

**PERAN INDUKSI rhBMP-2 PADA *GUIDED BONE
REGENERATION* (GBR) TERHADAP DIFERENSIASI
OSTOGENIK DEFEK TULANG KRANIOFASIAL
(*Literature Review*)**

SKRIPSI



Oleh :

WONG VENUS ZARA

NIM 021811133169

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

**PERAN INDUKSI rhBMP-2 PADA *GUIDED BONE REGENERATION* (GBR) TERHADAP
DIFERENSIASI OSTOGENIK DEFEK TULANG
KRANIOFASIAL
(*Literature Review*)**

SKRIPSI



Oleh :

WONG VENUS ZARA

NIM 021811133169

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

**PERAN INDUKSI rhBMP-2 PADA *GUIDED BONE REGENERATION* (GBR) TERHADAP
DIFERENSIASI OSTOGENIK DEFEEK TULANG
KRANIOFASIAL
(*Literature Review*)**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Dokter Gigi Di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas
Airlangga Surabaya**

Oleh:

**WONG VENUS ZARA
NIM 021811133169**

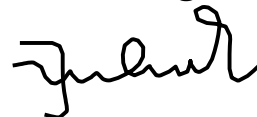
Menyetujui

Pembimbing Utama



**Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., M.Kes.
NIP: 196911221996012001**

Pembimbing Serta



**Yuliati, drg., M.Kes
NIP: 197407242003122001**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 31 Januari 2022

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

1. Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., M.Kes. (Pembimbing Utama)
2. Yuliati, drg., M.Kes (Pembimbing Serta)
3. Prof. Dr. Indah Listiana K., drg., M.Kes. (Anggota Penguji)
4. Prof. Dr. Retno Indrawati R., drg., M.Sc (Anggota Penguji)
5. Dr. Hendrik Setiabudi drg., M.Kes. (Anggota Penguji)

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Wong Venus Zara

NIM : 021811133169

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul :

PERAN INDUKSI rhBMP-2 PADA *GUIDED BONE REGENERATION* (GBR) TERHADAP DIFERENSIASI OSTOGENIK DEFEEK TULANG KRANIOFASIAL (*Literature Review*)

Apabila pada suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 30 Januari 2022



Wong Venus Zara

NIM. 021811133169

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas hikmat, berkat, dan penyertaan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“Peran Induksi rhBMP-2 pada Guided Bone Regeneration (GBR) Terhadap Diferensiasi Ostogenik Defek Tulang Kraniofasial (*Literature Review*)”** dengan baik. Dalam proses penulisan skripsi ini, saya mendapatkan banyak bantuan, dukungan dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, perkenankan saya mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.H., M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Aqsa Sjuhada Oki, drg. M.Kes. selaku ketua departemen Biologi Oral periode 2020-2025 yang telah mengizinkan untuk mengerjakan skripsi di departemen Biologi Oral
3. Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., M.Kes. selaku pembimbing utama yang telah rela meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan arahan serta bimbingan pada penulis mulai dari pembuatan proposal hingga skripsi.
4. Yuliati, drg., M.Kes. selaku pembimbing serta yang selalu memberikan bimbingan, arahan, dan evaluasi kepada penulis selama proses penyusunan skripsi.
5. Kedua orang tua saya atas doa, motivasi, dan dukungan yang telah diberikan kepada saya selama proses penyusunan skripsi.
6. Teman-teman Odontoblast 2018 yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, atas bantuan, dukungan, dan motivasi kepada saya

Surabaya, 30 Januari 2022

Penulis

ABSTRACT

**THE EFFECTS OF *rh*-BMP2 INDUCTION AS GUIDED BONE
REGENERATION (GBR) ON CRANIOFACIAL BONE DEFECTS
OSTEOGENIC DIFFERENTIATION**

Background: Craniofacial bone defect is one of the defects that requires intensive treatment because the craniofacial region has a high level of sensitivity. Guided bone regeneration (GBR) is one of the treatments performed to achieve perfect bone regeneration. The presence of a barrier membrane as the GBR prevents the migration of non-osteogenic cells to the defect area. Bone Morphogenic Protein (BMP) is one of the most important growth factors in bone induction. BMPs for clinical indications are routinely produced today using recombinant DNA technology that produces recombinant human BMP-2 (*rh*BMP-2). BMP-2 will eventually modulate osteogenic differentiation (osteoblastogenesis and osteoclastogenesis) through 2 pathways, namely the BMP/Smad signaling pathway and the mitogen activated protein kinases (MAPKs) cascade. **Purpose:** To determine the effect of induction of recombinant human BMP-2 (*rh*BMP-2) on Guided Bone Regeneration (GBR) on the osteogenic differentiation of craniofacial bone defects. **Research Methods:** literature sources used in compiling articles through several databases (Google Scholar, Science Direct, NCBI, Elsevier, and PUBMED) with descriptions related to induction of *rh*BMP-2 as GBR and osteogenic differentiation. **Results:** Induction of *rh*BMP-2 on scaffold as GBR will increase osteogenic differentiation (osteoblastogenesis and osteoclastogenesis) through BMP-2/Smad signaling pathway and MAPKs cascade. **Conclusion:** There is an effect of *rh*BMP-2 induction in GBR on the osteofacial differentiation of craniofacial bone defects.

Keywords: *rh*BMP-2, Guided Bone Regeneration, osteogenic differentiation

ABSTRAK

PERAN INDUKSI rhBMP-2 PADA GUIDED BONE REGENERATION (GBR) TERHADAP DIFERENSIASI OSTOGENIK DEFEK TULANG KRANIOFASIAL

Latar Belakang: Defek tulang kraniofasial adalah salah satu defek yang memerlukan penanganan intensif karena regio kraniofasial memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi. *Guided bone regeneration* (GBR) adalah salah satu perawatan yang dilakukan agar tercapai regenerasi tulang yang sempurna. Adanya *barrier membrane* sebagai GBR mencegah migrasi sel non-osteogenik ke area defek. *Bone Morphogenic Protein* (BMP) merupakan salah satu *growth factor* terpenting dalam induksi tulang. BMP untuk indikasi klinis secara rutin diproduksi saat ini menggunakan teknologi DNA rekombinan yang menghasilkan recombinant human BMP-2 (rhBMP-2). Nantinya BMP-2 akan memodulasi diferensiasi osteogenik (osteoblastogenesis dan osteoclastogenesis) melalui 2 jalur yakni BMP/Smad signaling pathway dan mitogen activated protein kinases (MAPKs) cascade. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh induksi recombinant human BMP-2 (rhBMP-2) pada Guided Bone Regeneration (GBR) terhadap diferensiasi osteogenik defek tulang kraniofasial. **Metode Penelitian:** sumber pustaka yang digunakan dalam penyusunan artikel melalui beberapa database (Google Scholar, Science Direct, NCBI, Elsevier, dan PUBMED) dengan deskripsi terkait induksi rhBMP-2 sebagai GBR dan diferensiasi osteogenik. **Hasil:** Induksi rhBMP-2 pada *scaffold* sebagai GBR akan meningkatkan diferensiasi osteogenik (osteoblastogenesis dan osteoklastogenesis) melalui BMP-2/*Smad signaling pathway* dan MAPKs *cascade*. **Kesimpulan:** Terdapat pengaruh induksi rhBMP-2 pada GBR terhadap diferensiasi osteogenik defek tulang kraniofasial

Kata Kunci: rhBMP-2, *Guided Bone Regeneration*, diferensiasi osteogenik

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI	iv
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
<i>ABSTRACT</i>	vii
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
 BAB I PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 5
2.1 Biologi Struktur Tulang	5
2.2 Defek Tulang.....	6
2.3 Regenerasi Tulang.....	7
2.3.1 Penyembuhan Tulang Primer dan Sekunder	7
2.3.1.1 Penyembuhan Tulang Primer	8
2.3.1.1 Penyembuhan Tulang Sekunder.....	8
2.3.2 Fase Penyembuhan Tulang.....	9
2.3.2.1 Fase Hemostasis dan Koagulasi	9
2.3.2.2 Fase Inflamasi	10
2.3.2.3 Fase Proliferasi	11

2.3.2.4 Fase Pembentukan Kalus	12
2.3.2.5 Fase <i>Remodelling</i>	13
2.4 <i>Guided Bone Regeneration</i> (GBR).....	15
2.5 Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2)	17
2.6 Regenerasi Tulang dengan rhBMP-2	18
2.7 <i>Scaffold</i>	20
2.8 Diferensiasi Osteogenik	21
2.8.1 Osteoblastogenesis (BMP/Smad <i>Signalling Pathway</i>)	21
2.8.2 Osteoklastogenesis (MAPKs <i>Cascade</i>).....	23
 BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	24
3.1 Kerangka Konsep	24
3.2 Hipotesa Penelitian.....	26
 BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	27
4.1 Jenis Penelitian	27
4.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	27
4.2.1 Kriteria Inklusi	27
4.2.2 Kriteria Eksklusi.....	27
4.3 Desain Artikel	27
4.4 Partisipan <i>Problem</i>	27
4.4.1 <i>Participants</i>	28
4.4.2 Interventions.....	28
4.4.3 Outcome... ..	28
4.5 Sumber Informasi	28
4.6 <i>Search Strategy</i>	29
4.7 <i>Study Selection</i>	29
4.8 <i>Data Extraction</i>	30
 BAB V HASIL PENELITIAN.....	31
5.1 Hasil Pencarian Artikel	31
5.2 Karakteristik Artikel.....	31
 BAB VI PEMBAHASAN	43
 BAB VII PENUTUP	56
7.1 Kesimpulan.....	56

7.2	Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA		57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kejadian penting selama penyembuhan fraktur tulang sekunder... 15

DAFTAR SINGKATAN

ABB	: <i>Anorganic Bovine Bone</i>
ACS	: <i>Absorbable Collagen Sponge</i>
ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
ATF2	: <i>Activating Transcription Factor 2</i>
bdECM	: <i>Matriks Ekstraseluler Terdemineralisasi dan Deselularisasi Tulang</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenic Protein</i>
BMPR	: <i>Bone Morphogenic Protein Reseptor</i>
β -TCP	: <i>β-tricalcium phosphate</i>
CCL2	: <i>C-C motif ligand 2</i>
CT scan	: <i>Computerised Tomography Scan</i>
DDM	: <i>Demineralized Dentine Matrix</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FGF-2	: <i>Fibroblast Growth Factor-2</i>
GBR	: <i>Guided Bone Regeneration</i>
HA	: <i>Hidroksiapatit</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 Beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemotactic Protein 1</i>
MSCs	: <i>Mesenchymal</i>
NFATc1	: <i>Nuclear Factor of Activated T Cells 1</i>
OC	: <i>Osteokalsin</i>
OPN	: <i>Osteopontin</i>
OSX	: <i>Osterix</i>
PCL	: <i>Polikaprolaktorn</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PEG	: <i>Polyethylene Glycol</i>
PRP	: <i>Plasma Rich Platelet</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
rhBMP-2	: <i>recombinant human BMP-2</i>

RunX2	: <i>Runt-related Transcription Factor 2</i>
R-Smad	: <i>Receptor-regulated Smad</i>
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand</i>
SDF-1	: <i>Stromal Cell Derived Factor 1</i>
SPP1	: <i>Secreted Phosphoprotein 1</i>
TGF- β	: Faktor Pertumbuhan Transformasi Beta
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>