

Utilisation of *Chlorella vulgaris* in bone regeneration in dental implant treatment

Pemanfaatan *Chlorella vulgaris* dalam regenerasi tulang pada perawatan implan gigi

¹Irene Edith Rieuwpassa, ²Muh. Farhan Fauzi, ²Muh. Fachrul Itsani Gasri, ²Hillery Getroida Torar, ²Fanny Ayu Elfira,

²Linda Permata Sari

¹Departemen Biologi Oral

²Mahasiswa Klinik

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin,

Makassar, Indonesia

Corresponding author: Irene Edith Rieuwpassa, e-mail: drgirene@yahoo.com

ABSTRACT

Implant is a treatment to replace teeth with a high success rate. Implants have the advantage of being able to stand alone without the need for support from neighbouring teeth. After the implant procedure, bone repair and healing of the area around the implant will occur. The bone regeneration process requires nutrients such as protein, fat, carbohydrates, collagen and micronutrients such as calcium, phosphorus and vitamins. *Chlorella vulgaris* is a green microalgae that has antibacterial, antitumour, antiviral, and immunomodulating effects and has ingredients that can help the bone regeneration process. *C. vulgaris* has the potential to be utilised as a material that can help the bone regeneration process after implant placement.

Keywords: microalgae, *Chlorella vulgaris*, bone regeneration, implant

ABSTRAK

Implan adalah salah satu perawatan untuk menggantikan gigi yang hilang dengan tingkat keberhasilan yang tinggi. Implan memiliki keunggulan karena dapat berdiri sendiri tanpa membutuhkan penyangga dari gigi tetangganya. Setelah prosedur pemasangan implan, terjadi perbaikan tulang serta penyembuhan area di sekitarnya. Dalam proses regenerasi tulang yang terjadi, dibutuhkan nutrisi berupa protein, lemak, karbohidrat, kolagen serta mikronutrien seperti kalsium, fosfor dan vitamin. *Chlorella vulgaris* adalah mikroalga hijau yang memiliki efek antibakteri, antitumor, antivirus, dan imunomodulasi dan memiliki kandungan yang dapat membantu proses regenerasi tulang setelah pemasangan implan.

Kata kunci: mikroalga, *Chlorella vulgaris*, regenerasi tulang, implan

Received: 10 December 2023

Accepted: 22 February 2024

Published: 1 April 2024

PENDAHULUAN

Kehilangan gigi dapat mengakibatkan gangguan fungsi pengunyahan, estetik dan fonetik; selain gangguan kesimbangan mastikasi dalam rongga mulut, seperti migrasi gigi tetangga, ekstrusi gigi antagonis, kehilangan kontak, karies, reses gingiva yang mengakibatkan masalah kesehatan gigi dan mulut yang lebih kompleks.¹ Menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, angka kehilangan gigi alami kurang dari 28 gigi sebesar 51,4% dan angka kehilangan lebih dari 28 gigi sebesar 1,3%.²

Kehilangan gigi dapat diatasi dengan melakukan perawatan prostodontik, baik itu gigi tiruan lepasan, cekat, dan implan. Implan gigi adalah salah satu perawatan untuk mengganti gigi yang hilang. Implant gigi memiliki sejumlah keunggulan dibandingkan gigi tiruan sebagian cekat konvensional dengan tingkat keberhasilan tinggi, di atas 97% selama 10 tahun. Implant gigi memungkinkan perbaikan tulang di area edentulus dan menurunkan sensitivitas gigi yang berdekatan.¹

Bahan implan yang ditanamkan pada tulang alveolar akan menimbulkan respon dari tubuh dan tubuh juga akan menimbulkan respon terhadap bahan implan. Bahan *bioinert* memungkinkan terjadinya aposisi permukaan tulang yang mengarah pada terbentuknya osteogenesis. Dalam kondisi ini jaringan tubuh tidak bereaksi secara imunologi dengan bahan implan, sehingga bahan tersebut dapat diterima oleh jaringan biologis dan proses oseointegrasi dapat terjadi. Bahan bioaktif memungkinkan terbentuknya tulang baru pada permukaan bahan karena adanya pertukaran ion dengan jaringan host sehingga terbentuk ikatan kimia osteogenesis. Kolagen dan mineral tulang akan berikatan langsung pada

permukaan implan sehingga terjadi ikatan antara tulang dengan implan.³

Pada proses regenerasi tulang, dibutuhkan nutrisi berupa protein, karbohidrat, lemak serta mikronutrien seperti sodium, fosfor, zink, magnesium, vitamin A, vitamin K dan vitamin B12 yang akan memungkinkan mineralisasi berjalan dengan baik.⁴ Tubuh manusia tidak dapat mensintesis mikronutrien dalam jumlah yang cukup sehingga harus diperoleh dari sumber eksternal.⁵

Rumput laut merupakan salah satu sumber daya hayati yang sangat melimpah di perairan Indonesia. Direktur Jenderal Pengelolaan Daya Saing Produk Kelautan dan Perikanan pada tahun 2021 mengungkapkan bahwa jumlah alga di Indonesia mencapai 8,6% dari total biota di laut dengan wilayah habitat alga di Indonesia mencapai 1,2 juta ha atau terbesar di dunia.⁶ Alga merupakan sumber daya laut yang kaya nutrisi asam lemak tak jenuh ganda, polisakarida, vitamin, protein (asam amino esensial), dan mineral sehingga banyak digunakan sebagai bahan pangan, kosmetik bahkan digunakan di dunia medis sebagai obat-obatan.⁷

Chlorella vulgaris adalah alga hijau yang banyak tersebar di lingkungan air tawar, laut dan darat, dan memiliki kemampuan fotosintesis yang tinggi. *C. vulgaris* memiliki nilai terapeutik seperti antitumor, antivirus, dan imunomodulasi, yang menunjukkan potensinya pada dunia medis. Banyak makronutrien dan mikronutrien yang terkandung di dalam mikroalga ini yang juga dibutuhkan dalam proses regenerasi tulang.⁵ Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa kandungan yang terdapat pada *C. vulgaris* dapat berperan penting dalam mineralisasi tulang, gigi, dan pengaturan kadar kalsium dan fosfor

dalam darah sehingga dapat dijadikan sebagai suatu bahan untuk membantu proses regenerasi tulang pasca implan.⁸ Kajian ini membahas pemanfaatan *C. vulgaris* dalam regenerasi tulang pada perawatan implan gigi.

TINJAUAN PUSTAKA

Chlorella vulgaris

C. vulgaris adalah alga hijau yang pada tahun 1890 dideskripsikan oleh ahli mikrobiologi Belanda Dr. Martinus Willem Beijerinck sebagai mikroalga eukariotik. Alga ini terdapat di lingkungan air tawar, laut dan darat, dan memiliki kemampuan fotosintesis yang tinggi dan pertumbuhan yang cepat dalam kondisi autotrofik, campuran maupun heterotrofik. Semua karakteristik ini menjadikannya salah satu mikroalga pertama yang dibudidayakan dalam skala besar dan diproduksi secara komersial. *C. vulgaris* berdiameter 2–10 µm, bentuk bulat atau ellipsoid tanpa flagella, alga dengan sel tunggal yang mampu membentuk koloni hingga 64 sel. Sebagai mikroalga non-motil, *C. vulgaris* bereproduksi melalui produksi autospora aseksual, dengan membagi sel induk menjadi 2–32 autospora atau sel anak (Gbr. 1).⁵



Gambar 1 Taksonomi *C.vulgaris*

Mikroalga terutama terdiri dari protein, lipid, karbohidrat, pigmen, mineral dan vitamin. Komponen-komponen ini dapat diklasifikasi lebih lanjut menjadi metabolit primer dan sekunder. Metabolit primer biasanya penting untuk pertumbuhan dan proses metabolisme utama, seperti fotosintesis dan respirasi, sedangkan metabolit sekunder adalah molekul yang berasal dari metabolit primer ketika organisme terpapar rangsangan lingkungan tertentu yang merugikan. Komposisinya bervariasi menurut spesies dan keadaan lingkungan seperti intensitas cahaya, suhu, pH, salinitas dan nutrisi,⁵ yaitu 1) protein adalah konstituen utama dari sebagian besar mikroalga yang diperlukan untuk pertumbuhan, perbaikan, dan pemeliharaan sel. Kualitas nutrisi protein berkaitan dengan asam amino esensial dan non-esensialnya. Asam amino *C.vulgaris* menunjukkan kualitas protein

yang sebanding untuk nutrisi manusia seperti yang disarankan oleh WHO dan Organisasi Pangan dan Pertanian (FAO) 1973; 2) lemak yang memainkan peran penting dalam metabolisme dan pertumbuhan mikroalga dengan berperan sebagai cadangan energi dan karbon. Komponen lipid dalam mikroalga dapat diklasifikasi menjadi lipid netral (monoasilglicerol, diasiliklycerol, triasilglicerol) dan polar (fosfolipid dan glikolipid); 3) karbohidrat seperti pati, glukosa, guladan polisakarida biasanya digunakan sebagai cadangan energi dan karbon dalam mikroalga. Polisakarida yang paling melimpah di *C.vulgaris* adalah pati, yang terdiri atas amilosa dan amilopektin, diikuti oleh selulosa polisakarida di dinding sel; 4) pigmen adalah senyawa berwarna yang berfungsi dalam proses fotosintesis. Mikroalga terkenal dengan produksi pigmen bernilai tinggi dan senyawa bioaktif seperti karotenoid, klorofil, dan phycobiliprotein dan berpotensi menghasilkan klorofil dalam jumlah yang banyak; 5) vitamin dan mineral adalah zat organik yang penting bagi organisme untuk proses pertumbuhan yang dikategorikan sebagai vitamin B dan C yang larut dalam air, dan A, D, E, Kyang larut dalam lemak. Tubuh manusia tidak dapat mensintesis vitamin dalam jumlah yang cukup sehingga harus diperoleh dari sumber eksternal. *C.vulgaris* mengandung vitamin A, B, C dan E. Sedangkan mineral yang terkandung dalam *C.vulgaris* kaya akan kalsium, potassium, magnesium dan zink (Tabel 1). Kisaran vitamin dan mineral dalam *C.vulgaris* menjadikannya sumber mikronutrien esensial yang sangat baik.⁵

Tabel 1 Komposisi mineral yang terdapat pada *C.vulgaris*

Mineral	Content (mg/100g)*
Ca	1425 ± 10.3
Mg	851 ± 9.4
Zn	293 ± 4.5
Na	101 ± 2.8
K	1197 ± 17.0
Cu	48.4 ± 27.9
Fe	82.2 ± 37.6

Sebuah studi melaporkan bahwa chlorellin merupakan campuran asam lemak dari *C.vulgaris* menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap bakteri gram positif dan negatif. Asam linolenat dalam ekstrak etanol *C.vulgaris* juga menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *S.aureus* dan *S.typhi*. Zat ini memungkinkan *C.vulgaris* untuk digunakan sebagai antibakterial alami, sebagai alternatif yang menjanjikan untuk obat sintetik konvensional dengan spektrum aktivitas yang lebih luas dalam melawan infeksi patogen.⁵

β -1,3-glucan, salah satu polisakarida terpenting yang ditemukan di *C.vulgaris*, memiliki nilai terapeutik dalam meningkatkan kesehatan manusia, seperti melawan radikal bebas dan mengurangi kandungan lipid dalam darah. Polisakarida dalam *C.vulgaris* juga memiliki efek antitumor, antivirus, dan imunomodulasi, yang menunjukkan potensi penggunaan medis. Beberapa studi awal menunjukkan bahwa klorofil memiliki sifat yang merangsang jaringan dan dapat mempercepat tingkat penyembuhan luka hingga lebih dari 25% karena komposisi dan struktur kimia klorofil yang mirip dengan hemoglobin yaitu terlibat dalam pertukaran O₂ dan CO₂, sehingga mem-

bantu proses penyembuhan melalui oksigenasi yang baik.⁵ Studi sebelumnya juga melaporkan bahwa aplikasi salep yang mengandung turunan klorofil yang larut dalam air mengurangi rasa sakit dan memperbaiki jaringan yang menunjukkan bahwa klorofil turunan *C. vulgaris* bisa menjadi bahan utama dalam penyembuhan dan dapat merangsang produksi kolagen.⁵ Komponen bioaktif ini dapat menghasilkan kolagen serta protein yang ada akan mendukung proses regenerasi sel, misalnya pada remodeling tulang.⁸

Regenerasi tulang

Tulang adalah jaringan yang memiliki banyak fungsi dan struktur yang kompleks. Regenerasi tulang dalam mempertahankan integritas jaringannya dikoordinasikan oleh dua proses, yaitu resorpsi tulang yang dilakukan oleh osteoklas, tempat terjadi pembuangan sel-sel yang lama, dan pembentukan jaringan tulang baru oleh osteoblas; keduanya harus seimbang. Proses remodeling tulang adalah proses berkesinambungan dan siklik yang terjadi pada tingkat strukturanatomis yang disebut *basic multicellular unit* (BMU). Remodeling tulang pada tingkat BMU berlangsung dalam tiga fase yaitu (i) inisiasi, melibatkan pemilihan prekursor osteoklastik dan differensiasinya menjadi sel osteoklas matur dan aktivasi untuk resorpsi tulang; (ii) inversi, yang melibatkan penghambatan aktivitas osteoklas dan apoptosisnya, serta differensiasi osteoblas; (iii) terminal, yang melibatkan pembentukan jaringan tulang baru oleh osteoblast.⁹

Osteoklas akan melakukan resorpsi melalui proses pengasaman dan pencernaan proteolitik. Setelah osteoklas meninggalkan area resorpsi, osteoblas menginvasi ruang tersebut dan memulai proses pembentukan dengan mensekresikan osteoid (matriks kolagen dan protein lainnya), yang kemudian mengalami mineralisasi. Laju resorpsi dan pembentukan tulang biasanya berlangsung dengan kecepatan yang sama sehingga massa tulang tetap konstan.⁸ Pembentukan tulang atau osteogenesis yang dilakukan oleh osteoblas dan resorpsi tulang atau osteolisis yang dicapai oleh osteoklas adalah proses utama yang mempertahankan homeostasis tulang. Keseimbangan kedua proses ini diatur oleh hormon.⁹

Bagian mineral terbanyak pada tulang bersifat anorganik. Biomaterial seperti kalsium fosfat, hidroksiapatit dan bioglass digunakan sebagai alternatif dalam membantu regenerasi tulang. Pada tahun 1969, diamati bahwa bioglass membentuk ikatan dengan tulang sehingga membatasi perkembangan jaringan fibrosa di sekitar tulang. Selain itu, terdapat biomaterial organik lainnya dalam bentuk biopolimer yang juga menunjukkan sifat yang sangat baik untuk regenerasi jaringan tulang. Jenis polimer tersebut adalah asam polilaktat, asam poliglikolat, kolagen, asam hialuronat dan lain-lain. Biopolimer tidak membantu dalam pembentukan tulang tetapi dapat bertindak sebagai matriks pendukung untuk perbaikan tulang yang rusak.

Dengan mempelajari pola mineralisasi tulang, proses ini dapat dikembangkan dengan bantuan biomaterial yang canggih, yang dapat menunjukkan tingkat fungsi biologis yang baik.¹⁰

Implan

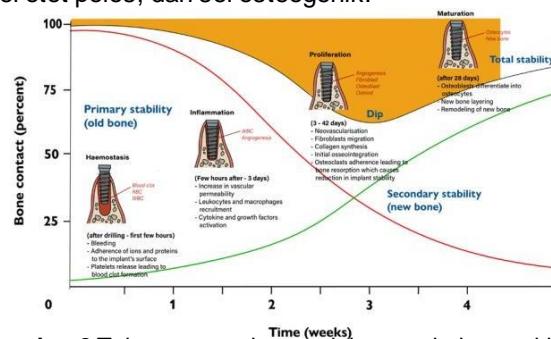
Estetika gigi merupakan salah satu tujuan utama perawatan prostodontik. Implan gigi telah memainkan peran penting dalam rehabilitasi rongga mulut, kedokteran gigi restoratif, dan rekonstruksi wajah.¹¹ Implant dental merupakan prostesis cekat pilihan dan berdiri sendiri tanpa mereduksi gigi tetangga dan dapat digunakan untuk memberikan retensi dan dukungan bagi prostesis.^{11,12} Jenis prostesis ini pertama kali diperkenalkan oleh Branemark yang mengusung konsep osteointegrasи implan kedalam tulang.¹²

Saat ini, penggunaan implant gigi telah meningkat karena keberhasilan dan tingkat kelangsungan hidup yang tinggi. Menurut Straumann, sekitar 10,7 juta implant dipasang setiap tahun di seluruh dunia.¹¹ Dengan faktor risiko yang terkontrol, tinggi dan tebal tulang yang memadai, implant dental implant memiliki tingkat kesuksesan yang mencapai 91% dalam kurun waktu 10 tahun.¹²

PEMBAHASAN

Selama prosedur bedah implant, dilakukan pengeburan pada tulang yang akan merusak pembuluh darah dan mengakibatkan defek pada tulang alveolar. Implant dimasukkan ke dalam ruang tersebut dan ditahan hanya dengan gesekan mekanis. Fenomena ini disebut sebagai stabilitas implant primer. Oseointegrasi dikenal sebagai stabilitas implant sekunder yang terjadi setelah minggu pertama penempatan implant yang mana memerlukan serangkaian proses biodynamik yang sangat kompleks yang melibatkan sel-sel utama yang berperan dalam penyembuhan luka (Gbr.2).

Regenerasi tulang serta penyembuhan pasca-pemasangan implant terjadi melalui 4 fase. Fase pertama adalah fase hemostatis yang terjadi beberapa menit pasca-bedah pemasangan implant. Darah mengisi ruang pasca-pengeburan tulang dan memberi tanda untuk penyembuhan selanjutnya. Ion dan protein serum seperti fibrinogen, albumin, dan fibronektin mulai melekat pada permukaan titanium dan trombosit, menghentikan perdarahan serta menutup pembuluh darah yang pecah dari jaringan yang mengalami trauma. Trombosit melepaskan beberapa zat, termasuk tromboksan, yang mendorong agregasi trombosit, dan *platelet derived growth factors* (PDGF) dan mengubah *growth factor-beta* (TGF- β) yang merangsang pembelahan sel fibroblast serta faktor vasoaktif seperti histamin dan serotonin. TGF- β dan PDGF menjadi faktor kemotaktik bagi neutrofil, fibroblast, sel otot polos, dan sel osteogenik.¹³



Gambar 2 Tahapan oseointegrasi dan perubahan stabilitas implan seiring berjalanannya waktu

Metabolit asam arakidonat akandilepaskan dan menyebabkan vasokonstriksi. Faktor jaringan VII dan III mengaktifkan faktor X, yang bersama dengan faktor V mengubah protrombin menjadi trombin, yang lalu membebaskan fibrinopeptida dari fibrinogen untuk menghasilkan gumpalan fibrin dan membentuk jaringan fibrin. Bekuan darah menembus ruang luka dan melekat pada permukaan implan membentuk matriks sementara yang penting untuk proses penyembuhan tulang selanjutnya pada permukaan implan.¹³

Fase kedua adalah fase inflamasi yang terjadi beberapa jam pascabedah. Selama tahap awal penyembuhan, sel-sel imun akan membersihkan area luka dari serpihan tulang yang halus, sisa-sisa jaringan dan bakteri mulut yang tertinggal setelah prosedur bedah. Bradikinin dari trombosit akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sehingga sel-sel endotel bergerak di bagian dalam dinding pembuluh darah yang akan mendorong perlekatan leukosit polimorfonuklear dari aliran darah.¹³ Leukosit PMN bergerak secara kemotaktik menuju luka dan membunuh bakteri dengan melepaskan spesies oksigen reaktif.

Leukosit PMN juga mengeluarkan enzim kolagenase dan elastase. Luka kemudian sembuh secara normal, kecuali lingkungan luka yang mengandung toksin yang berpotensi mengakibatkan kerusakan. Leukosit PMN dapat meminta bantuan dari sel lain dengan melepaskan protein kemotaksis monosit atau MCP-1. Makrofag merespons dan akan melakukan fagositosis untuk menghilangkan bakteri.¹³ Fase ketiga atau prolifatif ditandai dengan munculnya fibroblas pada hari ketiga atau keempat dan bermigrasi ke area luka menghasilkan matriks ekstrasel, seperti elastin, kolagen, dan proteoglikan. Ketika sirkulasi berhenti di ujung kapiler yang rusak, terjadi iskemia dan nekrosis tulang. Konsentrasi oksigen jaringan yang rendah memengaruhi makrofag dan sel endotel. Setelah itu, VEGF akan terbentuk dan bermigrasi ke area oksigen yang rendah serta membentuk pembuluh darah baru. Angiogenesis mengembalikan suplai oksigen dan berfungsi sebagai dasar dalam penyembuhan tulang.¹³

Dimulai sekitar hari ketujuh, osteoklas yang teraktivasi menempel pada tepi tulang, meresorbsinya dan memberi ruang bagi penyembuhan tulang. Resorbsi tulang oleh osteoklas ini pada awalnya akan mengurangi stabilitas implan. Di sini, osteoklas meresorbsi tulang dengan asam klorida dan protease, melepaskan BMP, TGF-β, dan PDGF dari matriks tulang dan memulai pembentukan tulang baru. Sel-sel perivaskular tidak hanya

membentuk pembuluh darah baru, tetapi juga bermigrasi menuju trabekula yang ada pada permukaan implan dan berdiferensiasi menjadi osteoblast baru sebagai respon terhadap BMP yang dilepaskan oleh tulang terresorbsi. Protein seperti fibronektin memainkan peran penting dalam perlekatan sel progenitor tulang ke permukaan implan. Lapisan protein tipis ini yang akan termineralisasi dengan kalsium fosfat akan memberikan stabilitas mekanik dan mengunci permukaan implan dengan tulang. Pada akhir minggu pertama pascabedah, anyaman tulang terbentuk di permukaan implan sehingga stabilitas sekunder implan meningkat.¹³

Fase yang keempat adalah remodeling yang terjadi beberapa minggu pascaoperasi. Stabilitas area implan akan lebih baik melalui proses remodeling. Awalnya woven bone tumbuh sejajar dengan permukaan implan. Setelah remodeling, sebagian besar tulang akan tersusun tegak lurus terhadap permukaan implan sehingga terbentuk trabekula; karena ada keseimbangan dan interaksi antara osteoblast dan osteoklas.¹³

Dalam proses regenerasi tulang, dibutuhkan nutrisi berupa protein, karbohidrat, lemak serta mikronutrien seperti sodium, phosphor, zinc, magnesium, vitamin A, vitamin K dan vitamin B12.⁴ Tubuh manusia tidak dapat mensintesis mikronutrien dalam jumlah yang cukup sehingga harus diperoleh dari sumber eksternal.⁵ *C. vulgaris* adalah salah satu mikroalga hijau yang memiliki kandungan utama berupa protein, lipid, karbohidrat, pigment, vitamin dan mineral. Komponen bioaktif mikroalga memiliki aktivitas antimikroba, antitumor, antioksidan, antivirus, antijamur, dan anti-inflamasi.

C. vulgaris juga mengandung komponen bioaktif yang dapat menghasilkan kolagen yang akan mendukung regenerasi sel, misalnya dalam remodeling tulang. Kandungan mineral, seperti kalsium dan zat besi serta vitamin D pada *C. vulgaris* dapat berperan penting dalam mineralisasi tulang, gigi, dan pengaturan kadar kalsium dan fosfor darah.⁸ Oleh karena itu mikroalga ini dapat digunakan sebagai suatu bahan yang dapat membantu proses penyembuhan dan regenerasi tulang seperti pasca pemasangan implan pada kasus edentulus.

Disimpulkan bahwa *C. vulgaris* adalah salah satu mikroalga hijau yang memiliki aktivitas antimikroba, antitumor, antioksidan, antivirus, antijamur, dan anti-inflamasi. Selain itu mikroalga ini juga berperan penting dalam mineralisasi tulang. Oleh karena itu mikroalga ini memiliki potensi sebagai bahan yang dapat membantu dalam proses regenerasi tulang termasuk regenerasi yang terjadi setelah prosedur implan gigi.

DAFTAR PUSTAKA

- 1.Gupta R, Gupta N. Dental implants. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2023.
- 2.Kementerian Kesehatan Indonesia. Riset Kesehatan Dasar; 2018.
- 3.Arista D, Eriwa YK. Desain dan fungsi implan kedokteran gigi yang beredar di pasaran. Universitas Indonesia 2018. DOI: 10.24198/jkg.v30i3.18007
- 4.Karpouzos A, Diamantis E, Farmaki P, Sawanis S, Troupis T. Nutritional aspects of bone health and fracture healing. J Osteoporos 2017;4218472. DOI: 10.1155/2017/4218472
- 5.Ru IT, Sung YY, Jusoh M, Wahid ME, Nagappan T. *Chlorella vulgaris*: a perspective on its potential for combining high biomass with high value bioproducts. Appl Phycol 2020; 1:1, 2-11. DOI: 10.1080/26388081.2020.1715256
- 6.Kementrian Kelautan dan Perikanan. Biota Laut, Rumput Laut di Perairan Indonesia; 2021.
- 7.Litaay C, Arfah H, Patipeilohy F. Potensi sumber daya hayati rumput laut di pantai Pulau Ambon sebagai bahan makanan. Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia 2022; 25(3):405-17.

- 8.Edy M, Nina P. *Chlorella vulgaris* extract cream as a formulation of bone emodelling. *Syst Rev Pharm* 2020; 11(12): 6-15.
- 9.Hanga FA, Miere F, Filip GA Clichici S, Fritea L, Vicaş LG. Phytochemical compounds involved in the bone regeneration process and their innovative administration: a systematic review 2023; 12:2055. <https://doi.org/10.3390/plants12102055>
- 10.Dey P. Bone mineralisation. contemporary topics about phosphorus in biology and materials. *IntechOpen* 2020: 9. DOI:10.5772/intechopen.92065
- 11.Dam VV, Trinh HA, Rokaya D, Trinh DH. Bone augmentation for implant placement. *Int J Dent* 2022:27.
- 12.Dwisyptyoga S, Suwandi T. Penatalaksanaan kehilangan gigi posterior dengan implan dental. *Jurnal Kedokteran Gigi Terpadu* 2022;4(1):110-3.
- 13.Amal M, Mohd Y, Eleena, Ahmad R, Salleh MZ, Teh LK. Peri-implant bone healing: its basic osteogenesis and biomarkers. *Mal J Med Health Sci* 2022; 18(6):324-31.