring further surgical procedures to remove membranes after use and rapid degradation properties. Haruan (*Channa striata*) fish scale chitosan is expected to be an alternative material for GTR membranes. **Purpose:** To determine the longer degradation time between chitosan membranes and chitosan+HA membranes in artificial saliva. **Methods:** This study used true experimental with post test only with control design using three treatments of 5% chitosan, 5% + 2 gr chitosan, and 5% + HA 4 gr of chitosan, positive control of GTR membrane with time intervals of 1, 7, 14, and 21 days in artificial saliva. **Results:** The results of the Kruskal Wallis test showed that there was a significant difference, the Mann Whitney Post Hoc test yielded 5% chitosan with chitosan+2 gr HA and chitosan+2gr HA with chitosan+4 gr HA had a p value  $<0.05$   $p=(0.000)$  in the 14th day, 5% chitosan with chitosan+4gr HA had a p value  $<0.05$   $p=(0.000)$  significant on days 7 and 14, and the positive control with all treatments had a p value  $<0.05$   $p=(0.000)$ . **Conclusion:** Chitosan and chitosan+HA membranes resulted in a degradation time of 21 days. Chitosan membrane + 2 g HA membrane was the best treatment because the remaining weight of the membrane was greater than the other treatments.

**Keywords :** *Channa striata*, Chitosan, Degradation Test, Guided Tissue Regeneration (GTR), Hydroxyapatite, Remaining Membrane Weight

**ABSTRACT**

**Latar Belakang:** Bahan membran untuk prosedur bedah menggunakan *Guided Tissue Regeneration* (GTR) adalah *Polytetrafluoroetilen* (PTFE) dan kolagen, tetapi memiliki kelemahan diperlukan prosedur bedah lanjutan untuk mengeluarkan membran setelah pemakaian dan sifat degradasi cepat. Kitosan Kitosan sisik ikan haruan (*Channa striata*) memiliki sifat unggul antara lain *inert*, *bioaktif*, *osteokunduksi*, dan *biokompabilitas*. Degradasi membran sebaiknya selama 4 -6 minggu sesuai fase penyembuhan luka, agar sesuai kitosan dikombinasikan dengan hidroksiapatit. Kitosan sisik ikan haruan (*Channa striata*) diharapkan dapat menjadi bahan alternatif membran GTR. **Tujuan:** Mengetahui waktu degradasi yang lebih lama antara membran kitosan dengan membran kitosan+HA dalam saliva buatan. **Metode:** Penelitian ini menggunakan *true experimental* dengan *post test only with control design* menggunakan tiga perlakuan kitosan 5%, kitosan 5%+2 gr, dan kitosan 5%+HA 4 gr serta perlakuan control positif membran GTR dengan interval waktu 1,7,14, dan 21 hari dalam saliva buatan. **Hasil:** Hasil uji *Kruskall Wallis* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna, uji *Post Hoc Mann Whitney* menghasilkan kitosan 5% dengan kitosan+2 gr HA dan kitosan+2gr HA dengan kitosan+4 gr HA memiliki nilai  $p < 0,05$   $p=(0.000)$  pada hari ke 14, kitosan 5% dengan kitosan+4gr HA memiliki nilai  $p < 0,05$   $p=(0.000)$  bearati pada hari ke 7 dan 14, serta kontrol positif dengan seluruh perlakuan memiliki nilai  $p < 0,05$   $p=(0.000)$ . **Kesimpulan:** Membran

kitosan dan kitosan+HA menghasilkan waktu degradasi selama 21 hari. Membran kitosan+ 2 gr HA membran perlakuan terbaik karena jumlah sisa berat membran yang lebih besar dibandingkan perlakuan lainnya.

**Kata kunci:** *Channa striata*, Kitosan, *Guided Tissue Regeneration* (GTR), Hidroksiapatit, Sisa Berat Membran, Uji Degradasi,

**Korespondensi:** Syifa Kamila; Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Lambang Mangkurat, Jalan Veteran No.128B, Banjarmasin, Kalimantan Selatan, Indonesia; E-mail: Syffakamila@gmail.com

## PENDAHULUAN

Penyakit periodontal menyerang segala kelompok usia.<sup>1</sup> Lansia yang bergigi diatas umur 65 tahun mempunyai penyakit periodontal sebesar 95%. Penyakit pada gusi menjadi urutan ke-11 paling banyak terjadi di dunia sedangkan di Indonesia terbanyak ke-2. Data RISKESDAS 2018 menunjukkan persentase kasus periodontitis di Indonesia sebesar 74,1%.<sup>2</sup>

Penyakit gusi seperti periodontitis dengan kasusnya perawatan yang diusulkan adalah meregenerasi jaringan periodontal dengan rekayasa jaringan.<sup>3</sup> *Guided Tissue Regeneration* (GTR) adalah perlakuan rekayasa jaringan menggunakan membran sebagai *barrier* untuk mencegah tumbuhnya jaringan lain pada bagian rusak.<sup>4</sup> Membran GTR yang sering digunakan saat ini adalah kolagen dan *Polytetrafluoroetilen* (PTFE). Namun bahan-bahan tersebut memiliki kekurangan yakni memerlukan pembedahan lanjutan untuk melepaskan membran sesudah penggunaan, pada penggunaan membran kolagen terjadi reaksi pembengkakan pada bagian tindakan dan memiliki waktu degradasi yang terukur cepat, selain itu harga PTFE dan kolagen cenderung tinggi.<sup>5</sup> Bahan yang prospektif bagi membran perlu mempunyai sifat mekanik yang baik, mampu terdegradasi oleh cairan tubuh yang terkontrol<sup>6</sup>, space making, cell-occlusiveness dan biokompatibel.<sup>7</sup>

Kitosan adalah *biopolimer polisakarida* alami yang dihasilkan oleh deasetilasi basa kitin. Kitosan ditemukan mampu mendiferensiasi sel osteoprogenitor dan mendukung ekspresi protein matriks ekstraseluler oleh osteoblas dan kondrosit manusia.<sup>6</sup> Kitosan sebagai biopolymer memiliki sifat unggul antara lain *inert*, *bioaktif*, biokompatibilitas, antiinflamasi, aktivitas biologis seperti antibakteri, *mucoadhesion*, non toksik, tidak mengakibatkan reaksi imunologi, tidak mengakibatkan kanker, serta mendorong proses pembekuan darah yang digunakan sebagai haemostatik sehingga pengaplikasian kitosan sering sebagai pembalut luka.<sup>7,8,9,10,11</sup>

Penelitian Shin, mengemukakan bahwa banyak peneliti yang melaporkan sifat membran dari kitosan terbukti sesuai sebagai bahan rekayasa jaringan dan regenerasi tulang untuk

biomaterial GTR.<sup>3</sup> Kitosan pada penelitian ini merupakan kitosan sisik ikan haruan (*Channa striata*) khas Kalimantan Selatan. Berdasarkan penelitian sebelumnya bahwa kandungan 5% kitosan ikan haruan efektif dalam mempersingkat fase inflamasi dan mempercepat proses penyembuhan luka.

Membran GTR ideal jika memiliki waktu degradasi yang sesuai dengan fase penyembuhan luka dengan mempertahankan fungsi struktur membran sebagai barrier untuk keberhasilan pengembalian jaringan periodontal<sup>12,13</sup> maka perlu dilakukan kombinasi dengan bahan yang terdegradasi lambat. Hidroksiapatit (HA)  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  adalah senyawa mineral apatit biokompatibilitas yang baik serta tidak toksik, dan tidak imunogenik<sup>14</sup>. Penelitian Tan, membuktikan degradasi minimal dan resorpsi lambat dari HA selama 12 minggu pada tulang femoralis kelinci<sup>15</sup>

Penelitian ini menguji degradasi membran dari kitosan sisik ikan haruan kombinasi HA dalam larutan saliva buatan. Kombinasi kitosan+HA diharapkan dapat menghasilkan bahan alternatif membran GTR dengan sifat degradable yang ideal.<sup>14</sup>

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Kitosan sisik ikan haruan dengan derajat deasetilasi 85,25%, HA 2 dan 4 gram, asam asetat ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) 0,1 M, NaOH 4M, membran GTR *resorbable* sebagai kontrol positif, dan saliva buatan.

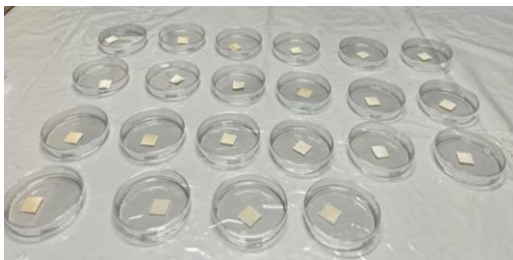
### Alat

Pencampuran bahan menggunakan hotplate magnetic stirrer dan *thermometer*; alat pengeringan membran dengan oven; dan pengukuran berat membran dengan neraca analitik; gelas ukur; gelas kimia; corong; dan cawan petri.

### Pembuatan Membran Kitosan+HA

Pencampuran kitosan 5%,  $\text{CH}_3\text{COOH}$  0,1 M, dan HA 2 gram dan 4 gram. Bahan yang telah dicampur tersebut diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 1 jam pada suhu 30°C-60°C sampai

homogen. Larutan yang telah homogen sebesar 10 ml dituangkan ke dalam cawan petri. Larutan yang telah dituang dalam cawan petri dikeringkan di dalam suhu kamar selama 3-4 hari. Membran yang telah terlihat berbentuk di cawan petri dilakukan proses pengovenan dengan suhu 60°C selama 5 jam. Membran yang telah dioven didiamkan selama 24 jam pada suhu ruangan. Membran dilepaskan dari cetakannya dengan larutan NaOH 4M. Membran yang telah terbentuk dibilas dengan *aquadest*. Membran dilepaskan dari cawan petri dilanjut pemotongan membran 25 × 25 mm.<sup>2,16,17</sup>



Gambar 2. Membran Kitosan, Kitosan +HA

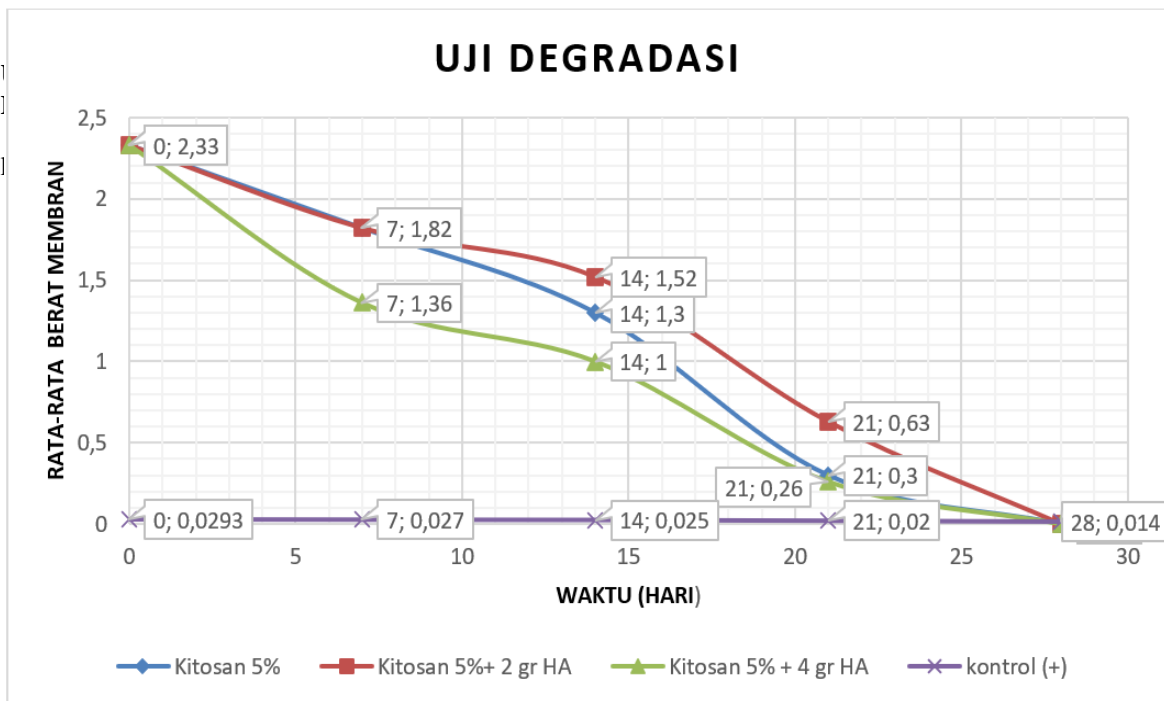
larutan saliva buatan pada suhu 37°C.<sup>17</sup> Sampel akan diukur sisa berat membrannya Pada setiap interval waktu 7,14,21, dan 28 hari.

**HASIL**

**Uji Degradasi Membran Kitosan+HA dan Membran GTR**

Membran diharapkan dapat mempertahankan struktur membrannya sesuai dengan fase penyembuhan luka. Hasil sisa berat membran dalam larutan saliva buatan diukur setiap interval waktu disajikan pada gambar 3.

Kitosan 5% + 2 gr HA, dan kitosan 5% + 4gr HA terdegradasi selama 21 hari sedangkan untuk kontrol positif membran GTR terdegradasi selama 28 hari. Pada hari ke 21 membran kitosan 5% dan membran kitosan 5% + 2 gr HA memiliki sisa berat membran yang lebih besar dibanding membran kitosan 5% + 4 gr HA, sedangkan pada hari ke 28 membran tersebut telah hilang beratnya secara keseluruhan



Gambar 3. Hasil degradasi membran dengan mengukur berat sisa membran setiap interval waktu

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa membran kitosan yang dikombinasi dengan HA lebih baik dibandingkan hanya membran dari kitosan berdasarkan sisa berat membran per interval waktunya. Berdasarkan penelitian Supriyanto, bahwa proses penyembuhan diawali dengan fase inflamasi 7-14 hari, fase inflamasi melibatkan trombosit dalam proses pembekuan darah. Fase selanjutnya adalah reparasi yang berlangsung mineralisasi tulang, membran akan merangsang pertumbuhan tulang dengan cara menginduksi dan menjadi media bagi sel-sel *punca* dan *osteoblas* untuk melekat, hidup dan berkembang dengan baik di dalam defek tulang. Setelah itu, luka akan distabilisasi oleh *kartilago (soft callus)* yang nantinya akan menjadi tulang (*hard callus*). Fase ini berlangsung dalam hitungan beberapa bulan. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian bahwa HA yang bersifat *osteokunduksi* dapat mendukung kitosan, sehingga berat membran pada kelompok kitosan 5%+2gr HA lebih tersisa banyak dibandingkan membran kitosan 5%.<sup>18</sup>

Penelitian ini menghasilkan berat sisa membran terbaik oleh kitosan + 2 gr HA dengan berat 0,63 gr pada hari ke 21. Berdasarkan penelitian Riszani, membran kitosan dari sisik ikan gabus Sumatra dengan DD 54,9% menghasilkan waktu degradasi paling lama sebesar 163 menit berbeda dengan penelitian Erizal menggunakan kitosan komersil dengan DD 90% dapat terdegradasi hingga 27 hari sedangkan pada penelitian ini menggunakan kitosan sisik ikan haruan (*Channa striata*) DD 85,25% terdegradasi hingga 21 hari. Perbedaan hasil waktu degradasi dengan penelitian lain diduga dipengaruhi oleh nilai DD membran kitosan.<sup>5</sup>

Derajat deasetilasi menunjukkan kemurnian pada kitosan, nilai derajat deasetilasi yang tinggi ditentukan oleh sedikitnya gugus asetil pada kitosan yang membuat interaksi antar ion dan ikatan hidrogen menjadi lebih kuat.<sup>19,20</sup> Menurut purnawan, faktor faktor yang mempengaruhi derajat deasetilasi diantaranya penggunaan konsentrasi basa kuat, suhu, jangka waktu, dan redeasetilasi.<sup>21</sup> Menurut Aumelia, jangka waktu dan suhu NaOH pada pemanasan yang lebih tinggi akan membuat derajat deasetilasi lebih tinggi pula.<sup>22</sup>

Peningkatan suhu dan waktu deasetilasi membuat viskositas dan berat molekul juga meningkat.<sup>21</sup> Menurut sularsih, nilai derajat deasetilasi yang tinggi dipengaruhi oleh kandungan gugus asetil yang menurun pada kitosan sehingga semakin tinggi derajat

deasetilasi membuat viskositas kitosan meningkat, hal itu dijelaskan pada persamaan Mark-Houwink pada penelitian Anugraini bahwa berat molekul sejalan dengan viskositas intrinsik.<sup>23,24</sup> Berdasarkan uraian diatas bahwa semakin tinggi suhu dan konsentrasi NaOH maka derajat deasetilasi yang dihasilkan akan meningkat dan viskositas dan berat molekul meningkat sejalan dengan meningkatnya derajat deasetilasi.

Derajat deasetilasi yang rendah menyebabkan berat molekul kitosan yang rendah, hal itu mengakibatkan molekul lebih mudah larut dibanding dengan kitosan dengan derajat deasetilasi yang tinggi yang molekulnya yang lebih berat.<sup>17</sup> Penelitian Tanasale, suhu pemanasan depolimerisasi yang bervariasi menghasilkan beragam berat molekul, pada molekul kitosan yang tinggi terlarut lebih rendah didalam air dibanding dengan molekul kitosan yang rendah.<sup>19</sup> Berdasarkan uraian, sesuai dengan penelitian yang dilakukan bahwa membran kitosan sisik ikan haruan (*Channa striata*) dengan nilai DD 85,21 % dapat terdegradasi lebih cepat dibandingkan membran penelitian Erizal serta lebih lama terdegradasi dibanding membran penelitian Riszani.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui waktu degradasi antara membran kitosan sisik ikan haruan+HA. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa pada kelompok membran kitosan +2gr HA yang lebih baik dibandingkan membran kitosan +4gr HA. Hal ini sejalan dengan penelitian Erizal, Pengaruh perbedaan konsentrasi hidroksiapatit pada kitosan dalam degradasi dengan perbandingan pemberian HA yakni 2,4,6 gr menghasilkan penurunan berat membran lebih besar pada nilai HA 4 dan 6 gr dibandingkan dengan HA 2 gr. Hal ini menunjukkan bahwa dengan meningkatnya berat HA dalam membran mengakibatkan degradasi membran meningkat. Berdasarkan penelitian Warastuti yang menyebutkan bahwa materi kristalin menghasilkan proses degradasi yang berangsur lebih lambat karena penetrasi airnya dibanding materi *amorf*.<sup>14</sup> Hal tersebut didukung dengan penelitian Amalia, dengan kelompok kitosan+HA yang diuji secara *X-Ray Diffraction (XRD)* didapatkan hasil bahwa hidroksiapatit bersifat kristal dan kitosan bersifat *amorf*. Derajat kristalinitas dihitung dengan membandingkan luas kristalin dengan penjumlahan fraksi luas kristalin dan fraksi luas *amorf*. Hasil yang diperoleh untuk nilai derajat kristalinitas kitosan sebesar 52,945 % sedangkan kitosan+ HA sebesar 74.48 %, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan

dengan kelompok kitosan +2 gr HA terdegradasi dengan sisa berat membran yang lebih besar dibanding kelompok membran kitosan 5%. Munculnya identifikasi dari sifat porositas HA membuat kenaikan pada derajat kristalinitas. Penelitian Amalia, Uji SEM dilakukan pada kitosan dan HA. Perbedaan antara kitosan dan HA adalah pada struktur HA memiliki bongkahan dan porus yang lebih banyak dibandingkan kitosan. Uji SEM dilakukan dengan mencampurkan kitosan dengan HA. Hasil pencampuran bahwa partikel apatit dalam kitosan+HA meluas secara merata, serta dapat terlihat melalui matriks kitosan yang telah saling berhubungan antar sel. Bentuk pori-pori pada kitosan terlihat berubah dibandingkan dengan sampel HA sendiri. Dalam gambar SEM, terlihat pori-pori kitosan lebih datar dibandingkan dengan pori-pori HA, tetapi setelah penambahan HA, terlihat lebih banyak porus.<sup>25</sup>

Hasil pada membran GTR didapatkan berat membran awal yang lebih kecil dibandingkan berat membran kitosan+HA serta hasil degradasi dengan sisa berat membran masih ada pada hari ke-28. Hal ini dikarenakan membran GTR komersil telah melewati proses uji kelayakan dari komposisi serta struktur untuk mempertahankan integritas struktural dan sifat mekanik seperti porositas, ketebalan, dan berat yang baik untuk memungkinkan proliferasi dan pematangan sel-sel yang diinginkan di dalam luka bedah. Pembuatan membran yang ideal harus dibuat melalui *multilayering e-spinning* dengan penggunaan multilayer membran, imersi membran dengan antibiotik *tetrasiklin*, hal tersebutlah yang dapat meningkatkan stabilitas membran. Peralatan *electrospinning* mencakup larutan polimer/pelelehan, *a syringe*, dan diisi melalui suplai tegangan tinggi.<sup>26</sup>

Kesimpulan dalam penelitian ini adalah membran kitosan+HA dapat terdegradasi mencapai 21 hari dengan membran kitosan+2gr HA yang merupakan perlakuan dengan hasil terbaik. Besar nilai derajat deasetilasi kitosan dan konsentrasi HA berpengaruh terhadap lama waktu degradasi, semakin besar derajat deasetilasi kitosan maka dapat memperlambat degradasi membran sedangkan semakin tinggi konsentrasi HA maka mempercepat degradasi membran.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Aldilawati S, Wijaya MF, Hasanuddin NR. Upaya peningkatan status pengetahuan kesehatan gigi dan mulut pada masyarakat dengan metode penyuluhan flipchart dan video di desa Lanna. *Idea Pengabdian Masyarakat*. 2022;2(01),36-40.
2. Heriyanto H, Intansari H, Anggietisna A. Pembuatan membran kitosan berikatan silang. *Teknika Jurnal Sains dan Teknologi*. 2012;8(2),114-123.
3. Satya DE, Oktawati S. Prospek masa depan bahan membran untuk terapi regeneratif periodontal: tinjauan pustaka. *B-Dent J Kedokteran Gigi Univ Baiturrahmah*. 2021;8(2),164-171.
4. Erizal, Perkasa DP, Aziz Z, Sulistioso G. Modifikasi fisiko kimia membran komposit kitosan polivinil alkohol hasil casting dengan teknik induksi iradiasi gamma. *Indonesian Journal Of Materials Science*. 2013;14(3),166-172.
5. Erizal, Basril A, Yessy.W D. Sintesis dan karakterisasi membran komposit kitosan-hidroksi apatit berikatan silang sebagai guided tissue regeneration (Gtr). *Majalah Metalurgi*. 2013;5(1),55-64.
6. Tanikonda R, Ravi RK, Kantheti S, Divella S. Chitosan: Applications in dentistry. *Trends Biomater Artif Organs*. 2014;28(2),74-78.
7. Julian J, Santoso E. Pengaruh komposisi pva kitosan terhadap perilaku membran komposit pva/kitosan/grafin oksida yang terikat silang asam sulfat. *J Sains dan Seni ITS*. 2016;5(1),37-43.
8. Lusiana AR, Rusendi PD, Widodo S D, Haris A, Suseno A, Gunawan G. Studi sifat fisikokimia membran kitosan termodifikasi heparin dan polietilen glikol (Peg). *Analytic: Analytical Environmental Chemistry*. 2019;4(02),1-13.
9. Djunaidy VP, Putri DKT, Setyawardhana RHD. Pengaruh kitosan sisik ikan haruan (*channa striata*) terhadap jumlah koloni interaksi streptococcus sanguinis dan streptococcus mutans secara in vitro. *Dentin Jurnal Kedokteran Gigi*. 2020;4(3),100-110.
10. Balad DK, Putri DKT, Oktiani B. Pengaruh perendaman kitosan sisik ikan haruan (*channa striata*) terhadap struktur email gigi. *Dentin Jurnal Kedokteran Gigi*. 2021;5(2),104-110.
11. Rachfa MAF, Putri DKT, Dewi RK. Uji kitosan sisik ikan haruan (*channa striata*) terhadap aktivitas enzim glukosiltransferase streptococcus mutans. *Dentin Jurnal Kedokteran Gigi*. 2021;5(2),87-91.
12. Cahaya C, Masulili SLC. Perkembangan terkini membran guided tissue regeneration/guided bone regeneration sebagai terapi regenerasi jaringan periodontal. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 2015;1(1),1-11.
13. Kuo SM, Chang SJ, Chen TW, Kuan TC. Guided tissue regeneration for using a chitosan membrane: an experimental study in rats. *Journal of Biomedical Materials Research-Part A*. 2006;76(2),408-415.
14. Warastuti Y, Aplikasi P, Isotop T.

- Karakteristik degradasi dari biomaterial poli-(kaprolakton-kitosan hidroksiapatit) iradiasi dalam larutan simulated body fluid degradation characteristics of irradiated poly-(caprolactone-chitosanhydroxyapatite) biomaterial in simulated body fluid. *Jurnal Ilmiah Aplikasi Isotop dan Radiasi*. 2013;9(1),11-22.
15. Tan L, Yu X, Wan P, Yang K. Biodegradable materials for bone repairs: a review. *Journal of Materials Science & Technology*. 2013;29(6),503-513.
  16. Erviana D, Mariyamah. Perbandingan daya serap membran kitosan dan membran kitosan-silika terhadap penurunan kadar fosfat pada limbah detergen. *Pros Semin Nas Sains dan Teknol Terap*. 2019;2(1),1-12.
  17. Ito M, Hidaka Y, Nakajima M, Yagasaki H, Kafrawy AH. Effect of hydroxyapatite content on physical properties and connective tissue reactions to a chitosan-hydroxyapatite composite membrane. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2015;45(3),204-208.
  18. Suprianto K, Nilam C, Khairiyah N, Amelia R, Siti Rahmadita D, Periodontologi D, et al. Hidroksiapatit dari cangkang telur sebagai bone graft yang potensial dalam terapi periodontal. *MKGK (Majalah Kedokt Gigi Klin Dent Journal) UGM*. 2019;5(3),76-87.
  19. Tanasale MFJDP, Telussa I, Sekewael SJ, Kakerissa L. Extraction and characterization of chitosan from windu shrimp shell (*penaeus monodon*) and depolymerization chitosan process with hydrogen peroxide based on heating temperature variations. *Indonesian Journal of Chemical Research*. 2016;3(2),308-316.
  20. Mursida, Tasir, Sahriawati. Efektifitas larutan alkali pada proses deasetilasi. *Jphpi*. 2018;21(2),356-366.
  21. Setha, Rumata B, Sillaban BF. Karakteristik kitosan dari kulit udang vaname dengan menggunakan suhu dan waktu yang berbeda dalam proses deasetilasi. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. 2019;22(3),498-507.
  22. Suryaningrum TD, Basmal J, Aumeilia W. Pengaruh konsentrasi asam monokloro asetat dan jenis pelarut sebagai bahan pengendap terhadap produksi karboksimetil kitin. *Jurnal Penelitian Perikanan Indonesia*. 2017;11(4),89-100
  23. Sularsih. Pengaruh viskositas kitosan gel terhadap penggunaannya di proses penyembuhan luka. *Jurnal Material Kedokteran Gigi*. 2013;2(1),60-67.
  24. Anugraini A, Syahbanu I, Melati HA. Pengaruh waktu sonikasi terhadap karakteristik selulosa asetat hasil sintesis dari sabut pinang. *Jurnal Kimia Khatulistiwa*. 2018;7(3),18-26.
  25. Amalia R, Ady J, Rudyardjo DI. Sintesis dan studi mikroskopik biokomposit dari bahan dasar hidroksiapatit, kitosan dan gentamicin untuk implan tulang. *Dep Fis Fak Sains dan Teknol*. 2019;1(1),1-14.
  26. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G, Vohra YK, Chu TMG, Kowolik MJ, et al. Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration a materials perspective. *Dental Material*. 2012;28(7),703-721.