

Localised administration of chitosan hydrogel as periodontal regenerative therapy

Pemberian hidrogel kitosan secara lokal sebagai terapi regeneratif periodontal

¹Joyce Srinovita Nggili, ²Arni Irawaty Djais¹Periodontia Specialist Education Programme, Faculty of Dentistry, Hasanuddin University²Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Hasanuddin University, Makassar Indonesia

Corresponding author: Joyce Srinovita Nggili, e-mail: joyce.novitha@gmail.com

ABSTRACT

One of the signs of periodontitis is the occurrence of infrabony defects. Chitosan is a natural-based polymer hydrogel that has biodegradability, biocompatibility, bacteriostatic, non-toxic properties and has haemostatic and mucoadhesive capacities that are very beneficial in the periodontal regenerative process in periodontitis patients with infrabony defects. This systematic review discusses the effectiveness of local application of chitosan hydrogels as periodontal regenerative therapy through PubMed and Google Scholar online literature databases limited to human randomised control clinical studies, published in the last eight years, on periodontal probing depth (PPD) and clinical attachment level (CAL). The initial search yielded 385 abstracts, 4 studies met the inclusion criteria that addressed the effectiveness of chitosan-based natural hydrogels on periodontal regenerative in periodontitis patients with infrabony defects using open flap debridement (OFD)+chitosan (Cs), OFD+low molecular chitosan, OFD+high molecular chitosan, OFD+chitosan+fucoidan, OFD+chitosan+bonegraft surgical procedures. All studies showed improved of PPD and CAL within six months post-baseline. It was concluded that all procedures were effective in reducing PPD and increasing CAL. The use of chitosan can be considered an important material for periodontal regenerative therapy in periodontitis patients with infrabony defects.

Keywords: chitosan hydrogel, periodontitis, infrabony defect, periodontal regenerative therapy**ABSTRAK**

Salah satu tanda periodontitis adalah terjadinya *defect infrabony*. Kitosan merupakan hidrogel polimer berbasis alami yang memiliki sifat biodegradabilitas, biokompatibilitas, bakteriostatik, tidak beracun serta memiliki kapasitas hemostatik dan mukoadesif yang sangat bermanfaat pada proses regeneratif periodontal pada pasien periodontitis dengan *defect infrabony*. Kajian sistematis ini membahas efektivitas hidrogel kitosan secara lokal sebagai terapi regeneratif periodontal melalui basis data pustaka online *PubMed* dan *Google Scholar* terbatas pada studi klinis kontrol acak pada manusia, yang diterbitkan pada delapan tahun terakhir, terhadap *periodontal probing depth* (PD) dan *clinical attachment level* (CAL). Pencarian awal menghasilkan 385 abstrak, 4 studi sesuai kriteria inklusi yang membahas tentang efektivitas hidrogel alami berbasis kitosan terhadap regeneratif periodontal pada pasien periodontitis dengan *infrabony defect* menggunakan prosedur bedah *open flap debridement* (OFD)+kitosan (Cs), OFD+kitosan molekul rendah, OFD+kitosan molekul tinggi, OFD+kitosan+fukoidan, OFD+kitosan+bonegraft. Semua riset menunjukkan perbaikan PPD dan CAL dalam waktu enam bulan pasca-*baseline*. Disimpulkan bahwa semua prosedur efektif mengurangi PPD dan peningkatan CAL. Penggunaan kitosan dapat dipertimbangkan menjadi bahan penting untuk terapi regeneratif periodontal pada pasien periodontitis dengan *infrabony defect*.

Kata kunci: hidrogel kitosan, periodontitis, *defect infrabony*, periodontal regeneratif

Received: 10 March 2024

Accepted: 1 August 2024

Published: 1 December 2024

PENDAHULUAN

Periodontitis adalah peradangan kronis periodontal paling umum yang mempengaruhi hingga 70% populasi di dunia¹⁻³ disebabkan oleh interaksi kompleks antara biofilm dan bakteri di bawah gusi dan respon inflamasi-imun tubuh.⁴⁻⁶ Periodontitis seringkali ditandai dengan peradangan meluas ke ligamen dan tulang sekitar gigi yang menyebabkan kerusakan tulang dan hilangnya perlekatan pada gigi. Salah satu tanda periodontitis adalah terjadinya *defect infrabony*.^{3,5,7-9}

Untuk mengatasi *infrabony defect* dapat dilakukan prosedur bedah menggunakan biomaterial regeneratif. Regenerasi periodontal melibatkan serangkaian proses kompleks yang bertujuan untuk menstimulasi sel progenitor untuk mengisi kembali defek menggunakan *growth factor* dan sel punca sebagai terapi regeneratif.^{3,8,10-12} Terapi regeneratif seperti *bone graft* dapat merangsang tulang baru pada *infrabony defect*.¹³ *Autograft* hingga saat ini menjadi *gold standar*.^{13,14} meregenerasi struktur yang hilang, tetapi memiliki keterbatasan seperti morbiditas lokasi donor dan kesulitan dalam mendapatkan cangkok dalam jumlah yang memadai sehingga digunakan bahan alternatif seperti *alloplast* dan *xenograft*.^{8,15} Meskipun demikian bahan-bahan ini juga memiliki banyak keterba-

tan sehingga riset masa kini diarahkan pada penggunaan bahan-bahan yang berasal dari alam untuk mengatasi kelemahan bahan sintesis tersebut.⁸

Hydrogel kitosan (poli-N-asetil glukosaminoglikan), merupakan biopolimer alami kedua yang paling melimpah di samping selulosa.^{8,16-19} Kitosan adalah polisakarida yang sangat stabil dan merupakan polimer linier monomer N-asetil-D-glukosamin, yang memiliki sifat biodegradabilitas, biokompatibilitas, bakteriostatik, tidak beracun serta memiliki kapasitas hemostatik dan mukoadesif.^{8,10,15-17,20-22} Penelitian telah menunjukkan bahwa kitosan mampu mengaktifkan osteoblas, menghambat pembentukan biofilm, meningkatkan neovaskularisasi, dan juga memiliki sifat antimikroba yang kuat yang membuatnya menjadi biomaterial yang baik untuk regenerasi tulang.^{8,10,15,19,21,23,24} Tujuan dari penulisan *systematic review* ini adalah untuk merangkum informasi dari sejumlah penelitian mengenai keefektifan pemberian hidrogel kitosan secara lokal sebagai bahan pengobatan regeneratif.

METODE

Studi ini dilakukan sesuai dengan *preferred reporting items for systematic review and meta-analyses* (PRISMA)

sebagai pedoman. Pertanyaan terfokus pada *populati-on, intervention, control, outcome* (PICO) dari *systematic review* ini, yaitu 'P' pasien periodontitis dengan *defect infrabony* atau hilangnya jaringan/tulang struktur pendukung gigi, 'I' prosedur penggunaan kitosan sebagai bio-material tunggal atau kombinasi dengan biomaterial lain, 'C' digunakan secara lokal dalam prosedur bedah regeneratif *open flap debridement* (OFD), 'O' meregenerasi jaringan/tulang dari struktur pendukung gigi.

Studi dipilih secara sistematis; awalnya, semua pustaka yang diidentifikasi, dikumpulkan dari 2 database, PubMed dan Google scholar. Pustaka disaring, dan dimasukkan hanya yang studi klinis kontrol acak dengan teks lengkap yang tersedia yang ditulis dalam bahasa Inggris yang dipublikasi antara Februari 2016-Januari 2024. Dilakukan identifikasi strategi untuk mengidentifikasi efek kitosan regenerasi *infrabony defect*. Judul, abstrak, dan teks lengkap diulas untuk menemukan penelitian yang relevan (Gbr.1).

Kajian sistematis ini memilih *randomized control trial* dengan periode tindak lanjut 6 bulan yang membandingkan hasil evaluasi klinis prosedur bedah regeneratif OFD menggunakan kitosan pada pasien periodontitis dengan *infrabony defect* dan sehat sistemik. Defek tulang terjadi minimal pada satu dinding, merawat kebersihan mulut dengan baik dan tidak memiliki kebiasaan buruk.

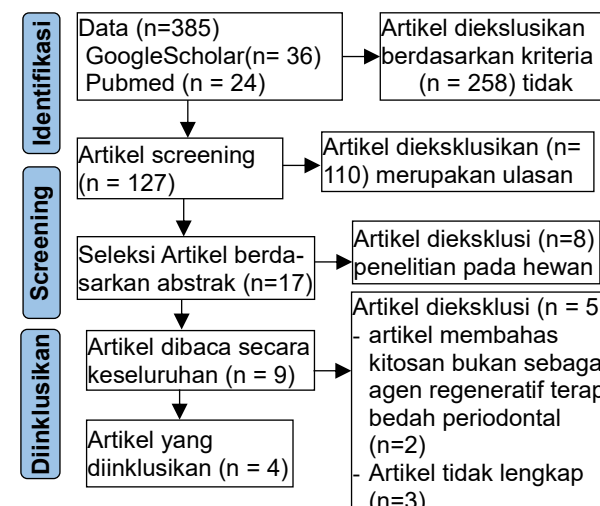
Pasien yang tidak sehat sistemik, telah mendapat perawatan periodontal minimal 3 bulan sebelumnya, mengonsumsi obat, ibu hamil, ibu menyusui, artikel kajian, riset pada hewan, riset duplikat, data tidak lengkap dan ketersediaan parameter menjadi kriteria eksklusi.

Variabel hasil adalah hasil klinis yang diambil pada awal dan 6 bulan pasca operasi dengan pemberian hidrogel kitosan sebagai terapi regeneratif periodontal. Parameter yang diukur adalah *probing depth* (PD) dan *clinical attachment level* (CAL).

Penulis menggunakan kata kunci khusus untuk meninjau dan memilih artikel yang relevan berhubungan dengan kemampuan hidrogel kitosan memengaruhi *infrabony defect* dengan parameter klinis PPD dan CAL yang

diukur sebelum dan 6 bulan sesudah prosedur bedah regeneratif OFD.

Kajian sistematis dianalisis sesuai kriteria inklusi yaitu prosedur perawatan bedah regeneratif OFD menggunakan kitosan dibandingkan dengan tidak menggunakan kitosan, tidak menggunakan meta-analisis. Data diambil secara sistematis sesuai dengan deskripsi pencarian dan dirangkum dalam tabel terpisah.



Gambar 1 Proses seleksi artikel yang akan disintesis

HASIL

Pencarian awal menghasilkan total 385 artikel, 361 artikel dari Google Scholar, 24 artikel dari PubMed. Setelah penyaringan judul dan abstrak, 381 artikel dikeluarkan karena 258 artikel tidak relevan, 110 artikel adalah artikel ulasan, 8 artikel adalah uji coba hewan, 3 artikel tidak lengkap dan 2 artikel bukan prosedur bedah *flap debridement*. Analisis abstrak menghasilkan empat artikel potensial yang dimasukkan sebagai kriteria inklusi dalam kajian sistematis ini (Gbr.1).^{7,8,21,25} Semua penelitian adalah RCT, yang dilakukan pada pasien yang sehat secara sistemik dengan *defect infrabony*, yang terjadi pada minimal satu dinding, serta merawat kebersihan mulut dengan baik.^{7,8,21,25}

Table 1 Effects of PRF on infrabony defect regeneration

No	Penulis	Tipe Studi	Indikasi perawatan	N S	N D	Intervensi	Baseline		6 Bulan		Nilai-p
							PD	CAL	PD	CAL	
1	Eshwar, et al, 2023	RCT	PRID	40	40	OFD+fucoidan-chitosan C: OFD+CGF	7,55±0,89	8,40± 0,60	5,50±0,95	6,85±1,46	PPD<0,001 CAL<0,001
2	Meenakshi, et al, 2021	RCT	PRID	25	25	OFD+bone graft+chitosan C: OFD+bone graft	8,3±0,9	8,7±0,6	1,6±0,8	1,6±0,8	PPD<0,001 CAL<0,003
3	Faghani, et al, 2021	RCT	PRID	5	18	OFD+chitosan molekul rendah OFD+chitosan molekul tinggi C: OFD	0,31±3	0,37±1,4	1,2±2,58	0,64±1,2	PPD<0,001 CAL<0,05
4	Nayer, et al, 2020	RCT	PRID	20	40	OFD+Chitosan C: OFD	8,48±0,5	7,21±0,35	3,9±0,7	4,85±0,65	PPD<0,05 CAL<0,05

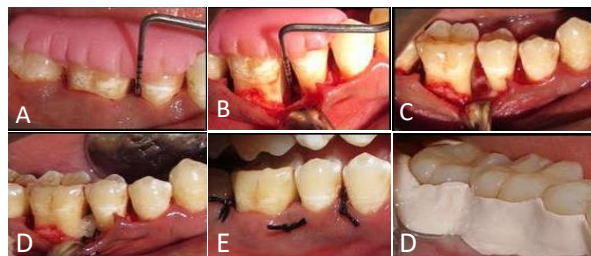
RCT: randomized controlled trials; PRID: periodontal regeneration of infrabony defects NS: numero subject; ND: numero defect; PPD: periodontal pocket depth; CAL: clinical attachment level; OFD: open flap debridement; CGF: concentrated growth factor; **p<0,05 signifikan; *p<0,003 & *p<0,001 sangat signifikan

Satu artikel penelitian pada tahun 2020 menjelaskan *infrabony defect regeneration* dengan menggunakan prosedur OFD dengan kitosan.²¹ Dua artikel penelitian pada tahun 2021 salah satunya menjelaskan *infrabony defect regeneration* menggunakan prosedur OFD dengan kombinasi *bone graft* dan kitosan,⁸ dan satu artikel lainnya merupakan penelitian yang membandingkan *infrabony defect regeneration* menggunakan prosedur OFD dengan kitosan molekul berbeda.²⁵ Satu artikel penelitian pada tahun 2023 menjelaskan *infrabony defect regeneration* menggunakan prosedur OFD dengan kombinasi fukoidan kitosan dibandingkan dengan OFD dengan *concentrated growth factor* (CGF).¹⁰ Berdasarkan hasilnya, terjadi perbaikan klinis dengan perolehan pengurangan PD dan peningkatan CAL (Tabel 1).^{7,8,21,25}

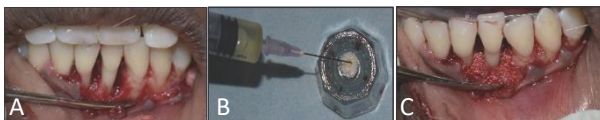
PEMBAHASAN

Dalam kajian sistematik ini, hanya empat penelitian RCT dengan 6 bulan tindak lanjut yang dipilih.^{7,8,21,25} Periode 6 bulan ini dilaporkan sebelumnya cukup untuk stabilitas jaringan setelah bedah periodontal dapat meregenerasi jaringan/tulang dari struktur pendukung gigi.^{6,21,26}

Dalam penelitian Eshwar, dkk.,⁷ dikembangkan dan dibandingkan efektivitas hidrogel fukoidan-kitosan injeksi termosensitif dengan CGF pada *infrabony defect* sebagai terapi regenerasi periodontal. Hasilnya, hidrogel fukoidan-kitosan menunjukkan nilai PPD yang secara statistik jauh lebih rendah dibandingkan dengan kelompok CGF pada akhir bulan ke-6. Peningkatan rerata CAL dengan kombinasi ini secara signifikan lebih tinggi dibandingkan CGF, dengan peningkatan pengisian defek tulang pada bulan ke-6, sehingga membuktikan kemanjuran hidrogel fukoidan-kitosan sebagai bahan yang menjanjikan untuk aplikasi rekayasa jaringan (Gbr.2).⁷



Gambar 2A PPD dan CAL berukuran 8 mm, **B** refleksi flap, debridemen, dan prosedur pembedahan pada defek infrabony, **C** pengukuran defek infrabony CEJ terhadap kedalaman defek tulang, **D** gel fukoidan-kitosan dipasang pada lokasi defek infrabony, **E** jahitan dipasang dan defek infrabony ditutupi flap, **F** *periodontal pack* dipasang.⁵



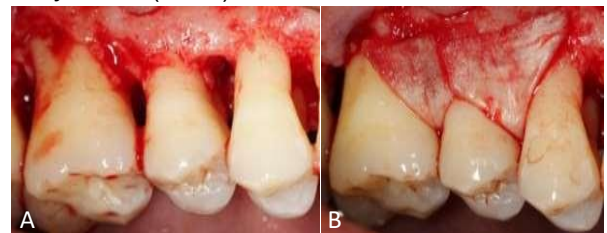
Gambar 3A Gambar intraoperatif dari defek tulang, **B** cangkuk tulang yang dicampur dengan gel kitosan, **C** gambaran intraoperatif cangkuk tulang kombinasi kitosan yang ditempatkan pada defek.

Meenakshi dkk.,⁸ melakukan penelitian untuk menilai potensi regenerasi tulang dari hidrogel kitosan yang dikombinasikan dengan *bone graft*, dalam hal ini kitosan

berlaku sebagai *membrane barrier* untuk mengikat dan menahan partikel *bone graft* tetap pada tempatnya, dibandingkan dengan prosedur regenerasi dengan *bone graft* dan membran tanpa kitosan (Gbr.3).⁶

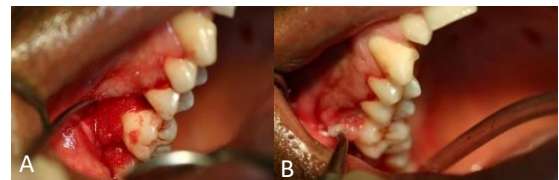
Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan yang signifikan dalam parameter klinis dan radiologi. Defek yang diobati dengan gel kitosan yang dicampur dengan *bone graft* menunjukkan penurunan kedalaman probing yang signifikan, peningkatan CAL, dan *infrabony defect* membaik signifikan dalam enam bulan.⁸

Faghani dkk.,²⁵ melakukan penelitian untuk mengevaluasi secara klinis efektivitas partikel kitosan molekul rendah dan kitosan molekul tinggi untuk pengobatan *infrabony defect* dengan prosedur OFD. Sebanyak 18 *infrabony defect* pada 5 pasien dibagi tiga; grup 1 mendapat perlakuan OFD+kitosan partikel tinggi (600.000-800.000 g/mol) sebagai *membrane barrier*, grup 2 mendapat perlakuan OFD+kitosan partikel rendah (100.000-300.000 g/mol) sebagai *membrane barrier*, grup 3 sebagai kontrol dengan OFD saja. Hasilnya menunjukkan penggunaan lapisan kolagen kitosan sebagai membran lebih efektif dibanding tanpa kitosan dalam GTR *infrabony defect* (Gbr.4).²⁵



Gambar 4A Cacat intrabony antara gigi premolar pertama dan kedua, dan antara gigi premolar kedua dan gigi molar pertama, **B** kitosan dicampur dengan NaCl 0,9%, ditempatkan di lokasi cacat dan ditutup dengan CenoMembrane barrier

Penelitian Nayer, dkk.,²¹ melakukan penelitian untuk mengevaluasi secara klinis efektivitas gel kitosan pada 20 pasien periodontitis dengan 40 *defect infrabony*. Di awal penelitian, tidak ada perbedaan PPD dan CAL secara signifikan antara kelompok kitosan dan kelompok kontrol. Tetapi pada bulan ke-6 terjadi peningkatan yang signifikan dalam parameter klinis PPD dan CAL dibandingkan nilai awal (Gbr.5).²¹



Gambar 5A Aplikasi gel kitosan pada cacat infrabony, **B** cacat tulang yang diisi dengan gel kitosan

Disimpulkan bahwa pemberian hidrogel kitosan tampaknya merupakan strategi terapi yang memungkinkan regenerasi tulang pada pasien periodontitis kronis dengan *infrabony defect*. Perancah kitosan efektif dalam pengurangan PPD dan peningkatan CAL. Penggunaan kitosan dapat dipertimbangkan menjadi bahan penting untuk terapi regenerasi periodontal pada pasien periodontitis dengan *infrabony defect*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Isik G, Hasirci N, Tezcaner A, Kiziltay A. Multifunctional periodontal membrane for treatment and regeneration purposes. *J Bioact Compat Polym* 2020;35(2):117–38.
2. Li M, Lv J, Yang Y, Cheng G, Guo S, Liu C, et al. Advances of hydrogel therapy in periodontal regeneration-a materials perspective review. *Gels* 2022; 8.
3. Lauritano D, Limongelli L, Moreo G, Favia G, Carinci F. Nanomaterials for periodontal tissue engineering: Chitosan-based scaffolds. A systematic review. *Nanomaterials* 2020; 10.
4. Gani A, Yulianti R, Supiaty S, Rusdy M. Application of chitosan and hydroxyapatite in periodontal tissue regeneration: a review. *Open Access Maced J Med Sci* 2022;10(F):224–8.
5. Carranza FA, Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR. *Carranza's clinical periodontology*. California: Saunders Elsevier; 2006.p.1286
6. Newman MG. *Newman and Carranza's clinical periodontology*. California: Saunders Elsevier; 2019.p.1658
7. Eshwar S, Manvi S, Bharadwaj A, Sajjan S, Jain V. Evaluation of osteogenic potential of fucoidan containing chitosan hydrogel in the treatment of periodontal intra-bony defects. *NIH* 2023; 9(7):573. Available from: www.preprints.org
8. Meenakshi SS, Sankari M. Effectiveness of chitosan nanohydrogel as a bone regenerative material in intrabony defects in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Adv Oral Res* 2021;12(2):222–8.
9. Babrawala I, Venkatesh MLP, Varadhan BK. A novel approach using 15% natural chitosan gel in the management of intra-bony defects: a pilot study. *Chin J Dent Res* 2016;19(4):231–7.
10. Eshwar S, Konuganti K, Manvi S, Bharadwaj AN, Sajjan S, Boregowda SS, et al. Evaluation of osteogenic potential of fucoi-coidan containing chitosan hydrogel in the treatment of periodontal intra-bony defects-a randomized clinical trial. *Gels* 2023; 9(7).
11. Guo L, Han M, Zhang H, Han Y. Effect of chitosan/dioleoyl phosphatidyl ethanolamine-Baicalein nanohydrogel in the treatment of rat with periodontitis. *Heliyon* 2024;10(3).
12. Zang S, Jin L, Kang S, Hu X, Wang M, Wang J, et al. Periodontal wound healing by transplantation of jaw bone marrow-derived mesenchymal stem cells in chitosan/anorganic bovine bone carrier into one-wall infrabony defects in beagles. *J Periodontol* 2016;87:971–81.
13. Janjua OS, Qureshi SM, Shaikh MS, Alnazzawi A, Rodriguez-Lozano FJ, Pecci-Lloret MP, et al. Autogenous tooth bone grafts for repair and regeneration of maxillofacial defects: a narrative review. Vol. 19, *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19
14. Minetti E, Taschieri S, Corbella S. Autologous deciduous tooth-derived material for alveolar ridge preservation: a clinical and histological case report. *Case Rep Dent* 2020;2020.
15. Matarese G, Ramaglia L, Fiorillo L, Cervino G, Lauritano F, Isola G. Implantology and periodontal disease: the panacea to problem solving? *Open Dent J* 2017;11(1):460–5.
16. D'Avanzo N, Bruno MC, Giudice A, Mancuso A, de Gaetano F, Cristiano MC, et al. Influence of materials properties on bio-physical features and effectiveness of 3D-scaffolds for periodontal regeneration. *Molecules* 2021; 26.
17. Alkhursani SA, Ghobashy MM, Al-Gahtany SA, Meganid AS, Abd El-Halim SM, Ahmad Z, et al. Application of nano-inspired scaffolds-based biopolymer hydrogel for bone and periodontal tissue regeneration. *Polymers* 2022; 14.
18. Atia GAN, Shalaby HK, Zehravi M, Ghobashy MM, Attia HAN, Ahmad Z, et al. Drug-loaded chitosan scaffolds for periodontal tissue regeneration. *Polymers* 2022; 14.
19. Tang G, Tan Z, Zeng W, Wang X, Shi C, Liu Y, et al. Recent advances of chitosan-based injectable hydrogels for bone and dental tissue regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2020; 8.
20. Mishra A, Pandey R, Manickam N. Antibacterial effect and physical properties of chitosan and chlorhexidine-cetrimide-modified glass ionomer cements. *J Indian Soc Pedodont Prev Dent* 2017;35(1):28–33.
21. Aboelsaad N, Abiad R. Clinical and radiographic evaluation of periodontal infrabony defects treated with chitosan in periodontitis patients. *BAU Journal - Creative Sustainable Development* 2020;1(2).
22. Dyah W, Rengga P. Book chapter Chitosan. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. The 10th Engineering International Conference. Semarang. 2021 Vol 969 b.
23. Pippi R, Santoro M, Cafolla A. The use of a chitosan-derived hemostatic agent for postextraction bleeding control in patients on antiplatelet treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:1118–23.
24. Fookes FA, Mengatto LN, Rigalli A, Luna JA. Controlled fluoride release for osteoporosis treatment using orally administered chitosan hydrogels. *J Drug Deliv Sci Technol* 2019;51:268–75.
25. Faghani M, Jenabian N, Haghani S, Khafri S. Frontiers in dentistry clinical and radiographic evaluation of chitosan particles in treatment of intrabony periodontal defects: a clinical trial. *Front Dent* 2021;18:23
26. Wohlfahrt JC, Aass AM, Koldslund OC. Treatment of peri-implant mucositis with a chitosan brush-a pilot randomized clinical trial. *Int J Dent Hyg* 2019;17(2):170–6.