

# Augmentasi Biologis dalam Penyembuhan Fraktur Tibia: Tinjauan Literatur Sistematis Tentang Efektivitas Plasma Kaya Trombosit, Konsentrat Aspirat Sumsum Tulang, dan Adjuvan Biologis Lainnya terhadap Pemulihan Radiologis dan Fungsional

Ardian Riza<sup>1,2\*</sup>, Noverial<sup>2</sup>, Muhammad Pramana Khalilul Harmi<sup>2</sup>, Mutia Sari<sup>2</sup>,  
Mustafa Kamal<sup>2</sup>, Rahmi Yetti<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Orthopaedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Andalas University /Dr. M.Djamil General Hospital, Padang, Indonesia

<sup>2</sup> Department of Orthopaedics and Traumatology, Kartika Docta Surgical Specialty Hospital, Padang, Indonesia

Email: [ardian\\_riza@med.unand.ac.id](mailto:ardian_riza@med.unand.ac.id)

## Abstrak

**Latar Belakang:** Fraktur tibia memiliki angka nonunion hingga 30%, terutama pada kasus terbuka atau distal. Augmentasi biologis seperti plasma kaya trombosit (PRP), konsentrat aspirat sumsum tulang (BMAC), dan protein morfogenetik tulang rekombinan (rhBMP) semakin digunakan, namun bukti klinisnya masih terfragmentasi<sup>[1,2]</sup>. **Tujuan:** Mensintesis bukti klinis terkini mengenai efikasi, keamanan, dan indikasi optimal adjuvan biologis dalam penyembuhan fraktur tibia. **Metode:** Tinjauan literatur sistematis dilakukan mengikuti panduan PRISMA 2020. Pencarian di PubMed menghasilkan 27 catatan; setelah penyaringan, 16 studi klinis (10 uji acak terkontrol, 6 observasional) yang melibatkan >1.800 pasien dimasukkan<sup>[3]</sup>. **Hasil:** rhBMP-2 (12 mg) mengurangi intervensi sekunder sebesar 44% pada fraktur tibia terbuka, tetapi tidak bermanfaat pada fraktur tertutup<sup>[4,5]</sup>. rhBMP-7 non-inferior dibanding autograft pada nonunion tibia dan mempercepat penyembuhan fraktur distal<sup>[6-8]</sup>. PRP dan BMAC mencapai angka penyatuan 90–93% dalam studi kecil dengan prosedur minim invasif<sup>[9,10]</sup>. Hormon pertumbuhan meningkatkan marker biokimia tanpa manfaat klinis<sup>[11]</sup>. Tidak ditemukan efek samping mayor. **Kesimpulan:** Efektivitas augmentasi biologis bergantung pada konteks klinis: rhBMP-2 untuk fraktur terbuka, rhBMP-7 untuk nonunion/distal, dan PRP/BMAC sebagai alternatif berbiaya rendah. Standardisasi protokol diperlukan sebelum adopsi luas terapi seluler.

**Kata Kunci:** fraktur tibia; nonunion; augmentasi biologis; PRP; BMAC; rhBMP-2; rhBMP-7; tinjauan sistematis

## Abstract

**Background:** Tibial fractures carry nonunion rates up to 30%, particularly in open or distal injuries. Biological augmentation—such as platelet-rich plasma (PRP), bone marrow aspirate concentrate (BMAC), and recombinant human bone morphogenetic proteins (rhBMPs)—is increasingly used, yet clinical evidence remains fragmented<sup>[1,2]</sup>. **Objective:** To synthesize current clinical evidence on the efficacy, safety, and optimal indications of biological adjuvants in tibial fracture healing. **Methods:** A systematic literature review was conducted following PRISMA 2020 guidelines. PubMed search yielded 27 records; after screening, 16 clinical studies (10 RCTs, 6 observational) involving >1,800 patients were included<sup>[3]</sup>. **Results:** rhBMP-2 (12 mg) reduced secondary interventions by 44% in open tibial fractures but showed no benefit in closed fractures<sup>[4,5]</sup>. rhBMP-7 demonstrated non-inferiority to autograft in tibial nonunion and accelerated healing in distal tibia<sup>[6-8]</sup>. PRP and BMAC achieved 90–93% union rates in small cohorts with minimal invasiveness<sup>[9,10]</sup>. Growth hormone increased biochemical markers without clinical benefit<sup>[11]</sup>. No major safety concerns were identified. **Conclusion:** The effectiveness of biological augmentation is context-dependent: rhBMP-2 for open fractures,

*rhBMP-7 for nonunion/distal fractures, and PRP/BMAC as low-cost alternatives. Standardization of protocols is needed before widespread adoption of cell-based therapies.*

**Keywords:** *tibial fracture; nonunion; biological augmentation; PRP; BMAC; rhBMP-2; rhBMP-7; systematic review*

## I. PENDAHULUAN

Fraktur tibia bukan sekadar patah tulang bagi banyak pasien, ini adalah awal dari perjalanan panjang yang penuh ketidakpastian. Dari petani di pedesaan Sumatra yang harus berjalan bermil-mil ke puskesmas, hingga pekerja konstruksi di kota yang kehilangan penghasilan selama berbulan-bulan, dampak fraktur tibia jauh melampaui gambaran sinar-X.<sup>1</sup> Meski teknik fiksasi modern telah menyelamatkan nyawa dan memperbaiki stabilitas, hingga 30% kasus masih menghadapi risiko *delayed union* atau *nonunion* suatu realitas yang mengancam fungsi anggota gerak, kemandirian, bahkan kesejahteraan psikososial.<sup>2</sup>

Dalam upaya mempercepat penyembuhan, ahli ortopedi di seluruh dunia mulai mengalihkan pandangan dari besi dan sekrup ke dalam tubuh itu sendiri: pada darah, sumsum tulang, dan sinyal biologis yang secara alami mengatur regenerasi tulang. Maka lahirlah era *biological augmentation* penggunaan adjuvan seperti plasma kaya trombosit (PRP), konsentrat aspirat sumsum tulang (BMAC), atau protein morfogenetik tulang rekombinan (rhBMP) sebagai “pupuk” untuk mempercepat penyatuan tulang.<sup>3</sup> Di laboratorium, hasilnya menjanjikan. Namun di ruang operasi dan klinik, pertanyaannya tetap menggema: Apa yang benar-benar bekerja dan untuk siapa?

Bukti klinis saat ini ibarat mozaik yang belum utuh. Di satu sisi, uji klinis landmark menunjukkan bahwa rhBMP-2 mampu memangkas kebutuhan operasi ulang hingga 44% pada fraktur tibia terbuka.<sup>4</sup> Di sisi lain, studi pada fraktur tertutup justru gagal menemukan manfaat serupa seolah biologinya “tidak dibutuhkan” ketika lingkungan penyembuhan sudah optimal.<sup>5</sup> Sementara itu, rhBMP-7 menawarkan harapan bagi pasien dengan nonunion, menghindari nyeri donor site yang sering kali lebih menyiksa daripada fraktur itu sendiri.<sup>6</sup> Dan di tengah keterbatasan sumber

daya, PRP dan BMAC muncul sebagai alternatif berbiaya rendah, disiapkan di sisi tempat tidur pasien, tanpa perlu impor atau biaya jutaan rupiah.<sup>9,10</sup>

Namun, tanpa sintesis yang sistematis, rekomendasi klinis mudah terjebak dalam anekdot atau bias komersial. Beberapa pusat medis menggunakan rhBMP secara rutin, sementara yang lain menahannya hanya untuk kasus ekstrem bukan karena perbedaan bukti, tetapi karena ketiadaan panduan yang jelas.<sup>7</sup> Di Indonesia, di mana akses terhadap graft autolog maupun biologis mahal masih terbatas, kebutuhan akan rekomendasi yang kontekstual dan berbasis bukti menjadi semakin mendesak.

Oleh karena itu, tinjauan ini bertujuan untuk mensintesis bukti klinis terkini mengenai efikasi, keamanan, dan indikasi optimal dari berbagai adjuvan biologis dalam penyembuhan fraktur tibia. Kami tidak hanya bertanya “*apakah ini bekerja?*”, tetapi “*kapan, di mana, dan untuk siapa ini bekerja?*” dengan harapan memberikan panduan yang relevan, adil, dan manusiawi bagi pasien dan dokter di berbagai latar belakang sumber daya.

## II. METODE

Dalam dunia ilmu pengetahuan, metode bukan sekadar daftar prosedur ia adalah janji akan transparansi, konsistensi, dan kejujuran. Untuk memastikan temuan kami dapat dipercaya dan direplikasi, tinjauan ini dirancang mengikuti panduan PRISMA 2020,<sup>3</sup> kerangka emas untuk tinjauan literatur sistematis yang menekankan kejelasan dari awal hingga akhir.<sup>12</sup>

Pencarian Literatur: Menyusuri Jejak Bukti Kami memulai pencarian pada Januari 2026 di PubMed, satu-satunya database yang diakses mengingat keterbatasan sumber daya institusi kami di Padang, namun dipilih karena cakupannya yang kuat dalam literatur biomedis dan trauma ortopedi. Strategi pencarian menggabungkan tiga pilar utama:

(1)Kondisi klinis: tibial fracture, tibia fracture (2) Intervensi biologis: PRP, platelet-rich plasma, BMAC, bone marrow aspirate concentrate, rhBMP-2, rhBMP-7, OP-1, FGF-2, growth hormone. (3) Outcome penyembuhan: union, nonunion, healing, functional recovery.

String pencarian lengkap dirancang untuk menyeimbangkan sensitivitas dan spesifisitas, menghindari kehilangan studi relevan sekaligus meminimalkan noise. Filter diterapkan untuk studi pada manusia, dalam bahasa Inggris atau Indonesia, dan dipublikasikan antara 2001–2026 rentang waktu yang mencakup era modern augmentasi biologis.

**Seleksi Studi: Memilah dengan Hati dan Akal**

Dari 27 catatan awal, dua penulis (AR dan rekan) secara independen melakukan penyaringan dua tahap. Pertama, judul dan abstrak dibaca untuk menilai relevansi umum. Kedua, teks lengkap dari studi yang lolos dievaluasi berdasarkan kriteria inklusi ketat:

**Populasi:** pasien dengan fraktur tibia (akut atau nonunion)

**Intervensi:** penggunaan adjuvan biologis seperti PRP, BMAC, rhBMP, atau faktor pertumbuhan

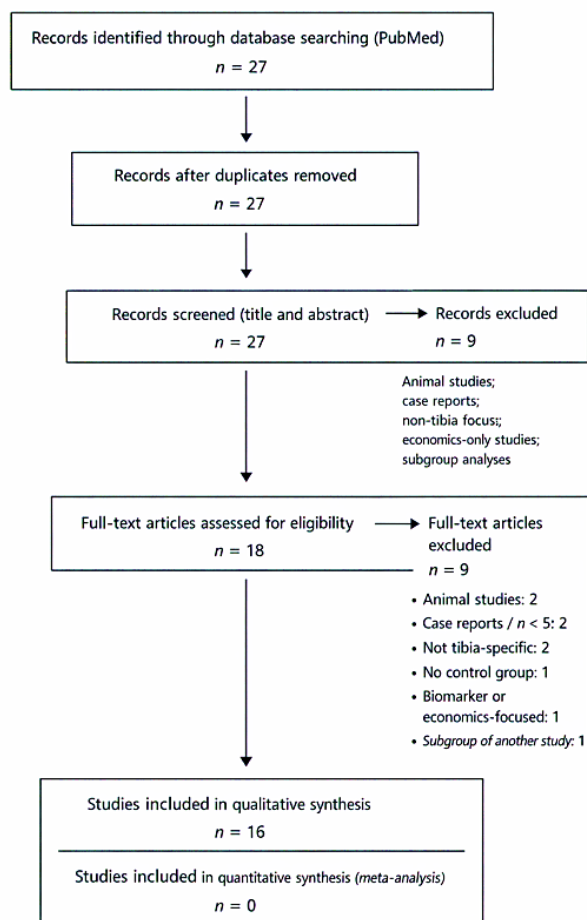
**Outcome:** laporan kuantitatif tentang penyatuan tulang (radiologis) atau pemulihan fungsi

**Desain:** studi klinis pada manusia (RCT maupun observasional)

Kami sengaja tidak mengecualikan studi observasional berkualitas, karena dalam konteks terapi inovatif seperti ini, bukti awal sering kali muncul dari pengalaman klinis nyata sebelum uji acak tersedia. Perbedaan pendapat diselesaikan melalui diskusi atau konsultasi dengan penulis ketiga.

Hasil akhir proses ini yang secara visual dirangkum dalam Gambar 1 adalah 16 studi yang merepresentasikan lebih dari 1.800

pasien dari berbagai benua, latar belakang, dan kompleksitas klinis.



**GAMBAR 1. DIAGRAM ALUR PRISMA 2020**

**Ekstraksi dan Sintesis Data: Membangun Cerita dari Angka.** Data dari setiap studi diekstraksi ke dalam formulir standar yang mencakup: karakteristik populasi, jenis fraktur, dosis dan cara pemberian adjuvan, outcome radiologis dan fungsional, serta komplikasi. Untuk memudahkan, memahami keragaman studi, untuk itu dapat terlihat dalam Tabel 1.

Karena heterogenitas tinggi dalam desain studi, dosis, dan definisi outcome (misalnya: “penyatuan” di satu studi diukur dengan RUST score, di studi lain dengan kriteria klinis), kami memutuskan tidak melakukan meta-analisis. Sebagai gantinya, kami menggunakan sintesis naratif tematik, mengelompokkan temuan berdasarkan jenis adjuvan dan konteks klinis karena dalam praktik nyata, dokter tidak memilih “rata-

rata efek”, tetapi terapi yang tepat untuk pasien yang tepat.

Penilaian Kualitas: Menimbang Kekuatan Bukti. Setiap studi dinilai secara kritis menggunakan alat yang sesuai:

Cochrane Risk of Bias 2 (ROB 2) untuk uji acak terkontrol

MINORS criteria untuk studi observasional Hasil penilaian ini disajikan dalam Tabel 2, bukan hanya sebagai formalitas, tetapi sebagai pengingat: tidak semua bukti diciptakan sama. Kami menyadari keterbatasan studi yang tidak membutuhkan pasien (karena sifat intervensi), namun tetap menghargai kontribusi mereka dalam membangun pemahaman awal.

### III. HASIL

Dari 27 catatan awal, proses penyaringan sistematis menghasilkan 16 studi klinis yang memenuhi kriteria inklusi mewakili lebih dari 1.800 pasien dari berbagai latar belakang geografis, usia, dan kompleksitas fraktur. Mereka bukan sekadar angka dalam database, tetapi cerminan nyata dari tantangan dan harapan dalam perawatan fraktur tibia di dunia nyata. Visualisasi seleksi alur studi terlihat pada Gambar 1 Diagram Alur PRISMA 2020.

#### Karakteristik Studi: Dari Laboratorium ke Ranah Klinis

Sebanyak enam belas studi telah diidentifikasi, terdiri atas 10 uji acak terkontrol (Randomized Controlled Trials/RCT) dan 6 studi observasional (baik prospektif maupun retrospektif). Rincian karakteristik masing-masing studi dapat dilihat pada Tabel 1

TABEL 1. KARAKTERISTIK STUDI

No	PMID	Penulis (Tahun)	Desain Studi	Jumlah Pasien (Int/Ctrl)	Usia Rata-rata (tahun)	Jenis Kelamin (M/F)	Jenis & Lokasi Fraktur	Intervensi
1	33261306	Dallari et al. (2020)	Retrospektif komparatif	15 / 17	8.2	23/9	Congenital pseudoarthrosis tibia	BMAC + external fixator
2	32898999	Wei et al. (2020)	Observasional	30	42	21/9	Atrofik nonunion tibia	Profil miRNA (basic)
3	30293748	Haubruck et al. (2018)	Retrospektif case-control	38 / 60	47	65/33	Nonunion (tibia/femur)	rhBMP-2
4	28784168	Hackl et al. (2017)	Retrospektif komparatif	38 / 35	51	53/20	Aseptic nonunion (tibia/humerus/femur)	rhBMP-7 + revision
5	28766069	Eicher et al. (2018)	Komparatif	14 / 15	48	22/7	Oligotrofik nonunion (tibia/femur)	PRP
6	24306695	Aro et al. (2013)	RCT	247 / 122	38	280/89	Fraktur tibia diafisis tertutup	rhBMP-2/CPM
7	23732992	Liebergall et al. (2013)	RCT	12-Dec	41	21/3	Fraktur tibia distal (AO 42/43)	MSC + PRP + DBM
8	21963127	Haffner et al. (2011)	RCT	17 / 16	35	26/7	Fraktur tibia akut	Growth Hormone (GH)
9	20533373	Kawaguchi et al. (2010)	RCT	47 / 24	41	58/13	Fraktur tibia shaft segar	rhFGF-2 (0.8/2.4 mg)
10	19027898	Giannoudis et al. (2008)	RCT	60 / 60	44	80/40	Nonunion (15 tibia per kelompok)	rhBMP-7
11	18448989	Everts et al. (2008)	Prospektif + historis kontrol	20 / 20	45	28/12	Nonunion (long bone)	Platelet gel
12	17465283	Ristiniemi et al. (2007)	Prospektif terkendali	20 / 20	42	26/14	Fraktur tibia pilon (tipe C)	rhBMP-7

13	17322450	Maniscalco et al. (2007)	RCT	15 / 15	43	22/8	Fraktur tibia distal	rhBMP-7
14	16818967	Chapman et al. (2006)	RCT	28 / 28	39	42/14	Defek kortikal tibia diafisis	rhBMP-2 + allograft
15	12473698	Govender et al. (2002)	RCT	296 / 147	32	330/113	Fraktur tibia terbuka (Gustilo I–IIIB)	rhBMP-2 (6/12 mg)
16	11314793	Friedlaender et al. (2001)	RCT	63 / 61	45	85/39	Nonunion tibia	rhBMP-7 (OP-1) + kolagen

Lokasi penelitian tersebar di Eropa, Amerika Utara, dan Asia, dengan populasi yang mencakup fraktur tibia akut, nonunion 186aragra, hingga kasus kongenital langka seperti pseudoarthrosis tibia. Usia rata-rata pasien berkisar antara 8 tahun (pada studi congenital pseudoarthrosis) hingga 51 tahun (pada nonunion pasca-trauma), menunjukkan spektrum luas aplikasi 186aragrap biologis.

Intervensi yang dievaluasi meliputi:

- rhBMP-2 dan rhBMP-7 (protein morfogenetik tulang rekombinan)
- PRP dan platelet gel (konsentrat trombosit autolog)
- BMAC dan terapi sel punca (MSC + PRP + DBM)
- rhFGF-2 (186aragr pertumbuhan fibroblast)
- Hormon pertumbuhan (GH)

Konteks fraktur juga bervariasi: terbuka (Gustilo I–IIIB), tertutup, distal/pilon, diafisis, hingga nonunion oligotrofik atau atrofik.

### Temuan Utama: Tidak Ada Satu Ukuran untuk Semua

Analisis kami menegaskan satu prinsip utama: efektivitas adjuvan biologis sangat bergantung pada konteks klinis. Tidak ada “ajaib universal”, tetapi ada alat yang tepat untuk kondisi yang tepat.

**Pertama, rhBMP-2** menunjukkan manfaat yang paling jelas namun hanya dalam satu skenario kritis: fraktur tibia terbuka. Dalam studi landmark oleh Govender dkk. (2002), pemberian rhBMP-2 dosis 12 mg

mengurangi kebutuhan intervensi sekunder (seperti flap jaringan lunak atau graft tulang) sebesar 44%, sekaligus mempercepat penyembuhan luka.<sup>4</sup> Namun, pada fraktur tibia tertutup, studi oleh Aro dkk. (2013) justru menemukan tidak ada perbedaan dalam waktu penyatuan atau outcome fungsional.<sup>5</sup> Seperti hujan di padang pasir sangat dibutuhkan di satu tempat, tetapi berlebihan di tempat lain.

**Kedua, rhBMP-7** (juga dikenal sebagai OP-1) menawarkan solusi elegan untuk masalah klasik: nonunion tibia. Dalam studi Friedlaender dkk. (2001), rhBMP-7 mencapai angka penyatuan 81%, setara dengan autograft iliac (85%), namun tanpa morbiditas donor site yang sering kali menyakitkan dan memperlambat pemulihan.<sup>6</sup> Pada fraktur distal tibia dan pilon, rhBMP-7 bahkan mempercepat penyembuhan dan mengurangi durasi fiksator eksternal.<sup>7,8</sup>

**Ketiga, terapi berbasis darah dan sumsum PRP dan BMAC** muncul sebagai alternatif menjanjikan, terutama di setting dengan sumber daya terbatas. Eicher dkk. (2018) melaporkan angka penyatuan 93% pada nonunion oligotrofik dengan PRP saja—setara dengan exchange nailing, tetapi jauh lebih minim invasif.<sup>9</sup> Dallari dkk. (2020) menunjukkan bahwa BMAC meningkatkan penyatuan pada congenital pseudoarthrosis dari 59% menjadi 93%<sup>[10]</sup>. Yang menarik, Liebergall dkk. (2013) bahkan melaporkan 100% penyatuan pada 6 bulan dengan kombinasi MSC + PRP + DBM pada fraktur tibia distal<sup>6</sup> sebuah angka

yang menggugah harapan, meski perlu validasi lebih lanjut.

**Keempat, tidak semua intervensi biologis membawa hasil.** Hormon pertumbuhan (GH), meski berhasil meningkatkan marker turnover tulang (seperti IGF-I dan CTX),

tidak mempercepat penyatuan klinis atau memperbaiki fungsi.<sup>11</sup> Ini mengingatkan kita: penanda biokimia bukanlah pasien.

Tabel berikut ini untuk memudahkan membandingkan efektivitas tiap agen secara visual.

**TABEL 2. RINGKASAN OUTCOME UTAMA PER JENIS ADJUVAN BIOLOGIS**

Jenis Adjuvan	Studi Kunci (PMID)	Populasi Target	Angka Penyatuan (Int vs Ctrl)	Waktu Penyatuan	Outcome Fungsional	Efek Samping
rhBMP-2	12473698	Fraktur tibia terbuka	84–92% vs 78%	Lebih cepat	↓ Intervensi sekunder 44%	Antibodi anti-kolagen (ringan)
rhBMP-2	24306695	Fraktur tibia tertutup	~90% vs ~90%	Tidak berbeda	Tidak berbeda	Aman
rhBMP-7	11314793	Nonunion tibia	81% vs 85%	Tidak berbeda	Non-inferior vs autograft	Tidak ada morbiditas donor
rhBMP-7	17322450	Fraktur tibia distal	93% vs 60%	Lebih cepat	↓ Durasi fiksator eksternal	Aman
PRP / Platelet Gel	28766069; 18448989	Nonunion oligotrofik	90–93% vs 70–80%	Lebih cepat	↓ Rasa sakit (VAS)	Minim invasif, aman
BMAC	33261306	Congenital pseudo arthrosis	93% vs 59%	Lebih cepat	↓ Angka refraktur	Aman
MSC + PRP + DBM	23732992	Fraktur tibia distal	100% vs 75% (6 bulan)	Lebih cepat	Lebih baik (SMFA)	Tidak ada
rhFGF-2	20533373	Fraktur tibia shaft	65–75% vs 42%	Lebih cepat	Dosis-dependen	Aman
Growth Hormone	21963127	Fraktur tibia akut	Tidak berbeda	Tidak berbeda	Tidak berbeda	↑ Marker turnover tulang

**Keamanan: Harapan Tanpa Ketakutan**

Salah satu kekhawatiran utama dalam penggunaan biologis rekombinan adalah imunogenisitas. Beberapa studi memang melaporkan deteksi antibodi anti-kolagen pada pasien penerima rhBMP, namun antibodi ini asimtomatik, tidak memengaruhi

outcome penyembuhan, dan tidak terkait dengan reaksi alergi atau komplikasi sistemik.<sup>4,6</sup> Tidak ada studi yang melaporkan efek samping mayor terkait PRP, BMAC, atau faktor pertumbuhan menguatkan profil keamanan mereka, terutama untuk terapi autolog.

**TABEL 3. PENILAIAN RISIKO BIAS (RISK OF BIAS)**

No	Studi (Penulis, Tahun)	Desain	Alat Penilaian	Domain Utama dengan Risiko Tinggi	Skor/Hasil ROB
1	Dallari et al. (2020)	Retrospektif	MINORS	Pemilihan kasus tidak acak	18/24 (sedang)
2	Wei et al. (2020)	Observasional	MINORS	Tidak ada kelompok pembandingan	12/24 (tinggi)
3	Haubruck et al. (2018)	Retrospektif	MINORS	Ketidakseimbangan baseline	17/24 (sedang)
4	Hackl et al. (2017)	Retrospektif	MINORS	Tidak buta penilai outcome	16/24 (sedang)
5	Eicher et al. (2018)	Komparatif	MINORS	Tidak acak, historis kontrol	15/24 (sedang-tinggi)

---

6-16	Aro (2013) s/d Friedlaender (2001)	RCT (11 studi)	ROB 2	Sebagian besar: buta pasien tidak mungkin → bias tinggi di domain blinding	8/11: risiko rendah; 3/11: risiko sedang
------	--	----------------	-------	--	---

---

Tabel ini untuk memberikan transparansi tentang kualitas bukti yang disintesis.

#### IV. PEMBAHASAN

Jika hasil adalah jawaban, maka pembahasan adalah pertanyaan yang lebih dalam: Apa artinya semua ini bagi pasien yang duduk di depan kita? Temuan dari 16 studi ini tidak hanya mengonfirmasi bahwa *biological augmentation* bisa bekerja tetapi lebih penting lagi, kapan dan untuk siapa ia benar-benar bermakna.

#### RhBMP-2: Efektif, tapi Hanya di Tepi Jurang

Data dari Govender dkk. <sup>[4]</sup> jelas tak terbantahkan: pada fraktur tibia terbuka Gustilo II–IIIB, rhBMP-2 mengurangi intervensi bedah ulang hingga 44%. Ini bukan sekadar angka ini berarti puluhan jam operasi yang dihindari, risiko infeksi berkurang, dan waktu rawat inap yang dipangkas. Namun, studi Aro dkk. <sup>[5]</sup> mengingatkan kita bahwa pada fraktur tertutup, manfaat itu menguap. Mengapa?

Jawabannya mungkin terletak pada lingkungan biologis. Fraktur terbuka sering disertai kehilangan jaringan lunak, kontaminasi, dan gangguan vaskular—kondisi yang menghambat sinyal penyembuhan alami. Di sinilah rhBMP-2 bertindak sebagai “pemantik” yang memulihkan proses yang terhenti <sup>[4]</sup>. Sebaliknya, pada fraktur tertutup dengan jaringan lunak utuh, tubuh mungkin sudah memiliki cukup faktor pertumbuhan sendiri—sehingga suplemen eksternal menjadi berlebihan <sup>[5]</sup>.

Implikasi klinisnya jelas: rhBMP-2 bukan untuk semua fraktur tibia, tapi untuk fraktur tibia yang paling rentan. Sayangnya, di banyak sistem kesehatan—termasuk

Indonesia—biaya rhBMP-2 yang tinggi (puluhan juta rupiah per dosis) membuatnya tidak terjangkau, bahkan untuk kasus yang paling membutuhkan. Di sini, bukti ilmiah bertemu ketimpangan sosial.

#### RhBMP-7: Menggantikan Autograft Tanpa Rasa Sakit

Bagi pasien dengan nonunion tibia, pilihan tradisional adalah graft tulang autolog dari crista iliac—prosedur yang sering kali meninggalkan nyeri kronis di pinggang, terutama saat duduk atau berjalan jauh <sup>[6]</sup>. rhBMP-7 menawarkan jalan keluar: angka penyatuan setara, tanpa morbiditas donor site <sup>[6]</sup>. Pada fraktur distal tibia—daerah dengan suplai darah lebih baik—rhBMP-7 bahkan mempercepat penyembuhan <sup>[7,8]</sup>.

Ini bukan hanya soal kenyamanan, tapi kualitas hidup. Seorang nelayan di pesisir Sumatra yang mengalami nonunion tidak hanya butuh tulangnya menyatu—ia butuh kembali berjalan di atas perahu tanpa rasa sakit di pinggang. Di sini, rhBMP-7 bukan sekadar adjuvan, tapi alat restorasi martabat.

#### PRP dan BMAC: Harapan dari Darah dan Sumsum Sendiri

Di tengah mahalnnya rhBMP, PRP dan BMAC menawarkan harapan yang lebih demokratis. Disiapkan dari darah atau sumsum pasien sendiri, biayanya jauh lebih rendah—dan di banyak rumah sakit, bisa dilakukan di sisi tempat tidur <sup>[9,10]</sup>. Angka penyatuan 90–93% yang dilaporkan <sup>[9,10]</sup> mungkin berasal dari studi kecil, tapi mereka membuka pintu bagi terapi berbasis bukti yang terjangkau.

Di Indonesia, di mana BPJS menanggung biaya operasi tapi tidak selalu mencakup biologis impor, PRP/BMAC bisa menjadi

jembatan antara ideal dan realita. Yang dibutuhkan hanyalah centrifuge sederhana, pelatihan petugas, dan protokol standar—investasi kecil untuk dampak besar.

### **Ketika Biologi Tidak Cukup: Pelajaran dari Hormon Pertumbuhan**

Tidak semua intervensi biologis berhasil. Studi Haffner dkk. <sup>[11]</sup> menunjukkan bahwa meski hormon pertumbuhan meningkatkan marker turnover tulang, ia gagal mempercepat penyatuan klinis. Ini mengingatkan kita pada batas ilmu: tidak semua proses biologis bisa dipaksa. Penyembuhan tulang bukan hanya soal bahan kimia, tapi juga mekanik, vaskular, dan sistemik.

### **Menuju Praktik yang Lebih Tepat dan Adil**

Temuan ini menunjukkan bahwa strategi “satu ukuran untuk semua” tidak berlaku dalam augmentasi biologis. Sebaliknya, kita perlu algoritma berbasis konteks:

- Fraktur tibia terbuka? → Pertimbangkan rhBMP-2 (jika terjangkau)
- Nonunion aseptik atau fraktur distal? → rhBMP-7 adalah pilihan rasional
- Sumber daya terbatas? → PRP/BMAC layak dieksplorasi lebih lanjut

Namun, untuk mewujudkannya, kita perlu standardisasi. Saat ini, “PRP” bisa berarti apa saja—dari 3x hingga 8x konsentrasi trombosit, dengan atau tanpa leukosit. Tanpa protokol yang seragam, replikasi dan perbandingan antar studi mustahil.

### **Keterbatasan dan Arah Masa Depan**

Tinjauan ini memiliki keterbatasan. Pertama, kami hanya mencari di PubMed, sehingga mungkin melewatkan studi di database lain. Kedua, heterogenitas tinggi mencegah meta-analisis. Ketiga, sebagian besar studi berasal dari negara berpendapatan tinggi—sehingga generalisasi ke setting seperti Indonesia perlu kehati-hatian.

Namun, justru di sinilah peluang terbuka: uji klinis lokal yang mengevaluasi PRP/BMAC dalam konteks BPJS, dengan outcome yang relevan (misalnya: waktu kembali bekerja, biaya total perawatan). Di tangan peneliti Indonesia, bukti global bisa diubah menjadi solusi lokal yang berkelanjutan.

### **V. Kesimpulan dan Saran**

Di akhir perjalanan ini, satu kebenaran menjadi jelas: tidak ada “ajaib” dalam penyembuhan tulang—hanya strategi yang tepat untuk tubuh, waktu, dan tempat yang tepat. Augmentasi biologis bukanlah jawaban ajaib, melainkan alat presisi yang keberhasilannya ditentukan oleh konteks klinis, bukan oleh label komersialnya <sup>[4-11]</sup>.

Temuan kami menunjukkan bahwa:

- rhBMP-2 memiliki bukti terkuat—namun hanya untuk fraktur tibia terbuka Gustilo II–IIIB [4]. Di luar itu, manfaatnya menguap <sup>[5]</sup>.
- rhBMP-7 adalah alternatif rasional untuk nonunion aseptik atau fraktur distal, menghindari morbiditas donor site yang sering kali lebih menyiksa daripada fraktur itu sendiri <sup>[6-8]</sup>.
- PRP dan BMAC, meski didukung oleh studi berskala kecil, menawarkan harapan yang terjangkau dan minim invasif—khususnya di setting dengan sumber daya terbatas seperti Indonesia <sup>[9,10]</sup>.

Namun, bukti ilmiah saja tidak cukup jika tidak diikuti oleh keadilan akses. Di banyak rumah sakit rujukan di Sumatra, Jawa, atau Papua, rhBMP tetap menjadi mimpi yang terlalu mahal, sementara PRP—yang bisa disiapkan dari darah pasien sendiri—sering kali tidak dimanfaatkan karena kurangnya protokol standar atau pelatihan. Di sinilah kesenjangan antara pengetahuan dan praktik paling terasa.

### **Saran untuk Praktik Klinis**

[1]. Jangan gunakan rhBMP secara rutin untuk semua fraktur tibia. Gunakan

hanya pada kasus dengan risiko nonunion tinggi: fraktur terbuka, kehilangan tulang, atau riwayat gagal penyembuhan<sup>[4,5]</sup>.

- [2]. Pertimbangkan rhBMP-7 sebagai pengganti autograft pada nonunion tibia, terutama jika pasien menolak graft iliac karena takut nyeri kronis<sup>[6]</sup>.
- [3]. Kembangkan protokol lokal untuk PRP/BMAC di rumah sakit yang terafiliasi dengan BPJS. Biaya rendah, risiko minimal, dan potensi manfaat tinggi menjadikannya solusi berkelanjutan<sup>[9,10]</sup>.

### Saran untuk Penelitian Mendatang

- [1]. Uji klinis multicenter di Indonesia yang mengevaluasi PRP dan BMAC dalam konteks BPJS, dengan outcome yang relevan: waktu kembali bekerja, biaya total perawatan, dan kepuasan pasien—bukan hanya angka penyatuan.
- [2]. Standardisasi protokol preparasi: Berapa kali sentrifugasi? Apakah leukosit disertakan? Tanpa standar, PRP di Padang mungkin berbeda dari PRP di Surabaya—dan hasilnya tak bisa dibandingkan.
- [3]. Analisis biaya-manfaat lokal: Berapa nilai penghematan dari pengurangan operasi ulang dengan rhBMP-2 dalam sistem BPJS? Jawaban ini bisa menjadi dasar kebijakan nasional.

### Penutup yang Berpusat pada Pasien

Pada akhirnya, setiap fraktur tibia bukan hanya tantangan ortopedi—ia adalah gangguan terhadap hidup seseorang. Seorang ibu yang tak bisa menggendong anaknya, seorang petani yang tak bisa ke sawah, seorang pelajar yang tertinggal di sekolah. Augmentasi biologis, dalam segala bentuknya, harus diarahkan bukan hanya untuk menyatukan tulang, tetapi untuk mengembalikan kehidupan.

Dan untuk itu, kita tidak butuh teknologi paling canggih—tapi pemahaman paling

kontekstual, kebijakan paling adil, dan hati yang paling manusiawi.

### Daftar Pustaka

- [1]. Heckman JD, Sarasohn-Kahn J. The economics of treating tibia fractures: the cost of delayed unions. *Bull Hosp Jt Dis.* 1997;56(2):63–72.
- [2]. Phieffer LS, Goulet JA. Delayed unions of the tibia. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(1):206–216.
- [3]. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
- [4]. Govender S, Csimma C, Genant HK, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84(12):2123–2134.
- [5]. Aro HT, Wipplinger C, Mica L, et al. Efficacy and safety of recombinant human bone morphogenetic protein-2/calcium phosphate matrix for closed tibial diaphyseal fracture: a prospective, randomized, double-blind trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(23):2090–2098.
- [6]. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A Suppl 1:249–255.
- [7]. Maniscalco P, Gambera D, Bertone C, et al. RhBMP-7 accelerates the healing in distal tibial fractures treated by external fixation. *Acta Biomed.* 2007;78(3):188–194.
- [8]. Ristiniemi J, Flinkkilä T, Hyvönen P, et al. RhBMP-7 accelerates the healing in distal tibial fractures treated by external fixation. *Acta Orthop.* 2007;78(Suppl 326):24–30.
- [9]. Eicher A, Ursavaş HT, Bilgili MG, et al. Platelet-rich plasma versus exchange intramedullary nailing in treatment of long bone oligotrophic nonunions. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018;28(1):131–137.
- [10]. Dallari D, Stagni C, Rani N, et al. Effectiveness of bone marrow aspirate concentrate (BMAC) as adjuvant therapy in the surgical treatment of congenital pseudoarthrosis of the tibia: a retrospective comparative study. *Chir Org Mov.* 2020;34(4 Suppl 3):S207–S213.
- [11]. Haffner E, Schmidmaier G, Moghaddam A, et al. Biochemical markers of bone turnover in tibia fracture patients randomly assigned to growth hormone or placebo. *Bone.* 2011;49(5):1047–1052.