

**EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL TERIPANG EMAS (*STICHOPUS HERMANII*) DAN HIDROKSIAPATIT (HA) SINTETIK DARI CANGKANG TELUR TERHADAP PEMBENTUKAN *WOVEN BONE* PADA REGENERASI TULANG  
(In Vivo Study on Femur of Male *Cavia Porcellus*)**

**TESIS**



**Oleh :  
ADIIAWANTY  
J035201005**

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

**EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL TERIPANG EMAS (*STICHOPUS HERMANII*) DAN HIDROKSIAPATIT (HA) SINTETIK DARI CANGKANG TELUR TERHADAP PEMBENTUKAN *WOVEN BONE* PADA REGENERASI TULANG  
(In Vivo Study on Femur of Male *Cavia Porcellus*)**

**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:

ADHAWANTY  
J035201005

Pembimbing:

1. Dr. Asdar Gani, drg., M.Kes
2. Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (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) SINTETIK DARI CANGKANG TELUR TERHADAP  
PEMBENTUKAN WOVEN BONE PADA REGENERASI TULANG  
(In Vivo Study on Femur of Male Cavia Porcellus)**

**OLEH:  
ADHAWANTY  
J035201005**

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

Makassar, 20 Oktober 2022

Pembimbing 1



Dr. Asdar Gani, drg. M.Kes  
Nip. 196612291997021001

Pembimbing 2



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

Mengetahui  
Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Periodontisia FK G-UNHAS



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

# PENGESAHAN UJIAN TESIS

## EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL TERIPANG EMAS (STICHOPUS HERMANII) DAN HIDROKSIAPATIT (HA) SINTETIK DARI CANGKANG TELUR TERHADAP PEMBENTUKAN WOVEN BONE PADA REGENERASI TULANG

(In Vivo Study on Femur of Male Cavia Porcellus)

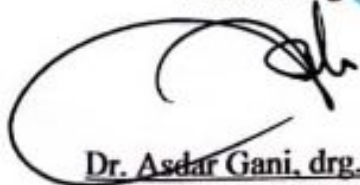
OLEH:

**ADHAWANTY**  
J035201005

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

Makassar, 20 Oktober 2023

Pembimbing 1



Dr. Asdar Gani, drg. M.Kes  
Nip. 196612291997021001

Pembimbing 2



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

Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Periodonsia FKG UNHAS



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



Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Edy Machmud, drg. Sp. Pros (K)  
Nip. 19631104199401

# TESIS

**EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL TERIPANG EMAS (STICHOPUS HERMANII)  
DAN HIDROKSIAPATIT (HA) SINTETIK DARI CANGKANG TELUR TERHADAP  
PEMBENTUKAN WOVEN BONE PADA REGENERASI TULANG  
(In Vivo Study on Femur of Male Cavia Porcellus)**

**OLEH:**

**ADHAWANTY**

**J035201005**

Telah disetujui

Makassar, 20 Oktober 2022

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

Mengetahui  
Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Periodonsia, FK-G-UNHAS

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

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Adhawanty

NIM : J035201005

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulis ilmiah yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan dan pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia memenuhi sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Oktober 2022



Adhawanty

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum Warahmatullahi wabarakatuh

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran 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. Tidak lupa pula shalawat serta salam tercurahkan bagi Rasulullah SAW, beserta keluarga, sahabat serta umatnya di dunia ini.

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. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.**, sebagai Rektor Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. Edy Machmud, drg. Sp. Pros (K)**, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

3. **Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp. Perio (K)** sebagai Ketua Program Studi PPDGS Periodonsia, sekaligus sebagai Penasehat Akademik dan pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu, bimbingan, dukungan serta arahan selama penulis menempuh pendidikan di PPDGS Periodonsia.
4. **Dr. Asdar Gani, drg., M. Kes** sebagai Pembimbing I yang sudah meluangkan waktunya untuk membimbing, mengarahkan dan mendorong penulis menyelesaikan tesis ini.
5. **Prof. Dr. Mardiana Andi Adam, drg., MS, Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, M.Kes., Sp. Perio (K), dan Dr. Arni Irawaty Djais, drg., Sp. Perio (K)** sebagai penguji I, II dan III yang telah banyak memberikan masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini.
6. **Surijana Mappangara, drg, M.Kes, Sp.Perio (K), Supiaty, drg, M.Kes, Dian Setiawati, drg, Sp. Perio (K) dan Sitti Raodah Juanita Ramadhan, drg., Sp. Perio,** sebagai dosen Departemen Periodonsia yang telah memberikan ilmu, bimbingan dan dukungan selama proses pendidikan.
7. **drh. Sry Deniati** dan tim dokter hewan pada Klinik Doc Pet, yang telah membantu penulis menyelesaikan penelitian ini.
8. Laboratorium Patologi Anatomi FK UNHAS, dan Laboratorium Biokimia – Biomolekuler FK Universitas Brawijaya yang telah membantu dalam proses penelitian.



9. Orang tuaku tercinta Ayahanda (**Purn**) **H. Djamaluddin Lantara** dan Ibunda Almarhumah **Hj. St. Aisyah Karim, S.Sos. MM** atas segala doa, yang tidak dapat tergantikan dengan apapun dan selalu memberikan yang terbaik untuk anak-anaknya.
10. Teristimewa Mertua, **Ibu Hasmianti** yang dengan penuh kesabaran memberikan doa, dukungan, dan motivasi serta keluarga Palopo hingga terselesaikannya pendidikan ini.
11. Suamiku tercinta **Sulham ST, MM** dan anak-anakku tersayang **Muh. Ghailan Dzaky Tsakafi, Muh.Dihyah AlQalabi dan Muh.Dzihi Sulaiman AlFatih** atas segala doa, cinta, semangat dan motivasi, serta selalu sabar, setia mendampingi dan membimbing penulis selama masa pendidikan ini.
12. Saudari-saudariku tersayang **Ajmal Nensi S.Sos, MM, Adtri Nurnaeni SE, Aswad Multisyam S.STP, MM** dan saudara ipar serta keponakan atas segala dukungan doa dan semangat selama menjalani pendidikan.
13. Kepada Angkatan **SOJU (SO7)**, teman seperjuangan suka dan duka **Firman Salam, Shinta Rahmah Mansyur, Alfrida Pasangallo, Rachmi Bachtiar, Nur Masyta Suriadi dan Daniel Tetan El**, yang selalu membantu, mendukung, dan memberi semangat selama menempuh pendidikan .
14. Kepada senior **XWar, Titu, Sigma** dan adek adek junior **Nemesix, Dextra, Venom, Phoenix** yang telah memberi dukungan dan semangat selama menempuh pendidikan.

15. Teruntuk Kakak **drg. Hj. Arni Erawati, M.Kes, Sp,PM, Bidan Kismawati (Ecccewati)** dan seluruh teman-teman juga saudara tak sedarah di Kabupaten Luwu Timur yang telah memberikan bantuan, dukungan moril dan kekuatan tanpa batasnya selama penulis menjalani Pendidikan.
16. Staf pegawai **kak Bia dan Mirna**, serta semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam segala hal kepada penulis dalam menyelesaikan penyusunan tesis ini. Penulis memohon maaf jika tidak dapat menyebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan serta jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik demi kesempurnaan tulisan ini. Semoga penulisan tesis ini bermanfaat bagi pembaca dan masyarakat luas serta berguna untuk perkembangan ilmu kedokteran gigi.

Makassar, 20 Oktober 2022

Adhawanty

**EFEKTIVITAS KOMBINASI GEL TERIPANG *EMAS (STICHOPUS HERMANII)* DAN HIDROKSIAPATIT (HA) SINTETIK DARI CANGKANG TELUR TERHADAP PEMBENTUKAN *WOVEN BONE* PADA REGENERASI TULANG  
(In Vivo Study on Femur of Male *Cavia Porcellus*)**

**Abstrak**

**Pendahuluan:** Penyakit periodontal dapat menyebabkan kehilangan gigi yang dapat mempengaruhi kualitas hidup jika tidak ditangani dengan baik. Terapi periodontal membutuhkan suatu material pengganti tulang yang dapat menstimulasi pembentukan tulang dan regenerasi jaringan periodontal yaitu terapi bedah regenerasi periodontal dengan menggunakan bone graft. Sifat terpenting dari biomaterial yang digunakan untuk perbaikan tulang adalah osteokonduktif, osteoinduktif, dan osteogenesis. Diantara berbagai macam biomaterial, Hidroksiapatit (HA) ) atau  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  telah banyak digunakan dalam ortopedi dan kedokteran gigi, dimana kristal hidroksiapatit mempunyai ukuran yang sama dengan kristal hidroksi apatit tulang. Hidroksiapatit adalah komponen anorganik utama penyusun jaringan tulang. Adanya kesamaan struktur kimia dengan mineral jaringan tulang manusia sehingga hidroksiapatit sintetik menunjukkan daya afinitasnya baik, yaitu dapat berikatan secara kimiawi dengan tulang. 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 Irigasi larutan saline, 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 SPSS dengan nilai signifikan  $p < 0.05$ .

**Hasil :** Hasil analisa data menunjukkan adanya peningkatan ekspresi woven bone pada kelompok perlakuan pada hari ke 14 dan 21 dengan nilai  $p < 0.05$ .

**Kesimpulan:** Berdasarkan penelitian ini disimpulkan bahwa aplikasi gel teripang emas yang dikombinasikan dengan HA sintetik dapat meningkatkan pembentukan woven bone pada proses remodeling tulang.

**Kata Kunci:** Bone graft, gel teripang emas, defek periodontal, *Stichopus hermanii*, woven bone.

**EFFECTIVENESS OF THE COMBINATION OF GOLD SEA CUBE  
(*STICHOPUS HERMANII*) AND SYNTHETIC HYDROXHAPATITE (HA)  
FROM EGG SHELLS ON THE FORMATION OF *WOVEN BONE* IN  
BONE REGENERATION  
(In Vivo Study on Femur of Male *Cavia Porcellus*)**

**Abstract**

**Introduction:** Periodontal disease can cause tooth loss which can affect quality of life if not handled properly. Periodontal therapy requires a bone replacement material that can stimulate bone formation and regeneration of periodontal tissue, namely periodontal regeneration surgical therapy using bone grafts. The most important properties of biomaterials used for bone repair are osteoconductive, osteoinductive, and osteogenesis. Among various kinds of biomaterials, Hydroxyapatite (HA) or  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})$  has been widely used in orthopedics and dentistry, where the hydroxyapatite crystals have the same size as bone hydroxyapatite crystals. Hydroxyapatite is the main inorganic component of bone tissue. There is a similarity in chemical structure to the minerals of human bone tissue so that synthetic hydroxyapatite shows good affinity, that is, it can chemically bind to bone. Research on the use of natural materials for medical purposes has been widely carried out. One of them is the golden sea cucumber. The golden sea cucumber (*Stichopus hermanii*) contains many active components which are believed to stimulate the process of bone regeneration. This study aims to determine the effectiveness of golden sea cucumber extract combined with hydroxyapatite in bone regeneration. The golden sea cucumber (*Stichopus hermanii*) contains many active components which are believed to stimulate the process of bone regeneration. This study aims to determine the effectiveness of golden sea cucumber extract combined with hydroxyapatite in bone regeneration. The golden sea cucumber (*Stichopus hermanii*) contains many active components which are believed to stimulate the process of bone regeneration. This study aims to determine the effectiveness of golden sea cucumber extract combined with hydroxyapatite in bone regeneration.

**Materials and methods:** This study used golden sea cucumber (*Stichopus hermanii*) which was prepared in gel form and mixed with synthetic hydroxyapatite (chicken egg shell). Material testing was carried out on male guinea pigs with a total sample of 30 which were grouped into 3 groups. The negative control group was applied with saline solution irrigation, the positive control group was applied with BATAN hydroxyapatite bone graft, and the treatment group was given bone graft from golden sea cucumber gel extract and hydroxyapatite from chicken egg shells. 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 SPSS data analysis program with a significant value of  $p < 0.05$ .

**Results:** The results of data analysis showed an increase in the expression of woven bone in the treatment group on days 14 and 21 with a  $p$  value  $< 0.05$ .

**Conclusion:** Based on this study it was concluded that the application of golden sea cucumber gel combined with synthetic HA can increase the formation of woven bone in the bone remodeling process.

**Keywords:** Bone graft, golden sea cucumber gel, periodontal defects, *Stichopus hermanii*, woven bone.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR</b> .....	vi
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	vii
<b>ABSTRAK</b> .....	xi
<b>ABSTRACT</b> .....	xii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xviii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xix
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	7
1.3 Tujuan Penelitian .....	7
1.3.1 Tujuan Umum .....	7
1.3.2 Tujuan Khusus .....	7
1.4 Manfaat Penelitian .....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	9
2.1 Teripang Emas ( <i>Stichopus Hermanii</i> ) .....	9
2.2 Jaringan Periodontal .....	13
2.3 Perawatan Regeneratif .....	14
2.4 Hidroksiapatit (HA) .....	16
2.5 Struktur Tulang .....	19
2.6 Woven Bone .....	22
2.7 Remodelling Tulang .....	26
2.8 Terapi Bonegraft .....	29
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS</b> .....	36

3.1 Kerangka Teori .....	36
3.2 Kerangka Konsep .....	37
3.3 Hipotesis .....	37
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>38</b>
4.1 Rancangan Penelitian .....	38
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	38
4.2.1 Lokasi Penelitian .....	38
4.3.2 Waktu Penelitian .....	39
4.3 Sampel Penelitian .....	39
4.3.1 Jenis Sampel .....	39
4.3.2 Karakteristik Hewan Percobaan.....	39
4.3.3 Kriteria Sampel Penelitian .....	41
4.3.4 Jumlah Sampel .....	41
4.4 Alat dan Bahan Penelitian .....	42
4.4.1 Alat Penelitian .....	42
4.4.2 Bahan Penelitian .....	43
4.5 Variabel Penelitian dan Defenisi Operasional .....	44
4.5.1 Variabel Penelitian .....	44
4.5.2 Defenisi Operasional .....	44
4.6 Prosedur Penelitian .....	45
4.6.1 Pemeliharaan Hewan Coba .....	45
4.6.2 Persiapan Gel Teripang Emas ( <i>Stichopus Hermanii</i> ) .....	49
4.6.3 Proses Implantasi .....	52
4.6.4 Pengambilan jaringan tulang dan pemeriksaan histologi .....	53
4.7 Analisa Data .....	55
4.8 Alur Penelitian .....	56
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>57</b>
5.1 Hasil .....	57
5.2 Pembahasan .....	64
<b>BAB VI SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>69</b>
6.1 Simpulan .....	69

6.2 Saran .....	69
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>70</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	<i>Stichopus Hermanii</i> atau teripang emas .....	10
Gambar 2	Penampakan <i>Stichopus Hermanii</i> .....	11
Gambar 3	Proses Remodeling Tulang .....	28
Gambar 4	Bone Graft Batan FDBX Xenograft .....	33
Gambar 5	Diagram perbandingan jumlah rerata woven bone pada hari ke 14 dan 21 .....	45
Gambar 6	Hasil pemeriksaan histologis dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) pada kelompok perlakuan, kontrol positif, dan kontrol negatif hari 14 dengan perbesaran 400x dan 1000x .....	60
Gambar 7	Hasil pemeriksaan histologis dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) pada kelompok perlakuan, kontrol positif, dan kontrol negatif hari 21 dengan perbesaran 400x dan 1000x .....	60
Gambar 8	Diagram Perbandingan antar dua kelompok perlakuan berdasarkan lama pengamatan .....	62
Gambar 9	Diagram perbandingan antar lama pengamatan berdasarkan kelompok .....	64

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Perbedaan histologis woven bone dan tulang lamellar .....	24
Tabel 2	Bahan graft yang digunakan dalam kedokteran gigi .....	32
Tabel 3	Tabel sintesa .....	33
Tabel 4	Hasil uji one way ANOVA terhadap ekspresi Woven Bone pada kelompok perlakuan .....	58
Tabel 5	Analisa Post Hoc Perbandingan rerata ekspresi woven bone antar kelompok perlakuan .....	61
Tabel 6	Perbandingan ekspresi woven bone antar lama pengamatan berdasarkan kelompok .....	63

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat etik penelitian .....	76
Lampiran 2 Foto prosedur penelitian .....	77
Lampiran 3 Foto hasil pemeriksaan histologi .....	81

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit periodontal merupakan penyakit dengan nilai prevalensi tinggi di dunia, sedangkan di Indonesia sendiri merupakan penyakit gigi dan mulut yang paling banyak diderita oleh masyarakat.<sup>1,2</sup> Penyakit pada jaringan periodontal menyebabkan reaksi peradangan yang disebabkan oleh infeksi bakteri dan jika tidak ditangani dapat menyebabkan kehilangan gigi yang dapat mempengaruhi kualitas hidup.<sup>3</sup>

Terapi periodontal berperan dalam mengontrol perkembangan penyakit dan mengurangi terjadinya kehilangan gigi. Namun, tentu saja kesuksesan terapi periodontal sangat bergantung pada ketepatan pemeliharaan setelah dilakukan terapi. Terdapat beberapa macam terapi periodontal yaitu terapi periodontal konvensional seperti scaling dan root planning dan terapi bedah regenerasi periodontal, antara lain penggunaan guided tissue regeneration, bone graft, dan beberapa bahan biologik lainnya. Namun, terapi periodontal konvensional memiliki keterbatasan dalam menstimulasi regenerasi jaringan periodontal yang hilang, sehingga dibutuhkan suatu material pengganti tulang yang dapat menstimulasi pembentukan tulang dan regenerasi jaringan periodontal yaitu terapi bedah regenerasi periodontal dengan menggunakan bone graft.<sup>4</sup>

Perbaikan jaringan keras selalu menjadi salah satu masalah terpenting dalam rekayasa biomedis. Berbagai biomaterial, seperti berbagai jenis kalsium fosfat, bioglass, biopolimer, dan polimer sintetik, telah dipelajari di bidang ini. Biomaterial adalah suatu bahan sintesis yang dapat diimplan ke dalam jaringan sebagai pengganti fungsi dari jaringan tersebut. Sifat terpenting dari biomaterial yang digunakan untuk perbaikan tulang adalah osteokonduktif, osteoinduktif, dan osteogenesis. Diantara berbagai macam biomaterial, keramik kalsium fosfat telah banyak digunakan dalam ortopedi dan kedokteran gigi, dimana Hidroksiapatit (HA) adalah kalsium yang paling banyak diteliti.<sup>5,6</sup>

Hidroksiapatit (HA) merupakan kelompok dari mineral apatit dan salah satu senyawa kalsium fosfat yang dikenal baik untuk aplikasi biomedis sebagai tulang buatan dan gigi karena struktur kimia yang sama dengan komponen mineral pada tulang. Dewasa ini, minat terhadap bahan-bahan ini sebagai adsorben meningkat, dilihat karena sifat pertukaran ionnya, adsorpsi, afinitas, ikatan dengan molekul organik, kelarutan air rendah, stabilitas tinggi di kedua kondisi, reduksi dan oksidasi, ketersediaannya dan biaya murah.<sup>7</sup>

Hidroksiapatit (HA) mempunyai bentuk fisik berupa bubuk yang berwarna putih, abu-abu, hijau hingga kuning dan mempunyai rumus kimia  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  adalah keramik bioaktif yang sudah luas penggunaannya dalam aplikasi medis antara lain untuk reparasi tulang yang mengalami kerusakan, pelapisan logam protesa (implan) untuk

meningkatkan sifat biologi dan mekanik dan juga sebagai media penghantaran obat (drug delivery). Secara termodinamik hidroksiapatit sangat stabil pada pH, temperatur dan komposisi fisiologi fluida. Kristal hidroksiapatit mempunyai ukuran yang sama dengan kristal hidroksi apatit tulang, yaitu berkisar 20 – 50 nm.<sup>8</sup> Hidroksiapatit memiliki struktur kristal heksagonal dengan dimensi selnya  $a = b = 9,42 \text{ \AA}$  dan  $c = 6,88 \text{ \AA}$  ( $1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$ ). Secara stokiometri Ca/P hidroksiapatit memiliki ratio 1,67 dan secara kimia sama dengan mineral tulang manusia. Hidroksiapatit adalah komponen anorganik utama penyusun jaringan tulang. Adanya kesamaan struktur kimia dengan mineral jaringan tulang manusia, maka hidroksiapatit sintetik menunjukkan daya afinitasnya dengan baik yaitu dapat berikatan secara kimiawi dengan tulang.<sup>5,6,7</sup>

Pembuatan HA pada umumnya menggunakan padatan atau serbuk kalsium oksida (CaO). Sumber kalsium dari bahan alam dapat diperoleh dari cangkang telur ayam. Cangkang telur ayam mengandung kalsium dalam bentuk kalsium karbonat (CaCO<sub>3</sub>) sebagai komposisi penyusun utama cangkang telur ayam. Tingginya kadar kalsium dalam cangkang telur ayam tersebut memberi peluang potensial bagi cangkang telur ayam untuk menggantikan peranan kalsium sintetik.<sup>7</sup>

Teripang emas (*Stichopus hermanii*) merupakan salah satu teripang yang mudah ditemukan di Asia Tenggara, bagian barat pasifik hingga perairan Indonesia. Teripang selain sebagai sumber protein, juga dikenal secara luas sebagai obat tradisional yang sudah lama dimanfaatkan. Genus

*Stichopus hermannii* atau lebih dikenal dengan gamat memiliki khasiat menyembuhkan gastric ulcer, arthritis, nyeri, hipertensi, dan meningkatkan penyembuhan luka. 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 diabetes melitus, hipertensi, mempercepat penyembuhan luka, dan antiseptik tradisional. Air rebusan teripang telah dimanfaatkan secara tradisional sebagai tonikum dan diberikan kepada wanita yang baru melahirkan untuk menghentikan perdarahan dan mempercepat proses penyembuhan luka khitan pada anak laki-laki.<sup>8,9,10</sup>

Dalam bidang kedokteran gigi, beberapa penelitian tentang efek teripang emas telah banyak dilakukan. Sebuah penelitian memperlihatkan granul teripang emas dapat meningkatkan ekspresi bFGF pada penyembuhan defek tulang. Dua tahun kemudian mereka kembali meneliti efektivitas teripang emas pada pembentukan tulang pada soket setelah pencabutan gigi.<sup>11</sup>

Kandungan kolagen di dalam protein teripang sekitar 80% dari seluruh protein yang terdapat di tubuhnya. Termasuk kandungan Glikoprotein, kolagen, glikosaminoglikan (Asam Hialuronat, Kondroitin Sulfat, Dermatan Sulfat, Heparin, Heparan Sulfat, mukopolisakarida, proteoglikan. Kolagen berfungsi untuk membangun tulang, gigi, sendi, otot,

dan kulit. Proteinnya juga mudah dicerna enzim pepsin. Kolagen diperlukan untuk pembentukan tulang, gigi dan metabolisme di dalam tubuh. Asupan kolagen akan membantu pertumbuhan jaringan mukosa, gingiva, otot dan tulang, meningkatkan imunitas tubuh, dan menyembuhkan luka baik pada jaringan lunak maupun jaringan tulang<sup>12</sup>

Melihat khasiat teripang emas yang begitu besar, peneliti merasa tertarik dengan kandungan kolagen dan asam hialuronat dalam Teripang emas (*Stichopus Hermanii*), namun masih sedikit penelitian yang menunjukkan potensi teripang emas sebagai bahan cangkok tulang. *Stichopus hermanni*, memiliki kandungan asam hialuronat (AH) yang tinggi (75,7%), dan kolagen (29,47%). Dalam matriks ekstraseluler, AH mewakili kerangka kerja yang memicu pemulihan jaringan pasca cedera, menekan aktivitas anti-inflamasi, memodulasi hidrasi jaringan, keseimbangan osmotik dan pengenalan kolagen, dan kontraksi selama proses perbaikan. Penelitian menggunakan AH pada konsentrasi 0,8% menunjukkan bahwa ia mempercepat regenerasi tulang melalui kemotaksis, proliferasi, dan diferensiasi sel mesenkim.<sup>11</sup>

Secara makroskopis tulang dibedakan menjadi tulang woven dan tulang berlapis (lamellar). Tulang woven adalah bentuk tulang yang paling awal pada embrio dan selama pertumbuhannya terdiri dari jaringan kolagen berbentuk ireguler. Setelah dewasa tulang woven diganti oleh tulang berlapis yang terdiri dari tulang korteks dan trabekular. Korteks tulang tersusun seperti osteon, yaitu lapisan konsentris tulang yang dikelilingi oleh



kanal dengan panjang  $> 2\text{mm}$  dan lebar  $2\text{mm}$ , didalamnya terdapat osteosit dan pembuluh darah untuk nutrisi. Tulang trabekular terdiri dari unit tulang struktural. Pada tulang trabekular dan permukaan dalam korteks merupakan bagian yang rentan terhadap pengeroposan tulang.<sup>12</sup>

Woven bone adalah jenis tulang sementara yang tidak memiliki kapasitas menahan beban. Pada fase proliferaif, woven bone mulai terbentuk dari dinding soket hingga ke tengah soket, di dalam matriks jaringan ikat yang terbuat dari serat kolagen, dengan struktur yang tidak teratur. Pada fase tersebut, terdapat peningkatan ekspresi komponen utama dari matriks ekstraseluler, seperti kolagen tipe I yang dikodekan oleh gen COL1A1 dan COL1A2.<sup>13,14</sup>

Osteoblas woven bone berperan aktif, terdapat dalam jumlah yang lebih besar daripada sel-sel tulang lamellar per satuan luas dan tertanam di dalam matriks kolagen yang mengelilinginya dalam susunan lingkaran  $360^\circ$ . Woven bone yang terbentuk berfungsi sebagai scaffold untuk sintesis tulang matur. Woven bone kemudian dihilangkan oleh osteoklas setelah perannya sebagai scaffold untuk deposisi tulang lamellar selesai. Peneliti ingin mengamati pembentukan woven bone yang berperan sebagai scaffold tulang matur. Pembentukan woven bone ini kemudian akan mempengaruhi lingkungan tempat beraktivitasnya sel osteoblast dan vaskularisasi tulang, yang kemudian akan mempengaruhi pembentukan tulang matur. Pemeriksaan pembentukan woven bone dilakukan dengan pemeriksaan histologi.<sup>14,15</sup>

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis tertarik untuk meneliti efektivitas kombinasi gel teripang emas (*Stichopus Hermanii*) dan Hidroksiapatit (HA) sintetis terhadap pembentukan Woven Bone pada regenerasi tulang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah kombinasi gel Teripang emas (*Stichopus Hermanii*) dan Hidroksiapatit sintetis dapat meningkatkan pembentukan Woven Bone ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum (hasil yang kita inginkan dari penelitian)**

Melihat efektivitas gel Teripang emas (*Stichopus Hermanii*) yang dikombinasikan dengan HA sintetis dalam mempercepat remodeling tulang.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Melihat adanya pembentukan Woven Bone pada defek tulang femur marmut setelah aplikasi gel Teripang emas (*Stichopus Hermanii*) yang dikombinasikan dengan HA sintetis.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Memberikan dan menambah pengetahuan ilmiah tentang potensi Teripang Emas (*Stichopus Hermanii*) sebagai bahan bioaktif pada proses remodeling tulang.
2. Menghasilkan bahan alami yang dapat digunakan sebagai bahan cangkok tulang sebagai pengobatan pada periodontitis di Indonesia, khususnya di Sulawesi Selatan.

3. Memberikan informasi dan tambahan ilmu untuk pengembangan penelitian terhadap Teripang emas (*Stichopus Hermanii*) dalam bidang kedokteran gigi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Teripang Emas (*Stichopus Hermanii*)

Indonesia merupakan negara kepulauan dengan 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. Teripang merupakan salah satu komoditas perikanan yang mempunyai prospek cukup baik dan bernilai ekonomis yang tinggi baik di pasaran domestic maupun internasional. Daerah penghasil utama teripang adalah perairan pantai Sulawesi Tengah (1.134 ton) kemudian diikuti oleh perairan pantai Nusa Tenggara Timur (433 ton) dan Sulawesi Selatan (327 ton).<sup>9,16</sup>

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*). Pada penelitian ini, jenis teripang yang digunakan adalah teripang emas

(*Stichopus hermanii*). Adapun klasifikasi teripang emas (*Stichopus hermanii*) adalah.<sup>9,17</sup>

*Phylum* : *Echinodermata*

*Subphylum* : *Eleutherozoa*

*Infraphylum* : *Echinozoa*

*Class* : *Holothuroidea*

*Subclass* : *Aspidochirotacea*,

*Order* : *Aspidochirotida*,

*Family* : *Stichopodidae*,

*Genus* : *Stichopus*,

*Specific name* : *Hermanii*,

*Scientific name* : *Stichopus hermanii*



**Gambar 1.** *Stichopus Hermanii* atau teripang emas (Sumber : <https://www.tribunnews.com/kesehatan/2019/11/3/produkkesehatanyang-terbuat-dekstrakteripang-emas-jawaban-atasi-masalah-kesehatan>)

Salah satu jenis teripang yang ada di perairan Indonesia adalah *Stichopus Hermanii*. *Stichopus hermanii* atau yang lebih dikenal dengan teripang emas tergolong dalam ordo aspidochirotida, family *stichopodidae*. Genus *Stichopus* dan spesies *hermanii*. *Stichopus Hermanii* merupakan

salah satu teripang yang mudah ditemukan di Asia Tenggara, bagian barat pasifik hingga perairan Indonesia barat. *Stichopus Hermanii* memiliki berbagai kandungan bermanfaat diantaranya adalah kalsium (215mg/100g), fosfor (326mg/100g), asam amino esensial (14,76%), asam amino non-esensial (3,18%), glikoprotein (3,81%), kolagen (4,06%), glikosaminoglikan (3,18%), asam hyaluronat (0,14%), kondroitin sulfat (0,65%), heparin (0,86%), heparin sulfat (1,03%), proteoglikan (2,41%), EPADHA (0,15%), flavonoid (0,04%), saponin (0,12%), triterpenoida (0,09%) dan cell growth factor (0,11%).<sup>17</sup>



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

*Stichopus hermanii* memiliki salah satu bahan variasi komposisi aktif yang dapat diberikan secara lokal dan dikenal mempunyai mekanisme yang berguna pada proses remodelling tulang. Hyaluronan, EPA, DHA, dan kondroitin sulfat memiliki efek antiosteoklastogenik, dan kandungan flavonoid meningkatkan level OPG. *Stichopus Hermanii* dapat

meningkatkan sitokin antiinflamatorik secara lokal melalui peningkatan ekspresi OPG sebagai marker jaringan periodontal<sup>18</sup>

Kandungan aktif pada teripang emas seperti EPA, DHA yang berfungsi menghambat aktivitas sel osteoklas yang berperan dalam proses penguraian tulang dan meningkatkan aktivitas osteoblas dalam proses pembentukan tulang melalui peningkatan sintesis senyawa. Kondroitin sulfat memiliki efek antiosteoklastogenik dan flavonoid yang dapat meningkatkan ekspresi OPG melalui osteoblas 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.<sup>33</sup> Kandungan-kandungan lain pada *Stichopus hermannii* juga dapat meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamatorik sehingga dapat meningkatkan ekspresi OPG.<sup>8</sup>

Asam hialuronat merupakan komponen penting dari matriks ligamen periodontal dan berperan penting dalam berbagai adesi, migrasi dan diferensiasi sel yang dimediasi oleh berbagai protein pengikat dan permukaan sel reseptor seperti CD44. Asam hialuronat juga memiliki efek bakteristatik dan anti-inflamasi yang memainkan peran penting dalam proses penyembuhan luka. Asam hialuronat juga berperan dalam osteokonduktif, dalam hal ini asam hialuronat mempercepat regenerasi tulang dengan cara kemotaksis, proliferasi dan diferensiasi sel mesenkim.

Asam hialuronat bersama dengan substansi osteogenik membentuk karakteristik yang bersifat menginduksi tulang<sup>19</sup>

## 2.2 Jaringan periodontal

Jaringan periodontal merupakan struktur jaringan penyangga gigi yang mengelilingi gigi dan melekat pada tulang rahang yang berfungsi untuk mendukung gigi sehingga tidak terlepas dari soketnya. Jaringan periodontal mempunyai kemampuan beregenerasi karena mempunyai sistem perdarahan yang adekuat. Regenerasi adalah pertumbuhan serta pembelahan sel-sel baru dan substansi interseluler yang membentuk jaringan baru. Regenerasi terdiri dari fibroplasia, proliferasi endotel, deposisi dan substansi dasar intersisial dan kolagen, epitelisasi dan pematangan jaringan ikat.<sup>20</sup>

Jaringan periodontal terdiri dari dua jaringan penghubung lunak (gingiva dan ligamen periodontal) dan dua jaringan keras (semento dan tulang alveolar). Masing-masing dari komponen-komponen jaringan periodontal ini memiliki perbedaan komposisi biochemical arsitektur jaringan penghubung dan fungsi mereka terintegrasi sebagai suatu unit.<sup>20, 21</sup>

Gingiva merupakan bagian dari jaringan periodontal yang paling luar, dan merupakan bagian dari mukosa rongga mulut mengelilingi leher gigi dan menutupi tulang alveolar. Tulang Alveolar merupakan bagian maksila dan mandibula yang membentuk dan mendukung soket gigi. Ligamentum Periodontal adalah struktur jaringan penyangga gigi yang mengelilingi akar



gigi dan melekatkannya ke tulang alveolar. Sedangkan sementum merupakan suatu lapisan jaringan kalsifikasi yang menyelubungi dentin akar gigi dan tempat berinsersinya bundel serabut kolagen.<sup>21</sup>

Penyakit periodontal dihasilkan dari interaksi yang kompleks antara biofilm subgingiva dan interaksi imun-inflamasi pejamu yang berkembang pada jaringan gingiva dan periodontal sebagai respons terhadap aktivitas yang disajikan oleh bakteri. Kerusakan jaringan yang dihasilkan dari respons imun-inflamasi diakui secara klinis sebagai periodontitis. Radang gusi mendahului periodontitis, tetapi jelas bahwa tidak semua kasus radang gusi berkembang menjadi periodontitis. Pada gingivitis, lesi inflamasi terbatas pada gingiva. Namun, pada periodontitis proses inflamasi meluas sehingga mempengaruhi ligamen periodontal dan tulang alveolar. Hasil akhir dari perubahan inflamasi ini adalah kerusakan serat ligamen periodontal, yang mengakibatkan hilangnya perlekatan klinis diikuti dengan resorpsi tulang alveolar.<sup>22</sup>

### **2.3 Perawatan Regeneratif**

Regenerasi struktur pendukung gigi yang telah hilang sebagai akibat dari perkembangan penyakit periodontal menjadi tujuan dalam perawatan periodontal, yaitu pembentukan tulang baru dan sementum baru dengan ligamentum periodontal pendukung. Regenerasi mengacu pada reproduksi atau pemulihan bagian yang hilang atau cedera, berbeda dengan perbaikan, yang menggambarkan penyembuhan luka oleh jaringan yang tidak sepenuhnya memulihkan arsitektur atau fungsi bagian tersebut. Regenerasi

periodontal didefinisikan sebagai regenerasi jaringan pendukung gigi, termasuk tulang alveolar, ligamentum periodontal, dan sementum di daerah permukaan akar yang rusak. Graft tulang didefinisikan sebagai pemulihan klinis jaringan tulang pada defek periodontal yang dirawat yang dapat merangsang regenerasi (pembentukan) tulang pada jaringan periodontal.<sup>23</sup>

Perawatan kerusakan tulang harus menghasilkan tidak hanya pengurangan kedalaman probing, penguatan perlekatan klinis, dan pengisian tulang radiografi, tetapi juga pada penutupan defek melalui regenerasi periodontal (yaitu pembentukan sementum akar, ligamentum periodontal, dan tulang alveolar). Alasan untuk mengintegrasikan protokol regeneratif/ rekonstruktif dalam konsep pengobatan secara keseluruhan didukung oleh temuan dari studi klinis yang menunjukkan perbaikan klinis yang umumnya lebih besar mengikuti pendekatan seperti itu bila dibandingkan dengan perawatan konvensional, seperti open-flap debridement (OFD). Selain itu, karena pembedahan periodontal regeneratif, merupakan pendekatan yang tidak resektif, tapi juga dapat menawarkan hasil estetika yang unggul jika dibandingkan dengan protokol konvensional.<sup>24</sup>

Untuk mengembalikan fungsi tulang dengan baik maka diperlukan penambahan atau penggantian jaringan pada jaringan tulang yang rusak guna memperbaiki kerusakan tulang dan menambah volume tulang alveolar. Bahan cangkok tulang buatan digunakan untuk merehabilitasi kerusakan tulang untuk memfasilitasi regenerasi tulang. Hidroksiapatit (HA)

merupakan biomaterial biokompatibilitas yang baik dan tidak menimbulkan reaksi negatif pada tubuh manusia. Pembentukan tulang baru dipromosikan oleh HA melalui mekanisme osteokonduksi. Kolagen adalah polimer alami yang banyak digunakan sebagai bahan pengganti tulang dalam rekayasa dan perbaikan jaringan. Selain itu, kolagen mudah diserap kembali dan didegradasi oleh tubuh serta memiliki kemampuan yang baik untuk menempel pada sel.<sup>25</sup>

#### **2.4 Hidroksiapatit (HA)**

Hidroksiapatit (HAp) merupakan komponen utama mineral tulang dengan rumus kimia  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . HAp adalah salah satu senyawa kalsium fosfat dan digunakan sebagai biomaterial karena merupakan material keramik yang memiliki sifat stabil secara kimia jika dibandingkan dengan material logam dan polimer. Tidak bersifat racun, bioaktif, dan biokompatibel. Sintesis senyawa hidroksiapatit dapat diperoleh dengan mencampurkan prekursor kalsium dengan prekursor fosfat.<sup>26</sup>

Dalam penelitian ini dipilih cangkang telur sebagai bahan baku untuk sintesis HAp dengan metode presipitasi. Potensi limbah cangkang telur di Indonesia cukup besar, menurut data Direktorat Jenderal Peternakan tahun 2013, produksi telur ayam ras petelur dan buras di Indonesia pada tahun 2012 sebesar 1.337.030 ton per tahunnya.<sup>27</sup> Sekitar 10% dari telur merupakan cangkangnya, sehingga dihasilkan sekitar 133.703 ton cangkang telur per tahunnya.<sup>28</sup>

Cangkang telur terdiri dari 3 struktur lapisan, lapisan permukaan terluar adalah lapisan kutikula yang menyerupai keramik dan terdiri dari beberapa protein, lapisan tengah yang bersifat spongy, dan lapisan dalam yang terdiri dari lapisan lamella. Lapisan sponguos dan lamella membentuk matriks yang dibentuk oleh serat protein yang terikat pada kristal kalsit (kalsium karbonat). Ketiga lapisan tersebut mewakili hampir 11% dari berat total telur. Kalsium karbonat (calcite) merupakan komponen utama dan substansi inorganik yang paling banyak hingga 94% ditemukan dalam cangkang telur. Kalsium karbonat merupakan bahan yang esensial dalam produksi hidroksiapatit. Bahan organik sebanyak 4%, 1% magnesium karbonat, 1% kalsium fosfat.<sup>29,30</sup>

Seiring berkembangnya teknologi material, telah ditemukan hidroksiapatit yang strukturnya hampir sama dengan struktur tulang manusia. Hidroksiapatit (HA) termasuk kelompok apatit yang paling banyak digunakan dibidang medis karena memiliki sifat biokompatibel dan osteokonduktif. Hidroksiapatit (HA) memiliki rumus kimia  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  yang mempunyai ikatan mineral stabilitas dan memiliki kemiripan struktur kristal pada jaringan tulang manusia. Selain itu, HA juga bersifat bioaktif, biocompatible, dan osteo-konduktif sehingga dapat menyatu dengan tulang (bone integration) dan dapat mempercepat regenerasi tulang (bone regeneration) yang senantiasa dibutuhkan dalam proses penyembuhan trauma tulang.<sup>31,32</sup>

## Kolagen

Kolagen adalah sekelompok protein yang paling melimpah yang ditemukan pada mamalia yang mewakili 25-35% dari total protein tubuh. Hingga saat ini, setidaknya 28 jenis kolagen yang dikodekan oleh 45 gen telah diidentifikasi. Kolagen ditemukan pada tulang rawan, tulang, cakram intervertebralis, pembuluh darah, tendon, ligamen, kulit, dan kornea merupakan komponen utama dari matriks ekstraseluler. Berbagai jenis kolagen disintesis oleh fibroblas, sel otot polos, kondrosit, osteoblas, sel endotel, sel epitel, mioblas, sel retina saraf, dan sel notochord.<sup>32</sup>

Kolagen tipe I adalah yang paling melimpah dari semua 28 kolagen yang diketahui dan merupakan jenis paling melimpah yang ditemukan di tulang yang merupakan > 90% dari massa organik tulang. Kolagen memiliki banyak sifat unik yang membuatnya sangat berguna sebagai perancah untuk memfasilitasi regenerasi jaringan dan / atau pengiriman obat ke daerah luka. Kolagen memiliki antigenisitas rendah, toksisitas rendah, afinitas tinggi terhadap air, dan mudah terurai. Kolagen mengandung domain RGD (Arg Gly-Asp) dan non-RGD yang mengikat integrin terkait permukaan sel sehingga memfasilitasi migrasi, perlekatan, proliferasi, dan diferensiasi sel. Dengan demikian, bahan berbasis kolagen telah digunakan untuk jahitan, implan, pembalut luka, dan DDS dan sedang dikembangkan sebagai matriks/ perancah dengan atau tanpa protein / peptida bioaktif dan sel yang mempotensiasi regenerasi jaringan lunak dan keras seperti kulit atau tulang<sup>33,34</sup>

## 2.5 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 fosfat <sup>35</sup>

Secara garis besar tulang dikenal ada dua tipe yaitu tulang korteks (kompak) dan tulang trabekular (berongga = spongy = cancellous). Bagian luar kedua tulang tersebut merupakan tulang padat yang disebut korteks tulang dan bagian dalamnya adalah tulang trabekular yang tersusun seperti bunga karang.<sup>13</sup>

Tulang korteks merupakan bagian terbesar (80%) penyusun kerangka, mempunyai fungsi mekanik, modulus elastisitas yang kuat dan mampu menahan tekanan mekanik berupa beban tekukan dan puntiran berat. Tulang korteks merupakan lapisan padat kolagen yang mengalami mineralisasi, tersusun konsentris sejajar permukaan tulang. Tulang korteks terdapat pada tulang panjang ekstremitas dan vertebra. Tulang spongiosa/ cancellous atau trabekular mempunyai elastisitas lebih kecil dan mengalami proses resorpsi lebih cepat dibandingkan dengan tulang korteks. Tulang spongiosa terdapat pada daerah metafisis dan epifisis tulang panjang serta bagian dalam tulang pendek.<sup>35,36</sup>

Secara makroskopis tulang dibedakan menjadi woven bone dan tulang berlapis (lamellar). Woven bone adalah bentuk tulang yang paling awal

pada embrio dan selama pertumbuhannya terdiri dari jaringan kolagen berbentuk ireguler. Setelah dewasa woven bone diganti oleh tulang berlapis yang terdiri dari tulang korteks dan trabekular. Korteks tulang tersusun seperti osteon, yaitu lapisan konsentris tulang yang dikelilingi oleh kanal dengan panjang > 2mm dan lebar 2 mm, didalamnya terdapat osteosit dan pembuluh darah untuk nutrisi. Tulang trabekular terdiri dari unit tulang struktural. Pada tulang trabekular dan permukaan dalam korteks merupakan bagian yang rentan terhadap pengeroposan tulang.<sup>13</sup>

Faktor yang mempengaruhi regulasi Pembentukan tulang

Pembentukan tulang terdiri atas faktor lokal dan humoral sistemik.<sup>37,38,39</sup>

#### 1. Faktor Lokal

Pada umumnya faktor lokal pembentukan tulang adalah growth factor yang secara langsung berhubungan dengan sel-sel osteobalstik. Growth factor yang dapat mempengaruhi regulasi pembentukan tulang memiliki ciri, diantaranya ; polipeptida, mengikat reseptor sel pada permukaan sel, bekerja secara lokal, diproduksi oleh sel-sel alami, bersifat multifungsi karena dapat menstimulasi berbagai jenis aktivitas seluler. Growth factor tersebut disintesis oleh sel-sel jaringan konektif, diantaranya : PDGf, IGF 1 dan 2, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$  dan 2, FGF, heparin binding growth factors (HGBF) 1 dan 2, dan BMPs (Bone Morphogenetic Proteins (BMPs). Selain Growth factor, sitokin juga mempengaruhi regulasi remodeling tulang. Sitokin yang

dihasilkan oleh monosit atau limfosit memiliki peran penting dalam proses remodeling tulang.<sup>37</sup>

Beberapa sitokin pro-inflamasi seperti kelompok interleukin (IL-1, IL-6, IL-8,IL-11, IL-17). Tumor Necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Granulocyte MacrophageColony Stimulating Factor (GM-CSF), dan Macrophage-Colony Stimulating Factor (MCSF) dibuktikan memiliki sifat osteoklastogenik. Sedangkan IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, dan interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) merupakan sitokin yang memiliki sifat anti-osteoklastogenik. Selain itu, terdapat juga beberapa sitokin proinflamasi, seperti IL-7, IL-12, IL-23, IL-6, dan TGF- $\beta$  juga yang memiliki sifat ganda baik osteoklastogenik dan antiosteoklastogenik tergantung pada tahap mana sitokin tersebut bekerja dalam proses diferensiasi osteoklas. Sitokin-sitokin tersebut bekerja baik secara langsung maupun secara tidak langsung melalui sistem RANK/RANKL/OPG dalam proses osteoklastogenesis.<sup>37</sup>

## 2. Faktor Sistemik<sup>38,39</sup>

Beberapa hormon yang penting dalam proses remodeling tulang antara lain hormon tiroid, paratiroid, calcitonin, 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D, androgen, estrogen, progesteron, insulin, dan glukokortikoid. Selain hormon juga dapat dipengaruhi oleh faktor genetik, neurovaskular, serta nutrisi dan metabolik.



## 2.6 Woven Bone

Woven bone memiliki tampilan seperti proyeksi jari-jari jaringan mineralisasi dalam matriks jaringan ikat. Proyeksi tersebut secara progresif memanjang dari dinding soket hingga ke tengah soket, di dalam matriks jaringan ikat yang terbuat dari serat kolagen, dengan struktur yang tidak teratur. Proyeksi woven bone ini mengelilingi pembuluh darah, menyebabkan pembentukan sistem Haversian (osteon primer), secara sporadic diperkuat oleh tulang berserat parallel.. Dalam beberapa lokasi tertentu resorpsi aktif bundle bone membentuk komunikasi langsung antara struktur anyaman termineralisasi teratur yang baru dan sumsum tulang dari septa interdental yang berdekatan.<sup>40,41</sup>

Woven merupakan jenis tulang sementara yang tidak memiliki kapasitas menahan beban dan oleh karena itu perlu diganti dengan jenis tulang dewasa (tulang lamelar dan sumsum tulang). Woven bone yang terbentuk berfungsi sebagai scaffold untuk sintesis tulang lamellar. Woven bone jarang terdapat sendirian dalam akumulasi besar; secara histologis terlihat selalu ditutupi oleh osteoblas permukaan (SOBL). Woven bone diresorpsi oleh osteoklas setelah perannya sebagai scaffold telah selesai.<sup>36, 42,43</sup>

Kemampuan osteoblas mesenkim untuk membentuk woven bone secara de novo pada tempat yang sebelumnya tidak terdapat tulang, menunjukkan kemampuan sintetik yang kuat. Woven bone memiliki pengaruh besar pada pembentukan tulang secara keseluruhan dengan

menyediakan scaffold tulang lamelar. Terdapat dua jenis sel osteoblas yang berbeda yang mensintesis woven bone dan tulang lamellar :<sup>40</sup>

1. Osteoblas mesenkim, yang disebut sebagai mesenchymal osteoblast (MOBL) tersusun melingkar dalam kolagen yang tersusun acak untuk membentuk woven bone.
2. Osteoblas permukaan, disebut sebagai surface osteoblast (SOBL), tersusun secara linier pada permukaan woven bone (atau tulang lamellar yang berdekatan) untuk mensintesis tulang lamellar berserat parallel.

Tahapan pembentukan woven bone :<sup>14</sup>

2. Tahap I : akumulasi sel pre-osteoblas padat yang sangat seluler secara de novo pada tempat yang tidak terdapat jaringan tulang. Sel pre-osteoblas ini berdifferentiasi dari sel mesenkim.
3. Tahap II : Osteoblas mesenkim tersusun membentuk lingkaran dengan serat matriks yang terletak secara acak. Terdapat 3 jenis skenario :
  - a. Luas sel lebih besar dari luas matriks
  - b. Luas sel sama dengan luas matriks
  - c. Luas matriks lebih besar dari luas sel
4. Tahap III : Matriks dengan jumlah cukup bertindak sebagai scaffold tempat osteoblas permukaan mulai mensintesis tulang.
5. Tahap IV : Terdapat penurunan jumlah woven bone dalam kompleks tulang. Pengurangan woven bone secara relatif terjadi karena peningkatan sintesis tulang lamelar dan absolut karena resorpsi oleh

osteoklas. Pembentukan tulang lamellar bergantung pada tiga skenario pada tahap II :

- a. Woven bone lebih banyak dari pada tulang lamellar
  - b. Woven bone sama dengan tulang lamellar
  - c. Tulang lamellar lebih dari woven bone
6. Tahap V : semua tulang yang terlihat merupakan tulang lamellar.

**Tabel 1.** Perbedaan histologis woven bone dan tulang lamellar

Sifat histologis	Woven bone	Tulang lamelar
Susunan matriks	Serat kolagen yang tersusun secara acak	Serat dalam susunan paralel
Transmisi cahaya terpolarisasi	Bersifat isotropik ketika diperiksa dengan mikroskop cahaya terpolarisasi, tidak mentransmisikan cahaya terlepas dari bidang pengamatan	Anisotropik, mentransmisikan cahaya yang sejajar dengan dua polariser paralel, karena serat tulang berada dalam susunan paralel.

Bentuk, jumlah dan posisi sel osteoblas/osteosit	Berbentuk bulat hingga oval, terdapat dalam jumlah yang lebih besar daripada sel-sel tulang lamellar per satuan luas dan tertanam di dalam matriks kolagen yang mengelilinginya dalam susunan lingkaran 360°.	Osteoblas berjajar pada permukaan woven bone, membentuk tulang hanya pada permukaan yang ditutupinya, bersentuhan satu sama lain dan berkomunikasi melalui gap junction dan, umumnya, hanya setebal satu lapis sel. Osteosit tulang lamellar memanjang dan berbentuk elips, jumlah per satuan luas lebih sedikit daripada osteoblas woven bone dan sumbu panjangnya sejajar dengan lamella. Sel-sel woven bone hanya disebut sebagai osteosit ketika woven bone terbungkus oleh tulang lamellar.
Kepadatan dan orientasi vaskularisasi tulang	Tanpa pola yang spesifik	Sistem Havers (osteon) terbentuk secara melingkar di sekitar pembuluh intrakortikal longitudinal.
Kecepatan dan posisi sintesis matriks	Disintesis dengan cepat dan secara de novo di tempat yang tidak terdapat jaringan tulang	Disintesis lebih lambat dan hanya pada scaffold yang telah ada sebelumnya

## 2.7 Remodelling Tulang

Remodeling tulang adalah proses yang terjadi secara kontinyu, dimana tulang lama akan diresorpsi dan tulang baru akan dibentuk. Proses remodeling mengontrol pembentukan kembali atau penggantian tulang selama pertumbuhan tulang. Proses remodeling tulang merupakan suatu siklus yang meliputi beberapa tahapan, diantaranya:<sup>40</sup>

1. Quiescent phase

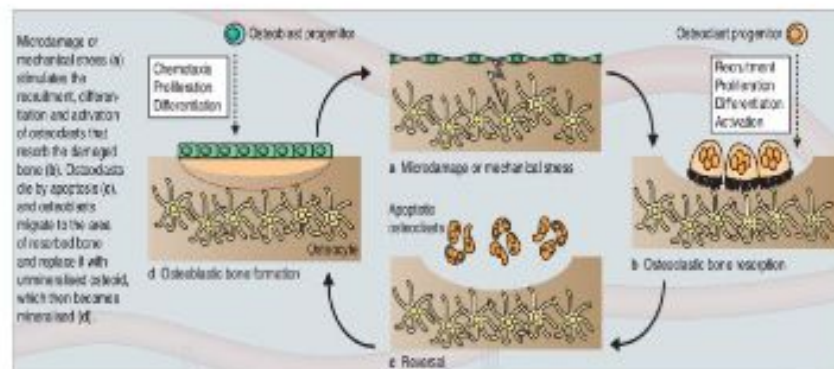
Merupakan keadaan fase tulang saat istirahat. Faktor yang menginisiasi proses ini belum diketahui secara pasti.

2. Tahap aktivasi (activation phase) adalah tahap interaksi antara prekursor osteoblas dan osteoklas, kemudian terjadi proses diferensiasi, migrasi, dan fusi multinuklear osteoklas yang terbentuk kemudian akan melekat pada permukaan matrik tulang dan akan dimulai tahap berikutnya yaitu tahap resorpsi. Sebelum migrasi ke matriks tulang osteoklas tersebut akan melewati sederetan lining sel osteoblas pada permukaan tulang untuk dapat mengeluarkan enzim proteolitik. Interaksi sel antara stromal cell (sel stroma) dan hematopoietic cell (sel hematopoietik) menjadi faktor penentu perkembangan osteoklas. Perkembangan osteoklas dari prekursor hematopoietik tidak bisa diselesaikan jika tidak ada kehadiran sel stroma. Oleh karena itu hormon sistemik dan lokal yang mempengaruhi perkembangan osteoklas disediakan oleh stromal-osteoblastic lineage (sel stroma)

3. Tahap resorpsi (resorption phase) adalah tahap pada waktu osteoklas akan mensekresi ion hidrogen dan enzim lisosom terutama cathepsin K dan akan mendegradasi seluruh komponen matriks tulang termasuk kolagen. Setelah terjadi resorpsi maka osteoklas akan membentuk lekukan atau cekungan tidak teratur yang biasa disebut lakuna howship pada tulang trabekular dan saluran haversian pada tulang kortikal. Resorpsi tulang yang dimediasi oleh osteoklas hanya memakan waktu sekitar 2-4 minggu selama setiap siklus remodeling.
4. Tahap reversal (reversal phase)  
Pada akhir proses resorpsi tulang, pada rongga hasil resorpsi akan dipenuhi oleh sel mononuk mononuklear, termasuk monosit, osteosit yang dilepaskan dari matriks tulang, dan preosteoblas yang direkrut untuk memulai pembentukan tulang baru. Sinyal yang menghubungkan antara fase resorpsi ke fase awal pembentukan tulang antara lain termasuk sinyal yang berasal dari matriks tulang seperti TGF- $\beta$ , IGF-1, IGF-2, BMP, PDGF, dan FGF.
5. Tahap formasi (formation phase), adalah tahap pada waktu terjadi proliferasi dan diferensiasi prekursor osteoblas yang dilanjutkan dengan pembentukan matrik tulang yang baru dan akan mengalami mineralisasi. Tahap formasi akan berakhir ketika defek (cekungan) yang dibentuk oleh osteoklas telah diisi.

## 6. Fase mineralisasi

Proses mineralisasi dimulai 30 hari setelah pengendapan osteoid, berakhir 90 hari pada tulang trabekular dan pada 130 hari pada tulang kortikal. Selanjutnya fase Euiscent akan dimulai lagi.



**Gambar 3.** Proses Remodeling tulang

Fase terakhir dalam proses pembentukan tulang baru adalah fase remodeling. Fase remodeling berfungsi untuk memperbaiki bentuk, struktur, serta sifat-sifat mekanis tulang dan berlangsung selama beberapa bulan sampai bertahun-tahun. Pada fase ini, aktifitas osteoblast dan osteoclast merubah tulang imatur menjadi matur, membentuk lamella menjadi lebih terorganisir agar woven bone yang susunannya tidak beraturan menjadi lebih beraturan dan menjadikan daerah fraktur menjadi lebih stabil. Remodeling woven bone sempurna menjadi tulang lamellar dan sumsum tulang dapat terjadi dalam hitungan bulan bahkan tahun.<sup>44</sup> Proses modelling dan remodelling tulang dihasilkan dari interaksi aktif antara osteoblast dan osteoklas, dimodulasi oleh adanya faktor-faktor seperti macrophage colony stimulating factor (M-CSF), receptor activator of

nuclear factor kappa B (RANK), receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) dan osteoprotegerin (OPG). Proses ini dimulai dengan adanya osteoklas pada dinding soket dan struktur trabekula marginal pada woven bone.<sup>42</sup>

## 2.8 Terapi Bonegraft

Penggunaan bone graft dalam kedokteran gigi sangat meluas dalam beberapa tahun ini, sehingga terdapat berbagai produk baru yang masuk ke pasaran dari tahun ke tahun, masing-masing dengan keunggulan berbeda dalam meregenerasi jaringan. Oleh karena itu, sebagai dokter yang akan melakukan perawatan, pengetahuan mengenai bahan regeneratif sangat penting agar dapat mengoptimalkan hasil perawatan sesuai dengan sifat biologis dari bahan-bahan graft ini. Bahan graft wajib bersifat biokompatibel, aman, memiliki karakteristik permukaan yang ideal, penanganan dan geometri yang sesuai, dan sifat mekanis yang baik. Bahan graft yang ideal harus memenuhi kriteria sebagai berikut :<sup>45</sup>

1. Osteogenik, yaitu mengandung sel progenitor osteogenik pada scaffold bone graft sehingga dapat mendeposisi matriks tulang yang baru.
2. Osteoinduktif, yaitu berpotensi untuk memicu dan menginduksi sel punca mesenkimal untuk berdiferensiasi menjadi osteoblast dewasa untuk pembentukan tulang.
3. Osteokonduktif, yaitu menyediakan scaffold yang memfasilitasi pertumbuhan jaringan secara tiga dimensi



Beberapa bahan graft harus memiliki sifat osteoinduktif yang tinggi untuk memfasilitasi pertumbuhan tulang vertikal atau horizontal (misalnya autograft), sedangkan bahan graft lainnya diperlukan untuk mencegah resorpsi (misalnya xenograft bovine). Mempertimbangkan berbagai kegunaan, kelebihan, dan kekurangan masing-masing bahan graft, tidak ada bahan tunggal yang sempurna. Untuk itu, kadang diperlukan kombinasi dua atau lebih bahan graft untuk mendapatkan hasil yang memuaskan.

Klasifikasi bahan graft secara umum antara lain:

1. Autogenous, yaitu tulang yang berasal dari individu yang sama. Graft tulang autogenous melibatkan pengambilan tulang dari pasien yang sama, biasanya pada simfisis mandibula atau ramus mandibula anterior. Graft tulang autogenous dianggap sebagai standar emas karena bersifat osteogenesis, osteokonduktif, dan osteoinduktif. Graft tulang autogenous mengandung dan melepaskan faktor pertumbuhan osteogenik, misalnya bone morphogenetic proteins (BMP) yang meningkatkan proliferasi dan differensiasi sel progenitor mesenkimal ke jalur osteogenik (osteoinduksi) dan menyediakan scaffold bagi osteoblast untuk menghasilkan tulang baru (osteoinduksi). Autograft juga membawa sel progenitor mesenkimal yang berdifferensiasi menjadi osteoblast (osteogenik) dan tidak memiliki resiko reaksi imunologis atau penularan penyakit. Selain itu, autograft juga menyediakan kondisi optimal untuk penetrasi pembuluh darah baru dan migrasi sel osteoprogenitor. Defek tulang dengan tingkat

kesulitan tinggi seringkali hanya membutuhkan kombinasi sebagian kecil autograft dengan bahan lain untuk meningkatkan konsolidasi graft. Kekurangan dari autograft adalah diperlukannya waktu dan biaya serta prosedur operasi tambahan, daerah donor terbatas, dan penambahan morbiditas pasien.<sup>45,46</sup>

2. Allograft, yaitu tulang yang berasal dari kadaver yang telah diproses dan didekontaminasi dengan aman, berasal dari spesies sama namun individu berbeda. Allograft dapat dikategorikan ke dalam dua kelompok; tulang segar beku, serta freeze-dried bone allograft (FDBA) dan demineralized freeze-dried bone allograft (DFDBA). Salah satu keunggulan allograft dibandingkan graft komersial lainnya adalah adanya potensi osteoinduktif, terutama pada allograft yang telah didemineralisasi. Allograft merupakan bahan ideal untuk penyembuhan soket ekstraksi, prosedur elevasi sinus, GBR, dan dalam prosedur implant.<sup>45,46</sup>
3. Xenograft, berasal dari spesies berbeda, misalnya hewan. Salah satu xenograft yang sering digunakan adalah deproteinized bovine bone mineral yang berasal dari sapi. Keuntungan menggunakan DBBM adalah aman, kandungan mineralnya sebanding dengan tulang manusia, dan tidak mudah diresorpsi. Xenograft dapat mempertahankan volumenya hingga bertahun-tahun, tidak seperti allograft yang rentan mengalami resorpsi dimensional. Meskipun xenograft tidak memiliki potensi osteogenik atau osteoinduktif,

sifatnya yang sulit diresorpsi menjadikannya bahan ideal untuk mempertahankan volume tulang<sup>45,46</sup>

**Tabel 2.** Bahan graft yang digunakan dalam kedokteran gigi

		Asal	Osteokonduksi	Osteoinduksi	Osteogenesis	Restistensi struktural	Antigenitas	Risiko transmisi penyakit
Autograft	Kortikal	Alami	+++	++	++	+++	-	-
	Spongiosa	Alami	+++	+++	+++	-	-	-
Allograft	Segar	Alami	+++	++	+	+++	+++	+++
	Beku	Alami	+++	+	-	+++	**	*
	Freeze-dried	Alami	+++	+	-	++	*	*
	Demineralized	Alami	+	++	-	-	-	*
Xenograft	Bovine/ porcine/ equine	Alami	+++	-	-	+++	*	*
Alloplast	Kalsium fosfat	Sintetik	+	-	-	-	-	-
	Kalsium sulfat	Sintetik	+	-	-	-	-	-
	Beta-kalsium trifosfat	Sintetik	+++	-	-	-	-	-
	Karang	Alami	+++	-	-	++	-	-
	Hidroksiapatit sintesis	Sintetik	+	-	-	-	-	-
	Kolagen	Alami	++	-	-	-	-	-
	Polimer sintesis	Sintetik	++	-	-	++	-	-
	Kristal bioaktif	Sintetik	++	-	-	++	-	-
BMP	Sintetik	-	+++	-	-	-	-	

Bonegraft yang digunakan pada penelitian ini adalah merk Batan



**Gambar 4.** Bone Graft BATAN FDBX Xenografit (Sumber : <https://www.tokopedia.com/lotusdental/bone-graft-bonegraft-cangkok-tulang-batan-fdbx-xenografit>)

**Tabel 3.** Tabel Sintesa

No	Penulis	Tahun	Judul	Kesimpulan
1	Noviyanty, <sup>54</sup>	2017	Cangkang Telur Ayam sebagai Sumber Kalsium dalam Pembuatan Hidroksiapatit untuk Aplikasi Graft Tulang	Cangkang telur merupakan bahan bone graft alami yang potensial karena memiliki sifat yang ideal sebagai bahan bone graft, kurangnya resiko transfer penyakit dan biaya yang efektif dan ekonomis, sehingga HA dari cangkang telur dapat digunakan sebagai bahan bone graft yang potensial.
2	Yang T, dkk <sup>55</sup>	2020	The Injectable Woven Bone-Like Hydrogel to Perform Alveolar Ridge Preservation With Adapted Remodeling Performance After Tooth Extraction Frontiers in	Hidrogel yang mirip dengan struktur woven bone sebagai bahan ridge preservation. Bahan ini dikembangkan karena bahan substitusi tulang idealnya memiliki kecepatan remodelling

			Bioengineering and Biotechnology	yang sama dengan pembentukan tulang. Hasil menunjukkan bahwa pembentukan tulang oleh hidrogel ini setara dengan bahan xenograft, tetapi pembentukan tulang vital terjadi jauh lebih cepat tanpa sisa hidrogel residual.
3	Adam M, dkk <sup>57</sup>	2001	The Potential of Golden Sea Cucumber ( <i>Stichopus hermanii</i> ) in the Regeneration of Periodontal Tissues: a Literature Review.	Kandungan Teripang Emas yaitu kondroitin sulfate memiliki antiosteoklastogenik dan efek flavonoid yang meningkatkan ekspresi OPG, meningkatkan diferensiasi osteoblas, dan menurunkan ekspresi RANKL.
4	Achmad, dkk <sup>58</sup>	2020	Use of sea cucumber extract as an alternative treatment of inflammation by chronic periodontitis	Kandungan teripang emas yang dapat meningkatkan produksi TGF- $\beta$ adalah proteoglikan. Proteoglikan dapat memodulasi faktor pertumbuhan seperti vascular faktor pertumbuhan endotel dan FGF serta dapat mengatur aktivitas TGF- $\beta$ dan produksi kolagen fibrin tipe I dan III. Pelepasan TGF- $\beta$ akan meningkatkan sintesis kolagen, dan proses penyembuhan luka akan lebih cepat terjadi.

5	Sari RP, dkk. <sup>56</sup>	2019	Effectiveness of Anadara granosa shell-Stichopus hermanni granules at accelerating woven bone formation fourteen days after tooth extraction	Kandungan asam hialuronat pada teripang emas dapat berinteraksi dengan CD44 (glikoprotein permukaan sel yang terlibat dalam interaksi sel-sel, adhesi sel dan migrasi) untuk memulai transduksi sinyal dan mengaktifasi AP-1 (alkaline phosphatase) yang mengakibatkan migrasi sel karena pelepasan berbagai faktor pertumbuhan. Aktivasi ini, akhirnya akan memicu proliferasi dan diferensiasi osteoprogenitor menjadi sel osteoblast yang berperan penting dalam pembentukan matriks tulang
6	Zhou, dkk. <sup>51</sup>	2017	Radiographic and Histological Evaluation of the Healing of Extraction Sockets Filled With Bovine-Derived Xenograft: An Experimental Study in Rats	Dengan meningkatkan jumlah woven bone dalam soket, pembentukan tulang dewasa dapat terjadi dengan cepat.