

## Role of fucoidan in stimulating osteoblast cells in alveolar bone loss

### Peran fucoidan dalam menstimulasi sel osteoblas pada kasus kehilangan tulang alveolar

<sup>1</sup>Nurlindah Hamrun, <sup>2</sup>Alya Hilda Saifuddin, <sup>2</sup>Alya Khaerunnisa I Day, <sup>2</sup>Hemayu Aditung, <sup>2</sup>Sri Handayani Saharuddin, <sup>2</sup>Megatriani Matandung, <sup>2</sup>Fadilla Ani Saputri, <sup>2</sup>A. Agum Aripurata, <sup>2</sup>A. Muh. Ferdian Alfarabi, <sup>2</sup>Nadya Aura Amalia

<sup>1</sup>Departemen Oral Biologi

<sup>2</sup>Mahasiswa Klinik

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

Corresponding author: Nurlindah Hamrun, e-mail: [lindahamrun@gmail.com](mailto:lindahamrun@gmail.com)

#### ABSTRACT

Alveolar bone loss is a characteristic of the development of periodontitis; its prevention is a major clinical challenge in the treatment of periodontal disease. Alveolar bone loss can significantly affect a patient's quality of life. In addressing the challenges of recovering alveolar bone loss, fucoidan has attracted attention as a potential material due to its numerous biological activities, one of which is its potential to regulate osteogenic cell function so as to facilitate osteoblast cell proliferation and promote bone mineralization and development. This literature discusses the role of fucoidan, especially in stimulating osteoblast cells in cases of alveolar bone loss.

**Keywords:** fucoidan, osteoblast, alveolar bone loss

#### ABSTRAK

Kehilangan tulang alveolar adalah ciri dari perkembangan periodontitis yang pencegahannya merupakan tantangan klinis utama dalam perawatan penyakit periodontal. Hilangnya tulang alveolar dapat secara signifikan mempengaruhi kualitas hidup pasien. Dalam mengatasi tantangan dalam memulihkan kehilangan tulang alveolar, fucoidan telah menarik perhatian sebagai bahan potensial karena aktivitas biologisnya yang sangat banyak, salah satunya ialah potensinya untuk meregulasi fungsi sel osteogenik sehingga dapat memfasilitasi proliferasi sel osteoblas, meningkatkan proses mineralisasi dan perkembangan tulang. Kajian pustaka ini membahas tentang peran fucoidan terutama dalam menstimulasi sel osteoblas pada kasus kehilangan tulang alveolar.

**Kata kunci:** fucoidan, osteoblas, kehilangan tulang alveolar

Received: 15 May 2022

Accepted: 20 July 2022

Published: 1 August 2022

#### PENDAHULUAN

Tulang alveolar merupakan salah satu struktur yang mendukung gigi, melindungi saraf, pembuluh darah dan kelenjar, dan mendukung otot pengunyahan dan wajah.<sup>1</sup> Kehilangan tulang alveolar dapat terjadi karena penyakit periodontal, kista, tumor, trauma pasca ekstraksi ataupun trauma lainnya.<sup>2</sup> Selain itu, peristiwa kehilangan tulang alveolar adalah salah satu ciri utama dari perkembangan penyakit periodontitis yang pencegahannya merupakan tantangan klinis utama dalam perawatan penyakit periodontal.<sup>3</sup> Prevalensi periodontitis terutama di Indonesia masih terbilang tinggi; data Riskesdas 2018 menunjukkan sebesar 74,1%.<sup>4</sup> Pada kasus periodontitis, terdapat aktivitas osteoklastogenesis yang dapat menyebabkan kerusakan tulang alveolar.<sup>5</sup> Hilangnya tulang alveolar dapat secara signifikan mempengaruhi kualitas hidup pasien, karena bila terjadi secara progresif dan tidak ditindaklanjuti, maka menyebabkan kegoyangan dan kehilangan gigi.<sup>6</sup>

Untuk mengatasi tantangan pemulihan tulang alveolar yang hilang, terdapat beberapa perawatan yang dapat dilakukan. Dalam kondisi hilangnya tinggi atau lebar tulang alveolar karena penyakit periodontal, aplikasi berbagai jenis *bone graft* telah menunjukkan beberapa keberhasilan dalam membangun kembali morfologi

tulang alveolar.<sup>7,8</sup> Terlepas dari meluasnya penggunaan *bone graft* secara global, masih ada keterbatasan bahan yang digunakan saat ini terutama pada penggunaan *allograft*, transfer bahan okulasi antara dua subjek yang tidak berhubungan secara genetik; dan *autograft*, pemindahan bahan okulasi dari satu bagian tubuh ke bagian tubuh lainnya dalam subjek yang sama.<sup>9</sup> Tidak ada produk di pasaran saat ini memiliki semua sifat ideal sebagai bahan pengganti tulang, termasuk morbiditas pasien yang rendah, kemudahan penanganan, imunogenisitas rendah, biaya rendah dan potensi angiogenik.<sup>10,11</sup>

Namun seiring perkembangan teknologi, saat ini telah banyak dilirik dan dimanfaatkan bahan cangkok tulang berbahan dasar herbal yang secara struktur mirip tulang dan lebih mudah diperoleh, ekonomis, serta memiliki nilai biokompatibel, biodegradabel, osteokonduktif, osteoinduktif, dan meminimalkan morbiditas.<sup>12</sup>

Beberapa polisakarida alami memiliki sifat hidrogel yang berpotensi sebagai matriks ekstrasel yang dapat meregulasi fungsi sel osteogenik dalam keadaan lembab.<sup>13</sup> Salah satu polisakarida alami ini adalah fucoidan, polisakarida marine-sulfat dari dinding sel ganggang coklat, yang telah dipelajari karena sifat antikoagulan, antikanker dan anti-inflamasi. Sifat penyembuhan tulang dari fucoidan telah disebutkan dalam beberapa peneli-

tian. Kajian ini membahas mengenai peran fucoidan terutama dalam menstimulasi sel osteoblas pada kasus kehilangan tulang alveolar.

## TINJAUAN PUSTAKA

### Tulang alveolar

Tulang alveolar adalah bagian dari maksila dan mandibula yang membentuk dan menopang soket gigi.<sup>14</sup> Akar tiap gigi yang erupsi terpendam di dalam suatu alveolus atau soket gigi yang bentuknya sesuai dengan bentuk akar gigi yang dikelilinginya. Setiap alveolus diliputi oleh lapisan tipis tulang kompak seperti terlihat pada radiografi, yang disebut lamina dura.<sup>15</sup>

Tulang alveolar terdiri dari 3 komponen, yaitu 1) plat kortikal eksternal yang dibentuk oleh tulang haversian dan lamela tulang kompak, 2) plat kortikal internal berupa selapis tipis tulang kompak yang disebut lamina dura dan merupakan tempat perlekatan ligamen periodontal pada tulang, 3) trabekula tulang *cancelous* di antara kedua lapis tulang kompak, sebagai bagian pendukung tulang alveolar.<sup>14</sup>

Perkembangan tulang alveolar berhubungan dengan pembentukan tulang membran rahang atas dan rahang bawah dalam proses perkembangan gigi desidui. Tulang terbentuk di sekeliling *n.alveolaris inferior* dan cabang akhirnya atau *n.insisivus* selama perkembangan mandibula, yang akhirnya membentuk suatu ceruk tempat saraf berada. Pembentukan prosesus alveolar pada maksila lebih kompleks dibanding mandibula, karena tulang maksila akan membentuk sinus maksilaris, *cavum nasalis*, termasuk regio orbita. Pembentukan tulang alveolar di sekitar benih gigi melalui proses yang sama baik di maksila maupun mandibula. Dua tipe sel yang bekerja dalam proses ini adalah osteoblas dan osteoklas. Osteoblas pada tulang alveolar langsung berasal dari mesenkim dental. Osteoblas berfungsi untuk memproduksi matriks dan mineralisasi tulang, setelah itu osteoblas mengalami proses kematian, menjadi sel pembatas-tulang yang inaktif atau menjadi osteosit dan akan tersimpan pada tulang yang termineralisasi. Osteoklas berperan dalam proses resorpsi tulang.<sup>16</sup> Tulang alveolar merupakan bagian dari jaringan periodontal yang terus mengalami perubahan melalui proses remodeling yang merupakan jalur utama dari perubahan bentuk tulang, ketahanan terhadap tekanan, penyembuhan luka, dan homeostasis kalsium-fosfat dalam tubuh. Remodeling tulang terjadi dalam 5 fase, yaitu aktivasi, resorpsi, reversal, formasi, dan terminasi.<sup>14</sup>

### Alveolar bone loss

Pada penyakit periodontal yang tidak dirawat sering memperlihatkan daerah resorpsi tulang yang telah berhenti dan terbentuk tulang baru pada margin tulang yang sebelumnya telah terkikis. Hal ini menegaskan bahwa

karakter intermitten dari resorpsi tulang pada penyakit periodontal konsisten dengan variasi rata-rata perkembangan yang ditemukan secara klinis pada penyakit periodontal yang tidak dirawat.<sup>17</sup>

Resorpsi tulang merupakan istilah untuk perpindahan materi jaringan tulang yang lebih dikenal dengan remodeling tulang. Dalam keadaan normal, terdapat keseimbangan antara dua proses remodeling yaitu resorpsi dan aposisi. Pada saat infeksi, proses resorpsi lebih cepat atau lebih banyak terjadi dibandingkan proses aposisi atau pembentukan tulang.<sup>18</sup> Etiologi utama resorpsi tulang, yaitu akumulasi plak pada gigi serta gingiva.<sup>19</sup> Faktor yang terlibat dalam kerusakan tulang pada penyakit periodontal adalah bakteri dan host.<sup>17</sup> Keadaan tersebut sesuai dengan data pemeriksaan kebersihan mulut, yaitu dari keempat penderita periodontitis kronis, semuanya memiliki kebersihan mulut yang buruk.

Organisme mikro pada plak yang dapat menginvasi jaringan periodontal dan menyebabkan inflamasi dengan mengeluarkan toksin, enzim atau antigen. Keberadaan bakteri spesies tertentu pada plak subgingiva seperti *Porphyromonas gingivalis* dan *A.Actinomyces comitans* dapat memicu penyakit periodontal serta berperan penting dalam pembentukan poket dan destruksi tulang alveolar.<sup>19</sup> Invasi bakteri atau produk bakteri ke jaringan periodontal menimbulkan berbagai reaksi peradangan dan respon imun. Bahan penting yang berperan sebagai mediator respon imun tubuh adalah sitokin. Beberapa jenis sitokin yang berperan dalam resorpsi tulang, yaitu IL-1, IL-6, dan TNF. IL-1 adalah sitokin yang dihasilkan oleh makrofag dan sel jaringan ikat, berperan penting dalam patogenesis berbagai peradangan kronis, reaksi imun, dan kerusakan jaringan. Sitokin ini dapat menyebabkan resorpsi tulang dengan menghambat pembentukan tulang dan meningkatkan jumlah osteoklas.<sup>3</sup> IL-6 diaktifkan oleh IL-1 dan memiliki peranan sama dengan IL-1 dalam menimbulkan kerusakan jaringan periodontal dan tulang alveolar.<sup>20,21</sup>

### Peran osteoblas dan osteoklas pada alveolar bone loss

Tulang alveolar memiliki hubungan yang kompleks dengan gigi dan jaringan periodontal. Normalnya, tulang alveolar mengalami stimulasi mekanis dan siklus remodeling yang terus menerus, terutama didasarkan pada aktivitas terkoordinasi dari dua jenis sel penting sel osteoblas, termasuk osteoklas, osteosit, dan sel-sel *lining* tulang, dan sel-sel resorpsi tulang seperti osteoklas.<sup>22,23</sup> Tulang alveolar rentan terhadap serangan patogen oral dan tekanan mekanis yang dihasilkan saat mastikasi sehingga sangat mempengaruhi proses remodeling tulang. Selain itu obat-obatan dan faktor patologis sistemik juga dapat mempengaruhi proses remodeling tulang. Keseimbangan dalam peran osteoklas dan osteoblas menjadikan sinkronisasi antara resorpsi dan

pembentukan tulang sehingga mempertahankan integritas struktur dan homeostasis jaringan tulang. Apabila terjadi suatu keadaan patologi yang menyebabkan proses remodeling tulang menjadi tidak teratur maka dapat menyebabkan osteolisis patologis.<sup>22</sup> Pada osteolisis patologis, inflamasi berperan penting dalam mendorong terjadinya destruksi tulang alveolar. Keseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang yang diatur oleh faktor sistemik dan lokal, seperti sitokin dan hormon. Aktivasi agen inflamasi dapat mengatur aktivitas osteoklas, osteoblas, dan jenis sel lainnya, termasuk sel ligamen periodontal, makrofag, monosit, neutrofil, dan sel Th17, yang mendorong terjadinya penurunan massa dan kualitas tulang.<sup>22</sup>

Ketika osteoklas diaktifkan, osteoklas menempel pada permukaan tulang dan menghasilkan proton (H<sup>+</sup>) dan protease untuk mendegradasi matriks mineral tulang. Setelah itu, osteoblas mensintesis matriks osteoid dan mengatur proses mineralisasi. Di bawah regulasi berbagai hormon dan sitokin, resorpsi tulang dan pembentukan tulang terhubung dan seimbang sehingga tulang baru dapat menggantikan tulang lama, menstabilkan volume tulang alveolar. Namun pada keadaan patologi, keseimbangan ini terganggu.<sup>23</sup> Pada kasus periodontitis, virulensi patogen periodontal menyebabkan pembentukan *defensive barrier* mukosa mulut dan mengakibatkan epitel mundur ke apikal pada permukaan akar, menghasilkan pembentukan poket periodontal. Sel residen, seperti fibroblas, keratinosit dan sel dendritik, di dalam jaringan melepaskan sitokin inflamasi, yang mendorong beberapa sel inflamasi, seperti neutrofil, makrofag, dan sel T/B, untuk bermigrasi ke tempat inflamasi dan secara bertahap menyusup lebih dalam ke jaringan ikat periodontal, termasuk tulang alveolar.<sup>23,24</sup> Sel-sel inflamasi ini menghasilkan agen antimikroba, spesies oksigen reaktif, dan enzim untuk menghilangkan patogen; tetapi mengakibatkan terganggunya aktivitas normal remodeling tulang alveolar. Osteoklas diinduksi dan diaktifkan, sedangkan osteoblas dihambat, sehingga terjadi ketidakseimbangan antara resorpsi dan regenerasi tulang, yang menyebabkan pengurangan volume tulang.<sup>24,25</sup>

### Fucoidan

Fucoidan adalah polisakarida sulfat yang sebagian besar terdiri dari ikatan fucose, juga mengandung monosakarida lain, termasuk galaktosa, glukosa, manosa, xilosa, rhamnosa, dan asam uronat; memiliki kisaran berat molekul yang sangat besar, yaitu 7-2379 kDa. Kandungan sulfatnya bervariasi 5-38%. Fucoidan memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk antioksidan, antibakteri, antivirus, antitumor, antikoagulasi, dan anti-inflamasi. Dalam semua fucoidan dari berbagai spesies rumput laut coklat, monosakarida utama ada-

lah *fucose*, dan komposisi monosakarida bervariasi menurut spesies dan musim.<sup>26</sup>

Ekstraksi fucoidan pertama kali dilakukan pada tahun 1913 dari spesies alga coklat, seperti *Laminaria digitata*, *Ascophyllum nodosum* dan *Fucus vesiculosus*. Fucoidan adalah polisakarida bermuatan negatif dan sangat higroskopis. Kandungan fucoidan yang tinggi terutama terdapat pada daun *L. digitata*, *A. nodosum*, *Macrocystis pyrifera* dan *F. vesiculosus*. Fucoidan larut dalam air dan larutan asam. Setelah publikasi pertama terjadi pada tahun 1913, jumlah studi yang diterbitkan tentang fucoidan meningkat secara signifikan, terutama di era modern. Alasan di balik peningkatan penelitian adalah bahwa fucoidan memiliki aktivitas antitumor, antikoagulan dan antioksidan, serta pentingnya mengatur metabolisme glukosa dan kolesterol. Selain itu, ada minat pada fucoidan karena potensinya untuk memberikan perlindungan terhadap kerusakan hati dan kegagalan sistem kemih.<sup>27</sup>

Terdapat dua aktivitas biologis dari fucoidan, yaitu a) *classical activities* yang meliputi antitumor, antioksidan, antikoagulan, antitrombotik, immunoregulator, antivirus, dan anti-inflamasi; dan b) *nonclassical activities* yang meliputi meringankan sindrom metabolik, melindungi saluran pencernaan, mempercepat terjadinya angiogenesis, dan mempercepat penyembuhan tulang.

### Sumber fucoidan

Fucoidan adalah polisakarida sulfat yang dapat ditemukan di antara sejumlah sumber laut, termasuk teripang atau algae coklat. Sejumlah besar alga dan invertebrata telah dipastikan kandungan fucoidannya termasuk *Fucus vesiculosus*, *Sargassum stenophyllum*, *Chorda filum*, *Ascophyllum nodosum*, *Dictyota mens-trual*, *Fucus evanescens*, *Fucus serratus*, *Fucus distichus*, *Caulerpa racemosa*, *Hizikia fusiforme*, *crassifolia*, *Analipus japonicus* dan *Laminaria hyperborea*. Dalam sumber-sumber ini, berbagai jenis fucoidan dapat diperoleh dan metode ekstraksi yang digunakan berbeda.<sup>26</sup>

### Struktur fucoidan

Fucoidan dikenal sebagai polisakarida yang diperkaya fucose dan sulfat yang terutama berasal dari matriks ekstrasel alga coklat. Fucoidan terdiri atas l-fucose, gugus sulfat dan satu atau lebih proporsi kecil dari xilosa, manosa, galaktosa, rhamnosa, arabinosa, glukosa, asam glukuronat, dan gugus asetil dalam berbagai ganggang coklat; beberapa peneliti menggunakan galactofucan untuk mewakili sejenis fucoidan. Galactofucan dikenal sebagai monosakarida, dan komposisi monosakarida adalah galaktosa disertai dengan fucose, mirip dengan rhamnofucan (rhamnose dan fucose) dan

rhamnogalactofucan (rhamnose, galactose dan fucose). Selain struktur fucoidan, ada juga variasi di antara berbagai jenis rumput laut. Namun demikian, fucoidan biasanya memiliki dua jenis homofucose, yaitu 1) pengulangan (1->3)-L-fukopiranos, dan 2) bolak-balik dan berulang (1->3)- dan (1->4)-L-fukopiranos.<sup>27</sup>

### Potensi fucoidan terhadap kerusakan tulang

Fucoidan merupakan salah satu perwakilan polisakarida sulfat yang berasal dari alga coklat laut. Fucoidan terbukti memiliki karakteristik yang berguna untuk mencegah pembusukan, terapi kanker, regenerasi pembuluh darah dan tulang. Polisakarida sulfat seperti seperti glukosamin sulfat, kitosan sulfat, heparin, dan heparan sulfat diketahui sebagai makromolekul yang terkait dengan permukaan sel dan matriks ekstrasel.<sup>28</sup>

Secara khusus dibahas mengenai mekanisme fucoidan untuk mempercepat penyembuhan tulang. Fucoidan yang diekstraksi dari *U. Pinnatifida* dinilai dapat meningkatkan masing-masing aktivitas alkaline phosphatase (ALP) dan tingkat osteocalcin (OC), fenotipik markers untuk tahap awal dan diferensiasi terminal.<sup>28</sup>

Fucoidan menunjukkan peningkatan proliferasi *stem cell* mesenkimal yang diturunkan dari sumsum tulang alveolar manusia (hABM-MSCs), sel MG-63 osteoblas, *stem cell* mesenkimal yang diturunkan dari adiposa manusia (hADSCs) dan sel mesenchymal garis keturunan-sel induk cairan ketuban manusia.<sup>29,30</sup>

Pengaruh fucoidan pada maturasi osteoblas, yaitu menentukan aktivitas ALP dalam sel MG-63, deposisi kalsium, dan tingkat *bone morphogenic protein-2* (BMP-2) sehingga meningkatkan proses mineralisasi dan perkembangan tulang.<sup>7</sup> Pensinyalan c-Jun N-terminal kinase (JNK) dan *extracellular signal-related kinase* (ERK), dimediasi oleh Smad 1/5/8 dan BMP2, memediasi efek fucoidan pada diferensiasi osteoblas. Secara umum, berat molekul yang berbeda dari fucoidan menunjukkan aktivitas yang berbeda, dan tampaknya rentang berat molekul yang luas (3,3-100 kDa) fucoidan dapat menyelidiki dengan lebih baik potensi terapi regenerasi tulang.<sup>31</sup>

Pengaruh fucoidan pada diferensiasi terminal *osteoblast-like cell* juga dipelajari dengan menentukan konsentrasi OC dalam media kultur. Osteocalcin adalah protein penanda sel spesifik untuk diferensiasi sel terminal osteoblas yang diseleksi ke dalam media kultur sel oleh osteoblas. MG-63 yang dirawat dengan fucoidan selama 48 jam mengalami peningkatan signifikan dalam sintesis OC.<sup>29</sup>

*Bone morphogenetic protein* memainkan peran penting dalam proses pembentukan dan remodeling tulang. Stimulasi diferensiasi sel osteoblas ditandai terutama oleh peningkatan ekspresi ALP dan OC, terutama, BMP manusia rekombinan (rhBMP)-2 yang memainkan

peran penting dalam pembentukan tulang dan terbukti meningkatkan penyembuhan fraktur tulang. Dalam penyembuhan fraktur tulang, ada peningkatan ekspresi reseptor BMP di sel osteogenik dekat fraktur, dalam sel spindel seperti fibroblas, dan infibroblas yang terlibat dalam osifikasi endokondral. Dilaporkan penyembuhan tulang oleh BMP-2 diyakini karena kemampuannya untuk merangsang proliferasi dan diferensiasi sel mesenkim dan osteoprogenitor, dan keduanya bersifat angiogenik.<sup>29</sup>

### PEMBAHASAN

Pada penyakit periodontal yang tidak dirawat sering memperlihatkan daerah resorpsi tulang yang telah berhenti dan terbentuk tulang baru pada margin tulang yang sebelumnya telah terkikis; yang menegaskan bahwa karakter intermitten dari resorpsi tulang pada penyakit periodontal konsisten dengan variasi rerata perkembangan yang ditemukan secara klinis pada penyakit periodontal yang tidak dirawat.<sup>32</sup>

Dalam keadaan normal, terdapat keseimbangan antara dua proses remodeling, yaitu resorpsi dan aposisi. Pada saat infeksi proses resorpsi tulang lebih cepat atau lebih banyak terjadi dibandingkan proses aposisi atau pembentukan tulang.<sup>33</sup> Etiologi utama resorpsi tulang alveolar, yaitu adanya akumulasi plak pada gigi serta pada permukaan gingiva.<sup>16</sup> Faktor yang terlibat dalam kerusakan tulang pada penyakit periodontal adalah bakteri dan host. Organisme mikro pada plak yang dapat menginvasi ke jaringan periodontal dan menyebabkan inflamasi dengan mengeluarkan toksin, enzim atau antigen. Keberadaan bakteri spesies tertentu pada plak subgingiva seperti *P. gingivalis* dan *A. Actinomyces comitans* dapat memicu penyakit periodontal serta berperan penting dalam pembentukan poket dan destruksi tulang alveolar.<sup>32,33</sup>

Fucoidan adalah polisakarida yang mengandung proporsi substansial dari kelompok L-fucose dan sulfat ester yang berasal dari alga coklat ataupun rumput laut.<sup>34,38</sup> Selama dekade terakhir, fucoidan telah dipelajari secara ekstensif karena berbagai aktivitas biologisnya, termasuk antikanker, antiaterosklerosis, antiinflamasi, antikoagulan, imunomodulator dan antioksidan. Selain itu, beberapa penelitian telah melaporkan efek fucoidan terhadap penyembuhan tulang.<sup>36</sup>

Pada penelitian Kim dkk dilaporkan bahwa fucoidan meningkatkan proliferasi dan diferensiasi osteoblas melalui pensinyalan JNK dan ERK dalam hABM-MSCs. Fucoidan mempengaruhi diferensiasi osteoblas dengan cara meningkatkan akumulasi kalsium dan transkripsi mRNA dari gen-gen yang terlibat dalam diferensiasi osteoblas, seperti Runx2, Col1 $\alpha$ 1, OC dan ALP. Fucoidan juga merangsang deposisi mineral dan BMP-2, yang terkait dengan mineralisasi tulang pada osteoblas. JNK

dan ERK, dimediasi oleh Smad 1/5/8 dan BMP2, memediasi efek fucoidan pada diferensiasi osteoblas.<sup>30</sup>

Kim dkk menjelaskan bahwa peningkatan proliferasi sel yang disebabkan oleh fucoidan bergantung atas dosis fucoidan yang diberikan.<sup>30</sup> Fucoidan (100 µg/mL) menunjukkan efek stimulasi yang signifikan pada mineralisasi dengan peningkatan kalsium intrasel. Ekspresi gen BMP-2 menggunakan RT-PCR dan sintesis BMP dengan ada atau tanpa fucoidan menggunakan kit ELISA BMP-2 yang juga diperiksa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fucoidan dapat menyebabkan peningkatan yang signifikan pada mRNA BMP-2 dan sintesis protein pada sel MG-63. Setelah 24 jam perawatan dengan fucoidan, produksi BMP-2 meningkat secara signifikan dengan cara yang tergantung dosis.<sup>29</sup>

Fucoidan yang diekstraksi dari *Apostichopus japonicus* mampu menghambat osteoklastogenesis. Kombinasi fucoidan dan aktivator reseptor untuk ligan faktor-κB nuklir (RANKL) atau RANK menyebabkan penurunan diferensiasi osteoklas. Berdasarkan teori ini, fucoidan menghambat osteoklastogenesis makrofag sumsum tulang dengan menghambat aktivasi MAPK yang diinduksi RANKL, dan melalui penurunan regulasi gen yang terlibat dalam diferensiasi dan resorpsi osteoklas. Penelitian mengenai penghambatan osteoklas jarang, dengan studi tentang induksi diferensiasi osteoblas lebih umum.<sup>29</sup>

Pada percobaan in vivo yang dilakukan Anisimova dkk, fucoidan telah terbukti menghambat diferensiasi osteoklas yaitu resorpsi tulang pada tikus *Sprague-Dawley* yang diovariectomi, dan menunjukkan poten-

sinya dalam pengobatan osteoporosis. Ekstraksi fucoidan dari *Sargassum hemiphyllum* segar juga meningkatkan kepadatan tulang dan berat pada tikus betina C57BL/6J. Berdasarkan temuan ini, disimpulkan bahwa fucoidan adalah obat osteogenik yang menjanjikan.<sup>37</sup>

Dalam beberapa tahun belakangan, fucoidan telah diperkenalkan sebagai biomaterial yang cocok untuk regenerasi jaringan tulang.<sup>30,38,39</sup> Suatu penelitian menunjukkan bahwa fucoidan dari biokomposit *Undaria pinnatifida* dapat menjadi biomaterial yang mampu meregenerasi jaringan tulang.<sup>40</sup> Mirip dengan fucoidan dari *Undaria pinnatifida*, sel punca mesenkimal yang dikultur pada fucoidan dari *scaffold* komposit *Fucus vesiculosus* menunjukkan peningkatan deposisi mineral.<sup>39</sup> Meskipun komposisi kimia fucoidan berbeda antar spesies alga coklat, bioaktivitas fucoidan dapat mendukung lingkungan osteogenik mikro yang pada akhirnya dapat merekonstruksi jaringan tulang.<sup>41</sup>

Selain itu Changotade dkk melaporkan bahwa *low-molecular-weight* (LMW) fucoidan yang diekstraksi dari alga coklat dapat mempromosikan proliferasi osteoblas manusia yang diambil dari tulang alveolar, ekspresi kolagen tipe I, deposisi mineral dan terbukti ada proliferasi sel. Temuan ini menunjukkan bahwa fucoidan dapat berguna secara klinis untuk regenerasi tulang dan desain pengganti tulang.<sup>42</sup>

Disimpulkan bahwa fucoidan dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel osteoblas tulang alveolar. Temuan ini menunjukkan bahwa fucoidan dapat berguna secara klinis sebagai biomaterial regenerasi tulang dan desain pengganti tulang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Trulsson U, Engstrand P, Berggren U, Nannmark U, Branemark PI. Edentulousness and oral rehabilitation: experiences from the patients' perspective. *Eur J Oral Sci* 2002;110:417–24
2. Madanagopal TT, Agarwalla SV, Rosa V. Carbon nanocomposites for implant dentistry and bone tissue engineering. In *Applications of nanocomposite materials in dentistry*. Woodhead Publishing; 2019.p.47-63
3. Intini G, Katsuragi KL, Kirkwood Y. Alveolar bone loss: mechanisms, potential therapeutic targets, and interventions. *International & American Associations for Dental Research. Adv Dent Res* 2014;26(1)
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Laporan Nasional RISKESDAS.2018.p.207
5. Kononen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis; a multifaceted disease of tooth-supporting tissue. *J Clin Med* 2019;8:1-7
6. Emami E, de Souza RF, Kabawat M, Feine JS. The impact of edentulism on oral and general health. *Int J Dent* 2013;
7. Bartee BK. Extraction site reconstruction for alveolar ridge preservation. Part 2: membrane-assisted surgical technique. *J Oral Implantol* 2001;27:194–7
8. Wang RE, Lang NP. Ridge preservation after tooth extraction. *Clin Oral Implant Res* 2012;23:147–56.
9. Elsalanty ME, Genecov DG. Bone grafts in craniofacial surgery. *Craniofacial Trauma Reconstr* 2009;2:125–34.
10. Bhatt RA, Rozental TD. Bone graft substitutes. *Hand Clin* 2012;28:457–68.
11. Wang W, Yeung KW. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: a review. *Bioact Mater* 2017;2:224-7
12. Kim JJK. Immunomodulatory and antidiabetic effects of a new herbal preparation (HemoHIM) on Streptozotocin-induced diabetic mice. 2014, Article ID 461685.
13. Jeon O, Powell C, Solorio LD, Krebs MD, Alsberg, E. Affinity-based growth factor delivery using biodegradable, photocrosslinked heparin-alginate hydrogels. *J Control Release* 2011;154:258–66.
14. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR. Carranza's clinical periodontology. 10th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.p.36-45, 137- 52, 436, 494-9.
15. Scheid RC, Weiss G. Woelfel anatomi gigi. 8th ed. Jakarta: EGC; 2013.p.208-11, 214.
16. Chu TMG, Liu SSY, Babler WJ. Craniofacial biology, orthodontics and implants. *Basic and Applied Bone Biology*. 2013.

17. Carranza FA, Henry HT, Michael GN. Clinical periodontology 9th ed. Philadelphia: W.B Saunders Co.; 2002
18. Ibsen OAC, Phelan JA, Ibsen OAC. Oral pathology for the dental hygienist 6<sup>th</sup> Ed. St. Louis: Elsevier; 2014.p.116-7
19. Botero JE, Bedoya E. Determinantes del diagnóstico periodontal. Rev Clin Periodoncia 2010;3(2):94-9.
20. Lourenço TG, Heller D, do Souto RM, Silva-Senem MX, Varela VM, Torres MC, Colombo AP. 2015. Long-term evaluation of the antimicrobial susceptibility and microbial profile of subgingival biofilms in individuals with aggressive periodontitis. Braz J Microbiol 2015;46(2):493-500
21. Bueno LC, Mayer MP, Di Rienzo JM. Relationship between conversion of localized juvenile periodontitis-susceptible children from health to disease and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin promoter structure. J Periodontol 1998;69(9):998-1007.
22. Li Y, Ling J, Jiang Q. Inflammasomes in alveolar bone loss. *Front Immunol* 2021;12:691013.
23. Huang X, Xie M, Xie Y. The roles of osteocytes in alveolar bone destruction in periodontitis. *J Transl Med* 2020; 18:479.
24. Graves DT, Alshabab A, Albiero ML, Mattos M, Correa JD, Chen SS, et al. Osteocytes play an important role in experimental periodontitis in healthy and diabetic mice through expression of RANKL. J Clin Periodontol 2018;45(3):285-92.
25. Kim B, Kang HJ, Park JY. Fucoidan promotes osteoblast differentiation via JNK- and ERK-dependent BMP2-Smad 1/5/8 signaling in human mesenchymal stem cells. Exp Mol Med 2015; 47: e128
26. Venkatesan J, Anil S, Kim SK. Seaweed polysaccharides: isolation, biological and biomedical applications. London: Elsevier; 2017.p.27-32
27. Luthuli S, Wu S, Cheng Y, Zheng X, Wu M, Tong H. Therapeutic effects of fucoidan: a review on recent studies. Mar Drug 2019; 17: 487. 10.3390/md17090487
28. Cho YS, Jung WK, Kim JA, Choi IW, Kim SK. Beneficial effects of fucoidan on osteoblastic MG-63 cell differentiation. Food Chemistry 116. 2009;29:991-3.
29. Wang Y, Xing MC, Cao Q, Ji A, Liang H, Song S. Biological activities of fucoidan and the factors mediating its therapeutic effects: a review of recent studies. Mar Drug 2019; 17:183.
30. Faunlu W, Schmidt H, Pavleska D, Wermann T, Seekamp A, Fuchs S. Crude fucoidan extracts impair angiogenesis in models relevant for bone regeneration and osteosarcoma via reduction of VEGF and SDF1. Mar Drug 2017;15:186.
31. Kim BS, Kang HJ, Park JY, Lee J. Fucoidan promotes osteoblast differentiation via JNK- and ERK-dependent BMP2-Smad 1/5/8 signaling in human mesenchymal stem cells. Exp Mol Med 2015;47:e128.
32. Park SJ, Lee KW, Lim DS, Lee S. The sulfated polysaccharide fucoidan stimulates osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. Stem Cells Dev 2012; 21:2204-11
33. Ibsen OAC, Phelan JA, Ibsen OAC. Oral pathology for the dental hygienist, 6<sup>th</sup> Ed. St. Louis: Elsevier; 2014.p.116-7
34. Botero JE, Bedoya E. Determinantes del diagnóstico periodontal. Rev Clin Periodoncia 2010;3(2):94-9.
35. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX (TM) and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 2008;19:385-97.
36. Carranza FA, Henry HT, Michael GN. Clinical periodontology, 9<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2002
37. Jang HO, Park YS, Lee JH, Seo JB, Koo KI, Jeong SC et al. Effect of extracts from safflower seeds on osteoblast differentiation and intracellular calcium ion concentration in MC3T3-E1 cells. Nat Prod Res 2007; 21: 787-797.
38. Anisimova N, Ustyuzhanina N, Bilan M, Donenko F, Ushakova N, Usov A, et al. Influence of modified fucoidan and related sulfated oligosaccharides on hematopoiesis in cyclophosphamide-induced mice. Mar Drug 2018;16(9):333.
39. Pajovich HT, Banerjee IA. Biomineralization of fucoidan-peptide blends and their potential applications in bone tissue regeneration. J Funct Biomater 2017;8:41.
40. Ohmes J, Xiao Y, Wang F, Mikkelsen MD, Nguyen TT, Schmidt H, et al. Effect of enzymatically extracted fucoidans on angiogenesis and osteogenesis in primary cell culture systems mimicking bone tissue environment. Mar Drugs 2020;18: 481
41. Lee JS, Jin GH, Yeo MG, Jang CH, Lee H, Kim GH. Fabrication of electrospun biocomposites comprising polycaprolactone/fucoidan for tissue regeneration. Carbohydr Polym 2012; 90:181-8
42. Changotade S, Korb G, Bassil J, Barroukh B, Willig C, Collic-Jouault S, et al. Potential effects of a low-molecular-weight fucoidan extracted from brown algae on bone biomaterial osteoconductive properties. J Biomed Mater Res 2008;87A(3): 666-75.