

The potential of marine sponge as a bone graft in the formation of bone regeneration

Potensi marine sponge sebagai *bone graft* dalam pembentukan regenerasi tulang

¹Al'qarama Mahardhika Thalib, ²Asmawati Amin, ³Bahrudin Thalib, ¹Lenni Indriani

¹Department of Dental Material Science and technology, Faculty of Dentistry Hasanuddin University

²Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry Hasanuddin University

³Department of Prosthodontic, Faculty of Dentistry Hasanuddin University

Makassar, Indonesia

Corresponding author: Asmawati, e-mail: asmawati@unhas.ac.id

ABSTRACT

Bone graft is a tissue capable of promoting new bone formation, transplanted into damaged bone, either alone or in combination with other materials. From marine biodiversity, marine sponge can be one of the options as a biological material for bone graft utilisation. This review discusses the potential of marine sponge as bone graft in the formation of bone regeneration. Through systematic review, articles were searched through PubMed, MDPI and Google Scholar databases and analysed. In total, 370 articles were obtained from the initial search, but only 15 articles met the inclusion criteria, which showed the positive effect of marine sponge in bone regeneration. It was concluded that marine sponge has great potential as a bone graft in the formation of bone regeneration, especially when combined with other biomaterials that have proven effective as graft materials.

Keyword: marine sponge, bone regeneration, bone graft, tissue engineering

ABSTRAK

Bone graft adalah jaringan yang mampu mendorong pembentukan tulang baru, ditransplantasikan ke tulang yang mengalami kerusakan, baik sendiri atau dikombinasikan dengan bahan lain. Dari keanekaragaman hayati laut, *marine sponge* dapat menjadi salah satu pilihan sebagai bahan biologis untuk pemanfaatan *bone graft*. Kajian ini membahas potensi *marine sponge* sebagai *bone graft* dalam pembentukan regenerasi tulang. Melalui *systematic review* dilakukan pencarian artikel melalui *database* PubMed, MDPI dan *Google Scholar* yang selanjutnya dianalisis. Sebanyak 370 artikel diperoleh dari penelusuran awal, tetapi hanya 15 artikel memenuhi kriteria inklusi, yang menunjukkan efek positif *marine sponge* dalam regenerasi tulang. Disimpulkan bahwa *marine sponge* sangat berpotensi sebagai *bone graft* dalam pembentukan regenerasi tulang, terkhusus bila dikombinasikan dengan biomaterial lain yang terbukti efektif sebagai bahan *graft*.

Kata kunci: *marine sponge*, regenerasi tulang, *bone graft*, *tissue engineering*

Received: 10 October 2024

Accepted: 1 January 2025

Published: 1 April 2025

PENDAHULUAN

Penyakit periodontal merupakan penyakit dengan karakteristik kerusakan struktur jaringan penyangga gigi seperti ligamen periodontal, sementum, dan tulang alveolar. Kondisi ini dapat mengakibatkan terbentuknya poket yang dalam hingga kehilangan gigi akibat kerusakan tulang alveolar.¹ Tulang mampu beregenerasi namun karena adanya proses patologis maka diperlukan perawatan anti-infeksi yang bertujuan untuk mengeliminasi atau mengurangi flora patogen pada jaringan periodontal dan pada kondisi tertentu seperti kerusakan tulang yang parah atau kondisi yang melibatkan bifurkasi, diperlukan bahan sintesis seperti *bone graft* yang dapat membantu regenerasi tulang.^{2,3}

Bone graft adalah jaringan yang mampu mendorong pembentukan tulang baru, ditransplantasikan ke tulang yang mengalami kerusakan, baik sendiri atau dikombinasikan dengan bahan lain.⁴ Pemberian *bone graft* dilakukan untuk memperbaiki kerusakan periodontal dengan pencangkokan bahan (tulang atau tulang substitusi) sehingga dapat mengembalikan morfologi anatomi tulang alveolar dan fungsi jaringan periodontal.⁵ Ada beberapa macam bahan *bone graft* yaitu, autograft, allograft, xenograft, dan alloplast. *Autograft* menjadi *gold standard* karena sifat osteoinduksi, osteokonduksi, dan osteogenesisnya, akan tetapi *autograft* dapat menimbulkan komplikasi yaitu risiko pendarahan, waktu tindakan bedah yang lebih lama dan terbatasnya jumlah bahan.⁶ *Allograft* dan *xenograft* dapat mengatasi masalah keterbatasan persediaan, tetapi terdapat masalah lain yaitu penolakan imun dan adanya potensi penularan penyakit menular. *Allo-*

plast dapat mengatasi masalah terbatasnya persediaan dan biokompatibilitas dengan menggunakan bahan sintesis yang efektif untuk perbaikan dan regenerasi tulang.⁷

Graft alloplast yang umum digunakan dalam bidang dental yaitu *non-porous hydroxyapatite*, *hydroxyapatite cement*, *porous hydroxyapatite*, β -*tricalcium phosphate* (β -TCP), *bioactive glass*, serta polimer PMMA and HEMA (*calcium-layered polymers of polymethylmethacrylate* dan *hydroxyethylmethacrylate*).⁸ Dalam penggunaannya, bahan sintesis dari *graft* alloplast dapat dikombinasikan dengan bahan lain, yang disebut dengan *composite graft*, merupakan kombinasi bahan yang memiliki sifat osteokonduktif dan sifat osteogenik atau osteoinduktif. Kombinasi menggabungkan keunggulan dari setiap bahan yang berbeda ke dalam satu senyawa untuk menciptakan bahan yang lebih terkontrol dan efektif tanpa kerugian yang ditemukan pada autograft maupun *bone graft* jenis lain. Jadi, bahan biologis mungkin diperlukan untuk dikombinasikan dengan bahan sintesis dari alloplast graft guna meningkatkan sifat biologis dari bahan graft sehingga lebih kompatibel serta meningkatkan kinerja graft dalam perbaikan dan pembentukan jaringan tulang baru.⁹

Keanekaragaman hayati laut sangat kaya serta memberikan manfaat yang sangat besar dan sumber daya yang melimpah bagi masyarakat. Akan tetapi potensi organisme laut dalam aplikasinya sebagai bioteknologi tetap masih kurang dieksploitasi. Di antara organisme ini, *marine sponge* menghadirkan potensi yang besar dalam bidang kesehatan, potensi terapeutiknya yang besar karena memiliki efek antitumor, antivirus, anti-inflamasi, dan antibiotiknya.¹⁰ Selain itu, *marine sponge* juga memiliki

efek yang menguntungkan dalam hal rekayasa jaringan, seperti dalam beberapa penelitian yang mengungkapkan bahwa efek yang menguntungkan dari *marine sponge* adalah merangsang pembentukan atau regenerasi jaringan tulang.^{11,12} *Marine sponge* terdiri dari komponen organik seperti *spongin* dan komponen anorganik seperti biosilika. *Spongin* adalah protein yang mirip dengan kolagen vertebrata yang telah digunakan dalam produksi *scaffold* untuk regenerasi jaringan karena memungkinkan perlekatan, proliferasi, dan migrasi sel melalui biomaterial, sedangkan biosilika merupakan elemen anorganik yang dapat mendorong diferensiasi sel tulang dan meningkatkan mineralisasi.¹² Berdasarkan penjelasan tersebut, kajian ini membahas mengenai potensi *marine sponge* untuk regenerasi tulang dalam pemanfaatan sebagai *bone graft*.

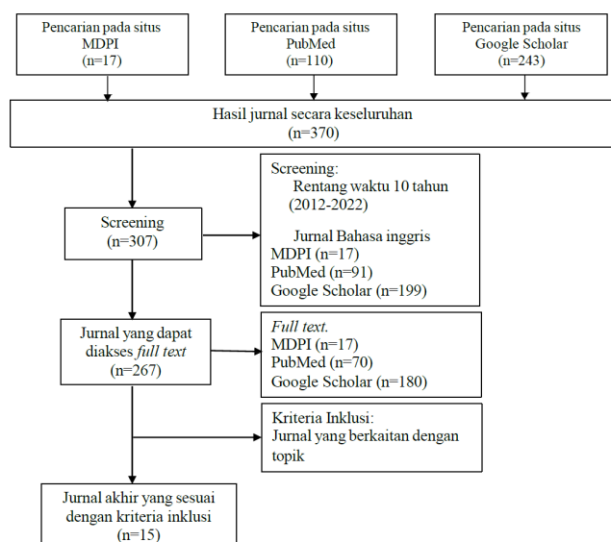
METODE

Penelitian ini berupa *systematic review* dengan menggunakan metode *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA). Pencarian referensi artikel dilakukan melalui database jurnal, dari Google Scholar, MDPI, dan Pubmed; untuk mendapat artikel yang paling relevan dan terkait dengan tujuan kajian ini. Keseluruhan kombinasi kata kunci yaitu *marine sponge*, *bone regeneration*, *bone graft*, *tissue engineering* diterapkan pada pencarian tersebut.

Artikel yang diinklusi adalah studi yang membahas potensi *marine sponge* dalam regenerasi tulang, dan artikel riset berbahasa Inggris dalam 10 tahun terakhir (2014-2024). Sedangkan pustaka yang tidak dapat diakses, artikel duplikasi, dan artikel berupa komentar dan ulasan (*review*) dieksklusi.

HASIL

Setelah mendapatkan 370 artikel yang telah dicari di mesin pencarian dan disaring sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Diperoleh 15 artikel, dilakukan ekstraksi data yang akan dianalisis.



Gambar 1 Flowchart penulisan *systematic review* menggunakan metode PRISMA

PEMBAHASAN

Bone graft merupakan bahan yang digunakan untuk mempercepat regenerasi dan mencegah kerusakan tulang menjadi parah yang diakibatkan oleh penyakit periodontal dengan mendorong terjadinya osteogenesis. Mekanisme kerja graft dimulai dengan pembentukan kerangka matriks tulang melalui proses osteokonduksi pada jaringan resipien yang selanjutnya mengalami stimulasi pembentukan tulang melalui proses osteoinduksi.⁴ *Marine sponge* dalam hal ini merupakan bahan biologis yang berpotensi digunakan pada *bone graft* jenis alloplast. *Marine sponge* diketahui memiliki komponen organik utama yaitu *spongin* yang merupakan kolagen tipe XIII (polimer alami yang paling banyak digunakan untuk bioregenerasi jaringan).¹⁰ Pada dasarnya kolagen tidak memadai untuk digunakan sendiri sebagai bahan *bone graft*, meskipun demikian ketika dikombinasikan dengan keramik atau faktor pertumbuhan, kolagen menjadi penginduksi yang kuat untuk regenerasi tulang.⁹

Penelitian oleh Parisi, et al menyatakan bahwa sebagai *bone graft*, *spongin* jika dikombinasikan dengan hidroksiapatit (HA) berhasil meningkatkan sifat biologis dalam aplikasinya untuk regenerasi tulang; HA memiliki laju pelarutan yang rendah sifat yang merugikan dalam penggunaannya sebagai bahan *bone graft*. Kombinasi HA dan *spongin* dapat menjadi solusi dari masalah ini karena kombinasi memungkinkan percepatan degradasi bahan sehingga *loss mass* lebih tinggi, sehingga hal dapat merangsang substitusi bahan untuk tulang baru serta mempercepat pembentukan tulang baru.^{16,17}

Penelitian yang dilakukan oleh Martin, et al, Souza, et al, Gabbani-Armelin, et al menunjukkan bahwa kombinasi *biosilicate* dan *marine sponge* dapat membantu regenerasi jaringan tulang. Biomaterial yang dihasilkan tidak bersifat sitotoksik dan menunjukkan viabilitas sel tinggi. *Scaffold* *biosilicate* yang dari *marine sponge* berpotensi menjadi *bone graft* karena adanya interkoneksi 70% yang dapat mendukung migrasi sel dan menyuplai nutrisi yang dibutuhkan serta meningkatkan *run-related transcription factor 2* (Runx2) dan BMP4. Dari pengujian secara *in vitro*, tidak hanya menunjukkan tidak ada genotoksitas pada sel MC3T-E1 dan CHO-K1, tetapi juga mendukung adhesi dan proliferasi sel.^{21,23,25}

Penelitian dari Fernandes, et al, dan Parisi, et al juga mendukung manfaat *marine sponge* dalam kombinasinya dengan *biosilicate* yang merupakan bahan biomaterial untuk rekayasa jaringan. Dalam kombinasinya kolagen dari *marine sponge* digunakan untuk dikombinasikan dengan *biosilicate*, dan hal ini terbukti mampu meningkatkan karakteristik fisikokimia dan biologis dari *biosilicate* sehingga berpotensi digunakan sebagai *bone graft*. Peningkatan Runx2 dan osteoprotegerin (OPG) juga diamati pada kombinasi *spongin* dan *biosilicate*, serta juga terbukti mampu memodulasi ekspresi imun *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan dalam pembentukan jaringan tulang.^{13,14} Hal ini juga didukung dengan penelitian oleh Cruz, et al yang menunjukkan peningkatan VEGF pada kombinasi *spongin* dan fotomodulator yang memodulasi proses inflamasi, mem-

Tabel 1 Sintesis artikel

No	Nama Peneliti	Judul	Metode Penelitian	Kesimpulan
1	Fernandes KR, Parisi JR, Magri AMP, Kido HW, Gabbai-Armelin PR, Fortulan CA, et al. ¹³	Influence of the incorporation of marine spongin into a Biosilicate®: an in vitro study	Eksperimental in vitro	Penggabungan <i>spongin-biosilicate</i> dapat meningkatkan karakteristik fisik, kimia, biologis serta berpotensi digunakan sebagai bahan <i>bone graft</i> .
2	Cruz MA, Fernandes KR, Parisi JR, Vale GCA, Junior SRA, Freitas FR, et al. ¹¹	Marine collagen scaffold and photobiomodulation bone healing process in a model of calvaria defect	Eksperimental in vivo	<i>Marine sponge</i> kolagen (<i>Spongin</i>) & <i>photomodulator</i> memiliki efek positif pada TGFβ & VEGF serta terbukti menginduksi pembentukan tulang baru.
3	Parisi JR, Fernandes KR, do Vale GCA, de Franca Santana A, de Almeida Cruz M, Fortulan CA, et al. ¹⁴	Marine spongin incorporation into Biosilicate® for tissue engineering applications: An in vivo study	Eksperimental in vivo	<i>Biosilicate</i> yang diperkaya dengan <i>spongin</i> (BS/SPG) biokompatibel & dapat mendukung pembentukan tulang pada kerusakan tulang kranial tikus, serta memodulasi ekspresi imun VEGF yang berperan dalam penyembuhan
4	Clarke SA, Choi SY, McKechnie M, Burke G, Dunne N, Walker G, et al. ¹⁵	Osteogenic cell response to 3-D hydroxyapatite scaffolds developed via replication of natural marine sponges	Eksperimental in vitro	<i>Scaffold</i> tiga dimensi yang dibuat dari <i>marine sponge</i> (<i>Spongia agaricina</i>) mendukung keterikatan, proliferasi, dan diferensiasi osteoblas dengan lebih baik dibandingkan dengan <i>scaffold</i> lainnya.
5	Parisi JR, Fernandes KR, Avanzi IR, Dorileo BP, Santana AF, Andrade AL, et al. ¹⁶	incorporation of collagen from <i>marine sponges</i> (spongin) into hydroxyapatite samples: characterization and in vitro biological evaluation	Eksperimental in vitro	Gabungan hidroksiapatit & <i>spongin</i> dengan rasio 70%:30% berhasil dibuat dan menunjukkan sifat biologis yang lebih baik, sehingga memiliki potensi untuk meningkatkan kinerja <i>graft</i> dalam aplikasi regenerasi tulang.
6	Parisi JR, Fernandes KR, de Almeida Cruz M, Avanzi IR, de França Santana A, do Vale GCA, et al. ¹⁷	Evaluation of the in vivo biological effects of marine collagen and hydroxyapatite composite in a tibial bone defect model in rats	Eksperimental in vivo	Penambahan <i>spongin</i> (SPG) ke HA meningkatkan stimulasi penyembuhan tulang dan deposisi tulang yang baru terbentuk, yang ditandai dengan imunolabeling Runx2 yang lebih tinggi.
7	Nandi SK, Kundu B, Mahato A, Thakur NL, Joardar SN, Mandal BB ¹⁸	In vitro and in vivo evaluation of <i>marine sponge</i> skeleton as a bone mimicking biomaterial	Eksperimental in vitro dan in vivo	<i>Marine sponge</i> , baik sendiri maupun dikombinasikan dengan faktor pertumbuhan (IGF1 and BMP2), merupakan biomaterial yang menjanjikan untuk perbaikan dan augmentasi tulang
8	Cruz MA, Sousa KSJ, Avanzi IR, Souza A, Martignago CS, Delpupo FVB, et al. ¹⁹	In vivo effects of biosilica and spongin-like collagen scaffolds on the healing process in osteoporotic rats	Eksperimental in vivo	<i>Spongin</i> (SPG) dalam <i>Biosilica</i> (BS) yang diekstrak dari <i>marine sponge</i> menjadi <i>scaffold</i> BS/SPG mampu meningkatkan penyembuhan tulang pada tikus osteoporosis dan dapat menjadi sumber biomaterial alternatif untuk rekayasa jaringan tulang.
9	Wysokowski M, Machalowski T, Petrenko L, Schimpf C, Rafaja D, Galli R, et al. ²⁰	3D Chitin Scaffolds of Marine Demosponge Origin for Biomimetic Mollusk Hemolymph Associated Biomineralization Ex-Vivo	Eksperimental ex vivo	<i>Scaffold chitinous</i> yang dilapisi kalsium karbonat yang berasal dari <i>hemocytes mollusk</i> pada permukaan spons kitin berpotensi regenerasi tulang & menghasilkan <i>microenvironment</i> yang diperlukan untuk kalsifikasi tulang
10	Eva Martins , Gabriela S. Diogo, Ricardo Pires, Rui L. Reis, Tiago H. Silva ²¹	3D biocomposites comprising marine collagen and silica-based materials inspired on the composition of <i>marine sponge</i> skeletons envisaging bone tissue regeneration	Eksperimental In vitro	Pengembangan <i>scaffold</i> berbasis kolagen dari <i>marine sponge</i> dan silika dapat digunakan sebagai rekayasa jaringan terutama regenerasi tulang.
11	Vitalii V. Mutsenko, Vasilii V. Bazhenov, Olena Rogulskaa, Dmitriy N. Tarusina, Kathleen Schützdt, Sophie Brüggemeierd, et al. ²²	3D chitinous scaffolds derived from cultivated marine demosponge <i>Aplysina aerophoba</i> for tissue engineering approaches based on human mesenchymal stromal cells	Eksperimental In vitro	<i>Scaffold</i> kitin yang diperoleh dari <i>marine sponge Aplysina aerophoba</i> memiliki potensi yang signifikan dalam rekayasa jaringan serta mendukung pertumbuhan dan diferensiasi sel <i>human mesenchymal</i> .
12	de Souza A, de Almeida Cruz M, de Lima LE, do Espírito Santo G, Amaral GO, Granito RN, Renno AC ²³	3D printed scaffolds of biosilica and spongin from <i>marine sponges</i> : Analysis of genotoxicity and cytotoxicity for bone tissue repair	Eksperimental In vitro	menggunakan sel MC3T3 E1, <i>scaffolds</i> 3D <i>printed</i> dari biosilica dan <i>spongin</i> dari <i>marine sponge</i> bersifat biokompatibel dan <i>non toxic</i> serta berpotensi sebagai <i>bone graft</i> yang dapat membantu regenerasi tulang.
13	Sumi C, Jung HK, Tae HK, Young-Hyeon A, Sang JL, Hwang NS, Su HK ²⁴	Biomimetic marine-sponge derived spicule microparticle mediated biomineralization & YAP/TAZ pathway for bone regeneration in vivo	Eksperimental kombinasi in vitro & in vivo	<i>Spicule microparticles</i> yang berasal dari <i>marine sponge</i> dapat meningkatkan YAP/TAZ sehingga menginduksi mekanotransduksi osteogenik yang dapat membantu dalam regenerasi tulang.
14	Gabbai Armelin PR, Kido HW, Cruz MA, Prado JPS, Avanzi IR, Custódio MR ²⁵	Characterization and Cytotoxicity Evaluation of a <i>Marine sponge</i> Biosilica	Eksperimental In vitro	<i>Biosilica</i> dari <i>marine sponge</i> berpotensi sebagai biomaterial untuk regenerasi tulang dan dapat merangsang gen osteogenik Runx2 dan BMP4 yang penting dalam proses pembentukan tulang.
15	Santos CPG, Prado JPS, Fernande KR, Kido HW, Dorileo BP, Parisi JR, et al. ¹²	Different species of <i>marine sponges</i> diverge in osteogenic potential when therapeutically applied as natural scaffolds for bone regeneration in rats	Eksperimental In vivo	<i>Scaffold</i> dari <i>marine sponge Dramacidon reticulatum</i> menunjukkan potensi yang lebih baik daripada <i>Amphimedon viridis</i> dalam merangsang pembentukan jaringan tulang osteoid pada tulang tikus.

percepat penyembuhan jaringan lunak dan keras, serta merangsang neoangiogenesis, tidak hanya peningkatan VEGF yang diamati melainkan peningkatan *transforming growth factor-beta* (TGF- β) juga diamati dalam penelitian; TGF- β menstimulasi sintesis protein matriks dan proliferasi sel tulang yang sangat berperan penting dalam remodeling tulang.¹¹

Tulang substitusi harus memiliki beberapa karakteristik seperti kompatibilitas biologis yang dapat mencegah kolonisasi dari patogen, bersifat osteogenik atau dapat memfasilitasi pertumbuhan sel-sel tulang, berfungsi sebagai sumber kalsium dan fosfor, memiliki komposisi yang mirip dengan tulang alami baik secara fisik maupun kimiawi, dan menyediakan *scaffold* untuk pembentukan tulang baru.²⁶ *Scaffold* merupakan struktur tiga dimensi, berfungsi sebagai *platform* dan ruang bagi sel yang akan membentuk jaringan baru dan mempertahankan kerangka mekanis untuk sel. Dengan demikian, *scaffold* ini harus memberikan permukaan adesif yang mendorong proliferasi dan diferensiasi sel, biokompatibilitas, non toksik, dan ukuran pori yang optimal untuk distribusi sel, vaskularisasi, serta difusi nutrisi.²⁷

Marine sponge tidak hanya digunakan sebagai bahan *bone graft*, tetapi juga sebagai kerangka dari *scaffold* yang nantinya mendukung regenerasi tulang. Hal ini didukung oleh penelitian oleh Clarke, et al dan Nandi, et al yang menunjukkan struktur arsitektur dari *scaffold* yang dibuat dari *marine sponge* memiliki ukuran pori, struktur mikro, jaringan pori yang saling terhubung, permeabilitas, dan komposisi yang dapat membantu keberhasilan perlekatan sel osteoblas yang membantu dalam regenerasi jaringan tulang. Keberhasilan *scaffold* dari *marine sponge* dibandingkan dengan *scaffold* lain dapat disebabkan oleh karakteristik fisik dan kimia *marine sponge*, termasuk pori-pori yang optimal serta keberadaan ion silikon (Si) sebagai stimulus biologis yang mengoptimalkan fungsi *scaffold* dalam regenerasi tulang.^{15,18} Riset oleh Wyokowski, et al dan Mutsenko, et al juga mendukung peran *marine sponge* sebagai *framework scaffold* yang dalam penelitian ini menunjukkan kandungan kitin

pada *marine sponge* yang dikombinasikan dengan *mollusks hemolymph* dapat menciptakan lingkungan yang diperlukan untuk kalsifikasi *ex vivo*, serta chitin *scaffold* dapat meningkatkan perlekatan, pertumbuhan dan proliferasi *human mesenchymal stromal cells* (hMSCs) yang mampu berdiferensiasi menjadi sel osteogenik atau sel pembentuk tulang.^{20,22}

Penelitian lain yang dilakukan oleh Choi, et al menjelaskan spikula yang berasal dari *marine sponge* mampu menginduksi osteogenik pada mekanotransduksi melalui jalur YAP/TAZ (*Yes-associated protein 1/transcriptional coactivator with PDZ-binding motif*) yang menyempurnai proses pembentukan tulang alami dan terbentuknya pembuluh darah baru. Oleh karena itu, spikula ini dapat memberikan mekanisme regeneratif pada tulang dan menunjukkan potensi *marine sponge* dalam aplikasi biomedis sebagai *bone graft*.²⁴

Penelitian lain juga mendukung kemampuan *marine sponge* dalam regenerasi tulang dari beberapa spesies *marine sponge*. Penelitian dari Cintia, et al. Membandingkan dua jenis *marine sponge* yaitu *Dramacidon reticulatum* dan *Amphimedon viridis* sebagai *scaffold* alami. Dari hasil uji defek tulang pada tikus setelah 15 hari, spesies *Dramacidon reticulatum* menunjukkan pembentukan tulang baru dan jaringan osteoid sedangkan pada spesies *Amphimedon viridis* hanya pembentukan kapsul fibrosa, sedikit jaringan osteoid, dan tidak ada pembentukan tulang baru. Sehingga, *scaffold* dari spesies *Dramacidon reticulatum* lebih menstimulasi pembentukan jaringan osteoid dibandingkan dengan spesies *Amphimedon viridis*.¹²

Disimpulkan bahwa *marine sponge* sangat berpotensi sebagai *bone graft* dalam pembentukan regenerasi tulang, terkhusus ketika digunakan untuk meningkatkan karakteristik fisik-kimia serta sifat biologis dari biomaterial lain yang efektif sebagai bahan *graft*. *Marine sponge* terbukti biokompatibel dan non-toksik; karakteristik penting untuk aplikasi medis. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan formulasi dan aplikasi klinis *marine sponge* dalam bidang kedokteran gigi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J* 2021; 71.
2. Matarasso M, Iorio-Siciliano V, Blasi A, Ramaglia L, Salvi GE, Sculean A. Enamel matrix derivative and bone grafts for periodontal regeneration of intrabony defects. Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2015;19:1581
3. Balaji VR, Manikandan D, Ramsundar A. Bone grafts in periodontics. *Matrix Science Medica*. 2020; 4(3), 57-8.
4. Yuan Y, Zhao J, He N. Observation on the effect of bone grafting alone and guided tissue regeneration combined with bone grafting to repair periodontal intraosseous defects. *Hindawi*. 2021;1
5. Saputro AT, Karina VM. Regenerative treatment using periodontal flap surgery combined Ti-OSS®, pericardium membrane and platelet-rich fibrin in chronic periodontitis. *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi (IJKG)*. 2023;19(2): 86
6. Ciszynski M, Dominiak S, Dominiak M, Gedrange T, Hadzik J. Allogenic bone graft in dentistry: a review of current trends and developments. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 1
7. Xiao Y. Bone tissue engineering for dentistry and orthopaedics. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 1
8. Ashfaq R, Kovacs A, Berko S, Szucs MB. Developments in alloplastic bone grafts and barrier membrane biomaterials for periodontal guided tissue and bone regeneration therapy. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 13
9. Dhruvakumar D, Gupta C. Role of combination therapy/composite graft in periodontal regeneration: A mini review. *Tanta Dent J*. 2017; 14(4): 169-70
10. Granito RN, Custodio MR, Renno ACM. Natural marine sponges for bone tissue engineering: The state of art and future perspectives. *J Biomed Mater Res Part B*. 2017; 105(6): 2
11. Cruz MA, Fernandes KR, Parisi JR, Vale GCA, Junior SRA, Freitas FR. Marine collagen scaffolds and photobiomodulation on bone healing process in a model of calvaria defects. *J Bone Mineral Metabolism*. 2020; 38: 639
12. Santos CP, Prado JP, Fernandes KR, Kido HW, Dorileo BP, Parisi JR, Granito RN. Different species of marine sponges diverge in osteogenic potential when therapeutically applied as natural scaffolds for bone regeneration in rats. *J Funct Biomater* 2023;14(3):122.

13. Fernandes KR, Parisi JR, Magri AM, Kido HW, Gabbai-Armelin PR, Fortulan CA, Renno ACM. Influence of the incorporation of marine spongin into a Biosilicate®: an in vitro study. *J Mater Sci: Mater Med* 2019;30:1-10.
14. Parisi JR, Fernandes KR, do Vale AGC, de França SA, de Almeida CM, Fortulan CA, Rennó ACM. Marine spongin incorporation into Biosilicate® for tissue engineering applications: An in vivo study. *J Biomater Applicat* 2020;35(20):205-14.
15. Clarke SA, Choi SY, McKechnie M, Burke G, Dunne N, Walker G, Buchanan F. Osteogenic cell response to 3-D hydroxyapatite scaffolds developed via replication of natural marine sponges. *J Mater Sci: Mater Med* 2016;27:1-11.
16. Parisi JR, Fernandes KR, Avanzi IR, Dorileo BP, Santana ADF, Andrade AL, et al. Incorporation of collagen from marine sponges (spongin) into hydroxyapatite samples: characterization and in vitro biological evaluation. *Marine Biotechnol* 2019; 21:30-7.
17. Parisi JR, Fernandes KR, de Almeida Cruz M, Avanzi R, de França Santana A, do Vale GCA, et al. Evaluation of the in vivo biological effects of marine collagen and hydroxyapatite composite in a tibial bone defect model in rats. *Marine Biotechnol* 2020;22:357-66.
18. Nandi SK, Kundu B, Mahato A, Thakur NL, Joardar SN, Mandal BB. In vitro and in vivo evaluation of the marine sponge skeleton as a bone mimicking biomaterial. *Integr Biol* 2015;7(2):250-62.
19. Cruz MA, Sousa KS, Avanzi IR, de Souza AP, Martignago CC, Delpupo FV, et al. In vivo effects of biosilica and spongin-like collagen scaffolds on the healing process in osteoporotic rats. *Marine Biotechnol* 2024;1-14.
20. Wysokowski M, Machalowski T, Petrenko I, Schimpf C, Rafaja D, Galli R, et al. 3D chitin scaffolds of marine demo-sponge origin for biomimetic mollusk hemolymph-associated biomineralization ex-vivo. *Marine Drugs*. 2020;18(12):123.
21. Martins E, Diogo GS, Pires R, Reis RL, Silvia TH. 3D biocomposites comprising marine collagen and silica-based materials inspired on the composition of marine sponge skeletons envisaging bone tissue regeneration. *Marine Drugs* 2022;20:718.
22. Mutsenko VV, Bazhenov VV, Rogulska O, Tarusin DN, Schütz K, Brüggemeier S, et al. 3D chitinous scaffolds derived from cultivated marine demosponge *Aplysina aerophoba* for tissue engineering approaches based on human mesenchymal stromal cells. *Int J Biol Macromol* 2017;104:1966-74.
23. de Souza A, de Almeida CM, de Lima LE, do Espirito SG, Amaral GO, Granito RN, et al. 3D printed scaffolds of biosilica and spongin from marine sponges: analysis of genotoxicity and cytotoxicity for bone tissue repair. *Bioproc Biosyst Engineer* 2024;1-16.
24. Choi S, Kim JH, Kang TH, An YH, Lee SJ, Hwang NS, et al. Biomimetic marine-sponge-derived spicule-microparticle-mediated biomineralization and YAP/TAZ pathway for bone regeneration in vivo. *Biomater Res* 2024;28.
25. Gabbai-Armelin PR, Kido HW, Cruz MA, Prado JPS, Avanzi IR, Custódio MR, et al. Characterization and cytotoxicity evaluation of a marine sponge biosilica. *Marine Biotechnol* 2019: 65-75.
26. Rossi AC, Freire AR, Prado FB, Caria PH. Bone substitutes used in dentistry. *Int J Odontostomat* 2014;8(2):290
27. Kuznetsova DS, Timashev PS, Bagratashvili VN, Zagaynova EV. Scaffold-and cell system-based bone grafts in tissue engineering. *Medical Technologies in Medicine/Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2014;6(4).