

Effectiveness of golden sea cucumber (*Stichopus hermanii*) extract gel on increasing RANKL expression process modeling in post extraction tooth

Efektivitas gel ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) terhadap peningkatan ekspresi RANKL pada proses remodeling tulang pascapencabutan gigi

M. Faizal Fachry, Ike Damayanti, Probo Damoro, Eri Hendra Jubhari, Bahrudin Thalib, Acing Habibie

Departemen Prostodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin, Indonesia

Makassar, Indonesia

Corresponding author: M. Faizal Fachry, e-mail: fachryfaizal50@gmail.com

ABSTRACT

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 (*S. hermanii*) extract has been widely studied because it contains many bioactive components that can accelerate the post-extraction ossification process. Gold sea cucumber extract was made into gel preparations with concentrations of 0.8%, 1.6%, and 3.2%. The experimental animals were randomly divided into 4 groups. Immunohistochemical observation to see the increase in RANK-L expression after gel administration on day 14 after tooth extraction of guinea pigs. The mean levels of osteoclasts and RANKL were highest in the control group and lowest in the 3.2% group. The results of the one-way Anova test showed that there were significant differences between the four treatment groups ($p < 0.05$). It was concluded that the administration of golden sea cucumber gel extract had an effect on the bone socket formation process. The most effective concentration of 3.2% was used in the process of socket bone formation.

Keywords: ossification, RANKL, golden sea cucumber

ABSTRAK

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. hermanii*) telah banyak diteliti karena banyak mengandung komponen bioaktif yang dapat mempercepat proses osifikasi pascaekstraksi. Ekstrak teripang emas dibuat dalam sediaan gel dengan konsentrasi 0,8%, 1,6%, dan 3,2%. Hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok secara acak. Pengamatan imunohistokimia untuk melihat peningkatan ekspresi RANK-L setelah pemberian gel pada hari ke-14 pascapencabutan gigi marmut. Rerata kadar osteoklas dan RANKL paling tinggi pada kelompok kontrol dan paling rendah pada kelompok 3,2%. Hasil uji *one-way* Anova menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara keempat kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Disimpulkan bahwa pemberian ekstrak gel teripang emas berpengaruh pada proses pembentukan tulang soket. Konsentrasi 3,2% paling efektif digunakan pada proses pembentukan tulang soket.

Kata kunci: osifikasi, RANKL, teripang emas

Received: 10 March 2024

Accepted: 1 August 2024

Published: 1 April 2025

PENDAHULUAN

Tulang alveolar adalah dukungan utama untuk gigi tiruan. Tulang alveolar akan mengalami resorpsi sebesar 40-60% pascaekstraksi gigi, yang akan memengaruhi penggunaan gigi tiruan. Kehilangan tulang alveolar ini mempengaruhi stabilitas, retensi, dan dukungan gigi tiruan dan penempatan implan gigi, dan pada akhirnya menyebabkan berkurangnya kenyamanan.^{1,2}

Penyembuhan luka pascaekstraksi gigi sangat penting terutama sebelum pemasangan gigi tiruan. Kerusakan tulang secara fisiologis adalah resorpsi tulang akibat pencabutan gigi. Oleh karena itu periode yang paling baik untuk menyiapkan ridge alveolar adalah pada saat pencabutan dalam upaya mempertahankan dimensi ridge alveolar pascaekstraksi.³⁻⁵

Socket preservation adalah suatu prosedur pada soket gigi dengan memasukkan bahan graft sehingga dapat mengurangi kehilangan tulang dan jaringan lunak pascaekstraksi 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 graft diterapkan untuk menutup celah pada defek tulang pascaekstraksi yang menghasilkan pembentukan tulang, yang memungkinkan pemasangan implan dan gigi tiruan.^{7,8} Bahan graft-tulang artifisial juga biasa digunakan untuk merehabilitasi kerusakan tulang untuk

memfasilitasi regenerasi tulang.^{9,10}

Ekstraksi gigi menyebabkan trauma yang memicu reaksi peradangan yang 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).¹¹ Mediator-mediator proinflamasi tersebut kemudian dapat mengatur *receptor activator of NFkB ligand* (RANKL) untuk berikatan dengan *receptor activator of NFkB* (RANK) yang menyebabkan meningkatnya diferensiasi pra-osteoklas menjadi osteoklas, kemudian mempercepat proses resorpsi tulang.¹²

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; dapat dikatakan bahwa remodeling tulang terutama dikontrol oleh keseimbangan RANKL/OPG.¹³

Teripang emas (TE) atau disebut juga *golden sea cucumber* merupakan hewan laut bertubuh lunak yang memanjang seperti teripang; 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 yang berpotensi untuk mengurangi reaksi inflamasi untuk mempercepat proses remodeling tulang.¹⁴ *Stichopus hermanii* dapat meningkatkan sitokin anti-inflamasi secara lokal melalui peningkatan ekspresi OPG sebagai *marker* proses remodeling tulang. 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 menurunkan ekspresi RANKL secara signifikan.¹⁵

Penelitian oleh Prananingrum, dkk tentang efek cangkang kerang darah dan TE konsentrasi 0,4%, 0,8%, 1,6% terhadap osteoblas-osteoklas menunjukkan bahwa kombinasi dari kedua bahan tersebut dapat memicu proses penyembuhan tulang lebih cepat; konsentrasi 1,6% memiliki efek yang baik terhadap jumlah osteoblas dan osteoklas secara *in vivo*.¹⁶

Naskah ini membahas efektivitas gel ekstrak TE terhadap peningkatan ekspresi RANKL pada proses remodeling tulang pascaekstraksi gigi.

METODE

Penelitian eksperimen laboratorium dengan rancangan *true experimental the posttest control group* ini dilakukan pada bulan Mei hingga September 2023. Subjek sebanyak 24 ekor marmut jantan sesuai dengan kriteria inklusi tidak memiliki cacat fisik, berat badan 350-400 g, usia 3-4 bulan dan dalam keadaan sehat (konsumsi pakan lancar) yang telah dipesan pada Doc Pet Clinic Makassar. Hewan uji dibagi atas 4 kelompok, masing-masing terdiri atas 6 ekor, dan tiap soket gigi pascaekstraksi diisi gel ekstrak TE konsentrasi 0,8%, 1,6%, 3,2%, dan tanpa gel ekstrak TE, kemudian dijahit dengan benang *absorbable* 6.0. Jaringan diambil pada hari ke-14. Hewan uji di-sacrifice menggunakan eter pada wadah tertutup. Tulang mandibula dipotong, lalu disimpan dalam larutan buffer 10%. Spesimen tulang rahang dibawa ke Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Unhas untuk dibuat preparat histologi dengan pewarnaan haematoxilin eosin. Pengamatan imunohistokimia untuk melihat penurunan ekspresi *receptor activator of NFkB ligand* (RANK-L) dan osteoklas setelah pemberian gel 0,8%, 1,6% dan 3,2% hari ke-14 pascaekstraksi gigi. Penelitian dilakukan di Laboratorium Perairan Fakultas Ilmu Kelautan dan Perikanan Unhas untuk mengidentifikasi sampel TE, Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Unhas untuk persiapan sampel TE, Laboratorium Parasit Fakultas Ilmu Kelautan dan Perikanan Unhas untuk pembuatan ekstrak dan gel TE, Doc Pet Clinic Makassar untuk perlakuan hewan uji, Laboratorium Patologi Anatomi RSP Unhas untuk pembuatan preparat soket marmut dan Laboratorium Biokimia-Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang untuk pengamatan imunohistokimia. Penelitian dilakukan setelah mendapat *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Data dianalisis dengan uji Shapiro Wilk karena sampel kurang dari 50. Untuk membandingkan lebih dari 2 kelompok data yang terdistribusi normal menggunakan uji Anova, sedangkan untuk data yang tidak terdistribusi normal menggunakan uji Kruskal Wallis. Untuk uji *post hoc*, data yang terdistribusi normal diuji dengan LSD sedangkan data yang terdistribusi normal menggunakan uji Mann Whitney.

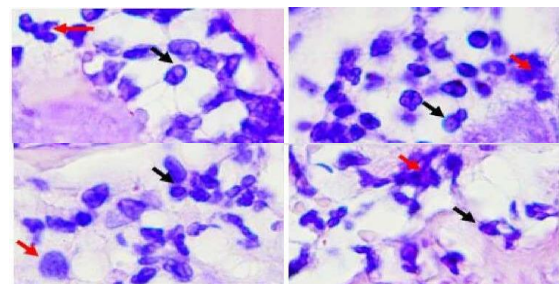
HASIL

Data dianalisis secara deskriptif maupun analitik, diolah menggunakan program SPSS versi 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Tabel 1 menunjukkan hasil uji *one way* Anova menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara keempat kelompok perlakuan ($p < 0,05$).

Tabel 1 Perbedaan osteoklas pada tiap kelompok perlakuan

Kelompok	n	Rerata	Standar deviasi	p
Kontrol	3	13,33	1,527	0,000
Konsentrasi 0,8%	3	10,00	1,000	
Konsentrasi 1,6%	3	6,00	1,000	
Konsentrasi 3,2%	3	4,33	1,527	

*Uji One-way Anova



Gambar 1 Ekspresi imunohistokimia osteoblas (panah hitam) dan osteoklas (panah merah) dengan perbesaran 1000x

Tabel 2 Perbedaan rerata kadar osteoklas pada kelompok kontrol dan pada kelompok aplikasi TE 0,8%, 1,6%, dan 3,2%

Kelompok	Kontrol	Nilai-p		
		0,8%	1,6%	3,2%
Kontrol	-	0,013*	0,000*	0,000*
Konsentrasi 0,8%	0,013*	-	0,005*	0,001*
Konsentrasi 1,6%	0,000*	0,005*	-	0,153
Konsentrasi 3,2%	0,000*	0,001*	0,153	-

* = Ada perbedaan bermakna

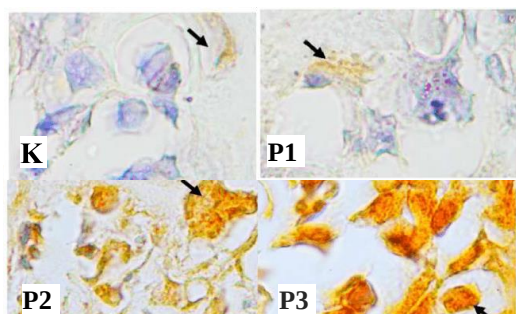
Hasil uji *posthoc* LSD (Tabel 2) menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara kontrol dengan ketiga kelompok perlakuan. Terlihat bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan TE 0,8% dengan kelompok perlakuan TE 1,6%, TE 0,8% dibandingkan dengan TE 3,2%; namun tidak ada perbedaan kelompok perlakuan TE 1,6% dengan kelompok perlakuan TE 3,2%.

Tabel 3 menunjukkan bahwa rerata kadar RANKL tertinggi pada kelompok kontrol yaitu 10,33 dan terendah pada kelompok TE 3,2%. Uji *one-way* Anova menunjuk-

Tabel 3 Perbedaan kadar RANKL pada setiap kelompok

Kelompok	n	Rerata	Standar deviasi	p
Kontrol	3	10,33	1,527	0,000
Konsentrasi 0,8%	3	7,00	1,000	
Konsentrasi 1,6%	3	4,00	1,000	
Konsentrasi 3,2%	3	3,33	1,555	

*Uji One-way Anova



Gambar 2 Ekspresi imunohistokimia RANKL pada hari ke-14 (panah hitam) dengan perbesaran 1000x. K (Kontrol), P1 (0,8%), P2 (1,6%), P3(3,2%)

Tabel 4 Perbedaan rerata kadar RANKL pada kelompok kontrol dan kelompok TE

Kelompok	Kontrol	Nilai-p		
		0,8%	1,6%	3,2%
Kontrol	-	0,009*	0,000*	0,000*
Konsentrasi 0,8%	0,009*	-	0,015*	0,005*
Konsentrasi 1,6%	0,000*	0,015*	-	0,512
Konsentrasi 3,2%	0,000*	0,005*	0,512	-

* = Ada perbedaan bermakna

jukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara keempat kelompok perlakuan ($p < 0,05$).

Hasil uji posthoc LSD menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara kontrol dengan kelompok TE 0,8%, kontrol dengan kelompok TE 1,6%, begitu pula kontrol dengan TE 3,2%. Terlihat bahwa ada perbedaan yang signifikan antara kelompok TE 0,8% dengan TE 1,6%, TE 0,8% dengan TE 3,2%. Namun tidak ada perbedaan kelompok TE 1,6% dengan TE 3,2%.

PEMBAHASAN

Penelitian dengan menggunakan ekstrak TE (*S. hermannii*) telah banyak diteliti untuk mempercepat proses penyembuhan luka dan remodeling tulang karena mengandung berbagai komponen bioaktif yang sangat bermanfaat bagi kesehatan manusia.

Komponen bioaktif TE mengandung 86,8% protein, mineral yang penting untuk pembentukan tulang dan gigi (kalsium), mukopolisakarida, glikosaminoglikan (GAG), flavonoid, saponin, asam hialuronat, omega 3, 6, dan 9, serta asam amino. Selain itu, ion kalsium akan digunakan sebagai bahan osteosit untuk pembentukan tulang baru. GAG dalam TE berpartisipasi dalam berbagai proses biologis termasuk interaksi sel-matriks dan aktivasi kemokin, enzim, dan *growth factor*.¹⁷⁻¹⁹

Komplikasi pencabutan gigi, penyakit periodontal, dan kondisi patologis dapat diikuti dengan kehilangan tulang alveolar. Fase proses penyembuhan tulang terdiri atas fase inflamasi, reparatif, dan remodeling. Pencabutan gigi menyebabkan soket alveolar terisi oleh gumpalan darah yang digantikan oleh jaringan granulasi dalam waktu 1 minggu. Pada minggu kedua, soket mulai ditutupi oleh pembuluh darah dan sel-sel inflamasi muda. Komponen sel tulang meliputi osteoprogenitor, osteoblas, osteosit, dan osteoklas. Remodeling tulang terjadi karena sel prekursor osteoklas berdiferensiasi menjadi osteoklas setelah menerima sinyal dari osteoblas. Osteoblas

yang meningkat akan menghasilkan dua ligan, yaitu ligan osteoprogenitor (OPG) dan *receptor activator of nuclear factor ligand* (RANKL) sebagai penyeimbang reseptor dan berinteraksi dengan *receptor activator of nuclear factor* (RANK). Osteoklas yang telah matang akan mensintesis enzim proteolitik yang mencerna matriks kolagen. Resorpsi tulang dipengaruhi oleh faktor pengaktif osteoklas, yaitu prostaglandin, bakteri endotoksin, dan produk komplemen aktivator yang terdiri atas sitokin, interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-11 (IL-11) proses pembentukan sel osteoklas (osteoklastogenesis) terjadi ikatan faktor diferensiasi osteoklas dengan reseptor. Peningkatan osteoklastogenesis menghasilkan resorpsi tulang.²⁰

Pada penelitian ini, rerata ekspresi RANKL tertinggi pada kelompok kontrol, dan terendah pada kelompok perlakuan TE 3,2%. Hal ini menunjukkan semakin tinggi konsentrasi gel ekstrak TE yang digunakan, maka semakin rendah produksi RANKL. Penelitian ini sejalan dengan Sandana dkk, yang menyatakan bahwa pemberian terapi TE secara lokal dan *hyperbaric oxygen therapy* (HBOT) secara sistemik dapat memengaruhi ekspresi RANKL; HBOT dapat menginduksi mobilisasi stem sel, menstimulasi ekspresi RANK-L dan OPG, *remodelling*, angiogenesis, suplai darah. Kandungan flavonoid dalam gel ekstrak TE dapat mencegah resorpsi tulang alveolar dan terbukti menurunkan ekspresi RANKL secara signifikan.²¹ Vezzani dkk juga menyatakan bahwa penggunaan HBOT dalam jangka panjang dapat meningkatkan regenerasi tulang melalui ekspresi OPG/RANK/RANK-L dengan meningkatkan kadar OPG yang sangat signifikan dan penurunan ekspresi RANKL sehingga kadar ekspresi OPG lebih dominan dibandingkan RANK-L yang hasilnya berdampak dalam menghambat RANK untuk dapat berikatan dengan RANK-L yang menyebabkan osteoklastogenesis dan resorpsi tulang.²²

Pada penelitian ini, rata-rata jumlah osteoklas yang tertinggi terdapat pada kelompok kontrol dan terendah pada kelompok TE 3,2%. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi gel ekstrak TE, maka semakin rendah osteoklas yang terbentuk. Penurunan jumlah osteoklas pada kelompok perlakuan gel TE 0,8%, 1,6%, dan 3,2% disebabkan oleh pengaruh dari komponen dalam TE yang berbeda-beda terhadap pembentukan osteoklas. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Wijaya dkk yang menyimpulkan bahwa pemberian gel TE 3,5% lebih efektif pada hari ke-6 dan TE 3% lebih efektif pada hari ke-14 yang berpengaruh dalam menurunkan jumlah osteoklas dalam mempercepat proses remodeling tulang pada pergerakan gigi pengguna piranti ortodonti.²³ Penelitian lain oleh Prananingrum dkk menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara peningkatan jumlah osteoblas dan penurunan jumlah osteoklas pada konsentrasi 0,4%, 0,8%, 1,6%, secara klinis terlihat penutupan defek namun belum optimal. Kelompok kontrol penyembuhan tulangnya normal, yaitu jumlah osteoklas pada kelompok ini cukup banyak dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa proses penyembuhan tersebut dapat memicu terbentuk-

nya osteoblas yang lebih banyak dan penurunan osteoklas secara signifikan serta menurunkan rasio RANK-L/OPG sehingga penyembuhan tulang lebih cepat.²⁴

Proses remodeling tulang terjadi bergantian, yaitu penurunan jumlah ligamen periodontal dan tulang alveolar pada sisi resorpsi oleh osteoklas; pada daerah aposisi mengalami pembentukan tulang baru oleh osteoblas. Pada hari 3-5 terjadi awal resorpsi, lalu diikuti fase penyembuhan pada hari 5-7, dan pada hari 7-14 tahap akhir dari resorpsi tulang. Remodeling tulang normalnya membutuhkan waktu 2-8 minggu. Dengan pemberian TE dapat mempercepat remodeling tulang dengan cara menurunkan jumlah osteoklas pada daerah luka sehingga mempercepat remodeling tulang secara tidak langsung. Penurunan osteoklas mempercepat proses remodeling tulang, pada kelompok perlakuan menunjukan pemberian TE mempercepat proses remodeling tulang.²⁵

Komponen-komponen yang berpengaruh terhadap osteoklas adalah flavonoid, *eicosapentaenoic acid-docosahexaenoic acid* (EPA-DHA), triterpenoid, kalsium, fosfor dan magnesium.²⁶ Teripang emas mengandung flavonoid yang dapat menghambat diferensiasi osteoklas yang menghambat resorpsi tulang dan merangsang diferensiasi osteoblas. Flavonoid dapat meningkatkan aktivitas *alkaline phosphatase* (ALP), kolagen dan gen protein morfogenetik tulang (BMP-2, BMP-4, dan BMP-7).²⁷ Fosfor didalam TE meningkatkan ekspresi RANK dan RANK-L yang memicu peningkatan osteoklas sehingga terjadi resorpsi tulang.²⁸ Kandungan EPA-DHA memiliki efek antiosteoklastogenesis dengan menghambat diferensiasi, aktivasi, dan fungsi osteoklas. Kandungan DHA lebih memengaruhi produksi RANKL yang diinduksi oleh sitokin pro-inflamasi, sehingga tidak dapat berikatan dengan RANK yang menghasilkan osteoklas.²⁹ Magnesium juga memengaruhi jumlah osteoklas; kekurangan magnesium dapat menyebabkan peningkatan

osteoklas, sehingga disimpulkan pemberian magnesium dapat mengurangi jumlah osteoklas. Kalsium dan magnesium berperan dalam apoptosis osteoklas, sehingga dapat mengganggu aktivitas osteoklas dalam meresorpsi tulang, selain itu kalsium berfungsi dalam mengontrol fungsi osteoklas. Triterpenoid menurunkan pembentukan RANK-L, sehingga RANK dan RANK-L tidak dapat berikatan dan menghasilkan osteoklas. Selain itu triterpenoid menekan pertumbuhan *osteoclast-like-cell*, dan memberikan efek perlindungan pada *bone mineral density*. Triterpenoid juga terbukti efektif menghambat diferensiasi osteoklas.³⁰

Keterbatasan penelitian ini adalah waktu pengamatan yang hanya 14 hari, untuk itu diperlukan penelitian lebih lanjut dengan waktu yang lebih lama, dan menggunakan pemeriksaan yang lebih spesifik untuk melihat proses pembentukan tulang secara detail pada soket pascaekstraksi gigi. Selain itu, sulit mengestirak salah satu komponen bioaktif dari TE, sehingga sulit menentukan komponen bioaktif spesifik yang dapat berpengaruh pada ekspresi RANKL pada proses pembentukan tulang soket pascaekstraksi gigi.

Disimpulkan bahwa aplikasi gel ekstrak TE memiliki pengaruh terhadap proses pembentukan tulang soket pascaekstraksi gigi marmut, dengan nilai rerata osteoklas tertinggi pada kelompok kontrol dan terendah pada kelompok perlakuan TE 3,2%. Aplikasi gel ekstrak TE memiliki pengaruh pada penurunan ekspresi RANK-L pascaekstraksi gigi marmut, dengan nilai rerata RANK-L tertinggi pada kelompok kontrol dan terendah pada kelompok konsentrasi 3,2%. Gel ekstrak TE 1,6% merupakan konsentrasi yang paling efektif dan ideal digunakan untuk menurunkan kadar RANKL dan osteoklas pada proses pembentukan tulang soket, sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan tulang soket pascaekstraksi gigi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Phoenix RD, Fleigel JD. Cast modification for immediate complete dentures: Traditional and contemporary considerations with an introduction of spatial modeling. *J Prosthet Dent* 2008;100:399-405. doi:10.1016/S0022-3913(08)60244-9
2. Guarneri R, DeVilliers P, Grande M, Stefanelli LV, Di Carlo S, Pompa G. Histologic evaluation of bone healing of adjacent alveolar sockets grafted with bovine- and porcine-derived bone: a comparative case report in humans. *Regen Biomater* 2017;4:125-8. doi:10.1093/rb/rbx002
3. Mittal Y, Jindal G, Garg S. Bone manipulation procedures in dental implants. *Indian J Dent* 2016;7:86-4. doi:10.4103/0975-962X.184650
4. Pippi R. Post-surgical clinical monitoring of soft tissue wound healing in periodontal and implant surgery. *Int J Med Sci* 2017;14:721-8. doi:10.7150/ijms.19727
5. Hansson S, Halldin A. Alveolar ridge resorption after tooth extraction: A consequence of a fundamental principle of bone physiology. *J Dent Biomech*. 2012;3:1758736012456543. doi:10.1177/1758736012456543
6. Fee L. Socket preservation. *Br Dent J* 2017;222:579-582. doi:10.1038/sj.bdj.2017.355
7. Salem D, Natto Z, Elangovan S, Karimbux N. Usage of bone replacement grafts in periodontics and oral implantology and their current levels of clinical evidence-a systematic assessment. *J Periodontol* 2016;87:872-9. doi:10.1902/jop.2016.150512
8. Sakkas A, Wilde F, Heufelder M, Winter K, Schramm A. Autogenous bone grafts in oral implantology-is it still a "gold standard"? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. *Int J Implant Dent* 2017;3:23-50. doi:10.1186/s40729-017-0084-4
9. Ou K, Wu J, Lai WT. Effects of the nanostructure and nanoporosity on bioactive nanohydroxyapatite/reconstituted collagen by electrodeposition. *J Biomed Mater Res Part A*. 2010;92A:906-12. doi:10.1002/jbm.a.32454
10. Chan Y, Chang Y, Shen Y. Comparative in vitro osteoinductivity study of HA and α -TCP/HA bicalcium phosphate. *Int J Appl Ceram Technol* 2015;12:192-8. doi:10.1111/ijac.12141
11. Hsu H, Waris RA, Ruslin M, Lin Y, Chen C, Ou K. An innovative α -calcium sulfate hemihydrate bioceramic as a potential bone graft substitute. *J Am Ceram Soc*. 2018;101(1):419-427. doi:10.1111/jace.15181
12. Minamizato T, Koga T, Takashi I. Clinical application of autogenous partially demineralized dentin matrix prepared immediately after extraction for alveolar bone regeneration in implant dentistry: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47:125-32. doi:10.1016/j.ijom.2017.02.1279

13. Grimaud E, Soubigou L, Couillaud S. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) ratio is increased in severe osteolysis. *Am J Pathol* 2003;163:2021-31. doi:10.1016/S0002-9440(10)63560-2
14. Bordbar S, Anwar F, Saari N. High-value components and bioactives from sea cucumbers for functional foods—a review. *Mar Drugs* 2011;9:1761-805. doi:10.3390/md9101761
15. Mulawarmanti D. Sea material as alternative farmacology (using cucumber sea as adjuvant therapy in dentistry). In: *Providing Seminakel*. ; 2019:1-10.
16. Damaiyanti DW. Karakterisasi ekstrak air teripang emas (*Stichopus hermanii*). *J Kedokt Gigi*. 2015;9(1):74-81.
17. Ghadiri M, Kazemi S, Heidari B, Rassa M. Bioactivity of aqueous and organic extracts of sea cucumber *Holothuria leucospilota* (Brandt 1835) on pathogenic *Candida* and *Streptococci*. *Int Aquat Res* 2018;10:31-43. doi:10.1007/s40071-017-0186-x
18. Ibrahim N, Wong S, Mohamed I. Wound healing properties of selected natural products. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:2360. doi:10.3390/ijerph15112360
19. Suryaningrum TD. Teripang: potensinya sebagai bahan nutraceutical dan teknologi pengolahannya. *Squalen Bull Mar Fish Postharvest Biotechnol* 2008;3:63. doi:10.15578/squalen.v3i2.160
20. Sathyendra V, Darowish M. Basic science of bone healing. *Hand Clin* 2013;29:473-81. doi:10.1016/j.hcl.2013.08.002
21. Battafarano G, Rossi M, de Martino V. Strategies for bone regeneration: from graft to tissue engineering. *Int J Mol Sci* 2021;22:1128. doi:10.3390/ijms22031128
22. Putri A, Prameswari N, Handayani B. Pengaruh teripang emas (*Stichopus hermanii*) pada remodeling ekspansi sutura maksila terhadap lebar palatal menggunakan analisis sefalometri. *J Kedokt Gigi* 2015;9:82-9.
23. Chen G, Deng C, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci* 2012;8:272-88. doi:10.7150/ijbs.2929
24. Xiao W, Wang Y, Pacios S, Li S, Graves DT. Cellular and molecular aspects of bone remodeling. In: *Frontiers of Oral Biology*; 2016:9-16. doi:10.1159/000351895
25. Suchetha A, Tanwar E, Sapna N, Bhat D, Spandana A. Alveolar bone in health. *IP Int J Periodontol Implantol* 2017;2:112-6. doi:10.18231/2457-0087.2017.0002
26. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:219-27. doi:10.1007/s11154-010-9153-1.
27. Compton JT, Lee FY. A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *J Bone Surg* 2014;96:1659-68. doi:10.2106/JBJS.M.01096
28. Purnama H, Sriwidodo S, Mita SR. Proses penyembuhan dan perawatan luka: review sistematik. *Farmaka* 2017;15:261-77. doi:10.24198/jf.v15i2.13366.g6184
29. Jayaprakash R, Anupriya. A review of healing potential of moringa olifera leaves in wound. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2017;43:42-8
30. Larjava H. Oral wound healing. Wiley; 2012. doi:10.1002/9781118704509