

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Celah bibir dan langit (CBL) merupakan kondisi kelainan kraniofasial yang paling umum dengan adanya gangguan dalam proses pertumbuhan atau penyatuan wajah dan rongga mulut dapat mengakibatkan terbentuknya celah orofasial. Secara global kelainan ini sekitar 1 dari setiap 700 kelahiran, adapun yang mengatakan diperkirakan sekitar 0,45 dari tiap 1000 kelahiran, meskipun tercatat bervariasi di antara populasi yang berbeda, mungkin karena faktor lingkungan antar wilayah geografis atau kelompok etnis dan sosial ekonomi. Prevalensi terbanyak 1 dari 500 kelahiran pada populasi Asia dan turun menjadi 1 dari 2.500 pada populasi Afrika. (Brad Neville, 2024, Babai et al 2023)

Indonesia dengan 17.001 pulau dengan populasi pada 278,8 juta. Tiap tahun 4.62 juta bayi lahir, diantara 1 dari 1000 bayi dengan CBL. Pusat Celah Bibir dan Langit di Rumah Sakit Anak dan Ibu Harapan Kita, Jakarta, Indonesia. Sejak didirikan pada tahun 1995, rumah sakit ini telah melakukan operasi dengan rata-rata 140- 150 operasi per tahun. (Ariawan, 2024, BPS 2023)

Celah alveolar merupakan cacat tulang pada 75% pasien CBL. Celah alveolar membutuhkan perbaikan tulang untuk erupsi gigi yang tepat dan estetika terutama pada pasien sindrom dengan malformasi genetik. Di negara maju, malformasi orofasial secara signifikan berdampak pada kualitas hidup dan menempatkan beban psikososial yang sangat besar pada individu yang terkena dampak sebelum perawatan atau tidak puas dengan penampilan wajah. Celah bibir memengaruhi estetika wajah, sedangkan celah langit dapat memengaruhi makan, fungsi telinga, bicara, dan resonansi. Celah alveolar tetap terbuka agar tidak mengganggu pertumbuhan rahang atas sampai waktu cangkong tulang sekunder pada tulang alveolar. (Bangun et al 2023, Soedjana et al.,2022. Mudra et al., 2021)

Pasien dengan celah alveolar terjadi peningkatan kejadian anomali gigi karena terganggunya proses pertumbuhan gigi akibat defek tulang di daerah celah alveolar, termasuk gigi impaksi, agenesis, supernumerary gigi (pertumbuhan gigi berlebih), perkembangan rahang terhambat, dan perubahan rasio mahkota gigi dengan akar gigi. Oleh karena itu, penutupan defek tulang pada pasien celah alveolar diperlukan untuk mencegah anomali ini. (Dissaux *et al.*, 2021) (Kummer, 2020)

Perbaikan celah alveolar primer biasanya dilakukan pada usia dini. Prosedur cangkok tulang biasanya dilakukan sekitar usia 9-12 tahun, saat perkembangan gigi, terutama pada celah di regio gigi kaninus permanen atau idealnya harus berada di antara keduanya yaitu usia 6 tahun dan sebelum erupsi gigi permanen pada tepi celah.(Mossaad *et al.*, 2019)

Tingkat keberhasilan perbaikan defek celah unilateral adalah hingga 90% dan <80% pada perbaikan celah alveolar bilateral. Hal ini sehubungan dengan keberhasilan

dan waktu operasi pada studi dari Bohn, Bjork dan Skieller, Waite dan Kersten. Saat ini, *Alveolar bone grafting* (ABG) digunakan dengan tujuan memaksimalkan proses penyembuhan tulang pada penutupan defek celah tulang alveolar dengan fungsi *bone graft* sebagai osteokonduktif, osteoinduktif dan osteogenik. (Mosaad et al 2019, Yu et al.,2022)

Meskipun volume celah alveolar kecil, tulang alveolar tidak dapat sepenuhnya direkonstruksi hanya dengan menggunakan gingivoperiosteoplasti dan membutuhkan pencangkakan tulang. Neo-osteogenesis yang terjadi pada celah alveolar berbeda dengan penyembuhan patah tulang karena 2 permukaan tulang kortikal terlibat dan sintesis tulang di ruang sumbing alveolar yang kecil ini tidak dapat terjadi dengan mengikis tulang kortikal saja. Oleh karena itu, cangkok tulang digunakan untuk memulihkan tulang yang disesuaikan dimensi pada celah alveolar.(Kummer, 2020)

*Alveolar bone grafting* (ABG) dapat dilakukan dengan menggunakan *Autogenous bone* (AB), *allograft bone*, atau *bone substitutes*. *Autogenous bone graft* masih dianggap sebagai standar terbaik untuk prosedur pencangkakan karena mensuplai sel-sel tulang yang imunokompatibel untuk osteogenesis. namun demikian, banyak penelitian yang menggunakan berbagai *bone substitutes* atau *allograft bone* untuk mengatasi risiko dan komplikasi yang dapat timbul dari pengambilan tulang pada lokasi donor. Risiko seperti gangguan berjalan, hematoma, morbiditas lokasi donor, dan masalah lain yang terkait dengan pertumbuhan (melalui pengambilan dari tulang rusuk atau iliaka). Hal ini dapat dihindari jika tersedia *bone substitutes* yang baik. (Mosaad et al 2019, Alkaabi et al.,2021)

*Bone substitutes* sebagai alternatif yang tepat sebagai perancah untuk mempertahankan ruang sampai tulang direformasi. Secara khusus, bone graft menghambat invasi jaringan lunak sampai tulang baru terbentuk, berfungsi sebagai rangka untuk untuk proliferasi sel-sel yang berhubungan dengan tulang, dan bahan *bone graft* yang optimal yang dapat menginduksi tulang. (Ika dewi, 2022, Ratnayake, 2021)

Pada penelitian ini Karbonate hidroksiapatit (CHA) dipilih sebagai *bone graft* dengan komposisi yang mirip dengan AB dengan struktur tulang anorganik. Bahan ini mengandung komponen mineral tulang yang didenaturasi dan polimer dengan komposisi 50:50, dengan biomaterial kalsium fosfat untuk bone substitute yang biokompatibel, bioaktif, mudah terurai, mudah diaplikasikan, dan efektif untuk perbaikan tulang dengan mengisi defek tulang dengan mempercepat proses regenerasi jaringan, memiliki sifat osteokonduktif, osteoinduksi, dan osteogenesis.

Penelitian kami berbeda dengan yang lain, yaitu dengan menggunakan Platelet Rich Fibrin (PRF) yang dikombinasi dengan CHA untuk mencapai adaptasi yang baik terhadap defek tulang. PRF untuk meningkatkan penyembuhan jaringan keras maupun lunak. *Growth factor* dilepaskan setelah aktivasi dari platelet dalam matriks fibrin sehingga meningkatkan penyembuhan jaringan lunak dan keras, peningkatan jumlah sitokin yang dilepaskan dan berguna dalam remodeling matriks dan memicu terjadinya penyembuhan jaringan

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti bermaksud melakukan uji in vivo senyawa CHA dan PRF pada kasus Celah Alveolar sebagai bahan pengganti tulang sehingga dapat dikembangkan menjadi bahan yang memiliki efek terapeutik yang digunakan secara luas.

## 1.2 Tinjauan Teori

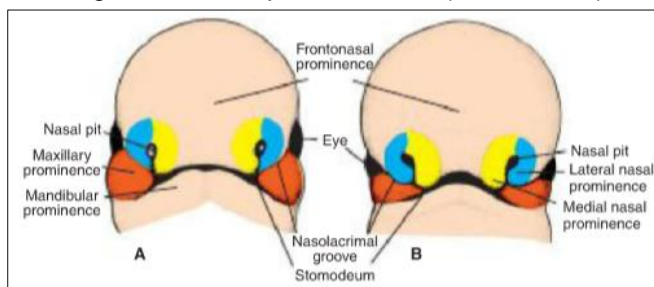
### 1.2.1 Celah Alveolar

Celah alveolar dengan prevalensi 0,18-2,50 setiap 1.000 kelahiran bayi. Celah alveolar unilateral lebih sering terjadi dan pada 75% kasus celah bibir. Hasil celah alveolar dari gagal fusi dari prosesus nasal dan oropalatal, melibatkan area gigi caninus, gigi insisivus lateral, dan gigi insisivus centralis. Defek ini disertai dengan beberapa masalah, antara lain erupsi gigi dalam celah, fistula oronasal, dan deviasi segmen alveolar. Celah alveolar dapat berbeda dalam tingkat keparahannya, tetapi biasanya berhubungan dengan defisiensi maksila tulang. Akibatnya, tidak ada dasar untuk pertumbuhan gigi atau preservasi gigi permanen. (Bahtiar et al.,2018, Dasari et al.,2018)

Hal yang mendasar untuk perbaikan celah meliputi: mencapai penutupan yang tepat dari mukosa dasar hidung untuk mencegah kontak antara hidung dan rongga mulut, memperbaiki dengan *bone graft* dan mencapai cukup penutupan mukosa mulut pada bagian palatal dan labial untuk mencapai penutupan yang tepat di atas tulang yang dicangkok. Regenerasi tulang merupakan motivasi untuk pengembangan *bone graft* pada celah alveolar, dengan tujuan memperbaiki defek dan mengembalikan fungsi normal dan estetika. (Bahtiar et al.,2018, Dasari et al.,2018)

### 1.2.2 Embriologi Bibir dan Lelangit

Celah bibir dan lelangit terjadi ketika jaringan yang membentuk bibir dan lelangit gagal bersatu selama perkembangan embrio. Terdapat dua tipe celah yaitu celah bibir atau dengan celah lelangit dan celah lelangit saja. Keduanya adalah akibat fusi pada 2 tahap perkembangan orofasial yang berbeda. Celah bibir berasal dari gagal fusi pada usia 4-6 minggu intra uterin antara *processus nasalis medialis*, *lateralis* dan *premaksilla* sedangkan celah lelangit berasal dari gagal fusi pada usia 8 minggu dalam kandungan antara lelangit lateral atau palatal selves. (Sadler.2019)



Gambar 1. Regio craniofacial intra uterin. A. pada minggu kelima. B. pada minggu ke enam (Sadler, T.W. Langman's Medical Embryology; 2019)

Satu bulan setelah fertilisasi, pusat pertumbuhan dihubungkan dengan perkembangan muka, hidung, palatum, dan rahang menunjukkan peningkatan aktifitas mitosis. Pusat ini berada disekitar bagian yang rendah dikenal sebagai stomatodeum, yang dilapisi sel ektodermal. Bagian distal (kaudal) stomatodeum dipisahkan dari segmen teratas (*cephalic*) foregut oleh dua lapisan membran yang terdiri dari sel endodermal

pada foregut dan sel eptodermal pada stomatodeum. (Sadler.2019)

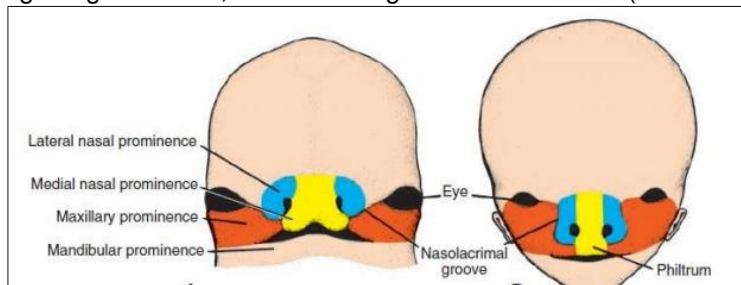
Minggu keempat perkembangan, membran pecah segera setelah membran buccoparingeal hilang sehingga lubang stomodeal dan foregut bersambung. Pada beberapa sisi peristomodeal gel dan pertumbuhan pesat mesenkim utamanya berasal dari sel neural crest, menghasilkan penebalan, dikenal sebagai prominence, processus atau penebalan epithelial (*placodes*). Yang paling nyata adalah prominence frontonasalis, mandibula dan maksilla. (Sadler.2019)

Prominence frontonasalis membentuk frontal dan hidung. Dasar prominence frontonasalis bergabung dengan sebagian hidung pada bridge hidung (Gambar 1). Selanjutnya, processus nasomedialis/medionasalis pada dasarnya membentuk bagian sentral bibir atas (piltrum) dan bagian antero medialis rahang atas dan semua palatum primer dan penebalan maksillaris tumbuh dan bergabung dengan perluasan processus nasal. (Sadler.2019)

Pada minggu keenam, processus nasomedial tumbuh menurun ke bagian bawah lebih cepat dari processus nasolateralis dan bergabung kedalam dua area, dan kemudian bergabung membentuk piltrum garis tengah dari bibir atas. Sedang pada aspek lateralnya, processus nasomedial yang tergabung dengan processus maksillaris bergerak secara cepat terhadap garis tengah. Jaringan dari processus medionasalis mengandung 3 elemen:

1. Komponen labial, yang berkembang terbatas kedalam bagian medial dari bibir bagian atas.
2. Komponen alveolar, yang berkembang kedalam pre maksilla dari rahang bagian atas yang ditempati oleh gigi insisivus.
3. Komponen palatal, atau segitiga mediopalatal primer.

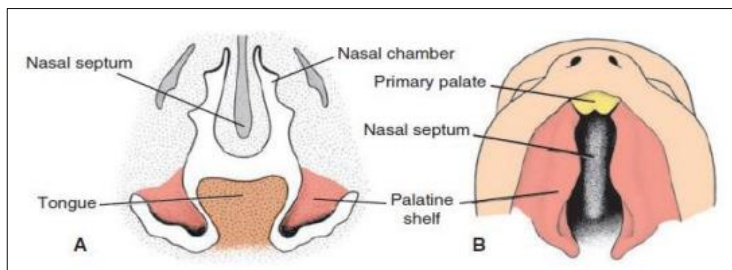
Kekuatan pertumbuhan processus maksillaris sangat kuat sehingga selama dua minggu pertumbuhan processus hidung dibatasi segera pada daerah dibawah bakal lubang hidung bagian dalam. Massa jaringan yang membentuk muka juga berperan dalam perkembangan struktur cavitas oronasal. Tiga komponen orofasial sebagai hasil akhir adalah: piltrum (bridge) bibir atas, segmen hubungan incisor pada arcus maksillaris (alveolus dan empat gigi seri) dan bagian anterior lelangit (triangular Palatum Primer). Struktur ini bersambung dengan septum nasal (Gambar 2). Struktur awal memisahkan lubang hidung dengan kavitas, dikenal sebagai Palatum Primer. (Sadler.2019)



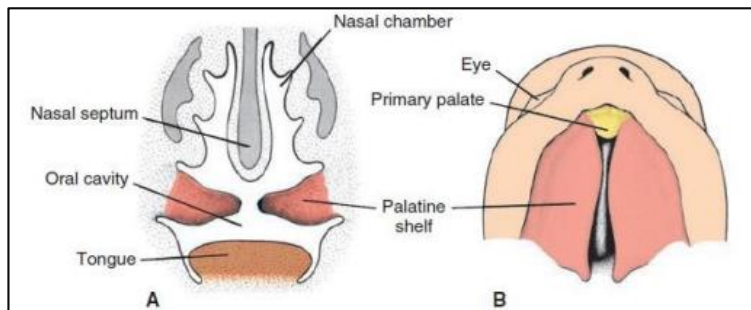
Gambar 2. A. Processus maxillaris telah bersatu dengan processus medialis (7 minggu intra uterin) B. Philtrum dan bibir atas terbentuk. Ala nasi berkembang dari processus nasalis lateralis (10 minggu intra uterin). (Sadler, T.W. Langman's Medical Embryology; 2019)

Massa jaringan yang terlibat dalam perkembangan Palatum sekunder, yang tampak pada minggu kelima, awalnya berasal dari rangkaian pertumbuhan processus maxillaris, dikenal sebagai processus palatine. Perkembangan antara minggu kesembilan dan kesepuluh, berfusi satu sama lain dengan Palatum Primer dan septum nasal bersama dengan fusi keempat segmen langit (atap rongga mulut), dasar rongga hidung terbentuk septum memisahkan bagian kiri dan kanan hidung. Palatum sekunder terbentuk dari pertumbuhan dua tonjolan maksilla yang disebut palatine selves. (Gambar 4).

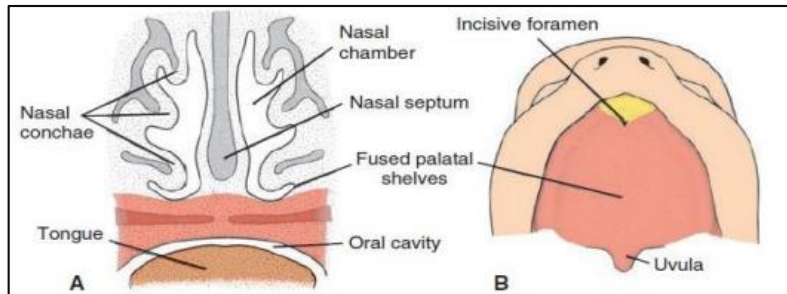
Pada minggu ketujuh posisinya horizontal diatas lidah dan kemudian kedua sisinya menyatu dan membentuk Palatum sekunder (Gambar 3). Di bagian anterior terjadi penyatuan dengan Palatum Primer, pada titik pertemuan ini terjadi foramen incisivum. Pada saat yang sama, septum nasal tumbuh kearah bawa dan bergabung dengan permukaan atas langit-langit yang baru terbentuk. Palatine selves saling menyatu dan juga menyatu dengan Palatum Primer pada minggu ketujuh dan kesepuluh masa pertumbuhan embrio. (Gambar 5). (Sadler.2019)



Gambar 3. Palatal selves terletak horizontal lateral lidah (minggu keenam intra uterin) (Sadler, T.W. Langman's Medical Embryology, 2019)



Gambar 4. Palatal selves bergerak vertical menjauhi lidah dan mulai bergerak untuk menyatu di arah medial. Tampak juga nasal septum bergerak turun (minggu ketujuh intra uterin). (Sadler, T.W. Langman's Medical Embryology, 2019)



Gambar 5. Penyatuan palatal selves dengan septum dan Palatum Primer menyisahkan satu lubang kecil di posterior Palatum Primer/foramen incisivum (minggu kesepuluh intra uterin). (Sadler, T.W. Langman's Medical Embryology, 2019)

### 1.2.3 Etiologi Celah Bibir, Lelangit dan Alveolar

Etiologi celah bibir, lelangit dan alveolar merupakan kombinasi faktor endogen (internal) yaitu faktor genetik dan faktor eksogen (eksternal) yaitu faktor lingkungan:

#### 1) Genetik 22%

Faktor ini biasanya diturunkan secara genetik dari riwayat keluarga yang mengalami mutasi genetik. Gen spesifik yaitu *transforming growth factor- alpha retinoic acid receptor*; *transforming growth factor beta*; *MSX1*; dan *IRF6*. Oleh karena itu penting sekali saat proses anamnesa dengan pasien untuk menanyakan soal apakah ada riwayat keturunan dari keluarga mengenai kelainan ini. (Sadler,2019, Alkabi 2021)

Penyimpangan kromosom seperti trisomi D dan E terlihat meningkat apabila terjadi celah. 15-60% dari celah bibir dan atau lelangit disebabkan oleh sindrom sebagai manifestasi dari celah. Sindrom yang umumnya dapat dihubungkan dengan terjadinya celah lelangit adalah sindrom Apert's, Stickler's dan Treacher Collins, sedangkan sindrom Van der Woudes dan Waardenberg berhubungan dengan terjadinya celah bibir dengan atau tanpa celah lelangit. (Sadler,2019, Alkabi 2021)

#### 2) Lingkungan 78%

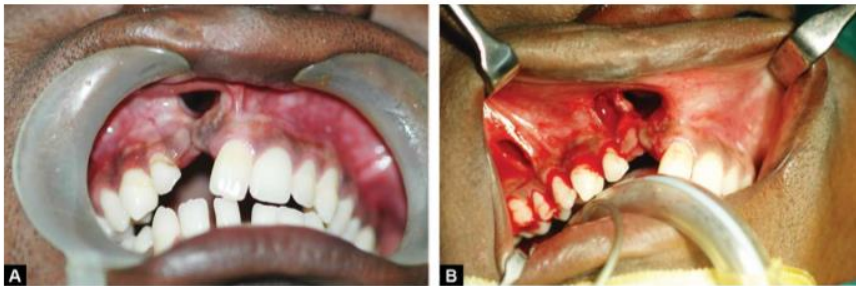
Faktor yang dapat mempengaruhi proses kehamilan, lebih karena faktor obat-obatan yang bersifat teratogen semasa kehamilan, misalnya: asetosal atau aspirin, Dilantin, valium, antikonvulsan, ethanol, thalidomide, aminopterin dan kortikosteroid. Teratogen adalah zat yang dapat menyebabkan malformasi kongenital. Beberapa faktor yang juga mempengaruhi celah bibir dan lelangit seperti geografi, ras, jenis kelamin, budaya, dan juga sosial ekonomi. Pertumbuhan latar belakang ekonomi ,industri, dan budaya adalah faktor dominan pada proses penyakit atau anomali selama fase embriologik. (Sadler,2019, YuX 2022)

Faktor lingkungan juga ditemukan sebagai penyebab terjadinya celah seperti virus rubella, virus influenza . Teratogen lainnya meliputi asap rokok,alkohol; polusi timbal, kekurangan gizi ibu, kekurangan vitamin B-6 dan obesitas ibu. Diabetes mellitus maternal dan amniotic sindrom juga sebagai salah satu penyebab terjadinya celah. (Sadler,2019, Alkabi 2021)

#### 1.2.4 Kondisi Pasien dengan Celah Alveolar

Kondisi Pasien dengan Celah Alveolar :

- Fistula nasolabial yang menetap yang disertai *nasal discharge* dan regurgitasi.
- Ketidakmampuan untuk mendapatkan *positif pressure*.
- Artikulasi bicara yang tidak baik.
- Maloklusi serta lengkung rahang yang kolaps.
- Adanya mobilitas dan *overgrowth* dari premaksila pada kasus bilateral.
- Hilangnya dukungan *alar base* hidung dan bibir pada kasus celah unilateral.
- Hilangnya dukungan *alar base*, kolumella dan bibir pada kasus celah bilateral.

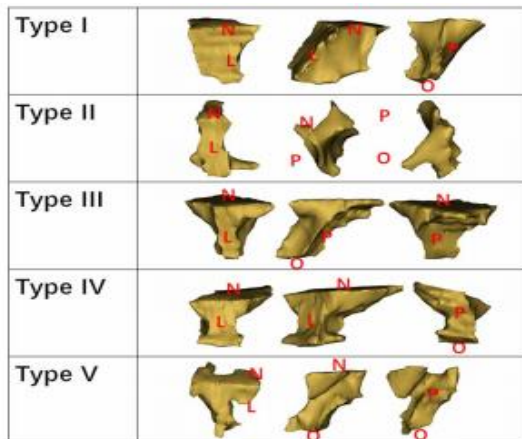


Gambar 6. Gambar Intraoral terlihat celah alveolar sisi kanan dengan adanya fistula oronasal (Varghese Mani. 2010)

#### 1.2.5 Defek Tulang Maksilofasial pada Celah Alveolar

Kerusakan tulang maksilofasial yang disebabkan oleh kelainan kongenital seringkali menimbulkan defek pada tulang dan sampai saat ini rekonstruksi defek pada tulang masih menjadi tantangan bagi para ahli bedah mulut, karena proses penyembuhannya seringkali mengalami gangguan atau bahkan kegagalan.

Neoosteogenesis yang terjadi berbeda dengan penyembuhan fraktur dua permukaan tulang kortikal terlibat dan sintesis tulang pada ruang celah alveolar yang kecil ini tidak dapat terjadi hanya dengan mengikis tulang kortikal. Dengan demikian, cangkok tulang harus dilakukan untuk memulihkan menyesuaikan dimensi tulang pada celah alveolar. (Yu X.et. al 2022, Geahchan S, 2022.)



Gambar 7. Metode baru untuk klasifikasi celah alveolar morfologi yang terdiri dari lima tipe: tipe I, tipe prisma (defek labial  $\geq$  ukuran defek palatal; ukuran defek hidung  $\geq$  ukuran defek oklusal); jenis II, tipe prisma defek labial  $\geq$  defek palatal; defek hidung  $<$  defek oklusal); tipe III, tipe *inverted* prisma (defek palatal  $\geq$  defek labial); tipe IV, tipe corong (defek menyempit secara signifikan di tengah ke arah dimensi vertikal); dan tipe V, *undefnable*, bentuk sangat tidak beraturan (Yu X.et. al 2022)

Pengukuran ukuran defek dibandingkan dengan sepanjang sumbu labial-palatal dan sumbu nasal-oklusal menurut bidang acuan. Sebagian besar hasil scan menunjukkan ukuran defek labial yang lebih besar dibandingkan dengan ukuran palatal dan ukuran defek nasal yang lebih besar dibandingkan dengan ukuran bagian oklusal. Relatif sedikit scan menunjukkan gambaran yang berlawanan. Namun, bentuknya tidak teratur untuk semua celah. Banyak celah dengan bentuknya tidak beraturan dan menyempit di bagian tengah pada defek celah, menyebabkan morfologi celah tampak seperti corong dapat dilihat pada Gambar 7. (Yu X.et. al 2022)

### 1.2.6 Proses Osteogenesis setelah tindakan cangkok tulang

Tulang adalah jaringan yang kompleks, hidup, dan terus berubah. Matriks tulang memiliki komponen organik, terutama kolagen tipe I, yang memberikan kekuatan tarik dan komponen anorganik, terutama hidroksiapatit, yang memberikan kekakuan terhadap kompresi.

Jenis sel tulang berdasarkan lokasi, morfologi dan fungsinya ada 4 yaitu sel osteoprogenitor, osteoblas, osteosit dan osteoklas. Osteoblas berkembang dari sel yang belum berdiferensiasi, sedangkan Osteosit terbentuk dari osteoblas. Osteoklas memiliki garis sel induk yang terpisah, yaitu monosit yang terbawa darah. Matriks tulang menarik monosit ini dan menstimulasi diferensiasinya menjadi osteoklas.

Proses pembentukan tulang (osteogenesis) setelah tindakan cangkok tulang (bone grafting) untuk menggantikan atau merangsang pembentukan tulang baru pada area defek tulang, seperti pada kasus celah alveolar, fraktur nonunion, atau defisiensi tulang akibat tumor/infeksi. Keberhasilan graft sangat bergantung pada interaksi biologis antara graft dan jaringan host.

### 1. Fase Inflamasi Awal (Hari ke-0 s/d ke-7)

- Setelah graft ditempatkan, terjadi pembentukan hematoma dan invasi sel imun.
- Terjadi aktivasi sel imun bawaan seperti neutrofil dan makrofag.
- Makrofag mengatur respon imun regeneratif, bukan inflamasi destruktif.
- Makrofag dan sel dendritik memfasilitasi pembersihan debris dan melepaskan sitokin (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6) dan faktor pertumbuhan seperti:
  - VEGF (*vascular endothelial growth factor*): merangsang pembentukan pembuluh darah.
  - TGF- $\beta$  (*transforming growth factor-beta*): memicu rekrutmen sel mesenkimal.
- Sitokin pro-regeneratif seperti TGF- $\beta$  dan VEGF dilepaskan, penting untuk memulai angiogenesis dan aktivasi osteoprogenitor. (Giannoudis PV et al. (2021) Zhou, Y. et al. (2021).

### 2. Fase Proliferasi dan Vaskularisasi (1–3 minggu)

- Sel punca mesenkimal (MSCs) dari jaringan sekitar, berdiferensiasi menjadi osteoblas, membentuk osteoid (matriks kolagen tipe I).
- Terjadi neovaskularisasi (angiogenesis), sangat penting untuk nutrisi dan oksigenasi graft.
- Vaskularisasi terjadi secara aktif, didukung oleh VEGF dan PDGF.
- Graft yang osteokonduktif (misalnya Carbonated Hydroxyapatite atau  $\beta$ -TCP) membantu arah tumbuhnya sel. (Xie, Y. et al. (2020)

### 3. Fase Formasi Tulang (3–6 minggu)

- Osteoblas mulai mengendapkan mineralisasi kalsium dan fosfat ke dalam matriks osteoid → membentuk tulang woven (immature bone) yang belum terorganisir, namun cukup kuat secara mekanik awal.
- Graft dapat mulai mengalami resorpsi sebagian oleh osteoklas, yang merupakan bagian dari proses remodeling alami.
- Faktor osteoinduktif seperti pelepasan Bone protein morphogenetic (BMP) bersifat mitogenetik yang akan menginduksi diferensiasi sel-sel mesenkim menjadi osteoblas untuk pembentukan tulang sehingga kontur tulang kembali pulih. BMP mempercepat diferensiasi osteogenik.
- Pada graft alloplastik (sintetik), remodeling dibantu oleh kombinasi faktor biologi dan biomaterial desain mikropori (Bohner M. et al. (2020). Liu, Y. et al. (2021)

### 4. Fase Remodeling Tulang (6 minggu–1 tahun)

- Tulang woven digantikan oleh tulang lamellar yang terorganisir dan kuat secara biomekanik.
- Terjadi penyatuan antara graft dan tulang host melalui proses remodeling terus-menerus yang bergantung pada beban mekanis yang di transmisikan melalui graft.
- Aktivitas osteoklas-osteoblas berlangsung seimbang dalam merespons beban mekanik. (Zhang, X. et al. (2022, Loi F. et al. (2021)

### 1.2.7 Proses Penyembuhan Luka Jaringan Lunak

Proses pengembalian integritas jaringan disebut penyembuhan luka. Proses ini meliputi tiga fase.

#### 1. Fase Inflamasi

Fase inflamasi dimulai pada saat terjadinya luka pada jaringan. Jika tidak ada faktor yang memperparah inflamasi, fase ini berlangsung selama 3-5 hari. Tiga hal utama yang terjadi pada fase ini adalah:

- a. Peningkatan aliran darah pada daerah luka
- b. Peningkatan permeabilitas kapiler yang disebabkan melebarnya sel-sel endotel.
- c. Lekosit (PMN dan makrofag) berpindah dari kapiler ke daerah luka. Proses perpindahan ini dinamakan proses kemotaksis. Fase inflamasi dibagi menjadi dua fase, fase vaskuler dan seluler. Fase vaskuler dimulai dengan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah dimana terjadi proses perlambatan aliran darah pada daerah luka dan terjadi peningkatan pembekuan darah. Dalam beberapa menit histamin dan prostaglandin dirangsang keluar oleh sel-sel darah putih yang menyebabkan vasodilatasi dan terbukanya ruangan kecil diantara sel-sel endotel sehingga plasma dan lekosit dapat keluar dan menempel pada daerah luka. Fibrin yang berasal dari transudat plasma menyebabkan penyumbatan limfatik dan transudat plasma ini terkumpul di daerah luka, berfungsi sebagai pelarut antigen. (tumor), Peningkatan suhu tubuh (kalor), Nyeri (dolor), Kehilangan fungsi (functio laesa). Fase seluler dipicu oleh aktivasi komplemen serum yang disebabkan trauma pada jaringan. Faktor komplemen serum ini bertindak sebagai faktor kemotaksis dan menyebabkan PMN lekosit (netrofil) menempel pada sisi pembuluh darah. PMN kemudian berpindah menembus dinding pembuluh darah (diapedesis). PMN, terutama netrofil, merespon sinyal adanya luka dan mulai aktif dalam 24 – 48 jam setelah terjadinya luka.

#### 2. Fase Fibroplastik

Jalinan fibrin membentuk pola tempat fibroblas, membentuk zat-zat mukopolisakarida untuk menyatukan serat-serat kolagen. Fibroblas menjadi sel yang paling dominan dalam penyembuhan luka dalam rentang waktu 10 – 14 hari setelah terjadinya luka. Fibroblas juga mengeluarkan fibronectin yang berfungsi menstabilisasi fibrin, membantu mengenali benda-benda asing yang harus dikeluarkan oleh sistem imun, dan membantu makrofag dalam fungsi fagositosis. Jalinan fibrin juga digunakan pembuluh darah kapiler baru untuk menyeberang ke tepi luka. Dengan bertambahnya sel-sel baru, terjadi proses fibrinolisis, yang ditimbulkan oleh plasmin yang dibawa pembuluh darah kapiler baru, berfungsi membuang jalinan fibrin yang sudah tidak perlu.

Kekuatan penyembuhan terus meningkat dalam kurun waktu 2-3 minggu. Secara klinis, pada akhir fase fibroplastik, luka akan terasa kaku karena penumpukan kolagen, eritematous karena vaskularisasi yang tinggi, dan memiliki kekuatan 70% - 80% kekuatan daripada kekuatan jaringan normal.

### 3. Fase Remodeling

Fase terakhir dan disebut fase pematangan luka. Pada fase ini banyak serat kolagen yang telah terbentuk secara acak sebelumnya dihancurkan dan diganti serat kolagen baru. Kekuatan penyembuhan mencapai 80%-85% dibandingkan jaringan normal. Pada saat metabolisme luka berkurang, vaskularisasi juga menurun, sehingga mengurangi eritema. Epitelialisasi terjadi bersamaan dengan proses perbaikan dermis.

Sel yang paling berperan adalah keratinosit. Sel-sel ini bermigrasi dan berproliferasi untuk memperbaiki epitel yang menutupi luka. Proliferasi sel-sel epitel dipengaruhi oleh faktor-faktor:

- \* TGF- $\beta$  : Transforming Growth Factor- $\beta$
- \* PDGF : Platelet-Derived Growth Factor
- \* PAF : Platelet-Activating Factor
- \* Fibroblast growth factor

Proses modeling dan remodeling tulang memerlukan resorpsi osteoklastik matriks tulang dan pengendapan matriks baru oleh osteoblas. Modeling membentuk dan membentuk kembali tulang selama pertumbuhan dan berhenti pada saat kematangan tulang. Remodeling fisiologis tidak mengubah bentuk tulang dan terdiri dari resorpsi tulang yang diikuti oleh deposisi tulang di lokasi yang kurang lebih sama. Remodeling adaptif adalah respons tulang terhadap beban yang berubah dan dapat mengubah kekuatan, kepadatan, dan bentuk tulang.

Aplikasi dari faktor-faktor diatas dalam penyembuhan luka adalah dengan menarik makrofag dan fibroblas ke daerah luka dan untuk merangsang keratinosit. (Smith. 2014, Neligan Peter C. 2012)

#### 1.2.8 Cangkok Tulang pada Defek Tulang

Regenerasi tulang dalam pengembangan cangkok tulang pada celah alveolar, dengan tujuan memperbaiki defek dan mengembalikan fungsi normal dan estetika Bone graft didefinisikan sebagai jaringan hidup yang mampu meningkatkan penyembuhan tulang, ditransplantasikan ke dalam defek tulang, baik secara tunggal maupun dikombinasikan dengan bahan lain. *Bone graft* juga merupakan bahan alami atau sintesis, mengandung tulang yang termineralisasi matriks tanpa sel yang dapat hidup. Tujuan dari bone graft adalah untuk memperbaiki defek atau malformasi dengan menggunakan jaringan dan material biologis. (Bahtiar et al. 2018, Mahardawi et al., 2020)

Ada 2 konsep utama dalam tulang alveolar dalam hal waktu *penempatan bone graft* yaitu bone graft primer dan bone graft sekunder. Istilah primer (di bawah usia 2 tahun), sekunder awal (antara usia 2 dan 5 tahun), dan sekunder (lebih dari 5 tahun) biasanya digunakan.

*Bone graft primer* menghasilkan maksilla yang menyatu, menghilangkan fistula oronasal, dan tidak berdampak buruk pada pertumbuhan pertengahan wajah. Ini membantu dalam mencegah kolaps segmental maksilla, terutama pada pasien celah bilateral. (Mahardawi et al., 2020, Samuel Berkowitz.2016)

- 1, Umur < 2 Tahun: Graft Primer
  - Setelah perbaikan bibir
  - Sebelum perbaikan langit
2. Usia di atas 2 Tahun: Graft Sekunder (Usia dalam tahun)
  - 2 tahun – 5 tahun : Early secondary grafting
  - 5 tahun -16 tahun : Secondary grafting
  - >12 tahun : Late secondary grafting Saat ini,

Rekonstruksi Alveolar dengan pencangkokan selama erupsi gigi permanen mungkin yang terbaik, alasan pemilihan waktu pencangkokan selama periode waktu ini meliputi:

1. Pertumbuhan rahang atas minimal setelah usia 6 sampai 7 tahun, dan efek pencangkokan pada saat ini akan menghasilkan minimal atau tidak ada perubahan pada pertumbuhan wajah.
2. Perawatan ortodontik dan perioperatif dapat diprediksi.
3. Lokasi donor untuk pengambilan cangkok memiliki volume yang dapat diterima untuk pencangkokan dengan tulang autogen.
4. Volume tulang dapat ditingkatkan dengan erupsi gigi ke dalam tulang yang baru dicangkokkan.

Dalam beberapa kasus, gigi yang berdekatan dengan celah harus dicabut 3-6 minggu sebelum pencangkokan untuk memastikan penutupan mukosa yang optimal. Perluasan lengkung rahang dapat dilakukan sebelum atau sesudah operasi gnatoplasty

ABG sekunder adalah perawatan pilihan dan sesuai dengan waktu operasi. Indikasi waktu grafting celah alveolar sekunder adalah selama gigi bercampur (setelah erupsi rahang atas gigi insisivus sentral dan sebelum erupsi gigi kaninus, yang terbentuk sepertiga akar gigi. Hasil terbaik akan dicapai pada usia 9-11 tahun sebelum erupsi gigi caninus. Keuntungan dari ABG sekunder adalah stabilisasi awal lengkung rahang atas, menghilangkan fistula oronasal, memberikan dukungan tulang untuk erupsi gigi kaninus dan alignment ortodontik gigi. Kemampuan cangkok tulang untuk secara kimiawi terikat ke permukaan tulang tanpa adanya intervensi lapisan jaringan fibrosa disebut sebagai osseointegrasi. (Mahardawi et al., 2020, Samuel Berkowitz.2016)

#### 1.2.8.1 Mekanisme Biologis Cangkok Tulang

##### 1. Osteogenesis :

Pembentukan tulang baru oleh sel osteoprogenitor dari donor atau host. Pembentukan tulang baru melalui osteoblas atau sel progenitor yang ada di dalam bone graft, dan osteokonduksi mengacu pada kemampuan bahan bone graft untuk menghasilkan bioaktif perancah tempat sel inang dapat tumbuh. Struktur ini memungkinkan pembuluh darah, osteoblas dan sel progenitor inang untuk bermigrasi ke dalam osteomatriks yang saling berhubungan. (Ratnayake et al 2021)

## 2. Osteoinduksi

Kemampuan graft untuk secara aktif merangsang atau mempromosikan pembentukan tulang. Induksi diferensiasi sel mesenkimal menjadi osteoblas oleh faktor biologis seperti BMP.

## 3. Osteokonduksi

Graft bertindak sebagai scaffold pasif, memfasilitasi perlekatan dan migrasi sel. Sifat dari scaffold yang memungkinkan kolonisasi dan pertumbuhan sel tulang baru serta pembentukan kapiler baru akibat struktur tiga dimensinya. Osteokonduktivitas terutama ditentukan oleh sifat porositas scaffold dan juga dalam yang lebih kecil oleh sifat kimia dan fisik substrat yang mempromosikan adhesi dan pertumbuhan sel. Substitusi graft tulang fosfat kalsium yang osteokonduktif memungkinkan penempelan, proliferasi, migrasi, dan ekspresi fenotipik sel tulang yang mengarah pada pembentukan tulang baru dalam kontak langsung dengan biomaterial. Osteokonduktivitas secara definisi adalah proses pasif (Giannoudis PV et al. (2021), Wang, L. et al. (2023).

Mekanisme biologis dasar memungkinkan pembentukan tulang baru yang terjadi secara paralel dengan langsung interkoneksi tulang. Sifat mekanik graft tulang dan substitusi graft tulang serta ketahanannya terhadap kompresi dan torsi dipengaruhi oleh bentuk dan ukurannya (blok besar, kortikal, atau spongiosa, serpihan tulang), metode pengambilan, pengolahan, dan penyimpanan yang digunakan, serta jenis fiksasi yang diterapkan.

Sifat mekanik substitusi graft tulang juga bergantung pada komposisi, bentuk, sifat porositas, dan kristalinitasnya. Substitusi tulang yang optimal harus osteokonduktif, osteoinduktif, osteogenetik, tanpa risiko penularan penyakit menular, mudah diperoleh, mudah dikelola, biokompatibel, dan bioresorbabel. Selain itu, substitusi tulang harus memicu reaksi fibrotik minimal atau tidak sama sekali, mengalami remodeling, dan mendukung pembentukan tulang baru. Dari sudut pandang mekanik, substitusi tulang harus memiliki kekuatan yang serupa dengan tulang yang digantikan. (Giannoudis PV et al. 2021, Calori et al. 2011)

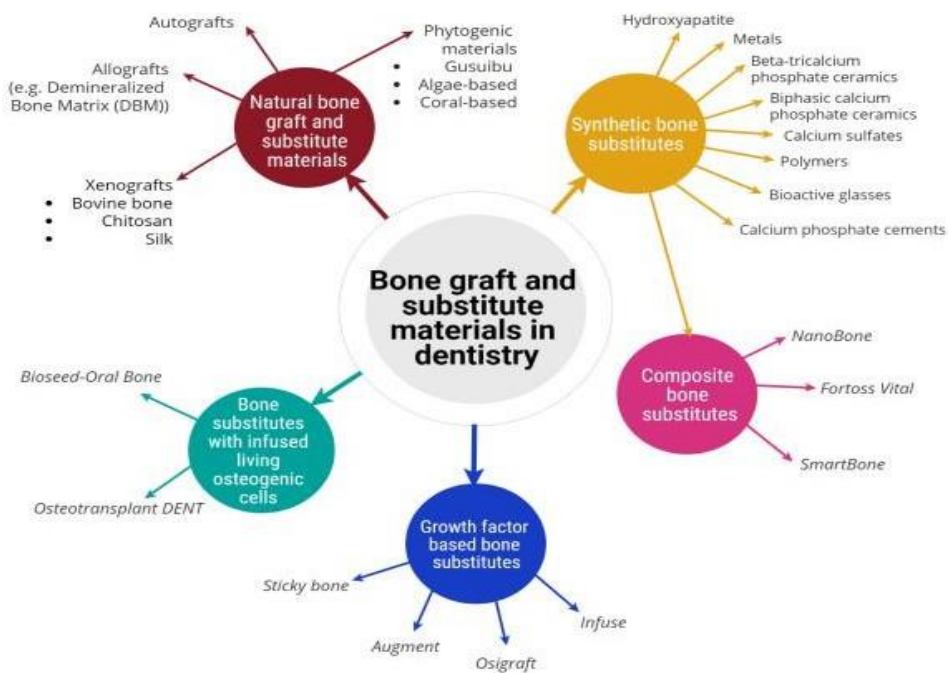
Selain itu, berbagai sifat lain akan memengaruhi tingkat keberhasilan *bone graft*, tetapi tidak terbatas pada biokompatibilitas, bioresorbabilitas, sterilitas, struktural integritas, porositas yang memadai untuk pertumbuhan pembuluh darah, plastisitas, kemudahan penanganan, biaya, dan kekuatan tekan. Kombinasi dari faktor-faktor ini menjadi dasar penggunaannya untuk meningkatkan kemungkinan terjadinya proses osteoregeneratif yang baik. (Giannoudis PV et al. 2021, Wang, L. et al. (2023)

### 1.2.8.2 Klasifikasi Bahan Cangkok Tulang

Bahan cangkok tulang yang saat ini digunakan di bidang kedokteran gigi telah diklasifikasikan secara luas ke dalam lima kategori (Gambar 8) yang digunakan untuk mengisi kekosongan tulang, dan menambah atau merekonstruksi periodontal dan alveolar defek tulang. Bahan yang berasal dari alam didefinisikan sebagai bahan yang berasal dari makhluk hidup tanpa modifikasi. Beberapa macam teknik penggunaan dan sumber *bone graft*, yaitu :

## 1. Autograft

Autograft biasanya diperoleh dari individu yang sama, seperti simfisis mandibula, ramus mandibula, external oblique ridge, iliac crest, ulna proksimal, tibia, cranium, simfisis atau radius distal, merupakan sumber yang baik untuk tulang kortikal dan tulang kancellus. Tidak ada masalah histokompatibilitas dan imunogenisitas yang terkait dengan graft, oleh karena itu graft ini merupakan dengan tingkat keamanan biologis terbaik. Namun, ada beberapa kelemahan yang terkait dengan autografts, seperti sebagai persyaratan untuk bedah sekunder, cedera lokasi donor dan potensi jaringan parut, biaya bedah yang lebih tinggi, lebih banyak risiko bedah yang signifikan, misalnya, perdarahan yang berlebihan, infeksi, peradangan dan rasa sakit, sehingga membatasi aplikasinya pada defek tulang yang relatif lebih kecil.



Gambar 8 Klasifikasi bone graft dan bahan substitute yang digunakan dalam kedokteran gigi, secara umum diklasifikasikan ke dalam lima kategori dan menunjukkan sub-kategori yang terkait. (Ratnayake et al 2021)

## 2. Allograft

Alternatif utama untuk autograft adalah penggunaan bahan allograft, yang dapat diperoleh dari donor hidup yang kompatibel atau dari sumber tulang dari donor/sama spesies. Keterbatasan tetap ada terkait dengan risiko penularan penyakit menular, seperti untuk human immunodeficiency virus (HIV) dan Hepatitis B dan C. Umumnya dapat diatasi melalui pemrosesan jaringan seperti sterilisasi, debridemen mekanis, pencucian ultrasonik dan iradiasi gamma. Allograft menunjukkan histokompatibilitas yang baik dan tersedia dalam berbagai bentuk, dari segmen tulang

utuh, kortiko-kanselus, dan potongan kortikal hingga potongan, irisan, pasak, bubuk, dan DBM.

### 3. Xenografts

Xenograft adalah bone graft yang berasal dari spesies yang secara genetik tidak terkait dengan host yaitu hewan. Sumber bahan xenograft yang paling umum di bidang gigi adalah bovine yang dideproteinasi yang tersedia secara komersial sebagai BioOss™. Bovine bone telah digunakan secara ekstensif dalam pengangkatan sinus maksilaris dan prosedur implan karena stabilitasnya yang unggul dan imunogenisitas yang rendah.

### 4. Bahan Fitogenik

Bahan fitogenik adalah bahan bone substitute yang diperoleh dari sumber nabati, seperti Gusuibu, bahan pengganti tulang yang berasal dari karang, dan ganggang laut. Gusuibu adalah obat herbal tradisional Cina yang telah digunakan secara luas untuk pengobatan patah tulang dan osteoarthritis pada pasien Cina. Gusuibu adalah nama rimpang kering dari pteridofit abadi *Drynaria fortunei*. Bahan ini telah terbukti memiliki sifat osteoinduktif, peningkatan aktivitas alkali fosfatase, dan dengan demikian mempromosikan kalsifikasi tulang dan proses remodelling sebanding dengan bahan autograft. Gusuibu mampu remodeling tulang melalui regulasi aktivitas osteoklas dan osteoblast.

### 5. Bahan Bone Substitute Sintetis

Bone graft sintetis yaitu pengganti tulang sintetis (yaitu buatan pabrik) dan dapat digunakan dengan berbagai teknik termasuk penggunaan tunggal, atau dengan kombinasi dan penambahan bahan seperti Hidroksiapatit. Untuk mengatasi potensi imunogenisitas dan morbiditas di lokasi donor, bahan bone substitute sintetis dibuat untuk mengikuti sifat biologis tulang alami. Meskipun demikian, bahan sintetis yang tersedia saat ini hanya menunjukkan sifat osteointegratif dan osteokonduktif.

Bahan yang termasuk dalam kategori ini meliputi keramik kalsium fosfat, seperti hidroksiapatit (HA), trikalsium fosfat (TCP) dan bioglass; logam, seperti nikel titanium, polimer, seperti polimetilmetakrilat (PMMA), dan poliglikolida dan calcium fosfat cements. Banyak variabel yang mempengaruhi proses pengambilan keputusan dalam memilih lokasi donor yang tepat untuk bone graft celah alveolar, termasuk faktor-faktor seperti ukuran celah, volume tulang yang dibutuhkan, apakah gigi akan tumbuh melalui bahan graft, kondisi lokasi donor, dan potensi penyembuhan pasien. (Mahardawi et al 2020, Ratnayake et al 2021)

Cangkok Autogenos diambil dari pasien itu sendiri, bersifat histokompatibel dan nonimunogenik, sehingga mengurangi kemungkinan infeksi dan penularan imunoreaksi. Namun, karena membutuhkan pengambilan tulang pasien sendiri, ada keterbatasan karena invasif ke pasien dan berapa banyak yang dapat diambil dan pasien mengeluh nyeri setelah pengambilan bone graft yang biasanya mencapai skor nyeri 7,3/10. Rasa sakit pada daerah donor adalah lebih buruk daripada rasa sakit yang terkait dengan

rekonstruksi celah intraoral, parestesia, vaskular cedera, fraktur patologis, herniasi, hematoma, infeksi. Akibatnya, bone substitutes lainnya sebagai alternatif yang menjanjikan untuk dipertahankan ruang sampai tulang direformasi. Secara khusus, bone graft menghambat invasi jaringan lunak sampai tulang baru terbentuk, berfungsi sebagai rangka untuk proliferasi sel-sel yang berhubungan dengan tulang, dan bahan bone graft yang optimal yang dapat menginduksi tulang. (Mahardawi et al 2020, Setiawatue et al 2019)

Pada penelitian ini Karbonate hidroksiapatit (CHA) dipilih sebagai bone graft dengan komposisi yang mirip dengan tulang autogenous. Karbonat hidroksiapatit (CHA) adalah biomaterial kalsium fosfat untuk bone substitute yang biokompatibel, bioaktif, dengan mengisi defek tulang dengan mempercepat proses regenerasi jaringan, memiliki sifat osteokonduktif, osteoinduksi, dan osteogenesis.

### **1.2.9 Carbonate Hydroxyapatit (CHA)**

Berdasarkan definisi, ada 2 pendekatan berbeda untuk mempertahankan profil tulang alveolar: mempertahankan dimensi tulang alveolar dan meningkatkan volume tulang (regenerasi tulang). Bahan cangkok tulang yang ideal harus memiliki sifat osteoinduksi, osteokonduksi, dan osteogenesis. Namun, hanya tulang autologus yang menunjukkan semua sifat ini. Namun, keterbatasan seperti risiko morbiditas pada lokasi donor, ketersediaan terbatas, dan resorpsi yang tidak dapat yang menyebabkan pencarian alternatif dalam regenerasi tulang.

CHA adalah suatu bone graft (material pengganti) atau peranca tulang, yang diproduksi secara biokeramik (sesuai dengan kondisi fisiologis tubuh) dan identik dengan tulang asli manusia dengan komposisi yang mirip dengan struktur tulang anorganik. Bahan ini mengandung komponen mineral tulang yang didenaturasi dan polimer dengan komposisi 50:50, CHA mengurangi resorpsi dari 40-60% selama tahun pertama menjadi hanya 12,67%.

Tubuh manusia merupakan suatu komposit dalam sistem hibrida yang terdiri atas material anorganik berupa biokeramik apatit serta material organik seperti kolagen. Matriks tulang terdiri dari organik, anorganik dan komponen air, dengan kadar 25%, 65% dan 10%. Di antara sejumlah senyawa Kalsium Fosfat (KF), Hidroksiapatit (HA) telah menarik perhatian para peneliti karena kestabilan termodinamika dalam cairan tubuh (Batchelar dkk., 2006). Selain itu, HA juga dipandang sebagai bahan yang cocok untuk pelepasan obat secara terkontrol dan berkelanjutan ke area target, serta mampu merangsang pertumbuhan sel osteoblas. HA merupakan salah satu keluarga senyawa ortofosfat yang paling kompatibel secara biologis untuk digunakan sebagai biomaterial cangkok tulang. HA merupakan komponen anorganik yang dominan pada jaringan keras tubuh manusia. Hidroksiapatit larut dalam larutan asam, tidak larut dalam larutan basa, dan sedikit larut dalam air suling. Hidroksiapatit telah digunakan dalam bentuk partikulat atau granul dan blok berpori. Rumus kimia HA stoikiometris, yaitu  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)(\text{OH})_2$ , dan memiliki kesamaan dengan fase mineral tulang. Namun, HA sintetis dan apatit tulang

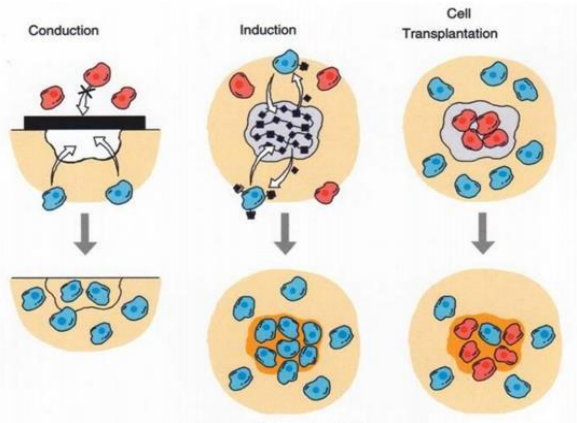
sangat berbeda. Perbedaannya, yaitu karena sebagian besar HA dihasilkan melalui sintering pada suhu tinggi sehingga proses tersebut menghasilkan HA dengan kristalinitas tinggi. Komposisi HA sintesis yang homogen dengan kristalinitas yang lebih besar dan lebih sempurna menyebabkan HA sintesis sulit untuk diresorpsi selama proses *remodeling* tulang.

Di samping itu, apatit tulang merupakan apatit terkarbonasi CHA, nonstoikiometris, dan berada sebagai kristal seperti pelat yang sangat kecil dalam matriks tiga dimensi yang dinamis. Penciri CHA berupa terjadinya substitusi ion karbonat pada gugus OH (tipe A) atau  $PO_4$  (tipe B). Adanya ion karbonat pada HA (CHA) menyebabkan peningkatan kelarutan, penurunan kristalinitas, perubahan morfologi kristal, dan peningkatan reaktivitas kimia karena ikatan yang lemah. Apatit tulang memiliki tingkat kelarutan *in vivo* yang lebih tinggi daripada HA sintesis sehingga meningkatkan konsentrasi lokal ion kalsium dan fosfat yang diperlukan untuk pembentukan tulang baru. Tingkat kelarutan yang tinggi juga meningkatkan resorbabilitas CHA. Peningkatan pembentukan tulang baru berbanding lurus dengan peningkatan kandungan karbonat. Oleh karena itu, dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan CHA telah menggeser penggunaan HA di klinik karena kemiripannya dengan apatit tulang manusia dan lebih mudah diresorpsi oleh osteoklas sehingga *remodeling* tulang dapat berjalan lebih baik dengan CHA. (Ika Dewi .2022)

Komponen organik 90% adalah kolagen, sedangkan komponen anorganik sebagian besar terdiri dari CHA. Keduanya merupakan komponen osteokonduktif alami yang berperan dalam memberikan perancah (*scaffold*) untuk memudahkan penempelan dari material osteogenik berupa mesenkim dan faktor pertumbuhan yang berasal dari periosteal ke dalam perancah. Proses ini diikuti oleh proses kemotaksis host mesenkim, kemudian diferensiasi sel primitif dari host ke dalam kondroblas dan osteoblas, dan osteoblas yang akan menghasilkan matriks, rekrutmen sel (*cell recruitment*) dan menjadi penghubung celah/ *gap* yang terjadi pada jaringan yang rusak atau hilang sehingga dapat membantu transportasi nutrisi, peredaran darah, dan zat-zat lain yang diperlukan untuk percepatan regenerasi jaringan. (Patriati, 2016, Alhasyimi. 2018, Christian, 2018)

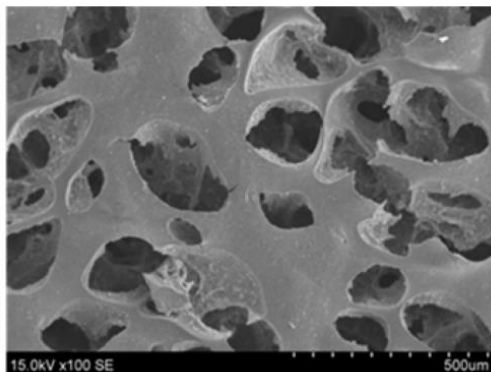
Dalam proses ini, osteoblas menutup matriks akan menjadi osteosit yang kemudian memperkuat proses kalsifikasi yang diikuti dengan proses *remodeling*. Implantasi CHA dari awal proses penyembuhan tulang akan melepaskan kalsium dan fosfat, yang dapat meningkatkan pengendapan apatit biologis (HA), meniru fase mineralisasi tulang, sehingga proses cangkok tulang akan lebih cepat untuk membentuk tulang baru dengan aplikasi bahan CHA.

*Bone graft* yang baik harus dapat diterima oleh tubuh, tidak menimbulkan reaksi toksisitas, hipersensitivitas, dan oleh karenanya harus identik dengan jaringan tulang asli pada tubuh, harus dapat diresorpsi oleh osteoklast dengan tingkat yang sesuai dengan kecepatan *remodeling* tulang. (Setiawan,2021, YuX.2022,Kalfas 2021, Kaigler,2001)

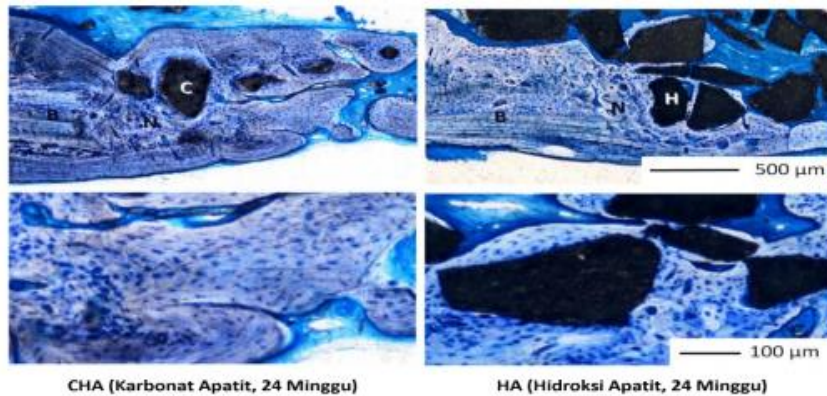


Gambar 9 Fungsi osteokonduktivitas, osteoinduktivitas, dan osteogenesis pada regenerasi jaringan tulang dengan menggunakan bone graft CHA. (Ika Dewi, 2022. Biokeramik dan rekayasa jaringan)

Pada luka/ kehilangan tulang yang besar dan luas (critical size defek), bone graft yang baik dapat berfungsi juga sebagai pembawa sel untuk terapi dengan sel punca. CHA yang sifatnya bioaktif, biodegradable, dan osteokonduktif dan digunakan secara ekstensif dalam aplikasi implan biomedis dan regenerasi tulang. CHA juga dikenal sebagai biokompatibel, tidak beracun, tidak menyebabkan inflamasi, dan tidak imunogenik, dan mampu membentuk ikatan kimia langsung dengan jaringan keras di sekitarnya. CHA disintesis dari kalsium nitrat tetrahidrat, diammonium hidrogen fosfat, dan natrium hidrogen karbonat. CHA juga lebih bersifat osteokonduktif, struktur berpori sebanding dengan tulang manusia, biokompatibilitas, sangat baik hidrofilitas untuk penyerapan dan lebih mudah diserap daripada hidroksiapatit (HA). HA berkarbonasi mengandung 3-5% ion karbonat melalui substitusi dalam struktur hidroksiapatit dan merupakan penyusun mineral utama tulang. Kelemahan Karbonat Hidroxyapatit (CHA) yaitu Morbiditas tempat donor, kekuatan mekanis rendah, sediaan terbatas. (Christian, 2018, Setiawati, 2021).



Gambar 10. Mikrostruktur CHA menunjukkan interkoneksi 3-Dimensi dengan struktur porositas 150 mikron, memungkinkan selektivitas sel-sel yang dapat berpetrasi pada jaringan yang mengalami luka/defek.



Gambar 11. Karbonat Apatit Dapat Diresorpsi dengan Baik oleh Osteoklast. Hidroksiapatit Tidak Dapat Diresorpsi dengan Baik oleh Osteoklast

Gambaran 11 memperlihatkan kemampuan bioresorbabilitas CHA yang baik, dengan kristalinitas rendah sehingga dapat diresorpsi dengan baik oleh osteoklast dan menjamin proses remodeling tulang yang sempurna. Hidroksiapatit tidak dapat diresorpsi dengan baik oleh osteoklast.



Gambar 12. Gambaran radiografis menunjukkan pertumbuhan tulang yang terjadi secara sempurna pada implantasi dengan CHA.

### 1.2.10 Platelet Rich Fibrin (PRF)

Perkembangan dari aditif *biosurgical* adalah salah satu tantangan besar klinis penelitian yang telah digunakan untuk mengatur peradangan dan meningkatkan kecepatan penyembuhan. Pemberian cangkok tulang dianggap sebagai bahan standar dengan jumlah yang cukup dan tinggi potensi osteoinduktif. Namun, regenerasi tulang yang tidak mencukupi dalam aplikasi dapat terjadi karena beberapa faktor seperti usia pasien, lebar celah, resorpsi tulang, dan lain-lain. (Desai, 2019)

Studi saat ini berusaha untuk menentukan apakah PRF berguna untuk mencegah resorpsi pasca operasi dari tulang yang dicangkokkan di celah alveolar untuk memfasilitasi tulang dalam proses penyembuhan, meningkatkan pembentukan tulang, dan mengurangi resorpsi tulang. PRF pertama kali dijelaskan oleh Choukroun et al dan merupakan sebuah matriks fibrin di mana sitokin, faktor pertumbuhan, dan sel melepaskan zat dan meningkatkan regenerasi dan pembentukan tulang penyembuhan jaringan. Dalam mencegah menyebabkan hilangnya graft sebagian dan dehiscence menggunakan membran PRF untuk mencapai seal yang memadai untuk mengatasi komplikasi dan tantangan dibuat oleh seal oronasal.

Tidak seperti konsentrat platelet yang lain, teknik ini tidak memerlukan jellifying agent apapun, tetapi tidak lebih dari sentrifugasi darah tanpa aditif. Ada juga konsep baru dalam persiapan PRF di mana sentrifugasi harus dilakukan pada kecepatan sedang yang menghasilkan bahan PRF yang lebih baik dan growth factor. Bekuan darah yang terbentuk yang terdiri dari 90% sel darah merah, 5% platelet dan dikurangi 1% sel darah putih serta sejumlah serat-serat fibrin.

Bekuan darah PRP terdiri atas 4% sel darah merah, 95% platelet dan 1% sel darah putih. PRP memiliki keterbatasan atau kekurangan seperti ketidakseragaman protokol persiapan PRP (beda platelet concentrate, beda waktu penyimpanan), pelepasan growth factor hanya dalam waktu yang singkat, dan penambahan bahan akselerator dapat menimbulkan respon antibodi dan koagulopati. Berbeda dengan PRP,

PRF tidak memerlukan campuran antikoagulan, bovine trombin atau agen gel lainnya. PRF merupakan autologous matriks fibrin yang mengandung banyak platelet dan sitokin leukosit. Pembentukan matriks fibrin dimulai ketika sampel darah berkontak dengan dinding tabung reaksi (1 - 2 menit) selama sentrifugasi. Gumpalan awal ini akan menyebar dan melakukan polimerisasi fibrinogen menjadi fibrin karena adanya trombin yang tersedia secara fisiologis. Platelet mempunyai peran dalam hemostasis dan proses penyembuhan jaringan. (Manzoor.2018, Mall, 2021)

Penggunaan autologous platelet concentrate telah banyak dikembangkan dalam bidang bedah mulut dan maksilofasial. Generasi pertama yang diperkenalkan adalah PRP sedangkan generasi kedua adalah PRF. PRF mengandung berbagai jumlah faktor pertumbuhan, seperti PDGF (Faktor Pertumbuhan Turunan Trombosit), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), TGF- (Transforming Growth Factor beta). Secara teori, dapat meningkatkan penyembuhan luka dan neoangiogenesis, meningkatkan pertumbuhan tulang dan mengurangi resorpsi graft.

*Growth factor* dilepaskan setelah aktivasi dari platelet yang terjebak dalam matriks fibrin yang memberikan efek kemotaksis dan mitogenik untuk mengawali fungsi selular pada proses penyembuhan jaringan, regenerasi, dan proliferasi sel. Proses penyembuhan jaringan lunak dan keras terjadi pada proses intra dan ekstraseluler, yang mana ditandai oleh pemberian sinyal oleh protein. Konsentrasi PRF tersusun oleh platelet, sitokin dan matriks fibrin. Peranan penting secara biologis dimiliki oleh leukosit

dan platelet. Degranulasi dari platelet akan melepaskan sitokin yang memiliki kemampuan untuk merangsang terjadinya migrasi sel dan poliferasi pada matriks fibrin yang memulai tahap awal proses penyembuhan. (Priya.2018, Manzoor.2018)

Platelet concentrate	PRP <sup>a</sup>	PRGF	L-PRF	A-PRF
Generation	1	1	2	2
Anticoagulants use	Yes (CPDA)	Yes (sodium citrate)	No	No
Coagulation activation	Calcium glutamate/bovine thrombin	Calcium Chloride	No	No
Protocol (rpm/min) centrifuge tubes	900/5+1500/15 (plastic tubes)	1850/8 (plastic tubes)	2700/12 (glass tubes)	1500/14 (glass tubes)
Protocol cost	High	High	Low	Low
Fibrin membrane	-	Yes	Yes	Yes
Fibrin membrane formation	-	Induced	Physiological	Physiological
Leukocytes	Nondetermined	0%	50–65%	50–65% (↑↑neutrophils)
Growth factors	√	√√	√√√√	√√√√√
Bone regeneration	√	√√	√√√	√√√
Presentation form	Gel	Liquid Clot Supernatant Fibrin membrane	Plugs (for alveolar filling) Exudate Fibrin membrane	Plugs (for alveolar filling) Exudate Fibrin membrane

Tabel 1. Perbandingan biologis konsentrat platelet antara generasi pertama dan kedua (Sumber: From platelet-rich plasma to advanced platelet-Rich Fibrin: Biological Achievements and Clinical Advances in Modern Surgery. Eur J Dent 2019;13:280-286)

### 1.2.11 Gnatoplasty

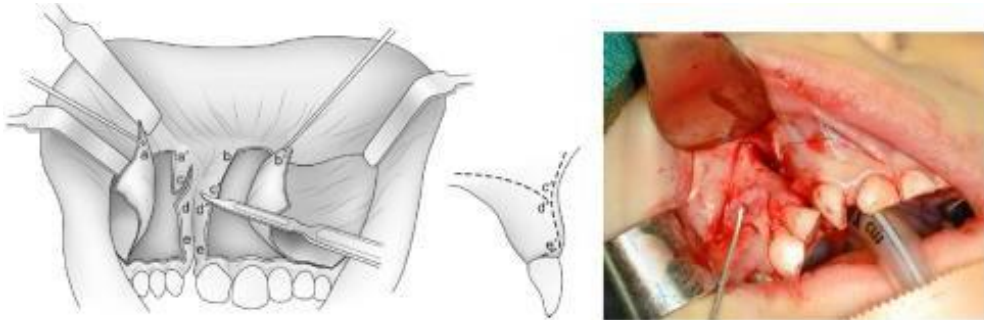
Setelah perbaikan celah bibir dan atau langit biasanya tetap ada celah tulang alveolar di maksilla dan fistula oronasal. Ketika gigi akan erupsi pada celah, cangkok tulang dari celah sangat penting dalam menyediakan dasar tulang untuk pertumbuhan gigi permanen dan membangun dasar rongga hidung, memberikan dukungan untuk hidung.

#### 1.2.11.1 Gnatoplasty pada celah alveolar unilateral

Insisi dilakukan pada mukosa sepanjang batas terluar tulang alveolar yang celah ke arah vestibulum, kemudian insisi diperluas ke arah horizontal pada ke dua sisi sepanjang 1-2 cm, seperti gambar 13. Jaringan mukoperiosteal di lakukan diseksi secara subperiosteal dari arah inferior-medial, diteruskan ke arah superior. Setelah diseksi jaringan mukoperiosteal selesai, selanjutnya diperlukan jaringan mukoperiosteal untuk rekonstruksi dasar hidung dan aspek palatal pada defek alveolar.

Dilakukan 2 insisi tambahan pada bagian palatal posterior sekitar 15 mm pada tepi dikedua sisi (c-d dan c'-d'), seperti gambar 13. Dilakukan diseksi subperiosteal kembali mulai dari inferior ke posterior. Diseksi pada bagian lateral diteruskan sampai

pada dinding lateral nasal, dan pada bagian medial diteruskan hingga mencapai tulang kartilago nasal septum. (Samuel. 2016, Bangun 2023)



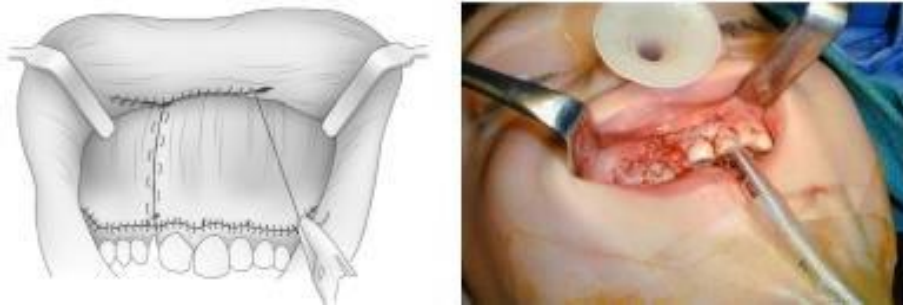
Gambar 13 Pola insisi mukosa pada celah unilateral untuk gnathoplasty. (Sumber: Epker, B. N. 2009. Alveolar-anterior maxillary cleft repair. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 17(2), 167-173)

Pada rekonstruksi lantai dasar hidung dan palatum, flap mukosa sebaiknya diperluas hingga ke rongga hidung dan palatum atau sisi labial, atau kalau terlalu kecil/sempit bisa dilakukan melalui palatal. Dilakukan penjahitan flap bagian superior untuk membentuk lantai dasar hidung. Rekonstruksi tulang alveolar harus presisi untuk mendapatkan hasil yang baik (daerah pyriform terisi dan dukungan pada alar base) Dilakukan pengisian dengan cangkok tulang sambil dipadatkan, seperti Gambar 14.(Epker.2009)



Gambar 14 Pengisian dasar hidung dengan selapis cortical cancellous dan pengisian rongga dengan tulang cancellous. (Sumber: Epker, B. N. 2009. Alveolar-anterior maxillary cleft repair. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 17(2), 167-173.)

Selanjutnya dilakukan penjahitan pada mukosa labial dengan matras horisontal pada bagian insisi yang vertikal, dan kontinyu pada insisi horisontal divestibulum, Setelah pembedahan selesai dilakukan pemasangan perban tekan pada bibir atas selama 24-48 jam, diet lunak selama 10 hari, pemberian analgetik dan antibiotik.(Epker 2009, Precious.2009)



Gambar 15 Penutupan mukosa dengan penjahitan. Sumber: Epker, B. N. 2009. Alveolar- anterior maxillary cleft repair. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 17(2), 167-173

### 1.2.12.2 Gnatoplasty Pada Celah Bilateral

Pada pasien dengan celah bilateral memiliki beberapa kondisi yang berbeda sehingga perbaikan celah alveolar dengan *bone graft* tidak seperti pada kondisi celah unilateral. Hal ini disebabkan karena kurangnya tulang dan jaringan lunak pada daerah celah, protrusi premaksila, atresia segmen maksila, pergerakan (mobility) segmen pre maksila. Pada prinsipnya tindakan gnatoplasty pada celah bilateral sama dengan pada gnatoplasty pada celah unilateral. Mukosa labial bagian premaksila tidak bisa dielevasikan secara maksimal, oleh karena itu flap bagian lateral harus bisa menutup keseluruhan daerah celah.

Pada bagian palatal, insisi dilakukan pada sepanjang tepi celah sebagai perluasan dari insisi yang dibuat di labial. Pada segmen lateral dentoalveolar dibuatkan insisi tambahan ke arah posterior kurang lebih 3 mm dari tepi gingiva cekat mendekati molar pertama sehingga flap palatal dapat dielevasi dan diputar ke medial mendekati bagian mukosa yang celah. Pada segmen premaksila, insisi dibuat ke arah posteromedial hingga bertemu bagian nasal septum. Gabungan insisi ini diperpanjang ke posterior sebagai insisi tunggal disepanjang dari dasar septum nasalis. (Epker 2009, Precious.2009)



Gambar 16 Pola insisi mukosa pada celah bilateral. Sumber: Epker, B. N. 2009. Alveolar- anterior maxillary cleft repair. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 17(2), 167-173.

Dilakukan pemisahan flap mukoperiosteum dari tulang. Mukosa hidung diantara alveolar yang bercelah dijahit dari labial. Dilakukan pengisian dengan tulang kanselus atau bone substitute sambil dimampatkan. Flap palatal dijahit disarankan dilakukan penjahitan *simple interrupted*. Dilakukan penjahitan mukosa labial dengan matras horizontal.

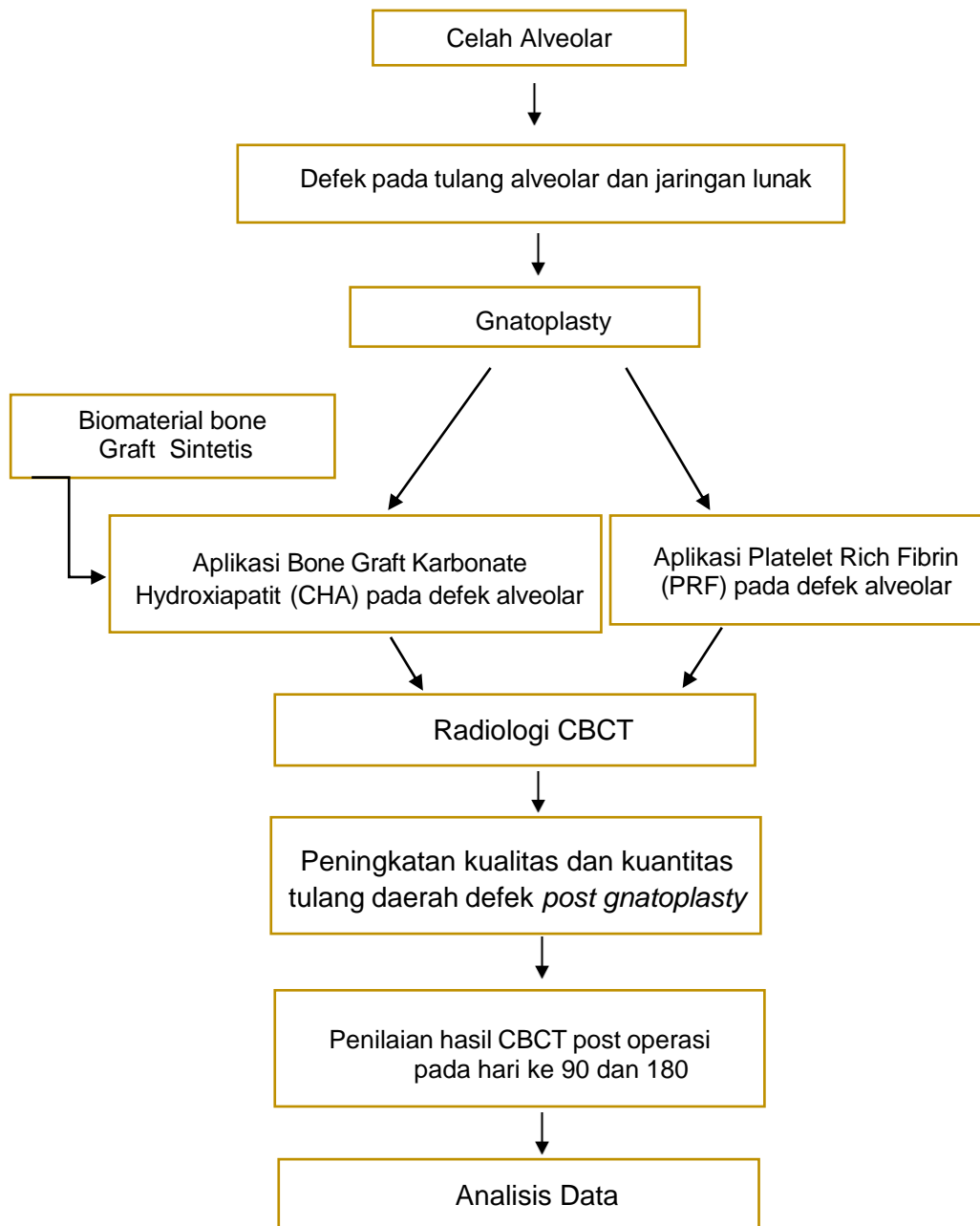


Gambar 17 Pemisahan mukoperiosteal flap dari jaringan tulang dibawahnya.  
(Sumber: Epker, B. N. 2009. Alveolar-anterior maxillary cleft repair. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 17(2), 167-173)

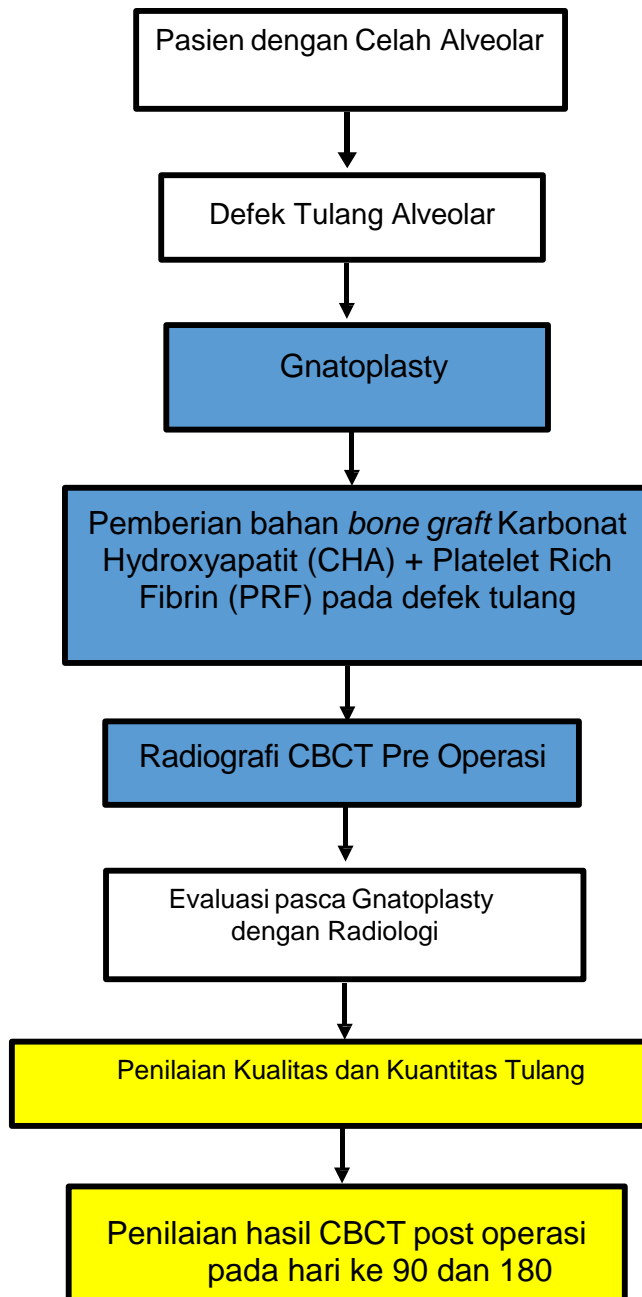
## BAB II

### METODOLOGI PENELITIAN

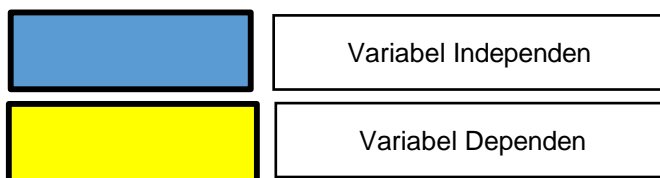
#### 2.1. Kerangka Teori



## 2.2 Kerangka Konsep



Keterangan:



### **2.3 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis pada penelitian ini adalah terjadi peningkatan kualitas tulang dan kuantitas setelah aplikasi Karbonat hidroksiapatit (CHA) dan Platelet Rich Fibrin (PRF) pada kasus Celah Alveolar

### **2.4 Teknik dan Besar Sampel Penelitian**

Penelitian ini menggunakan metode pengambilan sampel secara *Purposive sampling*, yaitu teknik pengambilan sampel dengan menentukan kriteria-kriteria tertentu dalam kurun waktu tertentu

### **2.5 Populasi Dan Teknik Sampel**

Populasi dari penelitian ini adalah semua pasien yang berkunjung ke RSGMP UNHAS yang mengalami celah alveolar selama kurun waktu bulan Desember 2023-Desember 2024

Sampel penelitian yaitu semua pasien yang diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi pada penelitian ini

#### **2.5.1 Kriteria Inklusi**

1. Pasien menyetujui dan menandatangani informed consent. Setelah persetujuan tertulis akan diperoleh oleh anggota tim peneliti anggota tim peneliti, peserta akan disaring lebih lanjut untuk kelayakan.
2. Pasien harus berusia  $\geq 11$  tahun – 25 tahun
3. Pasien pria atau wanita yang sehat dengan defek celah alveolar,
4. Pasien dengan higenitas oral yang baik
5. Bukan perokok, Tanpa riwayat operasi sebelumnya

#### **2.5.2 Kriteria Eksklusi**

1. Pasien pernah menerima protein morfogenetik tulang (BMP), Faktor pertumbuhan atau faktor pemacu pertumbuhan tulang lainnya terapi, malnutrisi yang jelas, dan influenza aktif.
2. Pasien menarik diri dari keikutsertaan