

**EKSPRESI RANKL PADA PROSES REMODELING TULANG
PASCA PENCABUTAN GIGI MARMUT SETELAH
PEMBERIAN GEL EKSTRAK TERIPANG EMAS
*RANKL EXPRESSION IN BONE REMODELING PROCESS
AFTER TOOTH EXTRACTION OF MICE AFTER
APPLICATION OF GOLDEN SEA CUCUMBER EXTRACT GEL***

TESIS



Oleh:
Probo Damoro Putro
J015202002

**PROGAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PROSTODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**EKSPRESI RANKL PADA PROSES REMODELING TULANG
PASCA PENCABUTAN GIGI MARMUT SETELAH
PEMBERIAN GEL EKSTRAK TERIPANG EMAS**

Tesis

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

Oleh

**PROBO DAMORO PUTRO
J015202002**

Pembimbing:

1. Prof.Dr. Bahruddin Thalib, drg., M.Kes., Sp.Pros., Subsp.PKIKG(K)
2. Acing Habibie Mude, drg., Ph.D., Sp.Pros., Subsp.OGST(K)

**PROGAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PROSTODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**EKSPRESI RANKL PADA PROSES REMODELING TULANG
PASCA PENCABUTAN GIGI MARMUT SETELAH
PEMBERIAN GEL EKSTRAK TERIPANG EMAS**

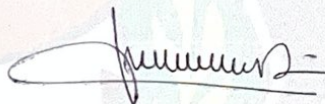
Oleh

**PROBO DAMORO PUTRO
J015202002**

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

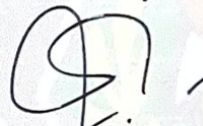
Makassar, November 2023

Pembimbing I



Prof. Dr. Bahruddin Thalib, drg.,
M.Kes., Sp.Pro., Subsp.PKIKG(K)
NIP. 196408141991031002

Pembimbing II



Acing Habibi Mude, drg., Ph.D.,
Sp.Pro., Subsp.OGST(K)
NIP. 198102072008121002

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)
Bagian Prostodonsia FKG UNHAS



Irfan Dammar, drg., Sp.Pro., Subsp.MFP(K)
NIP. 19770630 200904 1 003

PENGESAHAN UJIAN TESIS

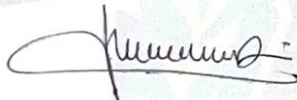
**EKSPRESI RANKL PADA PROSES REMODELING TULANG
PASCA PENCABUTAN GIGI MARMUT SETELAH
PEMBERIAN GEL EKSTRAK TERIPANG EMAS**

Oleh

PROBO DAMORO PUTRO
J015202002

TELAH DISETUJUI
MAKASSAR, NOVEMBER 2023

Pembimbing I



Prof. Dr. Bahruddin Thalib, drg.,
M.Kes., Sp.Pro., Subsp.PKIKG(K)
NIP. 196408141991031002

Pembimbing II



Acing Habibje Mude, drg., Ph.D.,
Sp.Pro., Subsp.OGST(K)
NIP. 198102072008121002

Ketua Program Studi (KPS)
Bagian Prostodonsia FKG UNHAS


Irfan Dammar, drg., Sp.Pro.,
Subsp.MFP(K)
NIP. 197706302009041003

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin


Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D
NIP. 198102152008011009

TESIS




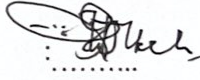
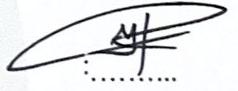
**EKSPRESI RANKL PADA PROSES REMODELING TULANG
PASCA PENCABUTAN GIGI MARMUT SETELAH
PEMBERIAN GEL EKSTRAK TERIPANG EMAS**

OLEH:


PROBO DAMORO PUTRO

NIM. J015202002

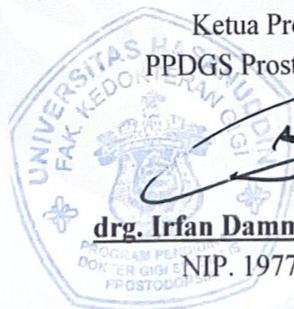
Telah Disetujui:
Makassar, November 2023

1. Penguji I: Prof. Dr. drg. Bahruddin Talib, M.Kes., Sp.Pro., Subsp. PKIKG(K) : 
2. Penguji II: drg. Acing Habibie Mude, Ph.D., Sp.Pro., Subsp. OGST(K) 
3. Penguji III: Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Pro., Subsp. OGST(K) 
4. Penguji IV: Dr. Ike Damayanti, drg., Sp.Pro., Subsp. PKIKG (K) 
5. Penguji V: Irfan Dammar, drg., Sp.Pro., Subsp. MFP(K) 

Mengetahui,
Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Prostodonsia FKG UNHAS


drg. Irfan Dammar, Sp.Pro., Subsp. MFP(K)

NIP. 19770630 200904 1 003



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Probo Damoro Putro
Nomor Mahasiswa : J015202002
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia

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

Makassar, November 2023

Yang Menyatakan




Probo Damoro Putro

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dengan mengucapkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT, atas berkat, rahmat, kekuasaan dan anugrah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Ekspresi RANKL Pada Pembentukan Tulang Soket Pasca Pencabutan Gigi Marmut Setelah Pemberian Gel Ekstrak Teripang Emas” Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, sebagai Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti pendidikan Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed, Ph.D, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti pendidikan Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Prof. Dr. Bahruddin Thalib, drg., M.Kes., Sp.Pros., Subsp.PKIKG(K), sebagai pembimbing I yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaga, dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
4. Acing Habibie Mude, drg., Ph.D., Sp.Pros., Subsp.OGST(K), sebagai pembimbing II yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaga, dalam

memberikan arahan, masukan serta dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.

5. Prof. Dr. Edy Machmud, drg., Sp.Pros., Subsp. OGST(K), Dr. Ike Damayanti, drg., Sp.Pros., Subsp. PKIKG (K), Irfan Dammar, drg., Sp.Pros., Subsp. MFP(K), sebagai dosen dan penguji yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaga, dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini
6. Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin.
7. Laboratorium Perairan, Fakultas Ilmu Kelautan dan Perikanan Universitas Hasanuddin
8. Laboratorium Parasit, Fakultas Ilmu Kelautan dan Perikanan Universitas Hasanuddin
9. *Doc Pet Clinic* Pettarani Makassar
10. Laboratorium Patologi Anatomi RSP Universitas Hasanuddin, Makassar
11. Laboratorium Biokimia-Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
12. Sahabat angkatan 14 Residen PPDGS Prosthodontia 2021 (drg. Iswanto, drg. Aksan, drg. Ludfia, drg. Nurimah, drg. Risnawati, drg. Eka, drg. Muthia, drg. Ainun, dan drg. Astri).
13. Teman-teman senior Angkatan 13 drg. Alfian, drg. Mariska, drg. Appank, drg. Raoda, drg. Indri, drg. Fitri endang serta teman-teman angkatan 15, 16, 17, 18, dan 19.

14. Teman-teman Baruga medical center dan Saliva dental center (drg. Gerry, drg. Rifky, drg. Nurul Auliya, drg. Furqon, Igo, Arkan, Andys dan Yanti)

15. Terkhusus kepada:

a. Orang tua kami, H. Biyanto dan Hj. Siti Halimah terima kasih atas segala doa dan dukungan kepada ananda selama ini.

b. Kakak-kakak kami, dr. Jasa Nita listiana, dr. Ayu Renda Sari, dr. Anwar Arsyad Sp.KK, M.Kes, dr. Aris Maulana dan Adeku Alfat Naznin Moris, terima kasih atas segala doa, dukungan dan bantuan selama pendidikan.

Akhirnya dengan penuh kesadaran dan kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya serta penghargaan kepada semua pihak yang tidak sempat kami sebutkan satu persatu. Kiranya tesis ini dapat bermanfaat buat pembaca dan semoga Allah SWT melimpahkan Berkah dan Karunia-Nya kepada kita semua. Aamiin.

Makassar, November 2023

Probo Damoro Putro

ABSTRAK

Latar Belakang: Proses osifikasi pasca pencabutan gigi sangat penting terutama sebelum pemasangan gigi tiruan. *Socket preservation* adalah suatu prosedur pada soket gigi dengan memasukkan bahan graft sehingga dapat mengurangi kehilangan tulang dan jaringan lunak setelah pencabutan gigi. Ekstrak teripang emas (*S. Hermanni*) telah banyak diteliti untuk mempercepat proses osifikasi. Teripang emas banyak mengandung komponen bioaktif yang dapat mempercepat proses osifikasi pasca ekstraksi. Remodeling tulang terjadi karena sel prekursor osteoklas berdiferensiasi menjadi osteoklas setelah menerima sinyal dari osteoblas. Osteoblas yang meningkat akan menghasilkan dua ligan, yaitu *ligan ostoeoprogenitor* (OPG) dan *ligan receptor activator of nuclear factor ligand* (RANKL) sebagai penyeimbang reseptor dan berinteraksi dengan *Reseptor Activator of Nuclear Factor* (RANK).

Metode: Ekstrak Teripang emas dibuat dalam sediaan gel dengan konsentrasi 0,8%, 1,6%, dan 3,2%. Hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok secara random dan 1 kelompok kontrol. Pengamatan imunohistokimia untuk melihat peningkatan ekspresi RANK-L setelah pemberian gel dengan konsentrasi 0,8%, 1,6% dan 3,2% setelah hari ke 14 pasca pencabutan gigi marmut. Perhitungan nilai rerata RANKL menggunakan uji one-way ANOVA.

Hasil: Rerata kadar osteoklas dan kadar RANKL paling tinggi pada kelompok kontrol dan paling rendah pada kelompok konsentrasi 3,2%. Hasil uji statistik dengan uji one-way anova menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara keempat kelompok perlakuan ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak gel Teripang emas (*S. Hermanni*) konsentrasi 0,8%, 1,6%, dan 3,2% berpengaruh pada proses pembentukan tulang soket. Konsentrasi 3,2% merupakan konsentrasi yang paling efektif digunakan pada proses pembentukan tulang soket.

Kata kunci: Osifikasi, RANKL, Teripang emas

ABSTRACT

Background: The ossification process after tooth extraction is very important, especially before denture placement. Socket preservation is a procedure in the tooth socket by inserting graft material so as to reduce bone and soft tissue loss after tooth extraction. Gold sea cucumber extract (S. Hermanni) has been widely studied to accelerate the ossification process. Gold sea cucumber contains many bioactive components that can accelerate the post-extraction ossification process. Bone remodeling occurs because osteoclast precursor cells differentiate into osteoclasts after receiving signals from osteoblasts. Osteoblasts that increase will produce two ligands, namely osteoprogenitor ligand (OPG) and receptor activator of nuclear factor ligand (RANKL) ligand as a receptor balancer and interact with Receptor Activator of Nuclear Factor (RANK).

Methods: Gold sea cucumber extract was prepared in gel preparation with concentrations of 0.8%, 1.6%, and 3.2%. The experimental animals were randomly divided into 3 groups and 1 control group. Immunohistochemical observation to see the increase in expression of RANK-L after administration of the gel with concentrations of 0.8%, 1.6%, and 3.2% after day 14 after tooth extraction of guinea pigs. The average value of RANKL using a one-way ANOVA test.

Results: Mean osteoclast levels and RANKL levels were highest in the control group and lowest in the 3.2% concentration group. Statistical test results with a one-way ANOVA test showed that there were significant differences between the four treatment groups ($p < 0.05$).

Conclusion: The administration of golden sea cucumber (S. Hermanni) gel extract concentrations of 0.8%, 1.6%, and 3.2% had an effect on the process of socket bone formation. The concentration of 3.2% is the most effective concentration used in the process of socket bone formation.

Keywords: Ossification, RANKL, Gold sea cucumber

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
HALAMAN JUDUL	ii
PERSETUJUAN PEMBIMBING TESIS	iii
PENGESAHAN UJIAN TESIS	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Tulang Alveolar	7
2.2 Sel Pembentuk Tulang	8
2.2.1 Osteoblas	8
2.2.2 Osteoklas	10
2.2.3 Osteosit.....	11
2.3 Penyembuhan Luka.....	12
2.3.1 Hemostatis	12
2.3.2 Fase Inflamasi.....	13

2.3.3	Fase Proliferasi.....	14
2.3.4	Fase Remodelling/Maturasi.....	15
2.4	Penyembuhan Soket Tulang Alveolar Setelah Pencabutan Gigi.....	16
2.4.1	Fase Remodeling Tulang.....	19
2.5	<i>Golden Sea Cucumber</i>	21
2.5.1	Teripang sebagai Penyembuhan Luka.....	28
2.5.2	Teripang sebagai Remodeling Tulang.....	29
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....		32
3.1	Kerangka Teori.....	32
3.2	Kerangka Konsep.....	33
3.3	Hipotesis Penelitian.....	33
BAB IV METODE PENELITIAN		34
4.1	Jenis Dan Rancangan Penelitian	34
4.2	Waktu dan Tempat Penelitian	34
4.2.1	Waktu Penelitian	34
4.2.2	Tempat Penelitian.....	34
4.3	Variabel dan Definisi Operasional Penelitian	35
4.3.1	Variabel Penelitian	35
4.3.2	Definisi Operasional Penelitian.....	35
4.4	Teknik dan Besar Sampel dalam Penelitian.....	36
4.5	Kriteria Sampel	37
4.5.1	Kriteria Inklusi	37
4.5.2	Kriteria Eksklusi.....	37
4.6	Alat dan Bahan.....	38
4.6.1	Alat.....	38
4.6.2	Bahan.....	39
4.7	Prosedur Penelitian.....	39
4.7.1	Persiapan Hewan Uji.....	40
4.7.2	Pengolahan Ekstrak Kandungan Bioaktif Teripang Emas (<i>Stichopus hermannii</i>)	41

4.7.3	Perlakuan Hewan Uji.....	44
4.7.4	Pengambilan Jaringan dan Pemeriksaan Histologi	45
4.7.4.1	Pengambilan Jaringan	45
4.7.4.2	Pemeriksaan Histologi	46
4.7.5	Analisis Data	46
4.8	Alur Penelitian	47
4.9	Etik Penelitian	48
Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Badan Etika Penelitian Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin nomor 0225/PL.09/KEPK FKG-RSGM UNHAS/2023.		48
BAB V HASIL PENELITIAN		49
BAB VI PEMBAHASAN.....		54
BAB VII PENUTUP.....		60
7.1	Simpulan	60
7.2	Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA		60

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
Gambar 2.1	Sel Sel Tulang.....	10
Gambar 2.2	Diferensiasi osteosit dari osteoblast	11
Gambar 3.1	Kerangka Teori.....	32
Gambar 3.2	Kerangka Konsep	33
Gambar 4.1	Alur Penelitian.....	47
Gambar 5.2	Gambaran Ekspresi Imunohistokimia Osteoblas (Panah Hitam) dan Osteoklas (Panah Merah) dengan Perbesaran 1000x	50
Gambar 5.3	Rerata Osteoklas pada Setiap Kontrol dan Kelompok Perlakuan Teripang Emas.....	51
Gambar 5.4	Gambaran Ekspresi Imunohistokimia RANKL pada Hari ke 14 (Panah Hitam) dengan Perbesaran 1000x. K (Kontrol), P1 (Konsentrasi 0,8%), P2 (1,6%), P3(3,2%).....	52
Gambar 5.5	Rerata RANKL pada Setiap Kontrol dan Kelompok Perlakuan Teripang Emas.....	53

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
Tabel 2.1	Kandungan Bioaktif yang Terdapat pada Beberapa Spesies Teripang Emas.....	29
Tabel 5.1	Perbedaan Osteoklas pada Setiap Kelompok Perlakuan	49
Tabel 5.2	Perbedaan Rerata Kadar Osteoklas pada Kelompok Kontrol dan pada Kelompok yang diaplikasi Teripang Emas Konsentrasi 0,8%; 1,6%; dan 3,2%	50
Tabel 5.3	Perbedaan Kadar RANKL pada Setiap Kelompok Perlakuan .	51
Tabel 5.4	Perbedaan Rerata Kadar RANKL pada Kelompok Kontrol dan pada Kelompok yang diaplikasi Teripang Emas Konsentrasi 0,8%; 1,6%; dan 3,2%	52

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tulang alveolar memberikan dukungan utama untuk gigi tiruan langsung. Tulang alveolar akan mengalami resorpsi sebesar 40% sampai 60% setelah pencabutan gigi, yang akan mempengaruhi penggunaan gigi tiruan langsung.¹ Setelah pencabutan gigi perlu dilakukan perawatan *rehabilitative*, yang bertujuan untuk menggantikan fungsi gigi yang hilang serta mempertahankan kesehatan jaringan pendukung disekitarnya agar tetap dalam keadaan optimal guna mencegah kerusakan lebih lanjut. 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.²

Gigi tiruan tidak stabil jika tidak didukung oleh tulang alveolar.³ Penyembuhan luka pasca pencabutan gigi sangat penting terutama sebelum pemasangan gigi tiruan.⁴ Masalah utama yang dihadapi setelah pencabutan gigi adalah kerusakan tulang. Kerusakan tulang secara fisiologis adalah resorpsi tulang akibat pencabutan gigi.⁵ Oleh karena itu periode yang paling baik untuk mempersiapkan ridge alveolar adalah pada saat pencabutan dalam upaya mempertahankan dimensi ridge alveolar setelah pencabutan.²

Socket preservation adalah suatu prosedur pada soket gigi dengan memasukkan bahan graft sehingga dapat mengurangi kehilangan tulang dan jaringan lunak setelah pencabutan gigi. *Socket preservation* bertujuan

mengimbangi resorpsi biologis dinding tulang bukal dan mempertahankan volume tulang dan struktur tulang sehingga dapat berfungsi optimal dan mendapatkan estetik yang baik.⁶

Bahan cangkok diterapkan untuk menutup celah pada defek tulang setelah pencabutan gigi yang menghasilkan pembentukan tulang, yang memungkinkan pemasangan implan dan gigi tiruan.^{7,8} Untuk mengembalikan fungsi tulang dengan baik, diperlukan penambahan atau penggantian jaringan pada jaringan tulang yang rusak guna memperbaiki kerusakan tulang dan menambah volume tulang alveolar dan bahan cangkok tulang artifisial juga biasanya digunakan untuk merehabilitasi kerusakan tulang untuk memfasilitasi regenerasi tulang.⁹⁻¹¹

Bahan cangkok yang ditempatkan selama periode penyembuhan tulang dapat memberikan dukungan mekanis yang mencegah pola remodeling yang diamati pada soket ekstraksi yang tidak diberi bahan cangkok tulang. Banyak bahan cangkok seperti tulang *allografts*, *xenografts*, dan *alloplasts* telah digunakan untuk socket preservation, tetapi bahan ini juga memiliki kelemahan masing-masing, seperti potensi penularan penyakit, biaya tinggi, dan kemampuan osteoinduksi terbatas.¹²

Pencabutan gigi dapat menyebabkan trauma yang memicu peradangan. Reaksi peradangan merupakan pertanda bahwa sel pertahanan pertama telah diaktifkan. Infiltrasi makrofag sebagai perlindungan terhadap infeksi juga akan meningkat di area trauma dan akan menginduksi *Receptor activator kappa B* (NFkB). NFkB memainkan peran penting dalam mengatur respon imun terhadap infeksi. NFkB akan memicu sekresi mediator proinflamasi, yaitu *interleukin-1* (IL-

1), *interleukin 6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor α* (TNF α) untuk memperkuat respon imun dan mempercepat proses metabolisme. Mediator-mediator proinflamasi tersebut kemudian dapat mengatur *Receptor activator of NF κ B ligand* (RANKL) untuk berikatan dengan *Receptor activator of NF κ B* (RANK) yang menyebabkan meningkatnya diferensiasi pra-osteoklas menjadi osteoklas, kemudian mempercepat proses resorpsi tulang.¹³

Osteoprotegerin yang dihasilkan oleh osteoblas berperan sebagai reseptor RANKL, dan mencegah RANKL berikatan dengan RANK dan mengaktifkan RANK. Osteoprotegerin juga menghambat perkembangan osteoklas. Efek biologis dari osteoprotegerin pada sel sel tulang meliputi hambatan pada tahap terminal akhir diferensiasi osteoklas, menekan aktivasi osteoklas matur, dan menginduksi apoptosis. Sehingga dapat dikatakan bahwa remodeling tulang terutama dikontrol oleh keseimbangan RANKL/OPG.¹⁴

Teripang Emas atau disebut juga *Golden sea cucumber* merupakan hewan laut bertubuh lunak yang memanjang seperti teripang. Teripang termasuk dalam filum *Echinodermata*, artinya berkulit berduri, termasuk dalam kelas *Holothuridea*. Berbagai spesies teripang dapat ditemukan di perairan Indonesia. Teripang emas mengandung berbagai komponen bioaktif yang sangat bermanfaat bagi kesehatan manusia, salah satunya sebagai antibiotik dan anti inflamasi. Kandungan protein pada teripang kering adalah 82 g per 100 g, dan sekitar 80% berupa kolagen.

Teripang emas mengandung bahan aktif dan sifat terapeutik potensial yang berpotensi untuk mengurangi reaksi inflamasi untuk mempercepat proses remodeling tulang. Kandungan yang terdapat pada teripang emas yaitu glikosida

triterpen, karotenoid, peptida bioaktif, asam lemak, kolagen, gelatin, kondroitin sulfat, vitamin, mineral, asam amino, protein 86,8%, asam lemak esensial, asam doco hexanoic, antiseptik alami, faktor pertumbuhan sel, keratin glikosida, lektin, mineral, mukopolisakarida, omega 3, 6, dan kolagen 80,0%.¹⁵⁻¹⁸ Bahan-bahan aktif tersebut sangat penting dalam penyembuhan luka dan mempercepat proses remodeling tulang.

Teripang emas memiliki salah satu bahan variasi dengan komposisi aktif yang dapat diberikan secara lokal dan dikenal mempunyai mekanisme yang berguna pada proses remodelling tulang seperti hialuronan, EPA, DHA, dan kondroitin sulfat memiliki efek anti-osteoklastogenik, dan kandungan flavonoid meningkatkan level osteoprotegerin (OPG). *Stichopus Hermanii* dapat meningkatkan sitokin anti-inflamatorik secara lokal melalui peningkatan ekspresi OPG sebagai *marker* proses remodelling tulang. Kandungan aktif pada TE 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 aktif. 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.¹⁹ Kandungan-kandungan lain pada TE juga dapat meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamasi sehingga dapat meningkatkan ekspresi OPG.²⁰

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Prananingrum Dkk, yang meneliti tentang efek cangkang kerang darah dan teripang emas terhadap osteoblas-osteoklas dengan konsentrasi 0,4%, 0,8%, 1,6% menunjukkan bahwa kombinasi dari kedua bahan tersebut dapat memicu proses penyembuhan tulang lebih cepat. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi dari kedua bahan ini (cangkang kerang darah dan teripang emas) konsentrasi 1,6% memiliki efek yang baik terhadap jumlah osteoblas dan osteoklas secara *in vivo*.^{21,22}

Hal inilah yang mendasari peneliti untuk meneliti mengenai pengaruh pemberian gel ekstrak teripang emas 0,8%, 1,6% dan 3,2% terhadap ekspresi RANK-L dan Osteoklas pada proses remodeling tulang pasca pencabutan gigi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian gel ekstrak Teripang Emas konsentrasi 0,8%, 1,6% dan 3,2% terhadap ekspresi RANKL?
2. Apakah ada pengaruh pemberian gel ekstrak Teripang Emas terhadap proses remodeling tulang?
3. Manakah konsentrasi yang paling efektif terhadap ekspresi RANKL?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak gel Teripang emas terhadap ekspresi RANK-L pada proses remodeling tulang pasca pencabutan gigi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian gel ekstrak teripang emas konsentrasi 0,8; 1,6 dan 3,2 terhadap ekspresi RANKL.
2. Menganalisis pengaruh pemberian gel ekstrak Teripang Emas terhadap proses remodeling tulang
3. Mengetahui konsentrasi yang lebih efektif terhadap ekspresi RANKL.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah di bidang Prostodonsia mengenai pengaruh pemberian gel ekstrak teripang emas terhadap ekspresi RANK-L pada pembentukan tulang soket pasca pencabutan gigi.
2. Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pemanfaatan Teripang Emas terhadap bidang Kedokteran Gigi sebagai bahan agen remodelling tulang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tulang Alveolar

Tulang adalah jaringan aktif yang secara metabolik mengalami remodeling secara terus menerus yaitu pembentukan (formasi) dan penyerapan (resorpsi) tulang. Proses ini bergantung pada aktivitas osteoklas, osteoblas, dan osteosit. Tulang terdiri dari kristal hidroksiapatit dan berbagai ekstraseluler matriks protein, termasuk kolagen tipe I, osteokalsin, osteopontin, sialoprotein tulang, dan proteoglikan. Sebagian besar protein matriks tulang ini disekresikan dan diendapkan oleh osteoblas dewasa, yang disejajarkan dipermukaan tulang. Pembentukan kristal hidroksiapatit dalam osteoid juga diatur oleh osteoblas. Ekspresi sejumlah protein matriks ekstraseluler terkait-tulang, aktivitas enzimatik *alkaline phosphatase* (ALP) yang tinggi, responsif terhadap hormon osteotropik dan sitokin diyakini merupakan karakteristik utama osteoblas.²³

Selama embriogenesis, jaringan tulang terbentuk melalui dua jalur yang berbeda yaitu osifikasi intramembran dan osifikasi endokondral. Pada kasus osifikasi intramembran, osteoblas berdiferensiasi langsung dari kondensasi sel mesenkim, sedangkan dalam kasus osifikasi endokondral, sel mesenkim yang terkondensasi berdiferensiasi menjadi kondrosit dan membentuk tempat tulang rawan. Beberapa sitokin dan hormon, seperti *Bone morphogenetic protein* (BMP), *transforming growth factor- β* (TGF- β), fibroblas, *growth factors*, dan estrogen memodulasi pengaturan diferensiasi sel mesenkimal dengan merangsang jalur

pensinyalan intraseluler. *Bone morphogenetic protein* adalah salah satu penginduksi paling kuat dari pembentukan tulang ektopik dan paling membantu diferensiasi sel mesenkimal menjadi osteoblas.²⁴

Tulang alveolar merupakan tulang dengan jaringan konektif yang termineralisasi. Tulang alveolar terdiri dari 23% jaringan mineralisasi (bagian inorganik) dan 37% adalah matriks organik yang terutama terdiri dari kolagen dan 40% adalah air. Bagian inorganik terdiri dari kristal hidroksiapatit (utama), *calcium phosphorus*, hidroksil, sitrat, karbonat dan *traces of sodium, magnesium, fluoride*. Bagian organik terdiri dari sel-sel, matriks yang meliputi kolagen tipe I dan protein non-kolagen.²⁵

Matriks komponen dari tulang alveolar terdiri dari protein kolagen dan protein non-kolagen. Protein kolagen terdiri dari (80-90%) komponen organik dalam jaringan tulang termineralisasi. Komponen ini terutama terdiri dari tipe I kolagen (95%), tipe V kolagen (5%), Tipe III dan XII. Tipe I, V, XII, dihasilkan dari osteoblas, tipe III dihasilkan oleh fibroblas. Berbagai protein non-kolagen seperti osteokalsin, osteonektin, osteopontin, sialoprotein, proteoglikan menunjukkan sekitar 8% terutama dari matriks organik²⁵

2.2 Sel Pembentuk Tulang

2.2.1 Osteoblas

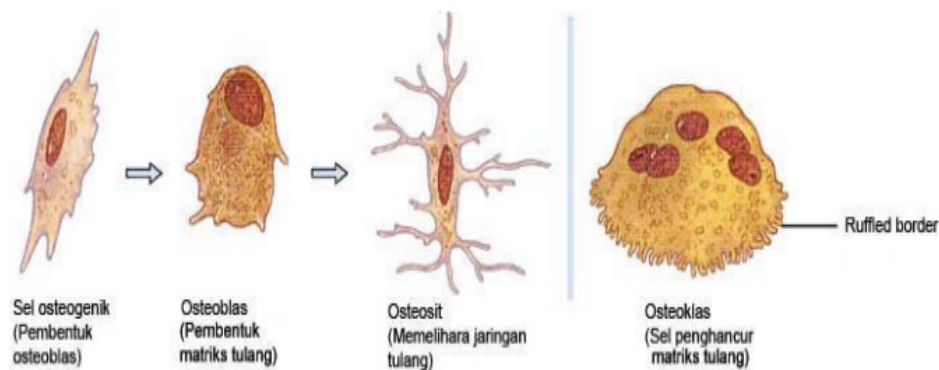
Osteoblas dibentuk dari sel stroma dari mesoderm (*totipotent mesenchymal stem cell*). Pembentukan osteoblas dimulai dari prekursor sel stroma menjadi preosteoblas yang kemudian berkembang menjadi osteoblas yang dapat diaktifkan

sehingga akhirnya dapat membentuk osteosit. Osteoblas merupakan sel berinti tunggal yang terdapat dipermukaan luar (periosteum) dan didalam tulang (endosteum). Apabila sel ini berada dalam keadaan aktif berbentuk kuboid, sedangkan dalam keadaan tidak aktif, osteoblas berbentuk pipih. Osteoblas menghasilkan kolagen, proteoglikan dan glikoprotein untuk pembentukan tulang baru pada daerah permukaan tulang dan juga untuk pembentukan tulang pada daerah kartilago.²⁶

Osteoblas adalah sel-sel mesenkimal yang diperoleh dari mesodermal dan *neural crest progenitor cells* dan pembentukannya membutuhkan differensiasi dari progenitors menjadi proliferasi preosteoblasts, osteoblas menghasilkan matriks tulang, akhirnya menjadi osteosit atau sel pelapis tulang/*bone-lining cells*. Marker osteoblas yang paling awal *runt-related transcription factor 2* (Runx2) yang dibutuhkan untuk diferensiasi sel progenitor sepanjang garis turunan osteoblas. Selama rangkaian proliferasi selular Runx2 mengatur ekspresi gen gen yang mengkode osteokalsin.²⁶ Sejumlah besar faktor parakrin, autokrin, dan endokrin mempengaruhi perkembangan dan pematangan osteoblas seperti: protein morfogenetik tulang (BMPs), faktor pertumbuhan seperti FGF dan IGF, faktor angiogenik seperti *endotelin-1*, hormon seperti PTH dan agonis kelenjar, yang seluruhnya memodulasi diferensiasi osteoblas.²⁶

Osteoblas menempel pada permukaan tulang dan membentuk tulang baru serta bertanggung jawab untuk aposisi tulang yang merupakan differensiasi dari pluripoten folikel sel. Osteoblas kaya akan sitoplasma yang kaya akan alkaline phosphatase dan mengandung reseptor untuk horman parathyroid dan estrogen dan

juga mengatur fungsi osteoklas. Osteoblas memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi *adipocytes*, *myocytes*, *chondrocytes* dibawah pengaturan faktor transkripsi. Diferensiasi osteoblas dikontrol oleh *transcription factor* RUNX2 (*runt-related transcription factor 2*, juga diketahui sebagai CBFA1 (*core-binding factor A1*). Osteoblas ditandai dengan kemampuannya untuk mensintesa dan mensekresi collagen like extra-cellular protein molecules serta menyebabkan mineralisasi dari matriks melalui ALP like enzym.²⁴



Gambar 2.1 Sel Sel Tulang

Sumber: Leeson et al. 1996

2.2.2 Osteoklas

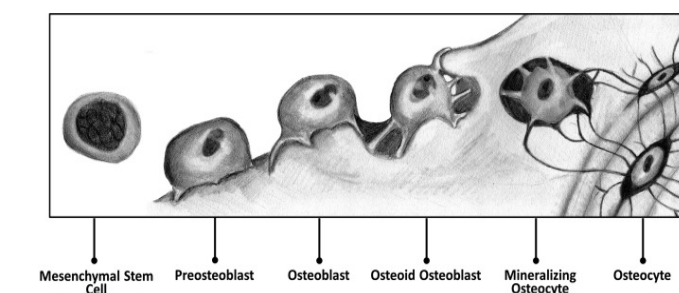
Osteoklas merupakan sel-sel myeloid diferensiasi akhir untuk menghilangkan matriks tulang termineralisasi. Sel ini bertanggung jawab untuk degradasi tulang termineralisasi dan penting untuk pertumbuhan serta perkembangan tulang yang normal, pemeliharaan integritas tulang sepanjang hidup, metabolisme kalsium melalui remodelling, homeostasis, dan perbaikan.²⁴

Osteoklas adalah *giant cell* yang berbentuk iregular yang meresorpsi tulang. Osteoklas berasal dari makrofag atau monosit. Monosit yang menyatu membentuk *multinucleated* sel osteoklas. Osteoklas mengikat diri ke tulang melalui integrin

(protein). Vibronektin akan membantu mengikat osteoklas ke tulang. Tulang diabsorpsi pada *Howshop's Lacunae*. Pada saat bagian ruffled osteoklas berkontak dengan tulang maka osteoklas akan mengeluarkan asam yang lebih rendah dari level PH, dan osteoklas kemudian meresorpsi matriks tulang yang termineralisasi. Osteoklas tidak dapat menghilangkan osteoid yang tidak termineralisasi. Terdapat protein yang berinteraksi dengan osteoklas dan osteoblas untuk mengontrol resorpsi tulang. Osteoklas memiliki reseptor RANK pada permukaannya.^{2,3,15,19,20,23-27,4-7,9,12-14}

2.2.3 Osteosit

Osteosit didefinisikan sebagai sel yang terletak di dalam matriks tulang, diturunkan dari sel punca mesenkim melalui diferensiasi osteoblas, berkomunikasi secara luas dengan populasi sel tulang lainnya untuk mengatur metabolisme tulang. Dari ruang lakuna yang berukuran 15-20 μ m, osteosit berkomunikasi melalui dendrit yang memanjang melalui tubular kanalikuli, dendrit ini berkontak dengan osteosit lain, sumsum tulang dan lapisan osteoblas. Distribusi osteosit dalam tulang adalah matriks tiga dimensi yang sangat terorganisir yang dirancang untuk meningkatkan adaptasi.²⁷



Gambar 2.2 Diferensiasi osteosit dari osteoblast

Sumber: (Compton, 2014)

2.3 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka dikategorikan ke dalam 4 tahap yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling.^{28,29}

2.3.1 Hemostatis

Hemostasis segera terjadi setelah injuri dan bentuknya sebagai perlindungan terhadap sistem vaskular dan *bridges invading cells* yang dibutuhkan untuk fase-fase penyembuhan berikutnya. Trombosit melekat pada lokasi cedera dalam hitungan detik setelah cedera, trombosit menjadi aktif dan melepaskan sinyal kimiawi untuk meningkatkan pembekuan yang mengarah pada aktivasi fibrin, yang membentuk jala dan bertindak sebagai perekat. Trombosit mengikat satu sama lain dan bekuan sumbatan bekuan di pembuluh darah yang mengarah memperlambat atau mencegah perdarahan lebih lanjut. Bekuan fibrin-fibronektin menyediakan matriks sementara yang dapat digunakan oleh sel-sel epitel dan fibroblas untuk bermigrasi ke lokasi luka. Jika luka terus mengeluarkan darah, penyembuhan akan tertunda karena pembentukan jaringan granulasi terganggu. Fase ini juga dikenal sebagai fase koagulasi. Aktivasi trombosit selama hemostasis primer melepaskan sejumlah sitokin penting yang memulai proses penyembuhan melalui sinyal kemotaksis ke sel inflamasi dan *resident cell*.^{28,29} Sitokin yang dilepaskan selama fase pembekuan memulai reaksi inflamasi yang menyebabkan debridemen luka, menghilangkan jaringan yang rusak dan mikroba. Selama respons imun bawaan ini, sel-sel inflamasi yang telah masuk ke lokasi luka melepaskan lebih banyak sitokin dan kemokin yang secara signifikan memodulasi hasil penyembuhan luka.

Makrofag merupakan sel yang sangat penting untuk perbaikan luka. Di antara sitokin dan faktor pengatur lainnya yang dilepaskan, makrofag mensekresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Fibroblas Growth Factor* (FGF) dan *Transforming Growth Faktor-beta1* (TGF- β 1) yang muncul sebagai regulator jaringan yang paling signifikan. Peradangan yang terus-menerus menghambat penyembuhan luka dan dapat menyebabkan pembentukan luka kronis.³⁰

2.3.2 Fase Inflamasi

Pada fase ini peradangan dimulai dalam beberapa menit hingga jam (0-48 jam). Respon inflamasi memuncak pada 48 jam dan akan hilang setelah 1 minggu.^{3-8,10,13,14,16,19-22,24-28,30-32} Agregasi platelet dan pembentukan klot pada fase hemostasis merekrut *growth factor* dan sitokin seperti *Transforming Growth Factors- β* (TGF- β), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Molekul ini bertindak sebagai promotor *fase inflammatory* pada fase penyembuhan luka. Influx sel sel inflammatory meliputi neutrofil, monosit, dan makrofag pada scaffold fibrin meningkatkan debridemen jaringan dan merekrut *growth factor* vital untuk penyembuhan luka. Pada fase ini patogen dan sel-sel mati dihilangkan melalui proses fagositosis.³¹ *Growth factor* yang dilepaskan oleh platelet, leukosit dan fibroblas bertanggung jawab terhadap penarikan dan aktivasi neutrophil, monosit pada daerah luka yang akan memulai terjadinya angiogenesis dan reepitelisasi. TGF yang dikeluarkan oleh fibroblas dan leukosit akan menginduksi sel-sel dengan cara autokrin untuk menghasilkan sitokin tambahan seperti TNF- α , IL-1beta dan PDGF yang selanjutnya akan mempotensiasi

terjadinya respon inflamasi. PDGF akan mengaktifkan faktor transkripsi *Nuclear Factor κ B* (NF κ B) dan *macrophage chemoattractant protein-1* dalam merangsang timbulnya respon inflamasi.

2.3.3 Fase Proliferasi

Fase ini dikenal sebagai fase fibroplasia. Fase ini memiliki berbagai fase seperti angiogenesis, fibroplasia, dan granulasi pembentukan jaringan, deposisi kolagen, epitelisasi dan kontraksi luka. Fase ini terjadi antara hari 3- 14. Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Ciri jaringan granulasi adalah berwarna merah cerah, lembab, lembut jika disentuh, dan memiliki penampilan yang bergelombang. Jaringan granulasi merupakan kombinasi dari elemen seluler termasuk fibroblas dan sel inflamasi, bersamaan dengan timbulnya kapiler baru tertanam dalam jaringan longgar ekstra seluler dari matriks kolagen, fibronektin dan asam hialuronik.²⁹

Fibroblas muncul pertama kali secara bermakna pada hari ke 3 dan mencapai puncak pada hari ke 7. Peningkatan jumlah fibroblas pada daerah luka merupakan kombinasi dari proliferasi dan migrasi. Fibroblas ini berasal dari sel-sel mesenkimal lokal, dipacu oleh sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan limfosit. Fibroblas merupakan elemen utama pada proses perbaikan untuk pembentukan protein struktural. Fibroblas juga memproduksi kolagen dalam jumlah besar, kolagen ini berupa glikoprotein berantai, unsur utama matriks ekstraseluler yang berguna membentuk kekuatan pada jaringan parut. Kolagen pertama kali dideteksi pada hari ke 3 setelah luka, meningkat sampai minggu ketiga. Kolagen terus

menumpuk sampai tiga bulan. Proses proliferasi fibroblas dan aktivasi sintetik ini dikenal dengan fibroplasia.²⁹

Revaskularisasi dari luka terjadi secara bersamaan dengan fibroplasia. Tunas kapiler tumbuh dari pembuluh darah yang berdekatan dengan luka. Pada hari ke 2 sel endotelial pembuluh darah mulai bermigrasi sebagai respon stimulasi angiogenik. Proses ini terjadi dari kombinasi proliferasi dan migrasi. Sitokin merupakan stimulan potensial pada neovaskularisasi, termasuk asidic Fibroblas growth factor (aFGF), epidermal Fibroblas growth factor (eFGF), bFGF dan TGF β .²⁹

2.3.4 Fase Remodelling/Maturasi

Fase remodelling juga dikenal sebagai fase pematangan. Terjadi dari 3 minggu hingga 1 tahun. Segera setelah matriks ekstrasel terbentuk dimulailah reorganisasi. Kolagen membentuk ikatan silang yang erat dengan kolagen lain dan meningkatkan kekuatan tarik bekas luka.²⁹

Beberapa faktor dapat mempengaruhi proses penyembuhan, seperti infeksi, pola makan yang tidak tepat, perfusi jaringan dan suplai oksigen yang tidak mencukupi ke area luka, obat-obatan dan kondisi penyakit lainnya. Selama proses penyembuhan, spesies oksigen reaktif diproduksi di lokasi luka dan aktif melawan bakteri yang menyerang. Gangguan penyembuhan luka juga terjadi karena meningkatnya konsentrasi spesies oksigen reaktif. Stres oksidatif memiliki peran penting dalam kerusakan jaringan selama proses penyembuhan. Stres oksidatif

disebabkan oleh ketidakseimbangan antara granulasi spesies oksigen reaktif dan antioksidan endogen.²⁹

Kolagen berkembang cepat menjadi faktor utama pembentuk matriks. Serabut kolagen pada permulaan terdistribusi acak membentuk persilangan dan beragregasi menjadi bundel fibril yang secara perlahan menyebabkan penyembuhan jaringan dan meningkatkan kekakuan dan kekuatan ketegangan. Setelah 5 hari periode jeda, dimana saat ini bersesuaian dengan pembentukan jaringan granulasi awal dengan matriks sebagian besar tersusun dari fibronectin dan asam hialuronidase, terjadi peningkatan cepat dari kekuatan tahanan luka karena fibrogenesis kolagen. Pencapaian kekuatan tegangan luka berjalan lambat. Sesudah 3 minggu kekuatan penyembuhan luka mencapai 20% dari kekuatan akhir. Kekuatan akhir luka tetap lebih lemah dibanding dengan kulit utuh, dengan kekuatan tahanan maksimal jaringan parut hanya 70 % dari kulit utuh.²⁹

2.4 Penyembuhan Soket Tulang Alveolar Setelah Pencabutan Gigi

Renovasi ridge residual, dimulai dengan reaksi inflamasi yang diaktifkan segera setelah pencabutan gigi. Penyembuhan luka pada soket mengikuti prinsip-prinsip serupa dengan penyembuhan jaringan lunak kecuali penyembuhan juga melibatkan penyembuhan tulang, yaitu (1) pembekuan, (2) epitelisasi, (3) pembentukan jaringan granulasi dan (4) pembentukan tulang. Dalam beberapa menit setelah pencabutan gigi, renovasi ridge residual, dimulai dengan reaksi inflamasi yang diaktifkan segera setelah pencabutan gigi.³⁰

Gumpalan darah terbentuk ke soket pencabutan gigi dengan darah dari pembuluh yang terputus yang mengandung protein dan sel-sel yang rusak. Sel-sel ini memulai serangkaian peristiwa yang akan mengarah pada pembentukan jaringan fibrin, yang, bersama dengan trombosit, membentuk "bekuan darah" atau "koagulum" dalam 24 jam pertama. Koagulum bertindak sebagai matriks fisik, mengarahkan pergerakan sel, termasuk sel mesenkimal serta faktor pertumbuhan.³⁰

Netrofil dan makrofag kemudian memasuki daerah luka dan mencerna bakteri dan puing-puing jaringan untuk mensterilkan luka. Netrofil dan makrofag melepaskan faktor pertumbuhan dan sitokin yang akan menginduksi dan memperkuat migrasi sel mesenkimal dan aktivitas sintetiknya di dalam koagulum. Setelah beberapa hari, gumpalan darah mulai pecah (fibrinolisis). Epitelisasi dimulai untuk luka jaringan lunak dan jaringan granulasi juga terbentuk, seperti pada proses penyembuhan luka jaringan lunak, dan dalam seminggu telah menggantikan gumpalan darah.³⁰

Episode yang terjadi selanjutnya berbeda dari penyembuhan jaringan lunak. Sel-sel osteogenik dari bagian bawah dan dinding soket diinduksi untuk bermigrasi ke jaringan granulasi yang berkembang kemudian berdiferensiasi dan memulai pengendapan tulang. Sel punca mesenkimal yang direkrut secara lokal bersama dengan sel yang berasal dari sumsum tulang diinduksi untuk diferensiasi osteogenik oleh sitokin dan faktor pertumbuhan yang dilepaskan secara lokal oleh trombosit dan sel-sel inflamasi serta sel-sel tulang.³⁰

Selain itu, luka merangsang aktivitas osteoklastik dan remodeling pada dinding soket, yang memproses melepaskan faktor pertumbuhan dan sitokin seperti

TGF- β 1 dan BMP yang disimpan dalam matriks tulang. Karena itu, cacat tulang berubah menjadi tulang daripada jaringan lunak. Sebagian besar soket diisi dengan tulang dalam waktu 8 minggu setelah ekstraksi. Namun, remodeling tulang terus berlanjut, sering selama 6 bulan atau lebih, dengan variasi individu yang berbeda.³⁰

Selama fase renovasi soket penyembuhan, dimensi dinding soket berubah. Jumlah tinggi dan lebar tulang yang signifikan hilang karena resorpsi dinding soket. Tingkat kehilangan tulang ini bersifat individual dan tergantung pada beberapa variabel seperti tempat, keberadaan gigi yang berdekatan, protokol perawatan dan merokok. Mencangkokkan soket dengan pengganti tulang (soket preservation) dan menutupinya dengan membran tampaknya menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam mencegah beberapa kehilangan tulang setelah ekstraksi.^{30,32}

Proliferasi sel mesenkim menyebabkan penggantian koagulum secara bertahap dengan jaringan granulasi (2-4 hari). Pada akhir 1 minggu, jaringan pembuluh darah terbentuk dan pada 2 minggu bagian marginal dari soket ekstraksi ditutupi dengan jaringan ikat yang kaya pembuluh darah dan sel sel inflamasi. Pada 4-6 minggu sebagian besar alveolus diisi dengan woven bone, sementara jaringan lunak menjadi keratinisasi. Pada 4-6 bulan, jaringan mineral dengan original socket diperkuat dengan lapisan dari tulang lamelar yang dideposit diatas woven bone yang terbentuk sebelumnya. Deposisi tulang dalam soket berlanjut hingga beberapa bulan, tetapi deposisi ini tidak akan mencapai setinggi level tulang dari gigi tetangga.³²

2.4.1 Fase Remodeling Tulang

Fase ini bisa dibuat dengan fase maturasi, terjadi pada hari ke-14 hingga 1 tahun. Sel utama yang berperan penting pada fase ini adalah osteoblas dan osteoklas. Remodeling tulang merupakan proses yang sangat kompleks dimana tulang tua diganti dengan tulang baru, dengan siklus yang terdiri dari tiga fase yaitu inisiasi resorpsi tulang oleh osteoklas, transisi (periode reversal) dari resorpsi ke pembentukan tulang baru, dan pembentukan tulang oleh osteoblast. Proses ini terjadi karena Tindakan terkoordinasi dari osteoklas, osteoblast, osteosit, dan sel lapisan tulang yang bersama-sama membentuk struktur anatomi sementara yang disebut basic multicellular unit (BMU). Adapun factor-faktor yang memodulasi aktivasi osteoblast dan osteoklas antara lain seperti macrophage colony stimulating factor (M-CSF), eceptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) dan osteoprotegerin (OPG). Siklus remodeling tulang melibatkan beberapa tahap yaitu quiescent, aktivasi, resorpsi, reversal, formasi dan terminasi.

1. Tahap quiescent merupakan fase istirahat yang menggambarkan tulang dalam keadaan tidak aktif sebelum proses remodeling.
2. Tahap aktivasi: pada tahap ini terjadi aktivasi permukaan tulang sebelum resorpsi, melalui retraksi sel-sel lapisan tulang (osteoblast matang memanjang di permukaan endosteal). Permukaan termineralisasi akan menarik sirkulasi osteoklas berasal dari pembuluh disekitarnya.
3. Tahap resorpsi: berlangsung pada hari ke 7 dimana osteoklas melarutkan matriks mineral dan menguraikan matriks osteosid. Proses ini diselesaikan oleh makrofag dan melepaskan factor pertumbuhan yang terkandung dalam matriks,

seperti transforming growth factor beta (TGF- β), platelet derived growth factor (PDGF), dan insulin-like growth factor I dan II (IGF-I dan II).

4. Tahap reseversal: berlangsung dimulai minggu ke 2. Pada tahap ini resorpsi tulang beralih ke formasi, terjadi dua peristiwa penting yaitu permukaan tulang yang baru diserap disiapkan untuk deposisi matriks tulang baru dan terjadi pensinyalan lebih lanjut resorpsi ke formasi untuk memastikan tidak ada kehilangan tulang. Persiapan permukaan tulang dilakukan oleh sel-sel turunan oateoblas yang menghilangkan matriks kolagen yang tidak termineralisasi, dan matriks mineralisasi non-kolagen.
5. Tahap formasi: berlangsung dimulai minggu ke 3 (hari ke 21). Pembentukan tulang membutuhkan waktu 4 sampai 6 bulan. Osteoblas mensintesis matriks protein baru untuk mengisi rongga yang ditinggalkan oleh osteoklas Osteosid adalah matriks tulang yang terdiri dari protein seperti kolagen tipe 1. Sebagai matriks tulang baru secara bertahap termineralisasi membentuk tulang baru. Osteoblas terus berlanjut membentuk tulang baru sampai berubah menjadi sel lapisan istirahat yang benar-benar menutupi tulang yang baru terbentuk.
6. Mineralisasi: fase terakhir dimulai sekitar 30 hari setelah pembentukan osteoid. Pada tulang trabekuler proses ini berakhir 90 hari setelah deposisi osteoid, sedangkan pada tulang kortikal berakhir pada 130 hari. Kemudian mineralisasi tulang akan memasuki fase istirahat dan jumlah tulang yang terbentuk kembali sama dengan jumlah yang diserap.

2.5 *Golden Sea Cucumber*

Teripang termasuk dalam filum Echinodermata, artinya berkulit berduri, termasuk dalam kelas Holothuridea³³ Nama holothuroid diberikan oleh filsuf Yunani, Aristoteles (“holos: utuh” dan “thurios: bergegas”). Nama ilmiah “*Cucumis marimus*” yang berarti “teripang” diciptakan oleh Pliny (ahli taksonomi invertebrata).³³Selanjutnya dibagi menjadi tiga subclass yaitu Dendrochirotea, Aspidochirotea, dan Apodacea. Ada enam ordo di bawah subkelas ini, yaitu Aspidochirotida, Apodida, Dactylochirotida, Dendrochirotida, Elasipodida dan Molpadiida.³³ Melihat tentakel oral adalah cara paling umum untuk memisahkan subkelas teripang.

Sebagai contoh, teripang dari subkelas Dendrochirotea memiliki 8–30 tentakel oral sedangkan teripang milik Aspidochirotea mungkin memiliki 10–30 tentakel seperti perisai atau tentakel oral seperti daun. Di sisi lain, anggota Apodacea dapat berisi hingga 25 tentakel bawaan atau oral sederhana.³⁴ Sejauh anatomi dan distribusi yang bersangkutan, panjang teripang biasanya 10-30 cm; namun beberapa spesies kecil dengan panjang hanya 3 mm, dan yang terbesar mencapai sekitar 1 m, juga telah tercatat.

Mereka adalah echinodermata bertubuh lunak dan berbentuk silinder yang lebih disukai hidup sebagai populasi padat di dasar laut dalam dan menggunakan tentakelnya untuk tujuan makan.³⁵ Teripang merupakan komponen penting dari ekosistem laut. Mereka tersebar di seluruh lautan di seluruh dunia, umumnya hidup di dekat karang, bebatuan atau rumput laut di perairan dangkal yang hangat.³⁵

Sebagian besar spesies teripang yang dapat dipanen, yang terutama ditargetkan sebagai beche-de-mer, termasuk dalam dua famili dan tujuh genera Aspidochirotid termasuk *Bohadschia*, *Holothuria* (*Holothuridae*), *Actinopyga*, *Isostichopus*, *Stichopus*, *Parastichopus* dan *Thelenota* (*Stichopodidae*) dan satu famili dan genus Dendrochirotid: *Cucumaria* (*Cucumariidae*).³⁶ Jumlah spesies teripang yang ada saat ini sekitar 1250; Namun, baru-baru ini, beberapa spesies baru juga telah dipelajari dari Samudra Indo-Pasifik, yang populer sebagai pusat keanekaragaman hayati Holothuroidea yang kaya. Selain itu, ada beberapa spesies teripang besar yang tidak terdeskripsikan yang hidup di perairan dangkal yang belum teridentifikasi secara sistematis karena hanya sedikit ahli taksonomi holothuria.³⁶ Menurut laporan statistik global FAO tentang teripang, Indonesia adalah pengeksport teripang terbanyak di dunia. Sekitar 40–80 persen teripang diekspor ke China, Hong Kong SAR, dengan pasar lain adalah Jepang, Republik Korea, Provinsi Taiwan di China, Singapura, Malaysia dan Australia.³⁷ Harga rata-rata tahunan teripang Indonesia yang diekspor dari Sulawesi Selatan selama tahun 1996 hingga 2002 adalah antara USD 15,06/kg hingga USD 144/kg³⁷ namun harga ini sangat bervariasi (dan masih bervariasi) tergantung pada spesies dan spesifikasi produk. Data dari INFOFISH Trade News mengenai tren harga menunjukkan bahwa di antara spesies bernilai tinggi, sandfish berada di urutan teratas. INFOFISH Trade News memaparkan hanya harga salah satu spesies beriklim sedang yaitu *A. Japonicus* dengan rate hampir dua kali lipat dari grade sandfish. Harga eceran *A. Japonicus* mengalami peningkatan yang dramatis dari waktu ke waktu, misalnya harga eceran untuk satu kilogram (kg) pada tahun 1960 sebesar Renminbi (RMB)

18, setinggi RMB 500/kg pada tahun 1980 dan RMB 3.000 / kg (sekitar USD 400) pada tahun 2004. Selain perdagangan utama untuk tujuan makanan, mungkin ada ratusan ribu teripang yang dipasarkan untuk industri akuarium; namun informasi tentang spesies, persisnya jumlah dan sumber negara jarang tersedia.³⁶ Meskipun banyak spesies teripang yang dibudidayakan dan dapat dipanen, namun dilaporkan sekitar 20 spesies memiliki nilai ekonomi dan pangan yang relatif tinggi. Teripang, biasanya diolah menjadi produk kering yang dikenal sebagai "bêche-de-mer", dihargai sebagai makanan laut yang penting, khususnya di negara-negara Asia.

Secara komersial, produk "bêche-de-mer" dapat dinilai menjadi nilai ekonomi rendah, sedang atau tinggi tergantung pada beberapa aspek seperti spesies, penampilan, kelimpahan, warna, bau, ketebalan dinding tubuh, serta tren dan permintaan pasar.³⁸ Mereka banyak dikonsumsi oleh orang-orang di Cina, Jepang dan Asia Selatan.³⁹ Sebagai komoditas makanan dan obat, teripang terkenal sebagai bêche-de-mer atau teripang selama berabad-abad. Mereka dihargai sebagai hidangan bergizi di kalangan penduduk asli Aisa Tenggara. Dari sudut pandang nutrisi, teripang adalah tonik yang ideal dan memiliki profil nutrisi bernilai tinggi yang mengesankan seperti Vitamin A, Vitamin B1 (tiamin), Vitamin B2 (riboflavin), Vitamin B3 (niasin), dan mineral, terutama kalsium, magnesium, besi dan seng.³³

Komposisi proksimat teripang segar mungkin berbeda tergantung pada spesies, variasi musiman dan rezim makan. Data khas seperti yang dilaporkan dalam literatur mengungkapkan kandungan air, protein, lemak, abu, dan karbohidrat untuk teripang segar bervariasi dari 82,0 hingga 92,6, 2,5 hingga 13,8,

0,1 hingga 0,9, 1,5 hingga 4,3 dan 0,2 hingga 2,0%, masing-masing.⁴⁰ Teripang yang diproses secara komersial (kering) adalah sumber protein kasar yang kaya dibandingkan dengan sebagian besar makanan laut yang digunakan sejauh ini. Wen dkk.³⁸ menyelidiki komposisi kimia dan nutrisi dari delapan spesies teripang yang diproses secara komersial dan menemukan kandungan protein berada dalam kisaran 40,7 hingga 63,3%. Teripang yang diuji dalam penelitian yang diberikan³⁸, kecuali *Thelenota anax* dan *Actinopyga caerulea* memiliki kadar lemak yang sangat rendah (0,3–1,9%) sedangkan kadar abu sangat tinggi (15,4–39,6%). Menurut Chen³⁹ bahan teripang yang benar-benar kering dapat mengandung protein setinggi 83% dan dijual sebagai nutraceutical dalam bentuk tabulasi atau kapsul.³⁹ Teripang mengandung kombinasi menarik dari asam amino yang berharga; glisin menjadi komponen utama (kira-kira 5,57–12,5 g/100 g berat basah) di hampir semua spesies yang teridentifikasi. Asam glutamat (4,69–7,31 g/100 g berat basah), asam aspartat (3,48–5,06 g/100 g berat basah), alanin (2,95–5,77 g/100 g berat basah) dan arginin (2,71–4,95 g/100 g berat basah) yang menonjol antara lain.³⁸ Ciri penting lain dari komposisi asam amino teripang adalah rasio lisin/argininnya yang rendah secara bersamaan dengan skor asam amino esensial (EAA) yang tinggi karena adanya sejumlah besar treonin, tirosin, dan fenilalanin.³⁸ Efek hipokolesterolemia dari rasio lisin/arginin protein yang rendah didokumentasikan dengan baik. Kandungan total asam amino (TAA) (33,32–54,13 g/100 g berat basah)³⁸ dibandingkan dengan profil asam lemak, tidak begitu bervariasi antar spesies, tetapi kedua nutrisi ini serta polisakarida dan glikosida lebih tinggi usus dan bagian pernapasan daripada dinding tubuh.

Menariknya, rasio EAAs/TAAs, EAAs/asam amino non-esensial dari usus dan alat pernapasan lebih dekat dengan pola ideal FAO/WHO menunjukkan nilai nutrisi yang tinggi dari teripang. Selama tiga sampai empat dekade terakhir banyak upaya telah dilakukan untuk mengisolasi banyak senyawa baru yang aktif secara biologis dari sumber laut. Banyak dari senyawa-senyawa yang terjadi secara alami tersebut sangat menarik untuk pengembangan obat potensial serta sebagai bahan dari lead baru dan produk yang sukses secara komersial untuk berbagai aplikasi industri, terutama farmasi, agrokimia, makanan fungsional dan nutraceuticals.⁴¹ Teripang merupakan salah satu hewan laut potensial dengan nilai pangan dan obat yang tinggi. Sifat obat dari hewan ini dianggap berasal dari adanya komponen fungsional dengan berbagai aktivitas biologis yang menjanjikan. Sejumlah besar protein berkualitas baik dalam teripang dikaitkan dengan efek menguntungkannya pada kadar serum trigliserida.⁴² Protein teripang, terutama dihasilkan dari dinding tubuh, kaya akan glisin, asam glutamat, dan arginin. Glycine dapat merangsang produksi dan pelepasan IL-2 dan antibodi sel B dan dengan demikian berkontribusi untuk meningkatkan fagositosis. Glisin dan asam glutamat merupakan komponen penting bagi sel untuk mensintesis glutathione yang dapat merangsang aktivasi dan proliferasi sel NK. Arginine dapat meningkatkan imunitas sel dengan mempromosikan aktivasi dan proliferasi sel-T. Karena komponen asam amino ini, teripang memiliki fungsi yang luar biasa dalam pengaturan kekebalan.⁴²

Sebagian besar (sekitar 70 persen) protein dinding tubuh teripang terdiri dari kolagen. Kolagen diakui sebagai komponen berharga dalam jaringan ikat, karena

kegunaan dan distribusinya yang spesifik. Selanjutnya dapat diubah menjadi gelatin dengan cara direbus, untuk bertindak sebagai zat bioaktif fungsional.

Sejumlah besar fenolik dan pemulung radikal bebas juga telah ditentukan dalam teripang [34,46]. Athunibat dkk. [34] menyelidiki bahwa ekstrak air yang berasal dari teripang (*Holothuria leucospilota*, *Holothuria scabra*, *Stichopus chlorontus*) mengandung jumlah fenolik total yang jauh lebih tinggi (4,85–9,70 mg setara asam galat (GAE)/g dw) daripada ekstrak organik (1,53– 2,90 mg GAE/g dw). Demikian pula, dalam penelitian lain oleh Mamelona et al. [46], total kandungan feol dan flavonoid di berbagai bagian termasuk saluran pencernaan, gonad, otot, dan alat pernapasan teripang, *Cucumaria frondosa*, bervariasi dari 22,5 hingga 236,0 mg GEA/g dw, dan 2,9 hingga 59,8 mg setara rutin/g dw, masing-masing. Fraksi kaya asetonitril dan ekstrak etil asetat dari saluran pencernaan dan fraksi kaya air serta ekstrak air dari otot dan alat pernapasan menunjukkan jumlah fenol total tertinggi. Di antara ekstrak dan fraksi, fraksi kaya asetonitril menunjukkan kandungan fenol tertinggi untuk semua jaringan yang diuji. Sejauh total flavonoid Dikawatirkan, fraksi kaya air dan kaya asetonitril dari gonad, sedangkan ekstrak air dari saluran pencernaan dan ekstrak etil asetat dari otot dan saluran pencernaan memiliki kadar tertinggi, antara lain. Terdapat sederet zat bioaktif dan antiagen lainnya dalam teripang, seperti glikosida triterpen, enzim, amilosa, asam lemak, sitotoksin, dll yang berpotensi meningkatkan imunitas, melawan tumor dan keropos, melindungi jaringan saraf, meredakan nyeri dan melawan epifit serta berkontribusi pada imunopotensiasi, antikanker dan antikoagulasi.⁴³ Menurut Fredalina et al.⁴⁴ asam lemak fraksi lipid teripang, adalah

komponen kunci, bertanggung jawab untuk perbaikan jaringan dan sifat penyembuhan luka hewan laut ini Profil asam lemak dalam hal miristat (C14:0), palmitat (C16:0), stearat (C18:0), linoleat (C18:2), arakid

Malaysia dan Indonesia⁴⁴ di Asia dan Amerika tablet kering yang dibuat dari dinding tubuh teripang dikonsumsi sebagai nutraceuticals untuk manfaat fisiologis. Di Malaysia, ekstrak kulit rebus dikonsumsi sebagai tonik untuk mengobati Asma, hipertensi, rematik dan luka gores dan luka bakar.⁴⁴ Selain penggunaan obat kesehatan, menariknya, ada banyak permintaan teripang sebagai makanan afrodisiak untuk meningkatkan kinerja seksual.⁴⁴

Kandungan Asam Amino Analisis HPLC dari ekstrak teripang mengungkapkan, dari konsentrasi tertinggi hingga terendah, asam amino berikut; Kolagen (11200), Glisin (37600), Asam Glutamat (3700), Asam Aspartat (2540), Alanin (2140), Prolin (2050), Arginin (2050), Arginin (2050), Tirosin (Tirosina), Treonin (1270) , Leucine (1170), Valine (1050), Serine (971), Isoleucine (816), Phenylalanine (713), Lysine (639), Methionine (383), Cystine (263) dan Histidine (208). Chondroitin Sulfate (4.200) dan Glukosamin Hidroklorida.

Delianis Pringgenies¹, Siti Rudiyaniti² and Ervia Yudiati¹ . Eksplorasi Teripang *Stichopus hermannii* dari Kepulauan Karimunjawa sebagai Produksi Sumber Daya Hayati Laut Konf. Seri: Ilmu Bumi dan Lingkungan 116 (2018) 012039.

2.5.1 Teripang sebagai Penyembuhan Luka

Teripang dan produk berbasis teripang sekarang tersedia di rak-rak toko makanan kesehatan karena efek terapeutiknya, khususnya fungsi penyembuhan luka (untuk mempercepat pemulihan luka, luka dan luka pada kulit, serta secara internal untuk bisul. dan penyakit lain yang melibatkan kerusakan internal). Dipercaya bahwa penggunaan langsung teripang dapat mempersingkat waktu pemulihan luka dan membantu pembentukan dan regenerasi jaringan baru pada manusia sebagaimana kemampuan teripang untuk meregenerasi jaringan tubuhnya sendiri dengan cepat ketika rusak³³ Terbukti bahwa asam lemak teripang (*Stichopus chloronotus*) termasuk asam arakidonat (AA C20:4), *asam eicosapentaenoic* (EPA C20:5), dan asam *docosahexaenoic* (DHA C22:6) dapat memainkan peran potensial dalam perbaikan jaringan dan luka. penyembuhan.⁴⁴ Telah terungkap dalam literatur bahwa teripang pengumpan sedimen bawah dapat mengandung kandungan asam lemak rantai cabang (BCFA) yang tinggi untuk membantu potensi aktivitas penyembuhan luka⁴⁰ Jumlah EPA yang cukup besar dalam teripang mungkin terkait dengan baik dengan kemampuan echinodermata ini untuk memulai perbaikan jaringan.^{45,46} EPA dikenal sebagai senyawa aktif utama dalam minyak ikan, dan menjalankan fungsinya melalui penghambatan prostaglandin dan atribut anti-trombik.⁴⁰ Selain itu, EPA juga berperan potensial dalam mekanisme pembekuan darah.

Tabel 2.1 Kandungan Bioaktif yang Terdapat pada Beberapa Spesies Teripang Emas

Bioactive compounds	Sea cucumber species
Triterpene glycoside (Saponin)	<i>Pentaca quadrangularis</i> , <i>Holothuria atra</i> , <i>Actinopyga echinites</i> , <i>Bohadschia subrubra</i> , <i>Pearsonothuria graeffei</i> (<i>Holothuria forskali</i>), <i>Psolus patagonicus</i> , <i>Mensamria intercedens</i> , <i>Thelenota ananas</i> , <i>Holothuria fuscocinerea</i> , <i>Holothuria nobilis</i> , <i>Holothuria hilla</i> , <i>Holothuria impatiens</i> , <i>Cucumaria frondosa</i> , <i>Holothuria leucospilota</i>
Sulfated triterpene glycosides	<i>Hemoiedema spectabilis</i> , <i>Cucumaria japonica</i> , <i>Staurocucumis liouvillei</i>
Cerberoside	<i>Bohadschia argus</i>
(Fucosylated) Chondroitin sulfates	<i>Ludwigothurea grisea</i> , <i>Thelenota ananas</i> , <i>Pearsonothuria graeffei</i> , <i>Stichopus tremulus</i> , <i>Holothuria vagabunda</i> , <i>Isostichopus badionotus</i>
Glycosaminoglycan	<i>Stichopus japonicus</i> , <i>Holothuria (Metriatyla) scabra</i> , <i>Thelenota ananas</i>
Lectin	<i>Stichopus japonicus</i> , <i>Holothuria atra</i> , <i>Holothuria scabra</i>
Sulfated polysaccharide	<i>Ludwigothurea grisea</i> , <i>Stichopus japonicus</i>

2.5.2 Teripang sebagai Remodeling Tulang

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Adam, et al. proses regenerasi tulang pasca pemberian bonegraft teripang emas terlihat oleh peningkatan jumlah osteoblas dan ekspresi Osteokalsin. Teripang emas memiliki efek regenerasi tulang yang dapat mempercepat penyembuhan sehingga dapat digunakan sebagai bahan regenerasi jaringan. Kandungan kolagen yang tinggi pada teripang emas berperan dalam regenerasi sel. Stabilitas kolagen akan meningkatkan pemulihan peradangan dan meningkatkan jumlah fibroblas dan osteoblas. Hal ini memiliki efek menguntungkan pada osteogenesis.⁴⁷⁻⁴⁹ Osteokalsin, suatu protein pengikat kalsium tulang, sebagian besar disintesis oleh osteoblas, odontoblas, dan kondrosit Hipertrofik, berperan dalam resorpsi dan mineralisasi tulang, dan bersifat penanda spesifik dari proses pembentukan tulang.⁵⁰⁻⁵² Pemberian bonegraft teripang emas

menunjukkan efektivitas yang sangat baik dari bahan cangkok tulang karena, selain bahan organik, Teripang Emas juga mengandung bahan anorganik yang berperan sebagai bahan anti-organik. Inflamasi berperan dalam mineralisasi tulang yang dapat meningkatkan sintesis tulang untuk pembentukan tulang baru. Penelitian dari Safina et al⁵³ menyatakan bahwa bahan penekanan Teripang Emas efektif meningkatkan jumlah Osteoblas. Teripang emas juga mengandung faktor pertumbuhan sel (GCF), salah satu komponennya adalah VEGF yang berperan dalam menginduksi neovaskularisasi (angiogenesis) dan diferensiasi osteoblas untuk pembentukan tulang secara *in vivo*. Penelitian yang dilakukan oleh Arundina⁴⁷ yang menyatakan bahwa pemberian Teripang Emas pada MSC dapat meningkatkan kemampuan proliferasi MSC dan juga dapat meningkatkan kemampuan MSC dalam berdiferensiasi menjadi osteoblas

Penelitian mengenai teripang emas sebagai bahan remodelling tulang alveolar juga dilakukan oleh Wahyuningtias⁴⁹, yang menggunakan Teripang emas *S. hermanni* dikombinasikan dengan hidroksiapatit (HA) mampu meningkatkan pembentukan osteoblas. Menurut penelitian oleh Cotran et al.⁵⁴ pembentukan atau remodeling tulang baru terjadi pada fase awal pembentukan osteoid melalui aktivitas osteoblas yang mensintesis kolagen, sedangkan kolagen yang disintesis diendapkan pada fase mineral organik akan menyebabkan pengikatan sel, proliferasi sel, diferensiasi sel, dan pembentukan matriks ekstraseluler. sehingga mendorong pembentukan kalsifikasi jaringan tulang baru.⁵⁴

Lebih lanjut ditemukan bahwa keberhasilan remodeling tulang didasarkan pada peningkatan jumlah dan aktivitas osteoblas pada hari ke 7 dan hari ke 10

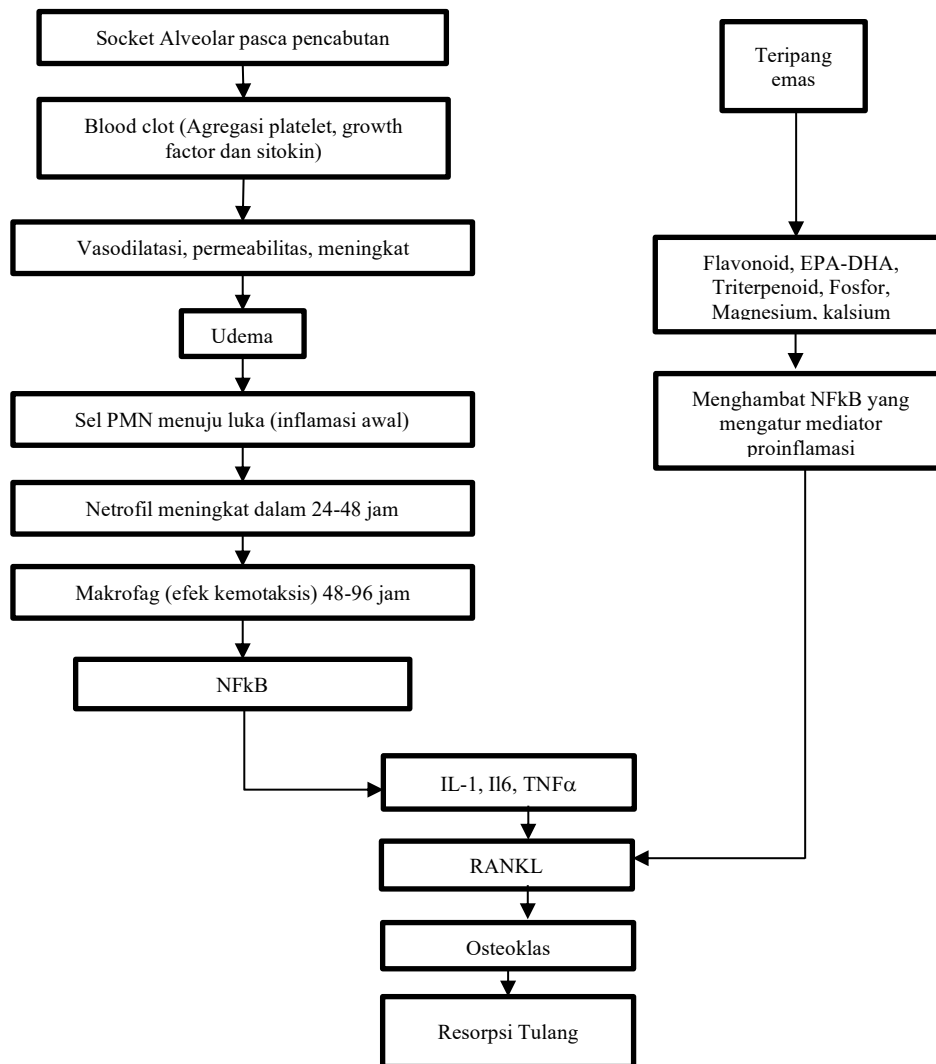
pemberian teripang emas. Hal ini sesuai dengan pernyataan laporan Katagiri dan Takahashi⁵⁵ yang menyatakan bahwa ikatan sel, proliferasi sel, dan diferensiasi sel terjadi pada minggu pertama. Hasil serupa pada peningkatan jumlah osteoblas dan osteoklas pada hari ke 7 dan hari ke 14 dapat ditemukan pada penelitian sebelumnya.⁵⁶ Temuan ini juga menunjukkan bahwa bahan biokomposit yang diselidiki mendorong pembentukan osteoblas lebih banyak karena komposisi serat kolagen tipe I yang tinggi pada kolagen S. hermanni.

Ekstrak kolagen S. hermanni mengandung serat kolagen lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lain.⁴⁷ Osteoblas memerlukan asam amino untuk mensintesis kolagen sebagai bahan dasar tulang. Asam amino diperoleh dari proses biodegradasi serat kolagen.⁵⁴ Metode fabrikasi serupa menggunakan sistem gelombang mikro untuk menghasilkan α -CSH membuktikan bahwa α -CSH yang disintesis dengan gelombang mikro tidak hanya menginduksi pembentukan angiogenesis tetapi juga memfasilitasi osteogenesis.¹¹ Berdasarkan pengembangan strategis baru dari bahan cangkok tulang, α -CSH yang disintesis dengan gelombang mikro merupakan biomaterial menjanjikan yang dapat ditambahkan dalam bahan yang diteliti sebagai bahan cangkok tulang biokomposit baru di masa depan.⁵⁶

BAB III

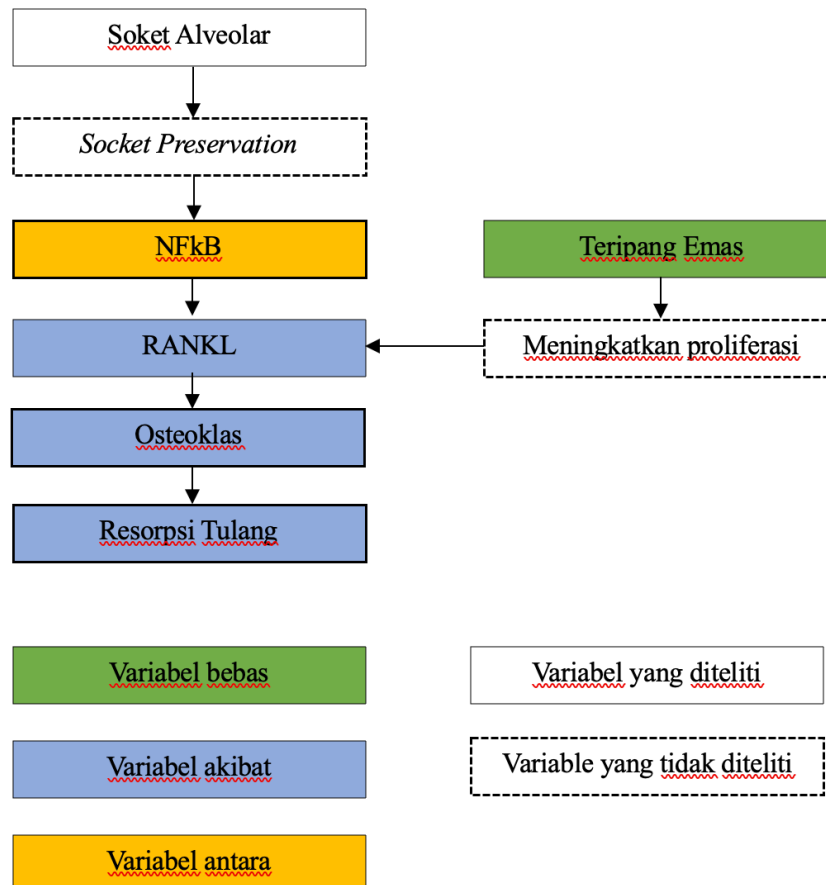
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Teori



Gambar 3.1 Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat pengaruh pemberian gel ekstrak teripang emas konsentrasi 0,8%, 1,6% dan 3,2% terhadap ekspresi RANKL
2. Terdapat pengaruh pemberian gel ekstrak Teripang Emas terhadap proses remodeling tulang