

**EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL TERIPANG EMAS
(STICHOPUS HERMANII) DAN HIDROKSIAPATIT (HA)
TERHADAP EKSPRESI BMP-2
(BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-2)**

TESIS



A Z I Z A H

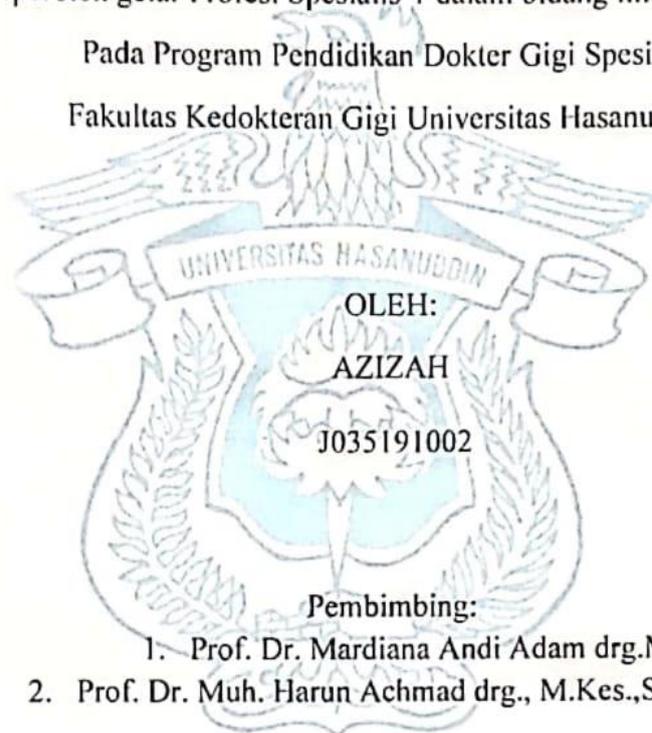
J035191002

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS PROGRAM STUDI
PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL TERIPANG EMAS
(STICHOPUS HERMANII) DAN HIDROKSIAPATIT
(HA) TERHADAP EKSPRESI BMP-2 (BONE
MORPHOGENETIC PROTEIN-2)**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk
Memperoleh gelar Profesi Spesialis-1 dalam bidang ilmu Periodonsia
Pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin



OLEH:

AZIZAH

J035191002

Pembimbing:

1. Prof. Dr. Mardiana Andi Adam drg.MS
2. Prof. Dr. Muh. Harun Achmad drg., M.Kes.,Sp.KGA (K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL TERIPANG EMAS (STICHOPUS HERMANII) DAN HIDROKSIAPATIT (HA) TERHADAP EKSPRESI BMP-2 (BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-2)

OLEH:

AZIZAH

J035191002

Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar, 1 Maret 2022

Pembimbing 1



Prof. Dr. Marjiana Andi Adam drg. MS
Nip. 195510211985032001

Pembimbing 2



Prof. Dr. Muh. Harun Achmad drg., M.Kes., Sp.KGA (K)
Nip. 197105232002121002

Mengetahui



Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)
Nip. 19641003 199002 2 001

PENGESAHAN UJIAN TESIS

EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL TERIPANG EMAS (STICHOPUS HERMANII) DAN HIDROKSIAPATIT (HA) TERHADAP EKSPRESI BMP-2 (BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-2)

OLEH:

AZIZAH

J035191002

Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah



Pembimbing 1

Prof. Dr. Mardiana Andi Adam drg. MS
Nip. 195510211985032001

Pembimbing 2

Prof. Dr. Muh. Haran Achmad drg., M.Kes., Sp.KGA (K)
Nip. 197105232002121002



Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)
Nip. 196410031990022001



Prof. Muhammad Ruslin, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)
Nip. 197307022001121001

TESIS

EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL TERIPANG EMAS (STICHOPUS HERMANII) DAN HIDROKSIAPATIT (HA) TERHADAP EKSPRESI BMP-2 (BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-2)

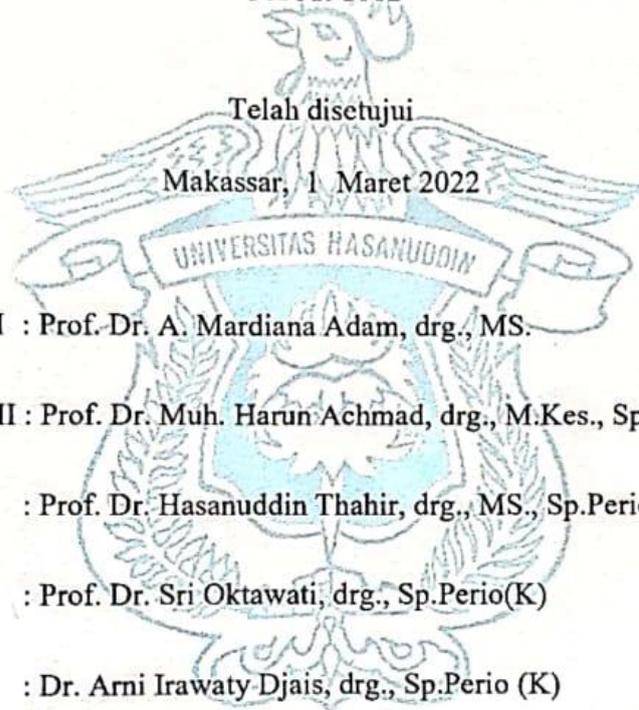
OLEH:

AZIZAH

J035191002

Telah disetujui

Makassar, 1 Maret 2022



1. Pembimbing I : Prof. Dr. A. Mardiana Adam, drg., MS.
2. Pembimbing II : Prof. Dr. Muh. Harun Achmad, drg., M.Kes., Sp.KGA(K):.....
3. Penguji I : Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., MS., Sp.Perio(K) :.....
4. Penguji II : Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio(K) :.....
5. Penguji III : Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp.Perio (K) :.....

Mengetahui
Program Studi (KPS)
Gizi Perio dan FKG-UNHAS

Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio(K)
Nip. 196410031990022001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Azizah

Stambuk : J035191002

Program studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis ini merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 1 Maret 2022

Yang menyatakan



KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim. Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala berkah dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis akhir pada waktunya sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan dokter gigi spesialis Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam proses penelitian dan penulisan ini banyak mendapat bimbingan, arahan dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, perkenankanlah penulis menyampaikan banyak terima kasih, penghargaan dan rasa hormat saya kepada bapak, ibu, dan kerabat yaitu:

1. Ibu Prof. Dr. Dwia Ariestina Pulubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin
2. Prof. Dr. drg. Muhammad Ruslin, M. Kes, PhD, Sp. BM(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin
3. Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp. Perio(K) sebagai Ketua Program Studi PPDGS Periodonsia dan sebagai penguji kedua yang telah banyak memberi masukan terhadap proses perbaikan tesis ini
4. Prof.Dr. Mardiana Andi Adam, drg., M.S sebagai pembimbing pertama dan Prof. Dr. Muh. Harun Achmad, drg., M.Kes. Sp.KGA (K) selaku pembimbing kedua tesis yang selama ini sudah meluangkan waktunya untuk membimbing, mengarahkan dan mendorong penulis menyelesaikan tesis ini
5. Prof. Dr. drg. Hasanuddin thahir, MS, Sp. Perio(K), drg. Arni Irawaty Djais, Sp. Perio(K), sebagai tim penguji yang telah banyak memberikan masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini
6. Kepada drh. Andi Fitrah A sebagai tim dokter hewan yang telah membantu selesainya penelitian ini
7. Seluruh staf pengajar pada program pendidikan dokter gigi spesialis yang telah memberikan ilmunya

8. Kedua orangtua tercinta yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan dan motivasi hingga terselesaikannya pendidikan ini
9. Suami, Miftah Farid dan anak-anak ku tersayang, Muhammad Zakumi Abqary Ramadhan, Muhammad Farzan Ahza Danish, Muhammad Arzaka Malik Shaga, terima kasih atas dukungan, motivasi, kesabarannya mendukung penulis menyelesaikan pendidikan ini.
10. Saudara-saudaraku yang selalu mendukung dan memberikan semangat hingga terselesaikannya masa pendidikan ini.
11. Drg.Sri Wahyu Putri dan drg. Dian Eka Satya, terimakasih atas pengertian dan kesabarannya dalam menemani, mendukung dan memberikan semangat selama proses penelitian berlangsung.
12. Kepada teman-teman seperjuangan residen Periodonsia Angkatan 2019, TiTU (The Twelve) drg. Muhammad Yudin, drg. Sitti Raoda Juanita R, drg. Afdalia Annisa, drg. Ayu Rahayu, drg. Sherly Endang, drg, Gustivanny Dwipa A, drg. Jennifer Tjokro, drg. Nir Etriyani, drg. Nurhadijah Raja atas segala dukungan dan perhatiannya hingga dapat terselesaikannya pendidikan spesialis ini bersama-sama
13. Seluruh residen junior, Sigma, SoJu, N6, D6 dan Maba yang turut andil dalam proses penyelesaian pendidikan ini
14. Seluruh staf dan karyawan bagian Periodonsia dan RSGM Pendidikan Unhas yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas bantuannya selama menjalani pendidikan.

Semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan terkhusus pada bagian Periodontologi

Makassar, 1 Maret 2022

Azizah

**EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL TERIPANG EMAS
(STICHOPUS HERMANII) DAN HIDROKSIAPATIT (HA)
TERHADAP EKSPRESI BMP-2 (BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-2)**

Abstrak

Pendahuluan: Penyakit periodontal dapat menyebabkan kehilangan tulang yang parah, meningkatkan mobilitas gigi bahkan gigi dapat tanggal dengan sendirinya atau harus diekstraksi karena prognosanya yang buruk. Tindakan *bone grafting* merupakan prosedur yang paling banyak dilakukan sebagai terapi regenerasi saat ini dan menjadi esensial untuk memperbaiki kerusakan jaringan periodontal. Terapi regenerasi pada defek periodontal membutuhkan material yang *biocompatible* terutama berupa bahan cangkok tulang/*bone grafting*. Suatu bahan bone graft yang baik harus memiliki sifat osteoinduksi, osteokonduksi dan osteogenesis. Hidroksiapatit (HA), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ memiliki kemiripan dengan komponen mineral anorganik tulang dan gigi karena sekitar 65% mineral anorganik tulang tersusun atas HA. Penelitian mengenai pemanfaatan bahan alam untuk kepentingan medis telah banyak dilakukan. Salah satunya adalah teripang emas. Teripang emas (*Stichopus hermanii*) mengandung banyak komponen aktif yang diyakini dapat menstimulasi proses regenerasi tulang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak teripang emas yang dikombinasikan dengan hidroksiapatit dalam regenerasi tulang.

Bahan dan metode: Penelitian ini menggunakan teripang emas (*Stichopus hermanii*) yang dibuat dalam bentuk gel dan di campur dengan hidroksiapatit sintesis (cangkang telur ayam). Pengujian bahan dilakukan pada marmut jantan dengan jumlah sampel 30 ekor yang dikelompokkan menjadi 3 kelompok. Kelompok kontrol negatif yang diaplikasi dengan placebo (salin), kelompok kontrol positif yang diaplikasi dengan *bone graft* hidroksiapatit BATAN, serta kelompok perlakuan yang diberikan *bone graft* dari ekstrak gel teripang emas dan hidroksiapatit dari cangkang telur ayam. Setiap kelompok perlakuan dibagi 2 berdasarkan waktu pengamatan 14 dan 21 hari. Data hasil penelitian kemudian dianalisis dengan bantuan program analisis data IBM SPSS Statistic versi 21 dengan nilai signifikan $p < 0.05$.

Hasil : Hasil analisa data menunjukkan adanya perbedaan signifikan rerata ekspresi BMP-2 pada kelompok perlakuan pada hari ke 14 dan 21 dengan nilai $p < 0.05$.

Kesimpulan: Hasil penelitian menunjukkan kombinasi gel teripang emas (*Stichopus hermanii*) dan hidroksiapatit sintetik sebagai sediaan bone graft dapat meningkatkan ekspresi BMP-2 pada proses regenerasi tulang.

Kata Kunci: Bone graft, gel teripang emas, defek periodontal, *Stichopus hermanii*, BMP-2

**EFFECTIVENESS COMBINATION OF GOLD SEA CUCUMBER GEL
(STICHOPUS HERMANII) AND HYDROXYPATITE (HA)
ON EXPRESSION OF BMP-2 (BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-2)**

Abstract

Introduction : Periodontal disease can causing lost severe bone , increase mobility tooth even tooth could date with alone or must extracted because poor prognosis . *Bone grafting* is most procedures conducted as therapy regeneration and becomes essential for repair damage periodontal tissue . Therapy regeneration on periodontal defects require *biocompatible* materials especially in graft bone / *bone grafting* . A good bone graft material must have characteristic osteoinduction , osteoconduction and osteogenesis . Hydroxyapatite (HA), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ has similarity with component inorganic minerals bone and tooth because about 65% inorganic minerals bone arranged over HA. Study about utilization ingredient natural for interest medical has many done . one of them is sea cucumber gold . Sea cucumber gold (*Stichopus hermannii*) contains many component active ones believed could stimulate the regeneration process bone . Study this aim for knowing effectiveness extract sea cucumber gold combined with hydroxyapatite in regeneration bone .

Materials and methods : Research this use sea cucumber gold (*Stichopus hermannii*) made in gel form and mix with hydroxyapatite synthesis (shell egg chicken). Material testing was carried out on male guinea pigs with a total sample of 30 individuals which were grouped into 3 groups. The negatif kontrol group was applied to placebo (saline), the positive kontrol group was applied to the BATAN hydroxyapatite *bone graft* , and the treatment group which was given *bone graft* from sea cucumber gel extract gold and hydroxyapatite from shell egg chicken. Each treatment group was divided into 2 based on the observation time of 14 and 21 days. The research data were then analyzed with the help of the IBM SPSS Statistics version 21 data analysis program with significant values $p < 0.05$.

Results : The results of data analysis indicate that there are difference significant average BMP-2 expression on group treatment on day 14th and 21st with p value $p < 0.05$.

Conclusion : The results showed the combination of sea cucumber gold gel (*Stichopus hermannii*) and hydroxyapatite synthetic as bone graft preparation can increase BMP-2 expression in the regeneration process bone .

Keywords : Bone graft, sea cucumber gold gel , periodontal defect, *Stichopus hermannii* , BMP-2

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan masalah	6
I.3 Tujuan Penelitian	6
I.3.1 Tujuan Umum	6
I.3.2 Tujuan Khusus.....	6
I.4 Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Struktur dan Komponen Tulang Alveolar	8
II.1.1 Struktur Tulang	8
II.1.2 Proses penyembuhan jaringan lunak.....	11
II.1.3 Proses penyembuhan jaringan keras).....	12
II.1.4 Proses pertumbuhan tulang (modeling dan remodeling tulang).....	13
II.2 Bone graft	17

	II.2.1 Sifat Bahan Cangkok Tulang	17
	II.2.2 Jenis Bone Graft.....	19
	II.3 Bone Morphogenetic Protein (BMP)	22
	II.4 Teripang Emas.....	26
	II.4.1. Klasifikasi dan anatomi.....	26
	II.4.2. Kandungan dan substansi aktif	29
	II.5. Fungsi Hidroksiapatit dalam regenerasi tulang	33
BAB III	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
	III.1 Kerangka Teori.....	34
	III.2 Penjelasan Kerangka Teori	35
	III.3 Kerangka Konsep	36
	III.4 Hipotesis.....	37
BAB IV	METODE PENELITIAN	
	IV.1 Rancangan Penelitian.....	38
	IV.2 Tempat dan waktu Penelitian.....	38
	IV.3 Sampel Penelitian.....	38
	IV.4 Alat dan bahan penelitian.....	42
	IV.5 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	44
	IV.6 Prosedur Penelitian	44
	IV.7 Analisa data.....	51
	IV.8 Etik Penelitian	52
	IV.9 Alur Penelitian	53
BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	54
	V.1. Hasil	54
	V.2. Pembahasan	61
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN.....	66
	VI.1. Kesimpulan	66
	VI.2. Saran	66

DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Fase remodeling tulang	16
Gambar 2. Penampakan morfologi Stichopus.....	28
Gambar 3. Organ internal Stichopus hermanii.....	29
Gambar 4. Struktur luar tubuh Stichopus hermanii	29
Gambar 5. Ekspresi BMP-2 pada kelompok kontrol negatif hari ke 14	55
Gambar 6. Ekspresi BMP-2 pada kelompok kontrol positif hari ke 14.....	55
Gambar 7. Ekspresi BMP-2 pada kelompok uji hari ke 14.....	55
Gambar 8. Ekspresi BMP-2 pada kelompok kontrol negatif hari ke 21	56
Gambar 9 Ekspresi BMP-2 pada kelompok kontrol positif hari ke 21	56
Gambar 10 Ekspresi BMP-2 pada kelompok uji hari ke 21.....	56
Gambar 11 Diagram batang perbandingan jumlah rerata ekspresi BMP-2	58

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil uji karakteristik ekstrak air teripang emas.....	30
Tabel 2. Hasil uji One Way ANOVA terhadap ekspresi BMP-2 pada kelompok perlakuan	57
Tabel 3. Analisis post hoc perbandingan rerata ekspresi BMP-2 antar kelompok perlakuan	59
Tabel 4. Perbandingan ekspresi BMP-2 antar lama pengamatan berdasarkan kelompok	60

DAFTAR LAMPIRAN

1. Lembar etik penelitian.....	75
2. Prosedur Penelitian.....	76
A. Pemeliharaan hewan coba	76
B. Proses pembuatan gel teripang emas.....	76
C. Proses implantasi bahan pada hewan coba.....	78
D. Proses sacrificed hewan coba, pengambilan jaringan tulang dan pembuatan slide.....	79
3. Hasil uji karakteristik bahan.....	80
4. Hasil analisis data.....	81

DAFTAR SINGKATAN

BMPs	:	Bone Morphogenic Proteins
IGF	:	Insulin Growth Factor
TGF- β	:	Transforming Growth Factor
FGF	:	Fibroblas Growth Factor
EGF	:	Epidermal Growth Factor
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
PDGF	:	Platelet-Derived Growth Factor
GM-CSF	:	Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
M-CSF	:	Macrophage Colony Stimulating Factor
TNF α	:	Tumor Necrosis Factor α
GAGs	:	Glykosaminoglikan
TRAP	:	Tartrate-Resistant Acid Phosphatase
NO	:	Nitric Oxide
RANKL	:	Receptor activator of NF κ B ligand
RANK	:	Receptor activator of NF κ B
OPG	:	Osteoprotegerin
CFU-F	:	Coloni Forming Unit-Fibroblast
CFU-GM	:	Coloni Forming Unit-Granulocyte Macrophage
DFDBA	:	Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft
FDBA	:	Freeze-Dried Bone Allograft
ALP	:	Alkaline Fosfatase
XRF	:	X-Ray Fluoresence
FTIR	:	Fourier Transform Infra Red

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kesehatan gigi dan mulut masih menjadi masalah di Indonesia dan dapat mempengaruhi kualitas hidup seseorang. Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 menunjukkan bahwa keluhan gusi bengkak dan/atau keluar bisul (abses) dialami oleh 14% penduduk Indonesia. Sementara menurut The Global Burden of Disease Study 2016, penyakit pada periodontal menjadi urutan ke 11 penyakit yang paling banyak terjadi di dunia. ¹

Penyakit periodontal disebabkan oleh interaksi yang kompleks antara biofilm subgingiva dan respon inflamasi-imun host yang berkembang pada jaringan gingiva dan periodontal akibat aktifitas bakteri. Kerusakan jaringan akibat respon imun-inflamasi secara klinis dikenal sebagai periodontitis. Meskipun gingivitis terjadi mendahului periodontitis, namun tidak semua kasus gingivitis berkembang menjadi periodontitis. Pada gingivitis, lesi inflamasi terbatas pada gingiva, namun saat terjadi periodontitis, proses inflamasi meluas hingga mempengaruhi ligamen periodontal dan tulang, menghasilkan kerusakan serat ligamen periodontal, hilangnya perlekatan secara klinis, serta resorpsi tulang alveolar.² Kehilangan tulang yang parah dapat meningkatkan mobilitas gigi bahkan gigi dapat tanggal dengan sendirinya atau harus diekstraksi karena prognosanya yang buruk.

Pencabutan gigi terutama disebabkan oleh karies dan penyakit periodontal. Penelitian oleh Pasarelli dkk³ menemukan bahwa 52,2% kehilangan gigi disebabkan oleh karies dan 35,7% karena penyakit periodontal; hanya 6,9% oleh karena masalah endodontik, 2,9% harus dicabut karena indikasi prostetik dan 2,3% oleh karena kegagalan perawatan sebelumnya. Pada populasi penelitian ini, gigi yang dicabut karena penyakit periodontal dominan pada pasien diabetes dibandingkan non-diabetes.³ Tindakan pencabutan gigi dapat menyebabkan resorpsi tulang alveolar. Kehilangan tulang alveolar ini akan mempengaruhi stabilitas, retensi, dan dukungan protesa gigi, *fixed denture*, dan penempatan implan gigi, dan pada akhirnya menyebabkan berkurangnya kenyamanan buat pasien.^{4,5}

Di era baru perkembangan ilmu pengetahuan, keputusan untuk mencabut gigi dengan penyakit periodontal merupakan hal yang menantang, terutama karena banyak alternatif terapi yang tersedia dalam kedokteran gigi, seperti biomaterial regenerasi jaringan.⁶ Terapi regenerasi pada defek periodontal membutuhkan material yang *biocompatible* terutama berupa bahan cangkok tulang/*bone grafting* (BG) dengan tujuan menurunkan kedalaman poket, mengembalikan perlekatan, mengisi defek tulang dan regenerasi tulang baru, sementum dan ligamen periodontal. Tindakan bone grafting merupakan prosedur yang paling banyak dilakukan sebagai terapi regenerasi saat ini dan menjadi esensial untuk memperbaiki kerusakan jaringan periodontal.⁷

Pengganti cangkok tulang dapat dikategorikan menjadi dua tipe utama. Yang pertama adalah bahan osteokonduktif. Pada dasarnya bahan ini mengisi kekosongan tulang yang memungkinkan tulang tumbuh dan biasanya terbuat dari

bahan *bioresobable*. Contoh umum termasuk komposit kolagen, karang laut, dan berbagai keramik. Berdasarkan ukuran defek, bahan ini dapat digunakan sendiri atau dihubungkan dengan tulang autogenous karena dianggap tidak efektif sebagai pengobatan tunggal untuk defek tulang berukuran kritis. Kategori kedua dari bahan pengganti cangkok tulang disebut sebagai bahan osteoinduktif, yang terdiri dari bahan pengganti yang mengandung faktor biologis, seperti faktor pertumbuhan. Faktor-faktor ini dapat merekrut sel-sel progenitor, menginduksi diferensiasinya menjadi sel-sel pembentuk tulang (osteoblas) dan membentuk tulang bahkan di tempat yang bukan tulang. Karena potensinya yang luar biasa untuk menyembuhkan dan meregenerasi jaringan yang hilang, banyak bahan osteoinduktif yang diteliti untuk berbagai aplikasi rekayasa jaringan.⁸

Bahan cangkok yang ditempatkan selama periode penyembuhan tulang dapat memberikan dukungan mekanis yang mencegah pola remodeling. Berbagai jenis bahan cangkok tulang yang dapat digunakan seperti allografts, xenograft, dan alloplast dengan kelemahan masing-masing, seperti kemungkinan penularan penyakit, biaya yang tinggi maupun kemampuan osteoinduksi terbatas. Bahan cangkok tulang yang masih merupakan *gold* standar adalah autogenous bone graft. Kekurangan bahan ini adalah keterbatasan sumber daya dan morbiditas daerah donor, namun tetap yang terbaik dalam pembentukan tulang.⁹

Suatu bahan bone graft yang baik harus memiliki sifat osteoinduksi, osteokonduksi dan osteogenesis. Hidroksiapatit (HA), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ memiliki kemiripan dengan komponen mineral anorganik tulang dan gigi karena sekitar 65% mineral anorganik tulang tersusun atas HA.¹⁰ Hidroksiapatit bersifat osteokonduksi,

yaitu mampu menginduksi dan menstimulasi sel-sel punca dan osteoblas untuk berproliferasi dan berdiferensiasi dalam pembentukan tulang baru atau proses regenerasi tulang. Hidroksiapatit berpori yang *interconnected* akan membentuk ikatan antara tulang yang sangat kuat dan mempercepat proses vaskularisasi. Hidroksiapatit sebagai material bone graft akan menjadi media yang baik bagi sel osteoprogenitor untuk menempel dan hidup dan melakukan proses proliferasi dan diferensiasi, yang nantinya sel-sel tersebut berperan dalam proses mineralisasi tulang dengan mensekresikan kolagen tipe I.¹¹

Penelitian mengenai pemanfaatan bahan alam sebagai bahan cangkok tulang telah banyak dilakukan. Salah satunya adalah teripang emas. Teripang emas (*Stichopus hermannii*) telah lama digunakan oleh bangsa Asia sebagai sumber nutrisi maupun untuk pengobatan tradisional. Kandungan nutrisinya yang lengkap menyebabkan teripang sering disebut sebagai ginseng dasar laut dan menjadi suplemen yang mujarab. Pada pengobatan Cina tradisional, teripang diketahui bermanfaat untuk melancarkan peredaran darah, mencegah penyempitan pembuluh darah akibat kolesterol, melancarkan fungsi ginjal, meningkatkan metabolisme, mencegah penyakit arthritis, diabetes melitus, hipertensi, mempercepat penyembuhan luka, dan antiseptik tradisional.¹² Penggunaan teripang emas (*Stichopus hermannii*) sebagai antiseptik tradisional dan obat serbaguna untuk berbagai penyakit telah dilakukan sejak 500 tahun yang lalu pada masyarakat Pulau Langkawi di Semenanjung Malaysia.¹³

Namun penelitian teripang emas sebagai obat dalam kedokteran gigi baru berkembang pada dekade terakhir. Komponen aktif dalam teripang emas diyakini

dapat menstimulasi proses regenerasi tulang. Salah satu kandungan aktif teripang emas adalah glikosaminoglikan dan kondroitin sulfat dapat memulihkan penyakit-penyakit sendi serta membantu pembentukan tulang rawan.¹² Penelitian oleh Noengky dkk¹⁴ menemukan bahwa teripang emas dapat mempercepat proses osteogenesis pada kasus relaps gigi orthodonti. Rima dkk¹⁵ juga menggabungkan antara teripang dan cangkang mutiara dan menemukan adanya peningkatan pembentukan anyaman tulang.

Proses remodeling tulang selain dipengaruhi oleh faktor sistemik, juga oleh faktor lokal. Beberapa polipeptida yang dihasilkan baik oleh tulang itu sendiri maupun oleh jaringan ekstraosesus lain dapat bekerja sebagai modulator fungsi seluler, pertumbuhan, diferensiasi dan proliferasi sel-sel tulang, diantaranya adalah IGF (Insulin growth factor) -I dan II, TGF- β (transforming growth factor- β), BMP (bone morphogenetic factor), PDGF (platelet derivative growth factor), FGF (fibroblast growth factor), EGF (Endothelial growth factor), VEGF (Vascular endothelial growth factor), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), M-CSF (macrophage colony stimulating factor), dan TNF (tumor necrotizing factor).¹⁶

Bone morphogenetic protein (BMP) adalah bagian dari *superfamily* transforming growth factor- β , merupakan asam polipeptida multifungsional yang sebagian besar disintesis dan disekresikan oleh osteoblas. Saat ini terdapat lebih dari 20 sub tipe BMP telah diidentifikasi, diantaranya BMP-2 yang merupakan faktor pengatur penting dalam osteogenesis. BMP-2 merupakan faktor pertumbuhan polipeptida yang mengandung 396 asam amino, yang fungsinya

menginduksi sel mesenkim yang tidak terdiferensiasi ke dalam tulang rawan dan jaringan tulang. BMP-2 dapat menyediakan dasar untuk kontruksi tulang pada suatu rekayasa jaringan, dan mampu menginduksi diferensiasi osteoblas yang berperan untuk mensintesis matriks tulang baru.¹⁶ Keberadaan BMP-2 merupakan salah satu tanda terjadinya proses osteogenesis.

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, penulis ingin meneliti ekspresi BMP-2 setelah aplikasi gel teripang emas yang dikombinasikan dengan hidroksiapatit sintetik pada defek tulang femur marmut.

I.2 Rumusan Masalah

Apakah kombinasi gel Teripang emas dan hidroksiapatite sintesis dapat meningkatkan ekspresi BMP-2?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Diketahui efektivitas ekstrak teripang emas yang dikombinasikan dengan hidroksiapatit dalam regenerasi tulang

I.3.2 Tujuan Khusus

Diketahui adanya efektivitas BMP-2 pada defek tulang femur marmut setelah aplikasi ekstrak gel teripang emas yang dikombinasikan dengan hidroksiapatit

I.4 Manfaat Penelitian

1. Menambah pengetahuan ilmiah mengenai potensi Teripang emas pada bidang Periodonsia
2. Menjadi bahan alternatif dalam terapi regenerasi jaringan periodontal sebagai bahan cangkok tulang.
3. Pemanfaatan sumber daya laut Indonesia berbasis Benua Maritim Spesifik (BMS)
4. Memperoleh bahan cangkok tulang yang mudah dan lebih terjangkau.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. STRUKTUR DAN KOMPONEN TULANG ALVEOLAR

II.1.1 Struktur Tulang

Tulang merupakan jaringan yang hidup dan sebagai jaringan penghubung (*connective tissue*) dengan tiga fungsi utama sebagai berikut:

1. Fungsi mekanik yaitu untuk gerakan dan melekatnya otot
2. Melindungi organ vital
3. Sebagai cadangan kalsium dan fosfat¹⁷

Tulang merupakan struktur yang dinamik dan menjalani proses regenerasi secara terus-menerus yang dinamakan proses remodeling.¹⁸ Tulang pada hakekatnya terdiri atas 3 (tiga) komponen utama sebagai berikut:

1. Senyawa organik : senyawa organik utama penyusun tulang adalah protein, dan protein utama penyusun tulang adalah kolagen tipe I yang merupakan 90 – 95% bahan organik utama sedang sisanya adalah medium homogen yang disebut substansi dasar.¹⁷
2. Substansi dasar tulang. Substansi dasar terdiri atas cairan ekstraseluler ditambah dengan proteoglikan khususnya kondroitin sulfat dan asam hialuronat. Bahan anorganik utama adalah garam kristal yang diendapkan dalam matriks tulang terutama terdiri dari kalsium dan fosfat yang dikenal sebagai kristal hidroksiapatit. Substansi dasar juga mengandung protein

nonkolagen, dan beberapa protein tersebut sangat spesifik pada tulang. Protein non-kolagen tersebut antara lain: osteonektin, osteokalsin (bone GLA-protein), osteopontin (bone sialoprotein I) dan bone sialoprotein II, *growth factor* (IGF-I dan II), *transforming growth factor* (TGF), *bone morphogenetic protein* (BMP). Protein non kolagen utama adalah osteokalsin, yang menyusun matriks tulang sebesar 1%.¹⁷

3. Komponen sel yang terdiri atas empat tipe sel yaitu: osteoprogenitor sel, osteoblas, osteosit dan osteoklas¹⁹
 - a) Sel osteoprogenitor berasal dari mesenkim yang merupakan jaringan penghubung yang masih bersifat embryonal, oleh karena itu osteoprogenitor masih memiliki kemampuan untuk mitosis, dengan demikian sel ini berfungsi sebagai sumber sel baru dari osteoblas dan osteoklas.
 - b) Osteoblas adalah sel pembentuk tulang yang berasal dari progenitor dan ditemukan dipermukaan tulang. Sel ini bertanggung jawab pada pembentukan dan proses remineralisasi tulang. Osteoblas berasal dari pluripotent mesenchymal stem cell (sel mesenkim), dan sel ini dapat juga berkembang menjadi kondrosit, adipositas, myoblast dan fibroblas. Osteoblas mensintesis kolagen dan glykosaminoglikan (GAGs) dari matriks tulang dan berperan dalam proses mineralisasi tulang. Osteoblas yang matang akan mengekspresikan beberapa senyawa kimia yang bisa digunakan untuk identifikasi aktivitas osteoblas dalam serum yang biasa diberi istilah

biochemical bone marker yaitu kolagen tipe I, alkaline fosfatase, osteopontin dan osteokalsin.¹⁸

- c) Osteosit adalah osteoblas yang terbenam dalam matriks tulang yang berhubungan dengan sel osteosit lain dan juga osteoblas pada permukaan tulang melalui kanalikuli melalui gap junction yang memungkinkan osteosit dapat memberikan tanggapan oleh adanya signal mekanik dan biokimiawi. Osteosit diyakini memainkan peran dalam hal merespon stimulasi mekanik, sensor adanya strain dan inisiasi respon terhadap modeling dan remodeling melalui beberapa messenger kimia yang meliputi glukosa 6 fosfat dehydrogenase, nitric oxide (NO), dan IGF. Hasil penelitian akhir-akhir ini diketahui bahwa osteosit juga memelihara homeostasis mineral tulang.
- d) Osteoklas bentuknya besar, bersifat multinukleat berasal hematopoietic stem cell (sel hematopoietik) yang merupakan precursor monosit/makrofag. Sel ini kaya dengan enzim lisosom yang meliputi tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)¹⁷. Osteoklas berperan pada proses resorpsi tulang dan selama proses resorpsi, ion hydrogen yang dibentuk dari carbonic anhydrase (karbonik anhydrase) memasuki plasma membran untuk melarutkan matriks tulang, lebih lanjut enzim lisosom yaitu kolagenase dan katepsin K dikeluarkan untuk kemudian mencerna matriks tulang.

Progenitor osteoblas akan mensekresikan RANKL yang akan membentuk ikatan yang bersifat aktif dengan RANK pada sel

progenitor osteoklas dan akan mengakibatkan terjadi pematangan osteoklas sehingga membentuk osteoklas yang fungsional, dan pada saat yang sama juga akan disekresikan faktor penghambat osteoklastogenesis yang dikenal sebagai osteoprotegerin (OPG). OPG kemudian akan berikatan dengan RANKL untuk menghambat osteoklastogenesis.

II.2. Proses penyembuhan jaringan lunak

Secara umum, saat pertama kali terjadi cedera atau luka, maka akan terjadi perdarahan pada daerah jejas. Pada keadaan normal, molekul yang bertanggung jawab pada proses pembekuan akan terbentuk, melindungi daerah luka dan menyediakan matriks untuk migrasi ke daerah luka, proses ini berlangsung 24 jam pertama. Setelah bekuan darah terbentuk, akan berlanjut ke fase inflamasi dimana sel-sel inflamasi seperti *polimorfonuclear neutrophil* dan monosit teraktivasi, dan membersihkan jaringan nekrotik sekitar jejas, proses ini berlangsung selama 0-5 hari. Setelah inflamasi, terbentuk jaringan granulasi, yang diawali dengan akumulasi kolagen, lalu makrofag memberi sinyal kepada sitokin dan *growth factor* agar terjadi migrasi fibroblast dan sel endotel ke daerah jejas. Sel yang kaya jaringan granulasi ini mengaktifasi fase pembentukan matriks dan maturasi. Fibroblas digantikan dengan ekstraselular matriks (ECM) dengan memproduksi matriks kaya kolagen sehingga endotelial dapat masuk dan meningkatkan vaskularisasi, fase ini disebut angiogenesis, seluruh proses proliferasi ini terjadi sekitar 5-15 hari. Jaringan granulasi yang telah dewasa menyebabkan terjadinya regenerasi jaringan atau perbaikan jaringan, proses ini berlangsung selama 20 hari

II.3. Proses penyembuhan jaringan keras

Ketika terjadi jejas pada tulang, proses penyembuhan tulang terbagi menjadi 4 tahap yaitu: pembentukan hematoma, pembentukan *callus Fibrocartilaginous*, pembentukan callus tulang, dan remodeling tulang.^{58,59}

1. Pembentukan hematoma (1-5 hari).

Segera setelah terjadi jejas, pembuluh darah dan periosteum rusak, menyebabkan terjadinya hematoma pada daerah sekitar jejas. Bekuan darah membentuk frame sementara untuk penyembuhan tulang. Jejas ini menyebabkan sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF α , BMPs, dan Interleukin (IL-1, IL-6, IL-11, IL-23). Sitokin ini menstimulasi sel-sel daerah jejas seperti makrofag, monosit, dan limfosit. Sel ini bekerjasama mengeluarkan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dalam menstimulasi penyembuhan

2. Pembentukan *Callus Fibrocartilaginous* (5 – 11 hari)

Pelepasan VEGF menyebabkan terjadinya angiogenesis pada daerah jejas, dan dalam hematoma jaringan granulasi yang kaya akan fibrin mulai berkembang. Selanjutnya mesenkimal stem sel ditarik ke daerah jejas dan proses differensiasi dimulai (oleh BMP) menjadi fibroblas, chondroblas dan osteoblas. Pada saat ini lapisan periosteal yang berdekatan, lapisan tulang muda (*woven bone*) dibentuk oleh sel osteoprogenitor

3. Pembentukan Callus Tulang (11 – 28 hari)

Terbentuknya *callus cartilage* merupakan tahap awal ossifikasi tulang. RANK-L diekspresikan, menstimulasi differensiasi lebih lanjut dari *conoblas*, *condroclas*, *osteoblast*, *osteoklas*. Sebagai hasilnya *callus cartilage* diresorpsi dan dimulai tahap kalsifikasi. *Woven bone* tetap berlanjut untuk terbentuk. Pembuluh darah yang baru terbentuk berlanjut ke tahap proliferasi, menyebabkan migrasi stem sel mesenkim. Di akhir fase ini, terbentuk tulang keras, yang merupakan kalsifikasi *callus tulang immature*

4. Remodeling tulang (18 hari – bulan hingga tahun)

Dalam kelanjutan migrasi *osteoblast* dan *osteoklas*, *hard callus*, mengulang proses remodeling yang disebut “couple remodeling”. *Couple remodelling* merupakan tahap keseimbangan antara resorpsi oleh *osteoklas* dan formasi oleh *osteoblas*. Pusat *callus* diganti dengan tulang kompak, sementara *callus* luar diganti dengan tulang *lamellar*. Proses ini membutuhkan waktu berbulan-bulan hingga struktur normal tulang terbentuk sempurna

II.4.. Proses pertumbuhan tulang (modelling dan remodeling tulang)

Perubahan struktur tulang yaitu mulai dari pembentukan skeleton, pertumbuhan dan pematangan digambarkan dalam istilah pertumbuhan tulang. Proses pengubahan dan bentuk tulang terjadi hingga akhir pubertas, namun peningkatan kepadatan masih terjadi hingga decade keempat. Fase ini disebut modeling. Sementara remodeling adalah proses regenerasi yang terjadi secara terus-menerus dengan mengganti tulang yang lama (*old bone*) dengan tulang yang baru.¹⁹

Modeling dan remodeling akan mencapai fase pemanjangan tulang (longitudinal bone growth) dan kepadatan tulang (bone massa). Proses remodeling meliputi dua aktivitas yaitu: proses pembongkaran tulang (bone resorption) yang diikuti oleh proses pembentukan tulang baru (bone formation), proses pertama dikenal sebagai aktivitas osteoklas sedang yang kedua adalah aktivitas osteoblas. Proses remodeling melibatkan dua sel utama yaitu osteoblas dan osteoklas, dan kedua sel tersebut berasal dari sumsum tulang (bone marrow). Osteoblas berasal dari pluripotent mesenchymal stem cell yaitu: fibroblas coloni forming unit (CFU-F), sedang osteoklas berasal dari *hematopoietic stem cell* yaitu *granulocyte-macrophage colony-forming units* (CFU-GM).¹⁷

Proses remodeling tulang merupakan suatu siklus yang meliputi tahapan yang kompleks yaitu: ¹⁶

1. Fase Aktivasi (*Activation phase*).

Fenomena pertama yang terjadi adalah aktivasi permukaan tulang sebelum resorpsi, melalui retraksi sel-sel lapisan tulang (osteoblas dewasa memanjang yang ada di permukaan endosteal) dan menghancurkan membran endosteal melalui aksi kolagenase. Tahap "aktivasi" awal melibatkan perekrutan dan aktivasi prekursor osteoklas monosit-makrofag mononuklear dari sirkulasi, menghasilkan interaksi sel-sel prekursor osteoklas dan osteoblas. Proses ini mengarah pada diferensiasi, migrasi, dan fusi dari osteoklas berinti banyak yang besar. Sel-sel ini menempel pada permukaan tulang yang termineralisasi dan memulai resorpsi dengan sekresi

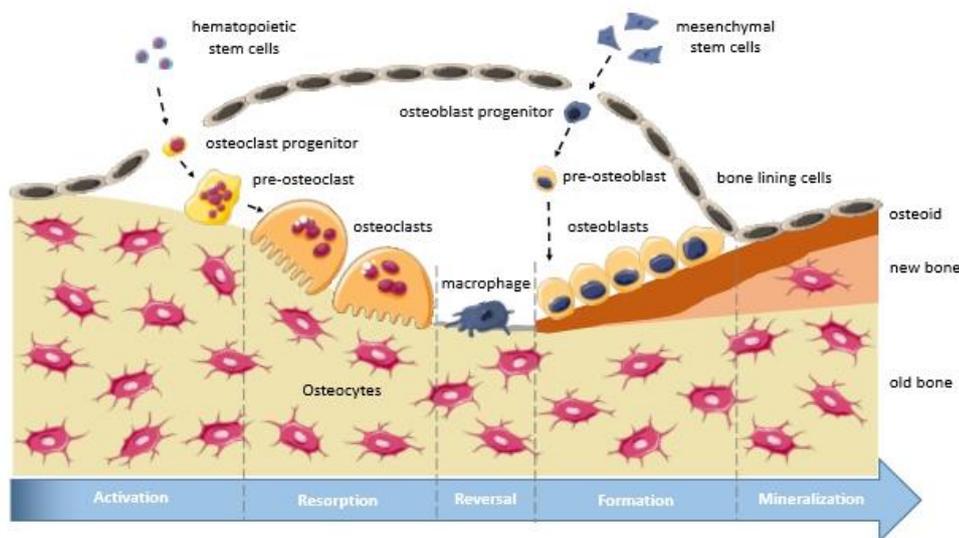
ion hidrogen dan enzim lisosom, terutama cathepsin K, yang dapat menurunkan semua komponen matriks tulang, termasuk kolagen, pada pH rendah.

2. Fase Resorpsi (*Resorption phase*).

Osteoklas kemudian mulai melarutkan matriks mineral dan menguraikan matriks osteoid. Proses ini diselesaikan oleh makrofag dan memungkinkan pelepasan faktor pertumbuhan yang terkandung dalam matriks, yang secara fundamental mengubah faktor pertumbuhan- β (TGF- β), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *insulin-like growth factor* I dan II (IGF- I dan II). Resorpsi osteoklastik menghasilkan rongga dengan *scallop* tidak teratur pada permukaan tulang trabekuler, yang disebut lacunae Howship, atau kanal Haversian silinder di tulang kortikal. Resorpsi tulang yang dimediasi oleh osteoklas hanya membutuhkan waktu sekitar 2-4 minggu selama setiap siklus remodeling.

3. Fase Pembalikan (*Reversal phase*)

Selama fase pembalikan, resorpsi tulang bertransisi ke pembentukan tulang. Pada akhir resorpsi tulang, rongga resorpsi berisi berbagai sel mononuklear, termasuk monosit, osteosit yang dilepaskan dari matriks tulang, dan preosteoblas, yang direkrut untuk memulai pembentukan tulang baru. Sinyal kopling yang menghubungkan akhir resorpsi tulang ke awal pembentukan tulang masih belum diketahui, tetapi kandidat sinyal kopling yang diusulkan termasuk faktor-faktor yang diturunkan dari matriks tulang seperti TGF- β / 3, IGF-1, IGF-2, protein morfogenetik tulang, PDGF, atau faktor pertumbuhan fibroblast



Gambar 1. Fase remodeling tulang.

Sumber: <http://aimspress.com/journal/MBE>

4. Fase Pembentukan (*Formation phase*).

Setelah osteoklas meresorpsi rongga tulang, mereka terlepas dari permukaan tulang dan digantikan oleh sel-sel dari garis keturunan osteoblas yang pada gilirannya memulai pembentukan tulang. Fenomena pengelompokan preosteoblast dihasilkan dan ditarik oleh faktor pertumbuhan yang dibebaskan dari matriks yang bertindak sebagai kemotaktik dan sebagai tambahan merangsang proliferasinya. Preosteoblas mensintesis zat *cementing* di mana jaringan baru melekat dan mengekspresikan morfogenik tulang protein (BMP) yang bertanggung jawab untuk diferensiasi. Beberapa hari kemudian, osteoblas yang telah berdiferensiasi mensintesis matriks osteoid yang mengisi area berlubang (rongga resorpsi). Osteoblas yang tersisa terus mensintesis tulang sampai mereka akhirnya berhenti dan berubah menjadi sel lapisan “diam” yang sepenuhnya menutupi

permukaan tulang yang baru terbentuk dan terhubung dengan osteosit dalam matriks tulang melalui jaringan kanalikuli.

5. Fase Mineralisasi (*mineralization phase*)

Prosesnya dimulai 30 hari setelah pengendapan osteoid, berakhir pada 90 hari di trabekuler dan pada 130 hari di tulang kortikal. Ketika siklus selesai, jumlah tulang yang terbentuk harus sama dengan jumlah tulang yang diserap kembali

II.2. BONE GRAFT

II.2.1. Sifat bahan cangkok tulang

Bahan cangkok tulang atau yang dikenal dengan istilah graft adalah suatu bagian jaringan yang diambil dari suatu tempat dan ditransplantasikan ke tempat lain, baik pada individu yang sama maupun yang berlainan. Tujuannya adalah untuk memperbaiki suatu cacat yang disebabkan oleh penyakit, kecelakaan atau anomali pertumbuhan dan perkembangan. Kerusakan tulang yang disebabkan oleh penyakit periodontal, penambahan bahan graft terbukti lebih baik dibandingkan dengan metode *open flap debridement* saja. Tujuan dari bone grafting adalah mengurangi kedalaman poket, peningkatan perlekatan klinis, pengisian tulang di daerah defek dan regenerasi tulang baru, semnetum dan ligamenum periodontal sehingga diharapkan akar gigi dapat terdukung dengan baik.²⁰

Material bone graft dari berbagai sumber dan komposisi. memiliki potensi regenerasi tulang yang berbeda terkait dengan sifat-sifat osteokonduksi, osteoinduksi dan osteogenesis.

1. Osteokonduksi

Kemampuan bahan graft sebagai *scaffold* yang menyediakan lingkungan yang mampu menampung sel induk mesenchim, osteoblas dan osteoklas yang sangat penting untuk regenerasi tulang. Secara mikroskopis, graft tulang menyerupai struktur tulang cancellous.²¹

2. Osteoinduksi

Pertama kali konsep osteoinduksi dijelaskan oleh Urist dalam kaitannya dengan BMP (*Bone morphogenic protein*). Osteoinduksi melibatkan stimulasi sel-sel osteoprogenitor untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas dan kemudian memulai pembentukan tulang baru. Penelitian yang lebih lanjut telah mengidentifikasi BMP (khususnya BMP-2, -4, -6, -7, -9 dan -14), FGF (*Fibroblas growth faktor*), PDGF (*Platelet derivate growth faktor*), VEGF (*Vascular endothelial growth faktor*) sebagai faktor pertumbuhan yang banyak terlibat dalam proses osteoinduktif pembentukan tulang baru^{22,21}

Dipengaruhi oleh osteoinduktor, precursor osteoblas berdiferensiasi menjadi osteoblas dewasa dan mensintesis tulang baru selama minggu-minggu pertama. Faktor pertumbuhan yang terlibat dalam pembentukan tulang berperan aktif selama proliferasi adalah fibroblas dan osteoblas, deposisi matriks ekstraseluler, diferensiasi sel mesenkim dan proliferasi vascular. Pada fase awal regenerasi tulang, PDGF dan FGF bertindak sebagai tahap awal induksi dalam merangsang proliferasi fibroblas dan osteoblas. Demikian pula, insulin-like growth faktor (IGF) bekerja pada

ploriferasi sel tetapi juga pada deposisi matriks ekstraseluler. Sebaliknya, bone morphogenic protein (BMPs) terutama bertindak pada tahap akhir osteoinduksi seperti diferensiasi sel mesenkim dan ploriferasi vascular. Transforming growth faktor beta (TGF- β) bekerja pada ploriferasi sel, matriks deposisi dan vaskularisasi tetapi tidak pada diferensiasi sel mesenkim.²³

3. Osteogenesis

Sifat osteogenesis dari suatu graft diperoleh ketika suatu bahan graft mengandung stem cell mesenkim, osteoblas dan osteosit. Semua elemen seluler, faktor pertumbuhan dan scaffold yang diperlukan untuk membentuk tulang baru.^{21,24}

B.2. Jenis bone graft

A. Autograft²⁵

Bahan cangkok tulang autograft adalah bahan cangkok tulang yang berasal dari bagian tubuh pasien sendiri yang dipindahkan ke tempat lain. Dianggap sebagai gold standar diantara berbagai bahan cangkok tulang yang tersedia karena sifat osteogenik, osteoinduktif dan osteokonduktif yang dimilikinya. Reaksi imun-penolakan yang rendah membuat tingkat keberhasilan > 95%. Selain itu resiko penularan penyakit dapat dieliminasi. Beberapa jenis tulang autograft seperti kepingan tulang kortikal, koagulum tulang, campran tulang, tuberositas maksilla, tulang soket ekstraksi serta tulang dan sumsum cancelous Iliac.²⁵ Pengambilan tulang intra-oral dibandingkan ekstra-oral memiliki keuntungan seperti kemudahan akses

bedah, kedekatan relative antara donor dan situs penerima, kurangnya jaringan parut kulit permanen dan minimal morbiditas pasca operasi. Selain itu osifikasi membran maksilla dan mandibular memiliki tingkat penyerapan yang lebih rendah serta integrasi yang lebih baik karena mengandung konsentrasi faktor pertumbuhan yang lebih tinggi dan potensi angiogenetik.

B. Allograft

Allograft adalah bahan cangkok tulang yang ditransplantasikan kepada orang lain secara genetik berbeda dari spesies yang sama. Bahan ini mempunyai hasil klinis yang kurang konsisten, karena hanya memiliki efek osteoinduktif dan osteokonduktif dan tidak bersifat osteogenesis. Adanya resiko penularan penyakit dan reaksi imunogenik yang merugikan sehingga bahan ini membutuhkan perlakuan khusus seperti dibekukan, diradiasi atau diberi bahan kimia untuk mengurangi resiko merugikan. Proses untuk mengurangi resiko tersebut dapat mengurangi potensi osteoinduksi dan kekuatan mekanik. Keuntungan menggunakan allograft dibandingkan autograft adalah pasien tidak perlu mengalami luka bedah tambahan untuk pengambilan donor dari tubuhnya sendiri.²⁵

Bahan allograft yang biasa digunakan dalam terapi periodontal adalah *frozen iliac cancellous* dan sumsum tulang, *demineralized freeze-dried bone allograft (DFDBA)*, *mineralized freeze-driedbone allografts (FDBA)*.²⁵

C. Alloplastic graft²⁵

Penelitian untuk mengembangkan berbagai bahan cangkok sintetis terus dilakukan oleh para ahli. Dipengaruhi oleh kemajuan yang sangat besar di bidang ilmu biomaterial, mengurangi resiko penularan penyakit, morbiditas serta biaya mendorong para ahli untuk menemukan bahan cangkok alternative.

Berbagai teknik telah digunakan termasuk tekstur permukaan, pembentukan lapisan mineral dan penggunaan bioreaktor untuk sel sehingga produk akhir dapat menyerupai lingkungan dimana osteoblas tumbuh secara alami. Bahan-bahan biomimetic ini ditandai oleh osteokonduktif, tanpa potensi osteoinduktif atau osteogenik sendiri. Bertindak sebagai *scaffold* tiga dimensi untuk mendukung pertumbuhan sel dan pembentukan tulang, meningkatkan adhesi sel dan proliferasi sel. Sekelompok material yang heterogen, termasuk kalsium fosfat, kalsium karbonat, kalsium sulfat, *bioactive glass*, dan polimer termasuk dalam kategori ini.

D. Xenograft

Xenograft adalah bahan cangkok yang diambil dari spesies yang berbeda, biasanya berasal dari tulang sapi dan karang alami yang kemudian disterilkan dan diproteinisasi dengan berbagai teknik untuk menghilangkan kandungan organik sehingga biokompatibel dan menyerupai struktur tulang manusia. Xenograft bersifat osteokonduktif, mudah diperoleh dan bebas resiko transmisi.²⁵ Dalam penggunaannya, xenograft dapat dikombinasikan

dengan faktor pertumbuhan atau cangkok tulang yang berasal dari sumber lain. Bahan ini dapat diproduksi secara massal dengan biaya yang relatif terjangkau. Namun kelemahannya adalah karakteristik tulang berbeda dibandingkan dengan manusia serta prosedur pengolahannya dapat mempengaruhi sifat fisikokimianya dan kemungkinan penularan penyakit serta stimulasi imunogenitas.

II.3. BONE MORPHOGENETIC PROTEIN (BMP)

Selama bertahun-tahun munculnya rekayasa jaringan telah dilihat sebagai alternatif yang menjanjikan untuk standar perawatan saat ini dan berpotensi dapat menghindari banyak keterbatasan yang dihadapi dengan cangkok autogenous konvensional yang melibatkan prosedur bedah tambahan. Rekayasa jaringan menggunakan sel prekursor pasien sendiri, matriks, dan faktor pertumbuhan untuk meregenerasi jaringan yang hilang. Sejak awal penelitian di bidang ini, regenerasi tulang telah mendapat lebih banyak perhatian, karena tulang adalah salah satu jaringan dengan potensi regenerasi tertinggi dalam tubuh manusia. Regenerasi tulang dapat dianggap sebagai rekapitulasi perkembangan tulang embrionik karena tulang sembuh melalui pembentukan tulang baru alih-alih pembentukan jaringan parut. Proses penyembuhan atau regenerasi tulang ini melibatkan jaringan molekul yang rumit termasuk protein morfogenetik tulang (BMPs).⁸

Pada tahun 1938, Levander menemukan bahwa jaringan mesenkim yang mengelilingi bahan cangkok bertanggung jawab atas regenerasi tulang. Lacroix pada tahun 1945 menamakan zat ini sebagai osteogenin. Urist dkk. pada tahun

1965, melakukan percobaan inovatif dan dengan hasil yang sangat menjanjikan, di mana jaringan otot ditanamkan pada kaki kelinci dalam matriks tulang terdemineralisasi. Setelah 3 minggu diamati pembentukan tulang ektopik. Hal ini memunculkan hipotesis baru pembentukan tulang melalui autoinduksi, di mana zat penginduksi dari dalam sel penginduksi bekerja pada sel yang diinduksi sehingga menyebabkannya berdiferensiasi menjadi sel osteoprogenitor atau sel kondroprogenitor. Urist menamakan zat penginduksi tulang ini sebagai, "BMP".^{26,27}

BMPs merupakan subfamili dari transforming growth faktor- β (TGF- β) superfamily. Genom manusia mengkode 20 BMP. BMP bersifat molekul dimer sangat bergantung pada ikatan disulfida antarmolekul tunggal untuk aktivitas biologis. Tidak semua BMP bersifat osteogenik, namun yang bersifat osteogenik dapat dibagi menjadi beberapa subgroup, menurut kesamaan rantai asam aminonya. Grup pertama adalah BMP-2 dan BMP-4, grup kedua termasuk didalamnya BMP-3, BMP-3B (growth differentiating faktor 10 atau GDF-10), grup ketiga: BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8 sementara grup keempat adalah GDF-5, GDF-6, GDF-7 (cartilage-derived morphogenetic protein 1, 2, 3).^{28,29,30}

Pada tulang, BMPs diproduksi oleh sel osteoprogenitor, osteoblas, chondrocytes, dan platelet. Setelah dilepas, matriks ekstraseluler menjadi tempat penyimpanan sementara BMP. Efek regulasi dari BMP bergantung pada tipe sel target, tahap diferensiasi, konsentrasi lokal BMP itu sendiri, dan interaksi dengan protein yang disekresi lainnya. BMP menginduksi sekuensial pembentukan chondrogenesis, osteogenesis, angiogenesis, dan kontrol sintesis matriks

ekstraseluler.³⁰ Secara umum fungsi BMPs adalah mengatur berbagai aktivitas mesenkim/osteoblas seperti: kemotaksis, perlekatan sel (fibronectin), replikasi sel (mitosis), diferensiasi osteoblas, aktivitas alkalin fosfatase serta sintesis/mineralisasi osteokaslin.⁸ Anggota *superfamily* ini dapat memberikan efek penghambat atau stimulasi pada sel, tergantung pada tahap diferensiasi seluler di mana mereka mulai bekerja.³¹

BMP-1, berfungsi dalam pematangan kolagen sebagai prokolagen C-proteinase dan dilaporkan mampu menginduksi perkembangan tulang dan tulang rawan. BMP-2 meregulasi penghambat ekspresi gen diferensiasi dan mendorong ekspresi fenotipik spesifik dalam sel osteoblas. Bersama-sama dengan BMP-4, BMP-6, BMP-7, dan BMP-9, BMP-2 menunjukkan aktivitas penginduksi tulang yang kuat dan disebut sebagai BMP osteogenik.³² Namun, sebaliknya, Bahamonde dan Lyons³³ mendemonstrasikan efek penghambatan BMP-3 pada osteogenesis. BMP-3 adalah pengatur kepadatan tulang yang negatif, dan BMP-13 adalah penghambat kuat pembentukan tulang.³² Spektrum luas sel sensitif terhadap BMP termasuk fibroblas, sel jaringan ikat mesenkim, sel jaringan ikat yang diturunkan dari otot, osteoblas, kondroblas, dan banyak lagi. Dengan demikian, BMP mungkin dapat mempengaruhi baik pembentukan tulang endokondral dan pembentukan tulang intramembran dengan mempengaruhi proliferasi sel osteogenik dan kondrogenik.³⁴ Ia juga dapat menginduksi diferensiasi sel-sel progenitor mesenkim menjadi osteoblas dan kondroblas.

BMP-2 dianggap sebagai pengatur positif terpenting dari proliferasi dan diferensiasi kondrosit selama pembentukan tulang endokondral, sedangkan BMP-

12 bertindak sebagai pengatur negatif kondrogenesis.³⁵ BMP juga berperan dalam proses pemodelan dan remodeling tulang. BMP bersama dengan faktor pertumbuhan lainnya diproduksi dalam matriks tulang pembentuk dan dimasukkan ke dalam matriks tulang, yang berfungsi sebagai reservoir. Selama remodeling tulang, BMP yang tergabung dalam matriks tulang dibebaskan oleh lingkungan asam yang diciptakan oleh osteoklas dan mempengaruhi resorpsi tulang yang ada dan deposisi tulang baru. Dimana BMP tertentu seperti BMP-7 memainkan peran yang dominan, BMP lain seperti BMP-11, BMP-2, dan BMP-3 memainkan peran penting dalam pengaturan remodeling tulang.³⁶

Bowers dkk menjelaskan penggunaan BMP pertama kalinya yang berhasil untuk regenerasi periodontal. Mereka melaporkan tentang protein induktif tulang, osteogenin, yang diisolasi dari tulang panjang manusia dan menyarankan bahwa osteogenin yang dikombinasikan dengan matriks yang diisolasi dari tulang dapat menjanjikan sebagai bahan graft tulang. Faktor mirip amelogenin dan faktor pertumbuhan dan BMP menunjukkan efek pleotrofik pada stimulasi beberapa peristiwa penting yang diperlukan untuk regenerasi jaringan, termasuk sintesis DNA, kemotaksis, diferensiasi, dan sintesis matriks.³³ Beberapa tes telah dilakukan, menunjukkan keefektifan BMP-2 untuk mengoreksi defek intra-tulang, supra-alveolar, furkasi, dan fenestrasi.^{35,37}

Selain BMP-2, kapasitas induktif dan stimulasi osteogenik BMP-3, BMP-4, BMP-5, dan BMP-7 juga telah dilaporkan. Meskipun analog dari BMP ini menunjukkan pembentukan tulang, namun perjalanan pembentukan tulang secara signifikan tertunda, dan juga jumlah yang dibutuhkan kira-kira dua kali lipat dari

BMP-3, BMP-4, dan BMP-5 dibandingkan dengan BMP-2. Terapi rehabilitasi dengan BMP yang dihasilkan oleh rekayasa genetika juga telah memberikan hasil yang menjanjikan di sekitar implan gigi dengan menginduksi pembentukan tulang di situs yang dikompromikan yang dilaporkan dalam berbagai studi *in vivo* dan *in vitro*, sehingga meningkatkan osseointegrasi.³⁸

II.4 TERIPANG EMAS

II.4.1. Klasifikasi dan anatomi

Indonesia adalah negara kepulauan yang memiliki wilayah maritim yang luas serta potensi sumber daya alam laut yang sangat kaya. Salah satunya adalah teripang. Indonesia adalah negara dengan potensi teripang terbesar dan penghasil teripang terbesar di dunia. Dalam setahun, 42 ton teripang dapat dihasilkan.³⁹ Teripang merupakan salah satu komoditas perikanan yang mempunyai prospek cukup baik dan bernilai ekonomis yang tinggi baik di pasaran domestik maupun internasional.⁴⁰ Tidak hanya Indonesia, Malaysia dan Filipina juga eksportir penting teripang beserta produknya. Secara global, Asia Tenggara mewakili *hotspot* pasar global untuk perdagangan teripang karena keanekaragaman hayatinya yang terkenal.⁴¹

Holothuridea atau yang lebih dikenal dengan sebutan teripang atau timun laut merupakan salah satu species *Echinodermata*. *Echinodermata* memiliki lima kelas yaitu kelas *Asteroide* (bintang laut), kelas *Ophiuroidea* (bintang laut), kelas *Echinoid* (landak laut), kelas *Crinoidea* (lili laut), dan kelas *Holothuridea* (teripang

laut). *Holothuridae* atau teripang memiliki 3 famili yaitu famili *Holothuridae* (genus *Actinopyga* dan *Holothuria*), *Stichopodidae* (genus *Stichopus*), dan *Synaptidae* (genus *Synapta*).⁴² Pada penelitian ini, jenis teripang yang digunakan adalah teripang emas (*Stichopus hermanii*). Adapun klasifikasi teripang emas (*Stichopus hermanii*) adalah:⁴³

Phylum: *Echinodermata*,

Subphylum: *Eleutherozoa*,

Infraphylum: *Echinozoa*,

class: *Holothuroidea*,

Subclass: *Aspidochirotacea*,

Order: *Aspidochirotida*,

Family: *Stichopodidae*,

Genus: *Stichopus*,

Specific name: *hermanii*,

Scientific name: *Stichopus hermanii*

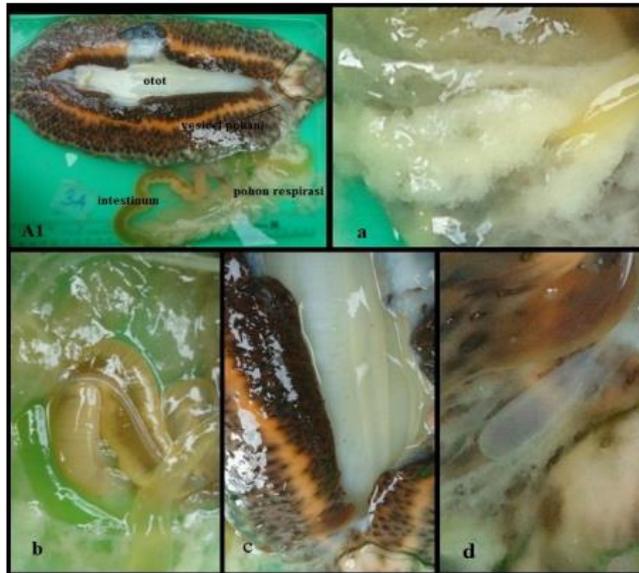
Stichopus hermanii memiliki bentuk penampang tubuh secara trapezium dengan ukuran yang relatif besar seperti pada umumnya family *Stichopodidae* yang memiliki penampang tubuh berbentuk trapesium atau persegi. Warna coklat kekuningan dengan warna papilla atau tonjolan seperti kutil berwarna kehitaman tampak di bagian dorsal. Sedangkan bagian ventral berwarna orange dengan kaki tabung yang dominan berwarna hitam. Garis yang memisahkan kaki tabung dari bagian tubuh kanan dan kiri teripang dengan warna orange tampak di bagian

ventral. Bagian anterior cenderung berwarna kuning kecoklatan, dan warna tentakel berwarna kuning keputih-putihan.⁴²

Struktur tubuh bagian luar yaitu licin, tebal dan berbuku-buku. Terdapat tonjolan seperti kutil atau papilla yang tersebar dibagian dorsal, sedangkan dibagian ventral terdapat kaki tabung berukuran sekitar 0,5 – 1 cm. Bagian-bagian dari anatomi *Stichopus hermanii* yang lain adalah tentakel, cincin kapur, polian, lambung, pohon respirasi. Pohon respirasi yang dimiliki teripang mirip dengan fungsi paru-paru pada manusia. Posisi mulut dan tentakel berada pada ujung anterior sedangkan di ujung posterior terdapat lubang anus.⁴²



Gambar 2. Penampakan morfologi *Stichopus hermanii*, (A). bagian dorsal, (B) bagian ventral



Gambar 3. Organ internal *Stichopus hermanii*, (A1).isi perut *Stichopus hermanii*; a.pohon respirasi, b.intestinum,c.otot, d.polian vesicle



Gambar 4. Struktur luar tubuh *Stichopus hermanii*; (A1):bagian dorsal, (A2):bagian ventral; a).integumen, b)anus;c)mulut; d:kaki tabung

II.4.2. Kandungan dan substansi aktif

Teripang emas (*Stichopus hermanii*) umumnya digunakan dalam bentuk gamat atau dalam bentuk bubuk. Gamat biasanya diformulasikan menjadi lotion atau salep topikal. Teripang kaya akan *growth factor* sehingga dapat memperbaiki sel-sel rusak. Kandungan protein teripang mencapai hingga 82%,dari seluruh

komponen teripang dan 80% bagian dari protein tersebut merupakan kolagen. Kandungan lain teripang adalah asam lemak esensial, berguna memperkuat sel hati untuk mengeluarkan antibodi. Karena itu juga teripang (gamat) kerap disebut imunomodulator.³⁹

Damaiyanti,³⁹ dalam penelitiannya berhasil mengidentifikasi kandungan ekstrak air teripang emas. Menurut Damaiyanti, ekstraksi menggunakan air merupakan ekstraksi yang aman dan menimbulkan resiko yang kecil pada kerusakan bahan aktif.

Tabel 1. Hasil uji karakteristik ekstrak air teripang emas (*Stichopus hermanii*)

NO	KANDUNGAN	PROSENTASE (%)
1	Air	5,65
2	Protein total	76,82
3	Asam amino esensial	48,11
4	Asam amino non esensial	28,70
5	Glikoprotein	4,62
6	Kolagen	4,05
7	Glikosaminoglikan	1,62
8	Asam hyaluronat	0,29
9	Heparin	0,38
10	Heparin Sulfat	1,02
11	Mukopolisakarida	0,69
12	Proteoglikan	1,13
13	EPA-DHA	0,16
14	Alkaloid	0,11
15	Flavonoid	0,16
16	Tanin	0,02
17	Glikosida	0,81
18	Saponin	0,56
19	Zn	0,01
20	Ca	0,59

Sumber: Damaiyanti, Karakterisasi Ekstrak Air Teripang Emas (*Stichopus hermanii*).Jurnal Kedokteran Gigi. 2015

Beberapa kandungan aktif teripang emas diidentifikasi memiliki peranan penting dalam penyembuhan, diantaranya asam amino, glikosaminoglikan (GAGs),

omega 3 (EPA-DHA), saponin, dan trace elemen seperti zinc dan kalsium.³⁹ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa teripang emas memiliki aktivitas antiinflamasi, antibakteri dan antioksidan yang kuat. Aktivitas antioksidan pada teripang umumnya karena kandungan flavonoid yang bekerja melawan reaksi oksidatif, terutama yang diprakarsai oleh radikal peroksil mengakibatkan penurunan risiko kerusakan oksidatif pada jaringan.⁴⁴ Penelitian oleh Arundina dkk⁴⁵ mengekstraksi *S.hermanii* dari perairan Kalimantan dan mendemonstrasikan efek stimulasi pertumbuhan dalam sel induk mesenchymal. Sel induk mesenchymal adalah sel yang dapat memperbaharui diri sendiri dan mempunyai kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi adiposit, kondrosit, miosit dan osteoblas. Setelah pengobatan dengan ekstrak *S.hermanii* dan medium induksi osteogenik selama 4 minggu, sel induk mesenchymal berdiferensiasi menjadi osteoblas.

Kandungan hyaluronan, EPA-DHA, dan kondroitin sulfat memiliki efek antiosteoklastogenik, serta kandungan flavonoid meningkatkan level OPG, dengan cara menstimulasi fungsi dan meningkatkan diferensiasi osteoblas sehingga dapat menjaga kesehatan tulang alveolar dan dapat mencegah resorpsi tulang alveolar serta terbukti dalam menurunkan ekspresi RANKL secara signifikan. *S.hermanii* juga dapat meningkatkan sitokin antiinflamatorik secara lokal melalui peningkatan ekspresi OPG sebagai marker jaringan periodontal selain itu kandungan aktif EPA-DHA juga berfungsi menghambat aktivitas sel osteoklas yang berperan dalam proses penguraian tulang dan meningkatkan aktivitas osteoblas dalam proses pembentukan tulang melalui peningkatan sintesis senyawa prostaglandin.⁴⁶

Kondroitin sulfat adalah senyawa glikosaminoglikan yang tersulfatisasi dan rantai kondroitin dapat berupa 100 molekul gula. Kondroitin sulfat merupakan komponen struktural penting dalam tulang rawan dan memberikan pertahanan terhadap kompresi.⁴⁷ Penelitian oleh Kusumandari⁴⁸, menemukan bahwa pemberian kondroitin sulfat dapat meningkatkan kadar ALP (alkalin fosfatase) pada tikus *Rattus novergicus* var wistar yang mengalami fraktur tulang tibia-fibula. Carter⁴⁹ menyatakan, selama proses penyembuhan tulang berlangsung, sel osteoblas aktif menghasilkan jaringan osteoid dan mensekresikan sejumlah besar alkaline fosfatase, yang memegang peranan penting dalam mengendapkan kalsium dan fosfat ke dalam matriks tulang. Berdasarkan hal tersebut, maka sebagian dari alkaline fosfatase di dalam darah dapat menjadi indikator yang baik tentang tingkat pembentukan tulang. Hal ini sejalan dengan Gaw dkk⁵⁰ juga menyatakan bahwa peningkatan kadar serum alkalin fosfatase mengindikasikan adanya peningkatan aktivitas osteoblas.

Kandungan aktif lainnya adalah asam hialuronat. Asam hialuronat merupakan komponen kunci pada proses regenerasi jaringan. Asam Hialuronat mengatur proses regenerasi melalui reseptor spesifik, mengatur respon inflamasi, migrasi sel dan angiogenesis pada proses penyembuhan. Asam Hialuronat adalah anggota dari kelompok glycosaminoglycans (GAGs) yang terdiri dari D-glucuronic acid and N-acetyl-D-glucosamine yang berikatan dengan β -glycosidic membentuk polimer yang sangat panjang dengan berat molekul 5×10^6 kDa. Asam Hialuronat di sintesis oleh permukaan dalam membrane sel berbeda dengan GAGs yang disintesis didalam sel. Melalui penelitiannya, Setiawatie⁵¹

menemukan bahwa aplikasi hidrogel asam hyaluronat carbonat hidroksiapatit pada socket post ekstraksi secara in vivo pada tikus wistar dapat meningkatkan ekspresi osteoprotegerin (OPG) dan TGF Beta 5 kali lipat dibanding kontrol, namun bila dibandingkan dengan pemberian bahan graft saja dapat meningkatkan ekspresi TGF beta dan OPG dua kali lipat.

II.5. FUNGSI HIDROKSIAPATIT DALAM REGENERASI TULANG

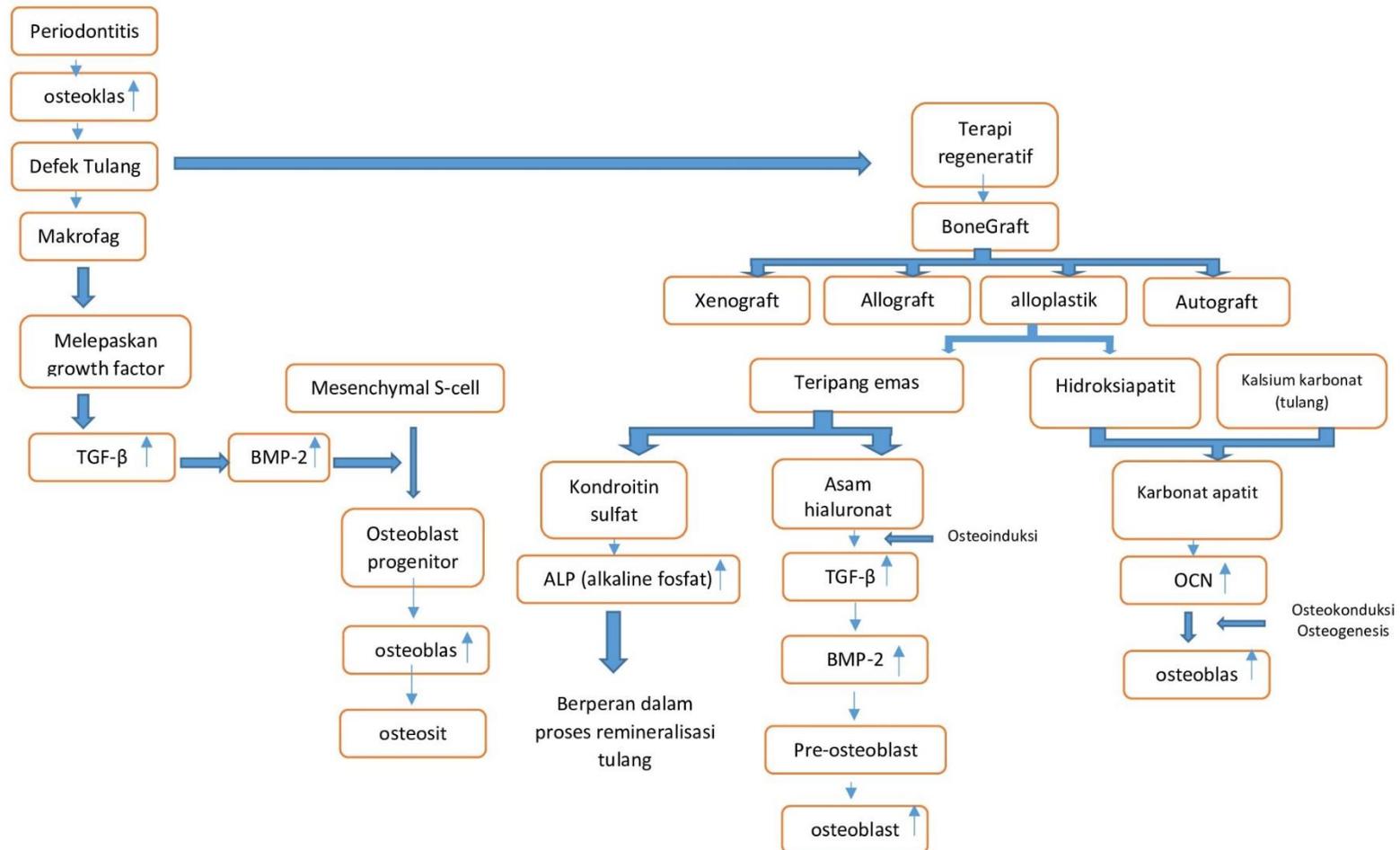
Hidroksiapatit dengan formula kimia $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ adalah bahan keramik yang biokompatibel, karena secara kimia dan fisik kandungan mineralnya sama dengan tulang manusia. Hidroksiapatit adalah keramik bioaktif yang sudah luas penggunaannya pada reparasi tulang seperti pelapisan logam prostese untuk meningkatkan sifat biologi dan mekanik. Ada dua sumber serbuk HA yaitu dari material sintetik secara kimia dan dari sumber biologi alami seperti cangkang sotong, koral, cangkang telur, gypsum alami, kalsit alami dan tulang sapi serta tulang ikan. Hidroksiapatit mempunyai sifat biokompatibel, bioaktif, dan osteokonduktif. Secara termodinamik, pH, temperature dan komposisi fisiologi fluida pada hidroksiapatit sangat stabil. Hidroksiapatit sudah banyak digunakan pada bidang kedokteran termasuk sebagai *drug delivery*.^{7,52}

Adanya kesamaan struktur kimia dengan mineral tulang pada manusia, maka hidroksiapatit menunjukkan daya afinitasnya (daya tarik) sangat kuat pada tempat jaringan keras. Pembentukan ikatan kimia dengan jaringan yang baik memberikan keuntungan yang besar pada hidroksiapatit dalam aplikasi klinik sebagai bahan pengganti tulang.

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA

III.1 Kerangka Teori

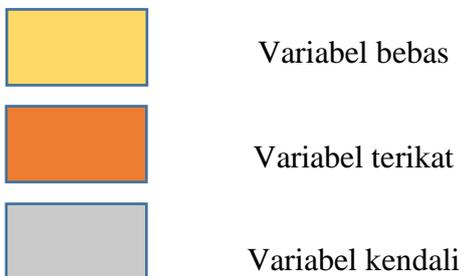
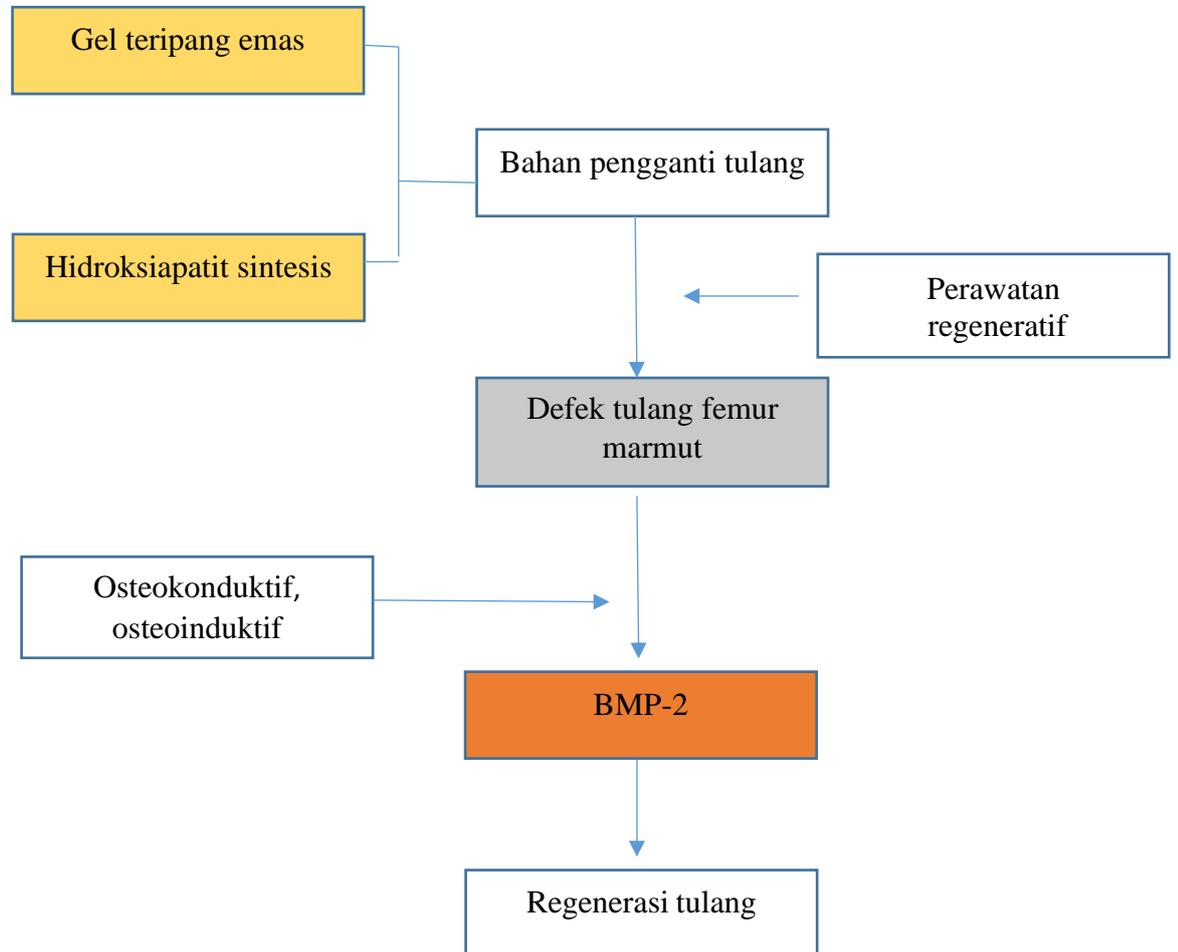


III.2. Penjelasan Kerangka Teori

Pada periodontitis, terjadi peningkatan aktivitas osteoklas yang menyebabkan terbentuknya defek tulang. Secara fisiologis defek tulang dapat mengalami proses remodeling yang melibatkan makrofag. Makrofag bekerja dengan cara melepaskan growth factor salah satunya adalah TGF- β yang menginduksi pelepasan BMP-2. Bone morphogenic protein-2 (BMP-2) berperan dalam proses terbentuknya osteoblast progenitor dari mesenchymal S-cell yang selanjutnya akan menjadi osteoblast dan berkembang menjadi osteosit.

Defek tulang dapat diterapi dengan terapi regenerative, salah satunya dengan penggunaan bahan bone graft yang terdiri dari beberapa jenis yaitu xenograft, allograft, alloplastic serta autograft. Pada penelitian ini, bonegraft yang digunakan adalah alloplastic, yaitu kombinasi dari teripang emas dan hidroksiapatit. Teripang emas mengandung kondroitin sulfat yang dapat meningkatkan ALP (alkalin phosphatase) yang berperan dalam proses remineralisasi tulang. Selain itu juga mengandung asam hialuronat yang bersifat osteoinduksi dimana dapat meningkatkan TGF- β sehingga dapat menginduksi BMP-2.

III.3. Kerangka Konsep



III.4 . Hipotesis

Kombinasi gel teripang emas (*Stichopus hermanni*) dan hidroksiapatit dapat meningkatkan ekspresi BMP-2 pada defek tulang femur marmut.