

Pengaruh aplikasi *bovine amniotic membrane* pada soket tulang alveolar terhadap ekspresi BMP-2: studi eksperimental

Geneva Adelya Ariesta¹
Octarina Octarina^{2*}
Elly Munadzir³
Ekowati Handharyani⁴

¹Program Studi Faculty of Dentistry, Universitas Trisakti, Indonesia

²Department of Dental Material, Faculty of Dentistry, Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

³Department of Dental Material, Faculty of Dental Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

⁴Division of Pathology, School of Veterinary Medicine and Biomedical, IPB University, Bogor, Indonesia

***Korespondensi**

octarina@trisakti.ac.id

Submisi | 8 Mei 2023

Revisi | 31 July 2023

Penerimaan | 31 Agustus 2023;

Publikasi Online | 31 Agustus 2023

DOI: [10.24198/jkg.v35i1.46718](https://doi.org/10.24198/jkg.v35i1.46718)

p-ISSN [0854-6002](#)

e-ISSN [2549-6514](#)

Sitasi | Ariesta GA, Octarina, Munadzir E, Handharyani E. Pengaruh aplikasi bovine amniotic membrane pada soket tulang alveolar terhadap ekspresi BMP-2: studi eksperimental. *J Ked Gi.* 2023;35(2):141-146.

DOI: [10.24198/jkg.v35i1.46718](https://doi.org/10.24198/jkg.v35i1.46718)



Copyright: © oleh Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran. diserahkan ke Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran untuk open akses publikasi di bawah syarat dan ketentuan dari Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ABSTRAK

Pendahuluan: Pencabutan gigi dapat menyebabkan resorpsi tulang alveolar. *Bovine Amniotic Membrane* (BAM) diharapkan menjadi material pengisi soket tulang alveolar sehingga mengurangi resorpsi tulang alveolar setelah pencabutan. indikator terjadinya pembentukan tulang alveolar adanya ekspresi BMP-2. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis ekspresi BMP-2 dengan aplikasi BAM pada soket tulang alveolar tikus *Sprague dawley* (SD). **Metode:** Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorik. Teknik pengambilan jumlah sampel menggunakan rumus Federer. Sebanyak 16 tikus *Sprague dawley* jantan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok BAM. Pencabutan dilakukan pada gigi insisivus sentral kanan mandibula. Setelah dilakukan pencabutan, pada kelompok bam soket alveolar diaplikasikan material BAM dengan ukuran 1,5x10 mm. Hari ke-14 dan ke-28, *euthanasia* dilakukan, kemudian dilakukan pemotongan pada bagian soket tulang alveolar yang akan dipreparasi menjadi preparat imunohistokimia (IHK). Pembuatan preparat IHK menggunakan pewarnaan antigen-antibodi BMP-2 (1:200, Affinity Biosciences, Inc. USA). Preparat IHK dianalisis menggunakan mikroskop dengan perbesaran 40x. Perhitungan ekspresi BMP-2 menggunakan *software imageJ* dan dianalisa secara statistik. **Hasil:** Nilai rerata ekspresi BMP-2 kelompok kontrol hari ke-14 dan ke 28 secara berurutan ($5,93 \pm 0,70$) dan ($6,60 \pm 1,11$). Kelompok BAM menunjukkan adanya peningkatan nilai rerata ekspresi BMP-2 pada hari ke-14 dan ke-28 secara berurutan ($9,46 \pm 0,50$) dan ($11,73 \pm 3,60$). Uji *one way Anova post hoc* Tukey menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan hari ke-14 ($p = 0,001$) dan hari ke-28 ($p = 0,007$). **Simpulan:** Aplikasi material BAM pada soket tulang alveolar dapat meningkatkan ekspresi BMP-2 pada hari ke-14 dan 28. Hal tersebut akan menyebabkan penyembuhan tulang alveolar dan berkurangnya resorpsi tulang alveolar.

Kata kunci

bovine amniotic, membrane, bone, morphogenetic protein 2, preservasi, soket, tulang alveolar

The effect of bovine amniotic membrane application at the alveolar bone socket on the expression of BMP-2: experimental study

ABSTRACT

Introduction: Tooth extraction can lead to alveolar bone resorption. *Bovine Amniotic Membrane* (BAM) is envisioned as a potential filling material for the alveolar bone socket to diminish the incidence of alveolar bone resorption following extraction. *BMP-2* serves as an indicator of alveolar bone formation. The application of BAM is anticipated to mitigate alveolar bone resorption after the extraction process. **Aim:** The objective of this study was to analyze the expression of *BMP-2* through the application of BAM in the alveolar bone socket of *Sprague Dawley* rats (SD). **Methods:** This research follows a laboratory experimental design. The sampling technique employed was based on the Federer formula. 16 male *Sprague Dawley* (SD) rats were categorized into two groups: the control group and the BAM group. Tooth extraction was carried out on the mandibular right central incisor. BAM material measuring 1.5 x 10 mm was applied in the BAM group after removing the alveolar socket. On the 14th and 28th days, the rats were euthanized, and their alveolar bone sockets were dissected to create immunohistochemical specimens (IHK). The IHK specimens were prepared using *BMP-2* antigen-antibody staining (1:200, Affinity Biosciences, Inc. USA). *IHK* staining was analyzed using a microscope with a 40x magnification. The calculation of *BMP-2* expression was performed using *ImageJ* software, and the resulting data underwent statistical analysis. **Results:** The mean values of *BMP-2* expression in the control group on days 14 and 28 were (5.93 ± 0.70) and (6.60 ± 1.11), respectively. In contrast, the BAM group demonstrated an increase in the mean *BMP-2* expression on the 14th and 28th days, with values of (9.46 ± 0.50) and (11.73 ± 3.60), respectively. The statistical analysis, conducted using one-way ANOVA with Tukey's post hoc test, revealed significant differences between the treatment groups on the 14th day ($p = 0.001$) and the 28th day ($p = 0.007$). **Conclusion:** The application of BAM to the alveolar bone socket can lead to an increase in *BMP-2* expression on days 14 and 28. This increase is expected to contribute to alveolar bone healing and reduce alveolar bone resorption.

Keywords

bovine amnion, membrane, bone, morphogenetic protein 2, alveolar, socket, preservation

PENDAHULUAN

Pencabutan gigi atau biasa disebut ekstraksi gigi adalah suatu prosedur mengeluarkan gigi dari soketnya.¹ Setelah terjadi ekstraksi hal yang paling sering terjadi adalah resorpsi tulang alveolar. Resorpsi tulang alveolar yang terjadi setelah pencabutan gigi mengakibatkan kerusakan pada jaringan periodonsium dan hilangnya *bundle* tulang sehingga akan merubah ukuran dan bentuk tulang. Tulang alveolar akan mengalami penurunan dimensi akibat resorpsi pada permukaan tulang.² Penurunan dimensi tulang alveolar terjadi sekitar 40–50% secara horizontal maupun vertikal dalam jangka waktu 6 bulan setelah ekstraksi.³

Implan gigi adalah sebuah prosedur yang dilakukan dokter gigi untuk menggantikan gigi yang hilang atau gigi yang sudah diekstraksi.⁴ Implan gigi ini memiliki beberapa keunggulan dalam penggunaannya, salah satunya memiliki tujuan utama yaitu estetika.² Keberhasilan prosedur implan bergantung pada osseointegrasi bahan implan dan gigi. Tindakan preservasi soket tulang alveolar setelah ekstraksi gigi penting dilakukan karena preservasi soket dapat mempertahankan volume tulang alveolar pasca-ekstraksi. Oleh karena itu dibutuhkan bahan preservasi soket yang tepat untuk mencapai osseointegrasi yang baik dan mencapai keberhasilan prosedur implan.⁵ Bahan preservasi yang baik akan mengurangi terjadinya resorpsi tulang dan mempercepat pembentukan tulang untuk meningkatkan keberhasilan implan.⁶

Bovine Amniotic Membrane (BAM) adalah membran amnion yang terletak pada plasenta menyelubungi embrio sapi.⁷ Membran ini bersifat tipis, kokoh, tembus cahaya dan avaskuler.⁸ Membran ketuban terdiri dari tiga lapisan yaitu lapisan epitel soliter, membran basal dan mesenkim avaskular dengan kolagen sebagai isi utama. Membran amnion merupakan biomaterial yang mengandung kolagen, sel trofoblas, sel mesenkim dan faktor pertumbuhan.⁷ Beberapa jenis faktor pertumbuhan yang terkandung dalam BAM seperti *Epidermal growth factor* (EGF), *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), *Fibroblast growth factors* (FGF), penghambat jaringan *metalloproteinase* (TIMP), Transforming Growth Factor β (TGF- β), dan *platelet-derived growth factor* (PDGF) memainkan peran penting dalam proses yang mengarah pada regenerasi jaringan lunak.⁸ Matriks ekstraseluler membran amnion terdiri dari kolagen tipe I, III, IV, V, VI dan XV; laminin; nidogen; fibronektin; dan proteoglikan. Zat-zat yang terkandung dalam BAM berpotensi dalam rekayasa jaringan lunak dan bersifat osteokonduktif dalam regenerasi tulang.⁹

Beberapa kelebihan dari penggunaan BAM sebagai biomaterial diantaranya kemudahan legalitas, etika, memiliki kemiripan dengan selaput ketuban manusia dan terbukti tidak toksik.¹⁰ Salah satu jenis BAM yang diaplikasikan pasca ekstraksi gigi adalah BAM modifikasi. BAM modifikasi pada umumnya berbentuk *sponge* yang dapat mempermudah penyerapannya dan menjadi media pertumbuhan sel untuk mempercepat penyembuhan pasca ekstraksi gigi.¹¹

Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) adalah faktor pertumbuhan yang termasuk dalam famili *transforming growth factor beta* (TGF)- β .¹² BMP-2 merangsang aktivitas osteoinduktif untuk mengatur diferensiasi dan proliferasi sel mesenkim menjadi osteoblas yang secara tidak langsung berperan dalam regenerasi tulang alveolar.¹³ BMP-2 akan terekspresikan setelah hari pertama ekstraksi gigi dalam jumlah yang sedikit dan meningkat pada hari ke 14, yaitu awal fase proliferasi.¹⁴ Sekitar hari ke 28 pasca ekstraksi gigi, ekspresi BMP-2 akan terus meningkat hingga fase remodeling proses penyembuhan luka pencabutan pada soket tulang alveolar. BMP-2 berperan sebagai indikator dimulainya fase proliferasi.¹⁵

Aplikasi BAM diharapkan dapat mengurangi terjadinya resorpsi tulang alveolar. Oleh karena itu penelitian ini melakukan modifikasi BAM dalam bentuk spons untuk memudahkan aplikasi pada soket tulang alveolar tikus SD. Penelitian dilakukan dengan melihat marker osteogenesis yaitu BMP2 dalam proses penyembuhan tulang alveolar. Kebaharuan pada penelitian ini adalah memodifikasi BAM dalam bentuk spons agar memudahkan aplikasi dalam soket tulang alveolar. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis ekspresi BMP-2 dengan aplikasi BAM pada soket tulang alveolar tikus Sprague dawley (SD).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *Post Test only control Group Design*. Persiapan BAM dilakukan di Instalasi Pusat Biomaterial Bank Jaringan RSUD Dr. Soetomo. BAM segar didapat dari sapi betina dari peternakan di Malang, Jawa timur. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Agustus sampai Desember 2022. BAM segar yang telah diperoleh akan dibersihkan menggunakan larutan salin 0,05% sebanyak empat kali dalam 10 menit dengan tujuan menghilangkan bekuan darah. Pencucian selanjutnya menggunakan aquades sampai larutan saline bersih. Tahapan dilanjutkan dengan blender BAM dengan larutan salin sebanyak 20 mL sampai mendapatkan konsistensi halus dan berbentuk bubuk. Kemudian BAM yang sudah dihaluskan akan diletakkan dalam cawan petri dengan ukuran diameter 10 cm. Setelah itu akan dibekukan ke dalam *freezer* dengan suhu -80°C selama 1x24 jam. Tahapan selanjutnya adalah drying selama 1x24 jam dengan suhu -100°C. Spesimen yang dihasilkan berbentuk spons. Tahap akhir adalah sterilisasi dengan sinar gamma 25 kGy.¹¹

Sebanyak 16 tikus SD berkelamin jantan dengan berat badan 250–300 g diaklimatisasi selama 2 minggu di dalam kandang terpisah dan diberi pakan dan minum yang sama. Hewan coba dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok tanpa perlakuan dan kelompok dengan aplikasi BAM. Sebelum pencabutan, hewan coba dianestesi dengan ketamin 95 mg/kg dan xylazin 5 mg/kg. Pencabutan gigi dilakukan pada gigi insisivus pertama kanan rahang bawah. Setelah pencabutan, kelompok perlakuan diaplikasikan BAM dalam bentuk spons dengan

ukuran 1,5 x 10 mm pada soket dan dilanjutkan penjahitan pada luka bekas pencabutan. Pada hari ke-14 dan ke-28, tikus akan di *Euthanasia*. *Euthanasia* dilakukan dengan anestesi menggunakan ketamin 95 mg/kg dan xylazin 5 mg/kg. Setelah tikus terbius, darah tikus akan dikeluarkan dari jantung, relokasi leher, pemotongan kepala, dan pemotongan rahang. Pemotongan rahang dilakukan pada bagian tulang alveolar mandibula regio anterior secara longitudinal.

Pemotongan jaringan dengan ukuran 1,5x5 mm dilanjutkan dengan deparafinisasi menggunakan larutan xylol. kemudian dehidrasi dengan alkohol bertingkat dan dilanjutkan dengan rehidrasi dan pencucian menggunakan PBS. Tahapan blocking dilakukan dengan 3% H₂O₂, kemudian di bilas dengan PBS dan dilanjutkan *blocking endogenous peroxide* menggunakan *Fetal Bovine serum*. Inkubasi antibodi primer menggunakan antigen (1:200, Affinity Biosciences, Inc. USA) kedalam *refrigerator* dengan suhu 40°C (BMP2 100x). Inkubasi dilanjutkan dengan antibodi sekunder selama 30 menit dan dibilas kembali menggunakan PBS. Selanjutnya Inkubasi *HRP* (*Horseradish Peroxidase*) pada suhu 28°C selama 30 menit. Pewarnaan menggunakan 3,3-*diaminobenzidine* dan dilanjutkan dengan Mayer's hematoksilin. Tahap pewarnaan selesai maka selanjutnya pencucian dilakukan pada air mengalir kemudian dehidrasi kembali dengan alkohol bertingkat. Preparat ditutup menggunakan *entellan* dan *cover glass*.

Analisis sediaan preparat dilakukan di bawah mikroskop ZEISS seri AXIO SCOPE A.1 yang dilengkapi dengan kamera digital AxioCam dan memakai *software* ZEN 3.4 perbesaran 40x. Setiap sediaan preparat IHK diamati pada 5 area. Perhitungan ekspresi BMP-2, osteokalsin dan RUNX2 akan dilakukan menggunakan metode semi kuantitatif dengan *software image J* yang dilakukan pada setiap 5 lapang pandang. Ekspresi BMP-2 dapat ditemukan sebagai butiran berwarna coklat kekuningan pada sel kondroblas di permukaan sel tulang rawan. Analisis data menggunakan uji statistik menggunakan *one way ANOVA* dan uji *post-hoc* Tukey.

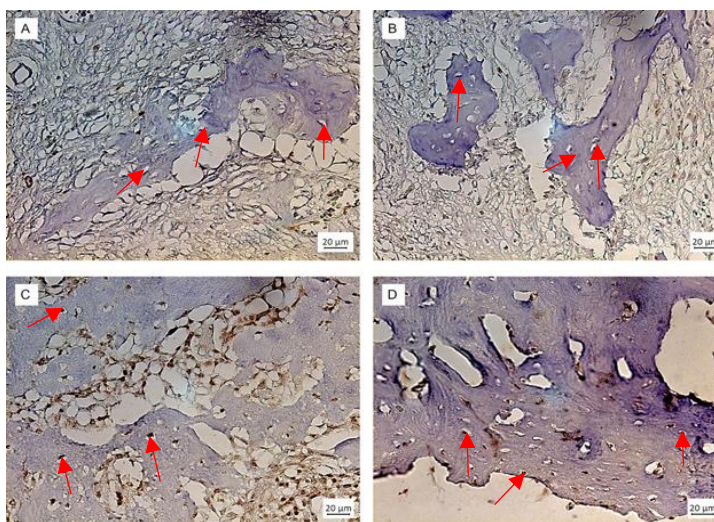
HASIL

Efek dari aplikasi biomaterial terhadap ekspresi BMP-2 dianalisis dengan antigen-antibodi BMP-2 (Affinity Biosciences, Inc. USA). Gambar 1 merupakan gambaran imunohistokimia ekspresi BMP-2 pada kelompok tanpa perlakuan dan BAM pada hari ke-14 dan ke-28. Ekspresi BMP-2 ditandai sebagai sel kondroblas yang tersebar pada matriks tulang alveolar yang ditunjuk oleh panah merah (Gambar 1).

Tabel 1. Rerata Ekspresi BMP-2 pada Hari ke-14 dan 28

Parameter	Rerata $\pm$ SD	
	Kelompok kontrol	Kelompok BAM
BMP-2 Hari ke-14	5,93 $\pm$ 0,70*	9,46 $\pm$ 0,50*
BMP-2 Hari ke-28	6,60 $\pm$ 1,11*	11,73 $\pm$ 3,60*

*Perbedaan rata-rata signifikan ($p < 0,05$)



Gambar 1. Gambaran imunohistokimia ekspresi BMP-2 aplikasi BAM pada soket tulang alveolar tikus SD (A) kelompok tanpa perlakuan hari ke-14, (B) Kelompok tanpa perlakuan hari ke-28, (C) Kelompok BAM hari ke-14, (D) Kelompok BAM hari ke-28. Tanda panah merah menunjukkan ekspresi BMP-2

Gambar 1 di atas merupakan gambaran imunohistokimia ekspresi BMP-2 pada kelompok tanpa perlakuan dan kelompok dengan perlakuan BAM. Ekspresi BMP-2 ditandai sebagai sel kondroblas yang tersebar pada tulang

alveolar yang ditunjuk oleh panah merah. Gambaran ekspresi BMP-2 terendah terlihat pada kelompok tanpa perlakuan dibandingkan dengan kelompok perlakuan BAM. Perhitungan nilai rata-rata dan standar deviasi pada tabel 1 menunjukkan ekspresi BMP-2 secara berurutan pada kelompok tanpa perlakuan dan kelompok BAM memiliki nilai sebesar $(5,93 \pm 0,70)$ dan $(9,46 \pm 0,50)$ di hari ke-14. Pada hari ke-28, ekspresi BMP-2 mengalami peningkatan pada kelompok tanpa perlakuan dan kelompok BAM dengan nilai rerata sebesar $(6,60 \pm 1,11)$ dan $(11,73 \pm 3,60)$. Nilai uji statistik *one way ANOVA post hoc* Tukey menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok tanpa perlakuan dengan kelompok BAM (Tabel 2).

Tabel 2. Analisa statistik Ekspresi BMP-2 dengan *one way ANOVA post hoc* Tukey

Kelompok	Kontrol H-14	Kontrol H-28	BAM H-14	BAM H-28
Kontrol H-14		0,000*	0,001*	0,000*
Kontrol H-28			0,000*	0,007*
BAM H-14				0,000*
BAM H-28				

*Perbedaan rata-rata signifikan ($p < 0,05$)

PEMBAHASAN

Hasil pada penelitian ini menunjukkan aplikasi BAM pada soket tulang alveolar dapat meningkatkan ekspresi BMP-2 dibandingkan dengan kelompok tanpa perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa BAM memiliki potensi sebagai material preservasi soket tulang alveolar. Preservasi soket tulang alveolar dibutuhkan untuk menjaga keadekuatan tulang alveolar agar terhindar dari resorpsi tulang alveolar yang dapat menyebabkan kegagalan dari restorasi gigi tiruan. Preservasi soket alveolar adalah prosedur di mana material preservasi ditempatkan di soket gigi yang diekstraksi dengan atau tanpa aplikasi membran barrier jaringan lunak, untuk mempertahankan atau meningkatkan dimensi tulang alveolar.⁶

Proses penyembuhan tersebut dapat dipercepat serta mampu mengurangi terjadinya resorpsi tulang alveolar dengan menggunakan bahan preservasi soket. Penggunaan bahan preservasi soket bertujuan untuk mempertahankan volume tulang alveolar setelah pencabutan. Prosedur ini membantu mengurangi resorpsi tulang dan mempercepat pembentukan tulang untuk meningkatkan keberhasilan implan.⁶ Tindakan implan gigi itu sendiri adalah sebuah prosedur yang dilakukan dokter gigi untuk menggantikan gigi yang hilang atau gigi yang sudah diekstraksi.⁴ Prosedur implan membutuhkan tulang yang sehat untuk keberhasilan osseointegrasi.⁵ Pada penelitian ini bahan preservasi soket BAM mampu membantu mempercepat proses penyembuhan luka serta mengurangi terjadinya resorpsi tulang alveolar. Hal tersebut ditandai dengan adanya peningkatan jumlah ekspresi BMP-2 apabila dibandingkan dengan kelompok tanpa perlakuan (Tabel 1). BMP2 adalah kelompok protein, yang berperan sebagai *marker* osteogenesis pada tulang alveolar.

Peningkatan ekspresi BMP-2 apabila dibandingkan dari hari ke-14 dan hari ke-28 pada kelompok aplikasi BAM menunjukkan BAM memiliki kandungan yang dapat meningkatkan penyembuhan tulang alveolar. BAM mengandung beberapa jenis faktor pertumbuhan seperti *Epidermal growth factor* (EGF), *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), *Fibroblast growth factors* (FGF), penghambat jaringan metalloproteinase (TIMP), TGF- β , dan platelet-derived growth factor (PDGF) yang berperan dalam proses penyembuhan tulang alveolar.¹⁶ Wang dkk. menyatakan bahwa aplikasi BAM pada soket tulang alveolar akan menyebabkan TGF β menstimulasi ekspresi BMP-2 melalui pensinyalan ERK (*Extracellular Signal-Regulated Kinase*) yang akan mempengaruhi proses osteogenik. Sehingga aplikasi BAM mampu meningkatkan ekspresi BMP-2.¹⁷ Selain itu, HA dengan rumus kimia $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ dapat menstimulus ekspresi BMP-2 melalui 4 jenis jalur pensinyalan pada osteoblas yaitu, jalur pensinyalan ERK, P38, Wnt (Wingless/int1) dan BMP.¹⁸ Pada jalur pensinyalan yang diinduksi HA, kandungan fosfat pada HA yang bertindak sebagai ligan akan mengaktifkan reseptor pensinyalan tertentu melalui fosforilasi. Pada jalur pensinyalan ERK, HA yang telah berikatan dengan reseptor menyebabkan ERK menstimulus peningkatan dari RUNX2. RUNX2 adalah faktor transkripsi dalam diferensiasi osteoprogenitor menjadi pre-osteoblas. Proses diferensiasi tersebut diiringi dengan adanya peningkatan dari ekspresi BMP-2. Oleh karena itu, HA yang meningkatkan diferensiasi osteoprogenitor secara tidak langsung menstimulus peningkatan ekspresi BMP-2.¹⁶

Peningkatan ekspresi BMP-2 pada kelompok tanpa perlakuan dari hari ke-14 menuju hari ke-28 menunjukkan terjadinya proses penyembuhan yang normal. Proses penyembuhan luka pada soket setelah pencabutan gigi terdiri dari 4 fase, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi dan *remodeling*. Pada fase inflamasi, leukosit akan melindungi luka dari invasi bakteri dengan bantuan sel neutrofil.¹⁹ Prostaglandin yang dihasilkan sel makrofag akan melepaskan faktor-faktor pertumbuhan. Pada fase proliferasi akan dilepaskan faktor-faktor pertumbuhan yang dapat membantu proses penyembuhan soket tulang ditandai dengan adanya BMP-2.²⁰ Salah satu faktor pertumbuhan yang membantu pada fase ini adalah TGF β .²¹ Setelah fase proliferasi selesai, fase *remodeling* ditandai dengan adanya peningkatan aktivitas osteoblas pada hari ke-28.²² Pada penelitian ini, dapat ditemukan ekspresi BMP-2 di hari ke-14 dan hari ke-28. Hal tersebut disebabkan karena TGF β memiliki peran sebagai pengatur proses penyembuhan yang mengekspresikan BMP-2 selama proses penyembuhan berlangsung.²³

Ekspresi BMP-2 yang meningkat pada hari ke 14 menuju hari ke-28 pada kelompok aplikasi BAM dan kelompok tanpa perlakuan dapat disebabkan juga karena, BMP-2 adalah faktor pertumbuhan multi-fungsi yang termasuk dalam superfamily *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β).²⁴ Pasca ekstraksi gigi, BMP-2 akan membantu sel progenitor berdiferensiasi menjadi fibroblas dan kondroblas.²⁵ BMP-2 perlu diaktifkan sebelum

ditranskripsi dan diterjemahkan. Pengaktifan BMP-2 ini melalui preproprotein yang baru terbentuk mengalami pembelahan proteolitik dan disekresikan dari sel untuk mengikat reseptor pada osteoblas dan osteoklas.²⁶ Reseptor BMP-2 pada osteoblas dan osteoklas disebut dengan BMPR. BMPR terdiri dari BMP tipe Ia (BMPRIa) dan reseptor BMP tipe Ib (BMPRIb). Setelah BMP-2 berikatan dengan BMPRIa dengan cara fosforilasi kemudian proses osteogenesis berlaku.²⁷ Menurut Jovanovic et al. BMP-2 dapat dijadikan sebagai salah satu indikator osteogenesis.²⁸ Hal tersebut dikarenakan BMP-2 berperan dalam penyembuhan jaringan tulang secara langsung melalui terjadinya diferensiasi sel progenitor menjadi osteoblas.²⁵ Pada penelitian ini, ekspresi BMP-2 terlihat mencapai puncaknya pada hari ke-14 dan terus meningkat pada hari ke-28 pada setiap kelompok. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Young et al. pada fase proliferasi, TGF- β akan mulai menstimulasi ekspresi BMP-2 pada hari ke-14. Kyoung et al. juga menyatakan peningkatan ekspresi BMP-2 dibutuhkan dalam osteogenesis tulang alveolar setelah pencabutan gigi untuk mempercepat terjadinya penyembuhan tulang. Pada hari ke-28, memasuki fase remodeling ekspresi BMP-2 masih tetap terlihat sampai semua tulang mengalami penyembuhan.²⁹

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna dari ekspresi BMP-2 antara kelompok tanpa perlakuan dengan kelompok BAM pada hari ke-14 dan 28 (Tabel 1) Penelitian ini sejalan dengan penelitian Gomez dkk.²⁵ Menyatakan hal tersebut disebabkan karena BAM mengandung beberapa jenis faktor pertumbuhan seperti *Epidermal growth factor* (EGF), *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), *Fibroblast growth factors* (FGF), penghambat jaringan *metalloproteinase* (TIMP), TGF- β , dan *platelet-derived growth factor* (PDGF) yang berperan dalam proses penyembuhan tulang alveolar.¹⁶ Wang dkk. menyatakan bahwa aplikasi BAM pada soket tulang alveolar akan menyebabkan TGF β menstimulasi ekspresi BMP-2 melalui pensinyalan ERK (*Extracellular Signal-Regulated Kinase*) yang akan mempengaruhi proses osteogenik. Sehingga aplikasi BAM mampu meningkatkan ekspresi BMP-2.²⁷

Ekspresi BMP-2 memiliki peran penting pada proses osteogenesis pasca ekstraksi gigi. Ekspresi BMP-2 akan mencapai puncaknya pada hari ke-14 sampai hari ke-28 pasca ekstraksi gigi. Pada hari ke-14, BMP-2 mulai membantu sel progenitor untuk berubah menjadi osteoblas. hari ke-28, sel progenitor yang berdiferensiasi menjadi osteoblas, kemudian sel osteoblas yang sudah lebih padat dari sebelumnya dan mulai menjadi sel osteoblas *mature*. Faktor tersebut menyebabkan ekspresi BMP-2 mencapai puncaknya, yaitu pada hari ke-14 dan 28 pasca ekstraksi gigi.²⁸ BAM yang memiliki banyak faktor pertumbuhan dan kolagen yang akan meningkatkan penyembuhan tulang alveolar.¹⁰ Pada penelitian ini kelompok BAM ditandai dengan adanya peningkatan ekspresi BMP-2 (Tabel 1).

Keterbatasan penelitian ini hanya pada pemeriksaan imunohistokimia pada ekspresi BMP-2. Perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan pemeriksaan imunohistokimia lainnya untuk memastikan bahwa BAM memiliki potensi sebagai material yang dapat meningkatkan regenerasi tulang alveolar.

SIMPULAN

Aplikasi material BAM dapat meningkatkan ekspresi BMP-2 pada hari ke-14 dan 28. Ekspresi BMP-2 merupakan penanda terjadinya adanya regenerasi soket tulang alveolar yang menunjukkan material BAM dapat berperan sebagai material preservasi soket tulang alveolar. Bahan preservasi BAM yang berperan dalam proses regenerasi tulang alveolar serta mencegah resorpsi tulang alveolar akan membentuk jaringan tulang yang baik untuk restorasi implant di masa depan.

Kontribusi Penulis: Konseptualisasi, O.O.; metodologi, O.O dan H.E.; perangkat lunak, A.G.A.; validasi, A.G.A. dan H.E.; analisis formal, A.G.A.; investigasi, A.G.A.; sumber daya, A.G.A.; kurasi data, A.G.A.; persiapan draf asli tulisan, A.G.A. dan O.O.; menulis-review dan editing, A.G.A. dan O.O.; visualisasi, A.G.A. dan O.O.; pengawasan, M.E. dan H.E.; administrasi proyek, O.O.; akuisisi pendanaan, O.O.; Semua penulis telah membaca dan menyetujui versi naskah yang diterbitkan.

Pendanaan: Penelitian ini mendapatkan dana dari Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti dengan hibah 022/PUF/FGK-LEMLIT/VI/2022.

Persetujuan Etik: Penelitian dilakukan sesuai dengan semua ketentuan dari Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat IPB. Kode persetujuan penelitian ini adalah: 232 – 2022 IPB.

Pernyataan Ketersediaan Data: Kami mendorong semua penulis yang artikelnya diterbitkan di Jurnal Kedokteran Gigi (JKG) Universitas Padjadjaran untuk memberikan akses data penelitian sesuai dengan kode etik dengan penelitian yang berlaku. Harap dapat memberikan rincian dimana data yang mendukung hasil penelitian dapat ditemukan, termasuk tautan ke kumpulan data yang diarsipkan secara publik yang dianalisis atau dihasilkan selama penelitian. Jika tidak ada data baru yang dibuat, atau jika data tidak tersedia karena alasan privasi atau etika, pernyataan tetap diperlukan. Pernyataan Ketersediaan data yang disarankan dapat ditemukan di bagian "etika publikasi jurnal JKG"

Konflik Kepentingan: Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tal H, Artzi Z, Kolerman R, Beitlittum I, Goshen G. Augmentation and preservation of the alveolar process and alveolar ridge of bone. *Research Gate*. 2016;2(6):120-29. DOI: [10.5772/33839](https://doi.org/10.5772/33839)
2. Farmer M, Darby I. Ridge dimensional changes following single-tooth extraction in the aesthetic zone. *Clin Oral Impl Res*. 2014;25(2):272-277. DOI: [10.1111/clr.12108](https://doi.org/10.1111/clr.12108)
3. Hamed MT, Mously HA. Investigating the causes and effects of alveolar bone loss and the impact of restoration types; A systematic review analysis. *Internat J Pharmaceut Res Allied Scie*. 2019;8(4):60-70.
4. Viet Dam D, Trinh AH, Rokaya D, Trinh DH. Bone augmentation for implant placement: recent advances. *Hindawi Internat J Dentis*. 2022;940:1-7.

- DOI: [10.1155/2022/8900940](https://doi.org/10.1155/2022/8900940)
5. Sukuraman P, Dionysius D, Ngeow W, Tan CC, Hussin MZ. Systemic medications and implant success: J Dent Impl. 2022;12(2):78–85. DOI: [10.4103/jdi.jdi_24_21](https://doi.org/10.4103/jdi.jdi_24_21)
 6. L Fee. Socket preservation. Br Dent J. 2017;222(8):576–82. DOI: [10.1038/sj.bdj.2017.355](https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.355)
 7. Suchetha A, Tanwar E, Sapna N, Bhat D, Spandana A. Alveolar Bone in Health. Internat J Periodon Implant. 2017;2(4):112–116.
 8. Araújo-Gomes N, Romero-Gavilán F, García-Arnáez I, Martínez-Ramos C, Sánchez-Pérez AM, Azkargorta M, et al. Osseointegration mechanisms: A proteomic approach. J Biologic Inorg Chemis. 2018;23(3):459–470. DOI: [10.1007/s00775-018-1553-9](https://doi.org/10.1007/s00775-018-1553-9)
 9. Tang K, Wu J, Xiong Z, Ji Y, Sun T. Human acellular amniotic membrane: A potential osteoinductive biomaterial for bone regeneration. J. Biomater. Appl. 2017; 32: 754–764. DOI: [10.1177/0885328217739753](https://doi.org/10.1177/0885328217739753)
 10. Octarina, Munadzirroh E. Potential of bovine amniotic membrane and hydroxyapatite as biocomposite materials for enhanced bone formation. Mal J Med Health Sci. 2021;17:124–126.
 11. Octarina, Munadzirroh E, Abdel Razak F. Physical modification of bovine amniotic membrane for dental application. J Internat Dent Med Res. 2021;4:1425–1428.
 12. Srinivas B, Das P, Rana M, Qureshi AQ, Vaidya KC, Raziuddin SJA. Wound healing and bone regeneration in postextraction sockets with and without platelet-rich fibrin. Amsjournal. 2018;8(1):28–34. DOI: [10.4103/ams.ams_153_17](https://doi.org/10.4103/ams.ams_153_17)
 13. Gonzalez AC, Costa T Andrade ZA, Medrado AR. Wound healing - A literature review. An Bras Dermatol. 2016; 91(5):614–620. DOI: [10.1590/abd1806-4841.20164741](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741)
 14. Wang W, Yeung KW. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: a review. Bioactive Materials. 2017; 2: 224–247. DOI: [10.1016/j.bioactmat.2017.05.007](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.007)
 15. Sabouri L, Farzin A, Kabiri A, Milan PB, Farahbakhsh M, Mehdizadehkashi A, et al. Mineralized Human Amniotic Membrane as A Biomimetic Scaffold for Hard Tissue Engineering Applications. ACS Biomaterials Science and Engineering. 2020;6(11):6285–98. DOI: [10.1021/acsbiomaterials.0c00881](https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c00881)
 16. Araújo-Gomes N, Romero-Gavilán F, García-Arnáez I, Martínez-Ramos C, Sánchez-Pérez AM, Azkargorta M, et al. Osseointegration Mechanisms: A Proteomic Approach. Journal of Biological Inorganic Chemistry. 2018; 23(3): 459–470. DOI: [10.1007/s00775-018-1553-9](https://doi.org/10.1007/s00775-018-1553-9)
 17. Ha SW, Park J, Habibi MM, Beck GR. Nano-hydroxyapatite stimulation of gene expression requires fgf receptor, phosphate transporter, and Erk1/2 signaling. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2017; 9:39185–39196. DOI: [10.1021/acsami.7b12029](https://doi.org/10.1021/acsami.7b12029)
 18. Wang J, Wang M, Chen F, Wei Y, Chen X, Zhou Y, et al. Nano-Hydroxyapatite Coating Promotes Porous Calcium Phosphate Ceramic-Induced Osteogenesis Via BMP/Smad Signaling Pathway. Internat J Nanomed. 2019;14:7987–8000. DOI: [10.2147/ijn.s216182](https://doi.org/10.2147/ijn.s216182)
 19. Bathla S, Damle S. Textbook of Periodontics. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Pub; 2017. p. 37–39.
 20. Indrawati DW, Munadzirroh E, Indah T, Sulisetyawati B, Mahardhika P, Fadhlallah E. Sponge amnion potential in post tooth extraction wound healing by interleukin-6 and bone morphogenetic protein-2 expression analysis: an animal study. Dent Res J (Isfahan). 2019;16:283–8. DOI: [10.4103/1735-3327.266089](https://doi.org/10.4103/1735-3327.266089)
 21. Shin YP, Kyoung HK, Sungtae K, Yong ML, Yang JS. BMP-2 gene delivery-based bone regeneration in dentistry. Pharmaceutics. 2019;11:39. DOI: [10.3390/pharmaceutics11080393](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080393)
 22. Politis C, Schoenaers C, Jacobs R, Agbaje JO. Wound Healing Problems in The Mouth. Frontiers in Physiology. 2016; 7: 507. DOI: [10.3389/fphys.2016.00507](https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00507)
 23. Rakian A, Wu CY, Gluhak-Heinrich J, Cui Y, Harris MA, Villarreal D, et al. Bone Morphogenetic protein-2 gene controls tooth root development in coordination with formation of the periodontium. Internat J Oral Scie. 2013;5:75–84. doi: [10.1038/ijos.2013.41](https://doi.org/10.1038/ijos.2013.41)
 24. Tannoury CA, An HS. Complications with The Use of Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP-2) in Spine Surgery. Spine J. 2014;14:552–559. DOI: [10.1016/j.spinee.2013.08.060](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.08.060)
 25. Gomez-Puerto MC, Iyengar PV, García de Vinuesa A, Ten Dijke P, Sanchez-Duffhues G. Bone Morphogenetic Protein Receptor Signal Transduction in Human Disease. J. Pathol. 2019;247:9–20. DOI: [10.1002/path.5170](https://doi.org/10.1002/path.5170)
 26. Young DC, Kyoung HK, Yong ML, Young K, Yang JS. Periodontal wound healing and tissue regeneration: A narrative review. Pharmaceutics. 2021;14:456. DOI: [10.3390/ph14050456](https://doi.org/10.3390/ph14050456)
 27. Ha SW, Park J, Habibi MM, Beck GR. Nano-hydroxyapatite stimulation of gene expression requires fgf receptor, phosphate transporter, and Erk1/2 signaling. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2017; 9:39185–39196. DOI: [10.1021/acsami.7b12029](https://doi.org/10.1021/acsami.7b12029)
 28. Jovanovic SA, Hunt DR, Bernard GW, Spiekermann H, Nishimura R, Wozney JM, et al. Long-term functional loading of dental implants in rhBMP-2 induced bone. A histologic study in the canine ridge augmentation model. Clin Oral Implants Res 2013; 14: 793–803. DOI: [10.1046/j.0905-7161.2003.clr140617.x](https://doi.org/10.1046/j.0905-7161.2003.clr140617.x)
 29. Wang J, Wang M, Chen F, Wei Y, Chen X, Zhou Y, et al. Nano-Hydroxyapatite Coating Promotes Porous Calcium Phosphate Ceramic-Induced Osteogenesis Via BMP/Smad Signaling Pathway. Internat J Nanomed. 2019;14:7987–8000. DOI: [10.2147/ijn.s216182](https://doi.org/10.2147/ijn.s216182)