

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Orofacial cleft adalah kondisi bawaan yang mempengaruhi mulut dan struktur di sekitarnya. Kelainan bawaan, yang mungkin termasuk masalah struktural, fungsional, atau metabolik, saat ini merupakan masalah kesehatan masyarakat yang paling sering ditemui (Tajrin et al., 2024). Kondisi tersebut salah satunya *cleft palate*, kondisi ini menyebabkan terganggunya ketika anak menyusu dan makan, serta masalah berbicara jangka panjang hingga *obstructive sleep apnea* (OSA) (Jungbauer et al., 2022; Laager et al., 2024). Mayoritas yang memiliki *cleft palate* juga berkaitan dengan tuba Eustachius seperti otitis media akibat partikel makanan dapat terperangkap dalamnya dan kolesteatoma yang berasal dari disfungsi tuba. Selain itu, aspirasi melalui kelainan palatum dapat menyebabkan kondisi saluran pernapasan bagian bawah, seperti bronkopneumonia. Faktor-faktor ini dapat mempengaruhi nilai *white blood cell* (leukosit) pasien *cleft palate*. Penilaian WBC juga menggambarkan kejadian fagositosis sebagai respon fisiologis normal terhadap kerusakan jaringan sehingga berperan penting evaluasi proses penyembuhan luka (Richa et al., 2021). Beberapa tatalaksana sementara pada kasus *cleft palate* menunggu hingga waktu ideal dilakukannya pembedahan yaitu pemasangan *nasogastric tube* dan *orogastric tube* ataupun pemakaian obturator. (Alirhayim et al., 2022)

Palatoplasty merupakan perawatan definitif melalui pembedahan untuk perbaikan *cleft palate* agar celahnya tertutup seperti anatomi normalnya (Seswandhana et al., 2021). Penutupan defek dan mobilisasi *mucoperiosteal* ke median ini menyebabkan area tulang lateral kosong dan terbuka. Pada daerah lateral ini akan mengalami penyembuhan secara sekunder (Khan et al., 2021a). Tulang yang terbuka peka terhadap iritasi faktor-faktor mekanis seperti makanan maupun minuman. Iritasi pada defek menyebabkan perpanjangan masa peradangan sehingga mengakibatkan waktu penyembuhan lebih panjang (Aries Muharram et al., 2012). Terkait penyembuhan Hal yang penting dalam penyembuhan luka yaitu stimulator positif penyembuhan dan mekanisme angiogenesis yang sangat berperan dalam perbaikan epidermis, granulasi jaringan, dan penyembuhan yang berkualitas (Zhafirah et al., 2023).

Proses penyembuhan luka dikendalikan oleh angiogenesis, suatu proses dinamis di mana pembuluh darah baru terbentuk untuk mengedarkan darah dan mengantarkan nutrisi dan oksigen. Di lokasi lesi, sel endotel berkembang membentuk kapiler baru dari arteri dan kapiler yang rusak. Kapiler-kapiler ini akhirnya meluas dan saling berhubungan, membentuk jaringan yang memfasilitasi sirkulasi darah (Kordestani S Soheila, 2019). VEGF adalah protein pengatur utama dalam angiogenesis; VEGF mendorong pemecahan matriks ekstraseluler yang mengelilingi sel endotel, merangsang proliferasi dan migrasi, dan mendukung perkembangan struktur vaskular. Akibatnya, VEGF merupakan target potensial untuk meningkatkan respons penyembuhan luka bedah (Asroel et al., 2020; Zhafirah et al., 2023). Kadar VEGF normalnya akan meningkat antara hari ketiga hingga kelima pasca operasi yang merupakan fase inflamasi penyembuhan luka (Chhabra et al., 2017; Hanafiah et al., 2018). Fase ini ditandai dengan pembentukan kerangka vaskular baru, yang berkorelasi dengan peningkatan kadar VEGF yang merangsang terjadinya angiogenesis (Monika et al., 2022). Selanjutnya pada fase proliferasi penyembuhan kondisi VEGF akan menurun kembali seperti awal (Stuani et al., 2021).

Penggunaan dressing setelah *palatoplasty* awalnya menggunakan pasta seluloid-aseton yang dioleskan pada jahitan diatas lapisan kasa, selanjutnya akan mengeras dan dilepaskan pada hari keempat ketika pelepasan jahitan (Honigmann, 1994). Penggunaan *dressing* ini terus berkembang dengan berbagai percobaan bahan lainnya agar penyembuhan luka dapat optimal. *Framycetin sulphate* merupakan bahan yang terkandung dari beberapa produk kesehatan salah satunya dalam produk *dressing*. *Dressing* terbuat dari kasa steril mengandung antibiotik spektrum luas dan menunjukkan hasil yang baik dalam penyembuhan luka (Chhabra et al., 2017; Nuraini K.Amanah et al., 2024). Bahan ini mudah melekat di daerah luka karena permukaan yang tidak rata, juga kasanya melekat kuat di daerah luka, meminimalkan perdarahan supuratif dan infeksi, meningkatkan respon inflamasi hiperpigmentasi dan terjadinya minimal hipertrofi pada daerah luka (Nuraini K.Amanah et al., 2024). Defek lateral pada tulang terbuka setelah *palatoplasty* ditempatkan *framycetin sulphate dressing* selanjutnya difiksasi dengan penjahitan. Namun permukaan *dressing* mudah melekat sisa makanan dan kassa yang bersentuhan langsung dengan lidah sehingga membuat penggunaanya tidak nyaman dalam mulut sehingga fiksasinya dimofikasi menggunakan obturator imedie sebagai alat pelindung defek lateral dan *dressing* terhadap tekanan lidah pada area luka

Setelah *palatoplasty* defek lateral palatum, dikembangkan dengan pemanfaatan tranplantasi sekitar palatum. *Buccal fat pad* (BFP) biasanya digunakan untuk menutupi defek tulang yang terbuka tersebut, memberikan lapisan vaskularisasi yang mempercepat penyembuhan (Khan et al., 2021a; Nurwahida et al., 2021). Penyembuhan daerah defek lateral palatum tersebut mengalami penyembuhan sekunder dengan metode ini, yang dapat menyebabkan granulasi yang lebih luas, peradangan yang berkepanjangan, dan jaringan parut yang meningkat. Selain itu, penggunaan BFP adalah pembedahan yang invasif dan secara teknis menuntut keahlian dari ahli bedah, terutama pada pasien yang lebih muda dengan jaringan donor yang terbatas.

Penggunaan madu merupakan sebagai *dressing* bioaktif tanpa menggunakan donor dan memberikan efek antibakteri serta antiinflamasi. Penggunaan madu secara sistemik yaitu oral drops, efek madu terhadap pemakaian topikal telah dilakukan dan terbukti meningkatkan pertumbuhan epitelisasi (Kreshanti et al., 2018; Kreshanti P et al., 2012). Madu sebagai agen biokompatibel alami dengan sifat antibakteri spektrum luas, anti-inflamasi, dan mendukung penyembuhan. Tidak seperti antibiotik sintesis, aksi antibakteri madu bersifat multifaktorial yang dimediasi oleh pelepasan hidrogen peroksida, osmolaritas tinggi, pH rendah, dan senyawa bioaktif seperti flavonoid dan defensin (Bairy et al., 2011; Pleeing et al., 2022). Pada penelitian ini digunakan madu jenis madu *Trigona* yang merupakan madu lebih tanpa sengat yang banyak dilakukan budidaya khususnya daerah Sulawesi Selatan. (Octaviani, 2021)

Hal ini yang mendasari dilakukannya penelitian untuk menganalisis nilai WBC dan kadar VEGF pada penggunaan dressing *framycetin sulphate*, *buccal fat pad*, dan *dressing* madu *Trigona* terhadap defek lateral *palatoplasty*

1.2 Tinjauan Teori

1.2.1 Definisi *palatoplasty*

Palatoplasty merupakan perbaikan dengan pembedahan *cleft palate* primer yang merupakan prosedur pembedahan anatomi dan rekonstruksi fungsional dari struktur dari langit yang biasanya dilakukan mulai usia 12 bulan (Ha et al., 2015; Medeiros et al., 2010). Tujuan operasi ini untuk mengembalikan anatomi, yang berperan dalam pemberian makan untuk mencegah regurgitasi hidung dan pencegahan kelainan dalam berbicara akibat keluarnya udara melalui hidung (Khan et al., 2021a). Perbaikan sedini mungkin dengan perawatan dibandingkan penundaan pada *cleft palate* masih menjadi perdebatan sehubungan perihal hypoplasia maksila, hasil bicara, dan komplikasi pasca operasi seperti pembentukan oronasal fistula (Bangun et al., 2022).

Di Indonesia, *palatoplasty* dilakukan sebagai rekonstruksi tahap kedua setelah rekonstruksi pada *cleft lip* pada kasus dengan *cleft lip palate*. Prosedur ini dilakukan selama tahun kedua kehidupan, rata-rata usia pasien satu tahun enam bulan. Hal ini didasarkan pada saat saat anak mulai berbicara secara aktif dan untuk menghindari gangguan pertumbuhan maksila (Seswandhana et al., 2021). Fase vokalisasi dan verbalisasi berdasarkan adanya makna ucapan. Fase vokalisasi adalah fase di mana anak-anak tidak memiliki referensi semantik atau ucapan bermakna dalam vokalisasi mereka. Ketika anak menunjukkan penggunaan setidaknya satu bermakna kata, itu dianggap sebagai fase verbalisasi. (Hariharan, 2022)

1.2.2 Penyembuhan sekunder palatum

Kerusakan mukoperiosteum sering terlihat setelah operasi flap periodontal dan *palatoplasty*. Pasien berusia muda yang berada dalam masa perkembangan tulang, berbagai macam trauma atau intervensi bedah dapat mempengaruhi pertumbuhan rahang atas mereka. Trauma palatum sering terjadi selama trauma dan operasi. Beberapa hal yang mempengaruhi perkembangan maksila antara lain nutrisi dari saraf, distribusi pembuluh darah, dan kekuatan mekanik. Langit-langit keras yang terbuka dengan berbagai ukuran dan lokasi, serta kerusakan jaringan, dapat mengganggu pusat penulangan. Penghambatan perkembangan tulang lokal yang ditutupi oleh mukoperiosteum yang rusak adalah alasan untuk penghambatan perkembangan seluruh rahang atas. Sementara itu, area tulang lainnya yang ditutupi oleh mukoperiosteum masih memiliki kemampuan yang besar untuk osteogenesis (Liu et al., 2022)

Proses biologis yang rumit dari penyembuhan mukosa mulut tidak biasa karena proses ini menutup luka dengan cepat, meninggalkan sedikit jaringan parut, dan memicu respons seluler dan molekuler khusus. Sifat-sifat ini terkait dengan faktor-faktor seperti suplai pembuluh darah yang melimpah, fibroblas yang unik, dan respons kekebalan tertentu di dalam rongga mulut. Penyembuhan mukosa mulut berbeda dengan penyembuhan luka pada kulit karena struktur jaringan, vaskularisasi, dan mikrobioma rongga mulut yang unik. Menyelidiki pentingnya menyelidiki penyembuhan luka mulut dalam menghasilkan teknik terapi yang lebih efektif untuk kelainan seperti *cleft palate* dan pemulihan pasca operasi. (Toma et al., 2021)

WBC memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh, dengan lima

jenis utama yaitu neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit, dan monosit yang masing-masing memiliki fungsi kekebalan tubuh yang spesifik. Setelah pembedahan, jumlah WBC meningkat tajam, dengan perubahan yang lebih nyata setelah pembedahan besar. Peningkatan ini merupakan bagian dari reaksi tubuh terhadap stres bedah, yang juga meningkatkan kadar hormon stres seperti kortisol dan katekolamin. Lonjakan hormon ini menyebabkan demarginasi, yang melepaskan WBC yang tersimpan dari dinding pembuluh darah, limpa, dan sumsum tulang ke dalam aliran darah, sehingga meningkatkan pertahanan imunologis (Nwabunwene Okolie et al., 2022).

Fase proliferasi penyembuhan luka dimulai beberapa hari setelah cedera dan dapat berlangsung hingga tiga minggu, didorong oleh sitokin regenerasi dan faktor pertumbuhan. Selama tahap ini, epitelisasi ulang dimulai di tepi luka, dan pembuluh darah baru tumbuh melalui angiogenesis untuk memulihkan perfusi jaringan, meningkatkan oksigenasi, dan meningkatkan ikatan silang kolagen. VEGF adalah pengatur penting dari proses ini karena merangsang perkembangan pembuluh darah dan aktivitas sel endotel. Kapiler berkembang biak di dekat luka, memasok nutrisi dan sel, dan sementara *extracellular matrix* (ECM) digantikan oleh stroma vaskularisasi dan jaringan granulasi. Fibroblas juga berdiferensiasi menjadi myofibroblas, yang memampatkan margin luka untuk mempersiapkan fase pematangan (Toma et al., 2021).

1.2.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka

1.2.3.1 Faktor lokal

1.2.3.1.1 Oksigenasi. Pasokan oksigen sangat penting dalam penyembuhan daerah luka. Kadar oksigen pada luka terkontrol lebih tinggi dibandingkan luka kronis. Proliferasi sel, migrasi, kemotaksis, dan angiogenesis semuanya dibantu oleh sitokin yang dihasilkan sebagai respons terhadap hipoksia (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.1.2 Infeksi. Salah satu rintangan paling mendasar dalam penyembuhan luka adalah beban biologis pada dasar luka, yang terdiri dari jaringan yang mengalami devitalisasi, eksudat berprotein, dan yang terpenting, mikroorganisme. Mikroorganisme dapat menghambat penyembuhan luka dengan meningkatkan patogenitasnya melalui produksi racun dan enzim yang merusak, pelepasan radikal bebas, penghancuran faktor pertumbuhan, dan sekresi zat penghindaran kekebalan. Infeksi juga mengurangi respons imunologi, mengkonsumsi oksigen lokal, menghasilkan trombosis lokal, melepaskan hormon vasokonstriksi, mengganggu pembentukan kolagen, dan mendegradasi matriks metaloproteinase (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.1.3 Benda asing. Benda asing adalah segala sesuatu yang dianggap oleh sistem kekebalan tubuh inang sebagai "bukan dari diri sendiri", seperti bakteri, kotoran, bahan jahitan, dan sebagainya. Reaksi benda asing ditandai dengan pembentukan sel raksasa benda asing dan akumulasi eksudat di lokasi kerusakan, serta infiltrasi sel inflamasi dan produksi granulasi, yang semuanya berkontribusi pada peningkatan peradangan kronis (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.1.4 Insufisiensi vena. Ini telah dikaitkan dengan perkembangan luka kronis dan

penyembuhan luka yang lambat. Hal ini menghambat penyembuhan luka dengan membentuk penghalang di sekitar kapiler dan membatasi transportasi oksigen dan nutrisi yang efisien dari kapiler ke jaringan di sekitarnya (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.2 Faktor Sistemik

1.2.3.2.1 Usia. Setiap tahap penyembuhan mengalami perubahan yang berkaitan dengan usia, seperti peningkatan agregasi trombosit, peningkatan sekresi mediator inflamasi, infiltrasi makrofag dan limfosit yang tertunda, gangguan fungsi makrofag, penurunan sekresi GF, penundaan epitelisasi ulang, penundaan angiogenesis dan pengendapan kolagen, penurunan pergantian dan renovasi kolagen, dan penurunan kekuatan luka (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.2.2 Hormon seks. Jika dibandingkan dengan wanita, pria menunjukkan pemulihan luka akut yang lebih lambat. Estrogen wanita (*estron* dan *17 β -estradiol*), androgen pria (*testosteron* dan *5 α -dihydrotestosteron*, DHT), dan *steroid precursor dehydroepiandrosterone* (DHEA), semuanya mempengaruhi penyembuhan luka. Sementara androgen menghambat penyembuhan luka kulit, estrogen dapat memperbaiki defisit penyembuhan yang berkaitan dengan usia (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.2.3 Stres. Patofisiologi stres menyebabkan disregulasi sistem kekebalan tubuh, yang sebagian besar dimediasi oleh *hipotalamus-hipofisis adrenal* (HPA) dan aksis medula simpatis-adrenal, yang mengatur produksi hormon hipofisis dan adrenal. Hormon-hormon ini termasuk hormon adrenokortikotropik seperti kortisol dan prolaktin, serta katekolamin seperti epinefrin dan norepinefrin. Stres meningkatkan kadar glukokortikoid (GC) sekaligus menurunkan jumlah sitokin proinflamasi di lokasi luka. Stres juga menurunkan ekspresi IL-1 α dan IL-8 di lokasi luka, yang keduanya merupakan kemoatraktan yang diperlukan untuk fase inflamasi awal penyembuhan luka. Sehingga stres psikologis memengaruhi imunitas normal yang diperantarai sel di lokasi luka, yang mengakibatkan penundaan yang cukup lama dalam penyembuhan (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.2.4 Diabetes melitus. Menyebabkan perubahan penyembuhan jaringan karena berbagai variabel seluler, metabolik, biokimia, dan mikrovaskular. Penebalan membran basal membuat pergerakan leukosit menjadi lebih sulit. Penumpukan matriks ekstraseluler membatasi sel-sel inflamasi dan berkontribusi pada peningkatan kerentanan terhadap infeksi. Hiperglikemia juga menyebabkan pembentukan "*advanced glycosylation end products*" (AGE), yang menghalangi degradasi kolagen normal dan meningkatkan stres oksidatif. Diabetes menyebabkan edema, yang menghambat penyembuhan (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.2.5 Insufisiensi tiroid. Defisit hormon tiroid mengganggu fungsi kardiovaskular, paru, ginjal, dan sistem saraf pusat, serta memengaruhi metabolisme obat dengan cara yang dapat menyebabkan masalah pembedahan. Banyak penelitian juga menemukan bahwa pasien dengan disfungsi tiroid telah mengubah produksi kolagen (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.2.6 Obesitas. Beberapa penelitian telah menemukan bahwa vaskularisasi alami

jaringan adiposa yang buruk berkontribusi terhadap komplikasi luka. Obesitas juga menyebabkan respons inflamasi tingkat rendah yang kronis (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.2.7 Obat-obatan. Beberapa obat dapat mempengaruhi penyembuhan luka. Salah satunya *glucocorticoids* pada steroid menghambat perbaikan luka dengan menekan respon seluler seperti proliferasi fibroblast dan sintesis kolagen, sehingga penyembuhan granulasi tidak sempurna, berkurangnya kontraksi luka dan peningkatan risiko infeksi luka. Pada obat jenis NSAID terutama penghambat COX-2 selektif digunakan sebagai analgesik namun memiliki sifat menghambat produksi prostaglandin E2 (PGE2), dapat memperparah pembentukan bekas luka yang berlebihan terutama bila digunakan selama fase proliferasi penyembuhan luka. Hal ini juga pada sebagian besar obat kemoterapi menurunkan metabolisme sel, pembelahan sel yang cepat, dan angiogenesis, sehingga menghambat pembentukan tumor (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.2.8 Alkohol. Alkohol mengurangi daya tahan tubuh, dan keracunan etanol pada saat cedera meningkatkan kerentanan terhadap infeksi pada luka. Kerusakan yang paling parah tampaknya terjadi pada angiogenesis luka, yang berkurang hingga 61% setelah satu dosis etanol. Etanol juga memiliki efek pada fase proliferasi penyembuhan, re-epitelisasi, pembentukan kolagen, dan penutupan luka (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.2.9 Merokok. Merokok telah dikaitkan dengan penundaan penyembuhan luka serta peningkatan komplikasi seperti infeksi, ruptur luka, kebocoran anastomosis, nekrosis luka dan flap, epidermolisis, dan penurunan kekuatan tarik luka. Nikotin menyebabkan iskemia jaringan dengan mengurangi aliran darah jaringan melalui tindakan vasokonstriksi. Hal ini juga menyebabkan peningkatan viskositas darah dengan menurunkan aktivitas fibrinolitik dan meningkatkan kelengketan trombosit. Asap rokok mengandung karbon monoksida, yang, selain nikotin, menginduksi hipoksia jaringan (Chhabra et al., 2017).

1.2.3.2.10 Nutrisi. Nutrisi telah diidentifikasi sebagai komponen penting yang mempengaruhi penyembuhan luka. Karbohidrat, bersama dengan lipid, adalah sumber energi utama dalam proses penyembuhan luka. Pembentukan kapiler, proliferasi fibroblas, sintesis proteoglikan, sintesis kolagen, dan pembentukan kembali luka dapat terhambat oleh kekurangan protein. Hal ini juga dapat berdampak pada sistem kekebalan tubuh dan membuat lebih rentan terhadap infeksi. Asam lemak omega-3 telah dilaporkan mempengaruhi produksi sitokin pro-inflamasi, metabolisme sel, ekspresi gen, dan angiogenesis di lokasi luka. Kekurangan vitamin C menyebabkan gangguan penyembuhan dan telah dikaitkan dengan penurunan sintesis kolagen dan proliferasi fibroblast, penurunan angiogenesis dan peningkatan kerapuhan kapiler. Beberapa mikronutrien telah terbukti penting untuk perbaikan yang optimal. Magnesium, Seng dan Tembaga berfungsi sebagai faktor pendukung untuk banyak enzim yang terlibat dalam sintesis protein dan kolagen. Zat besi diperlukan untuk hidrosilasi prolin dan lisin, dan, sebagai hasilnya, kekurangan zat besi yang parah dapat menyebabkan gangguan kolagen produksi kolagen (Chhabra et al., 2017).

1.2.4 Buccal Fat Pad

Buccal fat pad adalah kantong jaringan adiposa bikonveks yang hanya ditemukan di kedua sisi wajah manusia, di sepanjang batas anterior otot masseter. Aplikasi BFP dalam bedah rekonstruksi mulut menawarkan beberapa keuntungan, termasuk pengambilan yang mudah, mudah beradaptasi, sedikit masalah, dan pemulihan yang cepat. Selain itu, hanya ada sedikit risiko kerusakan jaringan di sekitarnya selama pengambilan bantalan lemak bukal. Bantalan lemak bukal dapat digunakan untuk restorasi rongga mulut dengan anestesi lokal, dengan morbiditas di tempat donor yang minimal. Pasokan darah yang cukup mendorong epitelisasi yang cepat pada transplantasi dari BFP (Favero et al., 2024). Pada *palatoplasty*, *buccal fat pad* merupakan cangkok untuk menutupi tulang yang terbuka pada defek lateral palatum, dan memiliki manfaat penyembuhan dini dengan efek yang lebih kecil terhadap pertumbuhan lateral maksila. (Khan et al., 2021c Nurwahida et al., 2021)

Namun dibalik keuntungan yang dipaparkan tentunya BFP memiliki beberapa batasan dalam bedah rekonstruksi. BFP hanya mencakup masalah defek yang berukuran kecil hingga sedang, tidak dapat untuk defek cukup besar. BFP hanya dapat digunakan sebagai flap autologus sebanyak satu kali per pasien, yang merupakan kerugian yang signifikan. Selain itu, aplikasi flap bantalan lemak bukal harus dihindari pada pasien yang telah disinari sebelumnya (Favero et al., 2024).



Gambar 7. Pembedahan *cleft palate* dengan teknik *buccal fat pad* untuk defek lateral (dokumentasi pribadi).

1.2.5 Kassa antibiotik *framycetin sulphate*

Framycetin sulphate adalah antibiotik turunan aminoglikosida dengan aktivitas antibakteri yang luas. Ini efektif melawan organisme seperti *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, dan berbagai jenis *Pseudomonas aeruginosa*, meskipun tidak efektif melawan ragi, jamur, dan virus. *Framycetin sulphate* umumnya digunakan sebagai pengobatan lini pertama untuk infeksi kulit karena aksi antibakterinya yang kuat, tetapi dikontraindikasikan pada pasien yang alergi terhadap lanolin atau mereka yang memiliki riwayat kepekaan terhadap *framycetin*, neomisin, atau senyawa terkait. Melaporkan bahwa tingkat pembentukan fistula setelah *palatoplasty* primer berkurang secara signifikan ketika dressing antimikroba diaplikasikan pada lelangit selama lima hari pasca operasi (Chhabra et al., 2017; Reddy et al., 2018).

Selain itu, terjadi deposisi kolagen dan secara tidak langsung meningkatkan angiogenesis (Chhabra et al., 2017). Peningkatan kolagen pada area luka selama proses penyembuhannya juga dapat terjadi (Bairy et al., 2011). Meskipun demikian, *dressing* berbahan dasar antibiotik menimbulkan kekhawatiran terkait resistensi antibiotik, reaksi hipersensitivitas, dan manfaat regeneratif jangka panjang yang

terbatas. Selain itu, penggunaan *framycetin sulphate* juga memberi dampak seperti mengembangkan infeksi lain seperti timbulnya jamur (Nuraini K.Amanah et al., 2024).

1.2.6 Madu *Trigona*

Spesies lebah tanpa sengat (*stingless bee*) di daerah Sulawesi Selatan yang dapat ditemukan yaitu *Tetragonula biroii*. Lebah ini berasal dari genus *Trigona* dengan jenis spesies *Trigona*. Ukuran tubuhnya lebih kecil dari pada Apis hanya sekitar 3-8 mm (Octaviani, 2021; Priawandiputra et al., 2020; Sabir & Sumidarti, 2017).

Pemeriksaan kandungan madu dapat menunjukkan kualitas madu. Aspek yang dinilai dari kandungan madu yang perlu diperiksa yaitu kadar air, gula pereduksi, kadar sukrosa, HMF (hidroksimetil furfural) dan pH. Berdasarkan tesis oleh Wiwi Oktaviani didapatkan hasil pemeriksaan pada madu dari *Trigona* dengan lokasi budidaya di Desa Mappadeceng kota Luwu Sulawesi Selatan. Hasil ini dijabarkan pada table 1 (Octaviani, 2021).

Dari hasil pemeriksaan madu *Trigona* didapatkan hasil kadar air, HMF dan pH sesuai dengan SNI. Hasil kadar gula pereduksi dari madu *Trigona* kurang dari 55% dengan selisih $\pm 15\%$ dari standar SNI. Hal ini berkaitan dengan pakan dominan di lokasi peternakan yakni tumbuhan kelapa. Tanaman kelapa memiliki kadar gula (brix) 14,47-16,63% dan rendemen gula dalam bentuk kristal/semut 14,25-16,50%. Adapun beberapa faktor yang mempengaruhi kadar gula pereduksi madu antara lain, kadar air, kelembaban, dan masa panen. Sedangkan kadar sukrosa lebih tinggi dari 5% dengan selisih $\pm 7,85\%$ dari standar SNI. Hal ini dipengaruhi oleh kondisi nektar dimana pada musim kemarau bunga tumbuh-tumbuhan memiliki kadar air rendah sehingga mengakibatkan kadar glukosa pada madu yang dihasilkan juga menurun. Peranan glukosa dalam madu adalah sebagai pemberi rasa manis dan tingkat kemanisannya lebih tinggi dibandingkan dengan sukrosa (Octaviani, 2021).

Tabel 1. Hasil pemeriksaan madu *Trigona* (Octaviani, 2021).

Parameter	Satuan	Hasil pemeriksaan	Spesifikasi Metode
Kadar air	%	22,03	Gravimetrik
Gula pereduksi	%	34,91	Gravimetrik
Kadar sukrosa	%	12,85	Titrimetrik
Hidroksimetil furfural (HMF)	mg/kg	0,81	Spektrofotmetrik
pH	-	3,5	SNI 06-6989.11-2004

1.2.6.1 Kadar air. Metode yang umum digunakan untuk menentukan kadar air adalah refraktometri. Beberapa penelitian sebelumnya menggunakan teknik penginderaan sifat dielektrik; konstanta dielektrik memiliki hubungan linier yang signifikan dengan total

padatan terlarut dan kadar air. Selain penginderaan sifat dielektrik, titrasi Karl Fischer adalah metode lain untuk menentukan kadar air madu. Suhri A et al. menemukan bahwa kadar air madu dikendalikan oleh musim, khususnya musim hujan dan musim kemarau. Madu encer pada lebah tanpa sengat dapat dikaitkan dengan konsentrasi nektar yang rendah. Ketika madu mengalami dehidrasi berat, risiko pembusukan berkurang. Tingkat aktivitas air ini menghambat pertumbuhan ragi yang toleran terhadap osmotik. Vit et al menyarankan bahwa proporsi maksimum air dalam madu yang dibuat dari *Melipona*, *ScaptoTrigona*, atau *Trigona* harus 30%. Kadar madu *Trigona* rendah (Suhri & Bahar, 2023). Analisis gravimetrik menunjukkan kandungan air sebesar 22% dalam madu *Trigona*, yang bermanfaat untuk mengurangi pertumbuhan jamur dan membuat madu lebih tahan lama.

1.2.6.2 Gula. Gula merupakan bahan utama madu, yang jumlahnya sekitar 95% dari berat keringnya. Gula dalam madu menentukan nilai energi, viskositas, higroskopisitas, dan granulanya. Jumlah relatif dari dua monosakarida, fruktosa dan glukosa, penting untuk mengklasifikasikan madu unifloral, seperti halnya rasio fruktosa terhadap glukosa dan glukosa terhadap air. Rasio fruktosa terhadap glukosa menunjukkan potensi madu untuk mengkristal (Nurwahida et al., 2021). Proses osmosis merupakan elemen kunci dari aktivitas antibakteri madu, dan tingkat penghambatan ditentukan oleh kandungan madu dan jenis bakteri yang diteliti. Osmosis terjadi karena konsentrasi gula yang tinggi. Karena kandungan gulanya yang tinggi, madu yang tidak diencerkan jelas memiliki kekuatan untuk sepenuhnya menghambat perkembangan bakteri; konsentrasi gula yang tinggi pada madu memberikan tekanan osmotik pada sel bakteri, yang menyebabkan air diangkut keluar dari sel bakteri melalui osmosis. Dalam larutan gula hipertonik, sel mengering dan tidak dapat berkembang atau berkembang biak. Konsentrasi gula yang tinggi dan aktivitas air yang rendah membatasi pertumbuhan banyak bakteri, termasuk *Staphylococcus aureus*. Mengevaluasi efek madu pada pertumbuhan bakteri seperti *Staphylococcus aureus* mengungkapkan bahwa tindakan antibakteri madu juga dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor lain (Albaridi & Najla A., 2019).

1.2.6.3 Hidroksimetilfurfural (HMF). HMF (5-hydroxymethylfurfural) adalah aldehida siklik yang terbentuk dari gula pereduksi dalam kondisi asam melalui proses Maillard dan karamelisasi. Proses alami yang menyebabkan keberadaannya terjadi pada semua jenis madu. Konsentrasi molekul furanik ini merupakan salah satu karakteristik yang digunakan untuk menentukan kualitasnya. HMF telah dikaitkan dengan berbagai efek kesehatan yang merugikan, termasuk sitotoksitas, mutagenisitas, karsinogenisitas, dan kelainan kromosom pada manusia. HMF juga merusak kesehatan lebah; kontak dapat terjadi melalui jagung fruktosa tinggi atau sirup gula invert yang disediakan oleh peternak lebah sebagai makanan musim dingin. Individu dapat meninggal akibat diare dan tukak usus yang disebabkan oleh konsentrasi bahan kimia yang tinggi. Menurut Komisi *Codex Alimentarius*, batas kadar HMF dalam madu adalah 40 mg/kg, kecuali madu yang berasal dari zona tropis, yang ditetapkan pada 80 mg/kg. Menariknya, tidak hanya efek samping yang disebabkan oleh HMF dan turunannya saat diserap oleh

saluran pencernaan, dampak antioksidan, alergi, dan peradangan juga dilaporkan (Toledo et al., 2022).

1.2.6.4 Tingkat keasaman (pH). Madu merupakan agen antimikroba ampuh yang mempunyai berbagai macam efek (Almasaudi, 2021). Keasaman dan osmolalitas madu yang kuat secara langsung mempengaruhi pertumbuhan dan kelangsungan hidup bakteri melalui hidrogen peroksida, senyawa 1,2-dikarbonil, defensin lebah-1 dan bahan kimia fenolik (Almasaudi, 2021; Polverino et al., 2024). Keasaman madu, dengan pH berkisar antara 3,2 hingga 4,5, merupakan elemen aktif penting lainnya dalam efektivitas antibakterinya, karena sebagian besar bakteri tumbuh pada tingkat pH antara 6,5 dan 7,5. Keasaman ini disebabkan oleh adanya asam organik, khususnya asam glukonat. Glukosa oksidase endogen menghasilkan asam glukonat, agen antibakteri yang ampuh. pH rendah ini dapat menjadi komponen antibakteri yang efektif dalam madu murni, tetapi tidak cukup untuk menghambat pertumbuhan banyak spesies bakteri jika dicampur dengan makanan atau cairan tubuh. Enzim glukosa oksidase secara alami terdapat dalam madu, namun menjadi aktif ketika diencerkan karena keadaan pH rendah. Glukosa oksidase aktif, dan bereaksi dengan glukosa endogen untuk menghasilkan hidrogen peroksida. Pengenceran madu sebesar 30-50% menghasilkan jumlah hidrogen peroksida tertinggi, berkisar antara 5 hingga 100 $\mu\text{g H}_2\text{O}_2/\text{g}$ madu (setara dengan $\sim 0,146\text{-}2,93$ mM). Sejak pengenceran, pembentukan hidrogen peroksida terus meningkat. Madu dapat mengandung hingga 2,5 mmol H_2O_2 dalam 30 menit. Konsentrasi hidrogen peroksida 1 mM hingga 2,5 mM cukup untuk membunuh *E. coli* dalam 15 menit. Hubungan linear antara kadar hidrogen peroksida madu dan aktivitas antibakteri madu juga telah dipelajari (Albaridi & Najla A., 2019). H_2O_2 pada madu memiliki sifat antiseptik, mendisinfeksi lokasi luka dan merangsang pembentukan faktor pertumbuhan endotel vaskular (Almasaudi, 2021). Madu secara konsisten menunjukkan efek proangiogenik pada model luka diabetes tikus, dan dapat meningkatkan produksi faktor angiogenik primer VEGF dan VEGFR-II. Sifat antiinflamasi dan antibakteri madu menjaga bagian yang rusak tetap basah, yang mencegah degenerasi dan fibrosis. Madu mempercepat penyembuhan, mengurangi jaringan parut, dan sangat praktis. (Almasaudi, 2021) Madu terbukti dapat merangsang tahap-tahap penyembuhan luka secara berurutan, termasuk penutupan luka, re-epitelisasi, dan pengendapan kolagen I dan III (Pleeging et al., 2022).

1.2.7 Sifat madu terhadap penyembuhan luka

Madu telah digunakan sebagai agen penyembuhan luka alami sejak zaman dahulu, dan juga dapat mengobati penyakit gastrointestinal. Banyak penelitian tentang madu telah menemukan bahwa madu dapat mempercepat proses penyembuhan luka dengan berbagai cara, termasuk jenis madu yang digunakan, metodologi penelitian, penilaian indikator klinis di area luka, dan penghitungan ekspresi sel inflamasi (Aida et al., 2022). Bila dioleskan pada luka, osmolalitas madu yang tinggi, yang disebabkan oleh kandungan gulanya yang tinggi, memiliki efek higroskopis di lokasi luka, menarik air dan mencegah kuman berkembang biak. Dampak ini, dikombinasikan dengan pH rendah bawaan madu dan keberadaan senyawa antibiotik, menciptakan lingkungan yang tidak sesuai untuk invasi dan kelangsungan hidup bakteri. Madu menyediakan

karakteristik molekuler yang menguntungkan untuk perbaikan luka yang secara langsung mendorong berbagai proses yang digambarkan dalam fase penyembuhan luka (Pleeging et al., 2022). Zhafirah R et al. menunjukkan bahwa madu dapat meningkatkan ekspresi VEGF dalam penyembuhan luka *palastoplasty* pada model hewan jika dibandingkan dengan Alocalir sebagai kontrol positif dan aquadest sebagai kontrol negatif (Zhafirah et al., 2023).

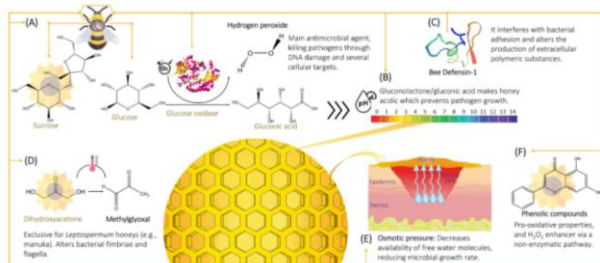
Penyembuhan luka secara fisiologis dimulai setelah cedera jaringan memicu pensinyalan antara berbagai jenis sel dan kompartemen kulit. Setelah cedera, hasil hemostasis dalam pembentukan bekuan fibrin yang konstituen berfungsi baik sebagai "scaffold" dan sumber factor pertumbuhan serta kemokin yang merangsang sel inflamasi untuk bermigrasi ke dasar luka. Perubahan adhesi moleku pada sel endotel merangsang neutrophil dan makrofag dari vaskularisasi untuk menghentikan potensi infeksi. Sel radang ini melepaskan *growth factor* dan sitokin termasuk (IL1,IL6), *tumor necrosis Factor α* (TNF α), *platelet-derived growth factor* (PDGF), VEGF dan *fibroblast growth factor-2* (FGF2). Fibroblas kemudian berkembang biak dan meletakkan matriks sementara di mana keratinosit bermigrasi dari tepi luka melepaskan sitokin. Bersamaan dengan perbaikan penyusunan komponen integrin dan sitoskeletal dan protease seperti *matrix metalloproteinases* (MMPs), keratinosit mampu membuka jalan untuk migrasi antara bekuan fibrin dan dermis yang mendasarinya. Proses ini dianggap re-epitelisasi diikuti oleh proliferasi keratinosit pada margin luka membangun kembali stratifikasi epidermis (Lindley et al., 2016).

Berbagai penelitian telah mengidentifikasi beberapa peristiwa seluler dan biokimia yang terkait dengan penyembuhan luka dan yang menghambat penyembuhan. Sebuah kemajuan besar pada aplikasi klinis dari beberapa bahan kimia yang membantu menyembuhkan luka. Peningkatan proliferasi dan diferensiasi serta pembentukan jaringan memungkinkan perakitan sendiri sel menjadi unit-unit fungsionalnya Kanimoszhi S et al. Reepitelisasi atau mukolisasi cacat ini membutuhkan waktu tiga hingga empat minggu, dan cacat biasanya sembuh dengan prinsip penyembuhan sekunder dan jaringan parut yang dapat mempengaruhi pertumbuhan melintang maksila (Khan et al., 2021a).

Madu adalah zat yang manis dengan komponen alami dari bagian bunga tanaman yang telah digunakan untuk pengobatan luka sejak zaman kuno (Kanimoszhi S et al). Pengobatan saat ini menggunakan madu sebagai agen penyembuhan luka dan mengobati berbagai penyakit. Penggunaan madu untuk mengobati luka, luka bakar kulit, eskim, dan beberapa infeksi kulit lainnya seperti aplikasi terapeutik (Iftikhar et al., 2022).

Madu memiliki beberapa sifat yang berperan dalam penyembuhan luka, antara lain :

1.2.7.1 Sifat antimikroba (Yupanqui Miele et al., 2022a)



Gambar 8. Komponen antimikroba utama dari madu (Yupanqui Miele et al., 2022b).

Berikut penjelasan dari gambar di atas. (A) Sukrosa dari bunga dipecah oleh lebah menjadi glukosa dan fruktosa. Kelenjar hipofaring lebah mengeluarkan GOx. Glukosa kemudian dioksidasi oleh bentuk teroksidasi dari GOx, yang menghasilkan produksi glukonolakton/asam glukonat dan H_2O_2 . Sebagian besar aktivitas antimikroba madu berasal dari H_2O_2 , yang membunuh patogen melalui kerusakan DNA dan beberapa target seluler. (B) Madu bersifat asam dengan pH rata-rata 3,91 (berkisar antara 3,4 hingga 6,1), yang membuatnya kuat melawan strain mikroba dengan pH optimum pertumbuhan sekitar 7. Keasaman sebagian besar berasal dari glukonolakton/asam glukonat. (C) Bee Def-1 adalah peptida antibakteri yang berasal dari kelenjar hipofaring lebah. Ia bekerja dengan cara mengganggu adhesi bakteri ke permukaan, atau pada tahap awal biofilm dengan menghambat pertumbuhan sel yang menempel; dan dengan mengubah produksi polimer ekstraseluler. (D) MGO dihasilkan dalam madu selama penyimpanan melalui konversi non-enzimatik dihidroksiaseton, sakarida yang ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada nektar bunga *Leptospermum*. Aktivitas antimikroba MGO disebabkan oleh perubahan pada fimbriae dan flagela bakteri, yang menghalangi pergerakan dan motilitas bakteri. (E) Madu adalah larutan gula yang sangat jenuh. Interaksi yang kuat antara gula-gula ini dengan molekul air mencegah melimpahnya molekul air bebas (aktivitas air yang rendah) yang tersedia bagi mikroba untuk tumbuh. (F) Kombinasi berbagai fenol yang berbeda bertindak sebagai penambah khasiat antimikroba madu. Dalam kondisi basa (pH 7.0-8.0), polifenol dapat menunjukkan sifat pro-oksidatif, menghambat pertumbuhan mikroba dengan mempercepat pembentukan radikal hidroksil dan kerusakan untai oksidatif pada DNA. Mereka juga dapat menghasilkan sejumlah besar H_2O_2 melalui jalur non-enzimatik.

1.2.7.2 Sifat anti-Inflamasi (Yaghoobi et al., 2013)

Selain sebagai anti mikroba, luka yang dioleskan dengan madu juga dapat menurunkan peradangan pada daerah luka. Bahkan ketika terjadi ada infeksi, pada eksperimen di hewan coba terjadi efek antiinflamasi yaitu terjadi penurunan jumlah sel darah putih. Tindakan anti-inflamasi madu juga mengurangi edema (cairan eksudat jaringan luka), rasa nyeri (mengurangi jumlah prostaglandin) dan dapat meningkatkan penyembuhan luka.

Pada proses penyembuhan, madu merangsang angiogenesis, granulasi dan epitelisasi, yang membantu mempercepat proses penyembuhan. Madu dapat memicu rangkaian kejadian untuk meningkatkan angiogenesis dan proliferasi fibroblas dan sel

epitel dengan memproduksi faktor pertumbuhan tertentu seperti Tumor Necrosis Factor (TNF- α). Hal ini di dukung oleh salah satu komponen madu, dapat menstimulasi respon pada makrofag yang akan memicu dan mempercepat produksi faktor pertumbuhan yang mempengaruhi sel epitel dan fibroblas. Madu diketahui dapat meningkatkan produk akhir oksida nitrat dan menurunkan kadar prostaglandin yang berperan pada proses inflamasi.

Kondisi asam di daerah luka dapat meningkatkan penyembuhan terkait pH madu yang rendah. Hal ini dapat meningkatkan pemuatan oksigen dari hemoglobin dalam kapiler. Jika terjadi reaksi inflamasi yang berlebih maka akan terjadi aktivitas protease. Hal ini menyebabkan penghancuran faktor pertumbuhan dan serat protein serta fibronektin pada luka yang diperlukan untuk aktivasi fibroblas dan migrasi sel epitel, dimana madu dapat menekan proses tersebut. dengan menghilangkan hambatan tersebut. Madu juga memiliki aksi debridement atau antimikroba yang membantu mengurangi sumber bakteri dan karenanya mencegah reaksi inflamasi lebih lanjut.

1.2.7.3 Sifat Antioksidan (Yaghoobi et al., 2013)

Fitokimia pada madu berperan dalam aktivitas antibakteri begitupuan sifat antioksidan. Antioksidan lainnya yang ada dalam madu yaitu flavonoid, monofenol, polifenol dan vitamin C. Vitamin C bertindak sebagai antioksidan dengan mengurangi peroksida dari Oksigen Reaktif (*Reactive Oxygen Species* disingkat ROS). ROS merupakan radikal bebas dari oksigen yang diproduksi oleh rantai mitokondria dan leukosit. Madu juga mengandung antioksidan air dan lipofilik yang memungkinkannya bekerja pada tingkat sel yang berbeda sebagai antioksidan alami yang ideal. Aktivitas ini mengurangi kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas dengan melindungi enzim antioksidan dan mengurangi stres oksidatif, sehingga mengurangi proses inflamasi.

Dalam penelitian Schramm dan rekan-rekannya, didapatkan kesimpulan konsumsi madu dengan dosis 1,5 gram/kg berat badan dapat meningkatkan kadar antioksidan plasma. Madu yang berwarna lebih gelap dengan kadar air yang lebih tinggi memiliki lebih banyak antioksidan.

1.2.7.4 Sifat anti virus (Yaghoobi et al., 2013)

Beberapa senyawa yaitu metilglyoksal, tembaga, asam askorbat, flavonoid, oksida nitrat dan turunannya serta H_2O_2 , madu dapat menekan pertumbuhan virus dengan cara menghambat replikasi virus dan atau aktivitas virucidal. Dalam beberapa penelitian, madu telah membuktikan potensinya terhadap beberapa virus RNA dan DNA yaitu virus influenza, Varicella Zoster Virus (VZV), Rubella, virus herpes simpleks (HSV) dan telah membuktikan bahwa madu dapat menjadi agen terapeutik yang potensial untuk melawan HIV.(Shaharina Hossain et al., n.d.)

Penelitian lain menunjukkan methylglyoxal (MGO) salah satu senyawa dari madu manuka, menunjukkan kepekaan terhadap virus influenza B dan influenza A yang membuktikan aktivitas virucidal. Selain itu, efek sinergis madu Manuka dengan obat anti-virus influenza A zanamivir dan oseltamivir telah dilaporkan dan MGO berguna untuk isolat virus yang resisten terhadap obat.(Shaharina Hossain et al., 2020)

1.3 Rumusan Masalah

Bagaimanakah analisis perbandingan nilai WBC dan kadar VEGF pada aplikasi *buccal fat pad*, *framycetin sulphate dressing*, dan *dressing* madu *Trigona* terhadap defek lateral *palatoplasty*?

1.4 Tujuan Penelitian

- 1.4.1 Mengetahui nilai WBC pada aplikasi *buccal fat pad* terhadap defek lateral *palatoplasty*
- 1.4.2 Mengetahui nilai WBC pada aplikasi *framycetin sulphate dressing* terhadap defek lateral *palatoplasty*
- 1.4.3 Mengetahui nilai WBC pada aplikasi *dressing* madu *Trigona* terhadap defek lateral *palatoplasty*
- 1.4.4 Mengetahui kadar VEGF pada aplikasi *buccal fat pad* terhadap defek lateral *palatoplasty*
- 1.4.5 Mengetahui kadar VEGF pada aplikasi *framycetin sulphate dressing* terhadap defek lateral *palatoplasty*
- 1.4.6 Mengetahui kadar VEGF pada aplikasi *dressing* madu *Trigona* terhadap defek lateral *palatoplasty*
- 1.4.7 Mengetahui hasil analisa nilai WBC dan kadar VEGF pada aplikasi *buccal fat pad*, *framycetin sulphate dressing*, dan *dressing* madu *Trigona* terhadap defek lateral *palatoplasty*

1.5 Manfaat Penelitian

- 1.5.1 Menambah pengetahuan ilmiah tentang pengaruh madu *Trigona* terhadap ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada pasien setelah *palatoplasty*.
- 1.5.2 Menambah informasi bagi tim bedah dalam penggunaan bahan alami daerah luka setelah *palatoplasty*.
- 1.5.3 Hasil penelitian ini diharapkan menjadi inovasi penggunaan bahan alami madu *Trigona* pada pasien *post palatoplasty*
- 1.5.4 Penelitian ini diharapkan sebagai langkah awal untuk pengembangan penelitian selanjutnya, dengan kajian yang lebih luas dan mendalam untuk bidang kedokteran gigi pada umumnya dan bedah mulut pada khususnya
- 1.5.5 Penelitian ini diharapkan menjadi acuan pelayanan multi disiplin ilmu terkait penggunaan madu *Trigona* pada pasien *post operasi* lainnya

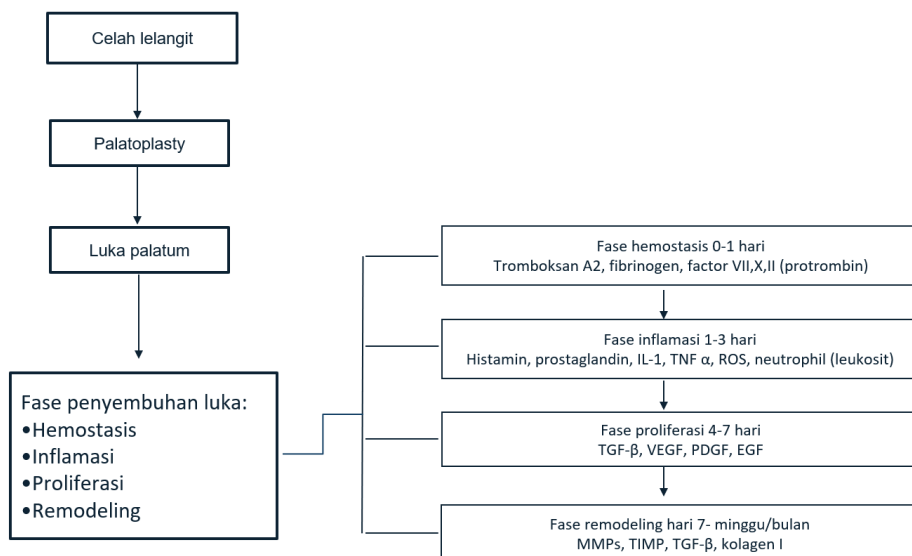
BAB II

KERANGKA TEORI DAN KONSEP

2.1 Kerangka Teori

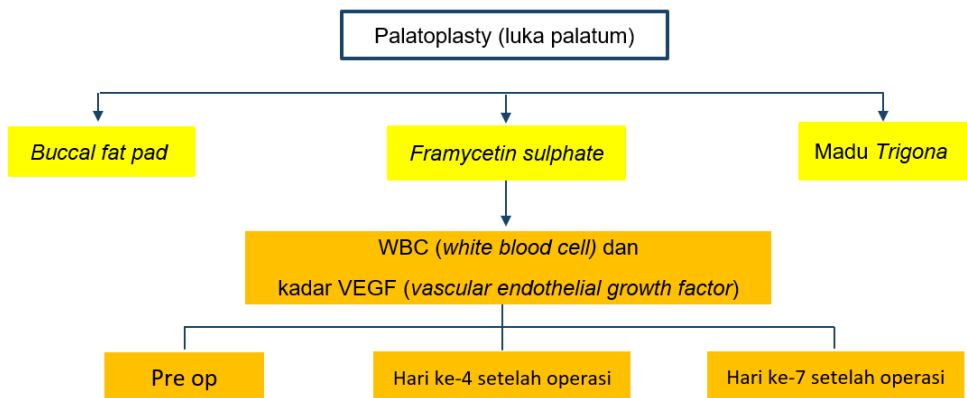
Cleft palate merupakan kelaianan kongenital yang dapat ditangani dengan *palatoplasty* yang bertujuan menutup celah, dan mengembalikan struktur serta fungsi anatomi dari jaringan yang terlibat. *Palatoplasty* akan menyebabkan luka pada jaringan rongga mulut yang merangsang pelepasan *white blood cell* dan *growth factors* sehingga memicu regenerasi jaringan dan berperan dalam proses penyembuhan luka.

Teknik *buccal fat pad* telah banyak dibahas merupakan salah satu teknik yang dapat mempercepat epitelisasi pada daerah lateral *raw surface* pada luka *post-palatoplasty*. Selain itu *framicytyn sulfate dressing* sering digunakan bersamaan dengan obturator sebagai bahan antibakteri pada daerah luka, juga bahan ini mempercepat pematangan kolagen. Sedangkan pada madu merupakan bahan alami dengan sifat anti bakteri, anti inflamasi dan antioksidan. Hal ini yang mendasari madu dijadikan dressing dan medikasi alternatif yang dapat meningkatkan penyembuhan luka



2.2 Kerangka Konsep

Palatoplasty menyebabkan luka pada jaringan lelangit. Dalam penyembuhan luka terdapat proses angiogenesis yang dipengaruhi oleh kadar dari ekspresi VEGF. Pada saat ini digunakan bahan *dressing* yaitu *framycetin sulphate* sebagai gold standar. Di sisi lain banyak penelitian membuktikan bahwa aplikasi madu *Trigona* pada luka post palatoplasty dapat meningkatkan proses penyembuhan. Pada penelitian ini digunakan madu *Trigona*. Analisis ini dilakukan dengan pemeriksaan daerah luka pada masing-masing kelompok perlakuan madu *Trigona* dan *framycetin sulphate* setelah palatoplasty dengan menilai ekspresi VEGF menggunakan metode ELISA. Secara teori, pemberian madu *Trigona* pada pasien akan meningkatkan proses penyembuhan pada pasien.



: Variabel *Dependent*



: Variabel *Independent*

2.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah :

H_0 : Tidak terdapat perbedaan setelah dilakukan analisa nilai WBC dan kadar VEGF pada aplikasi *buccal fat pad*, *framycetin sulphate dressing*, dan *dressing madu Trigona* terhadap defek lateral *palatoplasty*

H_1 : Terdapat perbedaan setelah dilakukan analisa nilai WBC dan kadar VEGF pada aplikasi *buccal fat pad*, *framycetin sulphate dressing*, dan *dressing madu Trigona* terhadap defek lateral *palatoplasty*