

The role of fibroblast growth factor receptor-3 as a negative regulator in late mandibular growthPeran *fibroblast growth factor receptor-3* sebagai regulator negatif di akhir pertumbuhan mandibula¹Dwita Pratiwi, ²Dewi F. Suniarti, ²Nurtami Soedarsono, ¹Benny M. Soegiharto¹Departemen Ortodonti, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia²Departemen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Jakarta, Indonesia

Corresponding author: Dwita Pratiwi, e-mail: dwitapратиwi14@gmail.com

ABSTRACT

Assessment of mandibular growth status has been done using cephalometric radiographs by looking at cervical bone maturation. Recent studies suggest that this method is not good at identifying the final period of growth. In recent years, biomolecular research has been conducted to look at the potential of proteins as growth indicators. It is important to comprehensively understand the mandibular growth process in order to determine which proteins have the potential to be used as indicators. Mandibular growth is a complex biological process that is regulated by various proteins through various signalling pathways. The centre of growth is at the mandibular condyle which has a unique cartilage and plays a dual role as articular cartilage and growth plate. This review discusses the role of fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR-3) in the mandibular growth process and its signalling pathways. The FGFR-3 was shown to act as a negative regulator of mandibular growth by reducing the proliferation and hypertrophic differentiation of chondrocytes in mandibular condylar cartilage. It is concluded that the regulation of FGFR-3 is localised due to previous studies on condylar cartilage of experimental animals, so further research needs to be done to see the role of FGFR-3 in human mandibular growth.

Keywords: condylar growth, fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR-3), negative regulator**ABSTRAK**

Penilaian status pertumbuhan mandibula selama ini dilakukan dengan menggunakan radiografi sefalometri dengan melihat maturasi tulang servikal. Studi terakhir menyatakan bahwa metode tersebut kurang baik dalam mengidentifikasi periode akhir pertumbuhan. Beberapa tahun terakhir dilakukan penelitian biomolekuler untuk melihat potensi protein sebagai indikator pertumbuhan. Pemahaman proses pertumbuhan mandibula penting dipahami secara komprehensif untuk dapat menentukan protein yang berpotensi dijadikan indikator. Pertumbuhan mandibula merupakan proses biologis kompleks yang diregulasi oleh berbagai protein melalui berbagai jalur pensinyalan. Pusat pertumbuhan berada pada kondil mandibula yang memiliki kartilago unik dan berperan ganda sebagai kartilago artikular dan lempeng pertumbuhan. Kajian ini membahas peran *fibroblast growth factor receptor-3* (FGFR-3) dalam proses pertumbuhan mandibula dan jalur pensinyalannya. FGFR-3 dibuktikan berperan sebagai regulator negatif pertumbuhan mandibula dengan menurunkan proliferasi dan diferensiasi hipertrofik kondrosit pada kartilago kondil mandibula. Disimpulkan bahwa regulasi FGFR-3 bersifat lokal karena studi terdahulu pada kartilago kondil hewan coba sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat peran FGFR-3 dalam pertumbuhan mandibula manusia.

Kata kunci: pertumbuhan kondil, fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR-3), regulator negatif

Received: 10 October 2024

Accepted: 1 January 2025

Published: 1 April 2025

PENDAHULUAN

Bedah ortognatik merupakan salah satu pilihan perawatan ortodonti pada pasien dengan kelainan skeletal yang parah yang dilakukan pada pasien yang sudah tidak dalam periode tumbuh kembang.^{1,2} Stabilitas hasil bedah ortognatik yang dilakukan di masa tumbuh kembang dikatakan kurang baik dan berisiko membutuhkan operasi kedua di masa dewasa. Hal ini disebabkan oleh masih adanya potensi pertumbuhan pada rahang, terutama pada mandibula; sehingga proses pertumbuhan mandibula perlu dipahami termasuk bila periode pertumbuhan telah berakhir dan protein yang meregulasinya.^{3,5}

Pusat pertumbuhan mandibula berada pada kondil. Proses pertumbuhan mandibula pada kondil terjadi melalui proses osifikasi endokondral seperti pada tulang panjang. Namun demikian, kondil mandibula memiliki jaringan kartilago yang berbeda dengan tulang panjang. Tulang panjang memiliki dua jenis kartilago, yaitu kartilago artikular yang berperan sebagai peredam tekanan, dan lempeng pertumbuhan sebagai situs pertumbuhan. Sedangkan kondil memiliki *mandibular condylar cartilage* (MCC) yang berperan ganda sebagai peredam sekaligus pusat pertumbuhan.⁶

Terletak pada permukaan artikular kondil, MCC memiliki empat zona histologis, yaitu artikular, proliferasi, sel kondrositik, dan hipertrofi. Pertumbuhan panjang mandibula dihasilkan dari proliferasi sel progenitor, produksi matriks kartilago dan pembesaran kondrosit hipertrofi. Dari ketiga proses tersebut, peran terbesar pertumbuh-

an panjang tulang berada pada pembesaran kondrosit hipertrofik. Secara histologis, akhir pertumbuhan kondil mandibula ditandai dengan hilangnya kartilago hipertrofi, yang kemudian digantikan oleh kartilago fibrosa. Proses ini diatur oleh berbagai protein melalui beberapa jalur pensinyalan, salah satunya adalah *fibroblast growth factor receptor-3* (FGFR-3).^{6,7} Kajian pustaka ini membahas peranan FGFR-3 di akhir pertumbuhan mandibula.

TINJAUAN PUSTAKA**Proses pertumbuhan mandibula**

Zona histologis pada MCC sulit dibedakan, namun dapat diidentifikasi berdasarkan sel-sel di dalamnya. Zona artikular sebagai lapisan terluar dari MCC tersusun atas jaringan ikat padat dengan sel-sel tersebar, pipih dan dikelilingi oleh kolagen. Sel-sel pada zona artikular mengekspresikan protein yang diproduksi oleh gen *proteoglikan 4* dan berfungsi sebagai pelumas sendi.^{6,8} Zona proliferasi didominasi oleh sel kondroprogenitor dan osteoprogenitor yang aktif berproliferasi dan mulai berdiferensiasi menjadi kondroblas dan osteoblas. Ekspresi dua sinyal molekul, yaitu *parathyroid-related protein* (PTHrP) dan *Indian Hedgehog* (Ihh) terlihat pada zona proliferasi.⁹ Zona maturasi tersusun atas sel-sel kondrosit pada berbagai tahap maturasi sel. Morfologi sel berubah dari pipih menjadi membulat dan berada dalam lakuna. Zona ini ditandai dengan adanya ekspresi Sox9 dan *Col2*.^{6,10} Zona hipertrofik tersusun atas sel-sel kondrosit hipertrofi yang merupakan tahap diferensiasi ak-

hir dari kondrosit. Pada zona ini, terjadi transisi dari kolagen tipe 2 menjadi kolagen tipe X. Kolagen tipe X merupakan matriks yang mengawali terjadinya osifikasi endokondral dan berfungsi sebagai protein pengikat kalsium, sehingga dapat memfasilitasi proses kalsifikasi. Sebagian kondrosit hipertrofi kemudian mengalami apoptosis dan sebagian lain bertransformasi menjadi sel osteogenik.^{6,9,10}

Pertumbuhan kondil dimulai dengan proses proliferasi dan diferensiasi sel progenitor menjadi kondrosit yang diregulasi oleh *Ihh*, PTHrP dan Sox9. Diferensiasi sel progenitor pada zona proliferasi dipengaruhi oleh beban biomekanis. Sel progenitor berdiferensiasi menjadi kondrosit sebagai respon terhadap beban mekanis. Penelitian pada mencit menunjukkan bahwa pembentukan kartilago yang diawali dengan diferensiasi kondrosit hanya terjadi ketika ada pergerakan artikulasi dan ada regangan. Ketika tidak ada pergerakan tersebut, kartilago tidak terbentuk dan sel progenitor akan berdiferensiasi menjadi osteoblas dan membentuk tulang.¹⁰ Sel progenitor berdiferensiasi menjadi kondrosit di bawah regulasi PTHrP. Kondrosit kemudian berdiferensiasi menjadi kondroblas di bawah regulasi *Ihh* dan Sox9. Sox9 mengatur kondrosit untuk mensintesis kolagen tipe 2, yang berperan dalam proses diferensiasi kondrosit menjadi kondrosit prehipertrofik. Kondrosit prehipertrofik kemudian bermaturasi dan berdiferensiasi menjadi kondrosit hipertrofi. Di sisi lain, *Ihh* meregulasi PTHrP untuk menghambat proses diferensiasi kondrosit hipertrofi. Kondrosit hipertrofi akan mensekresikan kolagen tipe X yang menandakan awal mula proses osifikasi endokondral. Kondrosit hipertrofi juga mengekspresikan *VEGF* yang memicu invasi pembuluh darah sehingga sel-sel osteoprogenitor bermigrasi ke area kondil mandibula. Sel-sel osteoprogenitor kemudian di bawah pengaruh *Cbfa1/Runx2* berdiferensiasi menjadi osteoblast dan osteosit, sehingga terjadi osteogenesis dan pertumbuhan kondil.^{9,11,12}

Fibroblast growth factor receptor-3

Fibroblast growth factor (FGF) merupakan sekumpulan protein yang berperan dalam komunikasi antar sel selama proses pertumbuhan dan perkembangan yaitu memicu respon biologis dengan berikatan dan mengaktifkan sekelompok sel reseptor tirosin kinase berafinitas tinggi, yaitu FGFR-3. FGF juga mengikat *heparin sulfate proteoglycans* (HSPG), reseptor berafinitas rendah yang tidak mentransmisikan sinyal biologis, tetapi berperan mengatur pengikatan FGF dan aktivasi reseptor pensinyalan yang akan ditempati. Selama masa perkembangan embrio, FGF berperan dalam morfogenesis dengan mengatur proliferasi, diferensiasi, dan migrasi sel. Pada orang dewasa, FGF berperan mengontrol sistem saraf, perbaikan jaringan, homeostasis dan angiogenesis.^{13,14}

FGFR-3 memiliki fungsi fisiologis utama sebagai regulator negatif pertumbuhan kartilago. Ekspresi FGFR-3 terlihat pada zona proliferasi dan prehipertrofik kondrosit pada lempeng pertumbuhan. Pada manusia, mutasi yang mengaktifkan FGFR-3 menyebabkan akondroplasia dan *thanophoric dysplasia* yang merupakan ben-

tuk umum dari dwarfisme. Individu dengan akondroplasia memiliki tubuh pendek, lengan dan kaki yang tidak proporsional, kepala besar dengan hipoplasia pada bagian wajah tengah, dan lordosis lumbal yang berlebih. Kondisi mutasi yang sama pada mencit juga menghasilkan fenotip dwarfisme. Gambaran klinis dwarfisme disebabkan peran fisiologis FGFR-3 menjadi berlebihan akibat mutasi tersebut. Sebaliknya, mencit dengan mutasi FGFR-3-*null* memiliki pertumbuhan tulang panjang berlebih akibat zona pertumbuhan epifiseal yang meluas karena adanya peningkatan proliferasi kondrosit.¹⁵⁻¹⁷

Sinyal ekstrasel dari FGF ditransmisikan oleh empat reseptor tirosin kinase, yaitu FGFR 1-4 dengan fungsi fisiologis yang berbeda-beda. Sebagai reseptor tirosin kinase, FGFR 1-4 memiliki struktur domain pengikat ligan ekstrasel, domain *acid box*, domain transmembran dan domain intrasel. Domain ligan ekstrasel terdiri atas tiga subdomain mirip seperti immunoglobulin, yaitu D1-D3. Ligan berikatan dengan subdomain D2 dan D3, sementara HSPG berikatan dengan D2. FGF dapat berikatan dengan FGFR karena adanya HSPG. Proses aktivasi reseptor dimulai dari pengikatan ligan, aktivasi tirosin kinase, fosforilasi residu tirosin pada reseptor dan FRS2, dan perekrutan molekul untuk menyebarkan sinyal ke hilir. Sejumlah jalur pensinyalan telah diidentifikasi di bagian hilir aktivasi FGFR, termasuk jalur MAPK, STAT, PLC γ , PI3-Akt, dan PKC. Jalur paling relevan dengan pertumbuhan dan perkembangan tulang yaitu MAPK dan STAT. Sinyal FGF juga memengaruhi jalur sinyal lainnya, seperti WNT dan TGF- β .^{16,18,19}

Pensinyalan RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK merupakan jalur utama proses penghentian pertumbuhan yang diaktivasi oleh FGFR-3. FGFR-3 menyebabkan aktivasi jalur ERK berkelanjutan yang dapat berlangsung hingga 24 jam, sehingga terjadi penghentian pertumbuhan. Mekanisme ini terlihat pada kasus akondroplasia dan dikaitkan dengan penurunan proliferasi kondrosit, penurunan produksi matriks, peningkatan degradasi matriks, perubahan bentuk dan diferensiasi sel.^{16,20} Penelitian Murakami et al memperlihatkan bahwa aktivasi konstitutif MEK-1 pada kondrosit mencit menghasilkan fenotip mencit dwarfisme dengan karakteristik rangka tungkai yang memendek akibat perkembangan kondrosit hipertrofi yang tidak sempurna.¹⁷ Sejalan dengan studi tersebut, adanya inhibisi pada MEK menunjukkan peningkatan pada ukuran sel hipertrofik dan produksi matriks.^{21,22}

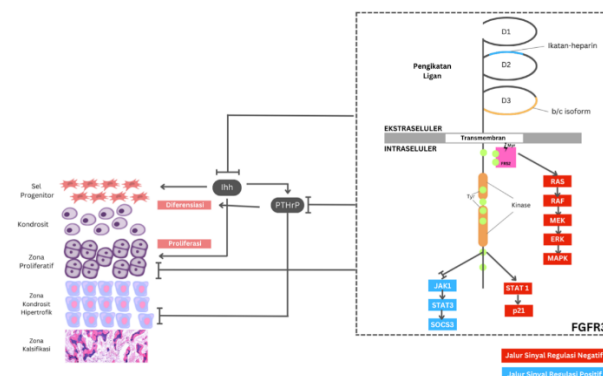
Penelitian menggunakan *cell line* oleh Li et al menunjukkan bahwa proliferasi kondrosit juga dipengaruhi oleh FGFR-3 melalui jalur sinyal PTH/PTHrP. Overekspresi FGFR-3 dapat menurunkan ekspresi gen PTHrP hingga 50% dan reseptor PTH/PTHrP hingga lebih dari 75%. Penurunan ekspresi reseptor PTH/PTHrP pada sel kondrosit melalui pensinyalan JAK/STAT berefek pada penurunan kemampuan proliferasi kondrosit, yang mengindikasikan berakhirnya pertumbuhan tulang.²³

Studi lain oleh Krejci et al membuktikan bahwa aktivasi FGFR3 menyebabkan hambatan pensinyalan sitokin-STAT kanonik pada kondrosit melalui SOCS3. Sinyal sitokin-STAT3 merupakan regulator positif penting bagi

pertumbuhan kartilago karena berperan menstimulasi diferensiasi kondrosit yang menyebabkan pemanjangan tulang. Pada osteoblas, sinyal STAT3 secara fisiologis mendorong pembentukan tulang sebagai respon terhadap beban mekanis melalui pesinyalan langsung pada osteosit. Aktivitas ini dapat dihambat oleh SOCS3 yang diinduksi oleh FGFR-3.^{20,24}

Selain STAT3, STAT1 juga merupakan mediator aktivitas FGFR3 dalam kondrosit. STAT1 ditemukan terlokalisasi dalam nukleus manusia dengan *thanatophoric dysplasia*, mengindikasikan aktivasi STAT1 oleh FGFR3. Selain itu, p21Waf1/Cip1 sebagai penghambat siklus sel yang berfungsi di bagian hilir STAT1 juga terlihat ekspresinya pada kondrosit penderita TD, yang bertanggung jawab pada proses penghambatan proliferasi kondrosit. Hasil pengamatan ini menunjukkan bahwa aktivasi STAT1 turut menyebabkan gambaran dwarfisme pada penderita akondroplasia dan TD. Namun efek yang dihasilkan dari mencit dengan mutasi STAT1-*null* jauh lebih ringan dibandingkan dengan FGFR3-*null*, membuktikan adanya jalur lain yang memediasi pensinyalan FGFR3 dalam pertumbuhan skeletal.²⁵

Penurunan pertumbuhan tulang yang disebabkan oleh mutasi aktivasi FGFR3 dihasilkan dari penurunan kondrosit proliferasi dan hipertrofik. Kedua proses ini diregulasi melalui dua jalur sinyal yang berbeda. Jalur sinyal STAT1 lebih berperan pada proliferasi kondrosit, sedangkan sinyal MAPK bertanggung jawab menekan kondrosit hipertrofik, menghasilkan tubuh yang kerdil.²⁶ Mekanisme proses ini kemungkinan berhubungan dengan fungsi fisiologis SOX9. Ekspresi SOX9 normalnya perlu ditekan agar diferensiasi kondrosit hipertrofik berlanjut hingga matang. Mutasi aktivasi pada FGFR3 menstabilkan ekspresi SOX-9 pada kondrosit hipertrofik sehingga kondrosit hipertrofik yang matang menurun.^{27,28}



Gambar 1 Cara kerja FGFR3 pada pertumbuhan mandibula

Pembentukan kartilago juga dimediasi oleh adanya interaksi antara FGF8 dengan FGFR terutama FGFR1 dan FGFR3. Pada berbagai tahap pertumbuhan tungkai dan sendi, FGFR3 berikatan dengan FGF8 untuk mengaktifkan jalur pensinyalan hilir MAPK dan BMP dengan intensitas berbeda. Efek biologis yang kompleks dari semua jalur pensinyalan bersifat kumulatif dan bermanifestasi sebagai hasil akhir pertumbuhan dan perkembangan tungkai dan sendi. FGF8 dan FGFR3 dipertahankan dalam keseimbangan dinamis untuk me-

astikan fungsi motorik normal pada tungkai dan sendi.²⁹ Studi pada mencit *Dmp1^{Cre}; R26R^{FGF8}* oleh Xu et al menunjukkan pentingnya sinyal FGF8 dalam regulasi osteogenesis kraniofasial. Aktivasi sinyal FGF8 terbukti menurunkan osteogenesis pada tulang mandibula, menghasilkan gambaran hipoplasia mandibula (Gbr.1).³⁰

PEMBAHASAN

Status pertumbuhan mandibula menjadi salah satu pertimbangan dalam menentukan diagnosis dan rencana perawatan pada kasus ortodonti. Saat ini status pertumbuhan dinilai dengan menggunakan *skeletal maturation index* (SMI) dengan radiografi karpal ataupun *cervical vertebral maturation* (CVM) menggunakan sefalometri. Metode CVM memiliki keunggulan sebab radiografi sefalometri merupakan salah satu pemeriksaan yang rutin dilakukan pada pasien ortodonti, sehingga tidak diperlukan radiasi tambahan untuk mendapatkan radiografi karpal.^{31,32} Kedua metode ini memiliki akurasi yang baik dalam memprediksi pasien yang berada di puncak pertumbuhan dan telah melewati puncak pertumbuhan. Namun demikian, berdasarkan penelitian oleh Perinetti et al, metode ini kurang akurat dalam penentuan akhir pertumbuhan karena beberapa subjek yang telah berakhir masa pertumbuhannya teridentifikasi masih berada dalam tahap pubertas.³³ Selain itu, metode analisis ini didasari oleh penilaian subjektif terhadap morfologi tulang servikal. Gambaran menyerupai pulau-pulau tulang di sekitar tulang servikal dapat membingungkan proses identifikasi pada beberapa tingkat maturasi.³⁴

Beberapa peneliti telah mencoba mencari metode lain dalam menilai status pertumbuhan, salah satunya adalah dengan mengidentifikasi regulator yang berperan penting dalam pertumbuhan. Studi oleh Masoud et al dan Anusuya et al telah membuktikan bahwa IGF-1 dan DHEA-S mengalami peningkatan tajam pada masa pubertas, saat terjadi percepatan pertumbuhan mandibula. Berdasarkan studi tersebut, IGF-1 dan DHEA-S dikatakan dapat dijadikan indikator maturasi skeletal dan dapat diaplikasikan pada diagnosis ortodonti.^{35,36}

Pertumbuhan skeletal akan melambat secara perlahan setelah melewati masa pubertas. Rentang waktu akhir pertumbuhan mandibula penting diketahui terutama pada pasien yang membutuhkan perawatan bedah ortognatik. Untuk itu, perlu dipahami proses dan regulator pada akhir pertumbuhan mandibula secara menyeluruh. FGFR-3 memiliki peran sebagai regulator negatif dalam pertumbuhan tulang. Mutasi *loss-of-function* dari gen FGFR-3 pada mencit menunjukkan adanya pertumbuhan berlebih dari tulang.^{37,38} Mutasi gene FGFR-3 pada manusia berhubungan dengan terjadinya kraniosinostosis pada sindrom Muenke dan Crouzonodermoskeletal. Penderita sindrom tersebut memiliki mandibula dengan karakteristik simfisis yang tinggi dan menonjol, serta jarak intergonial yang sempit.³⁹

Pertumbuhan mandibula merupakan hasil dari serangkaian proses biologis pada kondil yang diregulasi oleh sejumlah protein melalui berbagai jalur pensinyalan tertentu. Proses dimulai dari diferensiasi sel-sel progenitor menjadi kondroblas yang mengalami proliferasi

dan berdiferensiasi menjadi kondrosit hipertrofik hingga akhirnya memicu proses osifikasi endokondral. Pertambahan ukuran mandibula terutama disebabkan oleh proses membesarnya kondrosit hipertrofik. Ketika memasuki periode akhir pertumbuhan, terjadi penurunan proliferasi dan menghilangnya kondrosit hipertrofik karena mengalami apoptosis atau berdiferensiasi menjadi osteoblast.^{9,11,12}

FGFR-3 melalui berbagai jalur pensinyalan menurunkan terjadinya proliferasi kondrosit dan menghambat pematangan kondrosit hipertrofik. Duplan et al meneliti pengaruh mutasi penguatan fungsi FGFR-3 pada bentuk, ukuran dan posisi mandibula mencit. Mencit dengan mutasi *Fgfr3*^{Y367C/+} memiliki mandibula yang lebih panjang dibandingkan dengan mencit normal. Mutasi ini juga mengganggu proses osifikasi endokondral pada bagian superior ramus mandibula dan menimbulkan defek pada kartilago kondil, menyebabkan hipoplasia dan dismorfogenesis mandibula. Secara histologis, mencit dengan mutasi *Fgfr3*^{Y367C/+} memiliki ukuran kondrosit hipertrofik yang lebih kecil dan zona hipertrofik yang lebih pendek, sehingga menghasilkan gambaran klinis kondil mandibula yang pendek.⁴⁰

Visnapu et al meneliti peran FGFR3 dalam pertumbuhan mandibula dengan melihat kondil mandibula tikus berusia 1-21 hari secara histologis. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa tikus berusia 1-10 hari memiliki reaksi terkuat dari antibodi FGFR-3 pada lapisan proliferasi, sedangkan tikus berusia 14-21 hari, ekspresi FGFR-3 terlihat pada lapisan proliferasi dan hipertrofik bagian atas. Kedalaman proporsional lapisan sel dengan ekspresi FGFR3 pada kartilago mandibula tikus meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Peningkatan ini terjadi saat tikus mulai memakan makanan solid, sehingga fungsi artikular kondil mandibula meningkat. Penelitian ini membuktikan bahwa FGFR3 memiliki peran penting dalam regulasi pertumbuhan mandibula.⁴¹

Dalam sistem biologis, terdapat regulator lokal dan sistemik dengan peran masing-masing dalam menjaga homeostasis. Regulator lokal bekerja pada area yang lebih terlokalisasi, sementara regulator sistemik beroperasi pada skala yang lebih luas.⁴² Studi-studi yang telah dijelaskan sebelumnya, membuktikan peran FGFR-3 sebagai regulator lokal pada kondil sebagai pusat pertumbuhan mandibula. Berbeda dengan IGF-1 dan DHEA-S yang merupakan hormon, FGFR-3 merupakan protein yang dikodekan oleh gen *fgfr3*. Dengan demikian, efek dan cakupan yang ditimbulkan IGF-1 dan DHEA-S pada tubuh juga lebih luas dibandingkan dengan FGFR-3. Pada studi terdahulu, IGF-1 dan DHEA-S dikatakan dapat dijadikan indikator maturasi servikal terutama pada subjek yang berada dalam masa pubertas dengan pemeriksaan kadar kedua hormon tersebut di dalam darah.^{35,36} Meskipun FGFR-3 telah terbukti berperan dalam menurunkan osteogenesis di periode akhir pertumbuhan, tetapi potensi untuk dapat dijadikan sebagai indikator seperti halnya IGF-1 dan DHEA-S belum dapat dibuktikan. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui peran FGFR-3 di akhir pertumbuhan tulang, dapat tergambar secara sistemik. Selain itu, penelitian terdahulu dilakukan pada tikus ataupun *cell line*. Meskipun manusia dikatakan memiliki kemiripan dengan tikus secara genetik, proses biologis dan regulator yang terkait dalam proses tersebut dapat berbeda.

Disimpulkan bahwa FGFR-3 berperan penting sebagai regulator negatif di akhir masa pertumbuhan mandibula. Namun studi yang mendukung hal tersebut dilakukan pada kondil hewan coba sehingga hanya dapat menggambarkan peran FGFR-3 secara lokal pada kondil sebagai pusat pertumbuhan mandibula. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat peran FGFR-3 pada pertumbuhan mandibula manusia, dan potensinya untuk dapat dijadikan sebagai indikator periode pertumbuhan mandibula.

DAFTAR PUSTAKA

1. Graber LW, Vanarsdall RL, Vig KW, Huang GJ. Orthodontics current principles and techniques. 6th ed. St.Louis: Elsevier; 2017.
2. Mitchell L. An introduction to orthodontics. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
3. Wolford LM, Karras SC, Mehra P. Considerations for orthognathic surgery during growth, Part 1: Mandibular deformities. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2001;119(2):95-101. doi:10.1067/mod.2001.111401
4. Proffit WR, Phillips C, Turvey TA. Long-term stability of adolescent versus adult surgery for treatment of mandibular deficiency. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010;39(4):327-32. doi:10.1016/j.ijom.2010.01.012
5. O'Ryan SJA. Surgical management of growing patients through orthognathic surgery: a review. Res Reports Oral Maxillofac Surg 2020;4(1). doi:10.23937/2643-3907/1710029
6. Mizoguchi I, Toriya N, Nakao Y. Growth of the mandible and biological characteristics of the mandibular condylar cartilage. Jpn Dent Sci Rev 2013;49(4):139-50. doi:10.1016/j.jdsr.2013.07.004
7. LudHU. Age changes in the articular tissue of human mandibular condyles from adolescence to old age: A semiquantitative light microscopic study. Anat Rec 1998;251:439-47. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199808)251:4<439::AID-AR3.3.0.CO;2-N
8. Ohno S, Schmid T, Tanne Y. Expression of superficial zone protein in mandibular condyle cartilage. Osteoarthritis Cartil. 2006;14:807-13. doi:10.1016/j.joca.2006.02.002
9. Leander D. Role of growth factors in the development of mandible. J Ind Orthod Soc 2011;45:51-60. doi:10.1159/000023515
10. Robinson J, O'Brien A, Chen J, Wadhwa S. Progenitor cells of the mandibular condylar cartilage. Curr Mol Biol Reports. 2015;1:110-4. doi:10.1007/s40610-015-0019-x
11. Rabie ABM, Tang GH, Xiong H, Hägg U. PTHrP regulates chondrocyte maturation in condylar cartilage. J Dent Res. 2003;82:627-31. doi:10.1177/154405910308200811
12. Rabie ABM, Hägg U. Factors regulating mandibular condylar growth. Am J Orthod Dentofac Orthop 2002;122:401-9. doi:10.1067/mod.2002.125713
13. Horton WA, Degnin CR. FGFs in endochondral skeletal development. Trends Endocrinol Metab 2009;20:341-8. doi:10.1016/j.tem.2009.04.003
14. Hatch NE. FGF signaling in craniofacial biological control and pathological craniofacial development. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2010;20(4):295-311. doi:10.1615/critrevukargeneexpr.v20.i4.20

15. Park SW. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in achondroplasia. *J Mucopolysaccharidosis Rare Dis* 2016; 2:46-9. doi:10.19125/jmrd.2016.2.2.46
16. Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P. Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias. *Hum Mutat* 2012;33:29-41. doi:10.1002/humu.21636
17. Murakami S, Balmes G, McKinney S, Zhang Z, Givol D, De Crombrughe B. Constitutive activation of MEK1 in chondrocytes causes Stat1-independent achondroplasia-like dwarfism and rescues the Fgfr3-deficient mouse phenotype. *Genes Dev*. 2004;18(3):290-305. doi:10.1101/gad.1179104
18. Horton WA, Lunstrum GP. Fibroblast growth factor receptor 3 mutations in achondroplasia and related forms of dwarfism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2002;3:381-85. doi:10.1023/A:1020914026829
19. L'Hôte CGM, Knowles MA. Cell responses to FGFR3 signalling: Growth, differentiation and apoptosis. *Exp Cell Res*. 2005; 304:417-31. doi:10.1016/j.yexcr.2004.11.012
20. Krejci P, Bryja V, Pachernik J. FGF2 inhibits proliferation and alters the cartilage-like phenotype of RCS cells. *Exp Cell Res*. 2004;297:152-64. doi:10.1016/j.yexcr.2004.03.011
21. Degnin CR, Laederich MB, Horton WA. FGFs in endochondral skeletal development. *J Cell Biochem*. 2010;110:1046-57. doi:10.1002/jcb.22629
22. Su N, Jin M, Chen L. Role of FGF/FGFR signaling in skeletal development and homeostasis: Learning from mouse models. *Bone Res*. 2014;2(November 2013):1-24. doi:10.1038/boneres.2014.3
23. Li M, Seki Y, Freitas PHL. FGFR3 down-regulates PTH/PTHrP receptor gene expression by mediating JAK/STAT signaling in chondrocytic cell line. *J Electron Microsc* (Tokyo). 2010;59(3):227-36. doi:10.1093/jmicro/dfq002
24. Sims NA. The JAK1/STAT3/SOCS3 axis in bone development, physiology, and pathology. *Exp Mol Med* 2020;52:1185-97. doi:10.1038/s12276-020-0445-6
25. Li C, Chen L, Iwata T, Kitagawa M, Fu XY, Deng CX. A Lys644Glu substitution in fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) causes dwarfism in mice by activation of STATs and ink4 cell cycle inhibitors. *Hum Mol Genet* 1999;8:35-44. doi:10.1093/hmg/8.1.35
26. Ornitz DM, Marie PJ. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. *Genes Dev* 2015;29:1463-86. doi:10.1101/gad.266551.115
27. Murakami S, Lefebvre V, de Crombrughe B. Potent inhibition of the master chondrogenic factor Sox9 gene by interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 2000;275:3687-92. doi:10.1074/jbc.275.5.3687
28. Zhou ZQ, Ota S, Deng C, Akiyama H, Hurlin PJ. Mutant activated FGFR3 impairs endochondral bone growth by preventing SOX9 downregulation in differentiating chondrocytes. *Hum Mol Genet*. 2015;24:1764-73. doi:10.1093/hmg/ddu594
29. Chen H, Cui Y, Zhang D, Xie J, Zhou X. The role of fibroblast growth factor 8 in cartilage development and disease. *J Cell Mol Med*. 2022;26:990-9. doi:10.1111/jcmm.17174
30. Xu J, Wang L, Huang Z, Chen Y, Shao M. Exogenous FGF8 signaling in osteocytes leads to mandibular hypoplasia in mice. *Oral Dis* 2020;26:590-6. doi:10.1111/odi.13262
31. Soegiharto BM, Moles DR, Cunningham SJ. Discriminatory ability of the skeletal maturation index and the cervical vertebrae maturation index in detecting peak pubertal growth in Indonesian and white subjects with receiver operating characteristics analysis. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2008;134(2):227-37. doi:10.1016/j.ajodo.2006.09.062
32. Cericato GO, Bittencourt MAV, Paranhos LR. Validity of the assessment method of skeletal maturation by cervical vertebrae: A systematic review and meta-analysis. *Dentomaxillofac Radiol* 2015;44(4). doi:10.1259/dmfr.20140270
33. Perinetti G, Braga C, Contardo L, Primozi J. Cervical vertebral maturation: Are postpubertal stages attained in all subjects? *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2020;157(3):305-12. doi:10.1016/j.ajodo.2019.03.026
34. McNamara JA, Franchi L. The cervical vertebral maturation method: A user's guide. *Angle Orthod* 2018;88(2):133-43. doi:10.2319/111517-787.1
35. Masoud M, Masoud I, Kent RL, Gowharji N, Cohen LE. Assessing skeletal maturity by using blood spot insulin-like growth factor I (IGF-I) testing. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2008;134:209-16. doi:10.1016/j.ajodo.2006.09.063
36. Anusuya V, Nagar A, Tandon P, Singh GK, Singh GP, Mahdi AA. Serum DHEA-S levels could be used as a comparable diagnostic test to assess the pubertal growth spurt in dentofacial orthopedics. *Prog Orthod*. 2020;21. doi:10.1186/s40510-020-00317-5
37. Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P. Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. *Cell*. 1996;84(6):911-921. doi:10.1016/s0092-8674(00)81069-7
38. Wen X, Li X, Tang Y. Chondrocyte FGFR3 regulates bone mass by inhibiting osteogenesis. *J Biol Chem*. 2016;29:24912-24921. doi:10.1074/jbc.M116.730093
39. Morice A, Cornette R, Giudice A. Early mandibular morphological differences in patients with FGFR2 and FGFR3-related syndromic craniosynostoses: A 3D comparative study. *Bone*. 2020;141:115600. doi:10.1016/j.bone.2020.115600
40. Duplan MB, Komla-Ebri D, Heuzé Y. Meckel's and condylar cartilages anomalies in achondroplasia result in defective development and growth of the mandible. *Hum Mol Genet*. 2016;25(14):2997-3010. doi:10.1093/hmg/ddw153
41. Visnapuu V, Peltomäki T, Rönning O, Vahlberg T, Helenius H. Distribution of fibroblast growth factors (FGFR-1 and -3) and platelet-derived growth factor receptors (PDGFR) in the rat mandibular condyle during growth. *Orthod Craniofac Res*. 2002; 5:147-53. doi:10.1034/j.1600-0544.2002.02205.x
42. van der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev* 2003;24:782-801. doi:10.1210/er.2002-0033