

The potential of *Stichopus hermannii* as a marine biomaterial for bone regeneration in dentistry

Potensi *Stichopus hermannii* sebagai biomaterial laut dalam regenerasi tulang pada bidang kedokteran gigi

¹Asmawati Amin, ²Audrey Nathalie Alicyandrina Sitindaon, ³Ade Lola Zafira

¹Department of Oral Biology, Hasanuddin University

^{2,3}Clinical Student Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

Makassar, Indonesia

Corresponding author, e-mail: asmawati281068@gmail.com

ABSTRACT

This systematic review aims to evaluate the potential of *Stichopus hermannii* as a natural biomaterial for bone regeneration. A systematic literature search was conducted via PubMed, Scopus, ScienceDirect and Google Scholar using keywords related to *S. hermannii*, bone regeneration, socket healing and biomaterials. Article selection followed the PICOS framework, encompassing both in vitro and in vivo studies. *S. hermannii* holds great potential as a natural biomaterial to support alveolar bone regeneration due to its osteoconductive and osteoinductive properties. Bioactive components such as collagen, glycosaminoglycans, chondroitin sulphate and essential minerals have been shown to enhance new bone formation, increase the number of osteoblasts, suppress osteoclast activity and accelerate the healing process, particularly when used in conjunction with scaffolds such as collagen or hydroxyapatite. It is concluded that *S. hermannii* has potential as a natural, osteoconductive and bioactive biomaterial to support alveolar bone regeneration, particularly in applications following tooth extraction, periodontal therapy and implant procedures.

Keywords: *Stichopus hermannii*, bone regeneration, socket healing, biomaterial

ABSTRAK

Tinjauan sistematik ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi *Stichopus hermannii* sebagai biomaterial alami dalam regenerasi tulang. Pencarian pustaka dilakukan secara sistematis melalui PubMed, Scopus, ScienceDirect, Google Scholar menggunakan kata kunci terkait *S. hermannii*, regenerasi tulang, socket healing, dan biomaterial. Seleksi artikel mengikuti kerangka PICOS, mencakup studi in vitro dan in vivo. *S. hermannii* memiliki potensi besar sebagai biomaterial alami untuk mendukung regenerasi tulang alveolar karena sifat osteoinduktif dan osteokonduktif yang dimilikinya. Komponen bioaktif seperti kolagen, glikosaminoglikan, kondroitin sulfat, dan mineral esensial telah terbukti meningkatkan pembentukan tulang baru, menambah jumlah osteoblas, menekan aktivitas osteoklas, serta mempercepat proses penyembuhan, terutama ketika digunakan bersama scaffold seperti kolagen atau hidroksiapatit. Disimpulkan bahwa *S. hermannii* berpotensi sebagai biomaterial alami yang osteokonduktif dan bioaktif untuk mendukung regenerasi tulang alveolar, khususnya pada aplikasi pasca pencabutan gigi, terapi periodontal, dan prosedur implan.

Kata kunci: *Stichopus hermannii*, regenerasi tulang, penyembuhan soket, biomaterial

Received: 1 January 2026

Accepted: 5 April 2026

Published: 1 August 2026

PENDAHULUAN

Prosedur perawatan gigi seperti ekstraksi gigi, implan, dan terapi periodontal sering menyebabkan resorpsi atau kehilangan tulang alveolar. Resorpsi tulang alveolar merupakan proses biologis yang dapat terjadi secara progresif pascakehilangan gigi dan dapat memengaruhi stabilitas jaringan pendukung gigi serta keberhasilan rehabilitasi prostetik dan implan. Regenerasi tulang berperan penting dalam keberhasilan perawatan ini, termasuk ekstraksi gigi, pemasangan implan gigi, augmentasi tulang alveolar, dan penanganan penyakit periodontal. Proses ini sangat bergantung pada kemampuan tubuh untuk membentuk jaringan tulang baru secara efektif dan mengintegrasikannya dengan struktur di sekitarnya.¹

Berbagai pendekatan telah dikembangkan untuk meningkatkan proses regenerasi tulang, salah satunya melalui penggunaan biomaterial dalam bentuk cangkang tulang, scaffold, atau pembawa faktor pertumbuhan. Biomaterial yang ideal harus bersifat biokompatibel, osteokonduktif, dan mampu mendukung aktivitas osteoblas dan pembentukan matriks tulang serta mempercepat proses penyembuhan jaringan keras. Selain itu, biomaterial juga diharapkan dapat menyediakan lingkungan mikro yang mendukung proses regenerasi tulang secara optimal.²

Salah satu sumber alami yang telah menarik minat peneliti yang semakin meningkat adalah teripang emas *Stichopus hermannii*, spesies laut yang kaya akan senyawa bioaktif seperti kolagen, glikosaminoglikan, proteoglikan, asam lemak esensial, dan mineral penting yang mendukung regenerasi jaringan (Gbr. 1).^{3,4}

S. hermannii adalah organisme laut, termasuk dalam filum *Echinodermata* yang dipercaya dapat membantu penyembuhan luka, memperkuat sistem kekebalan tubuh, dan menjaga kesehatan tulang dan persendian. Seiring kemajuan pengetahuan ilmiah, penelitian modern telah berhasil mengidentifikasi beberapa senyawa bioaktif dalam *S. hermannii*, termasuk kolagen, glikosaminoglikan, kondroitin sulfat, mineral esensial, asam amino, dan antioksidan menunjukkan potensi farmakologis yang signifikan dalam mendukung regenerasi jaringan lu-



Gambar 1 *S. hermannii* (Sumber: Purcell SW, Samyn Y, Conand C. Commercially important sea cucumbers of the world. FAO Species Catalogue for Fishery Purposes No.6. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO); 2012)

nak dan keras serta berkontribusi pada proses remodeling tulang.^{5,6}

Meskipun berbagai penelitian eksperimen melaporkan potensi *S. hermannii* dalam mendukung regenerasi tulang, bukti ilmiah yang tersedia masih tersebar pada berbagai studi in vitro dan in vivo dengan pendekatan yang berbeda. Karena itu, diperlukan suatu tinjauan sistematik untuk mengkaji dan mensintesis bukti ilmiah mengenai potensi *S. hermannii* sebagai biomaterial alami dalam regenerasi tulang alveolar.

METODE

Sumber data

Pustaka yang relevan diperoleh dari basis data internasional terkemuka, termasuk PubMed/MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi *Stichopus hermannii*, bone regeneration, marine biomaterial, dental, alveolar bone, socket healing, scaffold, collagen. Boolean operators digunakan secara tepat pada setiap basis data untuk mempersempit dan mengoptimalkan strategi penelusuran.

Kriteria inklusi

Studi yang disertakan meliputi penelitian yang menggunakan kultur sel osteoblas, jaringan tulang, atau model hewan yang berkaitan dengan proses regenerasi tulang. Intervensi yang digunakan berupa biomaterial berbasis *S. hermannii*, termasuk ekstrak kolagen, scaffold,

atau hidrogel yang diaplikasikan pada defek tulang di rongga mulut untuk mempercepat pembentukan tulang baru. Pembanding dalam studi ini mencakup defek tulang tanpa intervensi sebagai kontrol alami. Hasil penelitian mencakup peningkatan aktivitas dan proliferasi osteoblas, ekspresi penanda osteogenik, pembentukan tulang baru, dan perbaikan kualitas tulang alveolar. Hanya artikel penelitian eksperimen (in vitro, in vivo, atau pra-klinis) dalam bentuk *full text* berbahasa Inggris atau Indonesia yang diikutsertakan.

Kriteria eksklusi meliputi penelitian yang tidak melibatkan *S. hermanii* atau hanya berfokus pada spesies teripang lain yang tidak relevan. Studi yang tidak berkaitan dengan tulang atau kedokteran gigi, atau yang tidak mengevaluasi hasil biologis atau fungsional dari regenerasi tulang. Artikel dalam bentuk tinjauan pustaka (naratif atau sistematis), editorial, komentar, laporan kasus, atau abstrak konferensi yang tidak memiliki data eksperimental lengkap. Artikel yang tidak tersedia dalam teks lengkap atau tidak ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia.

Penilaian kualitas studi

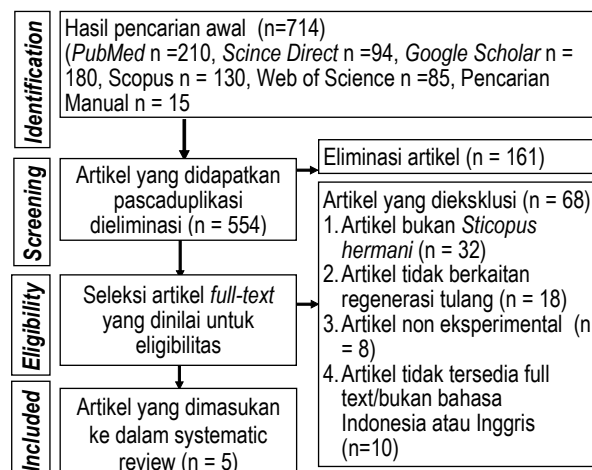
Kualitas metodologi dan risiko bias dinilai menggunakan alat evaluasi yang sesuai dengan desain studi masing-masing. Studi in vitro menggunakan Daftar Periksa JBI yang Dimodifikasi, mengevaluasi kejelasan, metodologi, kontrol, kemampuan replikasi, dan pelaporan. Studi in vivo menerapkan *alat risk of bias* dari SYRCL, metode pengacakan, penyembunyian alokasi, penyamaran, kelengkapan data hasil, pelaporan hasil selektif, dan validitas internal dan eksternal hasil studi.

HASIL

Pencarian pustaka awal menghasilkan total 714 artikel, 554 artikel tersisa untuk tahap penyaringan. Selama tahap ini, judul dan abstrak dinilai relevansinya berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Hasilnya, 481 artikel dikeluarkan karena tidak relevan dengan topik penelitian. Teks lengkap 77 artikel sisa dievaluasi lebih lanjut untuk kelayakan. Dari jumlah tersebut, 68 artikel dikeluarkan karena tidak melibatkan *S. hermanii*, tidak terkait dengan regenerasi tulang, jenis artikel non-eksperimen, teks lengkap tidak tersedia, atau artikel tidak dalam bahasa Inggris atau Indonesia sehingga total 5 artikel memenuhi semua kriteria inklusi dan dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini.

Karakteristik studi

Sebanyak lima studi primer memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis dalam kajian sistematis ini. Semua studi menggunakan desain in vivo dengan model tikus, termasuk defek tulang tengkorak, soket gigi pasca-ekstraksi, model periodontitis, dan model ortodontik. Dengan demikian, temuan tersebut mewakili tahap praklinis regenerasi tulang. Beberapa studi menggabungkan pendekatan kombinatorial, menggunakan *S. hermanii* bersamaan dengan biomaterial lain seperti hidroksiapatit, alginat (AG), atau kolagen, untuk mengembangkan perancah yang lebih stabil guna meningkatkan potensi regeneratif (Tabel 2).



Gambar 2 Bagan alur yang menunjukkan proses inklusi dan eksklusi artikel pada beberapa tahap.

PEMBAHASAN

Sebelum dilakukan sintesis data, evaluasi kualitas metodologis untuk semua studi yang disertakan merupakan langkah penting dalam kajian sistematis ini untuk memastikan validitas internal dan keandalan temuan. Penilaian risiko bias dilakukan berdasarkan desain studi masing-masing. Untuk studi in vivo, alat risiko bias SYRCL digunakan untuk mengevaluasi potensi sumber bias. (Tabel 1).

Sebanyak lima studi in vivo yang meneliti potensi *S. hermanii* sebagai biomaterial untuk regenerasi tulang secara keseluruhan, bukti yang tersedia mendukung potensi *S. hermanii* sebagai agen bioaktif alami dalam mendorong regenerasi tulang alveolar (Tabel 2).

PEMBAHASAN

Gambaran umum temuan studi

Hasil tinjauan menunjukkan bahwa penggunaan *S. hermanii* secara positif memengaruhi proses regenerasi tulang pada model hewan, khususnya tikus. Beberapa temuan menunjukkan terjadi peningkatan jumlah osteoblas dan peningkatan pembentukan *woven bone*, serta penurunan jumlah osteoklas dan penurunan ekspresi penanda inflamasi periodontal. Selain itu, beberapa penelitian juga menunjukkan adanya peningkatan angiogenesis yang ditandai dengan terbentuknya pembuluh darah baru dan meningkatnya ekspresi faktor pertumbuhan seperti *basic fibroblast growth factor* (bFGF).

Efektifitas *S. hermanii* mendukung regenerasi tulang alveolar

S. hermanii secara signifikan mempercepat proses regenerasi tulang alveolar yang ditunjukkan oleh peningkatan pembentukan tulang baru, struktur trabekular yang lebih matang, dan jumlah osteoblas yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.^{7,8}

Temuan ini sejalan dengan konsep biologis penyembuhan tulang alveolar yang terdiri atas tiga fase utama yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling tulang. Pada fase awal, biomaterial yang

Tabel 1 Results of SYRCL's risk of bias tool for in vivo studies.

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
Sari RP, et al (2019)	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+
Sari RP, et al (2021)	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+
Sari RP, et al (2018)	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Prameswari N. Handayani B (2019)	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Wahyuningtyas E, et al. (2018)	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+

Selection bias: D1 Sequence generation, D2 Baseline characteristics balance, D3 Allocation concealment
 Performance bias: D4 Random housing, D5 Blinding of caregivers/investigators
 Detection bias: D6 Random outcome assessment, D7 Blinding of outcome assessor
 Attrition bias: D8 Incomplete outcome data, Reporting bias: D9 Selective outcome reporting
 Other biases: D10 Other sources of bias

Judgement
 ● Yes = low risk of bias
 ● No = high risk of bias
 ● ? = unclear risk of bias

Tabel 3 Analisis kelima artikel

Penulis (Tahun)	Judul Studi	Desain	Subjek	Senyawa Bioaktif	Pengukuran Hasil	Hasil utama
Sari RP, Kurniawan A, et al. (2019)	Effectiveness of <i>Anadara granosa</i> cell- <i>Stichopus hermanii</i> granules at accelerating woven bone formation fourteen days after tooth extraction	in vivo	Tikus pasca-ekstraksi gigi	Granul AG <i>S.hermanii</i>	Histologi Tulang anyaman	Percepatan pembentukan tulang anyaman 14 hari pasca ekstraksi
Sari RP, Parwati R, dkk (2019)	The effect of <i>Anadara granosa</i> shell's- <i>Stichopus hermanii</i> scaffold on CD44 and IL-10 expression to decrease osteoclas in socket healing	in vivo	Tikus pasca-ekstraksi gigi	Scaffold AG- <i>S.hermanii</i> 0,8%	Jumlah osteoklas, ekspresi CD44 dan IL-10	Penurunan osteoklas melalui jalur inflamasi CD44/IL-10
Sari RP, dkk (2018)	<i>Anadara granosa-Stichopus hermanii</i> effect on bFGF and blood vessel count	in vivo	Defek tulang tikus	Granul AG <i>S.hermanii</i>	bFGF, jumlah pembuluh darah	Peningkatan angiogenesis & faktor pertumbuhan bFGF
Prameswari N, Handayani B (2019)	<i>Stichopus hermanii</i> stimulation to Runx2 expression as periodontal remodeling biomarker to accerelate orthodontic tooth movement	in vivo	Model tikus orthodonti movement	Gel <i>S.hermanii</i>	Ekspresi Runx2	Peningkatan ekspresi Runx2 kepada sisi tension
Wahyuningtyas E, dkk. (2018)	<i>Stichopus hermanii</i> collagen with local HA as bone osteoclast number & toxicity	in vivo	Model tikus defek tulang	<i>S.hermanii</i> collagen with HA	Jumlah osteoklas, parameter toksisitas	Aman secara sistemik & menurunkan Osteoklas

memiliki aktivitas anti-inflamasi dan angiogenik dapat mempercepat pembentukan jaringan granulasi dan vaskularisasi. Selanjutnya pada fase proliferasi, diferensiasi osteoblas dan deposisi matriks tulang baru menjadi faktor utama penentu keberhasilan regenerasi tulang.⁹

Kontribusi komponen bioaktif *S.hermanii* pada osteogenesis

Senyawa bioaktif utama dalam *S.hermanii* meliputi kolagen tipe I dan III yang menyediakan substrat untuk perlekatan osteoblas dan pembentukan matriks tulang primer. Glikosaminoglikan (GAG) dan kondroitin sulfat: Berperan dalam memodulasi matriks ekstraseluler dan menginduksi ekspresi gen osteogenik seperti ALP, Runx2, dan osteocalcin (OCN). Mineral (kalsium dan fosfat) mendukung proses mineralisasi.¹⁰⁻¹¹

Selain itu, kandungan GAG dan kondroitin sulfat diketahui mampu memodulasi matriks ekstraseluler dan meningkatkan ekspresi gen osteogenik seperti Runx2, ALP, dan OCN. Mineral penting seperti kalsium dan fosfat juga berkontribusi dalam proses mineralisasi tulang dengan meningkatkan deposisi kristal HA pada matriks tulang yang baru terbentuk.^{3,12}

Penelitian lain juga menunjukkan bahwa komponen bioaktif pada teripang laut memiliki aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi yang dapat meningkatkan proliferasi sel serta mempercepat penyembuhan jaringan keras dan lunak.^{3,12}

Pengaruh aktivitas seluler pada regenerasi tulang¹³

Efek regeneratif *S.hermanii* terhadap jaringan tulang tidak hanya terjadi melalui peningkatan aktivitas osteoblas, tetapi juga melalui modulasi aktivitas osteoklas. Beberapa studi melaporkan bahwa pemberian ekstrak *S.hermanii* dapat meningkatkan ekspresi ALP, Runx2, dan BMP-2 yang merupakan penanda penting dalam diferensiasi osteoblas. Aktivitas ALP yang meningkat secara signifikan pada hari ke-7 dan ke-14 menunjukkan bahwa biomaterial ini berperan dalam tahap awal osteogenesis.

Di sisi lain, jumlah osteoklas dilaporkan menurun secara signifikan pada model soket pasca pencabutan gigi yang diberi perlakuan *S.hermanii*. Penurunan aktivitas osteoklas ini berkaitan dengan peningkatan ekspresi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 yang diketahui dapat menghambat diferensiasi osteoklas dan mengurangi resorpsi tulang.

Selain itu, peningkatan ekspresi Collagen tipe 1 (Col-1) dan pembentukan jaringan osteoid yang lebih luas pada pengamatan histologis menunjukkan bahwa *S.hermanii* berperan dalam peningkatan deposisi matriks tulang serta mempercepat maturasi trabekula tulang.

Perbandingan dengan biomaterial konvensional^{7,11,14,15}

Beberapa penelitian yang dianalisis juga membandingkan peng-

gunaan *S.hermanii* dengan biomaterial konvensional seperti HA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok yang kombinasi HA dengan kolagen atau ekstrak *S.hermanii* menunjukkan jumlah osteoblas yang lebih tinggi serta pembentukan tulang baru yang lebih cepat dibandingkan kelompok yang hanya menggunakan HA.

Hal ini menunjukkan bahwa sifat bioaktif *S.hermanii* dapat meningkatkan aktivitas biologis biomaterial osteokonduktif seperti HA. Kombinasi tersebut menghasilkan efek sinergis antara sifat osteokonduktif dari *scaffold* dan osteoinduktif dari komponen bioaktif *S. Hermanii*, sehingga menghasilkan regenerasi tulang yang lebih optimal.

Formulasi biomaterial *S.hermanii* yang paling efektif^{7,11, 13,17}

Studi menunjukkan bahwa formulasi yang paling efektif adalah dalam bentuk *composite scaffold*, karena mampu menyediakan struktur berpori untuk invasi seluler, memiliki stabilitas mekanik yang baik dan retensi bioaktif. Dengan demikian, kombinasi ini mampu menghasilkan efek sinergis antara osteoinduksi yang berasal dari komponen bioaktif *S.hermanii* dan osteokonduksi yang berasal dari *scaffold* biomaterial.

Implikasi *S.hermanii* sebagai Kandidat Biomaterial Tulang

Kolagen dari organisme laut dilaporkan memiliki biokompatibilitas yang tinggi serta aktivitas osteogenik yang signifikan dalam mendukung regenerasi tulang serta memiliki kemampuan merangsang proliferasi osteoblast, meningkatkan pembentukan matriks tulang, serta menghambat aktivitas osteoklas yang berperan dalam proses resorpsi tulang.¹⁶⁻²²

Kandungan aktif pada teripang emas seperti EPA, DHA berfungsi menghambat aktivitas sel osteoklas dan meningkatkan aktivitas osteoblas dalam proses pembentukan tulang melalui peningkatan sintesis senyawa prostaglandin.²³

Dengan sifat osteokonduktif, osteoinduktif, serta bioaktivitas yang dimilikinya, *S.hermanii* berpotensi untuk digunakan sebagai biomaterial alami dalam berbagai aplikasi kedokteran gigi, termasuk preservasi soket pasca pencabutan gigi, terapi regeneratif periodontal, serta augmentasi tulang untuk prosedur implan.

Keterbatasan studi

Desain dan model studi yang heterogen, termasuk berbagai model in vivo (cacat kalvaria, soket pasca ekstraksi, periodontitis), formulasi (gel, perancah, granul), dosis, durasi perawatan, dan metode evaluasi. Variabilitas ini mempersulit perbandingan langsung dan mencegah meta-analisis kuantitatif. Penilaian risiko bias mengungkapkan bahwa sebagian besar studi gagal melaporkan aspek-aspek penting dari desain eksperimen secara rinci, seperti pengacakan, penyam-

bunyian alokasi, penyamaran operator dan penilai, dan tidak adanya protokol yang terdaftar. Kelalaian ini meningkatkan potensi bias kinerja dan deteksi.

Disimpulkan bahwa *S. hermanii* menjanjikan sebagai biomaterial alami untuk mendukung regenerasi tulang alveolar, khususnya dalam konteks penyembuhan pascapencabutan gigi, terapi periodontal, dan kedokteran gigi implan. Karena itu, *S. hermanii* dapat dianggap seba-

bagai kandidat biokompatibel, osteokonduktif, dan bioaktif dengan potensi besar sebagai biomaterial alternatif alami yang terjangkau untuk berbagai prosedur regenerasi tulang dalam kedokteran gigi.

Studi dimasa mendatang disarankan untuk mengeksplorasi formulasi optimal mengenai *S. hermanii* (gel, *scaffold*, atau *granul*), secara in vivo dan in vitro dengan desain metodologi yang lebih ketat dan terstandar untuk meningkatkan kualitas dan mengurangi potensi bias.

REFERENCES

1. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005;36(3):20–7.
2. Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, et al. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *J Mater Sci Mater Med*. 2014;25(10):2445–61.
3. Bordbar S, Anwar F, Saari N. High-value components and bioactives from sea cucumbers for functional foods: a review. *Mar Drug* 2011;9(10):1761–805.
4. Wahyuningtyas E. Collagen *Stichopus hermanii* with hydroxyapatite as substitute material: osteoclast and toxicity. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1–8.
5. Sari RP, Kurniawan A. Effectiveness of *Anadara granosa*–*Stichopus hermanii* granules on woven bone formation fourteen days after tooth extraction. *J Int Dent Med Res*. 2019;52(4):177–82.
6. Sari RP. *Anadara granosa*–*Stichopus hermanii* on bFGF expression and blood vessel count in the bone defect healing process of Wistar rats. *J Int Dent Med Res*. 2017;50(4):194–8.
7. Wahyuningtyas E. Application of a promising bone graft substitute in bone tissue regeneration: characterization, biocompatibility, and in vivo animal study. *Biomed Res Int*. 2019:1–9.
8. Sangian FV, Nasir M, Paramma ZI, Ranggag BM, Mansjur KQ. The role of golden sea cucumber (*Stichopus hermanii*) in preventing orthodontic relapse. *Makassar Dent J*. 2024;13(1):127–30.
9. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med* 2011;9:66.
10. Sari RP. Scaffold AG–*Stichopus hermanii* on CD44 and IL-10 to reduce osteoclasts in socket healing. *J Int Dent Med Res* 2021;15(2):228–35.
11. Feng Y. The collagen-based scaffold for bone regeneration: a journey through electrospun composites integrated with organic and inorganic additives. *Processes* 2023;11:2–22.
12. Pangestuti R, Arifin Z. Medicinal and health benefit effects of functional sea cucumbers. *Ocean Sci J*. 2018;53(4):341–51.
13. Prameswari N, Handayani B. *Stichopus hermanii* stimulation to Runx2 expression as periodontal remodelling biomarkers to accelerate orthodontic tooth movement. *IOF Conf Ser: Earth Environ Sci* 2019;217:1–6.
14. Dorozhkin SV. Calcium orthophosphates in nature, biology and medicine. *Mater (Basel)*. 2009;2(2):399–498.
15. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J Orthop Surg Res* 2014;9:18.
16. Place ES, George JH, Williams CK, Stevens MM. Synthetic polymer scaffolds for tissue engineering. *Chem Soc Rev* 2009;38(4):1139–51.
17. Adam M. The potential of golden sea cucumber (*Stichopus hermanii*) in the regeneration of periodontal tissues: a literature review. *Ann RSCB* 2021;25(6):4407–18.
18. Songkoomkrong S. Inner wall extract of *Holothuria scabra* promotes osteogenic differentiation and mineralization of MC3T3-E1 preosteoblasts via multiple signaling pathways. *Sci Rep*. 2024;14:26415.
19. Lim YS, Wei Z, Zhou S, Yao H. Marine collagen as a promising biomaterial for bone tissue engineering. *Mater (Basel)*. 2019;17:467.
20. Senadheera TRL, Dave D, Shahidi F. Sea cucumber-derived type I collagen: a comprehensive review. *Mar Drug* 2020;18(9):471.
21. Diogo GS, Gaspar VM, Serra AC, Monteiro FJ. From its nature to its function: marine-collagen-based biomaterials for osteochondral regeneration. *Tissue Eng Part B Rev*. 2024;30(3):299–314.
22. Rizzo MG, Arrigo R, Scarpaci C, Di Stefano V, Alduina R. Innovation in osteogenesis activation: role of marine-derived materials in bone regeneration. *Curr Issues Mol Biol*. 2025;47:175.
23. Sandana I, Velisia J, Yunior A, Brahmantha A, Prameswari N. Potensi gel *Stichopus hermanii* dan hyperbaric oxygen therapy untuk mempercepat perawatan ortodontik. *J Ked Gi Unpad* 2017;29(3):196–204.