

## The potential of fucoidan extract in stimulating the growth of osteoblast cells on alveolar bone

Potensi ekstrak fucoidan dalam merangsang pertumbuhan osteoblas pada tulang alveolar

<sup>1</sup>Egita Aprilia Sukarno, <sup>1</sup>Abdul Gany, <sup>1</sup>Rayhan Azhar Mustakin, <sup>1</sup>Andi Adinda Mustafifa, <sup>1</sup>Nur Istiqamah Riyad, <sup>1</sup>Nabiel Muhammad Hilmansyah, <sup>2</sup>Rafikah Hasyim

<sup>1</sup>Mahasiswa Klinik

<sup>2</sup>Departemen Oral Biologi

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

Corresponding author: **Rafikah Hasyim**, e-mail: [rafikahhasyim@unhas.ac.id](mailto:rafikahhasyim@unhas.ac.id)

### ABSTRACT

Alveolar bone is mineralized connective tissue with cellular components consisting of three main cell types: osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. Alveolar bone conditions can undergo resorption due to certain conditions such as bacterial invasion due to periodontal disease. Fucoidan can increase alkaline phosphate levels, collagen type-1 expression, osteocalcin, and BMP-2 and assist in mineral deposition associated with bone healing through increased osteoblasts. This review is a descriptive observation through systematic and structured literature searches through PubMed, Elsevier (Scopus), Science Direct, Springer, and Jum websites. As many 1,482 articles found, they were filtered and found as many as 5 reference articles. It is concluded that fucoidan extract can stimulate the growth of osteoblast cells with the speed of growth of osteoblast cells depending on the concentration and amount of fucoidan given

**Keywords:** alveolar bone, fucoidan extract, osteoblast, periodontal disease

### ABSTRAK

Tulang alveolar adalah jaringan ikat termineralisasi dengan komponen sel yang terdiri atas tiga jenis sel utama yaitu osteoblas, osteosit, osteoklas. Kondisi tulang alveolar dapat mengalami resorpsi karena kondisi tertentu seperti invasi bakteri akibat penyakit periodontal. Fucoidan dapat meningkatkan level alkaline phosphat, ekspresi kolagen tipe-1, osteocalcin dan BMP-2 serta membantu dalam deposisi mineral yang terkait dengan penyembuhan tulang melalui peningkatan osteoblas. Kajian dilakukan secara observasi deskriptif melalui penelusuran pustaka secara sistematis dan terstruktur melalui website PubMed, Elsevier (Scopus), Science Direct, Springer. Dari 1.482 artikel yang ditemukan kemudian disaring dan diperoleh sebanyak 5 artikel acuan. Disimpulkan bahwa ekstrak fucoidan dapat merangsang pertumbuhan sel-sel osteoblas dengan kecepatan pertumbuhan sel-sel osteoblas tergantung dari konsentrasi dan jumlah fucoidan yang diberikan.

**Kata kunci:** ekstrak fucoidan, osteoblast, penyakit periodontal, tulang alveolar

Received: 10 January 2023

Accepted: 1 August 2023

Published: 1 December 2023

### PENDAHULUAN

Rumput laut (*Seaweed*) merupakan salah satu biota laut yang harus dikembangkan usaha budidayanya karena rumput laut memiliki nilai ekonomi tinggi. Sekitar 8,6% dari total biota di laut di Indonesia adalah rumput laut. Sekitar 12.123.383 ha wilayah perairan di Indonesia merupakan lahan budidaya rumput laut, tetapi baru dimanfaatkan sekitar 281.474 ha saja.<sup>1</sup>

Rumput laut mengandung substansi bioaktif seperti polisakarida, protein, lipid dan fenol yang berfungsi sebagai antibakteria, antivirus dan antijamur.<sup>2</sup>

Fucoidan adalah turunan polisakarida sulfat kompleks seperti galaktosa, xilosa, manosa, dan asam uronat yang banyak terdapat di dinding-dinding sel alga coklat (*Phaeophyta*). Polisakarida sulfat merupakan salah satu komponen aktif yang dapat membantu proses penyembuhan dan bermanfaat dalam terapi regeneratif serta dapat memodulasi proliferasi dan diferensiasi sel-sel jaringan serta proses pembentukan tulang. Sistem kerja fucoidan yaitu bersama-sama reseptor aktivator untuk RANK dalam menghambat osteoklastogenesis, sehingga menekan laju diferensiasi osteoklas. Penelitian yang

dilakukan oleh Venkatesan dkk. memaparkan bahwa ekstrak fucoidan ditemukan terbukti menekan proses osteoklas pada tulang; terbukti dari hasil penelitiannya yang mengkombinasikan antara ekstrak *chitosan* dengan fucoidan yang dapat meningkatkan sel-sel osteoblas, *alkalin phosphatase* dan *bone morphogenetic protein 2* (BMP2) yang berperan penting dalam proses mineralisasi sel osteoblas terhadap tulang.<sup>3-7</sup>

Pada artikel ini dibahas mengenai potensi ekstrak fucoidan dalam merangsang pertumbuhan sel-sel osteoblas pada tulang alveolar.

### TINJAUAN PUSTAKA

#### Tulang alveolar

Tulang alveolar merupakan bagian maksila dan mandibula yang membentuk dan mendukung soket gigi.<sup>8,9</sup> Tulang alveolar terdiri atas  $\frac{2}{3}$  bahan anorganik dan  $\frac{1}{3}$  matriks organik. Bahan anorganik terdiri atas mineral kalsium dan fosfat, *hydroxyl*, karbonat, sitrat dan ion lainnya seperti natrium, magnesium dan fluor, serta garam mineralnya berupa kristal hidroksiapatit. Matriks

organik terdiri osteoblas, osteosit, osteoklas dan kolagen tipe 2 (90%), protein non-kolagen seperti osteocalcin, osteonektin, protein morfogenik tulang, fosoprotein, dan preteoglikan.<sup>10, 11</sup>

### Osteoblas

Osteoblas adalah sel khusus mononuklear yang diturunkan dari sel induk mesenkim berpotensi majemuk, yang dapat berdiferensiasi melalui aktivasi jalur transkripsi menjadi garis turunan sel mesenkim yang berbeda, seperti osteoblas, kondrosit, fibroblas, mioblas, dan adiposit.<sup>5</sup> Osteoblas terbentuk dari osteoprogenitor dalam periosteum dan sumsum tulang serta terletak di permukaan tulang.<sup>12-14</sup>

### Fucoidan

Fucoidan adalah polisakarida sulfat yang diperoleh terutama pada alga coklat yang ditemukan pada tahun 1913. Fucoidan sekarang menjadi nama untuk senyawa yang dalam aturan *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC); nama lainnya adalah fucan, fucosan dan fucan tersulfasi. Fucoidan juga ditemukan pada invertebrata laut *Echinodermata* yaitu bulu babi dan teripang.<sup>15</sup>

Fucoidan terdiri atas heteropolisakarida yang larut dalam air dengan komposisi gugus L-fukos dan sulfat dan komponen monosakarida utamanya adalah L-fucose-4-sulfat<sup>16</sup> yang memodulasi sel-sel dalam fisiologi tulang normal.<sup>16-19</sup>

Ekstrak fucoidan dapat berfungsi sebagai penghambat yang baik terhadap osteoklastogenesis. Kombinasi fucoidan dan *receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand* (RANKL) atau RANK dapat menyebabkan penurunan diferensiasi osteoklas, fucoidan dapat lebih berperan pada potensi terapeutik regenerasi tulang.<sup>20</sup>

### METODE

Pada kajian pustaka ini dikumpulkan referensi valid tentang potensi ekstrak fucoidan dalam merangsang pertumbuhan sel-sel osteoblas pada tulang alveolar. Kata kunci pencarian yang digunakan yaitu *penyakit periodontal, osteoblas, dan fucoidan, tulang alveolar*. Data diambil dari penelusuran artikel penelitian, buku teks, jurnal internasional bereputasi atau terindeks Scopus seperti PubMed; Elsevier; Science Direct; Springer; dan Google Scholar, dan data kesehatan nasional ditemukan 1.482 artikel yang kemudian disaring dan ditemukan sebanyak 5 artikel acuan.

### PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kim, et al mengenai fucoidan mendorong diferensiasi osteoblas melalui c-Jun N-terminal kinase (JNK) dan signal ekstraseluler terkait kinase (ERK) yang bergantung pa-

da BMP2-Smad 1/5/8 dalam memberikan sinyal pada sumsum tulang alveolar sel induk mesenkim manusia (hABM-MSCs). Penelitian ini dilakukan untuk memperkirakan efek fucoidan pada hABM-MSCs, hABM-MSCs bereaksi dengan berbagai konsentrasi fucoidan (0,1-10  $\mu\text{g/mL}$ ), dan sel proliferasi dianalisis menggunakan uji kristal violet. Pada hari 1, hABM-MSCs diinkubasi dengan fucoidan konsentrasi 5 dan 10  $\mu\text{g/mL}$  menunjukkan peningkatan proliferasi yang signifikan perbandingan dengan sel yang tidak dirawat (kontrol). Setelah 2 hari kultur, proliferasi sel yang diinduksi fucoidan tergantung dengan semua konsentrasi yang diuji (0,1-1,0  $\mu\text{g/mL}$ ). Efek fucoidan pada diferensiasi osteoblas menggunakan hABM-MSC. Untuk menilai kemampuan fucoidan mempromosikan diferensiasi osteoblas, aktivitas ALP ditentukan dengan pewarnaan dan pengukuran aktivitas. Hasil dari uji pewarnaan ALP menunjukkan bahwa fucoidan secara signifikan ( $P < 0,01$ ) menginduksi aktivitas ALP dalam kisaran konsentrasi 0,1-1,0  $\mu\text{g/mL}$ . Dari konsentrasi yang diuji, yang terkuat efek pada aktivitas ALP diamati mengikuti 1,0  $\mu\text{g/mL}$  fucoidan. Aktivitas ALP berkurang pada 5 dan 10  $\mu\text{g/mL}$  fucoidan. Selain itu, kuantitatif-PCR real-time mengungkapkan bahwa tingkat ekspresi mRNA *Runx2*, *Coll $\alpha$ 1*, *OC* dan *ALP* adalah meningkat secara signifikan setelah pengobatan dengan 1  $\mu\text{g/mL}$  fucoidan.

Penelitian lain oleh Venketesan, Bhatnagar, Kim mengenai biokomposit kitosan-alginat mengandung fucoidan untuk rekayasa jaringan tulang. Dalam penelitian ini ditunjukkan bahwa fucoidan memiliki kapasitas untuk mempromosikan osteoblas proliferasi, meningkatkan kandungan kolagen fibrillar dan memicu mineralisasi, yang penting untuk tulang pertumbuhan jaringan. Seratus  $\mu\text{g/mL}$  fucoidan meningkatkan jumlah HA sel, yang dideteksi dengan pewarnaan alizarin red S.

Mineralisasi meningkat tergantung dosis dengan fucoidan. Efek mineralisasi perancah Chi-Alg dan Chi-Alg-fucoidan pada Sel MG-63. Mineralisasi meningkat dengan adanya fucoidan di perancah Alg-Chi-fucoidan dibandingkan dengan perancah Chi-Alg.<sup>21</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Wang, et al mengenai ekstrak fucoidan dalam angiogenesis pada model yang relevan untuk regenerasi tulang dan osteosarcoma melalui reduksi vegf dan sdf-1. Uji MTS dilakukan untuk memeriksa efek potensial fucoidan pada metabolisme aktivitas MSC, MG63 dan OEC pada monokultur pada hari ke-10 dengan menggunakan konsentrasi yang berbeda dari fucoidan.<sup>22</sup>

Nilai absorbansi MTS digambarkan sebagai perubahan relatif dari kelompok yang diberi fucoidan dibandingkan dengan kontrol yang tidak diobati (100%). Untuk 100  $\mu\text{g/mL}$ , aktivitas metabolik MSC dan OECs hanya menunjukkan sedikit tapi tidak ada penurunan yang

signifikan pada kelompok yang diobati dengan fucoidan dibandingkan dengan kontrol. Aktivitas metabolisme itu selanjutnya dikurangi dalam kelompok yang diobati dengan konsentrasi fucoidan yang lebih tinggi. Efek fucoidan pada OECs pada konsentrasi fucoidan 200 g/mL, OECs tampaknya lebih sensitif dibandingkan dengan MSC (efek signifikan yang diamati pada 300 g/mL) sedangkan MG63 tampaknya mentolerir konsentrasi fucoidan yang lebih tinggi (efek signifikan pada 500 g/mL).<sup>17</sup>

Hal ini serupa dengan hasil penelitian oleh Kim et al mengenai fucoidan, polisakarida tersulfat, menghambat diferensiasi dan fungsi osteoklas dengan memodulasi sinyal RANKL. Penelitian ini menunjukkan diferensiasi osteoklas merupakan proses yang meliputi proliferasi preosteoklas, multinukleasi (fusi sel), dan aktivasi osteoklas (pematangan) yang menunjukkan bahwa fucoidan memberikan efeknya terutama selama tahap awal osteoklastogenesis.<sup>23</sup>

Penelitian lain yang dilakukan Park, et al mengenai polisakarida tersulfat merangsang diferensiasi osteogenik sel stem berasal dari adiposa manusia (HADSCS). Penelitian ini menunjukkan fucoidan adalah polisakarida sulfat bercabang tinggi didasarkan terutama pada unit L-fucose dengan bahan kimia serupa struktur menjadi heparin yang terdiri atas (1/2)-a-L-fucose, (1/3)-a-L-fucose, dan (1/4)-a-L-fucose. Unit pengulangan disakarida dalam struktur fucoidan dan heparin. Hasil tes pewarnaan terkait dengan diferensiasi osteogenik seperti yang ditunjukkan pada, hADSC yang dikultur

dengan fucoidan dalam media osteogenik (OS+Fuco) sangat positif untuk ALP, ARS, dan uji pewarnaan VK, dibandingkan dengan hADSC dibiakkan dalam medium osteogenik tanpa fucoidan (OS). Data ini menunjukkan bahwa pengobatan fucoidan diinduksi secara mencolok diferensiasi osteogenik dari hADSC, menunjukkan kekuatan dalam meningkatkan efek fucoidan pada diferensiasi osteogenik. hADSC dibudidayakan di DMEM dengan fucoidan (ADSC+Fuco) hampir tidak menunjukkan reaksi spesifik dalam tes pewarnaan apa pun. Sebaliknya, hADSC sangat mengekspresikan penanda gen osteogenik, termasuk ALP, ColI, OPN, dan faktor transkripsi terkait Runt 2 (Runx2), ketika dikultur dengan fucoidan di media osteogenik (OS + Fuco) selama 14 hari, sebagai perbandingan dengan hADSC yang dikultur dalam media osteogenik tanpa fucoidan.

Penambahan fucoidan ke dalam kultur BMM yang diobati dengan RANKL dan M-CSF pada titik waktu berbeda dan menganalisis pembentukan osteoklas pada hari ke 4. Ketika fucoidan ditambahkan ke sel secara bersamaan dengan RANKL dan M-CSF (Hari nol; D0), pembentukan osteoklas benar-benar dihapuskan. Sebaliknya, pengobatan dengan fucoidan pada detik (Hari pertama; D1) atau pada hari ketiga (Hari kedua; D2) setelah pengobatan RANKL gagal menghambat pembentukan osteoklas. Sebagian besar sel di D1 atau D2 adalah TRAP-positif dan multinuklear.

Disimpulkan ekstrak fucoidan dapat merangsang pertumbuhan sel osteoblas kecepatannya tergantung dari konsentrasi dan jumlah fucoidan yang diberikan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Lestari DA, Anzani L, Zamil AS, Prasetyo A, Simbolon EF, Apriansyah MR. Pengaruh Gunung Laut Anak Krakatau terhadap pertumbuhan rumput laut di Selat Sunda. *Jurnal Kemaritiman: Indonean Journal of Maritime* 2020; 1(2): 81-2.
- Handayani T. Rumput laut sebagai sumber polisakarida bioaktif. *Oseana* 2014; 2: 1-4.
- Nuzaha, Muchtaridi M. Aktivitas antimikroba dari senyawa bioaktif rumput laut atau makroalga. *Famaka* 15 (2): 208-11.
- Mahreni. Pemisahan mineral dari ekstrak alga coklat menggunakan membran mikro filtrasi (MF) dan ultra filtrasi (UF). *Ekspergesi* 2022; 19(1): 21-3.
- Venkatesan J, Bhatnagar I, Kim SK. Chitosan-alginate biocomposite containing fucoidan for bone tissue engineering. *Marine Drugs* 2014; 12: 301-2.
- Hojo H, Ohba S. Gene regulatory landscape in osteoblast differentiation. *Elsevier*. 2020: 1.
- Benza-Bedoya R, Pareja-Vasquez M. Diagnosis and treatment of aggressive periodontitis, *Universidad de San Martin de Porres: Lima*; 2017.
- Daliry S, Hallajisani A, Roshandeh JM, Nouri H, Golzary A. Investigation of optimal condition for *Chlorella Vulgaris* microalgae growth. *Global J Environ* 2017; 3(2): 218
- Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol* 2000. 2006; 40: 20.
- Buck DW, Dumanian GA. Bone biology and physiology: Part I. The fundamentals. *Plastic Reconst Surg* 2012; 129: 1314-20.
- Florenci-Silva R, Rodrigues GS, Sasso EC. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int* 2015: 2-5.
- Xiao C, Wang Z, Duan N, Zhu G, Edward M, Schwarz, et al. Osteoblast-osteoclast interactions. *Taylor and Francis Group* 2018; 59 (2): 99
- Fidelis PG, Silva Chinthia HF, Nobre Leonardo TDB, Medeiros VP, Rocha Hugo AO, Costa LS. Antioxidant fucoidans obtained from tropical seaweed protect pre-osteoblastic cells from hydrogen peroxide-induced damage. *Marine Drugs* 2019; 17: 2
- Udani J, Hesslink R. The potential use of fucoidans from brown seaweed as a dietary supplement. *J Nutr Food Sci* 2012; 2: 1
- Wang Y, Xing M, Cao Q, Ji Aiguo, Liang H, Song S. Biological activities of fucoidan and the factors mediating its therapeutic effect: a review of recent studies. *Marine Drugs* 2019; 17: 1,9
- Wang F, 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 SDF-1. *Marine Drugs* 2017; 15: 6,12
- Amini AR, Laurencin CT, Nukavarapu SP. Bone tissue engineering: Recent advances and challenges. *Crit Rev Biomed Eng* 2012; 40 (5): 8.
- Venkatesan J, Bhatnagar I, Manivasagan P. Alginate composite for bone tissue engineering: a review. *Int J Biol Macromol* 2014; 7 (8): 6.

**Literature Review**

19. Szekalska M, Pucilowska A, Szymanska E. Alginate: current use and future perspectives in pharmaceutical and biomedical application. *Int J Polym Sci* 2016; 1.
20. Rodolfo SP, Silva MC, Felipe LC. Sulfated polysaccharides from the marine algae *Gracilaria caudata* prevent tissue damage caused by ligature-induced periodontitis. *Int J Biol Macromol* 2019; 7.
21. Venkatesan J, Bhatnagar I, Kim SK. Chitosan-alginate biocomposite containing fucoidan for bone tissue engineering. *Marine Drugs* 2014; 12: 301-2, 309
22. Fonseca H, Goncalves DM. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. Swis: Springer International Publishing; 2013.p.3
23. Sihombing I, Wangko S, Kalangi SJR. Peran estrogen pada remodeling tulang. *Jurnal Biomedik* 2012; 4(3): 19
24. Kim WY, Baik SH, Lee SH, Kim HT, Kim YS. Fucoidan, a sulfated polysaccharide, inhibits osteoclast differentiation and function by modulating RANKL signaling. *Int J Mol Sci* 2014;15: 18842
25. Park SJ, Lee KW, Lim DS, Lee Suman. The sulfated polysaccharide stimulates osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells (HADSCS). *Stem Cells and Development* 2012; 21(12): 2207-8