Drg. Herlia Nur Istindiah, Sp. Ort., M.Si.

KONSEP PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN KRANIOFASIAL

MOESTOPO PUBLISHING

Penerbit :
Moestopo Publishing
Universitas Prof. Dr. Moestopo (Beragama)

Drg. Herlia Nur Istindiah, Sp. Ort., M.Si.

KONSEP PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN KRANIOFASIAL

MOESTOPO PUBLISHING

Penerbit :
Moestopo Publishing
Universitas Prof. Dr. Moestopo (Beragama)

HAK CIPTA DILINDUNGI
UNDANG-UNDANG
DILARANG MENGUTIP ATAU
MEMPERBANYAK SEBAGIAN
ATAU KESELURUHAN ISI
BUKU TANPA IZIN DARI
PENERBIT

KONSEP PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN KRANIOFASIAL

EDISI PERTAMA TAHUN 2021

Penulis :
Drg. Herlia Nur Istindiah, Sp. Ort., M.Si.

Editor :
Drg. Poetry Oktanauli, M.Si.

Penerbit :
Moestopo Publishing
Universitas Prof. Dr. Moestopo (Beragama)

No. ISBN : 978-623-95813-9-8

PENGANTAR PENULIS

ILMU pengetahuan telah berkembang secara fenomenal, tak terkecuali di bidang ortodontik yang juga mengalami perkembangan fenomenal. Ini membuktikan bahwa pemahaman tentang pertumbuhan dan perkembangan kraniofasial sangat penting bagi semua ahli bedah gigi dan spesialis seperti ortodontis, pedodontis, dan ahli bedah maksilofasial.

Pertumbuhan dan perkembangan kraniofasial merupakan fenomena yang indah dan mempesona. Memahami aspek fundamental pertumbuhan dan perkembangan dentofasial juga sangat penting bagi setiap dokter untuk secara efektif menangani masalah yang kompleks terkait pertumbuhan tulang rahang yang abnormal dan maloklusi dentoalveolar.

Ada peningkatan penekanan pada kualitas hasil pengobatan, terutama dari aspek pencegahan, intersepsi, dan koreksi maloklusi. Organisasi dan kompleksitas pertumbuhan dan perkembangan jelas terlihat dalam perubahan yang terjadi tempatkan di kepala dan wajah.

Kehidupan manusia dimulai dengan pembuahan sel telur oleh spermatozoa di tuba falopi sistem reproduksi wanita. Rangkaian peristiwa luar biasa terjadi yang kemudian berpuncak pada perkembangan bentuk manusia. Pertumbuhan kraniofasial prenatal merupakan fenomena yang sangat kompleks dengan beberapa tahap perkembangan berbeda.

Masalah ini lebih spesifik dalam hubungannya untuk subjek pertumbuhan dan perkembangan kraniofasial. Oleh sebab itu, buku Konsep Pertumbuhan dan Perkembangan Kraniofasial ini dibuat dalam 5 (lima) bab yang padat, antara lain

berisi dasar pertumbuhan dan perkembangan kraniofasial, perkembangan tulang/ tulang rawan, hingga paparan tentang kraniofasial kompleks.

Penulis sangat berharap buku ini akan bermanfaat bagi fakultas dan mahasiswa, karena buku tersebut merupakan konsep keduanya sebagai pedoman pengajaran dan referensi. Harapannya buku ini bersama dengan penelitian ortodontik ke depannya memberikan jembatan ke era baru dalam perawatan holistik pasien ortodontik.

Penulis juga berharap, buku tentang pertumbuhan dan perkembangan kraniofasial ini bisa membantu mahasiswa kedokteran gigi dan juga untuk ahli bedah gigi yang berorientasi akademis.

Penulis

Drg. Herlia Nur Istindiah, Sp.Ort., M.Si.

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI .....
PENGANTAR PENULIS .....

BAB I

A. PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN KRANIOFASIAL 001

1. Pertumbuhan Somatis 002

a. Perkembangan dan Pematangan Diferensial 002
b. Variasi Tingkat Pertumbuhan selama Pematangan 004

B. KARNIOFASIAL KOMPLEKS 007

1. Unit Struktural 008

a. Desmokranium 008
b. Kondrokranium 009
c. Viscerocranium 009
d. Dentition atau Pertumbuhan Gigi 009

2. Unit Fungsional 010

a. Neurokranium 010
b. Wajah 010
c. Alat Lisan 011

D. DASAR MOLEKULER PEMBANGUNAN DAN PERTUMBUHAN KRANIOFASIAL..... 011

E. KUBAH TENGKORAK..... 013

1. Pengembangan Kubah Tengkorak..... 013
2. Mekanisme Pertumbuhan Jahitan..... 016
3. Pertumbuhan Pascakelahiran dari Kubah Tengkorak..... 019

BAB II

A. DASAR KRANIAL..... 022

1. Perkembangan Basis Tengkorak..... 022
2. Mekanisme Pertumbuhan Synchondrosal..... 024
3. Pertumbuhan Pascakelahiran dari Dasar Kranial/Tengkorak..... 028

B. MIDFACE ATAU NASOMAXILLARY COMPLEX..... 032

1. Perkembangan Midface 034
2. Pertumbuhan Postnatal dari Midface 037

C. MANDIBLE ATAU MANDIBULA ATAU RAHANG BAWAH..... 046

1. Perkembangan Mandibula..... 046
2. Pertumbuhan Kondilus Mandibula..... 051
3. Histomorfologi Kondilus Tumbuh 051
4. Perubahan Terkait Usia pada Kondilus Mandibula..... 054
5. Mekanisme Pertumbuhan Condylar 056
6. Pertumbuhan Mandibula Pascakelahiran..... 059

D. PERKEMBANGAN ARCH, MIGRASI GIGI, DAN ERUPSI 067

E. PERUBAHAN DEWASA DALAM BENTUK KRANIOFASIAL..... 071

F. GABUNGAN PASCANATAL SELAMA PERTUMBUHAN KRANIOFASIAL..... 072

G. PENTINGNYA PEMAHAMAN PERTUMBUHAN KRANIOFASIAL UNTUK ORTODONTIK..... 079

BAB III

A. PERKEMBANGAN KOMPLEKS KRANIOFASIAL..... 082

1. Perkembangan Kerangka Kraniofasial..... 083
2. Perkembangan Mandibula 086
3. Peraturan Molekuler Perkembangan Mandibula 087
4. Pola Sel Puncak Saraf Mandibula..... 091
5. Temporomandibular Joint 095

a. Inisiasi sebagai Tulang Rawan Sekunder 095
b. Tahapan Morfogenesis TMJ 096
c. Pertumbuhan dan Pematangan Pascakelahiran 099

6. Perkembangan Langit-langit 100

a. Teori Klasik Morfogenesis Palatal 100
b. Mekanisme Molekuler dalam Perkembangan Palatal Embrionik 102
c. Osifikasi Langit-langit 105
d. Otot Mulut dan Palatal dan Deformitas Terkait 109
e. Small Ubiquitin-Like Modifier (SUMO) Modification of Signaling] Pathways in Palatogenesis 110

f. Tinjauan tentang Etiologi Genetik dari Langit-langit Sumbing 111

7. Perkembangan Gigi 112

a. Interaksi Sinyal Selama Perkembangan Gigi..... 116
b. Peran Extracellular Matrix (ECM) dalam Morfogenesis Gigi dan Cytodifferentiation 116
c. Biomineralisasi Dentin..... 117
d. Dentin Sialophosphoprotein (DSPP) 119

BAB IV

A. MENUJU SINTESIS MODERN UNTUK KRANIOFASIAL BIOLOGI 121

1. Dasar Genomik-Epigenomi untuk Pengobatan Ortopedik Dentofasial.. 121
2. Mengapa Sintesis?..... 123
3. Apa itu Sintesis?..... 124

B. BIOLOGI KRANIOFASIAL DAN ORTODONTIS KLINIS..... 126

C. MENGUBAH KONSEP GENETIKA DAN PERTUMBUHAN KRANIOFASIAL. 127

1. Determinisme Genetik dan Paradigma Genetik 128
2. Paradigma Fungsional sebagai Respon terhadap Determinisme Genetik..... 132

D. BIOLOGI KRANIOFASIAL DI ERA EPIGENOMI 135

E. SPEKTRUM DEFORMITAS DENTOFASIAL: PERSPEKTIF GENOMIK EPIGENOMIK..... 138

F. GENOMIK-EPIGENOMI DAN VARIASI PENGEMBANGAN KRANIOFASIA 143

1. Jahitan 146
2. Tulang Rawan Kondylar Rahang Bawah 148

G. GENOMIK-EPIGENOMI DAN PENGOBATAN KELAINAN BENTUK DENTOFACIAL 153

H. PENGOBATAN GENOMIK PERTUMBUHAN KRANIOFASIAL DAN PENELITIAN KLINIS 156

I. POIN UNTUK SINTESIS MODERN 160

1. Aksioma 1 160
2. Aksioma 2 163
3. Aksioma 3 164
4. Aksioma 4 165
5. Aksioma 5 168

BAB V

A. DASAR PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN 170

1. Prinsip Pertumbuhan dan Perkembangan 173
2. Tahap Pertumbuhan dan Perkembangan Fisik 177
3. Pertumbuhan Kepala 179
4. Tahapan Pertumbuhan Kepala 180
5. Faktor Yang Mempengaruhi Pertumbuhan dan Perkembangan 182
6. Antropometri 186

7. Parameter Antropometri 188

a. Indeks Berat Badan terhadap Umur (BB/U) 189
b. Indeks Tinggi Badan terhadap Umur (TB/U) 190
c. Indeks Berat Badan terhadap Tinggi Badan (BB/TB) 191
d. Indeks Massa Tubuh terhadap Umur (IMT/U) 191
e. Indeks Sefalik 192
f. Indeks Lingkar Kepala terhadap Umur (LK/U) 196

B. EMBRIOLOGI RONGGA MULUT 199

1. Periode Pertumbuhan Prenatal 199
2. Periode Embrionik 202
3. Periode Fetal (Fetus) 206

a. Perkembangan Wajah 207
b. Pertumbuhan Tulang Kraniofasial 211

PENUTUP
DAFTAR PUSTAKA

BAB I

PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN KRANIOFASIAL

A. PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN KRANIOFASIAL

Apresiasi prinsip biologis yang terkait dengan pertumbuhan dan perkembangan, terutama dari penyusun struktur kompleks kraniofasial, sangat penting untuk mencapai kompetensi dalam bidang ortodontik. Penekanan khusus untuk praktik ortodontik tingkat lanjut ditempatkan pada jaringan keras terdiri dari daerah kraniofasial, yaitu struktur kerangka dan gigi, karena ini adalah komponen utama dari kompleks kraniofasial yang ditangani oleh ortodontis pengobatan.

Perkembangan, pertumbuhan, dan fungsi struktur dan jaringan kraniofasial lainnya, seperti otot, jaringan saraf, dan struktur faring, serta ruang seperti jalan napas juga menarik bagi ortodontis. Namun, unsur-unsur itu penting terutama dalam hal pengaruhnya -- secara struktural, secara fungsional, dan perkembangan -- pada pertumbuhan, ukuran, dan bentuk elemen kerangka wajah dan rahang.

Apa yang dipaparkan di buku ini menekankan pertumbuhan pascanatal, terutama dari struktur kerangka kompleks kraniofasial, karena pentingnya dalam perawatan ortodontik. Perhatian yang cukup besar juga diberikan untuk perkembangan prenatal jaringan kraniofasial dan struktur karena sangat penting untuk memahami postnatal pertumbuhan. Kita dirujuk ke sejumlah referensi yang sangat baik tentang biologi perkembangan dan embriologi manusia untuk ulasan komprehensif tentang perkembangan kraniofasial awal.

1. Pertumbuhan Somatis

Ukuran dan bentuk kompleks kraniofasial merupakan komponen utama dari keseluruhan struktur tubuh individu. Selain itu, pertumbuhan dan pematangan tubuh secara keseluruhan, yang umumnya disebut sebagai pertumbuhan somatik, sangat berkorelasi dengan kompleks kraniofasial. Oleh karena itu, evaluasi klinis dari status dan potensi pertumbuhan kraniofasial, dan juga perencanaan perawatan pada pasien ortodontik, sangat bergantung pada pemahaman tentang proses pertumbuhan somatik.

Pada hampir semua mahluk hidup suatu generasi baru dimulai dari suatu telur yang telah difertilisasi atau dikenal juga dengan istilah dibuahi, atau zigot yaitu suatu sel hasil penggabungan dari sel induk betina dan sel induk jantan. Perkembangan wajah terjadi pada minggu keempat setelah fertilisasi dengan penampakan lima tonjolan (swelling) yang mengelilingi stomodeum.

Semua dimensi skeletal dan muscular dipengaruhi oleh pertumbuhan dan kecepatan tumbuhnya yang berbeda. Pertumbuhan muskuler dimulai sekitar tiga bulan setelah panjangnya meningkat, sementara pertambahan berat badan mencapai puncaknya tiga bulan kemudian.

a. Perkembangan dan Pematangan Diferensial

Dalam karya klasiknya selama tahun 1930-an, Scammon menarik perhatian pada fakta bahwa tingkat dan waktu pematangan pascakelahiran, diukur sebagai proporsi dari total ukuran orang dewasa, sangat bervariasi di antara sistem utama tubuh manusia. Dalam apa yang kemudian dikenal sebagai 'Kurva Scammon', misalnya, pematangan system saraf pusat terbukti selesai terutama selama trimester terakhir kehamilan melalui usia 3 hingga 6 tahun.

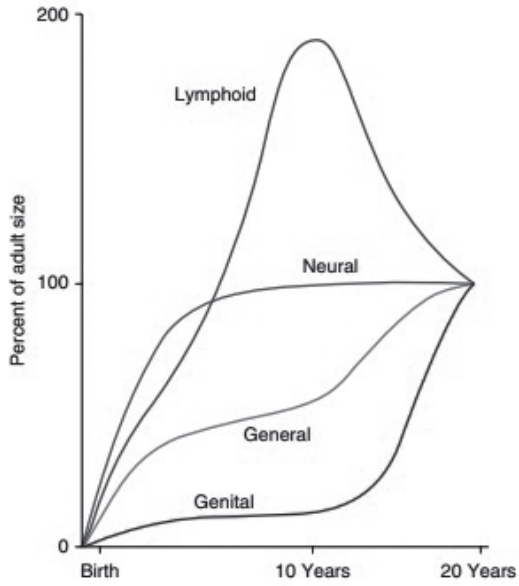
Akibatnya, kubah tengkorak, yang menampung otak yang berkembang sebelum waktunya dan membesar, terlalu besar pada bayi dibandingkan dengan bagian kraniofasial lainnya. Sebaliknya, alat reproduksi menjadi dewasa satu dekade kemudian, pada masa remaja.

Laju pertumbuhan dan perkembangan somatik umum, yang mencakup sistem rangka dan otot, dicirikan oleh kurva berbentuk S. Tingkat pertumbuhan relatif sangat tinggi sebelum lahir tetapi kemudian menurun selama masa bayi dan menjadi lebih lambat selama masa kanak-kanak.

Laju ini kemudian meningkat pesat dengan permulaan masa remaja melalui titik kecepatan pertumbuhan puncak, setelah itu melambat sekali lagi dan secara efektif berhenti sama sekali di masa dewasa. Perkembangan dan pertumbuhan kompleks kraniofasial terintegrasi antara pola kematangan saraf dan somatik.

Gradien bergerak dari tengkorak, yang paling matang, melalui dasar tengkorak anterior, dasar tengkorak posterior dan panjang rahang atas, tinggi muka atas, panjang korpus, ke tinggi ramus, yang paling tidak dewasa dan paling mendekati S berbentuk pola pematangan somatik umum.

Pertumbuhan somatik secara keseluruhan, termasuk permulaan dan akhir pubertas, dikoordinasikan di seluruh tubuh oleh hormon seks dan faktor pertumbuhan yang diekspresikan secara berbeda selama dua dekade pertama kehidupan pascakelahiran. Akan tetapi, waktu, kecepatan, dan jumlah sekresi faktor endokrin bervariasi secara signifikan antara pria dan wanita dan dalam setiap jenis kelamin relatif terhadap usia kronologis.



Kurva Scammon yang menggambarkan fakta bahwa sistem tubuh yang berbeda memiliki tingkat perkembangan yang berbeda dan menjadi dewasa pada usia yang berbeda

b. Variasi Tingkat Pertumbuhan selama Pematangan

Terjadi dua episode pertumbuhan yang relatif cepat, atau percepatan pertumbuhan telah didokumentasikan untuk somatik umum dan pertumbuhan kraniofasial. Yang lebih kecil dari ini, percikan di tengah masa kanak-kanak, terjadi pada sekitar 50% anak-anak antara usia 6,5 dan 8,5 tahun. Percepatan pertumbuhan menengah cenderung terjadi lebih sering dan kira-kira 1 tahun kemudian untuk anak laki-laki, setelah itu perempuan.

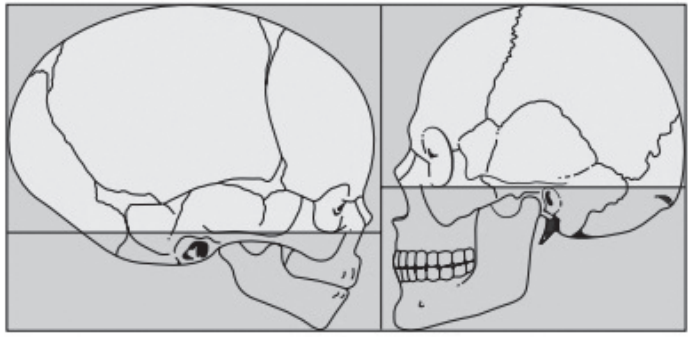
Percepatan pertumbuhan remaja yang lebih menonjol dimulai dengan permulaan pubertas, pada usia sekitar 9 hingga 10 tahun pada wanita dan 11 hingga 12 tahun pada laki-laki. Kecepatan puncak tertinggi wanita dan pria (PHV)

dicapai rata-rata pada usia 12 dan 14 tahun, masing-masing, untuk orang Amerika Utara dan Eropa.

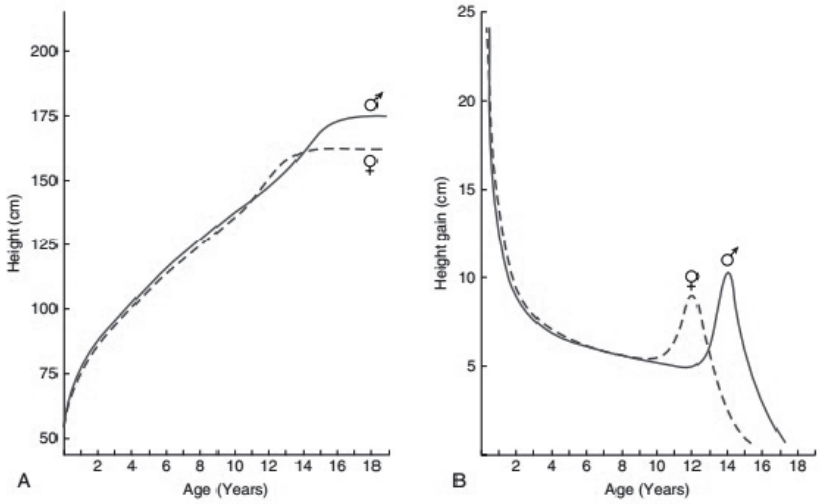
Wanita menyelesaikan masa remaja kira-kira 2 tahun atau lebih di depan pria. Tahun-tahun tambahan pertumbuhan masa kanak-kanak sebelum remaja pada pria, serta tingkat pertumbuhan remaja yang sedikit lebih tinggi dan periode remaja yang sedikit lebih Panjang. Ini menjelaskan sebagian besar perbedaan jenis kelamin dalam ukuran tubuh secara keseluruhan serta dalam dimensi kraniofasial.

Karena pertumbuhan struktur kraniofasial berkorelasi dengan pertumbuhan somatik umum, waktu kecepatan ketinggian puncak (PHV), yang terjadi di puncak pertumbuhan remaja, sangat berguna untuk memperkirakan puncak rahang atas dan kecepatan pertumbuhan mandibula.

Telah ditunjukkan rahang atas itu pertumbuhan mencapai tingkat maksimumnya sedikit sebelum PHV, sementara kecepatan maksimum pertumbuhan mandibula terjadi setelahnya PHV.



Proporsi kepala dan wajah pada bayi dan orang dewasa. Neurokranium, yang menampung otak dan mata sebelum waktunya dalam perkembangan dan pertumbuhannya dan oleh karena itu secara proporsional lebih besar daripada wajah selama masa bayi dan anak usia dini. (Diadaptasi dari Lowry GH. Pertumbuhan dan Perkembangan Anak. 6th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1973.)



Kurva kecepatan pertumbuhan (pertumbuhan per unit waktu) untuk pertumbuhan kerangka sebagai ukuran umum ontogeni manusia. Kecepatan pertumbuhan ditandai dengan penurunan laju pertumbuhan yang dimulai pada trimester terakhir perkembangan prenatal hingga pematangan pada orang dewasa. Selama masa remaja, pertumbuhan yang dimediasi oleh hormon biasanya terjadi untuk menghasilkan lonjakan pertumbuhan tulang (PHV, kecepatan tinggi puncak). Percepatan pertumbuhan pubertas ditandai dengan variabilitas yang cukup besar dalam onset dan durasi antar individu dan menurut jenis kelamin. Permulaan percepatan pertumbuhan pubertas biasanya dimulai sekitar usia 10 tahun pada anak perempuan dan berlangsung sekitar 2 tahun. Anak laki-laki memiliki onset lebih lambat (12 tahun); seluruh masa pubertas bisa berlangsung 4 sampai 6 tahun. (Diadaptasi dari Tanner JM, Whitehouse RH, dan Takaishi M: Standar dari lahir sampai dewasa untuk tinggi, berat, kecepatan tinggi dan kecepatan berat: Anak-anak Inggris, 1965. Arch Dis Childh 41: 454-471, 1966.)

Waktu, kecepatan, dan jumlah pertumbuhan somatik adalah yang terbaik ditentukan oleh perubahan tinggi keseluruhan. Dengan demikian, ketinggian memberikan tambahan penting untuk evaluasi sefalometri, khususnya selama periode pertumbuhan yang cepat. Populasi percentiles tinggi khusus memungkinkan penilaian kraniofasial secara individual.

Misalnya, jika tingkat pertumbuhan somatik seseorang sangat tinggi atau rendah, kemungkinan tingkat kraniofasialnya pertumbuhan akan sama tinggi atau rendahnya. Pengukuran tinggi badan disarankan karena tidak invasif, sangat akurat, dan mudah didapat di banyak kesempatan. Data referensi untuk tinggi biasanya juga didasarkan pada sampel yang lebih besar dari populasi tertentu daripada data referensi kraniofasial, yang membuatnya lebih banyak tepat pada persentil ekstrim.

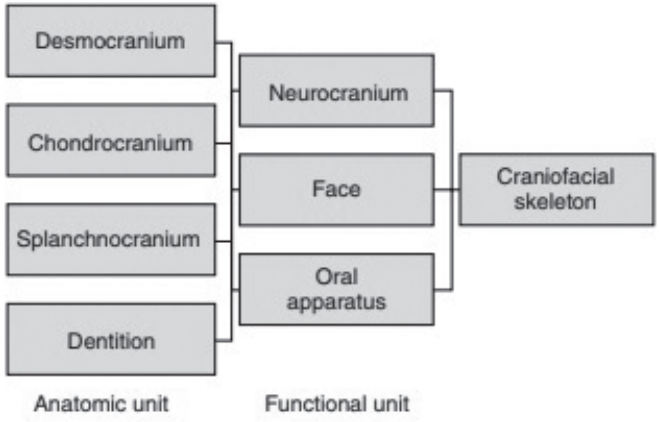
Penilaian pematangan juga memberikan informasi penting tentang kemungkinan pertumbuhan struktur kraniofasial akan berlanjut dan untuk berapa lama atau pertumbuhan tersebut telah selesai. Hal ini penting karena usia maturasi dan kronologis pasien diharapkan berbeda, seringkali lebih dari 1 hingga 2 tahun, yang mengacaukan penilaian pertumbuhan yang diperlukan untuk diagnosis ortodontik dan perencanaan perawatan.

Untuk alasan ini, selalu lebih baik menggunakan usia tulang pasien berdasarkan penilaian radiologis osifikasi tangan / pergelangan tangan untuk menentukan kematangan tulang, terutama untuk menentukan apakah pasien telah memasuki masa remaja, mencapai kecepatan puncak, sudah melewati masa pertumbuhan puncak, atau sudah dekat. akhir dari pertumbuhan yang bermakna secara klinis.

Pematangan vertebra serviks menyediakan metode lain, meskipun kurang tepat, untuk menentukan kematangan kerangka. Tes molekuler sekarang sedang dikembangkan untuk memberikan penilaian yang lebih sensitif untuk menentukan status pematangan pertumbuhan tulang.

B. KARNIOFASIAL KOMPLEKS

Kraniofasial kompleks terdiri dari 22 tulang terpisah dan dapat diatur untuk tujuan heuristik menjadi relatif terpisah daerah anatomi dan fungsional. Masing-masing wilayah ini memiliki mekanisme perkembangan dan pertumbuhan yang berbeda, serta kapasitas adaptasi yang berbeda selama pertumbuhan.



Skema organisasi kerangka kraniofasial menjadi daerah anatomi dan daerah fungsional yang tumpang tindih

1. Unit Struktural

a. Desmokranium

Istilah desmokranium mengacu pada bagian kerangka kraniofasial yang muncul dari membran asal krista ektodermal, mesodermal, dan saraf yang mengelilingi ujung proksimal notochord pada awal perkembangannya. Saat otak berkembang dan mengembang di dalam rahim, desmokranium awalnya berkembang sebagai selaput fibrosa yang menutupi otak yang pada akhirnya akan memunculkan tulang-tulang kubah tengkorak dan sendi fibrosa, atau jahitan, serta dura mater di atas otak dan periosteum di atas tulang kubah tengkorak.

Faktanya, dengan tidak adanya otak, seperti halnya anencephaly, tulang desmocranial akan gagal berkembang sama sekali. Karena turunan kerangka desmokranium secara eksklusif memiliki prekursor membran, morfogenesis awal dan pertumbuhan tulang selanjutnya terjadi sepenuhnya melalui osifikasi intramembran.

b. Kondrokranium

Bentuk kondrokranium awalnya sebagai bagian dari embrio dari tulang rawan primer yang akan menjadi dasar tengkorak, septum hidung, dan kapsul hidung. Seperti desmokranium, kondrokranium juga merupakan turunan dari membran embrionik yang mengelilingi struktur saraf pusat yang sedang berkembang. Namun, kondrokranium secara signifikan kurang bergantung pada keberadaan otak untuk pembentukan awal dan perkembangan selanjutnya. Pertumbuhan yang terkait dengan tulang turunan dasar tengkorak terjadi melalui osifikasi endokondral.

c. Viscerocranium

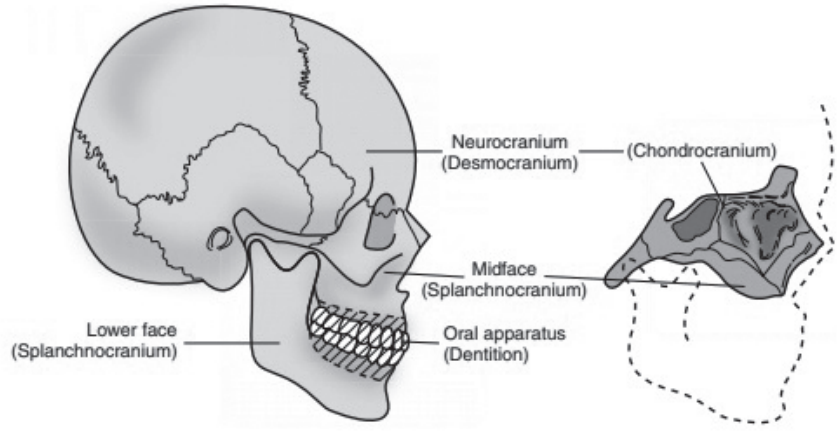
Viscerokranium, juga disebut sebagai splanchnocranium, terdiri dari semua elemen kompleks kraniofasial yang berasal dari lengkung cabang pertama dan dengan demikian berasal dari puncak saraf. Elemen-elemen ini terutama mencakup tulang kompleks midfasial dan mandibula. Karena elemen kerangka viscerokranium tidak memiliki prekursor tulang rawan primer, perkembangan dan pertumbuhan turunan kerangka berlangsung melalui osifikasi intramembran yang juga ditandai dengan adanya jahitan dan bentuk khusus dari tulang rawan yang diturunkan dari membran (sekunder) pada kondilus mandibula.

d. Dentition atau Pertumbuhan Gigi

Gigi sulung dan permanen merupakan komponen anatomi khusus dari kompleks kraniofasial yang terdiri dari jaringan unik dan menjalani mekanisme perkembangan unik yang ditandai dengan interaksi antara jaringan ektodermal dan mesenkim.

2. Unit Fungsional

Keempat komponen anatomi ini dapat digabungkan secara organisatoris menjadi tiga unit fungsional yang tumpang tindih dan sangat luas yang terdiri dari kompleks kraniofasial.



Komponen utama dari kompleks kerangka kraniofasial

a. Neurokranium

Neurokranium menampung otak dan elemen lain dari sistem saraf pusat, seperti alat penciuman dan alat pendengaran. Karena otak bertumpu pada dasar tengkorak dan ditutupi oleh kubah tengkorak, perkembangan dan pertumbuhan neurokranium dicirikan oleh kombinasi pertumbuhan tulang membranosa (desmokranium) dan tulang rawan (kondrokranium).

b. Wajah

Wajah atas dapat didefinisikan sebagai wilayah orbit mata. Muka tengah, terutama terdiri dari tulang maksila dan tulang zygomatik, adalah daerah antara

orbit dan gigi bagian atas. Secara ektokranial, tulang wajah tersusun secara eksternal dari tulang viscerokranium yang terbentuk secara intramembran. Namun, wajah juga menerima kontribusi dari kondrokranium sebagai kapsul hidung tulang rawan dan septum hidung. Muka bawah, terdiri dari mandibula, berkembang seluruhnya dari lengkung cabang pertama dan dengan demikian seluruhnya diturunkan sebagai bagian dari viscerokranium. Mandibula berkembang dan tumbuh melalui bentuk khusus dari formasi intramembran tulang dan tulang rawan sekunder.

c. Alat Lisan

Alat oral terdiri dari gigi dan struktur pendukung di dalam rahang atas dan bawah. Dengan demikian, aparatus oral juga dicirikan oleh morfogenesis gigi yang unik serta bentuk khusus pertumbuhan tulang intramembran dari proses alveolar rahang atas dan rahang bawah (viscerocranium). Perkembangan dan pertumbuhan struktur rangka yang terdiri dari alat oral sangat dipengaruhi oleh otot pengunyahan dan jaringan lunak lain yang berhubungan dengan pengunyahan.

D. DASAR MOLEKULER PEMBANGUNAN DAN PERTUMBUHAN KRANIOFASIAL

Pola dan pembentukan jaringan dan struktur kraniofasial selanjutnya memiliki dasar poligenik yang kompleks. Misalnya, telah dibuktikan bahwa ada lebih dari 90 gen spesifik di mana mutasi akan mengakibatkan gangguan besar pada perkembangan yang menyebabkan malformasi kraniofasial yang parah. Selain itu, variasi dalam perkembangan dan pertumbuhan kraniofasial, dari dismorfologi hingga maloklusi, bersifat multifaktorial sebagai akibat dari mekanisme epigenetik.

Tidak ada gen yang unik untuk kraniofasial kompleks. Namun, gen tertentu, terutama yang terkait dengan pola perkembangan daerah kepala dan pertumbuhan tulang rawan, tulang, dan gigi, memiliki relevansi khusus untuk perkembangan dan pertumbuhan kraniofasial, dan karenanya sangat penting untuk ortodontik.

Selain itu, sejumlah gen yang menarik termasuk yang bertanggung jawab atas deformitas kraniofasial tertentu, seperti kraniosinostosis dan celah wajah. Pembaca dirujuk ke Hartsfield dan Morford untuk tinjauan komprehensif tentang mekanisme genetik di wilayah kraniofasial yang paling penting bagi ortodontik.

Gen kunci yang terkait dengan perkembangan kraniofasial dapat diatur secara informal menjadi dua kelompok yang luas namun tumpang tindih berdasarkan waktu dan pola ekspresi mereka dan juga jaringan target utama mereka.

Pertama adalah gen yang sangat terkonservasi, seperti gen homeobox dan faktor transkripsi, yang bertanggung jawab terutama untuk pembentukan pola awal dan diferensiasi jaringan dan struktur embrio primer, termasuk sel krista saraf dan mesoderm kepala.

Mutasi gen tersebut biasanya memiliki peran penting dalam dysmorphogenesis kraniofasial. Kelompok kedua terdiri dari gen seperti faktor pertumbuhan dan molekul pensinyalan yang juga bertanggung jawab untuk memediasi perkembangan, pertumbuhan, dan pemeliharaan jaringan dan struktur yang terkait dengan kompleks kraniofasial baik selama embriogenesis dan selama perkembangan pascanatal.

Sementara mutasi pada kelompok gen yang terakhir ini juga dikaitkan dengan sindrom malformasi kraniofasial, varian kecil tampaknya lebih umum dan mungkin berperan dalam pengembangan variasi yang lebih kecil dalam pertumbuhan. Selain itu, gen dari kedua kelompok dapat diekspresikan secara berulang selama perkembangan dan pertumbuhan, menghasilkan matriks interaksi yang sangat kompleks yang diperlukan untuk morfogenesis kraniofasial normal.

Yang menambah kerumitan adalah masalah penyembuhan luka, regenerasi jaringan, dan perbaikan -- semua proses penting selama perawatan ortodontik -- yang dapat memulai kembali ekspresi gen yang diperlukan untuk morfogenesis awal serta pertumbuhan pascakelahiran.

Penelitian molekuler secara historis berfokus pada peran gen spesifik yang penting untuk morfogenesis kraniofasial selama embriogenesis. Fokus awal dalam penelitian itu biasanya berada pada tiga bidang, antara lain:

a. Mutasi genetik yang terjadi secara alami terkait dengan dysmorphogenesis kraniofasial pada manusia;
b. Pengembangan model hewan hasil rekayasa genetika, biasanya tikus, untuk menghasilkan hilangnya fungsi gen terpilih;
c. Pemetaan ekspresi gen pada hewan percobaan melalui hibridisasi in situ dan pendekatan biomarker lainnya

Baru-baru ini, kemajuan signifikan telah dibuat dalam identifikasi varian gen (polimorfisme) yang mungkin penting untuk asal mula variasi kecil dalam pertumbuhan kraniofasial yang berpotensi relevan dengan diagnosis dan perawatan ortodontik. Gen-gen ini dan variannya dapat menjadi signifikan untuk diagnosis dan respons terhadap pengobatan deformitas dentofasial dan maloklusi minor.

Kemajuan signifikan dalam dasar genetik dan epigenetik perkembangan kraniofasial, termasuk peran gen kunci dalam pertumbuhan normal dan perawatan ortodontik, diperkirakan akan berlanjut dengan cepat.

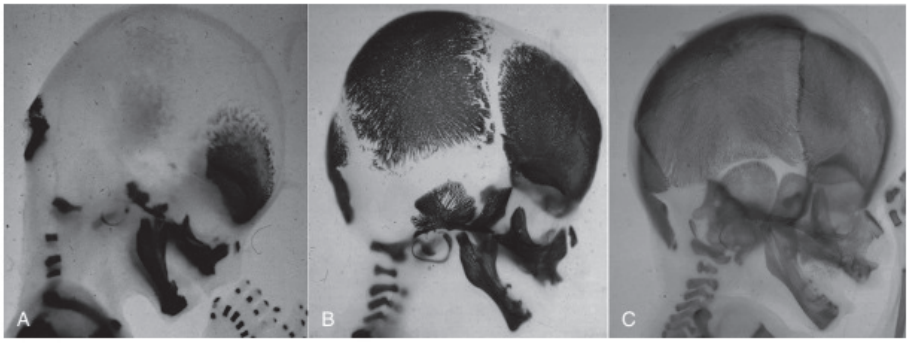
E. KUBAH TENGKORAK

1. Pengembangan Kubah Tengkorak

Ciri yang paling menonjol dari daerah cephalic embrionik pada usia kehamilan 6 sampai 7 minggu adalah menonjolnya frontonasal. Keunggulan frontonasal adalah struktur tidak berpasangan yang membentuk membran desmokranial padat, yang menutupi seluruh otak depan dan meluas ke lateral dan inferior pada setiap sisi kepala yang sedang berkembang untuk memenuhi proses rahang atas yang sedang berkembang.

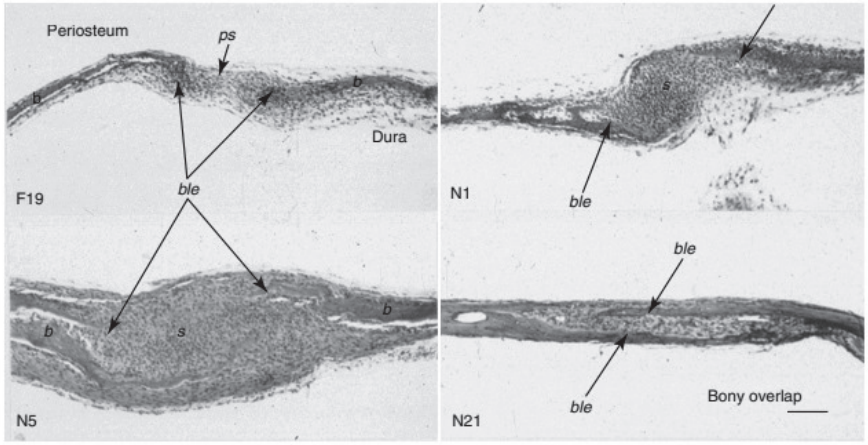
Bagian dalam membran mengandung sel-sel krista saraf dan menimbulkan dura mater yang menutupi otak. Bagian terluar dari membran desmokranial, ectomeninx, terdiri dari ektoderm permukaan yang dalam yang merupakan mesoderm paraxial. Pola menonjolnya frontonasal untuk membentuk kubah tengkorak dan elemen daerah hidung diinduksi oleh ekspresi landak sonik (Shh) dan FGF-8.

Pada usia kehamilan 8 minggu, blastema awal tulang menjadi jelas di dalam ectomeninx, pertama untuk tulang frontal dan tulang temporal skuamosa dan kemudian untuk tulang parietal dan bagian skuamosa dari tulang oksipital.



Janin manusia yang dibersihkan dan diwarnai menunjukkan struktur kerangka kraniofasial pada usia kehamilan sekitar 8 minggu (A), usia kehamilan 15 minggu (B), dan usia kehamilan 18 minggu (C).

Selama 4 minggu berikutnya, kondensasi tulang ini terus berlanjut peningkatan ukuran dengan ekspansi radial yang baru berdiferensiasi jaringan rangka di dalam ectomeninx. Sebagai perkembangan tulang baru melebihi kecepatan pertumbuhan otak, bagian depan tulang tepi menjadi lebih dekat dan lebih dekat satu sama lain, sampai mereka mendekati satu sama lain sebagai pelat ketebalan tunggal tulang pipih sekitar usia kehamilan 12 minggu. Pada titik ini, jaringan fibrosa yang mengintervensi menjadi sangat seluler, dan artikulasi fibrosa, atau jahitan, terbentuk di antara elemen tulang individu.



Photomicrographs dari hematoxylin dan bagian histologis bernoda eosin melalui jahitan koronal tikus normal pada hari embrio 19 dan hari pascakelahiran 1, 5, dan 21. Tulang (b), tulang leading edge (ble), praduga jahitan mesenkim (ps), dan jahitan (s). (Dari Opperman LA, Gakunga PT, Carlson DS. Faktor genetik yang mempengaruhi morfogenesis dan pertumbuhan jahitan dan synchondroses di kompleks kraniofasial. Ortodoks Semin. 2005; 11 (4): 199–208.)

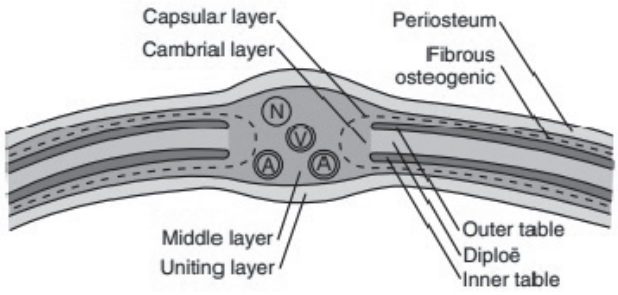
Pertumbuhan tulang tengkorak mewakili spesialisasi bentuk osifikasi intramembrane yang dimulai sebelum lahir sebagai blastema jaringan tulang yang timbul de novo di dalam lapisan tengah selaput desmokranial yang menutupi otak. Begitu elemen kerangka sebagai pelat tulang berada berdekatan satu sama lain, koneksi fibrosa mereka diatur kembali dengan periosteum dan dura mater yang berasal dari lapisan luar dan dalam dari membran desmokranial, masing-masing, meluas ke artikulasi sutural. Jahitannya kemudian terus mendukung pertumbuhan kubah tengkorak melalui yang lain bentuk khusus dari osteogenesis intramembran mirip dengan pembentukan tulang periosteal.

2. Mekanisme Pertumbuhan Jahitan

Pertumbuhan tulang sutural paling baik dianggap sebagai bentuk khusus dari pertumbuhan tulang periosteal intramembran. Setelah terbentuk, tulang kubah tengkorak diselimuti, seperti semua tulang, dalam membran skeletogenik. Di permukaan luar, membran ini adalah periosteum. Pada permukaan intrakranial, membran adalah dura mater, yang juga berasal dari ectomeninx embrionik dan bersifat skeletogenik.

Dilihat secara penampang, lapisan fibrosa luar periosteum (lapisan penyatuan) membentang di atas jahitan kranial dan memberikan dukungan struktural pada jahitan dan dua atau lebih elemen skeletalnya. Lapisan osteogenik bagian dalam periosteum dan dura merefleksikan ruang antara dua tulang kubah tengkorak dan menyediakan sumber sel osteogenik baru.

Saat tulang kubah tengkorak menjadi terpisah karena perluasan otak dan isi intrakranial, sel osteogenik membentuk jaringan rangka dan dengan demikian menyediakan mekanisme untuk mempertahankan kontak yang relatif dekat melalui jahitan intervensi.



8 Representasi skematis yang menunjukkan hubungan antara periosteum dan dura mater sebagai mekanisme khusus pertumbuhan intramembran di dalam jahitan tulang kubah kranial. (Diadaptasi dari Pritchard JJ, Scott JH, Girgis FG. Struktur dan perkembangan jahitan kranial dan wajah. J Anat. 1956; 90: 73–86.)

Dasar molekuler dari perkembangan dan pertumbuhan jahitan kubah tengkorak telah mendapat perhatian yang cukup besar, terutama karena jumlah mutasi genetik yang terjadi dan direkayasa secara alami yang ditandai dengan kraniosinostosis (lihat Wilkie dan Morriss-Kay, Rice, dan Chai dan Maxson untuk ulasan komprehensif).

Penelitian telah menunjukkan pola kompleks ekspresi gen dalam blastema sutural yang terkait dengan refleksi periosteal serta dura mater intrakranial. Sekresi faktor terlarut oleh duramater sebagai respons terhadap sinyal pertumbuhan dari otak yang mengembang sangat penting untuk morfogenesis jahitan kranial yang normal serta untuk pemeliharaan jahitan kranial sebagai tempat pertumbuhan tulang paten melalui interaksi jaringan yang kompleks dan umpan balik antara duramater, tulang bagian depan, dan jahitan.

Baik jahitan maupun duramater juga mengandung faktor pertumbuhan, seperti beberapa anggota famili faktor pertumbuhan transformasi beta (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3), protein morfogenetik tulang (BMP2, BMP7), faktor pertumbuhan fibroblas 4 (FGF-4), faktor pertumbuhan mirip insulin 1 (IGF-1), dan landak sonik (SHH).

Distribusi faktor pertumbuhan dan faktor transkripsi aktif selama pertumbuhan jahitan (A) dan sinostosis jahitan (B). (Diadaptasi dari Opperman LA, Gakunga PT, Carlson DS. Faktor genetik mempengaruhi morfogenesis dan pertumbuhan jahitan dan synchondroses di kompleks kraniofasial. Semin Ortodoks. 2005; 11 (4): 199–208)

Ekspresi berlebihan dari faktor transkripsi Runx2 dan Msx2 serta haploinsufisiensi Twist dan Noggin juga terkait dengan obliterasi jahitan, sementara hilangnya fungsi Gli3 menyebabkan sinostosis dini. Analisis genetik craniosynostosis yang terjadi secara alami pada manusia telah menunjukkan bahwa mutasi gen untuk reseptor faktor pertumbuhan fibroblast 1, 2, dan 3 (FGFR-1, FGFR-2, dan FGFR-3) dan pada gen MSX2 dan TWIST juga terkait dengan fusi jahitan prematur.

Perkembangan dan pertumbuhan kubah tengkorak secara keseluruhan, dan perkembangan serta pertumbuhan tulang pada artikulasi sutural, terutama bergantung pada perluasan otak dan isi intrakranial lainnya. Selain itu, telah ditunjukkan dengan jelas bahwa jahitan adalah tempat pertumbuhan tulang sekunder, kompensasi, dan adaptif yang biasanya merespons kekuatan.

Saat otak mengembang selama perkembangan prenatal dan selama dekade pertama kehidupan postnatal, kekuatan diciptakan di dalam neurokranium yang menyebabkan tulang-tulang kubah tengkorak mengembang ke luar, yang cenderung memisahkan mereka satu sama lain di batas sutural.

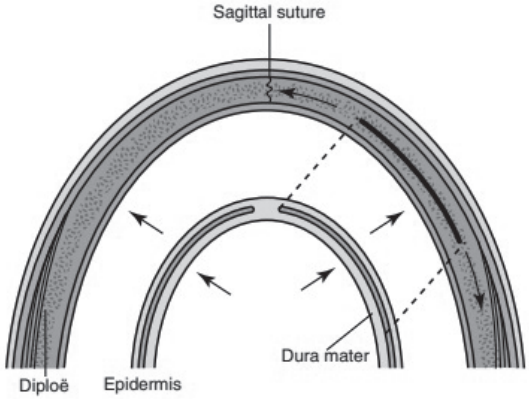


Diagram skematis yang menunjukkan hubungan antara pertumbuhan otak yang meluas sebagai stimulus untuk pertumbuhan kompensasi jahitan kubah tengkorak. (Diadaptasi dari Moss ML. Matriks fungsional. Dalam: Kraus B, Reidel R, eds. Vistas Orthod. Philadelphia: Lea & Febiger; 1962; 85–98.)

Dalam kondisi normal, substrat seluler dan molekuler yang terkait dengan duramater, periosteum, dan jahitan merespons perpindahan biomekanik ini dengan cara yang sama di mana periosteum di seluruh sistem kerangka merespons — dengan memulai dan mempertahankan osteogenesis di dalam jahitan untuk menjaga kedekatannya. Dari struktur kerangka yang berdampingan.

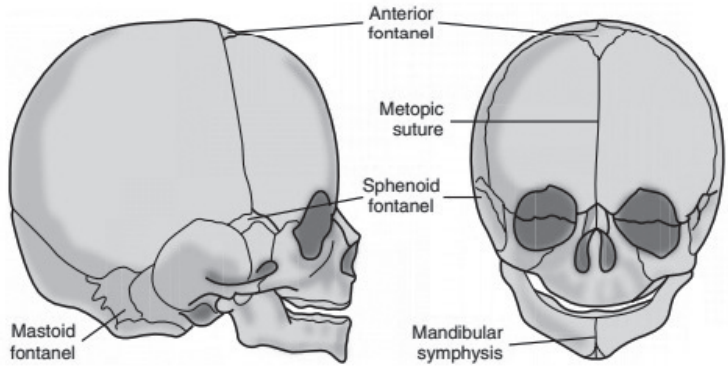
Namun, ketika substrat biologis jahitan tidak normal, seperti pada Kasus dari banyak sindrom genetik seperti sindrom Crouzon, sindrom Apert, dan sindrom Jackson-Weiss, misalnya, yang masing-masing terkait dengan mutasi FGFR-2, dapat terjadi kraniosinostosis dini.

Kondisi sebaliknya, pertumbuhan jahitan berkurang, dan patensi berkepanjangan, seperti yang terlihat pada disostosis cleidocranial, dapat terjadi dengan kelainan yang berhubungan dengan faktor pertumbuhan, termasuk Runx2 tertentu, yang diperlukan untuk fusi jahitan normal.

3. Pertumbuhan Pascakelahiran dari Kubah Tengkorak

Karena sifat perkembangan otak manusia prenatal dan postnatal yang sangat dewasa sebelum waktunya, kubah tengkorak relatif besar tidak proporsional dengan bagian wajah dan tubuh lainnya. Saat lahir, kubah tengkorak awalnya ditandai dengan adanya semua tulang kubah tengkorak.

Pada saat itu, semua artikulasi fibrosa sutural utama antara tulang kubah tengkorak hadir, termasuk jahitan metopik antara tulang frontal kanan dan kiri. Selain itu, biasanya ada empat sisa yang lebih besar, yang dikenal sebagai fontanel, dari membrane desmokranial di area di mana kecepatan pertumbuhan tulang belum cukup untuk mendekati tulang kubah tengkorak untuk membentuk jahitan.



Tampak lateral dan frontal dari tengkorak neonatus yang menunjukkan lokasi jahitan dan fontanel. (Diadaptasi dari Sicher H, DuBrul EL. Oral Anatomy. Edisi ke-5. St. Louis: Mosby; 1970.)

Selama 24 bulan pertama setelah lahir, pertumbuhan tulang kubah tengkorak berlangsung cukup cepat untuk menutup fontanel karena setiap kompleks tulang kubah tengkorak menjadi teratur melalui jahitan yang saling mengunci. Jahitan metopic biasanya menyatu untuk membentuk satu tulang frontal dalam tahun pertama kehidupan, meskipun jahitan tersebut mungkin tampak bertahan hingga usia 8 tahun atau bahkan sepanjang hidup pada sebagian kecil individu.

Kubah tengkorak akan terus membesar terutama sebagai akibat dari pertumbuhan kompensasi front tulang sutural yang dirangsang oleh perluasan otak. Pada usia 4 tahun, otak dan kubah tengkorak yang terkait akan mencapai sekitar 80% dari ukuran orang dewasa; Pada usia 10 tahun, ukuran otak dan tengkorak telah mencapai 95% dari ukuran dewasa.

Selama masa ekspansi yang sangat cepat ini, jahitan yang tersisa dari kubah tengkorak biasanya tetap paten dan tumbuh secara aktif untuk mengimbangi otak saat ukurannya membesar.

Osteogenesis di bagian depan tulang sutural kranial dapat berlanjut selama dua dekade pertama kehidupan. Namun, pada akhir dekade kedua kehidupan, pertumbuhan tulang pada jahitan kranial telah melambat dan potensi pertumbuhan jahitan kranial telah sangat berkurang. Juga pada saat itu, jahitan akan memulai proses normal penutupan tulang, atau sinostosis, ketika potensi pertumbuhan jahitan berhenti sama sekali.

Jahitan kranial biasanya kehilangan kapasitas untuk pertumbuhan pada akhir dekade kedua kehidupan, dan hampir semuanya menjadi sinostosis selama rentang hidup. Penutupan jahitan normal dimulai di sepanjang permukaan endokranial.

Awalnya, hal ini ditandai dengan menjembatani tulang melintasi jahitan dan akhirnya melalui pemodelan tulang, yang mengarah ke obliterasi jahitan sepenuhnya. Penghentian pertumbuhan pada jahitan kranial biasanya dimulai sekitar usia 25 untuk jahitan sagital dan dapat diperpanjang selama 2 sampai 3 tahun tambahan untuk jahitan koronal.

Terlepas dari kenyataan bahwa jahitan kranial mayor berhenti tumbuh pada dekade ketiga kehidupan, beberapa pembesaran kubah kranial secara keseluruhan biasanya terjadi sepanjang umur sebagai akibat deposisi periosteal di sepanjang permukaan ektokranial. Daerah tertentu dari kubah tengkorak, seperti daerah glabellar dan nuchal, mungkin menunjukkan pertumbuhan periosteal yang sedikit lebih besar sebagai karakteristik seks sekunder pada laki-laki.

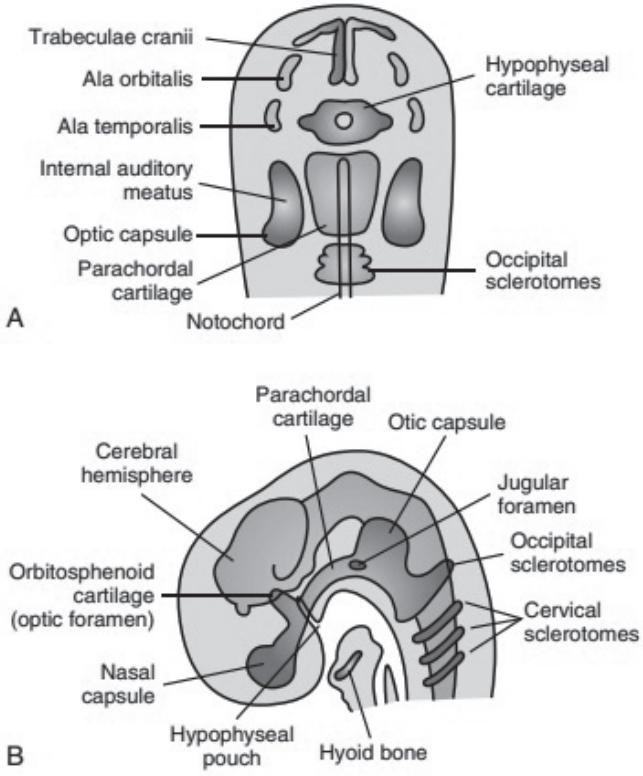
BAB II DASAR KRANIAL

A. DASAR KRANIAL

1. Perkembangan Basis Tengkorak

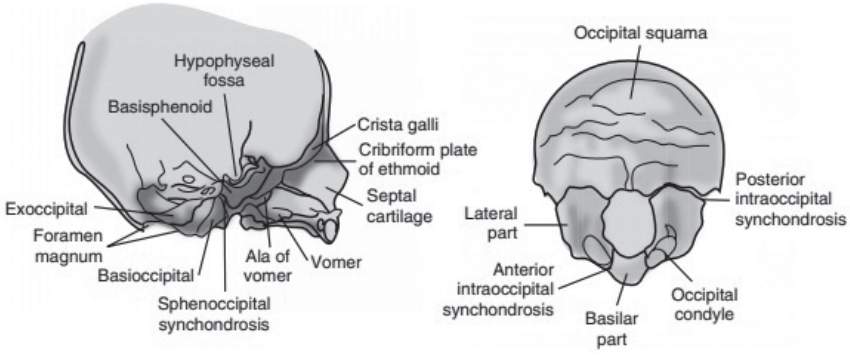
Membran ektomeningeal yang mengelilingi otak yang sedang berkembang di daerah dasar tengkorak menimbulkan sejumlah elemen tulang rawan berpasangan yang membentuk kondrokranium embrionik. Anlagen tulang rawan pertama yang terbentuk muncul dari sel-sel krista neural pada usia kehamilan sekitar 6 minggu sebagai kartilago parachordal, yang mengelilingi ujung proksimal notochord dan memunculkan basis kranial anterior. Komponen posterior dasar tengkorak diturunkan terutama dari mesoderm untuk membentuk tulang basioksipital.

Perkembangan chondrocranium kemudian berkembang secara rostral ke kapsul otic, yang akan membentuk bagian petrous dari tulang temporal; tulang rawan postsphenoid, presphenoid, alisphenoid, dan orbitosphenoid dari tulang sphenoid; dan kapsul hidung dan mesethmoid, yang akan membentuk tulang ethmoid, turbinate inferior, dan septum hidung. Pada usia kehamilan 8 minggu, elemen tulang rawan yang terpisah telah bergabung untuk membentuk satu pelat tulang rawan hialin primer, pelat basal, memanjang dari foramen magnum secara rostrally ke ujung rongga hidung.



Representasi skematis tulang rawan pelat basal yang terdiri dari kondrokranium embrionik. A, tampilan Dorsoventral; B, tampilan lateral.

Lebih dari 110 pusat bentuk osifikasi yang terpisah di lempeng basal, dimulai dengan kartilago parachordal dan berlanjut secara rostral melalui kompleks sphenoid sekitar 9 hingga 16 minggu, ke daerah ethmoid hingga 36 minggu. Karena pusat-pusat osifikasi ini muncul di dalam kondrokranium, segmen-segmen tulang rawan yang mengintervensi membentuk synchondroses.



Gambar pandangan sagital dan basal dari tengkorak neonatal yang menunjukkan spheno-oksipital synchondrosis dan synchondroses intraoccipital. Sinkronisasi sphenoethmoidal akan muncul antara tulang sphenoid dan ethmoid. (Diadaptasi dari Bosma JF. Pengantar simposium. Dalam: Bosma JF, ed. Pengembangan Basicranium. Bethesda, MD: Departemen AS Kesehatan, Pendidikan, dan Kesejahteraan; 1976: 3–28.)

Sinkronisasi dasar kranial utama yang paling relevan untuk memahami pertumbuhan kraniofasial adalah sinkronisasi spheno-oksipital, antara tubuh sphenoid dan tulang basioksipital, dan sinkronisasi sphenoethmoidal, antara tulang sphenoid dan ethmoid. Sayap yang lebih besar dari tulang sphenoid dan bagian skuamosa dari tulang oksipital berkembang dan tumbuh melalui osifikasi intramembran.

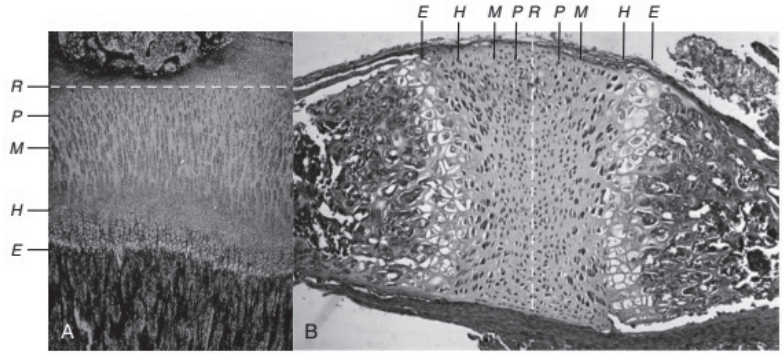
2. Mekanisme Pertumbuhan Synchondrosal

Synchondroses dasar kranial adalah sendi kardilaginal sementara yang terletak di antara tulang asal endokondral dan pertumbuhan. Synchondroses paling baik dapat dianggap homologous untuk lempengan pertumbuhan epifilseal tulang panjang.Secara fungsional, keduanya menyediakan mekanisme untuk pertumbuhan tulang endokondral yang cepat dengan cara yang mampu mengatasi beban biomekanik, sehingga menunjukkan kemampuan pemisahan jaringan.

Secara perkembangan, synchondroses dasar tengkorak dan pelat epifisis dari tulang panjang bersinostosa dan menjadi lenyap saat elemen rangka mencapai ukuran dan bentuknya yang matang. Ini biasanya terjadi pada akhir pubertas untuk lempeng pertumbuhan epifisis tetapi bervariasi dari akhir periode remaja hingga akhir pubertas untuk sinkronisasi dasar kranial mayor.

Sinkronisasi dasar kranial dan pelat pertumbuhan epifisis keduanya berasal dari tulang rawan hialin primer yang muncul sebagai bagian dari anlagen tulang rawan embrionik. Seperti tulang endokondral dan pelat pertumbuhan di seluruh tubuh, pertumbuhan synchondroses dikendalikan terutama oleh ekspresi gen landak India (Ihh) dan landak sonik (Shh). Signifikansi FGFR-3 untuk pertumbuhan dasar kranial anterior juga ditunjukkan oleh mutasi yang terkait dengan achondroplasia.

Secara histomorfologis, baik synchondroses dasar kranial dan pelat pertumbuhan epifisis, dicirikan oleh kondrosit primer yang didistribusikan ke zona-zona yang sangat khas untuk tulang rawan lempeng pertumbuhan.



4 Perbandingan histologis antara tulang rawan dalam lempeng epifisis yang sedang tumbuh (A) dan synchondrosis dasar kranial (B) (pewarnaan hematoksilin dan eosin). R, Zona istirahat (garis putus-putus); P, zona berkembang biak; M, zona pematangan; H, zona hipertrofik; E, zona osifikasi endokondral.

Namun, perbedaan utama antara pelat pertumbuhan epifisis di tulang panjang dan sinkronisasi dasar kranial adalah sinkronisasi "dua arah". Jadi, setiap synchondrosis dasar tengkorak secara efektif memiliki dua lempeng pertumbuhan back-to-back dengan daerah tulang rawan yang baru terbentuk di tengah dan tulang di setiap ujungnya. Lempeng pertumbuhan searah.

Tulang rawan hialin primer dasar tengkorak sama dengan yang ditemukan di seluruh tulang rawan embrionik yang menjadi ciri semua tulang rawan lainnya di seluruh tubuh. Diketahui dengan baik bahwa pertumbuhan jaringan yang berasal dari anlagen tulang rawan embrionik primer cenderung relatif resisten terhadap semua tetapi pengaruh eksternal yang sangat ekstrim.

Pertumbuhan elemen kerangka yang berasal dari tulang rawan di seluruh tubuh cenderung relatif tahan terhadap faktor lingkungan dan faktor lainnya, dan sebaliknya sebagian besar diatur oleh faktor pertumbuhan intrinsik yang diatur secara genetik dan molekul pensinyalan sel. Hal yang sama juga berlaku untuk synchondroses dasar tengkorak.

Namun, penting untuk dicatat bahwa pertumbuhan epifisis dan sinkronisasi dapat dipengaruhi secara signifikan oleh faktor epigenetik seperti penyakit, malnutrisi, dan kekurangan gizi, serta kondisi lain yang memengaruhi produksi dan ekspresi faktor endokrin yang bertanggung jawab untuk pertumbuhan tulang.

Sel-sel tulang rawan di dalam kedua pelat pertumbuhan epifisis dan sinkronisasi dasar kranial dicirikan oleh sejumlah besar matriks ekstraseluler yang disekresikan oleh dan memisahkan sel-sel tulang rawan. Matriks ini membuat tulang rawan sangat padat dan kuat tetapi juga fleksibel relatif terhadap tulang sehingga lebih mampu menyerap gaya mekanis tanpa mempengaruhi sel secara langsung dan berpotensi mengubah pertumbuhan.

Karena tidak ada pembuluh darah dalam matriks ekstraseluler tulang rawan, semua nutrisi, faktor pertumbuhan, dan molekul pensinyalan sel harus berdifusi melalui matriks untuk mencapai kondrosit. Matriks dengan demikian "menyangga" kondrosit dari gaya mekanis ekstrinsik dan banyak molekul terlarut yang mungkin memberikan informasi tentang lingkungan luar.

Akibatnya, pertumbuhan tulang rawan secara umum, dan pengerasan endokondral dari tulang rawan hialin primer pada khususnya, cenderung lebih terprogram secara genetik daripada pertumbuhan tulang intramembran yang terkait dengan periosteum, seperti yang terjadi pada desmokranium dan viscerokranium.

Perbedaan dalam mekanisme pertumbuhan antara tulang yang dibentuk melalui osifikasi intramembran dan tulang yang berasal dari osifikasi endokondral dapat diringkas melalui konsep pusat pertumbuhan kerangka versus lokasi pertumbuhan kerangka.

Perkembangan dan pertumbuhan jaringan rangka yang berasal dari tulang rawan primer secara signifikan lebih diatur secara intrinsik dan kurang bergantung pada ekspresinya pada faktor epigenetik. Secara khusus, pusat pertumbuhan memiliki apa yang disebut sebagai "kemampuan pemisah jaringan," yang menekankan kapasitas untuk tumbuh dan berkembang meskipun terdapat kekuatan mekanis yang tampaknya mampu menghambat atau membatasi pertumbuhan kerangka.

Dengan demikian, tulang rawan epifisis dan synchondrosal disebut sebagai pusat pertumbuhan. Sebaliknya, situs pertumbuhan adalah area pertumbuhan kerangka yang terjadi secara sekunder dan tumbuh sebagai kompensasi untuk pertumbuhan dan fungsi di lokasi yang terpisah tetapi berdekatan. Situs pertumbuhan tidak memiliki kemampuan untuk memisahkan jaringan, tetapi lebih mudah merespons faktor ekstrinsik ke area spesifiknya.

Pertumbuhan tulang periosteal yang terkait dengan fungsi otot adalah salah satu contoh nyata dari situs pertumbuhan. Pertumbuhan tulang sutural adalah contoh lain dari kelas tempat pertumbuhan karena hubungannya dengan tulang yang berasal dari intramembran dan hubungannya yang jelas dengan pertumbuhan tulang periosteal.

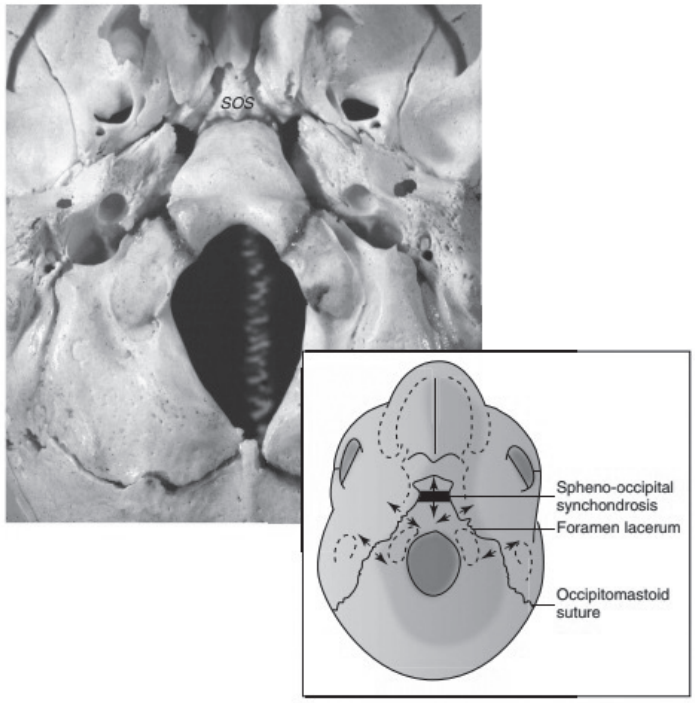
3. Pertumbuhan Pascakelahiran dari Dasar Kranial/Tengkorak

Pertumbuhan prenatal akhir dan keseluruhan postnatal dasar tengkorak berhubungan langsung dengan pertumbuhan synchondroses. Ada tiga synchondroses dasar tengkorak terkait pertumbuhan yang memisahkan tulang-tulang dasar tengkorak saat lahir. Sinkronisasi intersphenoid, antara presphenoid dan basisphenoid, menyatu sekitar waktu kelahiran pada manusia dan dengan demikian tidak berkontribusi pada pertumbuhan postnatal.

Sinkronisasi sphenoethmoidal, yang terletak di antara tulang sphenoid dan tulang ethmoid, paling aktif sehubungan dengan pertumbuhan dasar tengkorak selama sekitar 7 sampai 8 tahun pada manusia. Pada saat itu, synchondrosis sphenoethmoidal kehilangan fenotipe tulang rawannya dan menjadi jahitan. Setelah transisi itu terjadi, pertumbuhan dasar kranial anterior pada dasarnya selesai.

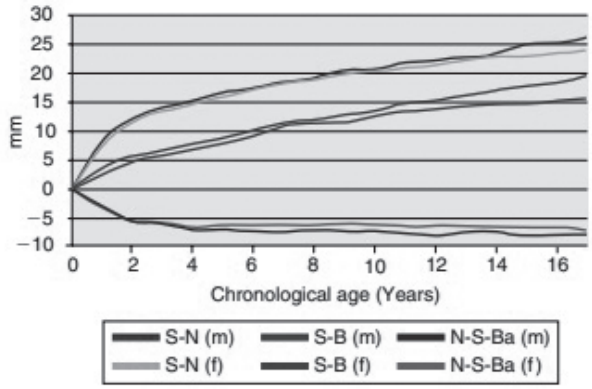
Akibatnya, dinding anterior sella turcica, yang terletak di tubuh sphenoid; sayap besar dari sphenoid; piring cribriform; dan foramen sekum biasanya digunakan setelah usia 7 tahun sebagai struktur referensi yang stabil untuk analisis sefalogram radiografi lateral serial.

Sinkronisasi spheno-oksipital, antara tubuh tulang sphenoid dan oksipital, paling menonjol selama periode pertumbuhan kraniofasial aktif dan sekering segera setelah pubertas.



Tampilan basal manusia remaja yang menunjukkan synchondrosis spheno-oksipital (SOS).

Begitu sinostosis terjadi, pertumbuhan dasar tengkorak, terutama ke arah anteroposterior, pada dasarnya sudah berakhir. Perubahan selanjutnya dalam bentuk dasar tengkorak, seperti angulasi tulang basioksipital relatif terhadap dasar kranial anterior, misalnya, harus terjadi sebagai hasil dari pemodelan tulang. Selama tahun-tahun awal pascakelahiran, dasar tengkorak mengalami perubahan dramatis dalam pola pertumbuhannya.

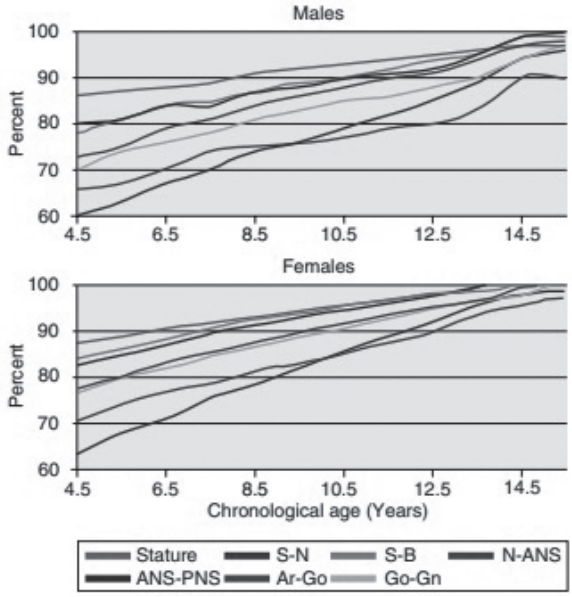


Pertumbuhan dasar tengkorak pria/male (m) dan wanita/female (f) berubah sejak lahir hingga usia 17 tahun. (Data dari Ohtsuki F, Mukherjee D, Lewis AB, dll : Analisis faktor dimensi dasar tengkorak dan kubah pada anak-anak, Am J Phys Anthropol 58 (3): 271-9, 1982.)

Panjang dasar kranial anterior (nasion-sella) dan posterior (sella-basion), serta angulasi dasar kranial (nasion-sella-basion), menunjukkan perubahan pertumbuhan yang lebih besar selama 2 sampai 3 tahun pertama pascakelahiran daripada waktu berikutnya. Misalnya, angulasi dasar kranial menurun lebih dari dua kali lipat selama 2 tahun pertama setelah melahirkan dibandingkan antara usia 2 dan 17 tahun, terutama karena perbedaan pertumbuhan synchondrosis spheno-oksipital. Pertumbuhan berlanjut setelah usia 2 tahun, tetapi perubahannya lebih kecil dan lebih stabil.

Antara waktu lahir dan usia 17 tahun, dasar kranial anterior tumbuh sekitar 36% (laki-laki) sampai 53% (perempuan) lebih banyak dari dasar kranial posterior, dengan sebagian besar perbedaan terjadi selama beberapa tahun pertama. Penting untuk dipahami bahwa dasar kranial anterior tumbuh lebih banyak dan juga lebih matang (yaitu, mendekati ukuran dewasanya) daripada dasar kranial posterior selama pertumbuhan postnatal.

Analisis longitudinal menunjukkan bahwa dasar tengkorak anterior telah mencapai hampir 90% dari ukuran dewasa pada usia 4,5 tahun, sedangkan dasar tengkorak posterior hanya mencapai sekitar 80% dari ukuran dewasanya.



Gradien kematangan pertumbuhan kraniofasial jantan dan betina. (Diadaptasi dari Buschang PH, Baume RM, Nass GG. Gradien kematangan pertumbuhan kraniofasial untuk pria dan wanita antara usia 4 dan 16 tahun. Am J Phys Anthrop. 1983; 61: 373-382.)

Perbedaan kematangan relatif antara panjang dasar kranial anterior dan posterior adalah dipertahankan selama pertumbuhan postnatal. Panjang dasar kranial anterior dan posterior meningkat karena deposisi tulang, serta pertumbuhan pada sinkronisasi spheno-oksipital dan sphenoethmoidal. Pasca kelahiran, dasar kranial posterior menjadi lebih panjang terutama karena pertumbuhan pada synchondrosis spheno-oksipital.

Studi histologis telah menunjukkan bahwa synchondrosis spheno-oksipital menyatu pada sekitar 16 hingga 17 tahun pada wanita dan 18 hingga 19 tahun pada pria.44 Secara radiografik, synchondrosis spheno-oksipital menunjukkan pertumbuhan aktif hingga sekitar usia 10 hingga 13 tahun, pada saat itu. penutupan dimulai secara superior dan berlanjut secara inferior sekitar 11 hingga 14 tahun pada wanita dan 13 hingga 16 tahun pada pria.

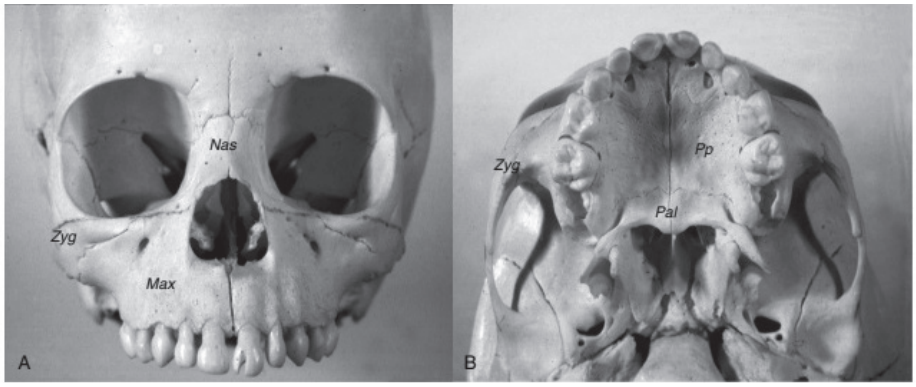
Karena kedua landmark tersebut biasanya digunakan untuk menggambarkan pertumbuhan dasar kranial anterior, maka penting untuk membedakan perubahan yang terjadi pada nasion dari perubahan yang terjadi pada occurat foramen cecum. Setelah fusi synchondrosis sphenoethmoidal, yang terjadi pada sekitar usia 7 sampai 8 tahun, peningkatan jarak antara sella dan foramen cecum terutama disebabkan oleh pergeseran posterior dan inferior dari sella turcica.

Selasi jarak, di sisi lain, terus meningkat terutama karena aposisi tulang di permukaan luar tulang frontal yang terkait dengan perkembangan sinus frontal (pneumatisasi paling awal dari sinus frontal terjadi sekitar usia 2 tahun). Fossa kranial anterior terus membesar sedikit, dan sinus frontalis menjadi lebih menonjol.

Akibatnya, tulang depan dan akar hidung menjadi lebih anterior. Ford memperkirakan bahwa tulang frontal bergerak ke anterior kira-kira 7 mm antara waktu sinkronisasi dan masa dewasa sphenoethmoidal synchondrosis.

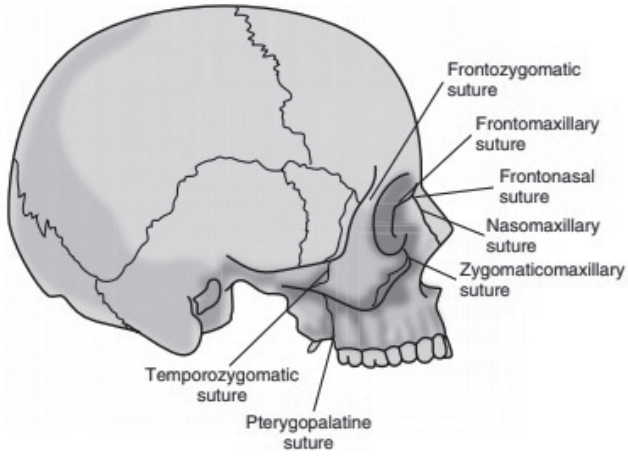
B. MIDFACE ATAU NASOMAXILLARY COMPLEX

Midface, atau nasomaxillary complex, terdiri dari pasangan maksila, tulang hidung, tulang zygomatic, tulang lakrimal, tulang palatine, dan, di dalam rongga hidung, turbinate dan vomer. Sebelum lahir, janin manusia juga memiliki tulang premaxillary kiri dan kanan; namun, ini biasanya menyatu dengan maksila dalam waktu 3 sampai 5 tahun setelah lahir.



(A) Tampak depan dan (B) basal dari manusia remaja yang menunjukkan tulang yang menyusun bagian tengah permukaan. Maks, rahang atas; Nas, tulang hidung; Zyg, tulang zygomatik; Sobat, tulang palatine; Pp, proses palatal tulang rahang atas.

Bagian tengah wajah dihubungkan ke neurokranium oleh sistem jahitan sirkumaksilaris dan, ke arah garis tengah, oleh kapsul hidung tulang rawan, septum hidung, dan vomer.



Lokasi sistem jahitan sirkumaksila yang mengartikulasikan bagian tengah wajah dengan neurokranium.

Ada juga sistem jahitan intermaxillary yang terdiri dari jahitan midpalatal, transpalatal, intermaxillary, dan internasal. Dengan pengecualian turbinate inferior, semua tulang yang menyusun midface dibentuk secara intramembran dari massa jaringan ikat.

1. Perkembangan Midface

Midface memiliki komponen viscerocranial dan chondrocranial. Komponen kondrokranial terutama terdiri dari ekstensi parasagital dari dasar kranial anterior tulang rawan sebagai septum hidung dan kapsul hidung tulang rawan ke dalam daerah hidung. Komponen viscerocranial berasal dari dua struktur embrio.

Yang pertama adalah perpanjangan inferior dari menonjolnya frontonasal, yang meluas ke arah pembukaan mulut, atau stomodeum, untuk membentuk struktur hidung dan filtrum dari bibir atas. Yang kedua adalah proses berpasangan rahang atas lengkung cabang pertama.

Pertumbuhan yang berbeda dari proses rahang atas kanan dan kiri menghasilkan migrasi nyata mereka ke medial sampai mereka bersentuhan dengan proses nasal medial dari menonjolnya frontonasal.

Elemen kerangka yang terdiri dari kompleks midfasial muncul hampir secara eksklusif dari sel krista neural dalam proses rahang atas dari lengkung cabang pertama. Langit-langit primer, yang membentuk empat gigi seri rahang atas, berasal dari menonjolnya frontonasal. Hanya ethmoid facialis dan turbinate inferior yang berasal dari komponen tulang rawan midface.

Seperti tulang kubah tengkorak, karena tulang yang terdiri dari kompleks nasomaxillary tidak memiliki prekursor tulang rawan, mereka mengandalkan osifikasi intramembran untuk perkembangannya. Namun, proses pasti pembentukan tulang awal berbeda dari yang terjadi pada tulang kubah tengkorak.

Sementara tulang kubah tengkorak muncul di dalam membran desmokranial, pusat osifikasi untuk tulang nasomaxillary berkembang sebagai blastema langsung di dalam mesenkim dari lengkung cabang pertama. Blastema tulang ini kemudian dikelilingi oleh periosteum yang menyediakan sumber sel osteoblas baru dan dengan demikian untuk pembesaran elemen kerangka.

Mekanisme pensinyalan molekuler yang terkait dengan perkembangan, pertumbuhan, dan pemeliharaan jahitan wajah bergantung pada keberadaan kartilago kapsular hidung, yang tampaknya memainkan peran yang mirip dengan duramater dalam jahitan kubah kranial dalam ekspresi TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, dan Msx2. Juga telah dibuktikan bahwa Fgf8 memainkan peran penting dalam integrasi dan koordinasi keunggulan frontonasal dengan daerah hidung dan optik.

Hampir semua pusat utama pengerasan di bagian tengah permukaan dapat dilihat pada sekitar usia kehamilan 7 hingga 8 minggu. Pada usia kehamilan 6 minggu, rak palatal, yang merupakan ekstensi jaringan mesenkim dari proses rahang atas embrio dari lengkung cabang pertama, terangkat di dalam rongga mulut, di mana mereka akan memunculkan langit-langit keras dan lunak.

Rak palatal mulai mengeras pada usia kehamilan 7 sampai 8 minggu, dengan dua bagian depan tulang proses palatal masing-masing memanjang ke medial untuk membentuk langit-langit sekunder, terdiri dari proses dari tulang rahang atas dan dari tulang palatine, saat bertemu di garis tengah. dimana mereka membentuk jahitan midpalatal.

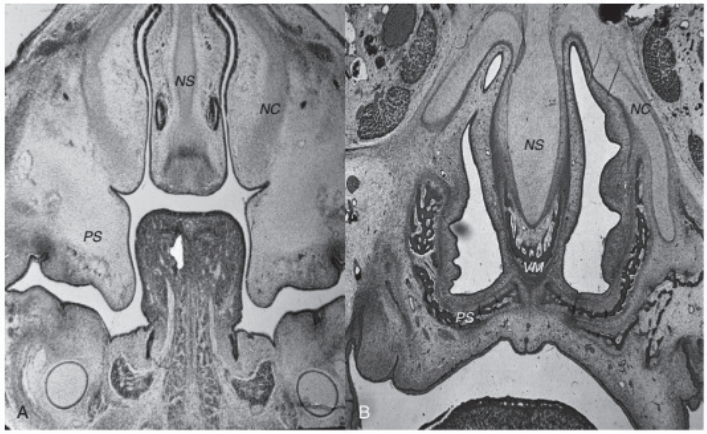
Mekanisme molekuler yang terkait dengan perkembangan langit-langit adalah yang paling banyak dipelajari di semua pertumbuhan dan perkembangan kraniofasial karena masalah bibir dan langit-langit yang jelas, yang merupakan deformitas kraniofasial yang paling umum (sekitar 1: 1000 untuk anak-anak keturunan Eropa).

Gen yang telah diidentifikasi secara khusus untuk peran penting dalam genesis celah bibir dan langit-langit sekarang termasuk isoform BMP, Dlx, Fgf-8, Msx, Pitx, Sho2, Shh, Sox9, dan

TGF-β, antara lain. Juga didokumentasikan dengan baik bahwa faktor epigenetik, seperti anoksia akibat merokok dan alkohol, berdampak besar pada celah bibir dan langit-langit nonsyndromal.

Perkembangan kompleks nasomaxillary berlangsung secara lateral dan anteroposterior dengan perluasan otak dan rongga tengkorak serta perluasan rongga mulut dan faring oronasal. Juga sepanjang periode janin, pertumbuhan anterior dan inferior dari tulang rawan septum hidung, yang merupakan perpanjangan dari dasar kranial anterior, paling menonjol.

Kapsul hidung tulang rawan, yang menyelimuti rongga hidung secara lateral, terutama bersifat struktural dan berkontribusi sedikit terhadap pertumbuhan keseluruhan kompleks nasomaksiler selain kemungkinan ekspresi faktor pertumbuhan yang mendukung jahitan wajah.



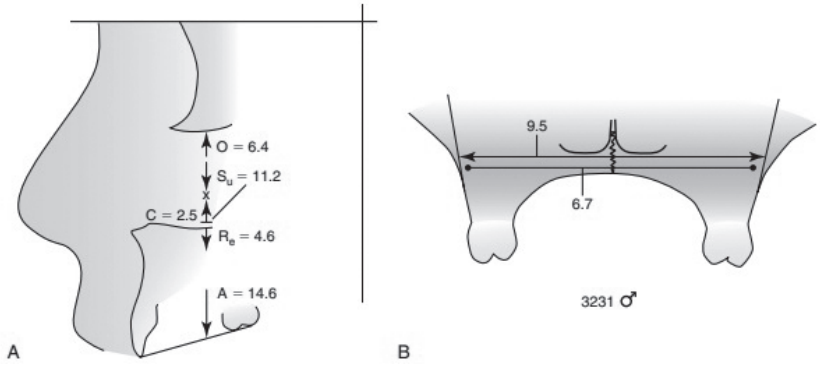
Bagian histologis frontal janin manusia pada perkiraan usia kehamilan 5 minggu (A) dan usia kehamilan 11 minggu (B) (diwarnai hematoksilin dan eosin). NS, tulang rawan septum hidung; NC, tulang rawan kapsular hidung; V dengan aksen vomer; PS, rak palatal.

Dengan demikian, faktor utama yang mempengaruhi pertumbuhan kompleks nasomaxillary dari akhir periode embrionik dan selama periode janin dan periode remaja postnatal adalah perluasan dari otak dan kubah tengkorak serta pertumbuhan dasar kranial anterior, termasuk khususnya anterior dan inferior. pertumbuhan septum hidung, serta perluasan rongga hidung dan faring oronasal.

2. Pertumbuhan Postnatal dari Midface

Pada saat lahir, bagian tengah wajah berkembang dengan baik tetapi relatif kecil dibandingkan dengan neurokranium. Jahitan circummaxillary dan intermaxillary semuanya ada dan aktif sebagai tempat pertumbuhan tulang. Kapsul hidung dan septum garis tengah hidung sebagian besar masih berupa tulang rawan dan berhubungan dengan sisa kondrokranium dari dasar kranial anterior. Septum juga tumbuh sangat aktif melalui pertumbuhan tulang rawan interstisial, yang mengarah ke pertumbuhan anterior dan vertikal yang signifikan dari permukaan tengah, terutama selama 3 sampai 4 tahun pertama kehidupan.

Dengan pengecualian septum hidung, perkembangan kompleks nasomaxillary pascakelahiran terjadi melalui osifikasi intramembran. Pertumbuhan di jahitan sirkumaksila dan intermaksila terjadi sebagai respons terhadap perpindahan midfasial yang terutama disebabkan oleh pertumbuhan dasar kranial anterior dan septum hidung. Perpindahan inferior, anterior, dan lateral dari midface menghasilkan pertumbuhan jahitan kompensasi bersamaan untuk menjelaskan sebagian besar perubahan vertikal, anteroposterior, dan transversal yang terjadi selama masa kanak-kanak dan remaja.



1 (A) Perpindahan jahitan (Su), aposisi dasar orbital (O), resorpsi nasal floor (Re), aposisi pada puncak infrazygomatic (C), dan perkembangan dentoalveolar (A) dari usia 4 tahun sampai dewasa pada sembilan anak laki-laki. (B) Perubahan lebar (mm) implan rahang atas dan lateral antara usia 3,9 dan 17,7 tahun. (Dari Björk A, Skieller V: Pertumbuhan postnatal dan perkembangan kompleks rahang atas. IN McNamara JA Jr, ed .: Faktor-faktor yang mempengaruhi pertumbuhan midface, Ann Arbor, MI: Center for Human Growth and Development, Michigan Craniofacial Growth Series; 1976: 61-100.)

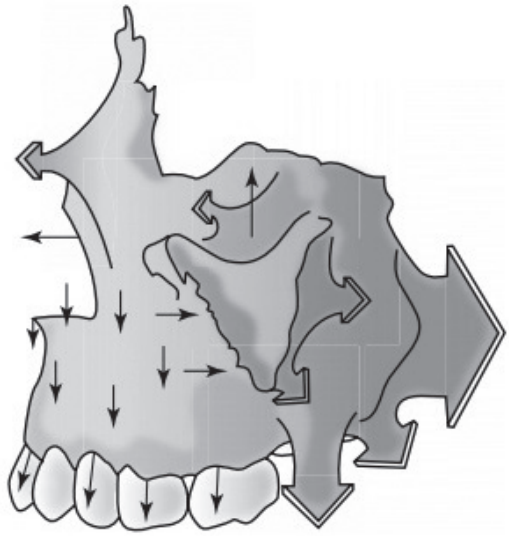
Bersamaan dengan perpindahan, pemodelan permukaan yang luas terjadi di seluruh kompleks nasomaxillary, terutama sepanjang aspek posterior dan superiornya.

Selama midface mengalami perpindahan, pertumbuhan sutural terjadi, dengan jumlah aposisi tulang yang terkait langsung dengan jumlah pemisahan sutural. Pertumbuhan berlanjut sampai jahitan tidak lagi terpisah. Jahitan premaxillary / maxillary menyatu pada usia sekitar 3 sampai 5 tahun.

Jahitan rahang atas midpalatal dan transpalatal, yang merupakan tempat pertumbuhan intermaxillary utama yang terkait dengan pertumbuhan maksila transversal dan anteroposterior, telah dilaporkan menutup antara usia 15 dan 18

tahun dan usia 20 hingga 25 tahun, tergantung pada kriteria penutupan tersebut. berbasis. Studi yang lebih baru menunjukkan hanya jumlah yang terbatas dari obliterasi sutural (yaitu, perkembangan jembatan tulang, atau spikula, berjalan melintasi jahitan setelah pertumbuhan berhenti) pada jahitan midpalatal dewasa.

Kompleksitas yang meningkat yang menandai jahitan selama masa kanak-kanak dan remaja tampaknya terkait secara fungsional, bukan usia. Meskipun datanya terbatas, tampaknya penutupan jahitan sirkumaksila terjadi agak lebih lambat dari penutupan jahitan intermaxillary. Midface mengalami pola pemodelan yang kompleks sepanjang masa kanak-kanak dan remaja.



2 Pemodelan ulang rahang atas, dengan ukuran panah menunjukkan jumlah relatif perubahan dan dengan panah gelap dan terang masing-masing menunjukkan resorpsi dan aposisi. (Digambar ulang dari Enlow DH, Bang S. Pertumbuhan dan pemodelan ulang rahang atas manusia. Am J Orthod. 1965; 51: 446–464.)

Saat midface bergeser ke anterior, deposisi tulang kompensasi terjadi di sepanjang margin posterior tuberositas rahang atas, mengakibatkan peningkatan panjang seluruh rahang atas dan lengkung gigi. Rahang posterior adalah situs model utama yang menyebabkan sebagian besar peningkatan panjang rahang atas. Permukaan periosteal anterior rahang atas sedikit resorptif, sedangkan permukaan bukal mengalami deposisi tulang yang substansial.

Dari perspektif sagital, area tulang belakang hidung anterior bergerak ke arah inferior; titik-A juga bergerak ke inferior dan sedikit ke posterior. Untuk setiap 4 mm di mana tulang belakang hidung posterior melayang ke posterior, ia melayang kira-kira 3 mm ke bawah. Terkait dengan perpindahan inferior kompleks midfasial, resorpsi tulang terjadi di sepanjang dasar rongga hidung, sedangkan aposisi terjadi di atap rongga mulut (yaitu, langit-langit) dan dasar orbital.

Studi implan menunjukkan bahwa untuk setiap 11mm perpindahan midfasial inferior, dasar orbital melayang ke superior 6mm dan dasar hidung melayang ke arah inferior 5mm. Dengan demikian, tinggi midfasial meningkat karena efek gabungan dari penyimpangan kortikal inferior dan perpindahan inferior. Ketinggian midface semakin meningkat dengan terus berkembangnya gigi dan tulang alveolar. Kurangnya struktur yang stabil secara alami pada permukaan kompleks midfasial membuat superimposisi menjadi sulit.

Lebar midface pada saat lahir cukup besar karena perkembangan mata sebelum waktunya, yang merupakan ciri utama dari midface neonatal. Pertumbuhan lebar selama 2 sampai 3 tahun pertama setelah lahir dikaitkan dengan perluasan otak ke lateral dan anteroposterior, yang membawa mata ke samping. Saat ini terjadi, jahitan yang memisahkan dua bagian tulang frontal (jahitan metopik), dua tulang hidung (jahitan internasal), dua maksila (jahitan intermaxillary), dan dua tulang palatina (jahitan midpalatal) diposisikan untuk merespons dengan sekunder, pembentukan tulang kompensasi.

Diperkirakan bahwa lebar midalveolar dan bijugale dari rahang atas meningkat kira-kira 5 mm dan 6 mm, masing-masing antara usia 7,6 dan 16,5 tahun; tingkat pertumbuhan lebarnya sedikit berkurang dengan bertambahnya usia.

Pada saat yang sama ketika midface bertambah lebarnya, ia meningkat lebih dramatis dalam kedalaman (anterior) dan tinggi (vertikal). Midface meningkat paling tinggi, semakin dalam, dan paling tidak lebar. Saat otak dan mata tumbuh relatif anterior terhadap dasar tengkorak tengah, kedalaman orbit meningkat dan dasar tengkorak anterior memanjang, terutama sebagai hasil dari pertumbuhan pada synchondrosis sphenoethmoidal. Bersamaan dengan itu, septum hidung tumbuh secara vertikal saat midface bergeser ke inferior relatif terhadap dasar kranial anterior.

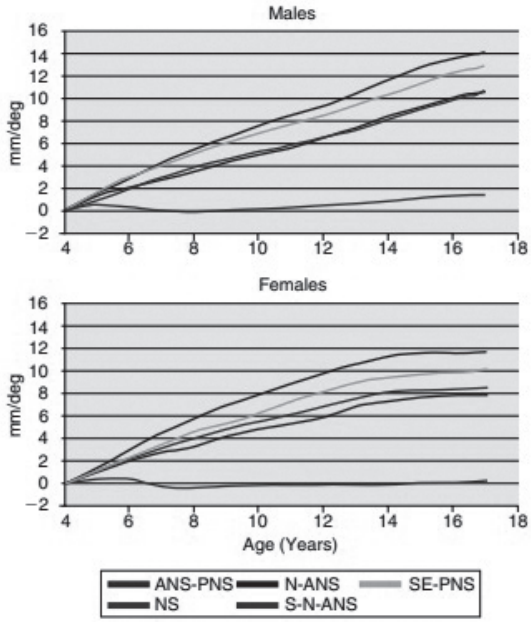
Kombinasi dari dua proses pertumbuhan ini -- pertumbuhan ke arah vertikal yang terkait dengan pertumbuhan tulang rawan interstisial di dalam septum hidung dan pertumbuhan ke arah anterior yang terkait dengan pertumbuhan tulang rawan interstisial di dalam septum hidung dan sinkronisasi dasar tengkorak -- menghasilkan gambaran ke bawah yang khas dan pertumbuhan ke depan dari seluruh bagian tengah relatif terhadap dasar kranial anterior. Deposisi permukaan tidak dapat menjelaskan pertumbuhan midfasial ke bawah dan ke depan yang terjadi selama masa kanak-kanak dan remaja.

Usia yang kurang lebih 7 tahun merupakan salah satu tolak ukur pertumbuhan midface. Pertumbuhan sistem saraf pusat -- otak dan mata -- pada dasarnya sempurna pada usia sekitar 7 tahun. Bersamaan dengan itu, tulang rawan synchondrosis sphenoethmoidal mengeras dan jahitan terbentuk antara tulang sphenoid dan ethmoid pada sekitar waktu itu.

Akibatnya, basis kranial anterior yang relatif stabil terbentuk mulai dari sella turcica hingga foramen cecum. Juga pada usia sekitar 7 tahun, pertumbuhan tulang rawan kapsul hidung dan septum hidung berubah secara signifikan. Kapsul

hidung tulang rawan menjadi mengeras, dan septum hidung, yang tetap tulang rawan sepanjang hidup pada manusia, menurun secara signifikan dalam aktivitas pertumbuhan.

Terlepas dari perubahan perkembangan penting dalam proses pertumbuhan midface, pertumbuhan kerangka ke bawah dan ke depan terus menjadi signifikan selama dekade berikutnya atau lebih, terutama pada pria selama masa remaja. Pertumbuhan kompleks nasomaxillary berlanjut sepanjang masa kanak-kanak dan remaja, dengan potensi pertumbuhan vertikal yang jauh lebih besar daripada anteroposterior.



Pertumbuhan rahang atas berubah antara usia 4 dan 17 tahun pada pria dan wanita. (Diadaptasi dari data yang disediakan oleh Bhatia SN, Leighton BC. A Manual of Facial Growth: a Computer Analysis of Longitudinal Cephalometric Growth Data. New York: Oxford University Press; 1993.)

Pada usia 4,5 tahun, panjang palatal (anterior nasal spine-posterior nasal spine) dan tinggi wajah anterior (nasion-anterior nasal spine) masing-masing telah mencapai sekitar 80% dan 73% dari ukuran dewasa. Dalam hal pertumbuhan absolut, tinggi bagian tengah wajah diharapkan meningkat 10 hingga 12 mm pada wanita dan 12 hingga 14 mm pada pria berusia antara 4 dan 17 tahun.

Panjang palatal diperkirakan meningkat 8 hingga 10 mm selama periode waktu yang sama. Karena nasion melayang ke anterior kira-kira pada kecepatan yang sama dengan perpindahan midface ke anterior, sudut tulang belakang hidung sella-nasion-anterior (SNA) menunjukkan sedikit atau tidak ada perubahan selama masa kanak-kanak atau remaja. Meskipun tingkat pertumbuhan vertikal rahang atas mencapai puncaknya selama masa remaja, pada waktu yang kira-kira bersamaan dengan perawakannya, pertumbuhan rahang atas anteroposterior tetap kurang lebih konstan, tanpa semburan remaja yang berbeda.

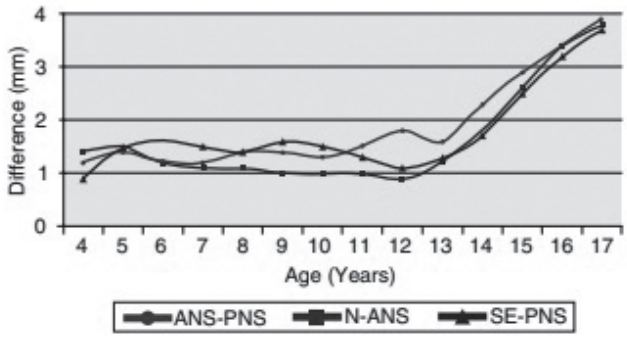
Karena perpindahan tidak paralel, permukaan tengah mengalami jumlah rotasi vertikal dan transversal yang bervariasi. Rotasi sejati tidak bergantung pada pemodelan permukaan dan mengacu pada perubahan yang terjadi seiring waktu pada posisi tulang basal; Hal ini biasanya dinilai dengan implan logam yang ditempatkan di rahang bawah dan rahang atas anak yang sedang tumbuh.

Dari perspektif sagital, kebanyakan anak menjalani rotasi midface yang benar ke depan atau berlawanan arah jarum jam (subjek menghadap ke kanan), karena perpindahan inferior yang lebih besar dari posterior daripada rahang atas anterior. Rotasi sebenarnya yang terjadi cenderung tertutupi atau disembunyikan oleh resorpsi yang terjadi pada dasar hidung. Misalnya, rotasi ke depan yang sebenarnya dikaitkan dengan resorpsi yang lebih besar di anterior daripada aspek posterior dasar hidung. Karena perpindahan transversal yang lebih besar di posterior daripada di anterior, kompleks midfasial juga menunjukkan rotasi transversal di sekitar jahitan midpalatal.

References	Ages (Years)	*Mx*	*Md*
Björk and Skieller, 1977	4-21	.42	N/A
Korn and Baumrind, 1990	8.5-15.5	.43	.28
Gandini and Buschang, 2000	13.9-16.7	.27	0.19
Iseri and Solow, 2000	7-12	N/A	.22
	13-18	N/A	.13

Ekspansi melintang (mm/tahun) dari penanda tulang logam yang dimasukkan ke dalam struktur basal rahang atas (Mx) dan rahang bawah (Md).

Akibatnya, terdapat pertumbuhan jahitan yang lebih besar di bagian posterior daripada aspek anterior dari jahitan midpalatal. Analisis sefalometri menggunakan implan logam telah menunjukkan bahwa rahang atas posterior mengembang sekitar 0,27 hingga 0,43 mm/tahun, dengan ekspansi yang lebih besar terjadi selama masa kanak-kanak daripada selama masa remaja. Ada perbedaan jenis kelamin yang pasti dalam pertumbuhan postnatal rahang atas dengan laki-laki lebih besar dan tumbuh lebih dari perempuan.



Perbedaan jenis kelamin (pria dikurangi wanita) pada ukuran rahang atas. (Diadaptasi dari data yang disediakan oleh Bhatia SN, Leighton BC. A Manual of Facial Growth: a Computer Analysis of Longitudinal Cephalometric Growth Data. New York: Oxford University Press; 1993.)

Perbedaan ukuran, rata-rata antara 1mm dan 1,5mm, kecil tetapi konsisten selama masa bayi dan masa kanak-kanak. Dimorfisme seksual meningkat secara substansial di seluruh kompleks midfasial selama masa remaja, dengan perbedaan sekitar 4mm pada panjang rahang atas (tulang belakang hidung anterior ke tulang belakang hidung posterior [ANS-PNS]) dan tinggi wajah bagian atas (nasion ke tulang belakang hidung anterior [N-ANS]) di 17 tahun. Laki-laki juga memiliki bagian tengah yang jauh lebih lebar daripada perempuan, dengan perbedaan sekitar 5 sampai 7 mm selama masa remaja akhir.

Alasan utama mengapa laki-laki dewasa lebih besar dari perempuan dewasa adalah 2 tahun ekstra masa pertumbuhan anak-anak yang dimiliki laki-laki; laki-laki memasuki fase pertumbuhan remaja pada usia sekitar 12 tahun, sedangkan perempuan memasuki sekitar 10 tahun. Laki-laki juga lebih besar daripada perempuan karena mereka mengalami percikan remaja yang lebih intens, tetapi ini kurang berkontribusi pada perbedaan jenis kelamin yang diamati.

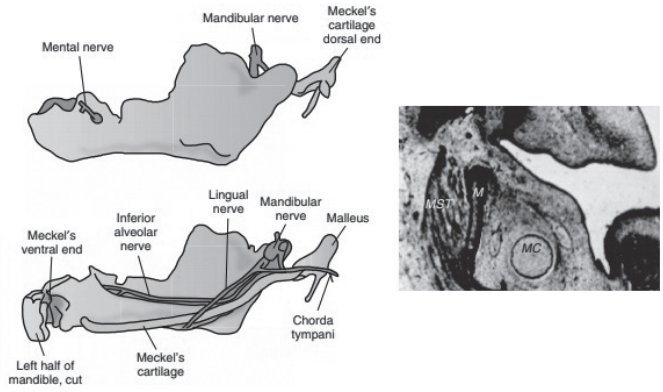
C. MANDIBLE ATAU MANDIBULA ATAU RAHANG BAWAH

1. Perkembangan Mandibula

Mandibula berkembang secara bilateral di dalam proses mandibula dari lengkung cabang pertama. Setiap proses mandibula embrionik mengandung inti tulang rawan seperti batang, tulang rawan Meckel, yang merupakan perpanjangan dari kondrokranium ke dalam viscerokranium. Sepanjang perjalanannya, tulang rawan Meckel di bagian distal disertai dengan divisi mandibula dari saraf trigeminal (CN V), serta arteri dan vena alveolar inferior.

Secara proksimal, tulang rawan Meckel berartikulasi dengan pangkal tengkorak tulang rawan di daerah petrous dari tulang temporal, di mana ia memunculkan tulang maleus dan incus telinga bagian dalam.

Pada usia kehamilan 6 minggu, pusat osifikasi muncul di membran perikondria di samping tulang rawan Meckel. Penting untuk dicatat bahwa pengerasan rahang bawah terjadi di membran lateral dan berdekatan dengan tulang rawan Meckel, dan bukan di dalam tulang rawan Meckel itu sendiri.



Gambar mandibula janin dengan tampilan lateral (kiri atas) dan medial (kiri bawah). Benar, Fotomikrograf tampilan koronal janin manusia menunjukkan tulang

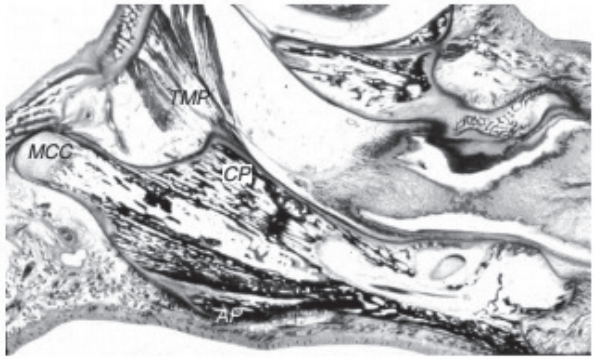
rawan Meckel medial ke rahang bawah (M). MST, otot Masseter. (Gambar diadaptasi dari Warwick R, Williams PL, eds. Gray's Anatomy. Edisi ke-35. Philadelphia: WB Saunders; 1973.)

Oleh karena itu, jelas bahwa mandibula berkembang dan kemudian tumbuh melalui osifikasi intramembran dan bukan melalui osifikasi endokondral dan penggantian tulang rawan Meckel. Satu-satunya bagian dari rahang bawah yang sedang berkembang yang tampaknya berasal dari osifikasi endokondral tulang rawan Meckel adalah osikel mental, yang merupakan dua tulang sesamoid yang sangat kecil yang terbentuk di aspek inferior dari simfisis mandibula. Tulang-tulang ini tidak lagi ada pada saat lahir.

Osifikasi intramembran tubuh mandibula berlanjut ke arah distal menuju simfisis mental dan secara proksimal sampai ke regio foramen mandibula. Saat ia melakukannya, tulang rawan Meckel mulai merosot dan berliku-liku saat bundel neurovaskular inferoalveolar menjadi semakin terbungkus oleh tulang mandibula yang berkembang secara intramembran.

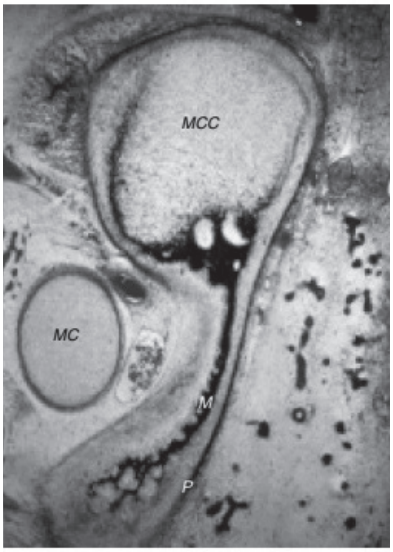
Tulang rawan Meckel benar-benar menghilang sekitar usia kehamilan 24 minggu, tetap dalam bentuk sisa sebagai ligamentum sphenomandibular yang padat dan menyebabkan timbulnya ossicles telinga maleus dan incus. Bukti awal pembentukan sendi temporomandibular (TMJ) terlihat pada ekspresi gen homeobox Barx-1.

Pada usia kehamilan sekitar 8 minggu, proses condylar muncul sebagai blastema berbentuk wortel terpisah dari tulang rawan yang membentang dari ramus proksimal ke foramen mandibula dan meluas hingga berartikulasi dengan bagian skuamosa (membran) dari tulang temporal yang sedang berkembang. Pembentukan rongga sendi antara proses condylar dan bagian skuamosa tulang temporal pada dasarnya selesai sebagai TMJ pada usia gestasi sekitar 12 minggu.



Bagian histologis parasagital janin manusia (sekitar usia kehamilan 12 minggu) (diwarnai hematoksilin dan eosin). PKS, tulang rawan condylar mandibula; CP, proses koronoid; AP, proses sudut; TMP, otot temporalis.

Karena tulang rawan yang terdiri dari kondilus mandibula muncul "secara sekunder" di dalam membran skeletogenik dan terlepas dari anlagen tulang rawan embrionik primer, ini disebut sebagai tulang rawan sekunder.



Bagian histologis frontal dari janin manusia (sekitar usia kehamilan 8 minggu) (diwarnai dengan hematoksilin dan eosin). Tulang yang menyusun tubuh dan ramus mandibula (M) berasal dari membran lateral tulang rawan Meckel (MC). Membran periosteal yang menyelimuti mandibula membentuk tulang rawan condylar mandibula sekunder (MCC).

Tulang rawan sekunder adalah jenis jaringan rangka yang unik yang memiliki karakteristik tulang intramembran dan gambaran histologis dan fungsional tertentu

dari tulang rawan pertumbuhan hialin. Tulang rawan sekunder terbentuk di area tekanan dan ketegangan sebelum waktunya di dalam tulang intramembran, serta di area perkembangan dan pertumbuhan tulang yang cepat. Di dalam kompleks kraniofasial, proses angular dan koronoid mandibula juga dapat menunjukkan adanya tulang rawan sekunder karena ini adalah tempat pertumbuhan tulang yang sangat cepat yang terkait dengan fungsi otot pengunyahan.

Selain itu, tulang rawan sekunder dapat ditemukan di area jahitan yang ditandai dengan pertumbuhan tulang intramembran yang cepat dan beban biomekanik yang terkait dengan pemisahan dan pembengkokan pada permukaan artikular. Saat lahir, dua bagian rahang bawah dipisahkan di garis tengah oleh artikulasi fibrosa, simfisis mental, yang akan menyatu pada akhir tahun pertama kehidupan.

Setiap setengah dari mandibula secara anatomis dicirikan oleh:

a. Pproses kondilus dan kondilus, yang berartikulasi dengan tulang temporal untuk membentuk TMJ
b. Ramus, yang memanjang secara vertikal-inferior dari proses condylar dan menyediakan insersi untuk otot pengunyahan
c. Korpus, atau tubuh, yang meluas secara horizontal-anterior untuk menyediakan dasar bagi lengkung gigi rahang bawah dan menampung bundel alveolar-neurovaskular inferior.

Masing-masing struktur anatomi ini juga dapat dianggap sebagai unit fungsional yang tumpang tindih.

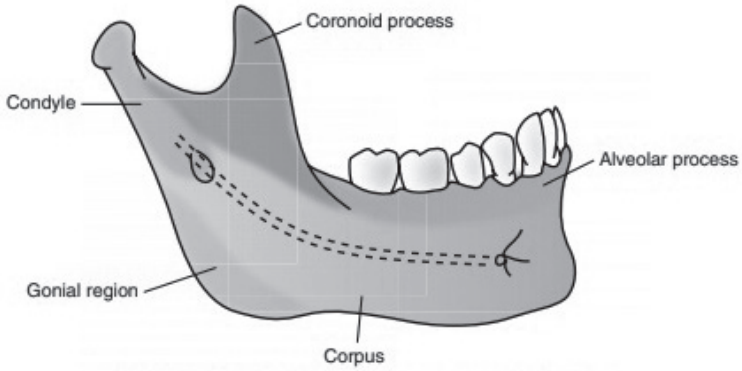


FIGURE 1-29 Major functional units of the mandible.

Unit fungsional utama mandibula

Proses kondilus dan kondilus mandibula jelas penting untuk fungsi artikular normal TMJ dan pergerakan mandibula, sementara pada saat yang sama memainkan peran penting dalam pertumbuhan mandibula untuk sebagian besar dari dua dekade pertama kehidupan. Variasi fungsi TMJ, seperti yang mungkin terjadi terkait dengan perbedaan pengunyahan, gerakan rahang, dan posisi rahang, misalnya, sangat mungkin mempengaruhi pertumbuhan dan bentuknya.

Daerah gonial mandibula, pada aspek inferior ramus, berhubungan dengan fungsi otot masseter dan kompleks pterigoid medial, sedangkan proses koronoid terutama berhubungan dengan otot temporalis. Variasi dalam pertumbuhan dan bentuk masing-masing daerah ini sebagian besar disebabkan oleh variasi fungsi otot pengunyahan. Proses alveolar mandibula berfungsi untuk menopang gigi. Akhirnya, badan mandibula, mulai dari foramen mandibula hingga proses mental, memberikan dukungan dan hubungan struktural antara berbagai komponen fungsional mandibula.

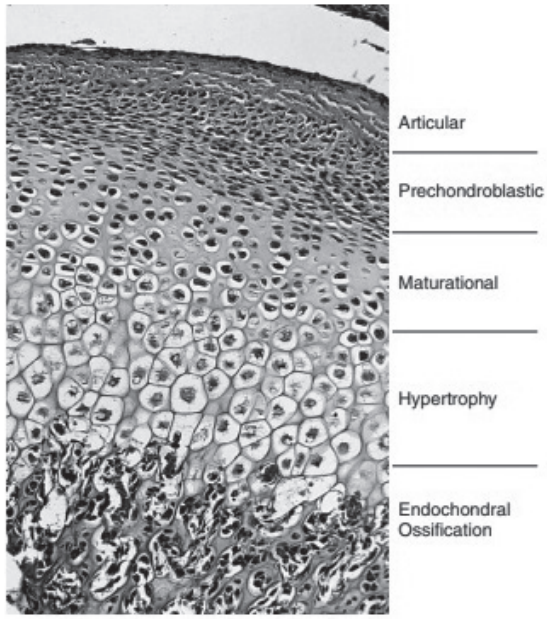
2. Pertumbuhan Kondilus Mandibula

Sama seperti jahitan yang dapat dianggap sebagai spesialisasi membran osteogenik (yaitu, periosteum dan dura mater), tulang rawan kondilus juga dapat dianggap sebagai spesialisasi periosteum. Seperti halnya jahitan, pertumbuhan kondilus mandibula cenderung relatif sangat responsif terhadap rangsangan mekanis, fungsional, dan hormonal baik pada saat perkembangan maupun selama periode pertumbuhan, serupa dengan perkembangan tulang intramembran di tempat lain.

3. Histomorfologi Kondilus Tumbuh

Sejumlah istilah yang serupa tetapi agak berbeda telah digunakan untuk menggambarkan histomorfologi kondilus mandibula yang sedang tumbuh. Tulang rawan sekunder yang menyusun kondilus selama pertumbuhan dapat dibagi menjadi dua lapisan umum: lapisan artikular dan lapisan pertumbuhan. Lapisan artikular yang lebih dangkal terus menerus dengan lapisan fibrosa luar dari periosteum bilaminar yang masing-masing membungkus leher condylar dan tulang temporal.

Jauh ke dalam lapisan artikular adalah lapisan pertumbuhan subartikular. Lapisan pertumbuhan tulang rawan condylar diatur menjadi serangkaian lapisan atau zona tambahan yang khas dari tulang rawan yang sedang tumbuh yang menyatu satu sama lain.



Bagian histologis menunjukkan berbagai lapisan tulang rawan sekunder dalam kondilus mandibula yang sedang tumbuh (pewarnaan hematoksilin dan eosin).

Masing-masing zona ini ada pada neonatus dan tetap berada di kondilus hingga dewasa. Namun, ukuran absolut dan relatifnya serta aktivitas terkait pertumbuhannya dapat sangat bervariasi, tergantung pada laju keseluruhan dan jumlah pertumbuhan condylar dan pada persyaratan fungsional yang ditempatkan pada kondilus dan TMJ.

a. **Lapisan artikular -** Lapisan artikular dari permukaan sendi kondilus mandibula dan bagian temporal TMJ terdiri dari jaringan ikat fibroelastik padat avaskular yang serat kolagennya berorientasi sejajar dengan permukaan artikular. Lapisan artikular bervariasi dalam ketebalan di sepanjang kepala condylar dan permukaan sendi temporal, peningkatan ketebalan pada aspek superior dari kondilus dan pada keunggulan artikular dari fossa glenoid, di mana gaya tekan yang terkait dengan pengunyahan paling besar. Lapisan artikular

fibrosa dari kondilus mandibula dan yang ditemukan di fossa glenoid dan keunggulan artikular identik secara fungsional dengan tulang rawan artikular yang ditemukan pada sendi diarthroideal dari tulang panjang postkranial, tetapi asal dan komposisi histologisnya sama sekali berbeda. Tulang rawan artikular berasal dari anlagen tulang rawan primer di ujung tulang panjang; jaringan artikular TMJ adalah spesialisasi dari lapisan fibrosa periosteum yang menutupi tulang rahang bawah dan tulang temporal.

b. **Lapisan pertumbuhan** - Lapisan pertumbuhan yang berada jauh di dalam lapisan artikular terdiri dari serangkaian zona seluler yang mewakili berbagai tahap kondrogenesis di tulang rawan sekunder. Zona proliferatif, atau prekondroblastik, segera jauh ke dalam lapisan artikular berlanjut dengan lapisan osteogenik dari membran periosteal di sepanjang leher kondilus. Bagian luarnya terdiri dari sel mesenkim yang tidak berdiferensiasi yang berdiferensiasi menjadi sel induk skeletoblastik atau prekondroblas. Secara morfologis, zona ini tampak padat dengan sel-sel berbentuk gelendong yang semakin besar ukurannya dan semakin terpisah karena produksi matriks antarsel di dalam wilayah dalam zona proliferatif. Sel-sel tulang rawan yang baru terbentuk di zona proliferatif mengekspresikan kolagen tipe I, yang merupakan karakteristik tulang dan menggarisbawahi fakta bahwa sumber sel-sel ini adalah membran mirip periosteal. Studi terbaru tentang ekspresi gen di zona proliferatif menunjukkan bahwa lapisan prechondroblastic juga ditandai dengan ekspresi tinggi FGF-13, FGF18, TGF-β2, Igf-1, dan VEGF.

Zona pematangan mengandung kondrosit yang lebih besar, bulat, dan matang yang disusun secara acak. Sel tulang rawan ini mengalami sangat sedikit mitosis, yang tidak biasa untuk sel tulang rawan yang ditemukan di lempeng epifisis yang sedang tumbuh. Selain itu, terdapat matriks ekstraseluler yang jauh lebih sedikit di tulang rawan kondilus mandibula daripada yang ditemukan di pelat pertumbuhan tulang panjang yang sedang berkembang, yang terdiri dari tulang rawan primer.

Sel tulang rawan dalam zona pematangan mampu mengubah fenotipe mereka untuk mengekspresikan kolagen tipe II, yang biasanya diekspresikan oleh tulang rawan primer dalam pertumbuhan epifisis sebagai respons terhadap beban biomekanik. Sel tulang rawan di zona hipertrofi menjadi semakin besar melalui aktivitas osmotik dan penyerapan air.

Inti mereka menjadi pyknotic dan sitoplasma mereka semakin dievakuasi karena sel-sel akan dirambah oleh osteoblas dari daerah endosteal kondilus. Gen untuk prokolagen, aggrekan, Sox9, dan Ihh sangat diekspresikan dalam lapisan kondroblastik.

Zona osifikasi endokondral dicirikan oleh permulaan mineralisasi matriks antar sel dalam tiga hingga lima lapisan sel hipertrofi paling distal. Matriks ini kemudian terkikis oleh aktivitas osteoklastik dan digantikan oleh tulang. Proses pengerasan endokondral yang terkait dengan tulang rawan condylar identik dengan proses yang terjadi di tulang rawan primer epifisis tulang panjang.

4. Perubahan Terkait Usia pada Kondilus Mandibula

Analisis histologis rinci dari spesimen otopsi manusia dari TMJ manusia telah menunjukkan perubahan progresif dalam ketebalan dan aktivitas pertumbuhan yang diperkirakan dari tulang rawan kondilus selama perkembangan.76-79 Perubahan ini tampaknya dikoordinasikan dengan perubahan fungsional yang terkait dengan perkembangan oklusal.

Secara umum, gabungan lapisan tulang rawan condylar yang berhubungan dengan pertumbuhan dimulai sebagai struktur yang relatif tebal pada neonatus (tebal 1,25 hingga 1,5 mm) tetapi menjadi jauh lebih tipis (0,3 mm) pada tahap gigi bercampur. Tulang rawan pada umumnya tetap tipis tetapi terdefinisi dengan baik dan secara aktif tumbuh dalam tahap gigi permanen sampai, pada usia 20 hingga 30 tahun, tulang rawan pada dasarnya menghilang dan kondilus ditutup

oleh pelat tulang. Bahkan pada orang dewasa, bagaimanapun, adalah hal yang biasa untuk melihat daerah tulang rawan hialin ("pulau tulang rawan") jauh ke lapisan artikular di kondilus.

Daerah subartikular dari komponen temporal TMJ memiliki lapisan jaringan yang sama dengan kondilus; namun, mereka secara substansial kurang menonjol. Secara morfologis, komponen temporal TMJ pada neonatus pada dasarnya datar, dan cakram artikular yang berada di antara kondilus dan tulang temporal sangat vaskular. Selama periode gigi sulung, sekitar usia 3 tahun, permukaan temporal mengalami kontur berbentuk S yang khas, dan cakram artikular menjadi avaskular di wilayah tengahnya.

Setelah itu, permukaan temporal TMJ tumbuh lebih lambat, dengan fossa mandibula menjadi lebih dalam saat keunggulan artikular menjadi lebih curam; hal ini terjadi terutama melalui proses deposisi tulang pada bagian superior artikular dan, pada tingkat yang lebih rendah, oleh resorpsi tulang di regio posterosuperior fossa, serta deposisi endosteal di aspek superior fosa. Peningkatan kontur komponen temporal TMJ ini biasanya berlanjut hingga dekade keempat kehidupan.

Singkatnya, tulang rawan condylar mandibula adalah tulang rawan sekunder yang pada individu sub-dewasa berfungsi baik sebagai tempat pertumbuhan dan sebagai tempat artikulasi. Dengan demikian, ini menampilkan karakteristik fungsional dari pelat pertumbuhan dan tulang rawan artikular, tetapi berbeda dari kedua aspek fundamental perkembangan dan strukturnya di seluruh ontogeni.

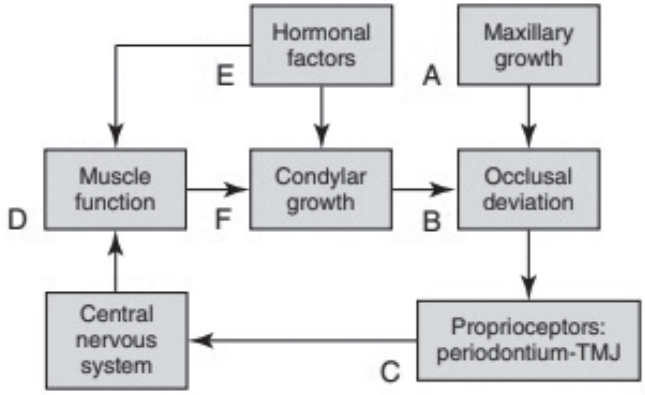
Lapisan paling dangkal dalam fenotipe tidak kartilaginous melainkan berasal dari perikondria. Yang penting, kondrosit dari tulang rawan kondilus mandibula diturunkan melalui mitosis dalam sel yang bukan kondrosit, mirip dengan tulang rawan embrionik tetapi tidak ke lempeng pertumbuhan di mana sel yang berkembang biak adalah kondrosit.

Akhirnya, fenotipe prekondrogenik dari sel-sel yang membelah ini di tulang rawan kondilus mandibula dapat dengan mudah dimodulasi menjadi fenotipe preosteogenik dengan perubahan dalam lingkungan periartikular. Secara keseluruhan, ciri-ciri ini mendefinisikan jaringan dengan karakteristik struktural dan pertumbuhan yang konsisten dengan konsep situs pertumbuhan adaptif dan kompensasi dan membedakannya dari pusat pertumbuhan tulang rawan primer.

5. Mekanisme Pertumbuhan Condylar

Tulang rawan mandibula-kondilus awalnya dianggap sebagai pusat pertumbuhan dengan kapasitas intrinsik untuk pertumbuhan yang memisahkan jaringan. Namun, sekarang secara umum dipahami bahwa pertumbuhan tulang rawan mandibula-condylar sangat adaptif dan responsif terhadap pertumbuhan di daerah yang berdekatan, terutama rahang atas. Sejumlah penelitian eksperimental dilakukan selama beberapa dekade terakhir untuk menilai peran fungsi dan posisi rahang, khususnya, yang mungkin berperan dalam mempengaruhi pertumbuhan kondilus mandibula pascakelahiran.

Misalnya, dalam sejumlah penelitian yang melibatkan perubahan postural anterior rahang bawah menggunakan tikus 82, 83 dan primata 84 karena hewan percobaan menunjukkan peningkatan yang signifikan pada panjang keseluruhan rahang bawah. Dari eksperimen ini, Petrovic dan rekannya mengembangkan model "cybernetic" dari regulasi pertumbuhan mandibula yang disebut sebagai "hipotesis servosystem pertumbuhan mandibula".



Penjelasan sederhana dari "hipotesis servosystem pertumbuhan mandibula" Petrovic. Pertumbuhan independen dari rahang atas (A) menciptakan deviasi oklusal minor antara gigi atas dan bawah (B). Deviasi oklusal ini dirasakan oleh proprioseptor (C), yang memberikan sinyal ke otot yang bertanggung jawab atas penonjolan rahang menjadi lebih aktif (D), yang menyebabkan kondilus mandibula menjadi sedikit lebih anterior terletak di dalam sendi temporomandibular, sehingga merangsang kondilus pertumbuhan (F). Fungsi otot dan kapasitas adaptif kondilus untuk pertumbuhan ditingkatkan oleh ekspresi faktor hormonal (E), dan dengan demikian pertumbuhan kondilus dapat bervariasi tergantung pada status pematangan dan hormonal individu. (Diadaptasi dari Carlson DS. Teori pertumbuhan kraniofasial di era postgenomic. Semin Orthod. 2005; 11 (4): 172–183.)

Telah ada perluasan pengetahuan yang signifikan mengenai biologi molekuler dan dinamika seluler yang terkait dengan pertumbuhan tulang rawan condylar. Sebagai contoh, telah ditunjukkan bahwa faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) dan faktor pertumbuhan mirip insulin (IGF) terdapat dalam matriks dan permukaan sel tulang rawan condylar dan bahwa keduanya bervariasi sesuai dengan lokasi spesifiknya, seperti pada jahitan. Sedikit yang diketahui tentang kehadiran atau pentingnya mengubah faktor pertumbuhan-beta (TGF-β) atau faktor pertumbuhan lainnya, dan pengetahuan tentang pengaruh hormonal pada pertumbuhan tulang rawan condylar bahkan lebih mendasar dan agak kontradiktif.

Beberapa penelitian telah mulai mengeksplorasi dasar molekuler untuk efek fungsi dan posisi mandibula pada pertumbuhan mandibula dengan menggunakan peralatan yang mereplikasi efek (misalnya, peningkatan aktivitas mitosis, ketebalan tulang rawan) yang dilaporkan sebelumnya. Fuentes dan rekan kerja94 menggunakan alat baru yang ditularkan melalui gigi seri yang mendorong gigitan silang pada tikus yang sedang tumbuh dan menghasilkan perubahan diferensial dalam proliferasi dan ketebalan tulang rawan antara sisi gigitan silang dan non-silang.

Pada hewan yang memakai alat, ekspresi gen untuk IGF-1 dan FGF-2 dan reseptornya di tulang rawan kondilus diubah dari pada tikus kontrol. Perubahan ekspresi gen, yang biasanya mendahului perubahan aktivitas mitosis dan ketebalan tulang rawan, dalam banyak kasus berlawanan arah antara sisi crossbite dan noncrossbite. Menggunakan desain yang sama, Hajjar dan rekan95 menemukan bahwa tikus yang dilengkapi dengan alat insisivus yang mendorong perpindahan rahang bawah ke anterior menunjukkan peningkatan ekspresi mRNA dan protein IGF-I dan IGF-II di MCC.

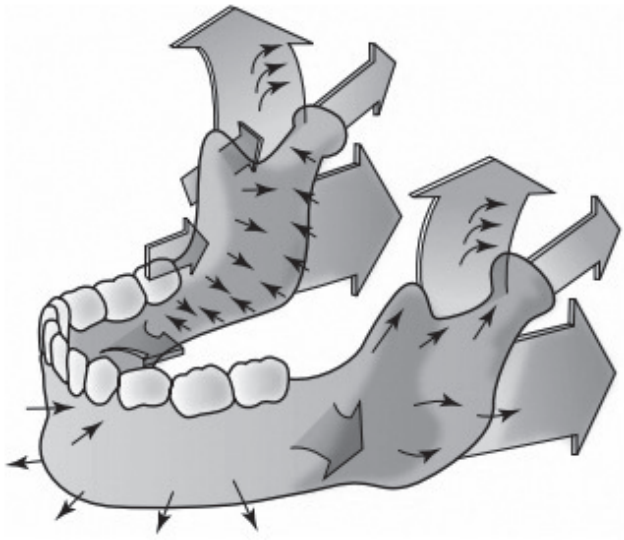
Rabie dan rekan 90, 96, 97 menunjukkan bahwa ekspresi Sox9, kolagen tipe II, dan landak India (Ihh) meningkat di tulang rawan condylar dan fossa glenoid tikus yang memakai alat selama 1 sampai 2 minggu. Secara umum, temuan ini sejalan dengan temuan yang dibahas sebelumnya untuk pengembangan jahitan kubah tengkorak. Kemiripan antara kartilago condylar dan jahitan tidak mengherankan mengingat asal periosteal dari kedua mesenkim jahitan dan tulang rawan sekunder dari kondilus mandibula.

6. Pertumbuhan Mandibula Pascakelahiran

Saat lahir, ramus mandibula cukup pendek, baik secara absolut maupun proporsional dengan korpus mandibula. Selama perkembangan pascakelahiran, ramus menjadi jauh lebih menonjol, terutama dalam tinggi tetapi juga lebarnya. Pada saat yang sama, panjang korpus bertambah, menyediakan ruang yang diperlukan untuk perkembangan dan erupsi gigi rahang bawah. Terkait dengan perubahan postnatal awal dalam ukuran absolut dan relatif mandibula adalah penurunan sudut gonial antara ramus dan korpus dan peningkatan sudut antara dua corpora.

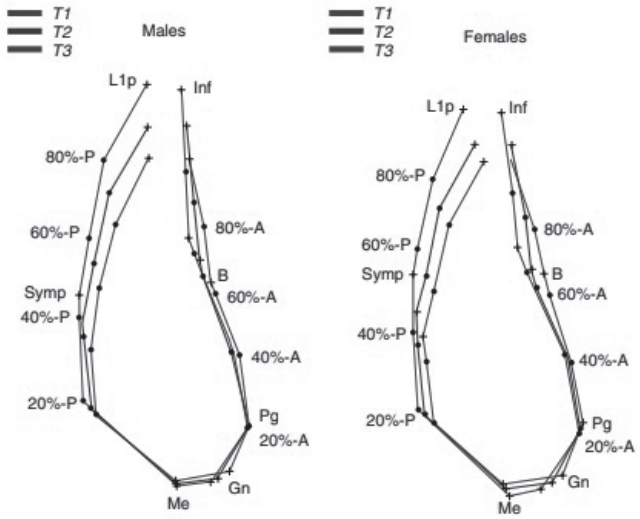
Mandibula memiliki potensi pertumbuhan postnatal terbesar dari semua komponen kompleks kraniofasial. Perubahan pertumbuhan yang terjadi sangat erat kaitannya dengan proses fungsional yang terdiri dari mandibula, termasuk proses gonial, proses koronoid, proses alveolar, dan perlekatan tulang pada otot suprahyoid, yang semuanya merupakan tempat utama pemodelan postnatal. Meskipun pertumbuhan condylar sering diasumsikan sebagai tempat pertumbuhan utama mandibula, penting untuk diperhatikan bahwa seluruh aspek superior ramus menunjukkan jumlah pertumbuhan yang kira-kira sama.

Dilihat dari proyeksi lateral, batas posteroinferior dan superior ramus, termasuk kondilus, dan aspek posterosuperior dari proses koronoid disimpan selama periode pertumbuhan aktif. Batas anterior dan bawah (memanjang kira-kira ke molar pertama) ramus mandibula bersifat resorptif. Resorpsi tulang terus terjadi di sepanjang batas anterior ramus, menghasilkan korpus yang lebih panjang dan ruang yang meningkat untuk perkembangan dan erupsi gigi rahang bawah.



Pemodelan ulang mandibula, dengan ukuran panah menunjukkan jumlah relatif perubahan dan dengan panah gelap dan terang masing-masing menunjukkan resorpsi dan aposisi. (Diadaptasi dari Enlow DH, Harris DB. Sebuah studi tentang pertumbuhan postnatal dari mandibula manusia. Am J Orthod. 1964; 50: 25.)

Di dalam korpus, perubahan pertumbuhan terbesar adalah pertumbuhan appositional tulang alveolar yang berhubungan dengan perkembangan dan erupsi gigi. Simfisis, terutama aspek superior, menjadi lebih luas karena adanya drift superior dan posterior dari aspek posteriornya.



Merombak perubahan simfisis antara usia 6 (T1), 10 (T2), dan 15 (T3) tahun. (Diadaptasi dari Buschang PH, Julien K, Sachdeva R, dkk. Perubahan pertumbuhan masa kanak-kanak dan pubertas dari simfisis manusia. Angle Orthod. 1992; 62: 203–210.)

Terdapat resorpsi pada aspek anterior simfisis di atas tulang dagu. Daerah kortikal di atau tepat di atas dagu adalah satu-satunya tempat di seluruh permukaan mandibula yang tetap stabil (yaitu, tidak dimodelkan) selama pertumbuhan pascakelahiran, itulah sebabnya ia berfungsi sebagai tempat penting untuk melapisi radiografi yang berurutan. Aspek inferior korpus anterior cenderung disimpan, tetapi jumlah tulang yang ditambahkan terbatas dan bervariasi.

Pelebaran tubuh mandibula terjadi melalui pengendapan tulang di sepanjang permukaan bukal dan rotasi melintang korpii kanan dan kiri. Mandibula juga melebar karena pengendapan tulang di sepanjang permukaan posteriornya, yang karena orientasi posterolateral, menghasilkan tubuh yang lebih panjang dan lebar.

Pertumbuhan lebar aspek superior ramus agak lebih kompleks karena peningkatan tinggi yang terjadi secara substansial. Dilihat dalam proyeksi koronal,

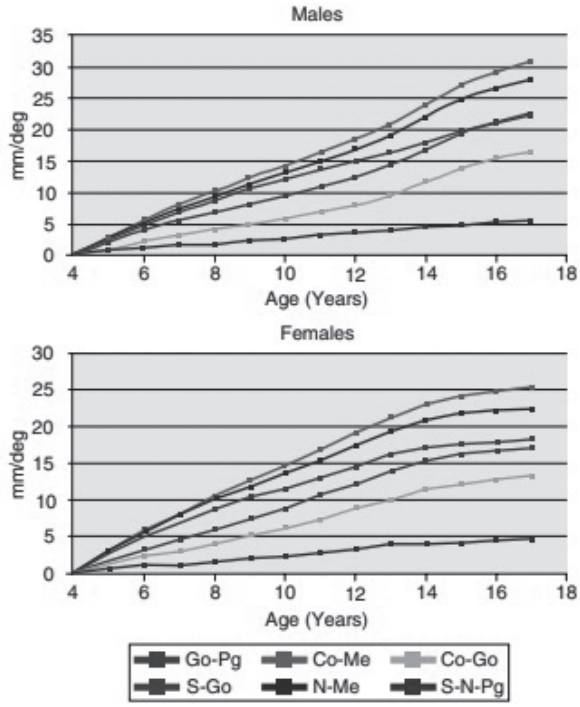
aspek superior dari ramus dan proses koronoid miring agak ke mediolateral. Karena korpus mandibula dan aspek inferior ramus bertambah lebarnya dengan deposisi di sepanjang permukaan bukal, permukaan bukal tulang pada aspek superior ramus bersifat resorptif, sedangkan permukaan tulang lingual dan superior adalah penyimpanan.

Perubahan postnatal terbesar pada pertumbuhan mandibula juga terjadi selama masa bayi, dengan panjang keseluruhan (condylion to gnathion [Co – Gn]) meningkat 15 hingga 18 mm selama tahun pertama, 8 hingga 9 mm selama tahun kedua, dan kemudian melambat hingga bertambah sekitar 5 mm selama tahun ketiga. Selama tahun-tahun awal ini, pertumbuhan condylar dan pemodelan aspek superior ramus diarahkan ke posterior dan superior, dengan jumlah pertumbuhan yang kira-kira sama di setiap arah.

Orientasi ini penting karena dengan cepat meningkatkan panjang korpus untuk memberi ruang bagi pertumbuhan gigi yang cepat. Setelah beberapa tahun pertama pascakelahiran, pertumbuhan kondilus dan ramus superior melambat secara dramatis dan mengubah orientasi ke arah superior yang dominan.

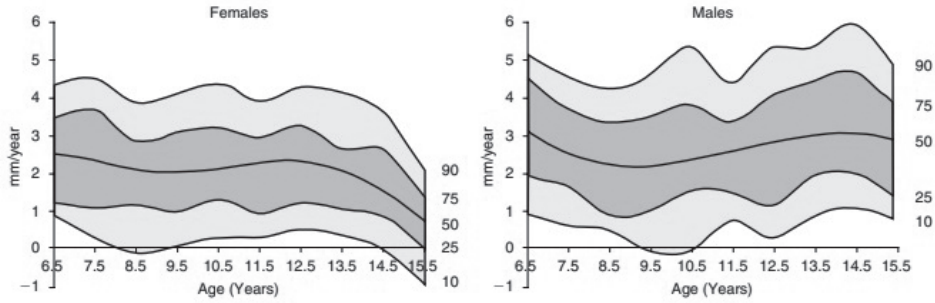
Pada usia 4,5 tahun, tinggi ramus telah mencapai sekitar 64% dan 70% dari ukuran dewasa masing-masing untuk jantan dan betina. Panjang korpus (Go – Gn) mendekati pola kematangan tinggi tengah wajah; itu tetap lebih dewasa dari tinggi ramus selama pertumbuhan postnatal. Hal ini mendukung prinsip umum bahwa aspek vertikal pertumbuhan kraniofasial kurang matang dan memiliki potensi pertumbuhan postnatal yang lebih besar daripada aspek anteroposterior.

Panjang total mandibula (kondilion ke menton [Co – Me]) mengalami peningkatan panjang terbesar (masing-masing sekitar 25mm dan 30mm untuk wanita dan pria) antara 4 dan saat berusia 17 tahun, diikuti oleh panjang korpus (gonion ke pogonion [Go – Pg]; masing-masing sekitar 18 dan 22mm untuk betina dan jantan) dan tinggi ramus (condylion to gonion [Co – Go]; sekitar 14 dan 17mm untuk betina dan laki-laki, masing-masing).



4 Pertumbuhan mandibula berubah antara usia 4 dan 17 tahun pada pria dan wanita. (Diadaptasi dari data yang disediakan oleh Bhatia SN, Leighton BC. A Manual of Facial Growth: a Computer Analysis of Longitudinal Cephalometric Growth Data. New York: Oxford University Press; 1993.)

Selama masa kanak-kanak dan remaja, kondilus menunjukkan pertumbuhan superior dalam jumlah yang jauh lebih besar daripada pertumbuhan posterior. Untuk setiap 1 mm pertumbuhan posterior, ada 8 hingga 9 mm pertumbuhan superior. Diperkirakan bahwa kondilus betina dan jantan tumbuh 2 hingga 2,5 dan 2,5 hingga 3,0 mm / tahun, masing-masing, selama masa kanak-kanak dan remaja, dengan angka tertinggi terjadi selama lonjakan remaja.



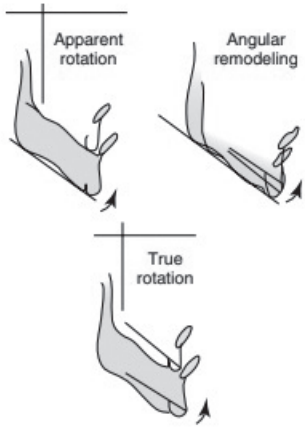
Kurva persentil untuk pertumbuhan condylar betina dan jantan. (Diadaptasi dari Buschang PH, pertumbuhan Santos Pinto A. Condylar dan perpindahan fossa glenoid selama masa kanak-kanak dan remaja. Am J Orthod Dentofac Orthop. 1998; 113: 437-442.)

Proses koronoid dan takik sigmoid mengikuti pola pertumbuhan yang serupa. Karena resorpsi tulang yang biasanya terjadi di daerah gonial, tinggi ramus (diukur dari gonion ke kondilion) secara substansial meremehkan jumlah pertumbuhan sebenarnya yang terjadi di kondilus. Ada sekitar 1 mm resorpsi pada gonion untuk setiap 3 mm pertumbuhan kondilus superior. Antara usia 7 dan 15 tahun, lebar biantegonial dan bigonial meningkat masing-masing sekitar 10mm dan 12mm.

Yang penting, lebar rahang bawah terus meningkat sepanjang masa kanak-kanak dan remaja. Sementara lonjakan remaja dalam pertumbuhan mandibula vertikal pasti terjadi, lonjakan yang jelas untuk pertumbuhan anteroposterior dan transversal belum terbentuk.

Mandibula mengalami sejumlah besar rotasi vertikal sejati dan lebih terbatas, tetapi pasti, rotasi melintang. Sementara rahang atas menunjukkan rotasi yang lebih melintang, rahang bawah lebih menunjukkan rotasi vertikal daripada rahang atas. Pola khas dari rotasi vertikal adalah ke depan (berlawanan arah jarum jam dengan subjek menghadap ke kanan), karena perpindahan inferior yang lebih besar dari aspek posterior daripada aspek anterior mandibula. Tingkat rotasi mandibula

vertikal diperkirakan berkisar antara 0,4 dan 1,3 °/ tahun, dengan tingkat rotasi yang jauh lebih tinggi selama masa kanak-kanak daripada remaja.



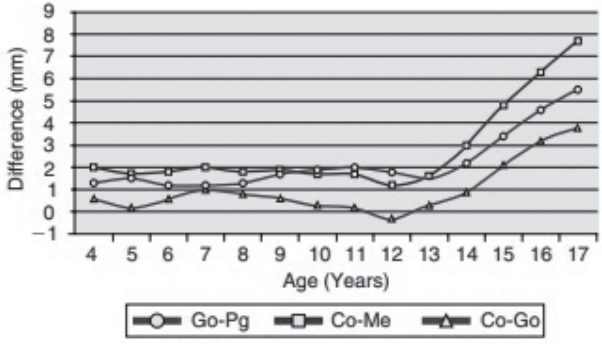
References	Ages	deg/yr
Odegaard 1970	7-14	0.8
Lavergne and Gasson 1977	7-19	0.9
Skieller et al. 1984	Adolescence	1.0
Spady et al. 1992	Childhood	0.9
	Adolescence	0.4
Miller and Kerr, 1992	5-10	1.3
	10-15	0.8
Karlsen, 1995	6-12 (high angle)	0.7
	6-12 (low angle)	1.3
	12-15 (high angle)	0.7
	12-15 (low angle)	1.3
Wang et al. 2009	5.6-8.5	1.3
	8.5-15.5	0.7

Rotasi mandibula sejati (derajat per tahun) selama masa kanak-kanak dan remaja.

Meskipun relatif sedikit (<10%) anak-anak yang merupakan rotator posterior "sejati", hingga 25% remaja telah dilaporkan menjadi rotator posterior.80 Jumlah rotasi mandibula sejati yang lebih besar terjadi selama transisi ke awal gigi campuran daripada kapan pun. kemudian. Mandibula juga berputar melintang karena ekspansi posterior yang lebih besar daripada aspek anterior kedua corpii. Jenis rotasi ini telah ditunjukkan berulang kali pada subjek dengan implan logam dan mewakili perluasan tulang basal.

Juga telah ditunjukkan bahwa, jika dilihat dari proyek frontal, saraf mandibula kanan dan kiri bergeser ke lateral selama pertumbuhan. Rotasi melintang juga terkait dengan usia, dengan jumlah yang lebih banyak terjadi selama masa kanak-kanak daripada remaja. Aspek posterior rahang bawah mengembang kira-kira 65% sampai 70% sebanyak maksila posterior mengembang di aspek posterior dari jahitan midpalatal.

Seperti di seluruh kompleks kraniofasial, perbedaan jenis kelamin dalam pertumbuhan mandibula terlihat pada usia paling awal dan menjadi jelas selama masa remaja. Saat lahir, laki-laki memiliki rahang yang jauh lebih besar daripada perempuan. Perbedaan jenis kelamin, yang terbesar untuk panjang keseluruhan, diikuti oleh panjang korpus dan tinggi ramus, masing-masing berkisar dari 0 sampai 2 mm antara usia 1 dan 12 tahun, saat laki-laki memulai fase pertumbuhan remaja. Dimorfisme mandibula meningkat menjadi 4 hingga 8 mm pada akhir fase pertumbuhan remaja.



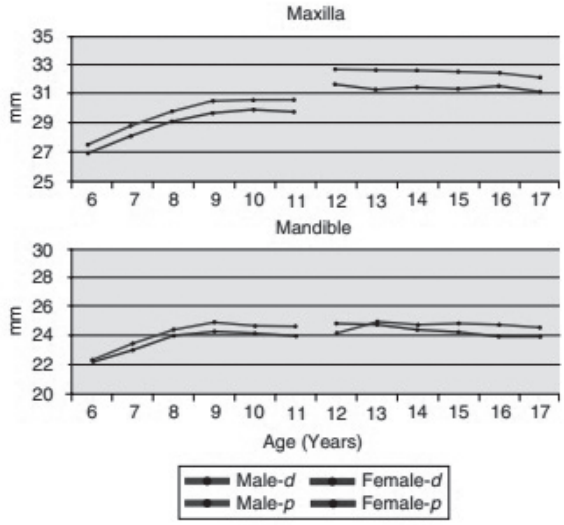
Perbedaan jenis kelamin (jantan dikurangi betina) pada ukuran rahang bawah. (Diadaptasi dari Bhatia SN, Leighton BC. A Manual of Facial Growth: a Computer Analysis of Longitudinal Cephalometric Growth Data. New York: Oxford University Press; 1993.)

Tidak ada perbedaan jenis kelamin dalam rotasi vertikal selama masa kanak-kanak atau remaja. Singkatnya, peningkatan ukuran mandibula sebagai hasil dari kombinasi proses proliferasi tulang rawan sekunder pada kondilus dan diferensiasi pembentukan dan pemodelan tulang di sepanjang permukaan mandibula, terutama sepanjang aspek superior dan posteriornya. Pertumbuhan mandibula diekspresikan dengan arah ke bawah dan ke depan relatif terhadap tengkorak dan dasar tengkorak.

Mandibula biasanya bergeser ke bawah lebih dari rahang atas, dengan hasil ruang yang diambil oleh gigi yang sedang tumbuh. Karena geometri kompleks kraniofasial, pertumbuhan rahang yang normal dan terkoordinasi dan hubungan normal dari lengkung oklusal yang terkait mengharuskan laju dan jumlah pertumbuhan rahang atas dan rahang bawah yang relatif berbeda.

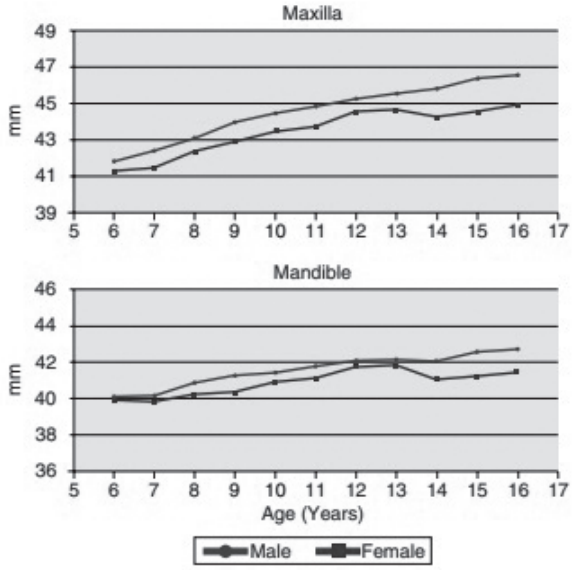
D. PERKEMBANGAN ARCH, MIGRASI GIGI, DAN ERUPSI

Aparatus oral adalah wilayah kompleks kraniofasial yang memiliki potensi terbesar untuk perubahan adaptif. Lebar lengkung gigi dan perimeter berubah secara dramatis, terutama selama transisi ke gigi campuran dan permanen awal. Lebar intercanine maxillary bertambah sekitar 3mm selama transisi ke awal gigi bercampur dan tambahan 2mm dengan munculnya gigi kaninus permanen.



Lebar antar kaninus rahang atas dan rahang bawah jantan dan betina berdasarkan pengukuran yang diambil dari gigi taring sulung (d) dan permanen (p). (Data dari Moyers RE, van der Linden PGM, Riolo ML, dkk. Standar Perkembangan Oklusal Manusia. Ann Arbor, MI: Pusat Pertumbuhan dan Perkembangan Manusia; 1976)

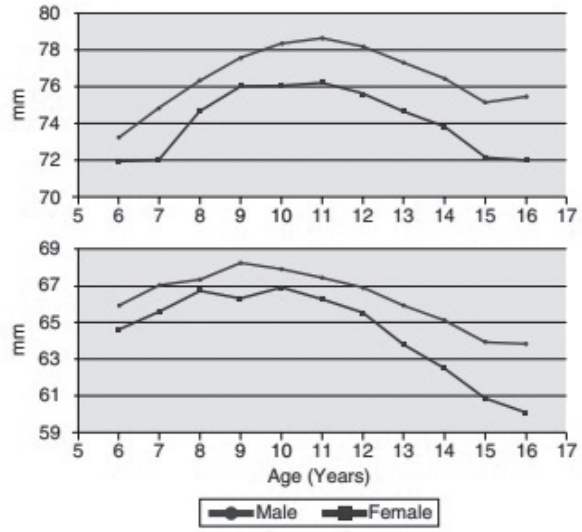
Lebar interkaninus rahang bawah bertambah sekitar 3 mm selama transisi awal tetapi menunjukkan sedikit atau tidak ada perubahan dengan erupsi gigi kaninus permanen. Lebar intermolar semakin meningkat selama masa kanak-kanak dan remaja, kira-kira 4 sampai 5mm untuk rahang atas dan 2 sampai 3mm untuk rahang bawah antara usia 6 dan 16 tahun.



Lebar interkaninus rahang atas jantan dan betina berdasarkan pengukuran yang diambil dari gigi taring sulung (d) dan permanen (p). (Data dari Moyers RE, van der Linden PGM, Riolo ML, dkk. Standar Perkembangan Oklusal Manusia. Ann Arbor, MI: Pusat Pertumbuhan dan Perkembangan Manusia; 1976.)

Kedalaman lengkung rahang atas (gigi seri ke molar) sedikit menurun selama transisi ke awal gigi campuran, bertambah 1 hingga 2 mm dengan munculnya gigi seri permanen, dan kemudian menurun sekitar 2 mm dengan hilangnya gigi molar pertama dan kedua. Kedalaman lengkung mandibula berkurang sedikit selama transisi ke gigi campuran, mempertahankan dimensinya selama sebagian besar gigi bercampur, dan kemudian menurun 2 hingga 3 mm dengan hilangnya gigi

molar pertama dan kedua. Perimeter lengkung rahang atas dari molar pertama ke molar pertama bertambah 4 sampai 5mm selama awal gigi bercampur dan kemudian berkurang sekitar 4mm selama gigi bercampur akhir, menghasilkan hanya sedikit peningkatan secara keseluruhan antara usia 5 dan 18 tahun.



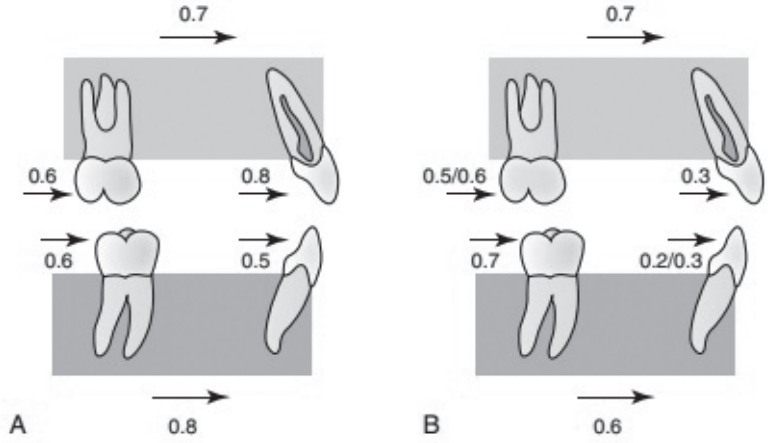
0 Perimeter lengkung rahang atas dan bawah pada pria dan wanita. (Data dari Moyers RE, van der Linden PGM, Riolo ML, dkk. Standar Perkembangan Oklusal Manusia. Ann Arbor, MI: Pusat Pertumbuhan dan Perkembangan Manusia; 1976.)

Di sisi lain, perimeter lengkung rahang bawah, dari molar pertama ke molar pertama, meningkat sekitar 2mm selama gigi bercampur awal dan menurun 4 hingga 6mm selama gigi bercampur akhir, menghasilkan penurunan keseluruhan 3,5 dan 4,5mm pada pria dan wanita, masing-masing.

Mungkin yang paling penting dari perspektif klinis, gigi terus bermigrasi dan tumbuh sepanjang masa kanak-kanak dan remaja, bahkan setelah mencapai oklusi fungsional. Pergerakan gigi posteruptive berhubungan langsung dengan ruang yang diciptakan oleh perpindahan pertumbuhan dan pergerakan gigi lainnya.

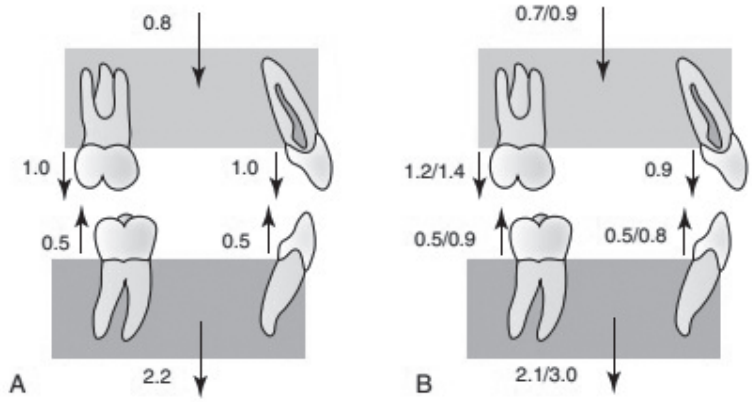
Kompensasi Dentoalveolar adalah mekanismenya mengoordinasikan letusan dan migrasi relatif terhadap dasar rahang mereka; ia memelihara hubungan gigi di dalam dan di antara lengkung gigi atas dan bawah.

Kompensasi dentoalveolar bergantung pada sistem erupsi normal, keseimbangan gigi, dan pengaruh gigi tetangga.105 Selama masa kanak-kanak, gigi seri rahang atas bergerak ke anterior dengan kecepatan yang lebih tinggi daripada gigi molar rahang atas (masing-masing 0,8 versus 0,6 mm/tahun), yang peningkatan kedalaman lengkung terbukti dengan erupsi gigi seri.



Perkiraan perpindahan AP rahang atas dan rahang bawah dan migrasi gigi (mm/tahun) selama (A) masa kanak-kanak dan (B) masa remaja (wanita/pria).

Sebaliknya, gigi molar rahang bawah bergerak ke arah anterior dengan kecepatan yang sedikit lebih besar daripada gigi seri. Antara usia 10 dan 15 tahun, gigi geraham (0,5 hingga 0,7 mm /tahun) terlihat signifikan jumlah penyimpangan anterior yang lebih besar daripada gigi seri (0,3 mm/tahun). Letusan dalam jumlah besar terjadi selama pertumbuhan. Selama masa kanak-kanak, gigi molar satu dan gigi seri rahang atas meletus dengan kecepatan kira-kira 1.0mm/tahun, sementara gigi rahang bawahnya tumbuh dengan kecepatan sekitar 0.5mm/tahun.



Perkiraan perpindahan vertikal rahang atas dan bawah (mm/tahun) dan erupsi gigi selama (A) masa kanak-kanak dan (B) masa remaja (wanita/pria).

Selama masa remaja, gigi geraham rahang atas dan gigi seri meletus dengan kecepatan masing-masing 1,2 sampai 1,4 mm/tahun dan 0,9 mm/tahun. Gigi molar dan gigi seri rahang bawah tumbuh dengan kecepatan 0,5 sampai 0,9 mm/tahun, dengan sedikit atau tidak ada perbedaan antara gigi seri dan erupsi gigi molar. Jumlah erupsi yang terjadi berhubungan erat dengan perpindahan inferior dari midface dan, khususnya, mandibula.

Selama masa kanak-kanak, hanya ada sedikit atau tidak ada bukti dimorfisme seksual dalam migrasi dan erupsi gigi. Sebaliknya, ada tingkat dimorfisme yang relatif tinggi selama masa remaja pada erupsi rahang bawah, dengan anak laki-laki menunjukkan erupsi hampir dua kali lebih banyak daripada anak perempuan. Gigi rahang atas hanya menunjukkan perbedaan jenis kelamin terutama pada gigi geraham.

E. PERUBAHAN DEWASA DALAM BENTUK KRANIOFASIAL

Ukuran dan bentuk kompleks kraniofasial terus berubah selama sebagian besar masa dewasa. Lebih dari 90% dari 70 jarak sefalometri dan 70% dari 69 sudut

yang dievaluasi oleh Behrents106 menunjukkan perubahan setelah usia 17 tahun; 61% jarak dan 28% sudut menunjukkan perubahan setelah usia 35 tahun. Secara khusus, sudut bidang mandibula meningkat pada wanita dewasa dan menurun pada pria dewasa, yang menjelaskan mengapa pria berusia 25 hingga 46 tahun menunjukkan proyeksi dagu yang lebih besar daripada wanita, yang mengalami peningkatan NSGn.

Jaringan lunak dewasa mengalami perubahan yang lebih jelas daripada struktur rangka. Hidung tumbuh secara substansial selama masa dewasa, dengan ujungnya bergerak ke bawah dan ke depan kira-kira 3mm setelah usia 17 tahun. Laki-laki menunjukkan pertumbuhan hidung yang lebih signifikan daripada perempuan. Panjang bibir atas bertambah (kira-kira 2 sampai 3 mm) pada pria dan wanita setelah usia 17 tahun, mengakibatkan penurunan tampilan gigi seri atas dari waktu ke waktu. Panjang bibir bawah juga bertambah, tetapi kurang dari panjang bibir atas.

Bibir menjadi lurus dan rata selama masa dewasa, tetapi perubahan yang paling mencolok terjadi setelah usia 50 tahun. Sudut profil jaringan lunak meningkat dari waktu ke waktu, dengan peningkatan yang lebih kecil saat hidung dimasukkan daripada saat dikeluarkan. Perubahan profil orang dewasa dibatasi pada 2 hingga 3 ° dan 4 hingga 6 ° saat hidung dimasukkan dan dikeluarkan, masing-masing.

F. GABUNGAN PASCANATAL SELAMA PERTUMBUHAN KRANIOFASIAL

Pertumbuhan kraniofasial pascakelahiran mengikuti gradien pertumbuhan relatif yang berkisar antara pola somatik saraf dan umum. Pertumbuhan vertikal dan pemodelan viscerokranium, serta erupsi gigi, menunjukkan percepatan pertumbuhan usia pertengahan dan pubertas. Pertumbuhan anteroposterior dan migrasi gigi, yang tidak menunjukkan percepatan pertumbuhan masa kanak-kanak atau pubertas, berubah lebih atau kurang secara teratur -- kecuali untuk percepatan

migrasi yang terkait dengan kehilangan gigi -- sepanjang masa kanak-kanak dan remaja.

Umumnya, sebagian besar perpindahan dan rotasi kompleks maxillo-mandibular dikontrol secara epigenetik melalui pertumbuhan chondrocranium, pertumbuhan jaringan lunak, dan perluasan kapsul oronasal. Pusat pertumbuhan tulang rawan memainkan peran yang sangat penting dalam perpindahan primer kondrokranium, serta dalam perpindahan sekunder viscerokranium. Perpindahan anterior midface telah dikaitkan dengan pertumbuhan dasar kranial anterior dan perluasan fossa kranial anterior; perpindahan mandibula lebih erat kaitannya dengan pertumbuhan dasar kranial posterior dan fossa kranial tengah.

Perubahan panjang anteroposterior dasar kranial anterior, diukur dari sella ke foramen cecum, bertepatan dengan perluasan lobus frontal dan pertumbuhan pada synchondrosis sphenoethmoidal. Perubahan sudut dasar tengkorak telah dikaitkan dengan gradien pertumbuhan di dalam synchondroses, interaksi kompleks dengan pertumbuhan otak, serta pertumbuhan wajah. Sudut dasar kranial menurun karena kondrogenesis yang lebih besar di bagian superior daripada di aspek inferior dari sphenoethmoidal dan, terutama, sinkronisasi spheno-oksipital.

Perubahan angulasi dasar tengkorak juga tampaknya terkait dengan perubahan ukuran otak, terutama perubahan dramatis yang terjadi selama 2 tahun pertama setelah melahirkan. Pertumbuhan basis kranial mempengaruhi perpindahan dan rotasi viscerokranium. Pertumbuhan dasar kranial posterior (yaitu, synchondrosis spheno-oksipital) secara langsung berhubungan dengan perpindahan inferior dan posterior dari fossa glenoid; pertumbuhan dasar kranial anterior berhubungan dengan perpindahan bagian tengah.

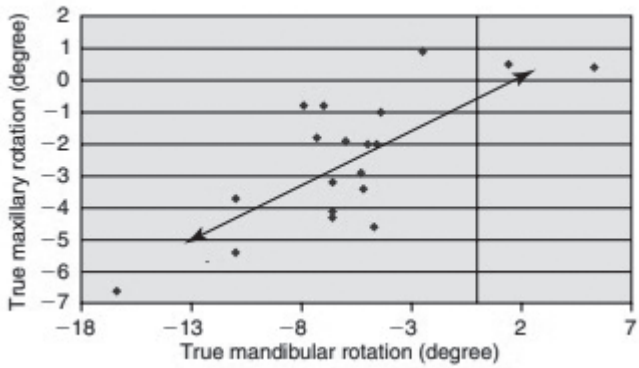
Akibatnya, perubahan pertumbuhan dasar tengkorak menjelaskan sebagian perbedaan individu dan populasi dalam hubungan kerangka anteroposterior. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa individu dengan sudut dasar

tengkorak yang lebih besar dan / atau panjang dasar tengkorak anterior dan posterior yang lebih besar cenderung retrognatik (yaitu, Kelas II), sedangkan mereka yang memiliki panjang dan sudut lebih kecil cenderung prognatis (yaitu, Kelas III).

Struktur dalam kompleks midfasial juga mempengaruhi perpindahan dan rotasinya. Pertumbuhan bola mata dikaitkan dengan perpindahan anterior dan lateral midface, yang menjelaskan mengapa enukleasi bola mata mengakibatkan defisiensi pertumbuhan anterior dan lateral dari midface. Septum hidung juga memainkan peran penting dalam pertumbuhan, perpindahan, dan rotasi nasomaxillary.

Namun, sementara fossa kranial anterior, dasar kranial, bola mata, dan septum hidung memainkan peran penting dalam perpindahan awal dan rotasi midface, potensi pertumbuhannya terbatas setelah usia 7 hingga 8 tahun. Pertumbuhan jaringan lunak dan faktor lain yang menyebabkan perluasan kapsul oronasal relatif lebih penting dalam menjelaskan rotasi dan perpindahan midfasial selama masa kanak-kanak dan remaja nanti.

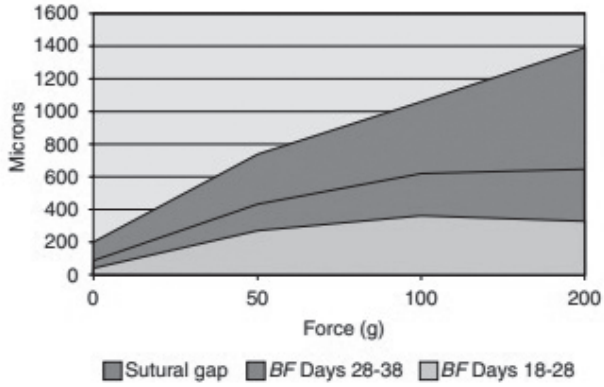
Pada gilirannya, perpindahan dan rotasi mandibula sangat dipengaruhi oleh perpindahan dan rotasi midfasial, pertumbuhan dasar kranial posterior, pertumbuhan jaringan lunak, perluasan kapsul oronasal, dan perkembangan oklusi. Postur tampaknya memiliki efek yang besar pada pertumbuhan dan perubahan bentuk mandibula. Ada juga hubungan langsung antara rotasi rahang atas dan rahang bawah yang sebenarnya. Kedua rahang biasanya berputar ke depan; individu yang menunjukkan jumlah rotasi ke depan rahang atas yang lebih besar juga cenderung menunjukkan rotasi ke depan yang lebih besar dari mandibula.



Hubungan rotasi rahang atas dan rahang atas sejati (r = 0,75). (Data dari Björk A, Skieller V. Perkembangan wajah dan erupsi gigi. Studi implan pada usia pubertas. Am J Orthod. 1972; 62: 339-383.)

Pertumbuhan midfasial dan perubahan terkait posisi gigi rahang atas juga dianggap memainkan peran penting dalam perpindahan pertumbuhan mandibula. Penghinaan besar terhadap pertumbuhan rahang atas dapat menghambat pertumbuhan mandibula. Gangguan pertumbuhan kranial juga bisa mempengaruhi pertumbuhan mandibula secara tidak langsung melalui efeknya pada midface, serta pada perubahan posisi fossa glenoid, terutama selama masa bayi dan anak usia dini.

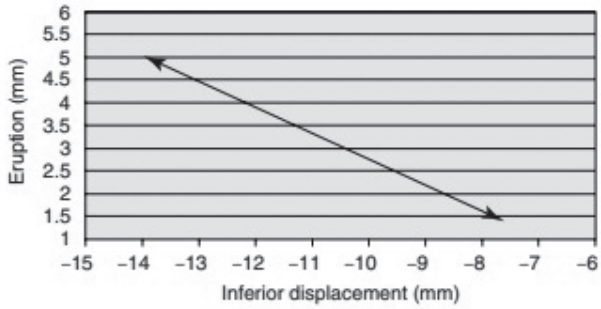
Misalnya, telah ditunjukkan bahwa kraniosinostosis, jika tidak diobati dalam jangka waktu yang cukup lama, dapat menghasilkan asimetri mandibula yang signifikan. Perpindahan anterior dan, terutama, perpindahan rahang atas dan rahang bawah memiliki efek langsung pada pertumbuhan di jahitan, pertumbuhan kondilus, pola pemodelan, erupsi gigi, dan migrasi gigi. Meskipun ada ambang atas, jumlah aposisi tulang yang terjadi pada jahitan berhubungan langsung dengan jumlah pemisahan jahitan. Gaya ekspansi yang lebih besar menghasilkan pemisahan sutural yang lebih besar, yang pada gilirannya menghasilkan pembentukan tulang sutural yang lebih besar.



Hubungan pembentukan tulang (BF), lebar celah jahitan, dan jumlah gaya yang diterapkan pada jahitan terpisah.

Potensi pertumbuhan seperti itu penting selama periode pemisahan jahitan yang lebih besar, yang secara bersamaan membutuhkan pembentukan tulang yang lebih besar. Kondilus juga mengalami lonjakan pertumbuhan yang bertepatan dengan peningkatan tingkat perpindahan inferior dari mandibula yang terjadi selama masa remaja. Karena pola pemodelan mandibula berhubungan langsung dengan jumlah perpindahan vertikal dan horizontal yang terjadi, individu dengan perpindahan inferior yang lebih besar menunjukkan pergeseran tulang superior yang lebih besar di sepanjang permukaan ramus (yaitu, aposisi yang lebih besar secara superior dan resorpsi yang lebih besar di sepanjang batas bawah) dibandingkan individu yang menjalani perpindahan yang lebih rendah.

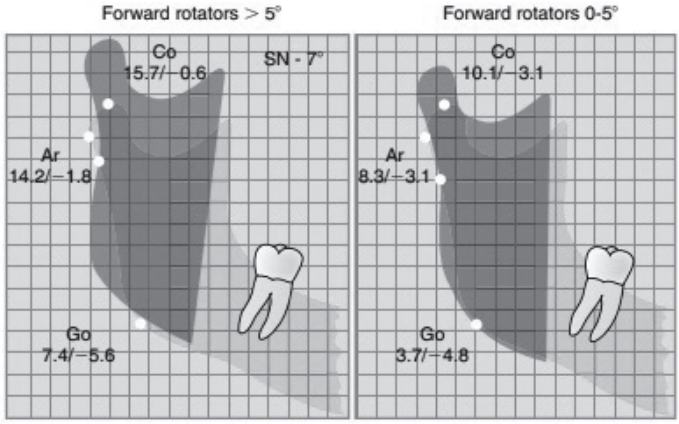
Karena hubungan yang erat antara perpindahan dan rotasi mandibula, individu yang menunjukkan jumlah perpindahan anterior rahang bawah yang lebih besar atau lebih kecil cenderung menunjukkan jumlah yang lebih sedikit atau lebih besar dari pergeseran posterior aspek superior ramus, masing-masing. Jumlah perpindahan rahang bawah yang terjadi juga berhubungan positif dengan jumlah erupsi yang terjadi, terutama pada gigi posterior.



Hubungan antara erupsi molar rahang bawah dan perpindahan rahang bawah

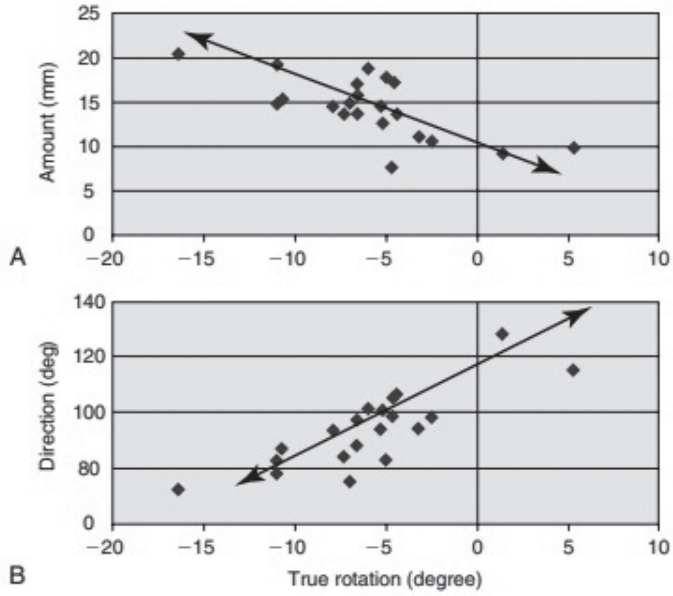
Yang penting, perpindahanlah yang menentukan jumlah letusan yang terjadi selama pertumbuhan, bukan sebaliknya. Pergeseran mandibula juga mempengaruhi kompensasi anteroposterior gigi. Individu yang menunjukkan perpindahan anterior rahang bawah yang relatif lebih besar daripada rahang atas cenderung menunjukkan perpindahan molar rahang atas ke mesial yang lebih besar dan rotasi bidang oklusal berlawanan arah jarum jam; mereka yang mengalami perpindahan rahang atas anterior yang relatif lebih besar menunjukkan perpindahan mesial yang lebih besar dari molar mandibula dan perpindahan minimal molar rahang atas ke mesial.

Korelasi morfologi dengan rotasi sebenarnya sangat banyak dan memiliki implikasi klinis yang penting. Rotasi vertikal berhubungan langsung dengan perubahan posisi gigi, dengan rotator ke depan yang sebenarnya menunjukkan proklinasi gigi seri bawah yang lebih banyak selama erupsi; Rotator belakang menunjukkan retroklinasi gigi seri dan hilangnya ruang lengkung. Rotasi juga terkait dengan pola pemodelan yang terjadi pada batas bawah mandibula; subjek yang menjalani rotasi ke depan sejati dalam jumlah terbesar juga menunjukkan jumlah resorpsi posterior dan deposisi tulang anterior terbesar.



Perubahan pemodelan ulang vertikal/horizontal (mm) individu menunjukkan lebih dari 5 derajat rotasi ke depan yang sebenarnya, dibandingkan dengan yang menunjukkan 0 hingga 5-mm rotasi ke depan yang sebenarnya.

Pemodelan ramus secara umum bergantung pada pola rotasi rahang bawah. Individu yang menjalani rotasi ke depan dalam jumlah yang lebih besar juga menunjukkan jumlah pertumbuhan condylar yang lebih besar, berorientasi pada arah yang lebih superior-anterior.



Hubungan rotasi mandibula sejati dan (A) jumlah pertumbuhan kondilus dan (B) arah pertumbuhan kondilus. (Data dari Björk A, Skieller V. Perkembangan wajah dan erupsi gigi. Studi implan pada usia pubertas. Am J Orthod. 1972; 62: 339-383.)

Mungkin korelasi klinis yang paling penting adalah hubungan antara rotasi sebenarnya dan posisi dagu. Rotasi rahang bawah yang sebenarnya menjelaskan lebih banyak variasi individu dalam posisi dagu daripada pertumbuhan kondilus atau perubahan posisi fossa glenoid.

G. PENTINGNYA PEMAHAMAN PERTUMBUHAN KRANIOFASIAL UNTUK ORTODONTIK

Untuk menjadi dokter yang paling efektif, penting bagi dokter gigi untuk memahami perkembangan, pertumbuhan, dan potensi adaptif dari struktur kraniofasial. Bersamaan dengan biomekanik ortodontik, pengetahuan tentang bagaimana kompleks kraniofasial berkembang dan tumbuh memberikan dasar

untuk memahami etiologi dari berbagai maloklusi gigi dan tulang, pendekatan perawatan terbaik yang mungkin, dan bagaimana pasien diharapkan untuk merespons setelah perawatan.

Pemahaman menyeluruh tentang pertumbuhan memberikan dasar untuk mengetahui komponen kraniofasial mana yang mungkin diharapkan merespons stres dan seberapa besar respons yang diharapkan. Karena potensi respons struktur terhadap stres secara langsung berkaitan dengan potensi pertumbuhan relatifnya, dan aspek vertikal mandibula memiliki potensi pertumbuhan relatif terbesar, maka maloklusi skeletal mungkin diharapkan berhubungan dengan pertumbuhan mandibula vertikal. Maloklusi kelas II, yang merupakan bentuk utama dari maloklusi skeletal, terutama berhubungan dengan mandibula.

Orang-orang ini sering mengalami retrognatik karena terbatasnya rotasi ke depan sebenarnya dari mandibula, yang pada gilirannya terkait dengan perpindahan pertumbuhan inferior yang kurang dari mandibula posterior dan/atau perpindahan inferior yang berlebihan dari aspek anterior mandibula.

Pengetahuan tentang pertumbuhan juga penting karena, jika memungkinkan, ahli ortodontik harus mencoba meniru pertumbuhan saat merencanakan perawatan. Pemahaman tentang pertumbuhan memberikan batasan biologis di mana perawatan dapat dilakukan. Seperti yang ditunjukkan sebelumnya, viscerokranium hampir seluruhnya terdiri dari tulang intramembran dan sebagian besar berada di bawah kendali epigenetik dan lingkungan. Ia diprogram untuk beradaptasi, dan adaptasi harus diharapkan kapan pun ia ditekan.

Sistem biologis tidak dapat membedakan antara tekanan yang ditimbulkan oleh ortodontis dan yang dipaksakan selama pertumbuhan normal; ia hanya merespons tergantung pada potensi pertumbuhannya. Melanjutkan contoh sebelumnya, individu yang menunjukkan pola pertumbuhan yang baik cenderung menjadi rotator maju sejati dengan condyle yang tumbuh ke arah yang lebih

anterior. Berdasarkan pengetahuan ini, pasien retrognathnic hyperdivergent paling baik dilayani dengan perawatan yang berfokus pada rotasi mandibula daripada merangsang atau mengarahkan pertumbuhan condylar ke arah posterior.

Akhirnya, pemahaman tentang pertumbuhan memungkinkan untuk memperkirakan perubahan morfologi yang mungkin terjadi selama dan setelah perawatan ortodontik. Kecuali jika sengaja diganggu, jalur pertumbuhan individu sebelum pengobatan mungkin diharapkan terus berlanjut selama dan setelah pengobatan. Mengetahui bagaimana rahang atas dan rahang bawah telah diputar dan/atau dipindahkan selama perawatan memberikan pemahaman tentang pemodelan dan akibatnya perubahan bentuk yang mungkin diharapkan terjadi.

Pertumbuhan vertikal setelah perawatan mungkin bermasalah dalam hal kepadatan pasca perawatan, karena hubungannya dengan erupsi gigi. Telah ditunjukkan bahwa prediktor terbaik dari crowding gigi seri rahang bawah, baik setelah perawatan dan tanpa perawatan, adalah perpindahan inferior dari gigi seri rahang bawah dan erupsi superior.

Karena pemahaman tentang perkembangan, pertumbuhan, dan adaptasi kraniofasial terus meningkat di masa depan, ahli ortodontik dapat menantikan lebih banyak lagi kemajuan terapeutik yang dapat digunakan untuk memengaruhi pertumbuhan dan stabilitas pasca perawatan. Pemahaman ini akan memfasilitasi kontrol klinis yang lebih besar terhadap perubahan kompleks kraniofasial karena proses pertumbuhan normal dan adaptasi kompensasi jaringan setelah pengobatan.

Memahami pertumbuhan kraniofasial normal dan terutama jaringan kompleks faktor molekuler yang mendasari yang bertanggung jawab untuk pertumbuhan kraniofasial dan pengobatan juga akan sangat bermanfaat dalam membantu ortodontis memahami apa yang mungkin atau mungkin tidak mungkin dilakukan, tidak hanya dalam hal mendiagnosis pasien yang mendasari. kelainan tetapi juga dalam menentukan pendekatan pengobatan terbaik untuk koreksinya.

BAB III PERKEMBANGAN KOMPLEKS KRANIOFASIAL

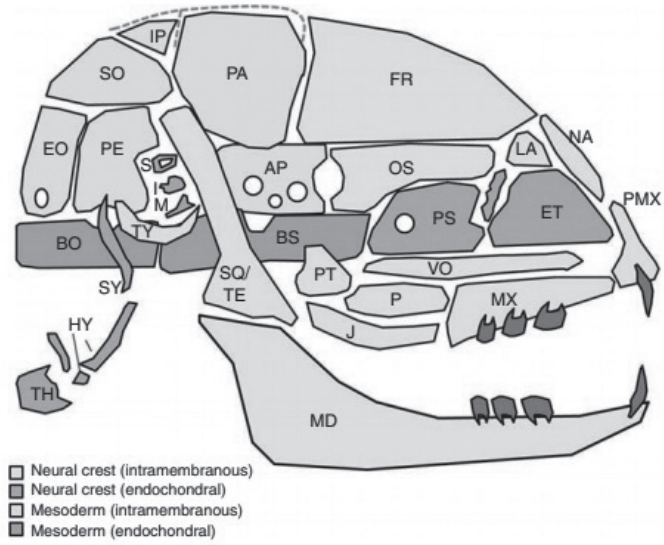
A. PERKEMBANGAN KOMPLEKS KRANIOFASIAL

Kompleks kraniofasial terdiri dari kepala, wajah, dan rongga mulut dan merupakan yang paling membedakan dari semua struktur dalam tubuh manusia, yang memberikan identitas unik kepada individu. Struktur kompleks kraniofasial, seperti mandibula, langit-langit, sendi temporomandibular (TMJ), dan gigi, masing-masing menawarkan paradigma berharga untuk mempelajari perkembangan, struktur, dan fungsi.

Di sini akan dijelasakn terkait tinjauan pengetahuan klasik dan terkini tentang perkembangan lengkung branchial, pembentukan sendi rahang bawah dan temporomandibular (TMJ), palatogenesis, dan perkembangan gigi. Informasi tentang cacat atau gangguan yang timbul dari gangguan pada gen, produk proteinnya, dan jalur pensinyalan yang relevan diintegrasikan ke dalam setiap bagian.

Tujuan utamanya adalah untuk menekankan bagaimana pengetahuan tentang proses perkembangan fundamental dapat diterjemahkan menjadi pendekatan regeneratif yang ditargetkan untuk memulihkan integritas dan fungsi jaringan kraniofasial.

1. Perkembangan Kerangka Kraniofasial



Tengkorak tikus menunjukkan kontribusi puncak saraf dan mesenkim mesodermal ke kerangka tengkorak. Warna yang lebih gelap menunjukkan struktur kerangka yang mengalami osifikasi endokondral, dan warna yang lebih terang menunjukkan struktur yang dibentuk oleh osifikasi intramembran. Karena gigi tidak terbentuk oleh osifikasi endokondral atau intramembran, gigi tersebut ditampilkan dalam rona biru lain untuk menunjukkan kontribusi sel krista saraf selama pembentukannya. Alisfenoid AP; Basoksipital BO; Basisfenoid BS; EO exoccipital; ET ethmoid; FR frontal; Komponen HY hyoid; Saya incus; IP interparietal; J jugal (zygoma); LA lacrimal; M malleus; Mandibula MD; MX maxilla, NA nasal; Orbitosfenoid OS; P palatine; PA parietal; Petrosal PE (termasuk proses mastoid); PMX premaxilla; Presphenoid PS; PT pterigoid; S stapes; SO supraoccipital; SQ / TE squamosal / temporal; Proses styloid SY; Tiroid TH; Cincin timpani TY; dan VO vomer. (Diadaptasi dari Noden dan Trainor, dengan izin dari Wiley-Blackwell, dan dari Chai dan Maxson, hak cipta 2006, dicetak ulang dengan izin dari Wiley).

Osifikasi kerangka kepala menggunakan proses endokondral dan intramembran. Neurokranium yang menyusun dasar tengkorak yang mendasari otak dibentuk oleh osifikasi endokondral tulang rawan yang berasal dari mesoderm (kondrokranium). Sebaliknya, neurokranium yang menciptakan kubah tengkorak berkembang dari sel-sel dari mesoderm paraxial atau puncak saraf yang mengalami osifikasi intramembran.

Jahitan kranial antara tulang mesodermal melibatkan sel-sel yang berasal dari puncak saraf. Kerangka wajah, yaitu viscerokranium, berkembang dari sel krista saraf yang mengalami osifikasi intramembran dan endokondral.

Setelah delaminasi dari puncak saraf, sel-sel ini mengalami transisi epitel ke mesenkim dan akhirnya bermigrasi ke anterior ke otak yang sedang berkembang dan ke dalam lengkungan faring, yang merupakan struktur yang terletak di aspek ventral embrio. Setiap lengkungan menghasilkan tulang rawan tertentu.

Dua batang tulang rawan bilateral yang dikenal sebagai "tulang rawan Meckel" dikaitkan dengan lengkung pertama dan menimbulkan rahang bawah (mandibula) serta malleus dan incus. Lengkungan kedua menghasilkan bagian tubuh dan tanduk yang lebih rendah dari hyoid (tulang rawan Reitchert), proses styloid, dan stape; lengkungan ketiga memunculkan tubuh dan tanduk hyoid yang lebih besar. Tulang rawan tiroid dan tulang rawan krikoid masing-masing dibuat dari lengkungan keempat dan keenam. Lengkungan faring pertama biasanya dibagi lagi menjadi prominensa rahang bawah dan rahang atas (rahang atas).

Data pemetaan menunjukkan bahwa tonjolan rahang atas berkontribusi pada pembentukan struktur yang berhubungan dengan rahang bawah, dengan rahang atas, palatina, dan jugal (lengkungan zygomatik) yang berasal dari sel krista saraf yang bermigrasi ke daerah postoptik di atas rahang atas rahang atas. celah.

Perkembangan kerangka wajah di atas mandibula melibatkan pertumbuhan dan gerakan yang teratur dan terintegrasi dari berbagai tempat menonjol yang pada akhirnya menyatu dan mengembang untuk membentuk wajah. Kegagalan fusi menyebabkan celah orofasial. Lima keunggulan wajah yang berbeda adalah frontonasal, medionasal (2), nasolateral (2), rahang atas (2), dan rahang bawah (2).

Penonjolan rahang bawah, yang merupakan lengkung faring pertama, menyatu pada hari-hari garis tengah sebelum penyatuan menonjol lainnya. Perkembangan lengkungan faring pertama dibahas selanjutnya. Penonjolan frontonasal tumbuh ke bawah dan membentuk dahi, tengah hidung, filtrum bibir atas, premaxilla, dan langit-langit primer. Penonjolan hidung medial dan lateral berkembang di setiap sisi lubang hidung, yang menjadi lubang hidung.

Penonjolan ini akhirnya bermigrasi ke medial dan menyatu dengan penonjolan frontonasal untuk membentuk hidung. Tonjolan rahang atas juga bergerak maju menuju garis tengah dan menyatu dengan tonjolan frontonasal untuk melengkapi bibir atas dan, dengan tonjolan lateronasal, membentuk alur nasolakrimal. Penonjolan rahang atas membentuk sisi wajah dan tulang terkait dari lengkung zygomatik, rahang atas, dan langit-langit sekunder.

Selama proses pembentukan tulang, tulang endokondral dan intramembran menggunakan mekanisme diferensiasi osteoblas yang sama, mirip dengan kerangka aksial dan apendikuler. Karena tikus Runx2-null dilahirkan tanpa tulang endokondral dan intramembran, terbukti bahwa faktor transkripsi, Runx2, sangat penting untuk diferensiasi tulang. Aktivasi Sox9 juga diperlukan untuk pembentukan osteo-chondro-progenitor yang akan berdiferensiasi menjadi kondrosit.

Diferensiasi kondrosit menjadi kondrosit hipertrofik dan langkah diferensiasi berikutnya, termasuk osifikasi, dimediasi oleh Runx2; Aktivitas sox9 tidak penting untuk pembentukan tulang intramembran.

2. Perkembangan Mandibula

Mandibula adalah struktur mamalia unik yang memungkinkan pengunyahan selama makan. Perkembangannya melibatkan sel-sel yang, yang berasal dari puncak saraf, mengisi lengkungan faring pertama. Sel-sel ini dipengaruhi oleh sinyal dari ektoderm, inti paraxial mesoderm, dan endoderm kantong faring yang menginduksi diferensiasi endokondral dari sel krista saraf untuk membuat dua batang tulang rawan bilateral yang dikenal sebagai "tulang rawan Meckel" dan berdiferensiasi menjadi osteoblas yang membentuk tulang intramembran.

Perkembangan mandibula dimulai dengan kondensasi sel mesenkim krista saraf yang membentuk blastema mandibula dan berlanjut saat subpopulasi sel-sel ini berdiferensiasi menjadi kondrosit yang kemudian membentuk tulang rawan Meckel. Kedua batang tulang rawan Meckel proksimal berdiferensiasi menjadi maleus. Ujung distal proyek tulang rawan Meckel ke dalam menuju garis tengah embrio, di mana mereka bertemu di lokasi simfisis rahang bawah.

Tulang rawan Meckel berfungsi sebagai perancah untuk pengerasan berikutnya. Tidak seperti tulang panjang yang mengalami pengerasan endokondral, mandibula mengeras sebagian besar melalui proses intramembran. Selama embriogenesis, osifikasi mandibula dimulai dari sisi luar sepanjang sepertiga distal pertama tulang rawan Meckel dan berlanjut dengan cepat ke arah sisi mulut.

Osifikasi kemudian terjadi di sepanjang tulang rawan, secara proksimal dan distal. Pengerasan proses condylar dan koronoid merupakan penambahan terus menerus dari tulang intramembran dan terjadi secara independen dari perancah yang disediakan oleh tulang rawan Meckel.

Menariknya, bagian dari mesenkim yang diturunkan dari krista saraf tidak berdiferensiasi menjadi tulang, tetapi menyediakan jarak alveolar yang penting untuk perkembangan gigi. Otot rangka berkembang di sepanjang bagian depan

pengerasan, memulai refleks pembukaan rahang. Pembukaan rahang awal ini berartikulasi dengan incus yang sedang berkembang melalui kartilago Meckel dan malleus dan mengingatkan pada artikulasi antara artikular rahang bawah dan kuadrat (incus leluhur) yang terlihat pada gnathostomes awal.

Proses evolusi yang telah memodifikasi artikulasi rahang bawah terkait erat dengan perkembangan sistem pendengaran mamalia. Refleks pembukaan rahang penting untuk perkembangan tulang rawan sekunder yang menutupi kondilus; tulang rawan condylar ini membentuk artikulasi dengan tulang squamosal untuk membuat artikulasi definitif rahang bawah dengan tengkorak.

3. Peraturan Molekuler Perkembangan Mandibula

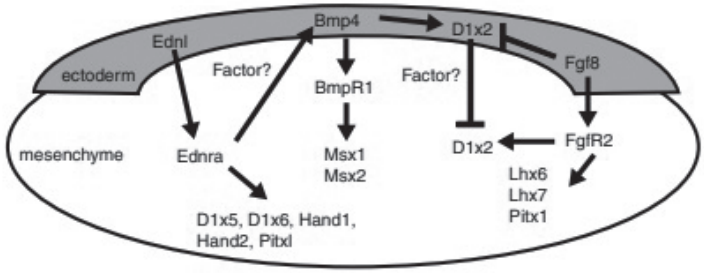
Dari gen yang terlibat dalam pembentukan sel krista saraf, migrasi dan diferensiasi, sebagian besar memodulasi perkembangan rahang bawah. Mutasi atau perubahan ekspresi mereka dapat menyebabkan cacat rahang bawah. Hal ini juga berlaku untuk gen yang diekspresikan oleh jaringan di sekitarnya, yang memengaruhi perkembangan sel krista saraf di lengkung faring rahang bawah.

Faktor lain yang mempengaruhi perkembangan tulang dan pola mandibula adalah Sonic hedgehog (Shh), Fgf8, Bmp4, dan endothelin-1 signaling. Faktor-faktor ini, diekspresikan oleh ektoderm lengkung mandibula atau endoderm kantong faring pada sel-sel krista saraf yang mendasarinya, terutama bekerja selama perkembangan awal mandibula.

Pensinyalan shh penting untuk kelangsungan hidup populasi sel neural crest yang membentuk mandibula. Tidak adanya sinyal Shh dengan penghapusan yang ditargetkan pada tikus menghasilkan beberapa cacat kraniofasial, termasuk holoprosencephaly. Kebanyakan embrio Shh-negatif mati lebih awal selama perkembangan embrio. Sulit untuk menetapkan fungsi Shh dalam sel krista saraf dan perkembangan rahang bawah.

McMahon dkk. Smo yang tidak aktif secara kondisional, sehingga memblokir transkripsi gen yang bergantung pada Shh. Ini memungkinkan pensinyalan Shh untuk melanjutkan normal di jaringan mouse lain. Sel krista saraf yang berasal dari kerangka kraniofasial dan rahang bawah sangat berkurang ukurannya karena kematian yang berlebihan oleh sel krista saraf. Hasil ini menunjukkan bahwa Shh memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup sel krista saraf.

Protein morfogenetik tulang 4 (Bmp4) dan faktor pertumbuhan fibroblast 8 (Fgf8) keduanya diekspresikan oleh ektoderm lengkung mandibula. Bmp4 diekspresikan lebih distal dan menginduksi ekspresi ektodermal dari faktor transkripsi homeobox, Dlx2.



Jalur pola mandibula kompleks yang mengatur perkembangan pada lengkung faring pertama.

Fgf8 diekspresikan lebih proksimal, menginduksi ekspresi mesenkim Dlx2, bersama dengan Lhx6 dan Lhx7. Tampaknya setiap faktor menekan yang lain, menciptakan batas proximo-distal dalam ektoderm lengkung faring yang dapat ditentukan oleh domain ekspresi Dlx2 yang saling eksklusif. Tidak adanya pensinyalan Bmp4 mematikan selama perkembangan embrio awal.

Ketika Bmp4 tidak aktif secara kondisional di ektoderm lengkung faring dan endoderm kantong faring, terjadi cacat rahang bawah yang parah, dan tingkat

ekspresi berkorelasi dengan ekspresi Bmp4 yang tersisa. Pada embrio dengan ekspresi Bmp4 minimal, hanya perkembangan rahang bawah yang terpengaruh, yang dibuktikan dengan tidak adanya gigi seri. Embrio dengan kehilangan hampir atau total ekspresi Bmp4 di lengkung mandibula tidak memiliki struktur mandibula kecuali tulang intramembran kecil yang tidak dapat ditentukan di bagian proksimal tulang skuamosal.

Temuan ini menunjukkan bahwa perkembangan rahang bawah bergantung pada ambang Bmp4 yang berbeda, seperti yang tercermin selama ekspresi gen Msx1 dan Msx2 di sel puncak yang mendasari dan ekspresi Fgf8 di ektoderm. Dengan ekspresi Bmp4 yang lebih sedikit, lebih banyak Fgf8 diekspresikan dalam ektoderm, dengan ekspresi yang meluas ke arah distal. Bmp4 karena itu dapat memainkan peran dalam pola sel krista saraf dan kelangsungan hidup.

Mencit Msx1-null dilahirkan dengan defek mandibula distal ringan: gigi seri dan molar hilang, dan alveola yang biasanya menutupi gigi diisi oleh tulang membran. Pada tikus knockout Msx2, bentuk rahang bawah sangat cacat, dan gigi mungkin tidak ada. Dalam embrio ganda majemuk Msx1/Msx2, rahang bawah jauh lebih pendek dan mandibula proksimal dan pembentukan TMJ terpengaruh.

Selain itu, terdapat defek mandibula distal; ini mungkin karena efek gen aditif. Pensinyalan bmp4, melalui aktivasi gen Msx, oleh karena itu penting untuk pola mandibula dan pembentukan gigi. Hal ini menunjukkan bahwa Bmp4 juga berperan dalam perkembangan mandibula distal.

Yang menarik adalah peningkatan tingkat apoptosis pada embrio knockout bersyarat Bmp4, yang dihasilkan dari peningkatan regulasi ekspresi Fgf8. Inaktivasi kondisional dari gen Fgf8 dalam ektoderm lengkung faring menyebabkan hilangnya sel krista saraf secara masif oleh apoptosis. Namun, Fgf8 juga merupakan faktor pola yang mengatur ekspresi gen mesenkim, seperti Dlx2, Lhx6, dan Lhx7 serta polaritas aboral-oral.

Sebuah alel hipomorfik Fgf8 telah digunakan untuk menghindari masalah hilangnya sel krista saraf; ekspresi alel hipomorfik ini lebih rendah daripada alel tipe liar, tetapi cukup untuk mencegah kematian embrio dini. Embrio dengan satu alel null dan satu alel Fgf8 hipomorfik menunjukkan mikrognatia, tetapi bentuk mandibula cukup normal.

Namun, perkembangan struktur yang lebih proksimal dipengaruhi ketika TMJ gagal terbentuk dan mandibula menyatu dengan tulang skuamosal dan rahang atas. Transformasi proksimal ini menunjukkan bahwa Fgf8 juga merupakan faktor yang membentuk rahang bawah. Fungsi pola Fgf8 mungkin dimediasi oleh Pitx1, gen lain yang diatur oleh faktor pertumbuhan.

Mandibula distal embrio tikus mutan Pitx1 normal. Namun, struktur mandibula proksimal sangat cacat, dengan sebagian besar ramus hilang. Ini konsisten dengan peran Ffg8 dalam pola mandibula proksimal. Pensinyalan endotelin juga memainkan peran penting dalam pola tulang rahang bawah. Endotelin-1 (Edn1) disekresikan oleh ektoderm lengkung rahang bawah, mesoderm paraaksial inti, dan endoderm kantong faring, dan berikatan dengan reseptor endotelin-A (Ednra) yang diekspresikan dalam sel krista saraf.

Awalnya dianggap sebagai mekanisme pensinyalan yang memandu sel puncak saraf migrasi ke lengkung faring, inaktivasi salah satu gen mengungkapkan bahwa pensinyalan endotelin justru penting untuk menginduksi identitas mandibula di sel krista saraf. Dengan tidak adanya sinyal endotelin pada tikus, rahang bawah mengalami transformasi menjadi struktur seperti rahang atas, termasuk duplikasi tulang lengkung rahang atas, palatina, dan zygomatik.

Transformasi homeotik ini mungkin sebuah atavisme, karena rahang bawah adalah bayangan cermin dari rahang atas, seperti yang diamati pada hewan yang lebih primitif (misalnya hiu) atau pada evolusi moyang mamalia. Transformasi ini disebabkan oleh penurunan regulasi ekspresi gen rahang bawah (yaitu, Dlx5, Dlx6,

Hand1, dan Hand2) pada lengkung faring pertama dan peningkatan ekspresi gen rahang atas (yaitu, Wnt5a, Dlx1, dan Dlx2) di lengkungan yang sama.

Fenotipe serupa diamati pada embrio tikus knockout Dlx5 / Dlx6; Oleh karena itu, regulasi gen homeobox sangat penting untuk pola rahang bawah. Data terbaru menunjukkan bahwa pensinyalan endotelin adalah mekanisme pola paling awal untuk rahang bawah, kemungkinan hulu dari Bmp4 dan Fgf8, karena ekspresi dari gen Pitx1 yang bergantung pada Bmp4 dan Fgf8 dipengaruhi tanpa adanya pensinyalan endotelin.

4. Pola Sel Puncak Saraf Mandibula

Pola struktural tubuh dikaitkan dengan regulasi gen homeobox, dan mandibula tidak terkecuali. Sel krista saraf yang mengisi lengkung rahang bawah juga disebut sebagai "sel krista tanpa Hox", karena mereka tidak dipengaruhi oleh gen Hox sebelum bermigrasi.

Ketiadaan pengaruh gen Hox ini penting untuk pola mereka. Seperti yang diungkapkan oleh inaktivasi gen Hoxa2 pada tikus, membatalkan ekspresi gen yang mencirikan lengkung faring kedua menghasilkan duplikasi dari struktur lengkung pertama (malleus dan incus), alih-alih pembentukan struktur lengkung kedua.

Karena ekspresi gen Hox terkait dengan pensinyalan asam retinoat, tidak mengherankan bahwa fenotipe serupa diamati pada tikus mutan reseptor asam retinoat yang berbeda. Jadi, dengan tidak adanya pensinyalan Hox, sel krista saraf lengkung kedua berperilaku seperti sel krista lengkung pertama; hal ini menunjukkan bahwa ekspresi gen Hox pada lengkungan pertama menekan fenotipe mandibula.

Untuk menentukan apakah gen Hox menghambat pembentukan pola rahang bawah, ekspresi ektopik dari gen Hoxa2 di lengkung rahang bawah dipelajari pada embrio ayam dan Xenopus, di mana struktur rahang bawah diubah menjadi struktur seperti lengkungan kedua. Transformasi homeotik mandibula-ke-hyoid ini menunjukkan bahwa sel-sel krista saraf membawa informasi prepatterning; Oleh karena itu, tidak adanya pensinyalan Hox penting untuk mempertahankan identitas mandibula.

Di sisi lain, sel krista neural memiliki plastisitas absolut, berdasarkan eksperimen transplantasi krista saraf. Temuan menunjukkan bahwa sel krista saraf memang membawa beberapa informasi awal. Transplantasi antarspesies dari puncak saraf aksial yang serupa antara embrio bebek dan puyuh menunjukkan adanya informasi prapola.

Pada burung chimeric ini, burung puyuh mengembangkan paruh bebek, sedangkan bebek mengembangkan paruh puyuh. Ini tidak hanya menunjukkan bahwa sel puncak membawa informasi awal pola, tetapi bahwa pola awal ini tidak dapat diubah oleh lingkungan sekitarnya. Bagaimanapun, pola struktural terkait dengan ekspresi gen homeobox. Karena tidak ada gen Hox yang diekspresikan di awal sel puncak lengkung rahang bawah, gen homeoboks lainnya harus berkompensasi untuk membentuk pola mandibula, suatu fungsi yang disebabkan oleh gen Dlx.

Gen Dlx (seperti gen Hox) diduplikasi dan ditemukan bersama-sama dalam genom. Mereka diekspresikan sepanjang gradien proximo-distal, dengan Dlx1 dan Dlx2 lebih proksimal, Dlx5 dan Dlx6 lebih distal, dan Dlx3 dan Dlx4 di antaranya. Berdasarkan gradien, tampaknya Dlx1 dan Dlx2 mengatur pola struktur yang lebih proksimal, dengan pola Dlx5 dan Dlx6 pada struktur yang lebih distal.

Inaktivasi gen penyandi Dlx2, atau gen penyandi Dlx1 dan Dlx2, telah menunjukkan bahwa dua gen penting untuk pola rahang atas; ketidakhadiran

mereka menyebabkan cacat palatine, rahang atas, dan zygomatik. Duplikasi struktur proksimal (mis., Incus) dari lengkung mandibula menyebabkan malformasi tulang telinga tengah. Duplikasi ini menyiratkan bahwa gen lain terlibat dalam pola struktur telinga tengah dan rahang bawah.

Pola mandibula dari sel krista saraf lengkung pertama tidak ada saat Dlx5 dan Dlx6 tidak diaktifkan, dengan rahang bawah diganti dengan struktur mirip rahang atas. Transformasi homeotik ini disebabkan oleh penurunan regulasi gen yang biasanya diekspresikan di lengkung rahang bawah, seperti Hand2, dan peningkatan regulasi gen yang terkait dengan perkembangan rahang atas, termasuk Dlx1 dan Dlx2. Transformasi ini juga merupakan atavisme, seperti yang dijelaskan sebelumnya.

Pola aksial membutuhkan pensinyalan asam retinoat, dan gen Hox terlibat; di sel krista saraf rahang bawah, interaksi ini disediakan oleh jalur endotelin / Dlx, jalur yang juga penting untuk ekspresi faktor transkripsi seperti Hand1 dan Hand2. Dlx6 secara langsung mengaktifkan ekspresi Hand2 dengan mengikat ke enhancer yang menggerakkan ekspresi di lengkung faring rahang bawah.

Dua faktor bHLH, Hand1 dan Hand2, sangat penting untuk perkembangan embrio awal, karena embrio Hand1-null dan Hand2-null mati pada usia embrio masing-masing 8,5 atau 10,5 hari. Pada tikus yang penguat lengkung faringnya yang bergantung pada endotelin Hand 2 telah dihilangkan dengan penghapusan yang ditargetkan, mandibula mengalami hipoplastik dan porotik, dan malformasi diamati pada segmen distal dan dalam proses sudut.

Cacat ini konsisten dengan pola ekspresi gen Hand2 di lengkung mandibula. Ketika ekspresi gen Hand2 dan Hand1 berkurang, cacat distal yang lebih parah diamati. Kedua cabang mandibula menyatu pada simfisis, dan hanya satu gigi seri; dengan kata lain, Hand1 sebagian dapat mengkompensasi hilangnya fungsi Hand2.

Fenotipe yang paling menarik pada embrio mutan Hand2 spesifik lengkung faring adalah tulang porotik. Fenotipe ini disebabkan oleh osifikasi dini mandibula, dengan menipisnya kumpulan sel mesenkim turunan puncak yang berdiferensiasi menjadi osteoblas. Pengerasan dini ini disebabkan oleh hilangnya represi fisik Hand2 pada aktivitas transkripsi Runx2, pengatur utama diferensiasi tulang.

Namun, menurut Ruest dan Clouthier, ekspresi Hand2 selanjutnya di lengkung mandibula tidak bergantung pada pensinyalan endotelin. Hal ini menimbulkan pertanyaan tentang apa yang mengatur ekspresi Hand2 setelah aktivasi oleh jalur endotelin/Dlx dan apa yang mengatur terjadinya osifikasi pada lengkung mandibula. Dapat dibayangkan, ini adalah pensinyalan Bmp. Pensinyalan Endothelin bercampur dengan pensinyalan Bmp4. Mungkin, faktor yang tidak diketahui, dilepaskan oleh sel krista saraf, mempengaruhi ekspresi gen ektodermal. Ketidakpastian ini mencerminkan kompleksitas mekanisme pensinyalan yang mengatur pola dan perkembangan mandibula.

Sinyal endotelin tampaknya menjadi salah satu mekanisme pola paling awal untuk menetapkan identitas mandibula di puncak saraf yang mengisi lengkungan pertama, dan melakukannya dengan mengatur ekspresi Dlx5, Dlx6, Bmp4, Pitx1, Hand1, dan Hand2. Terlebih lagi, tanpa pensinyalan endotelin, identitas mandibula hilang dan struktur seperti rahang atas berkembang menggantikan lengkung mandibula.

Temuan ini menunjukkan bahwa pensinyalan endotelin dapat menekan perkembangan rahang atas dan mendorong perkembangan rahang bawah secara ektopik. Ekspresi Edn1 yang dibatasi dapat menjelaskan mengapa situasi ini tidak terjadi, karena Ednra diekspresikan di semua sel krista saraf kepala. Kelompok Kurihara di Jepang menghasilkan tikus transgenik yang mengekspresikan ligan edn1 secara ektopik. Hal ini menyebabkan aktivasi sinyal reseptor Ednra di semua sel krista saraf kepala, dan tidak hanya di lengkungan faring.

Pada embrio transgenik, rahang atas diubah menjadi struktur mirip rahang bawah, termasuk tulang rawan Meckel dan formasi seperti rahang bawah. Transformasi homeotik ini disertai dengan ekspresi menonjolnya rahang bawah pada marka rahang bawah, Dlx5, Dlx6, Pitx1, dan Hand2, transformasi yang sebagian besar terlihat pada sel krista neural yang diturunkan tanpa Hox, tanpa efek pada perkembangan sel saraf. struktur lengkung faring bagian bawah.

Seperti disebutkan sebelumnya, gen Hox sangat penting untuk pengembangan struktur yang diturunkan saraf di lengkung faring bawah dengan tidak adanya ekspresi Hoxa2 yang menyebabkan transformasi anterior-ke-posterior. Ekspresi ektopik Hoxa2 di lengkung mandibula tanpa Hox menyebabkan transformasi posteriortopanterior. Aktivasi ektopik dari sinyal endotelin mengingatkan pada transformasi posterior-ke-anterior dengan Hoxa2. Asam retinoat mengatur ekspresi gen homeoboks Hox dalam struktur lengkung posterior; fungsi pengaturan dalam struktur anterior ini mungkin diasumsikan oleh fungsi edn1.

5. Temporomandibular Joint

a. Inisiasi sebagai Tulang Rawan Sekunder

Semua pergerakan mandibula terjadi pada artikulasi mandibula dengan kranium, sendi temporomandibular (TMJ). Sendi sinovial bilateral ini memiliki riwayat perkembangan yang menarik yang membuatnya berbeda dari sendi tungkai. Struktur umum TMJ menyerupai kebanyakan sendi sinovial, tetapi tulang rawan yang menutupi kondilus mandibula (mandibular condylar cartilage atau MCC) adalah tulang rawan sekunder, istilah yang menunjukkan bahwa morfogenesis TMJ dan komponennya dimulai setelah tulang mandibula hadir dan setelah sendi analog pada tungkai terbentuk.

Sebagian besar, tulang rawan sekunder bersifat sementara, terjadi di banyak lokasi di kompleks kraniofasial yang sedang berkembang. Mereka menetap

secara postnatal di kondilus mandibula, dalam proses sudut mandibula dan jahitan intermaxillary. Tulang rawan primer tungkai biasanya muncul melalui interaksi antara mesenkim dan epitel, sedangkan tulang rawan sekunder biasanya berkembang sebagai respons terhadap rangsangan biomekanik lokal.

Tanda pertama dari PKS di masa depan, berdekatan dengan tulang intramembran mandibula, adalah kondensasi dari sel-sel alkali fosfatase-positif yang terus menerus di anterior dengan periosteum mandibula. Meskipun sel-sel ini bersifat osteoblas, mereka tampaknya bipoten, menjadi kondrogenik ketika mobilitas dan beban normal dan osteogenik, ketika gerakan terbatas atau beban rendah atau tidak ada.

Hal ini tercermin dalam fakta bahwa sel-sel dalam anlage MCC tidak hanya mengekspresikan mRNA untuk penanda garis turunan osteogenik (misalnya, kolagen, Runx2, dan Osterix), tetapi juga mRNA untuk Sox 9, penanda diferensiasi kondrogenik. Tulang rawan sekunder seperti PKS juga dicirikan oleh diferensiasi kondrosit yang sangat cepat menjadi kondrosit hipertrofik, dengan tumpang tindih yang luas antara kolagen tipe II dan X. Hal ini berbeda dari stratifikasi di berbagai zona lempeng pertumbuhan tulang rawan ekstremitas.

b. Tahapan Morfogenesis TMJ

Morfogenesis TMJ manusia tidak dimulai sampai embrio berusia 7 atau 8 minggu. Pada saat itu, yang disebut tahap blastematik, sambungan utama anggota badan sudah sepenuhnya terbentuk, dan strukturnya menyerupai sambungan orang dewasa. Selama tahap ini, sel mesenkim memadat, sehingga kondilus mandibula dan tulang temporal dapat dikenali.

Blastema condylar tumbuh di punggung dan kranial, akhirnya mendekati blastema temporal yang terpisah; proses ini tidak selesai sampai sekitar 12 minggu.

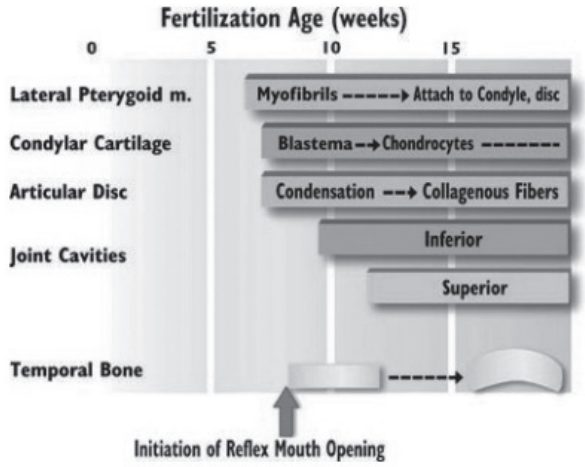
Mesenkim yang terletak di antara condylar dan temporal blastemata terdiri dari blastema ketiga yang diperkirakan menimbulkan cakram artikular.

Penting untuk ditekankan bahwa kondensasi condylar tidak memiliki hubungan dengan tulang rawan primer, seperti tulang rawan Meckel atau tulang rawan malleus (tulang telinga tengah). Premioblas yang membentuk otot pterigoid lateral muncul sekitar 6-7 minggu, dan pada 7 minggu, serat otot tampak menempel pada kondensasi mesenkim kondilus.

Selama minggu ke 9-11 dalam rahim, yang dikenal sebagai tahap kavitasi, sel-sel di tengah blastema condylar berdiferensiasi menjadi kondrosit. Pada saat yang sama, mesenkim yang memisahkan kondilus dan komponen temporal menjadi lebih padat; ini menandakan gambaran yang lebih pasti dari cakram artikular masa depan. Bersamaan dengan ini, celah kecil antara lingkaran cakram dan kondilus dapat diamati. Peristiwa ini mencerminkan pembentukan awal dari rongga sendi inferior, yang biasanya diselesaikan melalui penggabungan celah pada minggu ke 10. Menariknya, ruang sendi atas tidak menjadi jelas sampai minggu.

Pada minggu ke 12, dua bagian otot pterigoid lateral muncul: bagian atas, bersentuhan dengan aspek medial cakram, dan bagian bawah, bersentuhan dengan kondilus. Tahap pematangan perkembangan TMJ dimulai pada minggu 12. Semua komponen utama TMJ, hadir dalam bentuk yang mendekati struktur postnatal akhirnya, memulai periode pertumbuhan dan konsolidasi yang berkelanjutan.

Diskus terdiri dari fibroblas padat dan menunjukkan area menipis di tengah, dengan penebalan lateral dan medial. Kapsul sendi yang, pada 9-11 minggu, merupakan zona bernoda di dekat pinggiran blok mesenkim, menjadi jelas terlihat pada minggu ke-14. Komponen temporal yang telah digambarkan sebagai cembung atau datar selama tahap kavitasi sekarang mengasumsikan sedikit cekung bentuk yang mengingatkan pada apa yang dilihat setelah melahirkan, meskipun tidak ada keunggulan yang nyata. Perkembangan TMJ manusia diatur dalam skema berikut ini:



Garis waktu perkembangan TMJ manusia menunjukkan perubahan pada komponen sendi yang berbeda

Janin manusia dapat membuka mulutnya mulai usia 8,5 minggu; ini adalah komponen dari fleksi kepala, batang, dan pantat kontralateral total. Setelah 11 minggu, refleks membuka mulut disertai dengan gerakan tubuh dan ekstremitas yang semakin berkurang; pada 15 minggu, pembukaan mulut terjadi tanpa kepala atau gerakan lain. Saat rongga sendi superior dan inferior muncul antara 10 dan 11,5 minggu, kavitasi di TMJ dapat dirangsang oleh gerakan rahang awal ini.

Namun, refleks pembukaan mulut yang dilaporkan pada 8,5 minggu tidak bergantung pada TMJ, yang hanya dalam proses pembentukan saat ini. Beberapa simpatisan

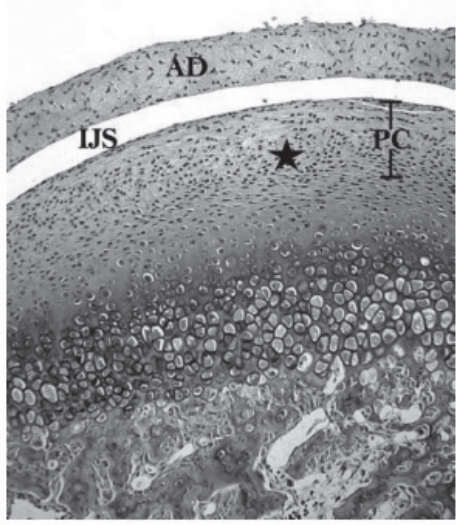
telah menyarankan bahwa gerakan awal ini terjadi di sendi malleus/incus di ujung rostral tulang rawan Meckel. Jika kasusnya seperti ini, maka menarik untuk berspekulasi apakah inisiasi kondrogenesis di kartilago condylar pada minggu ke-9 disebabkan oleh gerakan refleks awal ini.

Ini mungkin benar karena keterbatasan gerakan rahang pada janin tikus diamati untuk mengurangi pertumbuhan di tulang rawan condylar. Demikian pula,

ketiadaan menelan janin pada bayi baru lahir manusia sangat terkait dengan micrognathia.

c. Pertumbuhan dan Pematangan Pascakelahiran

Berbeda dengan anggota badan, di mana pertumbuhan dan artikulasi dilakukan oleh pertumbuhan terpisah dan tulang rawan artikulasi atau Mandibular Condylar Cartilage (MCC) menggabungkan kedua fungsi tersebut dalam satu jaringan. MCC adalah situs aktif pertumbuhan endokondral selama prenatal dan awal kehidupan pascakelahiran, namun ketebalannya menurun hingga dua pertiga pada usia 6 bulan pada manusia.



Tulang rawan kondilus mandibula (MCC) pada tikus yang tumbuh dengan cepat. DA, cakram artikular; IJS, ruang sendi inferior; PC, perikondrium. Bintang menunjukkan lapisan dalam perikondrium tempat sel-sel di PKS mengalami pembelahan, jika dibandingkan dengan kondrosit yang lebih dalam di pelat pertumbuhan. Noda kayu.

PKS terus tumbuh pada tingkat yang terus menipis hingga pertengahan hingga remaja akhir; Meskipun demikian, selama masa pubertas, beban dapat meningkat karena hipertrofi otot. Pada tikus, persentase sel yang mengalami mitosis di MCC menurun seiring bertambahnya usia menjadi 47% dari nilai saat menyapih saat pubertas, dan menjadi 7% saat dewasa penuh.

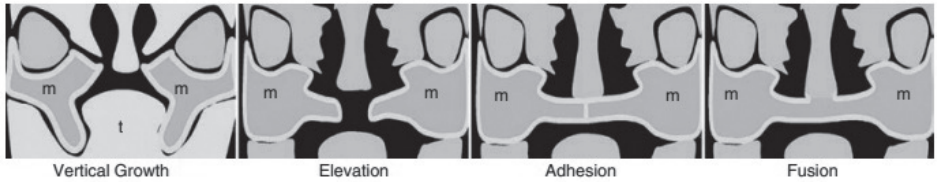
Pelat tulang subkondral padat menutup tulang rawan dari ruang meduler pada usia 20 tahun, secara efektif mencegah pengerasan endokondral lebih lanjut dengan menghalangi akses pembuluh darah dari sumsum ke lapisan tulang rawan yang lebih dalam. Selama tahun-tahun berikutnya, hilangnya sel prekondroblastik (mitosis) yang hampir atau seluruhnya dan penurunan seluleritas secara keseluruhan, termasuk kondrosit, mengubah MCC menjadi fibrokartilago yang relatif homogen.

Ini menyelesaikan siklus di mana MCC, awalnya merupakan situs pertumbuhan cepat dengan beban minimal, mengambil fungsi pertumbuhan dan artikular, dan akhirnya diubah menjadi tulang rawan artikular murni (fibro). Baru-baru ini menjadi jelas bahwa sejarah perkembangan MCC yang tidak biasa dan perbedaan yang dihasilkan dalam struktur histologis dan komposisi dari tulang rawan ekstremitas menimbulkan sifat material dan karakteristik pertumbuhan yang harus diperhitungkan dalam upaya untuk mengembangkan konstruksi yang meniru TMJ asli. jaringan atau untuk merangsang keseluruhan panjang mandibula di luar potensi pertumbuhan normalnya.

6. Perkembangan Langit-langit

a. Teori Klasik Morfogenesis Palatal

Struktur palatal terdiri dari mesenkim yang diturunkan dari saraf kranial dan ektoderm faring. Epitel yang menutupi rak palatal dapat dibagi menjadi epitel tepi oral, nasal, dan medial (MEE). Epitel nasal dan oral berdiferensiasi menjadi epitel semu dan epitel skuamosa, sedangkan MEE dikeluarkan dari garis fusi.



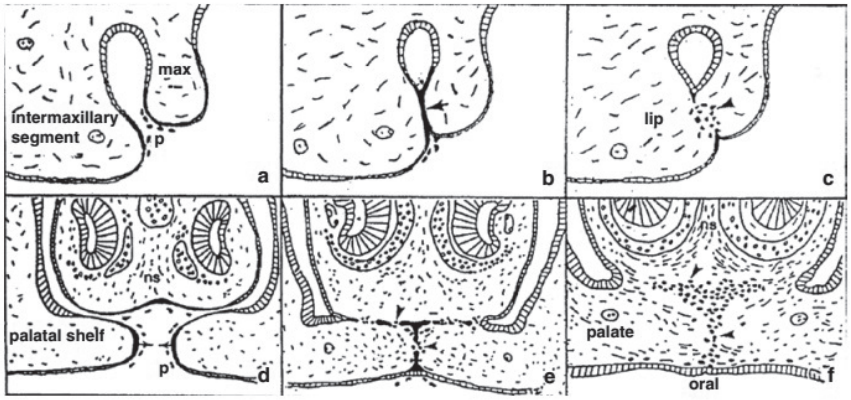
Tampilan koronal rak langit-langit normal dan tahapan utama perkembangan palatal tikus. Pada hari E12-E13 dalam masa kehamilan tikus, rak palatal tumbuh ke bawah sepanjang lidah (t). Pada E13-E13.5 hari, rak palatal menjadi lebih tinggi di atas lidah. Di E14.5, rak palatal menempel satu sama lain di garis tengah. Setelah E15.5 hari, MES benar-benar menurun dan langit-langit mulut menyatu.

Langit-langit sekunder berasal sebagai hasil dari menonjolnya rahang atas pada atau sekitar hari embrio 11,5 pada tikus (E11,5-m) dan 6 minggu pasca pembuahan (p.c.) pada manusia (6 minggu-jam). Rak langit-langit awalnya tumbuh secara vertikal di sepanjang sisi lidah (E13.5-m; pc 7 minggu-jam), dan kemudian naik di atas lidah saat lidah terakhir turun di rongga mulut, karena pertumbuhan ke depan dan ke bawah dari lidah. rahang bawah (E14.0-m; pc 8 minggu-h).

Dengan pertumbuhan yang berkelanjutan, rak muncul di garis tengah (E14.5-m; p.c. 10 minggu-h) dan akhirnya sekering (E15.5-m; p.c. 13 minggu-h). Banyak gen yang serupa pada tikus dan manusia diekspresikan selama perkembangan palatal. Selama fusi, epitel yang menutupi ujung rak palatal yang berlawanan menempel, menyela, dan menipis menjadi lapisan epitel garis tengah lapisan tunggal (MES).

Disintegrasi jahitan ini menghasilkan pertemuan mesenkim palatal. Minat yang luar biasa telah muncul dalam mekanisme seluler yang mendasarinya Degradasi MES. Transisi epitel-mesenkim (EMT) adalah salah satu model yang diusulkan yang mengatur nasib sel MEE. Namun, mekanisme lain telah diajukan, seperti apoptosis, di mana semua sel MEE diperkirakan mati selama fusi. Sebagai alternatif, sel MES dapat menghilang dengan bermigrasi dari garis tengah menuju epitel hidung dan mulut.

Dapat dibayangkan, apoptosis, migrasi, dan EMT semuanya dapat terjadi. Fusi permukaan eksternal dari proses rahang atas bilateral dengan menonjolnya nasofrontal pada anak ayam mirip dengan fusi palatal. Lapisan periderm luar mati melalui apoptosis, dan epitel tepi lateral dari segmen intermaxillary dari proses nasofrontal menyatu dengan epitel tepi medial dari proses maksila eksternal untuk membentuk jahitan yang bertransisi ke mesenkim konfluen.



Perbandingan morfogenesis bibir atas (a – c) dengan palatum (d – f). Setelah proses rahang atas bilateral (maks) berfusi secara eksternal dengan segmen intermaxillary, lapisan epitel yang dihasilkan (panah, b) menimbulkan mesenkim (mata panah, c) untuk menghasilkan bibir yang konfluen. Di lain waktu, rak palatal yang muncul secara internal dari proses rahang atas menyatu satu sama lain (panah, d) dan dengan septum hidung (ns) di atasnya, menciptakan lapisan epitel yang berubah menjadi mesenkim (panah, e) untuk menghasilkan langit-langit yang rapat (mata panah, f). p mengelupas sel periderm.

b. Mekanisme Molekuler dalam Perkembangan Palatal Embrionik

Gen yang diekspresikan untuk menginduksi berbagai tahap perkembangan palatal telah diperiksa melalui pengamatan celah mulut pada manusia dan hewan.

Bibir sumbing dengan atau tanpa celah langit-langit (CL/P) merupakan sifat kompleks yang disebabkan oleh banyak gen dan faktor lingkungan.

Kegagalan pembentukan rak palatal jarang terjadi, tetapi merupakan defek yang parah. Jaringan pensinyalan antara epitel dan mesenkim melibatkan molekul pensinyalan dan faktor pertumbuhan seperti Shh, anggota dari keluarga super faktor pertumbuhan transformasi β (TGFβ) termasuk BMPs dan TGFβs, FGFs, dan reseptornya (FgfR), serta efektor dan target lainnya. Pensinyalan FGF selama awal perkembangan palatal mengubah proliferasi sel di dalam mesenkim dan epitel di rak palatal, dan menginduksi peningkatan apoptosis di dalam epitel.

Pada mutan tikus Fgf10 dan FgfR2b, perkembangan awal dari rak palatal diubah dan anak anjing memiliki celah langit-langit (CP) yang berkembang sepenuhnya. Dengan memberi sinyal melalui reseptornya di epitel rak palatal, Fgf10 yang diturunkan secara mesenkim mendukung proliferasi dan kelangsungan hidup epitel serta menginduksi ekspresi Shh dalam epitel. Ssst, pada gilirannya, memberi sinyal ke mesenkim dan merangsang proliferasi sel.

Aktivitas pensinyalan umumnya tunduk pada kontrol spasiotemporal yang ketat dan, dalam banyak kasus, sinyal yang terlalu banyak atau terlalu sedikit akan merusak organ yang sedang berkembang. Situasi ini tergambar dengan baik dalam anomali yang disebabkan oleh landak yang dideregulasi (Hh) dan pensinyalan FGF. Aktivitas Fgf10/FgfR2b memainkan peran penting selama palatogenenesis, tetapi tampaknya tunduk pada regulasi spasiotemporal ketat yang berlaku pada tikus yang kekurangan Shox2. Tikus mutan Shox2 mengembangkan tipe CP yang sangat langka, di mana langit-langit lunak masih utuh, tetapi langit-langit keras memiliki celah.

Kondisi ini juga ditemukan pada manusia. Proliferasi dan apoptosis yang tidak normal dapat menyebabkan sumbing. Namun, banyak faktor yang berperan dalam palatogenesis termasuk Msx1, Bmp4, Pax9, Lhx8, Osr2, Tgfb3, dan Jag 2

yang biasanya diekspresikan. Sebaliknya, Fgf10 dan Fgfr2b diekspresikan di situs ektopik dalam mesenkim tikus mutan Shox2.

Studi ini menekankan pentingnya waktu yang tepat dan lokasi aktivitas pensinyalan yang diperlukan untuk perkembangan normal. Mutasi aktivin-βA menyebabkan cacat perkembangan primordial wajah yang parah, yang mungkin bertanggung jawab atas retardasi perkembangan rak palatal dan CP lengkap. Selain itu, gen lain, termasuk Msx1, Lhx8, Shox2, dan Osr2, berperan penting dalam pertumbuhan rak palatal. Mutasi yang ditargetkan dari gen ini pada tikus menghasilkan CP; ini menunjukkan bahwa faktor-faktor ini penting untuk palatogenesis.

Dalam kondisi normal, rak palatal tidak menyatu dengan struktur mulut lainnya. Namun, pada tikus yang tidak mengekspresikan Fgf10, epitel rak palatal menyatu dengan lidah dan mandibula. Mutasi hilangnya fungsi Fgf10 menyebabkan fusi rak palatal anterior dengan lidah. Pada saat yang sama, daerah rak palatal tengah dan posterior melekat pada mandibula, sehingga mencegah peninggian rak palatal.

Ada penurunan yang parah pada ekspresi Bergerigi 2, mengkodekan ligan untuk reseptor keluarga Notch dan produksi ektopik Tgfβ3 di epitel hidung tikus mutan. Berdasarkan analisis embrio mutan Jag2, jelas bahwa pensinyalan Jag2-Notch mencegah adhesi rak palatal yang tidak tepat ke epitel oral lainnya melalui kontrol diferensiasi epitel oral.

Mutasi pada TBX22 telah dilaporkan pada keluarga dengan CP terkait-X dan ankiloglossia. Tbx22 diekspresikan pada langit-langit dan lidah yang berkembang pada tikus; ini menunjukkan peran penting dalam mengatur perkembangan lidah dan langit-langit. Peran Tgfβ3 selama fusi palatal telah dipelajari secara ekstensif. Agar fusi terjadi, MEE harus melekat pada rak palatal.

TGfβ3 diekspresikan dalam MEE sebelum dan selama fusi, dan memediasi adhesi MEE dari rak palatal yang berlawanan melalui filopodia. E-cadherin diperlukan untuk fusi, sedangkan filopodia tampaknya penting untuk penyelarasan yang tepat dan panduan lembaran sel yang ditakdirkan untuk berfusi, tetapi tidak untuk fusi itu sendiri. Tgfβ3 terlibat dalam mengendalikan remodeling matriks ekstraseluler melalui regulasi ekspresi matriks metaloproteinase (MMPs), MMP13, MMP2, dan penghambat jaringan metaloproteinase (TIMP)-2.

Fungsi pensinyalan TGFβ3 di MEE untuk memediasi interaksi epitelial-mesenkim yang mengarah ke perubahan yang mengatur fusi palatal. Misalnya, EMT dari MES mungkin merupakan mekanisme utama yang mendasari hilangnya MES, yang menghasilkan kontinuitas mesenkim dan mencegah celah palatal. Pembentukan konsep EMT sebagai mekanisme yang berlaku dari hilangnya MES telah menyebabkan penelitian yang menghubungkan peran dengan berbagai molekul termasuk Tgfβ3, Lef1, Smad, RhoA, phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3 kinase), MMPs, Twist, dan Snail.

Pada tikus mutan Tgfb atau Egfr, nasib sel MEE diubah [95, 136], dan sel MEE gagal menjalani apoptosis dan bertahan di sepanjang garis tengah, sehingga mencegah fusi normal.

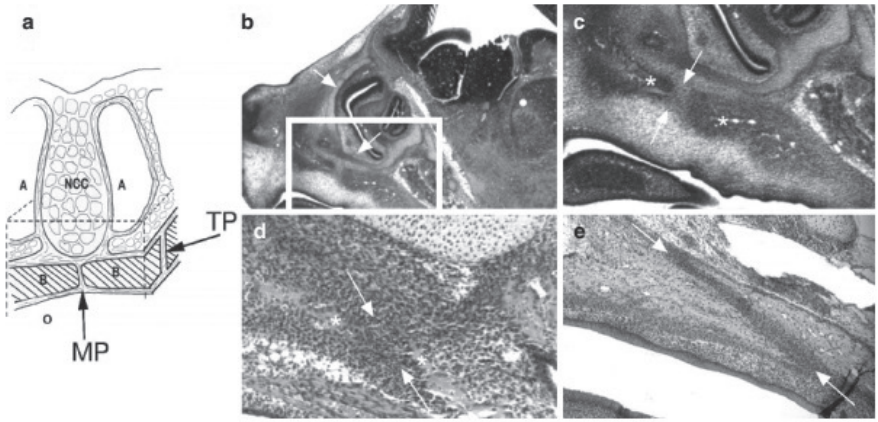
c. Osifikasi Langit-langit

Fusi palatal menunjukkan proses osifikasi yang membentuk jaringan palatal keras di dua pertiga anterior langit-langit. Ini memerlukan fusi yang berhasil dari tiga struktur embrio, yaitu tepi lateral langit-langit primer dengan dua tepi anterior langit-langit sekunder. Proses ini membutuhkan sinkronisasi gerakan rak, bersamaan dengan pertumbuhan dan penarikan lidah serta pertumbuhan mandibula dan kepala.

Segala bentuk gangguan selama tahap pembentukan menghasilkan celah patologis. Berbagai penelitian tentang pematangan kerangka kraniofasial telah menunjukkan bahwa fusi rak palatal sepanjang panjangnya untuk membentuk jahitan midpalatal (MP) terjadi selama osifikasi tulang maksila dan palatina sebelum perkembangan kondilus mandibula. Osifikasi diamati di mana sel-sel mesenkim memadat, jaringan di sekitarnya mengalami vaskularisasi, dan sel-sel berdiferensiasi menjadi osteoblas.

Sejumlah faktor pertumbuhan dan diferensiasi terlibat dalam proses ini, misalnya, BMP, protein pengikat inti, FGF, dan protein Hh. Ini berinteraksi dengan berbagai jalur pensinyalan untuk mengatur pola mesenkim yang tidak berdiferensiasi. Bmp-6 dan faktor transkripsi Gli1 juga diekspresikan selama pembentukan tulang intramembran. Seperti pada jahitan kraniofasial, osteoblas jahitan MP dan TP mengekspresikan Tgfβ1,2, dan 3, sedangkan sel-sel jahitan terutama mengekspresikan Tgfβ3.

Jahitan kranial adalah tempat pertumbuhan neurokranium, dengan duramater menyediakan molekul pemberi sinyal untuk mengatur patensi jahitan. Jahitan MP dan TP memiliki struktur yang berbeda dan tidak bersentuhan dengan duramater. Kelompok Opperman telah mengusulkan bahwa jahitan wajah ini adalah pusat pertumbuhan dan tulang rawan kapsular hidung menghasilkan molekul pemberi sinyal yang mengatur fusi jahitan MP dan TP. Kartilago hidung mempertahankan jahitan TP sebagai tempat pertumbuhan dengan atau tanpa tulang rawan hidung. Bisa dibayangkan, tulang rawan hidung mengatur pertumbuhan bagian tengah wajah.



(a) Hubungan antara kartilago kapsuler hidung (NC) dan jahitan transpalatal. Garis putus-putus menunjukkan garis potong untuk menghilangkan langit-langit dari embrio dan kartilago NC dari atas jahitan. (b – e) Mikrograf bagian parasagital melalui kepala janin tikus, menunjukkan perkembangan prenatal dari jahitan transpalatal (TP). (b) Di E16, kartilago NC (panah) dapat dilihat langsung di atas daerah jahitan TP dugaan (dalam kotak). (c) Mikrograf berkekuatan tinggi dari daerah di dalam kotak, menunjukkan pelat palatal maju dari rahang atas dan pelat horizontal tulang palatal (tanda bintang) di kedua sisi jahitan TP dugaan (di antara panah). (d) Pada E18, bagian depan tulang yang maju (tanda bintang) tumpang tindih, menciptakan blastema jahitan yang sangat seluler (di antara panah). (e) Pada E20, jahitan TP yang memanjang (di antara panah) terus terbentuk saat bagian depan tulang terus tumpang tindih. Jalan nafas; Rak B tulang rahang atas; Jahitan mid-palatal MP; Tulang rawan kapsul hidung NCC; O rongga mulut; Jahitan transpalatal TP.

Gaya siklik merupakan stimulus mekanis yang efektif untuk regulasi osteogenesis dan osteoklastogenesis dalam pertumbuhan jahitan pada tikus neonatal. Pada tahap awal ekspansi sutural, ketika osteoblas dan fibroblas telah berkembang biak, penerapan gaya tarik telah menyebabkan zona seperti kista pada konjungtur bagian depan tulang dan jaringan ikat sutural. Tulang baru disimpan di sepanjang septum hidung dan di depan kista sampai bagian depan tulang baru terbentuk, dengan struktur asli dipulihkan oleh jahitan.

Memanfaatkan ekspansi jahitan MP pada tikus telah memberikan wawasan tentang bagaimana stres mekanis memodulasi remodeling tulang dan tulang rawan. Kekuatan ekspansif melintasi jahitan MP mendorong resorpsi tulang melalui aktivasi osteoklas dan pembentukan tulang melalui peningkatan proliferasi dan diferensiasi sel periosteal.

Demikian pula, ketika ekspansi dengan kawat ortodontik dilakukan pada tikus yang sedang tumbuh, tulang rawan sekunder mengalami diferensiasi kondrogenik dan osteogenik di lengkung rahang atas. Perubahan yang diinduksi ini telah dikaitkan dengan sel-sel progenitor yang berdiferensiasi dari kondroblas ke osteoblas. Ketika ini terjadi, banyak jahitan sementara membentuk tulang rawan sekunder. Pengamatan histologis pada hari ke 7, 10, dan 14 menunjukkan bahwa pembentukan tulang intramembran terjadi pada batas antara lapisan sel precartilaginous dan cartilaginous, dengan osteocalcin terdeteksi pada matriks kalsifikasi.

Peristiwa seluler yang terjadi pada gaya ekspansi kartilago jahitan MP serupa dengan yang terjadi ketika tulang endokondral terbentuk di batas antara tulang rahang atas dan tulang rawan. Di sisi lain, osteogenesis intramembran muncul di aspek internal lapisan tulang rawan.

Untuk merangsang pembentukan tulang baru, kultur organ tikus dengan jahitan palatal yang terdistorsi dirawat dengan Bmp-7 dan Nell-1 selama 8 hari in vitro. Nell-1 meningkatkan hipertrofi kondrosit dan pembentukan tulang endokondral, sedangkan Bmp-7 meningkatkan proliferasi dan diferensiasi kondrosit di langit-langit mulut tikus jantan berumur 4 minggu. Studi ini menunjukkan bahwa Nell-1 terlibat dalam diferensiasi osteoblas yang cepat pada jahitan langit-langit. Ketika TGF-β1 diaplikasikan selama tahap awal ekspansi MP tikus, tulang terbentuk, kemungkinan di lokasi jahitan.

d. Otot Mulut dan Palatal dan Deformitas Terkait

Cacat yang tercakup dalam celah bibir dan langit-langit yang terbuka berkisar dari yang disebut celah mikroform hingga celah bibir dan langit-langit unilateral atau bilateral yang lengkap. Otot orbicularis oris (OO) terdiri dari banyak strata serat otot yang memiliki orientasi berbeda dan mengelilingi bukaan mulut. Sekitar 7 minggu p.c. pada manusia, dua bagian atas rahang atas menyatu dengan bagian tengah hidung yang menonjol; Namun, fusi bibir tidak lengkap sampai lapisan epitel menghilang melalui EMT dan/atau apoptosis.

Pada 8 minggu p.c., tampak pita sel mesenkim yang padat dan terus menerus yang membentuk otot OO; serabut otot OO terlihat hadir dalam 12 minggu dan arsitektur otot OO lengkap terbentuk dalam 16 minggu. Setiap keterlambatan dalam fusi dapat menyebabkan cacat OO subepitel, seperti migrasi sel mesenkim yang berubah. Cacat subepitel (tidak terlihat) pada otot OO merupakan bentuk bibir sumbing yang paling ringan, yang merupakan bagian dari spektrum fenotipik CL / P. Cacat ini berupa tonjolan jaringan, menyerupai bekas luka di bibir atas sepanjang filtrum.

Studi histologis telah menunjukkan bahwa cacat yang dijelaskan di atas meluas ke serat otot otot OO superior. Sebuah metode menggunakan ultrasonografi resolusi tinggi dikembangkan untuk memvisualisasikan otot OO secara noninvasif. Cacat OO berbeda secara signifikan antara kerabat derajat pertama individu CL / P dan kontrol, dengan perbedaan yang terdeteksi oleh USG, konsisten dengan informasi dari otopsi.

Menariknya, pada tikus knockout Bmp4, bibir sumbing bilateral dapat terlihat di E14.5, padahal kondisi ini hanya terjadi pada 22% bayi baru lahir. Hal ini menunjukkan bahwa bibir sumbing awal diselamatkan atau disembuhkan dalam rahim, hanya menyisakan cacat OO subepitel. Dua individu dengan defek OO ditemukan mengalami mutasi pada BMP4, sedangkan tidak ditemukan pada

kontrol. Bukti kuat bahwa diskontinuitas OO merupakan bagian dari spektrum fenotipe CL/P penting untuk memperkirakan risiko kekambuhan klinis untuk keluarga dengan anggota yang terkena CL/P.

Bentuk CP paling ringan disebut sebagai "CP submukosa". Ini terdiri dari uvula bifid, diastasis otot palatal, dan takik di permukaan posterior langit-langit keras. Kerusakan pada struktur dan/atau fungsi nasofaring dapat menyebabkan inkompetensi velofaringeal (VPI). Meskipun sebagian besar VPI disebabkan oleh CP, prevalensi populasi VPI karena penyebab lain adalah sekitar 2,5%.

VPI dapat disebabkan oleh defek otot submukosa dari levator veli palatini atau muskulus uvulae. Sebagian besar otot palatum lunak berasal dari sel miotom, yang menginvasi lengkung faring 4 dan kemudian bermigrasi ke langit-langit mulut, dengan persarafan dari saraf vagus. Satu otot (tensor veli palatini) berasal dari sel-sel miotom yang menyerang lengkung 1 dan dipersarafi oleh saraf trigeminal.

Pada tikus, tensor veli palatini, levator veli palatini, pterigoid medial, dan otot pterigoid lateral adalah bidang miogenik, dimulai pada hari kehamilan 15. Palatoglossus, palatopharyngeus, dan muskulus uvula, bagaimanapun, belum terbukti. Kehadiran fitur anatomi ini pada individu yang tidak terpengaruh dapat meningkatkan risiko terjadinya sumbing pada keturunannya.

e. Small Ubiquitin-Like Modifier (SUMO) Modification of Signaling] Pathways in Palatogenesis

Pemahaman molekuler nonsyndromic (NS) CL/P lebih rumit karena penetrasi mungkin berbeda secara signifikan ketika mutasi tertentu ditempatkan pada strain yang berbeda. Ini mencerminkan fakta bahwa patogenesis CL/P tunduk pada pengubah genetik dan lingkungan. Salah satu mekanisme posttranslational adalah karena SUMO. Protein SUMO diekspresikan di mana-mana di seluruh kerajaan eukariotik. SUMO1 menunjukkan ekspresi yang kuat di epitel tepi medial

langit-langit sekunder. Sebuah breakpoint translokasi yang mengganggu SUMO1 ditemukan pada pasien dengan CLP. Cacat translokasi ini adalah penyebab CL/P dan telah dikonfirmasi pada tikus yang kekurangan SUMO1.

Selain itu, mutasi pada TBX22 sangat mempengaruhi sumoilasi, dengan perubahan dalam proses ini setidaknya sebagian bertanggung jawab atas hilangnya fungsi. Target SUMO lainnya termasuk pensinyalan Smad4, Msx1, p63, Pax9, Eya1, dan FGF, perubahan di beberapa di antaranya dapat mempengaruhi jalur SUMO. Merusak keseimbangan normal ekspresi dan aktivitas untuk gen seperti TBX22, Msx1, SATB2, dan p63 selama awal kehamilan kemungkinan merupakan risiko terjadinya CL/P. Dalam menjelaskan hubungan faktor lingkungan, jalur SUMO dan jaringan gen kraniofasial dipengaruhi oleh modifikasi posttranscriptional mungkin penting untuk memahami bentuk idiopatik dari celah orofasial.

f. Tinjauan tentang Etiologi Genetik dari Langit-langit Sumbing

Gangguan pada setiap tahap selama perkembangan langit-langit, misalnya pertumbuhan rak palatal yang rusak, elevasi yang gagal atau tertunda, dan fusi yang tersumbat, dapat menyebabkan CP. Sebagai salah satu kelainan kraniofasial bawaan yang paling umum, CP terjadi pada sekitar 1 per 750 kelahiran hidup di Amerika Serikat. Celah lebih sering terjadi di antara orang Asia (sekitar 1: 400) dan orang Indian Amerika tertentu daripada di Eropa. Celah relatif lebih jarang di antara orang Afrika dan Afrika Amerika (sekitar 1: 1.500).

Etiologi CL/P disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Karakterisasi urutan genom akan menunjukkan variasi dalam tahapan morfogenesis kraniofasial. Klasifikasi CL/P menjadi sindrom dan gen NS membantu untuk memahami mekanisme molekuler dan genetik yang mempengaruhi jenis cacat kraniofasial ini. Selain itu, terdapat bukti kuat bahwa faktor lingkungan seperti konsumsi alkohol, tembakau, dan antikonvulsan meningkatkan risiko CL/P.

Di sisi lain, asam folat mungkin memiliki efek perlindungan pada CL/P dan cacat tabung saraf. Data terbaru dari Jaringan Pencegahan Cacat Kelahiran Nasional telah menunjukkan bahwa cacat tabung saraf telah menurun dari 5/10.000 menjadi kurang dari 2/10.000 setelah pasokan makanan diperkaya dengan asam folat. Vitamin dan protein yang memfasilitasi penyerapan dan metabolisme ini mungkin merupakan gen kandidat dalam perkembangan kraniofasial.

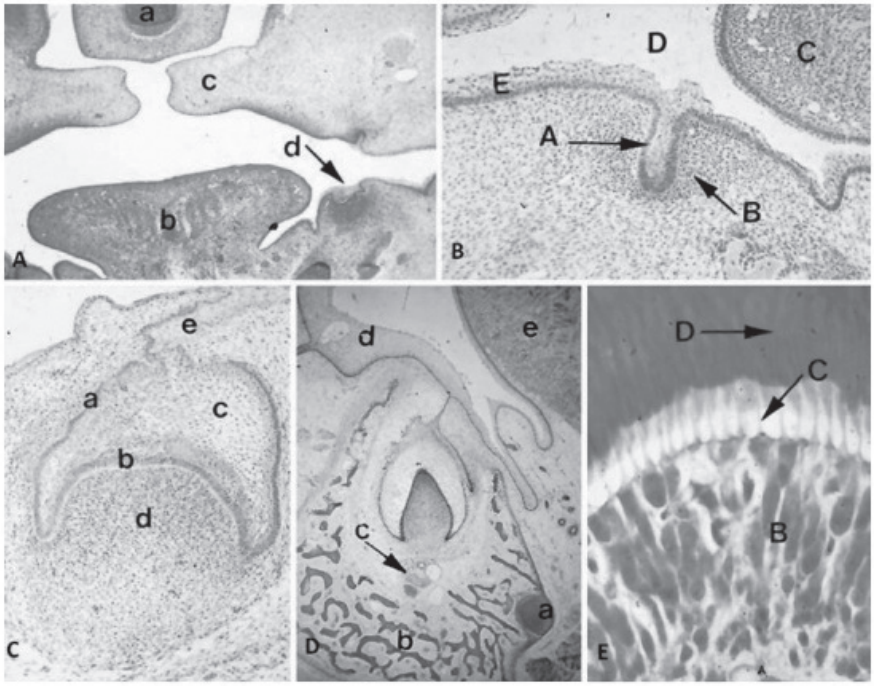
7. Perkembangan Gigi

Dari perspektif evolusi, gigi mamalia dianggap sebagai sistem organ segmental atau berurutan, di mana jumlah gigi tertentu diatur secara spasial di sepanjang sumbu linier rahang. Jalur biokimia dan perkembangan yang mengontrol permulaan perkembangan gigi pada vertebrata yang berbeda sangat dilestarikan.

Bagi ahli biologi perkembangan, model gigi berkembang berguna untuk mempelajari mode pola dan morfogenesis yang menentukan posisi, ukuran, bentuk, dan jumlah selama organogenesis. Bagi ahli biologi sel punca dan ahli rekayasa jaringan, gigi yang membentuk dan berkembang sepenuhnya adalah model yang menarik yang menawarkan tantangan dan peluang. Reservoir rumah gigi dewasa dari sel punca postnatal atau "niche" yang berdiferensiasi menjadi tulang dan dentin serta jaringan lain.

Sel-sel ini telah digunakan dalam rekayasa jaringan untuk meregenerasi jaringan termineralisasi. Karena implantasi "gigi tabung percobaan" yang direkayasa secara biologis tidak akan mengakibatkan konsekuensi yang mengancam jiwa, minat yang berkembang di bidang bioteknologi untuk memanfaatkan kekayaan pengetahuan genetik tentang perkembangan gigi untuk meregenerasi seluruh organ gigi untuk terapi penggantian. Memahami prinsip dasar yang memandu perkembangan gigi, salah satu sistem organ mamalia yang paling kompleks, sangat penting untuk pengobatan regeneratif.

Gigi berkembang dalam tahapan berbeda yang mudah dikenali di bawah mikroskop. Mereka adalah tahap perkembangan gigi lamina, bud, cap, dan bell (awal dan akhir). Karena peristiwa molekuler yang mengubah tunas gigi menjadi gigi termineralisasi yang terbentuk sempurna telah diketahui, istilah fungsionalnya adalah sebagai berikut dapat digunakan untuk menggambarkan organ gigi yang sedang berkembang: inisiasi, morfogenesis, diferensiasi sel atau sitodifferensiasi, dan aposisi matriks.



Penggambaran histologis perkembangan gigi. (a) fase lamina (a = septum hidung; b = lidah; c = rak palatal; d = lamina gigi). (b) tahap tunas (a = pertumbuhan ektodermal; b = mesenkim gigi; c = lidah; d = ruang rongga mulut; e = ektoderm mulut). (c) cap atau transisi ke tahap lonceng awal (a = epitel gigi luar; b = epitel gigi bagian dalam; c = retikulum stellata; d = ektomenkim papilla gigi; e = lamina gigi). (d) tahap lonceng akhir (a = ikatan saraf; b = tulang alveolar; c = pembuluh darah; d = ektoderm oral; e = lidah). Perhatikan perluasan lamina gigi pada aspek kanan

organ gigi yang akan membentuk gigi seri berikutnya. (e) onset dentinogenesis (a = pulpa gigi; b = kelompok odontoblas yang tampak berdesakan di ujungnya; c = proses odontoblas; d = dentin).

Tanda pertama perkembangan gigi yang terlihat, menjadi jelas sekitar 5 minggu perkembangan manusia dan pada hari embrio 11 (E11) pada masa gestasi mencit, adalah penebalan epitel mulut yang melapisi lengkung frontonasal, rahang atas, dan rahang bawah. Pada tahap ini, lamina gigi bersifat induktif dan dapat mengarahkan mesenkim ke mesenkim pembentuk gigi. Seiring perkembangannya, lamina gigi tumbuh menjadi kuncup yang dibedakan oleh zona ektomenkim kental yang berbatas tegas yang disebut papilla gigi.

Pada tahap ini, potensi induktif atau pembentukan gigi dipindahkan dari epitel gigi ke papilla gigi. Pada tahap cap, terjadi perpanjangan lebih lanjut, dan komponen ektodermal disebut sebagai organ gigi atau enamel. Organ enamel dan papilla gigi menjadi terbungkus oleh folikel gigi, lapisan tipis sel mesenkim yang memisahkan papilla gigi dari jaringan ikat rahang lainnya.

Transisi dari tahap tunas ke penutup menandai dimulainya pembentukan mahkota. Mirip dengan pusat sinyal yang ditemukan di jaringan lain, organ gigi memanfaatkan simpul email sebagai pusat pengorganisasian penting yang memulai pola cuspal. Di wilayah ini, satu set molekul pensinyalan yang unik diekspresikan. Mereka memodulasi bentuk mahkota dan papilla gigi yang mendasarinya. Simpul enamel mengalami kematian sel terprogram atau apoptosis setelah pola cusp selesai pada permulaan tahap awal lonceng.

Organ gigi kemudian mengambil bentuk lonceng karena sel-sel terus membelah dengan kecepatan yang berbeda-beda. Lapisan sel kuboid terluar disebut epitel gigi eksterna, sedangkan sel yang membungkus papila gigi adalah epitel gigi bagian dalam. Yang terakhir memunculkan ameloblas, sel yang bertanggung jawab untuk pembentukan enamel. Lapisan fungsional berkembang di dalam

organ enamel, yang memungkinkannya mengembang dan mengubah papilla gigi.

Sel-sel berbentuk bintang dari retikulum stellata kaya akan glikosaminoglikan yang dianggap sebagai penyerap cairan, serta faktor pertumbuhan yang menyebabkan ekspansi. Lapisan sempit sel pipih yang disebut stratum intermedium, yang mengekspresikan fosfatase alkali tingkat tinggi, berkembang berdekatan dengan epitel gigi bagian dalam dan mempengaruhi diferensiasi menjadi ameloblas, serta proses biomineralisasi email.

Segera setelah bentuk mahkota ditentukan, sel-sel epitel gigi bagian dalam di lokasi ujung puncak gigi berhenti membelah dan memberi sinyal pada sel-sel papilla gigi yang mendasari untuk mengatur diri mereka sendiri di sepanjang epitel–antarmuka mesenchymal. Sel-sel yang baru berdiferensiasi ini disebut odontoblas, sel yang bertanggung jawab untuk sintesis dan sekresi matriks dentin yang berbagi sifat biokimia dengan tulang.

Papilla gigi sekarang disebut pulpa gigi. Setelah odontoblas mengendapkan lapisan pertama predentin, sel epitel gigi bagian dalam berkembang menjadi ameloblas atau sel penghasil email. Saat email disimpan di atas matriks dentin, ameloblas mundur ke luar dan mengalami apoptosis. Sebaliknya, odontoblas melapisi permukaan bagian dalam dentin dan tetap aktif secara metabolik selama gigi hidup.

Epitel gigi bagian dalam dan luar bergabung di area loop serviks untuk membentuk selubung akar epitel Hertwig. Struktur ini mempengaruhi diferensiasi odontoblas dari papilla gigi, serta sementoblas dari mesenkim folikel, sehingga masing-masing membentuk dentin akar dan sementum. Folikel gigi yang memunculkan komponen periodonsium (fibroblas ligamen periodontal, tulang alveolar soket gigi, dan sementum) juga berperan selama erupsi gigi, fase terakhir odontogenesis.

a. Interaksi Sinyal Selama Perkembangan Gigi

Interaksi epitel-mesenkim yang melibatkan pertukaran informasi molekuler antara ektoderm dan mesenkim mendorong peristiwa penting dalam morfogenesis gigi. Seperti halnya tunas anggota gerak, tidak ada faktor transkripsi tunggal atau faktor pertumbuhan yang bertanggung jawab untuk odontogenesis; sebaliknya, serangkaian interaksi yang melibatkan beberapa molekul mengarah pada perkembangan bentuk gigi yang kompleks. Pensinyalan bersifat timbal balik.

Dengan kata lain, informasi dipertukarkan ke dan dari epitel gigi ke mesenkim, dan ke dan dari mesenkim gigi ke epitel. Misalnya, ketika epitel gigi dipisahkan dari mesenkim, pola puncak gigi tidak terjadi. Demikian pula, dengan tidak adanya epitel gigi, mesenkim gigi tidak berdiferensiasi menjadi odontoblas.

Dua kelompok molekul utama yang terlibat dalam pertukaran informasi antara epitel gigi dan mesenkim adalah faktor transkripsi dan faktor pertumbuhan. Mediator kuncinya adalah keluarga BMP, FGF, dan WNT: Shh, molekul transkripsi seperti gen homeobox Msx1, -2, faktor pengikat peningkat limfoid 1 (Lef-1) dan Pax9, anggota gen faktor transkripsi yang mengandung kotak berpasangan keluarga. Untuk penjelasan tentang aksi dan interaksi molekul-molekul ini.

b. Peran Extracellular Matrix (ECM) dalam Morfogenesis Gigi dan Cytodifferentiation

Extracellular Matrix atau ECM membran basal mengarahkan pertumbuhan dan lipatan epitel gigi selama morfogenesis. Molekul seperti kolagen tipe I, III, dan IV, bersama dengan laminin dan berbagai proteoglikan, diekspresikan dalam membran basal pada antarmuka epitel-mesenkim gigi. MMPs, seperti gelatinase, membelah kolagen tipe-IV dan berkontribusi pada degradasi keseluruhan dari membran basal.

Ekspresi protease inhibitor, TIMPs 1, 2, dan 3, juga berkorelasi dengan morfogenesis gigi. Penelitian in vitro sebelumnya telah menunjukkan bahwa integritas membran basal mempengaruhi pertumbuhan dan lipatan epitel gigi selama morfogenesis dan penataan spasial sel yang mengalami diferensiasi terminal.

c. Biomineralisasi Dentin

Pembentukan dentin mengikuti prinsip yang sama yang memandu pembentukan jaringan termineralisasi turunan mesenkim lainnya, misalnya sementum atau tulang. Odontoblas adalah sel berdiferensiasi akhir yang mensintesis dan mengeluarkan matriks organik kaya kolagen tipe-I yang disebut predentin.

Saat odontoblas mundur ke tengah gigi, proses seluler yang selanjutnya termineralisasi tetap berada di matriks. Kristal apatit diendapkan secara teratur, dengan gangguan yang mengakibatkan matriks yang rusak, seperti terlihat pada beberapa dentinogeneses imperfectae dan displasia.

Selama beberapa dekade, para peneliti telah mencari jawaban atas pertanyaan mendasar ini:

Bagaimana komposisi yang tepat dari matriks dentin dan fitur biokimia apa yang membedakan dentin dari tulang dan sementum?

Adakah penanda khusus dentin dan dapatkah digunakan untuk mengkarakterisasi sifat sel pengganti yang bertanggung jawab untuk membentuk dentin reparatif?

Bagaimana ciri fisik dan struktur konformasi molekul ECM memfasilitasi kalsifikasi dentin?

Apakah makromolekul ini berinteraksi satu sama lain selama mineralisasi dentin, dan apakah mereka membentuk kompleks supramolekul yang mendorong pengendapan kristal hidroksiapatit?

Apa sifat molekul ECM yang memodulasi inisiasi, laju, dan tingkat deposisi dentin?

Apa sifat gen yang mengkode molekul ECM untuk dentin?

Apakah defek pada gen-gen ini bertanggung jawab atas kelainan dentin yang diturunkan, yaitu dentinogenesis imperfecta (DGI) dan dentin displasia?

Gen apa yang mengatur ekspresi molekul ECM dentin kunci?

Protein non-kolagen (NCP) dari matriks dentin dianggap memainkan peran unik dalam memodulasi mineralisasi dentin. Bukti eksperimental untuk peran ini disediakan oleh penemuan bahwa mutasi pada gen dentin sialophosphoprotein (DSPP) bertanggung jawab atas kerusakan yang terlihat pada DGI tipe II dan III. Karena 90% dari matriks organik adalah kolagen tipe-I, tidak mengherankan bahwa pasien dengan DGI tipe I yang disebabkan oleh mutasi pada gen kolagen tipe-I mengalami defek dentinal yang parah.

Dalam beberapa tahun terakhir, keluarga NCP dentin dan tulang yang telah menarik perhatian adalah protein ligan pengikat integrin kecil, N-linked glycoprotein (SIBLING). Kelompok ini terdiri dari DSPP, dentin matrix protein 1 (DMP1), bone sialoprotein (BSP), dan osteopontin (OPN). Karena mereka adalah molekul polianionik, protein SIBLING aktif dalam mineralisasi matriks yang mengandung kolagen dan juga dianggap mendorong pertumbuhan kristal dalam predentin.

d. Dentin Sialophosphoprotein (DSPP)

DSPP adalah anggota dari keluarga SIBLING yang membuat matriks dentin dapat dibedakan dari tulang. Ini ditranskripsi dari satu mRNA yang mengkodekan DSP pada ujung 5 ¢ dan DPP pada ujung 3 ¢ dari sebuah molekul prekursor besar. Karena kelimpahan setidaknya dua protein dalam ECM dentin, DSPP kemungkinan besar akan dibelah setelah diterjemahkan oleh proteinase.

Profil ekspresi DSP dan DPP menunjukkan kolokalisasi spesifik gigi pada preameloblas, odontoblas yang baru berdiferensiasi dalam matriks predentin dan dentin. DSPP memang terjadi di tulang, tetapi dengan osteoblas yang diekspresikan jauh lebih sedikit daripada di dentin dan odontoblas.

DSP, ditemukan oleh Butler, tidak memiliki fungsi khusus hingga saat ini; itu tidak mempromosikan mineralisasi in vitro. Sebaliknya, DPP, yang ditemukan oleh Veis dan Perry, dapat memodulasi mineralisasi. Ini mengandung sejumlah besar residu asam, seperti asam aspartat dan fosfoserin, dan dapat memulai dan memodulasi pembentukan dan pertumbuhan kristal hidroksiapatit.

Dinyatakan dalam odontoblas, DPP mengikat kolagen di depan mineralisasi dan dapat memodulasi pengikatan NCP lain ke kristal hidroksiapatit yang tumbuh dalam konformasi tertentu. Baru-baru ini, bentuk proteoglikan dari DSP (DSP-PG) telah diisolasi dan dikarakterisasi, tetapi peran tepatnya masih belum diketahui.

Masing-masing dari tiga varian yang diturunkan DSPP, DSP, DPP, dan DSP-PG, dapat memainkan peran unik dalam mineralisasi dentin. Konversi DSPP menjadi DSP dan DPP di dentin mungkin memerlukan aktivasi dan molekul pengaktif, setelah diidentifikasi, mungkin memiliki nilai terapeutik. Karena prekursor DSPP

adalah molekul besar, kemungkinan besar diperlukan perubahan struktural untuk memungkinkan DPP mengikat kalsium ke serat kolagen.

Dengan kata lain, laju dan luasnya biomineralisasi dapat dikendalikan oleh aktivasi dan perubahan struktural yang melibatkan DSPP. Mutasi pada gen DSPP manusia menimbulkan DGI-II dan DGI-III, menyebabkan dentin menjadi sangat terpengaruh. Studi dengan tikus DSPP-null telah memberikan bukti cacat dalam mineralisasi dentin. Oleh karena itu, protein SIBLING sangat penting untuk dentinogenesis normal.

BAB IV MENUJU SINTESIS MODERN UNTUK KRANIOFASIAL BIOLOGI

A. MENUJU SINTESIS MODERN UNTUK KRANIOFASIAL BIOLOGI

1. Dasar Genomik-Epigenomi untuk Pengobatan Ortopedik Dentofasial

Simposium pertama tentang Pertumbuhan Kraniofasial di Universitas Michigan, juga dikenal sebagai Simposium Pertumbuhan Michigan dan Simposium Moyers, diadakan pada tahun 1974 silam. Karena didirikan untuk menghormati Dr. Robert E. Moyers, mantan ketua Departemen Ortodontik dan kemudian direktur Pusat Pertumbuhan dan Perkembangan Manusia, sejak awal Simposium mencerminkan visi Bob tentang lingkungan intelektual yang berkelanjutan dalam lingkungan akademis utama.

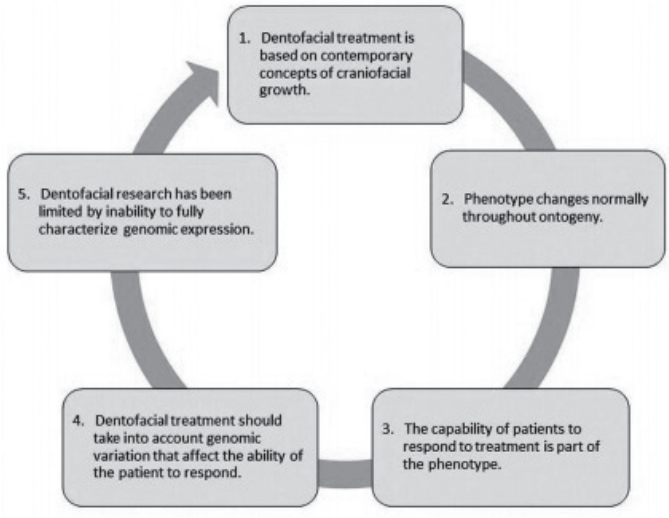
Simposium ini dirancang untuk mempertemukan para ahli di bidang ilmu bio-medis/kedokteran gigi dan ortodontik klinis dengan para ilmuwan dan cendekiawan dari banyak bidang akademis lainnya, mulai dari paleontologi hingga psikologi dan sosiologi (Lucker et al., 1981) dan bahkan terhadap humaniora, seperti pertimbangan bentuk wajah dan kecantikan yang tercermin dalam sejarah seni rupa (McNamara, 1993).

Sejak awal berdirinya, Moyers Symposium lebih dari sekadar forum untuk laporan ilmiah dan klinis yang biasanya ditemukan pada pertemuan masyarakat profesional seperti pertemuan tahunan American Association of Orthodontists dan International Association for Dental Research.

Sebaliknya, Simposium Moyers menyediakan platform unik untuk menyajikan informasi ilmiah dan klinis terkini dalam konteks kemajuan konsep baru dan inovatif tentang status saat ini dan prospek masa depan untuk penelitian kraniofasial dan ortodontik. Ada beberapa peluang serupa di mana ilmuwan, cendekiawan, dan dokter benar-benar diharapkan untuk mengemukakan gagasan tentang di mana bidang gabungan penelitian kraniofasial dan pengobatan kelainan bentuk dentofasial, bagaimana mereka sampai di sana dan ke mana tujuan mereka di masa depan.

Dalam hal ini, Simposium Moyers bukan hanya interdisipliner-melainkan transdisipliner (Lee, 2005; Medicus, 2005) karena mempromosikan wawasan ke dalam spektrum penuh masalah biologis, psikososial, dan humanistik terkait dengan penyebab, perkembangan dan pengobatan gangguan dentofasial. dan untuk kemajuan ortodontik sebagai profesi terpelajar.

Tujuan bab ini adalah untuk memberikan gambaran umum tentang perkembangan konsep modern genomik dan epigenomik dalam konteks kemajuan penelitian kraniofasial dan perawatan ortodontik-ortopedi untuk mengembangkan kelainan bentuk dentofasial melalui rangkaian lima aksioma terkait sebagai titik fokus diskusi. Tujuan utamanya adalah untuk mempromosikan sintesis yang lebih jelas dalam biologi kraniofasial antara ilmu genomik modern dan pendekatan perawatan ortopedi dentofasial.



Aksioma dirumuskan sebagai dasar pembahasan lebih lanjut mengenai keterkaitan konsep dan prinsip epigenomik genomik, penelitian pertumbuhan kraniofasial dan perawatan ortopedi dentofasial.

2. Mengapa Sintesis?

Selama tahun-tahun awalnya, Simposium Moyers mencakup makan malam terbuka untuk semua orang yang menghadiri acara dua hari tersebut. Sebagai hiburan malam itu, Bob akan merekrut anggota terhormat dari fakultas The University of Michigan --seseorang yang tidak terkait dengan kedokteran gigi atau kedokteran -- untuk memberikan kuliah singkat setelah makan malam tentang topik yang mungkin menarik minat luas.

Pembicara makan malam untuk Simposium Moyers pertama adalah Frank H.T. Rhodes, profesor geologi dan pada saat itu Wakil Presiden Bidang Akademik1, yang berbicara tentang kehidupan dan kontribusi St. Thomas Aquinas (1225-1274).

Aquinas adalah seorang Aristoteles yang berusaha untuk "mengkristenkan" Aristoteles untuk dunia abad pertengahan. Aquinas juga adalah salah satu cendekiawan Abad Pertengahan yang paling luar biasa yang menghasilkan lebih dari 30 karya besar yang berhubungan dengan teologi, sains, dan filsafat. Karya monumentalnya, Summa Theologica, berisi 60 volume yang membahas persepsi kita tentang alam semesta melalui pengalaman pribadi dan sains.

Rhodes mencatat bahwa,"orisinalitas sejati Aquinas tidak begitu banyak terletak pada penemuan yang baru tetapi pada keberanian semata-mata dalam menangani sintesis proporsi monumental seperti itu" (1975, penekanan ditambahkan).

Sambil mengakui "kelancangannya membandingkan", Rhodes melanjutkan untuk mengamati bahwa atas pertimbangan visi Bob Moyers untuk Simposium Pertumbuhan Kraniofasial dikombinasikan dengan pengalaman hidupnya di Yunani selama Perang Dunia II dan selama karir akademisnya yang terkenal, itu adalah "... mudah untuk menarik kesejajaran antara kesuksesan besar Thomas Aquinas sebagai seorang pembuat sintesis, seorang negarawan akademis yang berkomitmen, dan seorang individu dengan dedikasi seumur hidup untuk pelayanan kemanusiaan yang lebih luas... "(1975, penekanan ditambahkan).

Jadi, mungkin tanpa disadari, Profesor Rhodes memberikan perpaduan sempurna antara minat Bob — Aristoteles dan Yunani secara umum, kehidupan akademis, filsafat, sains, dan, tentu saja, ortodontik. Bob juga seorang pembuat sintesis hebat yang berusaha menerapkan prinsip-prinsip ilmiah dan ilmiah dari mana pun ia menemukannya untuk menyampaikan minatnya yang menyeluruh dalam ortodontik melalui penelitian kraniofasial.

3. Apa itu Sintesis?

Sintesis hanyalah kombinasi dari dua atau lebih tesis2 yang bersama-sama menciptakan sesuatu yang baru. Sintesis sejati adalah perpaduan ide dan

pendekatan transdisipliner dari dua bidang atau bidang yang relatif terpisah untuk menciptakan konsep dan pendekatan baru yang menggabungkan prinsip-prinsip komponen yang sebelumnya berbeda.

Untuk keperluan bab ini, sintesis digunakan untuk menghubungkan dan menggabungkan konsep modern secara eksplisit dalam bidang genomik yang relatif baru dan terutama cabangnya yang lebih baru, epigenomik, dengan konsep pertumbuhan kraniofasial dan penelitian ortodontik yang mengarah ke wawasan tentang pengobatan kelainan dentofasial.

Mungkin cara termudah untuk menjelaskan konsep sintesis dalam sains adalah dengan menggunakan pengembangan "sintesis evolusioner modern" (Huxley, 1942) sebagai contoh. Selama paruh akhir abad ke-19 dan awal abad ke-20, studi evolusi pada dasarnya dibagi menjadi tiga bidang utama:

a. Paleontologi
b. Ekologi, Biologi Eksperimental, dan Embriologi
c. Genetika Mendel

Pendekatan ahli paleontologi yang bekerja di lapangan untuk menemukan sisa-sisa fosil hewan punah dan kemudian di museum untuk mengumpulkannya secara khas menyimpulkan proses evolusi terutama melalui perakitan garis keturunan yang mewakili perubahan progresif dalam morfologi (fenotipe) karena seleksi alam fitur morfologi dan perilaku/fungsi.

Ahli embriologi, ahli biologi eksperimental dan ahli ekologi berfokus pada variasi morfologi pada hewan yang masih ada yang berkorelasi dengan lingkungan untuk menyimpulkan mekanisme pewarisan perubahan bertahap dari waktu ke waktu (Morgan, 1926; Waddington, 1939, 1940, 1962). Di sisi lain, bidang genetika populasi yang muncul, menyebabkan evolusi terutama melalui prinsip-prinsip yang lebih baru seperti mutasi dan genetik pemisahan (drift dan aliran) menyebabkan perubahan dalam kebugaran genetik (Haldane, 1932; Dobzhanski, 1937).

Sintesis antara kelompok-kelompok ini terjadi pada akhir tahun 1930-an ketika menjadi jelas bahwa perubahan gen memberikan dasar bagi perubahan fenotipe yang kemudian ditindaklanjuti oleh proses seleksi alam. Jadi, satu kelompok atau ide tidak digantikan oleh yang lain; sintesis dari semuanya sangat penting untuk menjelaskan proses evolusi secara lebih lengkap3 dan, dengan demikian, mereka bergabung menjadi bidang biologi evolusioner neo-Darwinian.

B. BIOLOGI KRANIOFASIAL DAN ORTODONTIS KLINIS

Pendapat mengenai etiologi dan riwayat alamiah maloklusi memberikan dasar pemikiran yang mendasar untuk pengobatan "filosofi" yang menjadi ciri bidang ortodontik. (Robert Moyers, komunikasi pribadi). Biologi kraniofasial didefinisikan sebagai studi tentang perkembangan, pertumbuhan dan fungsi kerangka kraniofasial, gigi dan jaringan terkait (Carlson, 1985).

Penelitian dasar dalam biologi kraniofasial selalu menjadi dasar dari perawatan ortodontik dan penelitian terapan di bidang tersebut telah didorong oleh masalah klinis yang berkaitan dengan deformitas kraniofasial secara umum dan minat ortodontik pada deformitas dentofasial pada khususnya.

Sejak masa Edward Angle (1907), ahli ortodontik mendasarkan "filosofi" perawatan mereka pada konsep-konsep yang berlaku mengenai efek. dari (bio) kekuatan mekanis pada pertumbuhan dan renovasi struktur kerangka kraniofasial. Kemanjuran remodeling tulang alveolar sebagai respons terhadap gaya yang diterapkan pada gigi telah dibuktikan sejak awal dalam sejarah ortodontik.

Namun, kemampuan untuk memodifikasi pertumbuhan kerangka pada jahitan kubah kranial dan midface dan melalui tulang rawan dari kondilus mandibula secara terapeutik telah diperdebatkan selama lebih dari satu abad. Pandangan sebelumnya bahwa pola pertumbuhan dan remodeling kerangka kraniofasial selain yang terkait dengan tulang alveolar tidak dapat diubah jelas menegaskan

penekanan pada perawatan yang difokuskan di sekitar mekanika ortodontik untuk menghasilkan pergerakan gigi, biasanya setelah sebagian besar atau semua pertumbuhan selesai (Brodie, 1946).

Di sisi lain, keyakinan bahwa pertumbuhan tulang kraniofasial dapat diubah dengan pengobatan adalah dasar untuk penggunaan "peralatan yang mengubah pertumbuhan" dalam upaya untuk memperbaiki maloklusi tulang pada pasien yang lebih muda dan aktif tumbuh (Graber, 1983).

C. MENGUBAH KONSEP GENETIKA DAN PERTUMBUHAN KRANIOFASIAL

Untuk beberapa waktu, upaya telah dilakukan untuk memberikan kerangka konseptual utama untuk semua pertumbuhan kraniofasial atau, jika gagal, sintesis rapi dari beberapa "teori". Upaya ini umumnya belum berhasil karena beragam aspek dan sifat rumit dari pertumbuhan kraniofasial... Sangat penting untuk diingat bahwa gagasan lama tetap ada dalam literatur... lama setelah ditinggalkan oleh ahli biologi penelitian kraniofasial. (Moyers, 1988: 48-50).

Sejarah penelitian dalam biologi kraniofasial dan ortodontik dicirikan oleh lima hipotesis atau teori yang disusun secara berurutan dan relatif berbeda, untuk menjelaskan mekanisme yang bertanggung jawab atas pertumbuhan struktur kerangka kraniofasial dan, secara bersamaan, sejauh mana pertumbuhan kraniofasial dapat dipengaruhi secara terapeutik. perawatan ortodontik.

Tiga pertama dari teori utama pertumbuhan kraniofasial, yang mencakup enam dekade pertama atau lebih dari abad ke-20, teori pemodelan ulang, teori sutural, dan teori septum/tulang rawan hidung — dicirikan oleh pandangan bahwa perkembangan dan pertumbuhan tulang, jahitan dan semua tulang rawan kraniofasial, masing-masing, terutama merupakan hasil dari faktor bawaan intrinsik yang pada dasarnya tidak dapat diubah sampai tingkat yang signifikan.

Bersama-sama, kelompok teori dan proposisi wajar bahwa perawatan ortopedi dentofasial tidak dapat mempengaruhi pertumbuhan kraniofasial ke tingkat yang signifikan dapat digambarkan sebagai komponen kerangka kerja konseptual yang lebih besar yang disebut sebagai paradigma genetik. Tak lama setelah pertengahan abad ke-20, sebuah sudut pandang alternatif diusulkan yang menempatkan lebih sedikit penekanan pada "predeterminasi" yang diturunkan dan kekekalan pertumbuhan kraniofasial, tetapi lebih difokuskan pada kapasitas untuk perubahan pertumbuhan kerangka kraniofasial dalam menanggapi variasi fungsi biomekanik , serta gaya yang diterapkan pada struktur kraniofasial.

Teori pertama dan dominan pada era itu, hipotesis matriks fungsional, memberikan penyimpangan radikal dari paradigma genomik karena ia berfokus pada peran fungsi otot serta jaringan lunak lain, organ, dan bahkan ruang yang terkait dengan wilayah kraniofasial pada pertumbuhan. dari kerangka kraniofasial. Teori umum pertumbuhan kraniofasial berikutnya, teori servosystem, juga menekankan peran fungsi otot sehubungan dengan perubahan pertumbuhan kraniofasial.

Namun, teori servosystem juga berfokus pada peran faktor hormonal yang mempengaruhi fisiologi sel karena berkaitan dengan perubahan pertumbuhan kerangka maxillomandibular. Karena penekanan kedua teori ini pada faktor ekstrinsik "fungsional", bersama-sama mereka telah dijelaskan sebagai komponen paradigma fungsional biologi kraniofasial.

1. Determinisme Genetik dan Paradigma Genetik

Pada kelahirannya, genetika adalah ilmu tentang kemiripan, bukan -- seperti yang akan terjadi kemudian -- ilmu tentang mekanisme yang menghasilkan kemiripan ini dipertimbangkan dalam terang pengetahuan saat ini, interpretasi bahwa semua ontogeni6 dan khususnya perkembangan dan pertumbuhan kompleks kraniofasial yang mengarah ke tipe atau klasifikasi morfologi yang tidak dapat diubah dapat dianggap "ditentukan sebelumnya" adalah paling naif.

Namun, ahli biologi kraniofasial dan ortodontis pada awal abad ke-20 jelas tidak memiliki manfaat dari pengetahuan biologi molekuler dan genomik saat ini yang menjadi dasar pandangan mereka tentang pertumbuhan dan perawatan kraniofasial. Selain itu, bahkan pengetahuan penuh tentang konsep-konsep dalam genetika seperti yang dipahami pada saat itu hanya akan memberikan sedikit manfaat karena sangat tidak lengkap dan bidangnya masih dalam kondisi yang masih baru.

Konsep modern genetika baru muncul ketika teori renovasi menonjol pada 1920-an dan 1930-an (Brash, 1924, 1934). Transmisi genetika, yang berfokus pada prinsip matematika pewarisan karakteristik diskrit dalam suatu populasi, dimulai pada awal abad ke-20 setelah penemuan kembali eksperimen Mendel tentang hereditas pada tumbuhan. Namun, selama paruh pertama abad ke-20 atau lebih, tidak ada pengetahuan nyata tentang sifat gen dan mekanisme kerja gen.

Teori pewarisan "pra-genetika" yang paling banyak dipegang pada awal abad ke-20 dapat dikaitkan dengan August Weismann (1834-1914), yang oleh banyak orang dianggap sebagai bapak genetika modern. Weismann-lah yang mendemonstrasikan bahwa hanya sel germinal — sperma dan telur — yang membawa unit yang bertanggung jawab atas hereditas.

Keyakinan alternatif sebelumnya didasarkan pada asumsi bahwa sel-sel somatik, seperti otot dan tulang, berkontribusi langsung pada pewarisan. Pandangan terakhir tentang pewarisan melalui sel somatik membentuk dasar dari prinsip Lamarck tentang pewarisan karakteristik yang diperoleh, yang menegaskan bahwa karakteristik yang diperoleh selama masa hidup orang tua dapat diwariskan kepada keturunannya.

Argumen utama Weismann tentang peran sel germinal dalam pewarisan jelas benar dan memberikan dasar untuk menyangkal ide Lamarck secara efektif karena ia mendukung teori evolusi melalui seleksi alam seperti yang dikemukakan

oleh Darwin. Namun, mungkin dalam semangatnya untuk menyangkal gagasan Lamarck tentang pewarisan karakteristik yang diperoleh, Weismann juga membuat beberapa argumen wajar yang tidak hanya salah, tetapi juga merugikan kemajuan pemahaman tentang dasar keturunan dari perkembangan dan pertumbuhan selama beberapa dekade yang akan datang.

Secara khusus, dalam menolak konsep pewarisan karakteristik yang diperoleh, Weismann (1892) juga menegaskan bahwa:

a. Pewarisan didasarkan pada "pengaturan pra-formatif," atau cetak biru, yang diwarisi melalui plasma nutfah (sitoplasma) sperma dan sel telur;

b. Plasma nutfah mengandung "determinan yang tidak berubah", yang kemudian dikenal sebagai "gen", yang ekspresinya tidak dapat diubah oleh lingkungan.

Konsep yang berkaitan dengan peran gen selama perkembangan masih dalam tahap awal karena teori sutural pertumbuhan kraniofasial diterima secara luas pada sepertiga pertengahan abad ke-20. Menurut teori sutural, remodeling permukaan tulang secara umum memiliki dampak yang relatif kecil pada pertumbuhan kerangka kraniofasial, seperti yang diasumsikan menurut teori remodeling sebelumnya.

Sebaliknya, penentu utama pertumbuhan kraniofasial yang tidak dapat diubah aktif di jahitan serta semua sendi tulang rawan kerangka kraniofasial. Oleh karena itu, diasumsikan bahwa pola yang diwariskan dan tidak dapat diubah untuk pertumbuhan kraniofasial diekspresikan oleh pertumbuhan kerangka yang diatur secara intrinsik pada jahitan, sinkronisasi dan kondilus (Weinmann dan Sicher, 1947).

Dalam kerangka intelektual inilah teori septum/tulang rawan hidung diperkenalkan kembali oleh James H. Scott (1953). Menurut teori septum/tulang

rawan hidung, pertumbuhan tulang rawan dasar kranial yang ditentukan secara intrinsik, termasuk tulang rawan septum hidung pada khususnya, bertanggung jawab untuk pertumbuhan bagian tengah ke bawah dan ke depan. Demikian pula, pertumbuhan intrinsik tulang rawan condylar mandibula "mendorong" mandibula ke bawah dan ke depan.

Jadi, menurut teori septum/tulang rawan hidung, tulang rawan di daerah kraniofasial adalah jaringan primer di mana jumlah dan pola pertumbuhan tulang yang ditentukan secara genetik yang mengarah ke jenis bentuk kraniofasial tertentu diekspresikan.

Kemajuan signifikan dalam memahami struktur gen, serta bagaimana gen diduplikasi dan diwariskan, muncul melalui penemuan mengenai struktur DNA sebagai heliks ganda. Tak lama kemudian, Jacob dan Monod (1963) mengajukan konsep pendahuluan, teori operon, yang menyatakan bahwa waktu dan laju aksi gen dapat diatur oleh kelas khusus gen pengatur ("operon") yang bertindak sebagai "sakelar," banyak seperti sakelar lampu, untuk mengaktifkan atau menekan gen struktural yang sebenarnya mengkode sifat tertentu.

Namun, terjemahan dan penerapan yang lebih luas dari konsep-konsep tersebut untuk memahami ekspresi gen selama pengembangan organisme kompleks tidak akan terlihat sampai munculnya biologi molekuler yang diikuti oleh pengembangan model hewan (biasanya tikus) beberapa dekade kemudian.

Jadi, meskipun masing-masing teori awal utama sebelum paruh akhir abad ke-20 menekankan pewarisan perkembangan kraniofasial, pertumbuhan dan bentuk, semuanya dirumuskan di era ketika sifat dan peran gen, apalagi parameternya. dan variabilitas ekspresi gen, hampir tidak diketahui bahkan oleh para ahli ilmiah di bidang genetika pada masa itu.

2. Paradigma Fungsional sebagai Respon terhadap Determinisme Genetik

Sama seperti determinis genetik tahun 1920-an yang selalu mencari konfirmasi atas ide-ide mereka dan tidak pernah mencari pemalsuan, demikian pula para penentu lingkungan pada tahun 1960-an selalu mencari bukti pendukung dan mengalihkan pandangan mereka dari bukti yang bertentangan, padahal mereka seharusnya secara aktif mencarinya... Itu adalah para ahli yang telah mengambil posisi ekstrim dan tidak masuk akal di kedua ujung spektrum. (Ridley, 2000: 79-80)

Perumusan awal hipotesis matriks fungsional oleh Melvin Moss terjadi pada waktu yang hampir bersamaan dengan saat Scott mengajukan teori septum / tulang rawan hidung. Baik Scott dan Moss pada awalnya berfokus pada peran yang dimainkan jahitan dalam pertumbuhan kompleks kraniofasial dan menyimpulkan dengan benar bahwa jahitan adalah tempat sekunder dari pertumbuhan tulang dan, oleh karena itu, tidak berkontribusi dalam cara deterministik apa pun terhadap pertumbuhan tengkorak dan midfasial (Scott, 1956) ; Moss, 1957).

Sementara teori septum/tulang rawan hidung menyatakan bahwa tulang rawan cephalic menyediakan "motor" intrinsik untuk pertumbuhan, hipotesis matriks fungsional mengusulkan bahwa fungsi jaringan lunak dan pertumbuhan ruang fisiologis merupakan faktor utama yang mengendalikan pertumbuhan kerangka kraniofasial.

Menurut Moss (1962, 1968), jaringan lunak, organ, dan ruang yang terdiri dari apa yang ia definisikan sebagai matriks fungsional adalah objek utama yang tumbuh di kompleks kraniofasial; jahitan, tulang rawan, dan tulang terkait dari unit kerangka individu berkembang dan tumbuh secara sekunder sebagai respons terhadap matriks fungsional (Moss dan Salentijn, 1969).

Posisi hipotesis matriks fungsional bahwa tulang rawan primer, terutama sinkronisasi dasar tengkorak dan epifisis tulang panjang, tidak memiliki potensi pertumbuhan intrinsik yang relatif ekstrim. Hal yang sama berlaku untuk pandangan Moss bahwa genetika hanya memainkan peran kecil dalam diferensiasi embrionik dan hampir tidak ada yang berkaitan dengan pertumbuhan kerangka selanjutnya.

Namun, kedua gagasan ini juga dapat dilihat sebagai reaksi logis terhadap penekanan yang berlaku pada pra-determinasi genetik dan kekekalan pertumbuhan dan bentuk kraniofasial yang telah menjadi ciri biologi kraniofasial dan ortodontik hingga saat itu. Akibatnya, hipotesis matriks fungsional menstimulasi pendekatan baru untuk penelitian biologi kraniofasial dan ortodontik dengan menggeser penekanan pada penyebab gangguan kraniofasial dari ketergantungan hanya pada penentuan awal genetik menjadi pertimbangan peran ekstrinsik, perilaku fungsional dan lingkungan. faktor dalam perkembangan dan pertumbuhan kompleks kraniofasial.

Dengan demikian, hipotesis matriks fungsional memberikan kerangka kerja konseptual untuk pergeseran dari paradigma genom ke paradigma fungsional biologi kraniofasial dan memberikan landasan untuk perluasan konsep selanjutnya mengenai peran gabungan faktor epigenetik intrinsik dan ekstrinsik dalam pertumbuhan kraniofasial.

Secara historis, teori formal terakhir tentang pertumbuhan kraniofasial — teori servosystem — berkembang hampir secara kebetulan pada kuartal terakhir abad ke-208 dan menandai awal dari tren sintesis antara biologi kraniofasial dan genetika. Teori servosystem, juga disebut sebagai model cybernetic pertumbuhan kraniofasial, dikembangkan oleh Alexandre Petrovic dan rekan-rekannya dari Universitas Louis Pasteur di Strasbourg, Prancis (Petrovic, 1974, 1983; Petrovic et al., 1990).

Petrovic adalah seorang MD-fisiologis dengan spesialisasi dalam endokrinologi yang tertarik terutama pada efek faktor hormonal pada pertumbuhan dan sifat adaptif jaringan ikat; dia tidak peduli tentang pertumbuhan kompleks kraniofasial secara khusus. Namun, karena ketertarikannya pada peran hormon yang terintegrasi, fungsi biomekanik otot dan pertumbuhan jenis jaringan ikat yang unik — tulang rawan sekunder seperti yang terdiri dari tulang rawan kondilus mandibula — penelitian Petrovic relevan dengan ortopedi dentofasial secara langsung dan terutama untuk pertimbangan modus operandi peralatan fungsional yang mengubah pertumbuhan (Petrovic, 1985).

Mengikuti minat yang cukup besar dari para ahli ortodontik dalam studinya, Petrovic mengalihkan seluruh ruang lingkup penelitiannya ke studi pertumbuhan kraniofasial, terutama mandibula, dengan penekanan terutama pada peran hormon pertumbuhan (misalnya, somatomedin, hormon pertumbuhan somatotrofik) dan juga hormon seks. sebagai fungsi otot bermain dalam perubahan pertumbuhan mandibula.

Hormon adalah produk protein langsung dari gen individu; oleh karena itu, mereka adalah ekspresi langsung dari pewarisan genetik. Karena latar belakangnya dalam endokrinologi terapeutik, Petrovic memahami bahwa faktor genetik ini mungkin memiliki efek yang berbeda pada jaringan yang berbeda, tergantung juga pada pengaruh ekstrinsik, seperti fungsi otot, pada tahapan ontogeni yang berbeda. Dengan penekanannya pada fungsi otot, baik secara langsung maupun tidak langsung, teori servosystem dengan demikian mengadopsi banyak, tetapi tidak semua konsep hipotesis matriks fungsional.

Teori servosystem juga memperluas konsep ini ke era yang lebih modern dengan penggabungan faktor endokrin karena mempengaruhi pertumbuhan normal dan mekanisme pertumbuhan kompensasi di wilayah kraniofasial. Dalam hal ini, teori servosystem memberikan jembatan dari penelitian tradisional tentang pertumbuhan kraniofasial sebagai ilmu morfologi utama untuk pengenalan

penelitian yang muncul berurusan dengan ekspresi faktor pertumbuhan dan sinyal molekul mempengaruhi pertumbuhan dan adaptasi sel dan jaringan yang terdiri dari kompleks kraniofasial.

D. BIOLOGI KRANIOFASIAL DI ERA EPIGENOMI

Bateson memperkenalkan istilah "genetika" pada tahun 1905 untuk merujuk pada studi tentang gen, yang tidak akan diamati secara fisik selama 50 tahun atau lebih, sebagai unit teoretis dari keturunan. Istilah "genom" 9 diciptakan pada tahun 1920 oleh ahli botani Jerman Hans Winkler (1877-1945) untuk merujuk pada fungsi terintegrasi dari seluruh rangkaian gen yang bertentangan dengan aktivitas gen tunggal.

Genomik sebagai studi tentang interaksi seluruh set gen dan kromosom tidak dihargai secara lebih luas di luar bidang genetika sampai dimulainya Proyek Genom Manusia sebelum tahun 1990. Penyelesaian Proyek Genom Manusia pada tahun 2003 juga menandai dimulainya Proyek Genom Manusia pada tahun 2003. "era pasca-genom" dalam ilmu biomedis modern, di mana seluruh susunan genetik suatu organisme sedang dipertimbangkan, terutama sejauh gen individu dan kelompok gen, atau haplotipe, diekspresikan dan berinteraksi dalam kerangka regulasi untuk ekspresi gen.

Epigenetik juga merupakan istilah yang relatif lama, meskipun definisi dan nuansanya telah banyak berubah dalam beberapa tahun terakhir dengan pemahaman yang lebih baik tentang berbagai faktor yang mengontrol regulasi ekspresi gen (Jablonka dan Lamb, 2002; Ball, 2013). C.H. Waddington (1942) umumnya dikreditkan dengan pengenalan modern dari istilah "epigenetik" untuk merujuk pada semua faktor, baik yang diwariskan maupun yang tidak, yang berkontribusi pada penyelesaian fenotipe.

Pada akhir abad ke-20, epigenetik menjadi lebih terfokus pada genom dan umumnya mencakup semua faktor, genetik dan non-genetik, intrinsik dan ekstrinsik ke kromosom, mempengaruhi ekspresi gen individu dan kelompok gen selama ontogeni (Liburan, 1990).

Dalam bidang biologi kraniofasial, istilah "epigenetik" telah digunakan sebelumnya dengan cara yang berarti hanya oleh segelintir peneliti, terutama oleh van Limborgh (1970, 1972, 1983) dalam serangkaian studi tentang morfogenesis kraniofasial. Meskipun pemahaman van Limborgh tentang epigenetik mungkin akurat untuk saat itu, pemahaman itu sangat terbatas dan tidak sepenuhnya mencerminkan pemahaman saat ini tentang sifat dan ruang lingkup genomik dan epigenomik modern.

Dalam bahasa van Limborgh, pengaruh pada pertumbuhan oleh struktur yang berdekatan secara anatomis disebut sebagai faktor epigenetik lokal. Faktor epigenetik umum termasuk hormon yang diproduksi agak jauh dari target pertumbuhan dan bekerja secara sistemik.11 Faktor lingkungan lokal, termasuk fungsi otot, dianggap berbeda dan terlepas dari faktor epigenetik.

Model konseptual yang dikemukakan oleh van Limborgh merupakan pertanda pemahaman saat ini tentang perbedaan antara struktur dan sifat tertentu, yang dia sebut sebagai hasil dari faktor genetik intrinsik (yaitu, gen) dan faktor pengaturan yang mempengaruhi ekspresi dari gen sebagai bagian dari seluruh genom-epigenom. Dalam hal ini, analisis van Limborgh seharusnya telah memperluas cakupan hipotesis matriks fungsional ke tingkat yang lebih komprehensif di mana faktor lingkungan genetik, epigenetik dan lokal semuanya memainkan peran yang saling melengkapi dalam perkembangan dan pertumbuhan kraniofasial.

Namun, sintesisnya memiliki sedikit dampak langsung di lapangan selain dari penggunaan istilah "epigenetik" sesekali dan mungkin naif sebagai dasarnya sinonim untuk faktor "fungsional" (lih. Moss, 1985). Mendefinisikan gen sebagai

unit molekuler dari hereditas yang terdiri dari DNA, konsep saat ini mengandaikan bahwa epigenetik mengacu pada tindakan "penambahan pada DNA dan histon yang dipertahankan secara stabil [dalam genom] dan tidak mengubah urutan DNA primer" (Feil dan Fraga, 2012).

Singkatnya, "epigenom adalah perangkat lunak pengatur untuk genom" (C. Walker, komunikasi pribadi). Epigenomik memperluas cakupan genomik melalui pertimbangan interaksi gen yang dikodekan untuk mengekspresikan aktivitas sistematis tertentu, hingga struktur intrinsik kromosom, serta faktor ekstrinsik non-genetik yang memengaruhi regulasi dan ekspresi gen.

Dalam penggunaan saat ini, konsep epigenetik telah diperluas lebih jauh dengan proposisi kemungkinan perubahan transgenerasi yang diwariskan dalam fungsi gen yang tidak dapat dijelaskan oleh perubahan urutan DNA (Riggs, 1996; Ball, 2013; Grossniklaus et al., 2013) dan bahkan kemungkinan pemrograman ulang sel somatik (Buganim et al., 2013).

Dalam konteks pembahasan ini, epigenomik mengacu secara luas pada studi tentang seluruh ruang lingkup mekanisme, baik intrinsik maupun ekstrinsik, di mana pola aktivitas gen yang mengarah pada perkembangan dan pertumbuhan diatur dan diekspresikan. Mekanisme ini didasarkan pada interaksi gen penyusun genom yang dimediasi oleh metilasi DNA dan struktur kromatin serta faktor lingkungan ekstrinsik yang mengatur ekspresi gen dalam waktu, jumlah dan durasi (Smith dan Meissner, 2013).

Faktor lingkungan ekstrinsik akan mencakup, tetapi tidak terbatas pada, gaya mekanis dan fungsi otot yang biasanya mungkin terkait dengan perawatan ortodontik untuk memperbaiki deformitas dentofasial yang berkembang. Dengan demikian, penekanan pada pendekatan epigenomik sehubungan dengan pemahaman seluruh rentang ontogeni, termasuk perkembangan prenatal, pertumbuhan peri-dan postnatal dan kapasitas untuk plastisitas fenomenik

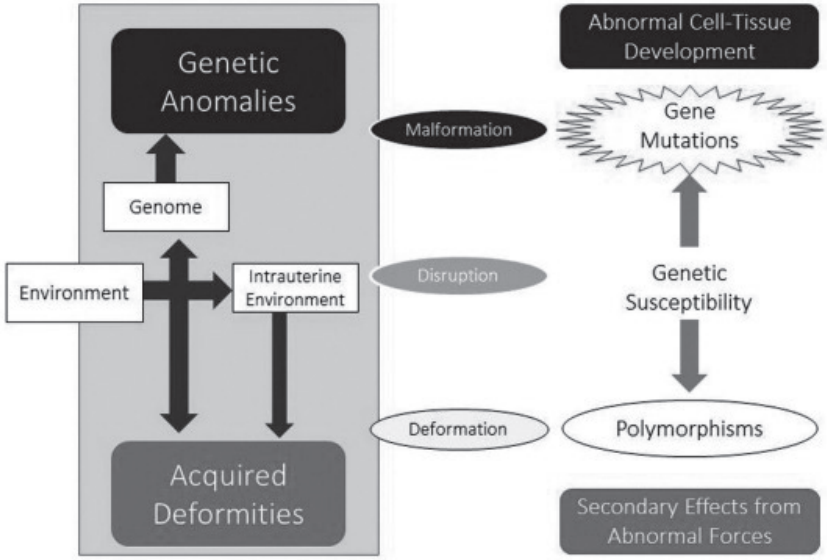
dan pertumbuhan kompensasi, sangat penting untuk memahami pertumbuhan kompleks kraniofasial dan potensi untuk modifikasi terapeutik.

E. SPEKTRUM DEFORMITAS DENTOFASIAL: PERSPEKTIF GENOMIK-EPIGENOMIK

Bentuk adalah ekspresi yang terlihat dari proses formatif yang telah berperan dalam pembentukannya. Hasil akhirnya hanyalah catatan sisa dari sejarah formatifnya. Jelas, kemudian, perubahan dalam pola standar proses formatif menyebabkan penyimpangan dari bentuk standar: deformasi berakhir sebagai "deformitas". Dalam pengertian ini, "deformitas" menjadi petunjuk berharga untuk cara kerja proses formatif. (Weiss, 1960: 23).

Daftar gen utama dan produk protein penting untuk regulasi normal serta perkembangan abnormal dan pertumbuhan kompleks kraniofasial telah berkembang secara signifikan selama beberapa tahun terakhir (Rice, 2005; Spears dan Svoboda, 2005). Namun, signifikansi variasi sehubungan dengan varian gen normal, atau polimorfisme, 12 dalam gen ini dan gen kunci lainnya untuk ontogeni, termasuk perkembangan, pertumbuhan dan kemampuan adaptif kompleks kraniofasial, belum sepenuhnya dipahami.

Untuk tujuan heuristik, kelainan kraniofasial dengan kemungkinan dasar genetik langsung atau tidak langsung dapat diatur berdasarkan spektrum dari anomali kraniofasial yang paling parah dan melemahkan, banyak di antaranya didefinisikan dengan baik sehubungan dengan mutasi gen perkembangan utama, hingga kelainan bentuk yang didapat yang tidak terlalu parah yang juga mungkin memiliki dasar genom, tetapi salah satu yang mungkin disebabkan haplotipe varian gen yang pada dasarnya normal atau polimorfisme.



Model heuristik yang menggambarkan spektrum deformitas kraniofasial, dari sindrom dysmorphogenesis mendalam yang terkait dengan anomali genetik yang signifikan hingga deformitas dengan dasar yang dapat diwariskan yang dapat diperoleh secara sekunder. Diadaptasi dari Hefer et al., 1998.

Di salah satu ujung spektrum deformitas adalah kondisi seperti disostosis mandibulofasial, atau Sindrom Treacher Collins, yang merupakan sindrom dysmorphogenesis utama yang disebabkan oleh mutasi gen tertentu (Treacle, TCOF1) yang mengakibatkan penurunan yang signifikan dalam migrasi sel krista saraf ke dalam lengkung cabang pertama dan kedua selama minggu-minggu pertama perkembangan embrio. Kurangnya sel krista neural menyebabkan defisiensi jaringan mesenkim yang parah yang menyebabkan hipoplasia yang signifikan pada mandibula, struktur orbital malar, otot pengunyahan, dan struktur eksternal dan internal sistem pendengaran.

Peristiwa gangguan embrio merupakan titik tengah dari spektrum perkembangan dan bentuk kraniofasial yang mempengaruhi genom. Sebagai

contoh, telah diusulkan bahwa mikrosomia kraniofasial terisolasi, yang merupakan deformitas kraniofasial non-sindrom paling umum kedua setelah celah langit-langit, muncul terutama sebagai akibat dari hematoma yang terjadi selama transisi suplai darah ke wajah dari arteri stapedial ke arteri maksilaris kira-kira pada usia kehamilan lima sampai enam minggu (Poswillo, 1988).

Bergantung pada ukurannya, bekuan darah dianggap mengganggu pembentukan dan pertumbuhan selanjutnya dari struktur rangka dan otot yang terkait terutama dengan ramus sendi rahang bawah dan temporomandibular (TMJ), serta dengan telinga dan struktur pendengaran. Mikrosomia kraniofasial mungkin unilateral atau bilateral dan juga memiliki dasar genetik yang signifikan seperti yang terjadi dengan kondisi sindrom lainnya.

Namun, saat ini tidak ada gen yang terkait dengan mikrosomia kraniofasial terisolasi (Luquetti et al., 2011). Oleh karena itu, meskipun peristiwa pencetus segera yang mengarah ke gangguan perkembangan struktur wajah lateral dapat berupa gangguan sel krista prekursor neural atau perkembangan jaringan yang terdiferensiasi oleh hematoma, kemungkinan besar mikrosomia kraniofasial yang terisolasi memiliki komponen termodulasi epigenetik. ditandai dengan kecenderungan atau kerentanan genetik yang terkait dengan masalah dengan perkembangan pembuluh darah, setidaknya di wajah pada titik waktu tertentu selama perkembangan.

Di ujung lain spektrum dalam model heuristik ini adalah kelainan bentuk kraniofasial yang memiliki kemungkinan dasar yang dapat diwariskan, tetapi di mana dasar genetik ditemukan tidak sebanyak pada individu yang terkena dampak seperti pada latar belakang genom ibu hamil. Contoh kelainan ini adalah idiopatik plagiocephaly akibat kraniosinostosis sekunder akibat kendala prenatal calvarium dan urutan Pierre-Robin.

Urutan Pierre-Robin adalah kelainan dentofasial parah yang didapat yang menunjukkan kesamaan fenotipik perinatal dengan Sindrom Treacher Collins.

Seperti Sindrom Treacher Collins, Urutan Pierre-Robin ditandai dengan hipoplasia parah pada mandibula serta celah langit-langit yang lengkap. Namun, penyebab kedua kelainan ini sangat berbeda, yang memiliki implikasi yang sangat besar untuk pengobatan pertumbuhan dentofasial.

Sementara Treacher Collins Syndrome adalah neurokristopati yang disebabkan oleh mutasi baik de novo atau melalui pewarisan gen Treacle, Urutan Pierre-Robin terjadi sebagai efek sekunder pada keturunan yang diduga disebabkan terutama oleh pembatasan janin dalam rahim.

Sebelum usia kehamilan enam minggu, daerah cephalic dari embrio manusia tertekuk ke bawah dengan wajah yang berkembang dan mandibula yang berhubungan erat dengan pembengkakan jantung dan jantung yang berkembang sebelum waktunya. Segera setelah itu, embrio menjulurkan lehernya, mengangkat kepala dan menjauhkan wajah dari pembengkakan jantung, dengan demikian membebaskan mandibula untuk bergerak maju dengan gerakan anterior lidah.

Saat lidah didorong ke depan, rak palatal bebas terangkat sebagai langkah pertama dalam proses penutupan palatal dan mandibula yang tidak terikat bebas untuk tumbuh di anterior. Dalam kasus di mana ibu hamil menghasilkan cairan ketuban yang tidak mencukupi, embrio dan janin mungkin menyempit sehingga kepala tidak dapat diangkat dan wajah tetap tertahan secara mekanis terhadap pembengkakan jantung.

Akibatnya, mandibula sangat terbatas pada pertumbuhan awalnya dan lidah tetap berada di antara rak palatal menyebabkan langit-langit mulut sumbing total saat lahir. Oleh karena itu, dalam kasus ini, lingkungan uterus ibu yang epigenetiklah yang menyebabkan penurunan pertumbuhan mandibula dan hipoplasia yang dihasilkan. Masing-masing kelainan ini memiliki beberapa derajat dasar genetik yang mendasari yang mempengaruhi perkembangan kraniofasial dan pertumbuhan selanjutnya serta kemungkinan untuk pengobatan.

Deformitas yang digunakan sebagai contoh berkisar dari mutasi definitif dari gen tunggal yang penting untuk perkembangan kraniofasial normal seperti pada dysmorphology yang menjadi ciri Sindrom Treacher Collins; untuk kemungkinan kerentanan genetik atau predisposisi terjadinya kecelakaan vaskular di wajah yang berkembang di mikrosomia kraniofasial terisolasi; untuk modifikasi epigenetik, mekanis dari perkembangan normal dan pertumbuhan mandibula dan langit-langit dalam Urutan PierreRobin.

Dengan demikian, setiap deformitas juga menyajikan alasan biologis yang berbeda untuk pilihan yang berbeda untuk pengobatan yang efektif berdasarkan penyebab yang mendasarinya. Misalnya, perawatan ortopedi dentofasial yang dirancang untuk merangsang pertumbuhan mandibula atau bahkan untuk mengoreksi deformitas dentofasial pada anak yang sedang tumbuh dengan Sindrom Treacher Collins melalui pembedahan dan dengan histogenesis gangguan tidak berhasil terutama karena defisiensi yang mendalam pada sel dan jaringan di daerah yang terkena, karena serta kemungkinan bahwa jaringan yang ada tidak mampu merespons pengobatan secara penuh (K. Salyer, komunikasi pribadi; Gürsoy et al., 2007).

Keberhasilan pilihan pengobatan pada mikrosomia kraniofasial terisolasi sebagian besar bergantung pada tingkat keparahan kejadian gangguan dan keberadaan variabel sel dan jaringan normal (Harvold, 1983; Vig, 1988). Akhirnya, sel dan jaringan anak yang terkena Urutan Pierre-Robin harus dianggap pada dasarnya jika tidak sepenuhnya normal; mandibula sangat hipoplastik karena kendala fisik. Oleh karena itu, pada prinsipnya, perawatan ortopedi dentofasial yang dirancang untuk meningkatkan pertumbuhan mandibula kemungkinan besar akan memberikan hasil yang lebih baik pada anak-anak dengan Urutan Pierre-Robin (Vig, 2002).

F. GENOMIK-EPIGENOMI DAN VARIASI PENGEMBANGAN KRANIOFASIAL

... Jalan hidup epigenetik, yang jelas-jelas tidak otomatis terhuyung-huyung dari rangkaian peristiwa yang digabungkan secara mikropepatik, menawarkan kesempatan yang luas bagi manusia dan fakultas untuk mengarahkan jalannya dalam bingkai itu menjadi lebih baik atau lebih buruk ... gagasan umum bahwa "lingkungan" masuk pemandangan hanya ketika burung menetas atau bayi lahir harus dihapuskan. (Weiss, 1973: 81)

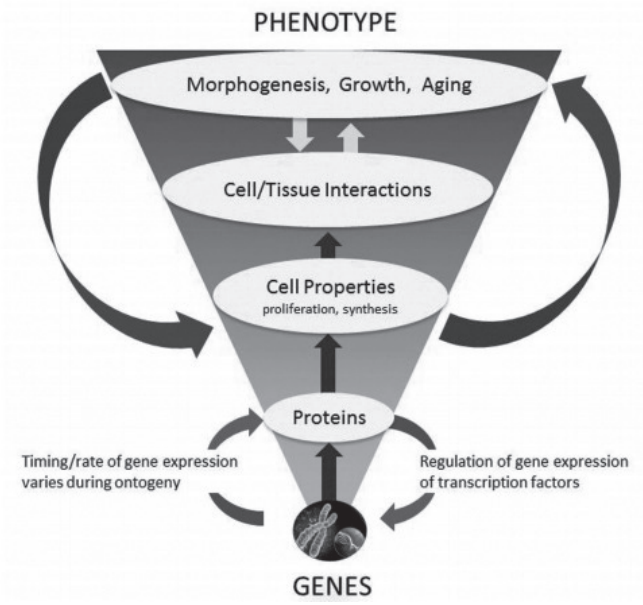
Anomali kraniofasial akibat mutasi genetik menunjukkan perkembangan dan pertumbuhan yang kacau dan, dengan demikian, dapat dipahami hanya sebagai pelengkap untuk memahami proses perkembangan dan pertumbuhan normal.

Mengekstrapolasi dari contoh-contoh sebelumnya dari pengaruh genetik anomali dan epigenetik pada kelainan bentuk kraniofasial, juga dimungkinkan untuk mendapatkan wawasan tentang peran potensial yang pertimbangan genomik-epigenomik mungkin bermain dalam pengobatan untuk memperbaiki mengembangkan kelainan dentofasial pada pasien yang tidak akan dicirikan sebagai "abnormal."

Calon pasien ortodontik biasanya dievaluasi berdasarkan sejumlah kriteria klinis, dengan penekanan khusus pada model gigi dan radiografi sefalometri sebagai dasar untuk diagnosis dan perencanaan perawatan untuk memperbaiki misalignment dentofacial dan deformitas terkait.

Indikator maturasi, seperti status erupsi gigi dan osifikasi tulang tangan-pergelangan tangan dan vertebra serviks, juga dapat digunakan untuk menilai status maturasi dan, dengan demikian, memberikan bukti tidak langsung untuk potensi pertumbuhan kerangka lebih lanjut.

Ada banyak faktor lain yang ekspresinya sebagai isoform protein pengatur dari gen yang berkerabat dekat dapat mempengaruhi proses pertumbuhan tulang dan adaptasi terhadap perawatan ortopedi dentofasial. Secara khusus, ada banyak faktor transkripsi, faktor pertumbuhan, sitokin, dan produk gen serupa yang memengaruhi pertumbuhan dan pembentukan kembali kerangka kraniofasial dan jaringan terkait yang mungkin aktif hingga tingkat yang bervariasi di seluruh ontogeni.



Perkembangan umum yang menggambarkan hubungan antara genotipe dan fenotipe. Panah ke/dari morfogenesis, pertumbuhan dan penuaan ditambahkan untuk menggambarkan fakta bahwa sifat dan kemampuan sel untuk diferensiasi, pertumbuhan dan adaptasi berubah selama ontogeni. Diadaptasi dari Thorogood, 1997.

Semua faktor tersebut, ketika diekspresikan pada periode waktu variabel selama ontogeni, juga secara langsung mempengaruhi kapasitas adaptasi melalui pertumbuhan kompensasi struktur kerangka kraniofasial (Carlson, 2002).

Variasi normal dalam derajat ekspresi isoform ini — dari ketiadaan atau ketidakcukupan karena ekspresi hanya satu alel sebagai akibat dari haploinsufisiensi dan pencetak gen, hingga kecukupan protein, hingga ekspresi berlebih protein — pada titik waktu kritis selama perkembangan dan pertumbuhan juga signifikan bagian dari fenotipe yang akan mempengaruhi pertumbuhan dan daya tanggap terhadap pengobatan secara signifikan.

Produk utama epigenesis bukanlah sifat fenotipik itu sendiri, melainkan proses perkembangan yang menghasilkan sifat itu. Ekspresi gen yang bertanggung jawab atas proses perkembangan dan pertumbuhan dihidupkan dan dimatikan oleh faktor-faktor baik di dalam genom maupun di lingkungan epigenetik untuk menghasilkan sifat-sifat tertentu serta mempengaruhi kerentanan terhadap variasi dalam lingkungan ekstrinsik.

Perkembangan dan pertumbuhan semua sel dan jaringan dimediasi dalam parameter luas oleh aktivitas genom individu. Oleh karena itu, variasi genom individu normal juga dapat mempengaruhi kecepatan, jumlah dan waktu ekspresi varian gen untuk faktor molekuler kunci yang mengatur proses pertumbuhan normal.

Selain itu, mempertimbangkan hubungan antara proses pertumbuhan dan perawatan ortopedi dentofasial, bahkan lebih penting lagi untuk mempertimbangkan kemungkinan bahwa variasi genom normal seperti itu cenderung mempengaruhi sejauh mana efektor non-genom pertumbuhan akan menghasilkan efek yang diinginkan.

Dalam kerangka konseptual inilah kemajuan dalam biologi perkembangan dan genetika kompleks kraniofasial berpotensi dapat sangat bermanfaat bagi bidang ortodontik klinis. Penelitian terbaru tentang perkembangan dan pertumbuhan jahitan dan tulang rawan condylar mandibula memberikan contoh bagaimana genomik-epigenomik dapat berperan di masa depan pengobatan untuk mengoreksi perkembangan deformitas dentofasial.

1. Jahitan

Prasyarat penting [untuk perawatan ortopedi dentofasial] adalah studi diagnostik yang cermat dan menyeluruh dari semua faktor yang mungkin mempengaruhi regulasi pertumbuhan. Terapi kemudian menjadi solusi biologis, bukan kompromi mekanis. (Graber, 1983: 325).

Ada banyak kemajuan dalam pemahaman biologi perkembangan dan pertumbuhan jahitan sejak ketergantungan awal pada deskripsi histologis mengarah pada kesimpulan yang salah bahwa jahitan adalah pusat pertumbuhan intrinsik yang ditentukan secara genetik yang setara dengan pelat pertumbuhan epifisis di tulang panjang. Kemudian dibuktikan bahwa jahitan, yang unik untuk kompleks kraniofasial, adalah tempat pasif pertumbuhan tulang kompensasi yang terkait dengan tulang membran kubah tengkorak dan bagian tengah wajah.

Perhatian utama dalam biologi jahitan kemudian difokuskan pada faktor-faktor biomekanik ekstrinsik spesifik yang menyebabkan jahitan terbentuk, tumbuh dan menyatu. Awalnya, studi penelitian pada prinsipnya membahas efek gaya tarik yang ditimbulkan secara normal oleh perluasan organ seperti otak dan mata yang sedang tumbuh serta pertumbuhan tulang rawan dasar tengkorak dan bagian tengah yang lebih diatur secara intrinsik.

Sebagai hasil dari integrasi kemajuan dalam genetika, penelitian biologi jahitan selama dekade terakhir atau lebih telah bergeser ke perhatian utama dengan ekspresi dan interaksi kompleks faktor molekuler yang mengatur pertumbuhan jahitan, mempertahankan patensi jahitan dan mendorong fusi jahitan, keduanya biasanya. dan sebelum waktunya seperti pada kraniosinostosis.

Studi pada hewan percobaan telah mengidentifikasi keberadaan, lokasi dan fungsi sejumlah faktor transkripsi utama dan faktor pertumbuhan yang bertanggung jawab untuk pengembangan jahitan.

Dengan ditemukannya keberadaan isoform dari beberapa faktor pertumbuhan ini dan bagaimana mereka berinteraksi selama pengembangan jahitan, penelitian eksperimental mulai membahas potensi "penyelamatan" dari jahitan yang tidak tumbuh dan bahkan bersinostosis dengan memasukkan faktor-faktor eksogen yang mengatur atau menekan ekspresi isoform kunci terkait protein pengatur.

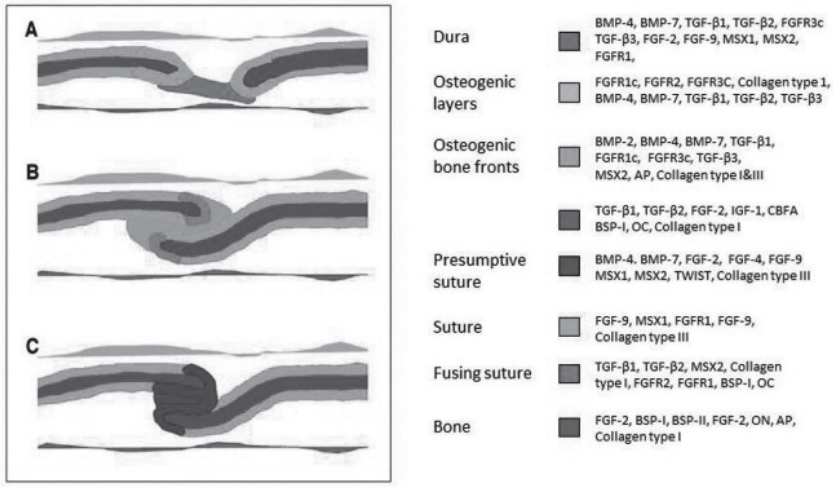


Diagram yang menggambarkan ekspresi faktor pertumbuhan dan transkripsi selama pengembangan dan pematangan jahitan. J: Jahitan dugaan. B: Jahitan yang terbentuk sempurna. C: Jahitan dewasa menjalani fusi. Faktor pertumbuhan dan transkripsi yang diketahui aktif terutama pada setiap tahap ini dicantumkan untuk setiap lokasi di dalam jahitan.

Studi tersebut dengan jelas menunjukkan kemungkinan tujuan jangka panjang dari pendekatan pengobatan untuk mengoreksi dan mencegah kraniosinostosis sindrom dan non-sindrom, mungkin sebagai tambahan untuk perawatan ortodontik mekanis standar untuk merangsang pertumbuhan jahitan di kubah tengkorak dan bagian tengah wajah.

Sebagai kemungkinan untuk jangka pendek, pengujian keberadaan dan konsentrasi isoform faktor pertumbuhan dapat memberikan informasi diagnostik penting terkait apakah jahitan lebih atau tidak mungkin untuk tumbuh lebih lanjut, dalam kondisi pengaruh mekanis apa dan selama periode waktu apa.

2. Tulang Rawan Kondylar Rahang Bawah

Jika rahang bawah benar-benar merupakan penyebab material maloklusi Kelas II, maka akan tepat untuk menanyakan apakah ada perawatan yang secara efektif menargetkannya. Secara khusus, apakah Anda akan menggunakan 1 atau lebih dari apa yang disebut peralatan fungsional? Untuk menjawab ya, pertama-tama Anda harus bertanya mengapa. Apa yang ingin Anda capai dan adakah bukti bahwa apa yang Anda harapkan itu mungkin?

Tulang rawan condylar mandibula adalah tulang rawan sekunder yang mirip dengan jahitan karena keduanya berasal dari membran skeletogenik yang homolog dengan periosteum/perikondrium. Karena tulang rawan condylar memiliki sifat seperti periosteum, pertumbuhannya sangat adaptif dan responsif terhadap berbagai faktor lingkungan, termasuk fungsi otot dan beban mekanis tertentu.

Penelitian eksperimental tentang pertumbuhan tulang rawan condylar pada model hewan telah menonjol dalam biologi kraniofasial selama beberapa dekade, terutama karena pentingnya dalam pertumbuhan mandibula secara keseluruhan dan karena antusiasme di antara para dokter untuk kemungkinan mengubah pertumbuhan mandibula secara terapeutik.

Seharusnya tidak mengherankan bahwa studi tentang pertumbuhan tulang rawan condylar telah difokuskan pada mekanisme prinsip yang diduga untuk mengatur jumlah, kecepatan dan arah pertumbuhan mandibula secara terapeutik, terutama untuk merangsang pertumbuhan kondilus sebagai bagian dari koreksi maloklusi Kelas II.

Hampir semua peranti yang dirancang untuk merangsang pertumbuhan kondilus memiliki sejumlah karakteristik yang tumpang tindih, meskipun dengan penekanan yang bervariasi. Ini termasuk:

a. Meningkatkan aktivitas neuromuskuler dan fungsi otot pengunyahan, umumnya dengan meningkatkan pembukaan gigitan;

b. Reposisi mandibula ke posisi yang lebih maju dan menonjol, sehingga mengganggu kondilus dari fossa glenoid;

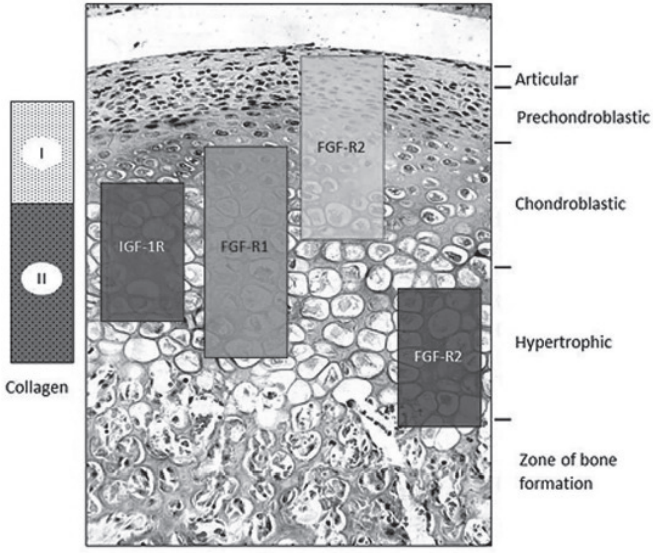
c. Menghilangkan gaya tekan pada kartilago condylar dengan penonjolan mandibula serta mandibula secara keseluruhan dengan melindungi jaringan lunak perioral.

Perubahan fungsi otot, posisi rahang dan beban mekanis umumnya mewakili upaya untuk mengubah komponen lingkungan yang dianggap mekanisme utama, itu sendiri, yang mengontrol pertumbuhan tulang rawan condylar. Namun, penting untuk ditekankan bahwa sebagai elemen dari lingkungan terapeutik, elemen-elemen itu sendiri bukanlah "mekanisme kontrol" pertumbuhan — melainkan mereka adalah kemungkinan efektor13 dari pertumbuhan condylar.

Fungsi otot, posisi rahang dan beban mekanis merupakan faktor epigenetik ekstrinsik non-genom yang berpotensi dapat mempengaruhi regulasi gen yang bertanggung jawab atas ekspresi faktor molekuler yang mempengaruhi pertumbuhan. Oleh karena itu, pendekatan pengobatan yang mengubah elemen lingkungan ini memiliki potensi untuk mengubah ekspresi gen tersebut dan, dengan demikian, mengubah pertumbuhan kondilus. Namun, penerimaan pasien terhadap perubahan efektor epigenetik ini juga merupakan fungsi dari genom mereka.

Mirip dengan kemajuan dalam genetika dan biologi molekuler dalam studi pengembangan jahitan, kemajuan signifikan telah dibuat dalam beberapa tahun terakhir dalam studi pertumbuhan tulang rawan kondilus mandibula. Misalnya, telah ditunjukkan bahwa ekspresi isoform dari faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) dan protein pengatur faktor pertumbuhan mirip insulin (IGF) dan reseptornya, serta faktor transkripsi seperti faktor ikatan inti dan Sox 9 dalam tulang rawan kondilus. , Sangat penting untuk pertumbuhan normal tulang rawan kondilus mandibula.

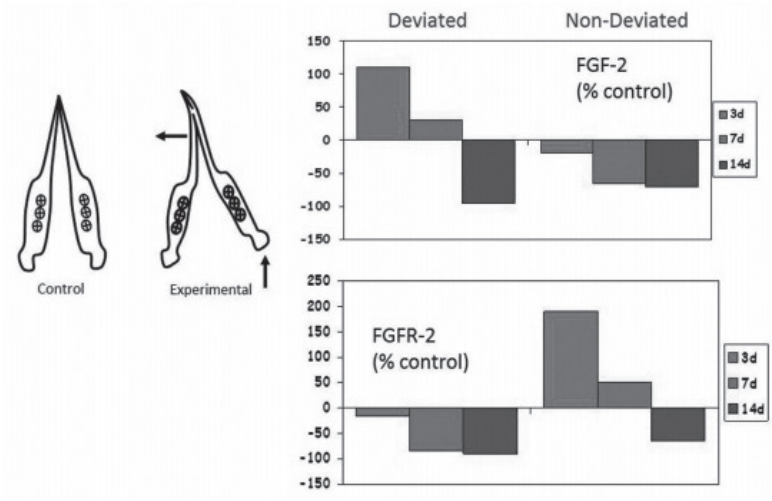
Juga telah ditunjukkan bahwa distribusi dari masing-masing faktor ini bervariasi dalam beberapa lapisan tulang rawan kondilus selama ontogeni dan dalam menanggapi intervensi eksperimental yang mencoba untuk mensimulasikan terapi dengan alat ortopedi fungsional.



Fotomikrograf pertumbuhan tulang rawan kondilus mandibula yang menggambarkan area utama ekspresi reseptor untuk faktor pertumbuhan fibroblas (FGF1, FGF2, FGF3) dan faktor pertumbuhan mirip insulin (IGF-1).

Dalam desain eksperimental menggunakan alat intraoral yang menciptakan alat fungsional protrusif crossbite dan unilateral, dimungkinkan untuk menentukan

perbedaan yang signifikan dalam ekspresi faktor pertumbuhan FGF-1, 2, 3 dan IGF-1, serta reseptornya relatif tidak hanya untuk mengendalikan hewan, tetapi juga pada sisi yang berbeda dari rahang bawah pada hewan yang sama. Misalnya, bahkan di dalam hewan percobaan kondilus kontralateral protrusif dan nonprotrusif menunjukkan ekspresi gen yang berubah untuk FGF-2 dan IGF-1 yang pada dasarnya berlawanan arah.



Ekspresi gen untuk FGF-2 dan reseptornya sebagai persentase dari kontrol yang tidak diobati pada kondilus mandibula hewan yang memakai alat gigi unilateral yang dirancang untuk membuat gigitan silang unilateral. Gigitan silang menyebabkan pergeseran asimetris dari mandibula yang mengakibatkan tonjolan kondilus unilateral di sisi yang menyimpang dari mandibula. Data ini menunjukkan bahwa ekspresi gen dapat diubah bahkan pada hewan yang sama dan pada saat yang sama dengan penonjolan condylar.

Signifikansi studi eksperimental tulang rawan condylar mandibula yang dikutip di atas bukanlah bahwa faktor molekuler kunci yang terkait dengan

pertumbuhan tulang rawan dan tulang diekspresikan dalam kartilago condylar. Signifikansi, pertama, bahwa ekspresi mereka bervariasi sesuai dengan lokasi dan pematangan pada hewan percobaan yang normal, secara genetik homogen dan kedua, variasi dalam lingkungan ekstrinsik yang secara umum mensimulasikan perawatan ortopedi dentofasial menghasilkan efek yang jelas dan terlihat pada ekspresi gen tersebut. Sayangnya, bagaimanapun, tidak ada yang diketahui tentang keberadaan dan efek varian normal atau polimorfisme faktor pertumbuhan untuk pertumbuhan condylar pada subjek manusia.

Pemahaman tentang biologi pengembangan jahitan telah berkembang pesat, terutama karena kraniosinostosis merupakan karakteristik yang menonjol pada sejumlah besar anomali genetik yang sampel jaringannya tersedia dari pembedahan. Oleh karena itu, mutasi gen kunci dan ekspresi isoform gen kunci yang mempengaruhi perkembangan dan pertumbuhan sutural telah dijelaskan dengan relatif baik.

Tes serupa tidak tersedia — juga tidak untuk alasan etis — untuk menentukan keberadaan dan jumlah ekspresi faktor pertumbuhan khususnya pada kondilus mandibula pada pasien dengan maloklusi Kelas II karena defisiensi mandibula ringan hingga sedang.

Namun, adalah hipotesis yang beralasan bahwa varian gen normal yang diketahui berdampak pada pertumbuhan sutural yang diekspresikan bersama dalam kondilus mandibula yang sedang tumbuh dapat mempengaruhi variasi dalam pertumbuhan kondilus mandibula dan dalam kapasitas untuk merespons jenis tertentu dari kondilus mandibula. pengobatan dan kemungkinan efektor.

G. GENOMIK-EPIGENOMI DAN PENGOBATAN KELAINAN BENTUK DENTOFACIAL

Semua sistem peralatan ortodontik berhasil memperbaiki maloklusi dalam beberapa keadaan, tetapi kurang berhasil atau gagal total dalam keadaan lain. Memilih pendekatan yang tepat untuk setiap pasien tetap menjadi kunci sukses. (Proffit, 1985: 63)

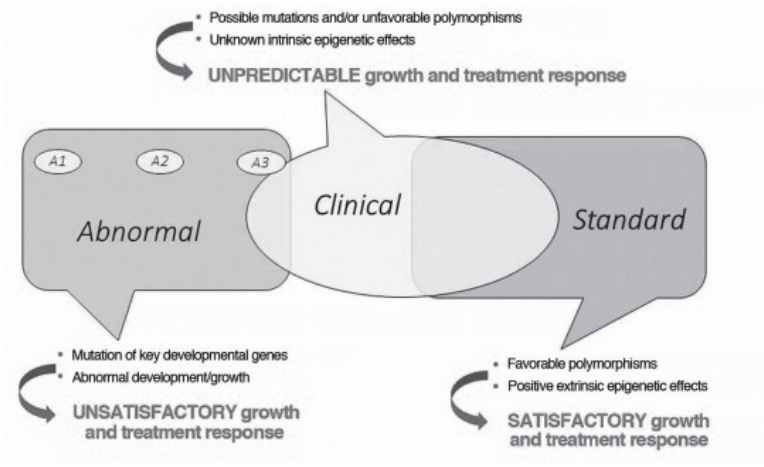
Salah satu pertanyaan utama yang membingungkan perawatan ortodontik dan mengakibatkan perdebatan di antara para klinisi adalah mengapa hasil perawatan pada pasien dengan kelainan bentuk dentofasial yang serupa dan yang dirawat pada dasarnya dengan cara yang sama seringkali bervariasi.

Biasanya, perbedaan tersebut dianggap berasal dari kepatuhan pasien. Namun, mungkin juga perbedaan genom yang terkait dengan kehadiran dan regulasi varian gen individu dan kelompok varian penting dalam memperhitungkan variasi individu dalam respons pengobatan.

Seperti yang telah ditinjau sebelumnya, pasien yang menunjukkan kelainan dentofasial yang dalam dengan dasar genetik yang dapat diwariskan dapat dipertimbangkan sesuai dengan kontinum dari anomali kraniofasial yang ditandai dengan mutasi utama gen perkembangan kunci menjadi kelainan bentuk yang didapat secara tidak langsung dalam lingkungan uterus. Model serupa mungkin instruktif untuk menjelaskan dasar genomik-epigenomik untuk hasil variabel pengobatan klinis untuk mengoreksi deformitas dentofasial yang berkembang pada pasien yang tampak 'normal'.

Sementara diskusi sebelumnya difokuskan pada individu yang jelas-jelas dipengaruhi, secara langsung dan tidak langsung, oleh kelainan genetik yang parah hingga sedang, segmen diskusi ini akan mengambil prinsip-prinsip tersebut dan menerapkannya pada spektrum populasi pasien ortodontik di mana pengaruh faktor genomik-epigenomik mungkin kurang jelas.

Populasi pasien dentofasial dapat dibagi secara konseptual menjadi tiga kelompok yang tumpang tindih; karena tidak ada istilah yang lebih baik, kelompok ini akan disebut Standar, Abnormal dan Klinis.



Model heuristik menggambarkan tiga subkelompok utama pasien ortodontik dan hubungan hipotetis antara latar belakang genom dan kemungkinan perawatan ortodontik yang menguntungkan untuk perawatan untuk deformitas dentofasial yang berkembang. Pasien Grup Standar dengan maloklusi dentofasial ringan hingga sedang, seperti maloklusi Kelas II, memiliki struktur genom normal dan diharapkan merespons pengobatan dengan baik. Pasien dalam Kelompok Abnormal memiliki kelainan genetik yang umumnya menghalangi pertumbuhan normal dan respons terhadap pengobatan standar. Pasien dalam Kelompok Klinis mungkin sepenuhnya normal atau mungkin memiliki varian gen dan haplotipe yang dapat memengaruhi respons pengobatan.

Mata pelajaran dalam Grup Standar pada dasarnya memberikan "norma" tentang bagaimana perkembangan dan pertumbuhan seharusnya berjalan — cara pertumbuhan kraniofasial umumnya dijelaskan dalam buku teks dan diajarkan selama pelatihan pascasarjana. Individu dalam kelompok ini diharapkan memiliki gen normal yang tidak berubah dan serangkaian polimorfisme genetik dan

haplotipe untuk memandu ekspresi perkembangan dan pertumbuhan kraniofasial yang mengarah ke bentuk kraniofasial normal.

Variasi yang relatif kecil dalam bentuk dentofasial pasti ada dalam Grup Standar dan secara alami akan mengarah pada rekomendasi untuk perawatan ortodontik. Namun, dalam perawatan tersebut, pasien ortopedi dentofasial dalam kelompok ini akan cenderung menunjukkan pola pertumbuhan dan respons terhadap efektor pertumbuhan yang merupakan karakteristik dari norma tersebut dan, dengan demikian, diharapkan dalam hal cara pembentukan wajah dan rahang. untuk tumbuh.

Pasien ortopedi dentofasial dalam Grup Standar juga akan paling mampu menanggapi pengobatan, bahkan mungkin untuk berbagai pendekatan dan peralatan pengobatan yang relatif luas, dengan cara yang kurang lebih dapat diprediksi dan disukai.

Di ujung yang berlawanan dari spektrum populasi pasien adalah Kelompok Abnormal, mewakili subjek yang menunjukkan anomali kraniofasial yang mendalam dan kelainan bentuk yang mirip dengan yang dibahas sebelumnya. Pasien dalam Kelompok Abnormal dicirikan oleh kelainan genetik mulai dari mutasi signifikan gen perkembangan kunci yang bertanggung jawab atas malformasi dysmorphogenesis mayor (A1); gen yang mempengaruhi gangguan utama perkembangan kraniofasial (A2); dan deformasi jaringan normal (A3).

Karena kelainan dalam struktur struktur genom dan defisiensi jaringan selaras, nilai utama lain dari subjek ini terutama di subkelompok A1 dan mungkin di A2 adalah kurang dari kapasitas untuk pertumbuhan normal. Akibatnya, subjek dalam Kelompok Abnormal kemungkinan besar tidak mampu merespons perawatan ortopedi dentofasial yang dikembangkan berdasarkan pemahaman tentang pertumbuhan kraniofasial standar dan respons normal terhadap efektornya.

Kelompok yang paling penting untuk pembahasan saat ini tentang hubungan antara genomik-epigenomik, pertumbuhan dan pengobatan deformitas dentofasial menurut model ini adalah Kelompok Klinis, yang terletak di antara dan tumpang tindih dengan Kelompok Standar dan Abnormal. Clinical Group terdiri dari sejumlah besar pasien dengan deformitas dentofasial sedang hingga minor yang paling mungkin terlihat dalam praktik ortodontik.

Juga diasumsikan bahwa sebagian besar subjek dalam Kelompok Klinis memiliki struktur latar belakang genom intrinsik standar atau normal. Akhirnya, model ini mengusulkan bahwa komponen utama dari Clinical Group juga dapat dicirikan oleh susunan varian yang tidak diketahui untuk gen individu dan kelompok gen yang normal, tetapi mungkin tidak ideal untuk pertumbuhan dentofacial; dengan demikian, mereka mewakili varian yang tidak menguntungkan, tetapi tidak selalu merupakan varian abnormal untuk pertumbuhan dentofasial.

Struktur genom yang mendasari ini juga diharapkan mempengaruhi tanggapan terhadap pengobatan sehingga pasien dari Kelompok Klinis yang termasuk dalam kisaran varian gen normal merespons pengobatan dengan baik, sementara mereka yang berada di luar kisaran normal akan menunjukkan tanggapan yang semakin kurang disukai dan lebih bervariasi. tergantung pada derajat penyimpangannya dari struktur genom standar.

H. PENGOBATAN GENOMIK PERTUMBUHAN KRANIOFASIAL DAN PENELITIAN KLINIS

Penelitian klinis tentang pengendalian pertumbuhan kraniofasial adalah studi rata-rata. Tidak ada bukti bahwa setiap kasus atau kelompok kasus berperilaku berbeda dari rata-rata kecuali sebagai hasil dari pertumbuhan.

Diskusi sampai saat ini telah menekankan gagasan bahwa pemahaman yang lebih besar tentang genomik-epigenomik dan khususnya varian gen kunci

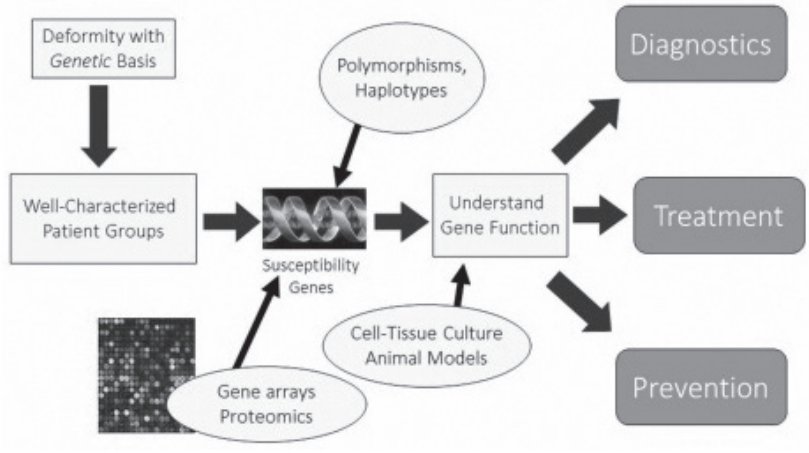
dan efektornya semakin penting untuk memahami pertumbuhan kraniofasial dan, dengan demikian, untuk mengantisipasi kemungkinan respons terhadap pengobatan gangguan pertumbuhan terkait dengan deformitas dentofasial lebih efektif. Pemahaman tentang prinsip-prinsip yang mendasari sintesis antara genomik-epigenomik pertumbuhan kraniofasial dan pengobatan juga penting untuk menjelaskan faktor perancu utama yang terkait dengan penelitian klinis di ortodontik.

Penemuan variasi genetik yang mendasari penyakit dan kelainan perkembangan bergantung pada sekuensing DNA untuk menentukan keberadaan dan lokasi gen individu dan seluruh kelompok gen pada kromosom. Proses tersebut dimulai dengan deskripsi dan penggambaran kelompok pasien yang dikarakterisasi dengan baik yang mengekspresikan penyakit, kelainan bentuk, atau kelainan yang didefinisikan dengan jelas dengan kemungkinan yang kuat dari dasar genetik yang pasti.

Sampel biologis diambil dari beberapa anggota kelompok subjek kemudian disaring dengan mikroarray untuk mencari variasi bersama dalam struktur dan lokus gen. Setelah gen kandidat diidentifikasi, studi dan eksperimen jaringan sel pada model hewan yang terjadi secara alami dan rekayasa genetika digunakan untuk menentukan fungsi gen yang terkait dengan kaskade interaksi molekuler yang mengarah ke fitur fenotipik yang menjadi ciri ekspresinya (Hieter dan Boguski, 1997).

Pertimbangan anomali kraniofasial yang dikarakterisasi dengan baik dengan dasar genetik yang diketahui, Sindrom Crouzon, memberikan contoh proses penemuan gen abnormal dalam populasi pasien yang memiliki karakteristik baik. Sindrom Crouzon adalah salah satu rangkaian terkait sindrom dysmorphogenesis kraniofasial yang menunjukkan sejumlah fitur yang terkait dengan pertumbuhan abnormal dari jahitan dan dasar kranial.

Pengurutan DNA pasien Crouzon mengungkapkan bahwa cacat genetik primer termasuk mutasi gen untuk FGFR2 dan FGFR3. Setelah diidentifikasi, hibridisasi in situ pada model tikus digunakan untuk menentukan lokalisasi dan waktu aktivitas gen. Akhirnya, dengan pemahaman yang pada dasarnya lengkap tentang varian gen yang bermutasi, informasi menjadi tersedia untuk digunakan dalam diagnosis, pencegahan melalui konseling genetik dan kemungkinan pengobatan di masa depan untuk mencegah deformitas.



Gambaran umum tentang berbagai langkah yang diperlukan untuk menemukan gen untuk ciri-ciri utama yang berkaitan dengan penyakit, kelainan, dan kelainan bentuk. Titik awal yang penting untuk proses ini adalah penggambaran kelompok subjek yang dikarakterisasi dengan baik untuk suatu sifat yang memiliki dasar genetik yang jelas. Diadaptasi dari D. DePaola

Analisis urutan untuk menemukan gen kandidat untuk penyakit dan kelainan perkembangan paling berguna dan efisien ketika dasar genetik yang mendasari kelainan tersebut relatif mendalam. Jauh lebih sulit untuk menentukan perbedaan genetik kecil antara subjek yang mengekspresikan gen normal, varian gen, dan haplotipe, bukan hanya karena teknik susunan gen itu sendiri, tetapi juga lebih kritis karena hampir tidak mungkin untuk menentukan sampel yang dikarakterisasi dengan baik dan diskrit. subjek yang terkena dampak di awal.

Telah dipahami dengan baik bahwa maloklusi dan kelainan bentuk dentofasial minor, seperti ketidaksesuaian maksilomandibular ringan hingga sedang pada subjek yang tampak normal tidak memiliki dasar genetik yang sederhana dan langsung terkait dengan mutasi gen perkembangan kunci. Sebaliknya, telah ditetapkan dengan baik bahwa deformitas tersebut mewakili ekspresi "multifaktorial" dari variasi berkelanjutan dari pertumbuhan dan bentuk dentofasial normal.

Akibatnya, penggambaran kumpulan subjek pasien dengan deformitas dentofasial umum, seperti maloklusi Kelas II minor-sedang, misalnya, yang dicirikan dengan baik sebagai homogen untuk ciri-ciri dengan dasar genetik yang diduga akan terbukti sulit jika tidak mustahil. Di sisi lain, maloklusi yang lebih parah dan kelas deformitas dentofasial tertentu, seperti maloklusi Klas III skeletal, mungkin lebih dapat menerima analisis tersebut.

Paradigma penelitian ortodontik klinis yang khas sebagai uji klinis acak adalah untuk menentukan sampel studi subjek berdasarkan indikator morfologi bentuk wajah, seperti jenis atau klasifikasi maloklusi, serta usia dan jenis kelamin, dan kemudian memeriksa respons terhadap pengobatan dengan satu. atau lebih jenis alat dan/atau protokol ortodontik.

Hilang dalam pendekatan ini adalah pengenalan kemungkinan bahwa populasi penelitian cenderung heterogen untuk varian normal protein pengatur yang mempengaruhi pertumbuhan kraniofasial. Pasien ortodontik yang tampak serupa sehubungan dengan fenotipe umum dan terutama bentuk dentofasial dan klasifikasi maloklusi tidak hanya mungkin memiliki variabilitas yang cukup besar sehubungan dengan pola ekspresi varian gen normal yang memengaruhi pertumbuhan, tetapi varian gen ini juga dapat memengaruhi cara dan derajat. responsif terhadap pengobatan sebagai efektor epigenetik pertumbuhan.

Sementara pasien dengan genomik yang disukai dapat merespon dengan baik untuk pengobatan standar yang diberikan, pasien yang tidak memiliki varian

gen yang disukai dapat merespon dengan kurang baik atau bahkan buruk. Dengan demikian, hasil gabungan dari analisis standar studi hasil pengobatan mundur ke tanggapan rata-rata atau median, yang dapat membahayakan validitas dan penerapan temuan secara signifikan karena berkaitan dengan subkelompok pasien jika mereka dapat digambarkan dengan tepat.

I. POIN UNTUK SINTESIS MODERN

Secara keseluruhan, kompleksitas hubungan varian-fenotipe struktural membutuhkan pendekatan integratif dan holistik baru yang melibatkan aplikasi gabungan beberapa model untuk pasien dengan fenotipe baik. Ini akan membentuk prasyarat penting untuk meningkatkan prediksi onset dan hasil penyakit, untuk mengembangkan strategi terapeutik dan untuk memfasilitasi penelitian kedokteran molekuler translasi.

Lima aksioma yang tersusun secara berurutan disajikan pada awal tinjauan ini sebagai titik awal untuk pertimbangan sintesis konsep dalam ortodontik, ortopedi dentofasial, dan penelitian kraniofasial pada penelitian ini. satu sisi dan kemajuan yang baru muncul di bidang genomicsepigenomics.

1. Aksioma 1

Pendekatan perawatan ortodontik untuk kelainan dentofasial didasarkan pada konsep kontemporer mengenai mekanisme pertumbuhan kraniofasial. Landasan kemajuan ortodontik adalah informasi ilmiah dan prinsip-prinsip yang terkait dengan biologi kraniofasial, di antara bidang-bidang lain, yang tersedia pada saat itu.

Penemuan ilmiah baru, sering kali dihasilkan dari teknologi baru, menyebabkan kemajuan tidak hanya dalam informasi dasar ini, tetapi juga revisi teori dan paradigma yang digunakan untuk mengatur dan menjelaskan relevansi informasi tersebut untuk perawatan klinis.

Dari awal ortodontik modern pada pergantian abad ke-20 dan selama 60 tahun berikutnya, pandangan ilmiah yang berlaku adalah bahwa hampir semua perkembangan dan pertumbuhan (dan dengan demikian bentuk) kompleks kraniofasial adalah hasil dari faktor genetik yang diturunkan yang tidak dapat diubah. Dengan demikian, pertumbuhan wajah biasanya tidak akan banyak berubah pola dan juga tidak dapat diubah dengan faktor ekstrinsik seperti perawatan ortodontik.

Teori pertumbuhan kraniofasial yang berlaku selama pertengahan abad ke-20 sebagai komponen paradigma genetik tidak terlalu banyak mempertanyakan apakah interpretasi ini benar. Sebaliknya, mereka berfokus pada di mana pengaruh genetik intrinsik sebagai motor yang menggerakkan pertumbuhan kerangka kraniofasial paling aktif — apakah itu di periosteum dan tulang itu sendiri (teori remodeling), di dalam jahitan (teori sutural) atau di dalam tulang rawan dasar kranial dan mandibula (teori septum/tulang rawan hidung)?

Hipotesis matriks fungsional sama sekali membatalkan peran faktor genetik dalam pertumbuhan kraniofasial dan sebaliknya menekankan peran fungsi otot dan pertumbuhan organ dan ruang fisiologis untuk menjelaskan kekuatan yang mendorong proses perkembangan dan pertumbuhan kraniofasial.

Pandangan bahwa hipotesis matriks fungsional menyebabkan ayunan pendekatan ilmiah yang sepenuhnya terlalu jauh dari pertimbangan faktor genetik dapat dijelaskan oleh fakta bahwa bidang genetika sangat tidak lengkap dan pengetahuan tentang genetika di antara ahli biologi kraniofasial masih sangat sederhana.

Genetika perkembangan dan pertumbuhan, terutama pada organisme tingkat tinggi, pada dasarnya adalah “kotak hitam” yang tidak akan mulai dipahami secara masuk akal pada vertebrata sampai kira-kira dua dekade terakhir abad ke-20.

Variasi dalam pertumbuhan dan bentuk yang tidak dapat dijelaskan oleh variasi dalam "fungsi" biasanya dikatakan sebagai "genetik", seolah penjelasan itu sudah cukup. Akibatnya, banyak peneliti dan dokter sama-sama mencari penjelasan "fungsional" untuk semua variasi dalam pertumbuhan dan bentuk kraniofasial, mungkin dengan pandangan bahwa hal itu mungkin untuk mempengaruhi faktor ekstrinsik, "fungsional" sementara sedikit atau tidak ada yang dapat dilakukan secara terapeutik singkatnya operasi untuk mempengaruhi faktor "genetik".

Teori servosystem, bagaimanapun, memberikan pengaruh transisi dan moderasi dalam penelitian kraniofasial karena penekanannya pada hormon pertumbuhan, yang merupakan produk gen langsung, sebagai mediator pertumbuhan kraniofasial dan respon pengobatan. Pertimbangan ekspresi gen faktor pertumbuhan protein pengatur dimajukan seiring penelitian dalam perkembangan dan biologi molekuler secara umum serta unsur biologi kraniofasial memasuki era genom pada akhir abad ke-20 dengan dimulainya Proyek Genom Manusia.

Era pasca-genom dimulai setelah pengurutan lengkap genom manusia, di mana perhatian ilmiah beralih ke studi tentang fungsi gen dan proteinnya yang penting untuk perkembangan dan penyakit. Dalam penelitian kraniofasial, ini adalah periode waktu ketika ditemukannya banyak faktor transkripsi dan faktor pertumbuhan yang sekarang kita kenali sebagai penting untuk perkembangan kraniofasial normal (Slavkin, 2004).

Kita sekarang berada di "era epigenomik", di mana penekanan terbesar terkonsentrasi pada pemahaman biologi perkembangan molekuler karena hal ini berhubungan secara prinsip dengan peran gabungan efektor intrinsik dan ekstrinsik yang mengatur ekspresi gen yang diidentifikasi sebagai penyusun genom yang paling penting. untuk perkembangan penyakit dan perkembangan dan pertumbuhan normal.

Meskipun sangat berharga untuk memahami sejarah biologi kraniofasial dan ortodontik, dalam pemahaman modern tentang genomik di "era epigenomik" ini, perbedaan antara paradigma genomik dan fungsional sekarang kabur ke titik di mana mereka tidak lagi eksklusif satu sama lain, tetapi saling melengkapi.

Dikotomi nyata yang diwakili oleh pandangan sebelumnya bahwa pertumbuhan kraniofasial pada prinsipnya adalah hasil dari faktor genetik intrinsik yang tidak diketahui di satu sisi versus pengaruh fungsi dan lingkungan non-genetik di sisi lain tidak lagi berguna kecuali untuk menjelaskan sejarah ilmu ortodontik dan biologi kraniofasial.

Sintesis modern dalam ortodontik dan biologi kraniofasial di "era epigenomik" ini didasarkan pada perpaduan informasi, konsep, dan pendekatan terkini dan yang muncul dari genomik-epigenomik dengan perawatan ortopedi dentofasial.

2. Aksioma 2

Fenotipe, yang mencakup hasil total dari semua ekspresi gen serta potensi untuk menghasilkan atau memungkinkan variasi morfologi dan fisiologis sebagai respons terhadap variabel ekstrinsik, berubah secara normal di seluruh ontogeni sebagian sebagai hasil ekspresi varian gen normal dan protein pengatur.

Perbedaan bentuk morfologis wajah dan rahang muncul sebagai akibat dari variasi, bahkan mungkin perbedaan kecil, dalam pertumbuhan kraniofasial pada periode waktu kritis ontogeni. Diketahui dengan baik bahwa pertumbuhan secara keseluruhan dan juga unsur-unsur kompleks kraniofasial sangat bervariasi dalam kecepatan dan jumlah sepanjang kehidupan prenatal dan awal postnatal.

Apa yang kurang dihargai adalah kenyataan bahwa keberadaan varian gen normal, terutama yang mempengaruhi jumlah dan waktu ekspresi protein yang mengatur pertumbuhan, memberikan dasar yang mendasari variasi dalam pertumbuhan dan bentuk yang terjadi di seluruh ontogeni.

Masalah yang paling relevan sehubungan dengan sintesis prinsip genomik-epigenomik dan ortopedi dentofasial termasuk dampak variasi normal gen kunci dan haplotipe sehubungan dengan kerentanan terhadap kelainan bentuk dentofasial di awal perkembangan, kecenderungan terhadap pola tertentu pertumbuhan kraniofasial karena adanya variasi dalam faktor pertumbuhan utama dan kemungkinan modifikasi epigenetik pertumbuhan kraniofasial dalam hubungannya dengan variasi latar belakang genom selama ontogeni.

3. Aksioma 3

Kemampuan pasien ortodontik untuk merespon pengobatan untuk memperbaiki deformitas dentofasial yang berkembang merupakan bagian dari fenotipe mereka. Untuk ortodontis, fenotipe paling sering secara eksklusif mengacu pada penampilan morfologi yang dinilai dari penampilan wajah, serta penilaian klinis cephalogram radiografi, model gigi dan status maturasi.

Namun, ciri fenotipik tidak hanya mencakup ciri morfologi yang tampak jelas, tetapi juga ekspresi mediator pertumbuhan. Kehadiran varian protein pengatur yang memediasi pertumbuhan kraniofasial melalui derajat atau jumlah ekspresi mereka pada waktu perkembangan tertentu sangat penting untuk memahami variabilitas dalam pertumbuhan dan bentuk kraniofasial.

Variasi dalam kehadiran dan perbedaan ekspresi produk gen yang sama ini pada berbagai tahap perkembangan dan pertumbuhan pascapersalinan tidak diragukan lagi sangat penting sehubungan dengan kemampuan pasien untuk merespons dengan cara yang dapat diprediksi untuk jenis perawatan ortopedi dentofacial tertentu. Produk gen normal tidak mengatur perkembangan dan pertumbuhan kraniofasial dalam arti mereka menentukan variasi bentuk. Sebaliknya, mereka mempengaruhi penerimaan dan daya tanggap struktur yang tumbuh terhadap rangsangan intrinsik dan ekstrinsik.

4. Aksioma 4

Strategi untuk mengoreksi deformitas dentofasial harus mempertimbangkan varian gen yang mendasari dan faktor epigenetik intrinsik yang berkontribusi pada gangguan tersebut dan yang dapat memengaruhi kemampuan pasien untuk merespons pendekatan pengobatan tertentu. Dalam bahasa ortodontik, beberapa pasien dianggap sebagai "penumbuh yang baik", sementara yang lain mungkin dianggap "penumbuh yang buruk".

Untuk "penumbuh yang baik", hal ini mungkin disebabkan oleh keberadaan dan ekspresi normal dari varian faktor pertumbuhan utama yang menguntungkan dalam hal respons terhadap perawatan ortopedi dentofasial. Demikian pula, "penanam yang buruk" mungkin memiliki varian gen individu dan haplotipe yang normal, tetapi tidak mendukung jenis efektor biomekanik yang digunakan dalam perawatan dentofasial standar.

Deskripsi morfologis kelainan dentofasial dan bahkan keberhasilan yang sederhana dalam memprediksi pertumbuhan wajah dalam kisaran yang relatif luas berdasarkan norma populasi yang sesuai secara individu karena rata-rata tidak sulit untuk subjek yang tumbuh secara normal.

Namun, untuk menjadi yang paling efektif, perawatan ortopedi dentofasial di masa depan akan mendapat manfaat tidak hanya dari peningkatan pemahaman tentang penyebab yang mendasari deformitas selama pertumbuhan pada tingkat variabilitas dalam varian gen normal, tetapi juga dari kesadaran tentang bagaimana gen yang sama tersebut. varian dapat mempengaruhi pengobatan yang dirancang untuk memodifikasi pertumbuhan di masa depan.

Tantangan pada bidang penelitian kraniofasial adalah untuk memajukan pemahaman tentang berbagai varian gen sendiri dan dalam kombinasi untuk

menilai responsivitas terhadap pengobatan untuk mengoreksi deformitas dentofasial dan untuk mengembangkan biomarker yang dapat digunakan untuk menentukan varian gen yang ada pada setiap pasien. .

Dengan informasi ini, dokter akan berada dalam posisi yang lebih baik untuk membedakan di mana pasien berada dalam kontinum respon pertumbuhan dan, dengan demikian, meresepkan pengobatan yang sesuai. Genomik pasien individu akan digunakan sebagai indikator diagnostik kunci untuk memprediksi, setidaknya pada tingkat yang luas, "penanam yang baik" dari "penanam yang buruk" dan untuk memodifikasi pengobatan yang sesuai di awal.

Dasar pemikiran yang mendasari pendekatan ini hampir sama dengan penekanan saat ini dalam komunitas medis pada farmakogenomik dan obat-obatan yang dipersonalisasi. Dalam komunitas medis, pengobatan yang dipersonalisasi difokuskan secara tepat pada saat perkembangan awal pada diagnosis dan pengobatan patologi utama seperti kanker, gangguan neurologis dan penyakit kardiovaskular; Namun, prinsip yang sama telah diterapkan pada pengobatan penyakit dan gangguan gigi seperti kanker mulut, periodontitis, karies gigi dan anestesi gigi dan dapat diterapkan pada kelainan bentuk dentofasial.

Secara sederhana, pengobatan yang dipersonalisasi menggunakan kemajuan dalam biologi molekuler untuk menargetkan pengobatan klinis yang lebih tepat berdasarkan genomik unik pasien untuk meningkatkan kemungkinan pengobatan yang berhasil. Pendekatan ini memiliki dua tujuan utama. Yang pertama adalah memperhitungkan varian gen individu sebagai penyebab yang mendasari respon diferensial terhadap obat untuk memberikan obat yang tepat dalam dosis yang tepat dengan toksisitas minimum untuk setiap pasien sesuai dengan struktur genomnya (Kornman and Duff, 2012).

Tujuan utama kedua adalah mengembangkan biomarker diagnostik untuk pengujian molekuler untuk memprediksi kerentanan penyakit, serta respons pasien terhadap pengobatan (Katsanis dan Katsanis, 2013). Pada prinsipnya, tujuan ini persis sama dengan yang harus diperjuangkan oleh klinisi untuk memfasilitasi peningkatan diagnosis dan pengobatan deformitas dentofasial.

Dengan menggunakan teknologi microarray, biochip protein mampu mengidentifikasi penanda untuk penyakit tertentu jauh sebelum mereka diekspresikan lebih jelas dalam fenotipe. Teknologi serupa dapat digunakan untuk mendeteksi ekspresi protein dari gen kunci pada pasien yang bertanggung jawab untuk mengatur pertumbuhan struktur rangka kraniofasial.

Meskipun teknologi microarray umumnya terlalu teknis dan mahal di masa lalu, pendekatan ini sudah semakin tersedia dan lebih murah, terutama sekarang dengan ketersediaan sequencer generasi berikutnya. Seiring tren yang terus berlanjut, perhatian akan beralih dari penggunaan analisis microarray hanya pada penyakit yang paling parah dalam pengobatan ke bidang lain, seperti diagnosis dan pengobatan untuk mengoreksi gangguan yang berhubungan dengan perkembangan dan pertumbuhan, termasuk deformitas dentofasial.

Jika itu terjadi, dokter gigi spesialis ortodontik akan memiliki teknologi yang sesuai untuk menentukan apakah pasien individu dalam apa yang telah dijelaskan untuk tujuan diskusi ini karena Kelompok Klinis memiliki varian gen yang mungkin menguntungkan atau tidak menguntungkan sehubungan dengan perawatan untuk memodifikasi pertumbuhan dan akan dapat menyesuaikan pendekatan pengobatan yang sesuai.

Akan sangat bermanfaat untuk mengetahui profil ekspresi setiap pasien dari faktor pertumbuhan utama dan sitokin yang akan memengaruhi pertumbuhan wajah dan rahang. Dengan informasi tersebut, dimungkinkan untuk meresepkan

pendekatan pengobatan yang paling sesuai dengan pasien untuk memprediksi kemungkinan tanggapan terhadap pengobatan, daripada menemukan setelah periode pengobatan yang signifikan bahwa pasien adalah 'penumbuh yang baik' atau bukan.

5. Aksioma 5

Penelitian klinis dalam ortodontik telah dibatasi oleh ketidakmampuan untuk mengkarakterisasi populasi subjek sepenuhnya berdasarkan ekspresi fenotipik mereka yang lengkap, yang tidak hanya mencakup kriteria standar untuk diagnosis ortodontik, tetapi juga ekspresi varian gen yang terjadi secara normal.

Poin utama dari bab ini adalah bahwa variasi normal dalam genom individu tidak hanya akan memengaruhi pertumbuhan, tetapi juga daya tanggap terhadap pengobatan. Oleh karena itu, penggambaran subkelompok pasien yang menunjukkan varian yang disukai dan tidak disukai sangat penting dalam penelitian ortodontik klinis untuk meningkatkan pemahaman tentang kemanjuran perawatan ortopedi dentofasial. Sayangnya, penggunaan mikroarray untuk menemukan varian gen seperti yang dijelaskan di atas belum menjadi pendekatan praktis pada subjek normal (Wilkie and Morriss-Kay, 2001).

Maloklusi bukanlah penyakit dengan dasar genetik yang jelas dan sederhana. Selain itu, klasifikasi standar maloklusi dan deformitas dentofasial tidak cukup tepat untuk menentukan populasi subjek untuk tujuan menemukan varian gen normal yang bertanggung jawab atas kemunculannya.

Pendekatan yang lebih praktis untuk penelitian klinis untuk menentukan hubungan antara varian gen, pertumbuhan dan koreksi deformitas dentofasial yang sedang berkembang adalah pendekatan yang berlawanan; Penentuan

pertama gen yang bertanggung jawab untuk perkembangan dan pertumbuhan kraniofasial menggunakan model hewan, dan kemudian mencari variasi normal dalam produk gen tersebut dalam parameter seperti kecepatan, waktu, dan jumlah ekspresi protein pengatur dalam subkelompok pasien.

Dengan tidak adanya informasi yang lebih rinci tentang latar belakang genom individu, pasien dan subjek dentofasial dalam uji klinis dikelompokkan bersama dan informasi penting tentang kemanjuran berbagai jenis pengobatan untuk memperbaiki deformitas dentofasial dengan mengubah pertumbuhan menjadi hilang.

BAB V DASAR PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN

A. DASAR PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN

Perkawinan merupakan suatu ikatan sepasang anak manusia untuk membentuk satu keluarga yang menyatukan material genetic dari pihak perempuan dengan pihak laki-laki. Gamet yang dibawa pihak perempuan disebut sel telur (ovum) sedangkan gamet yang dibawa pihak lelaki disebut sperma. Pertemuan kedua gamet pada tuba uterina maternal akan dimulainya perkembangan dari sebuah zigot, yang merupakan asal muasal individu.

Oogenesis adalah proses pembentukan gamet perempuan yang melibatkan meiosis untuk menghasilkan sel telur haploid (gamet). Spermatogenesis adalah proses pembentukan gamet lakilaki yang juga melibatkan meiosis untuk menghasilkan spermatozoa haploid (gamet). Penyatuan jumlah haploid kromosom dari masing-masing gamet, sebanyak 23 buah, akan menghasilkan kromosom diploid, total menjadi 46 buah pada zigot.

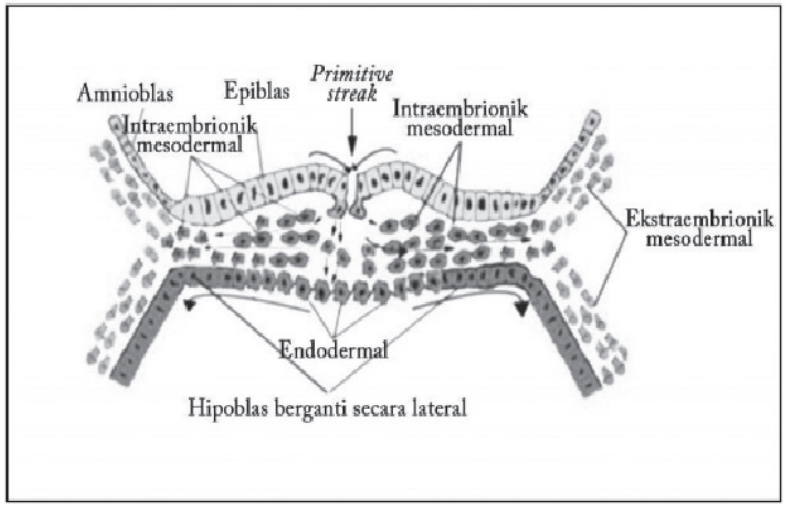
Semua karakteristik yang diturunkan pada seorang individu akan dibentuk dan ditetapkan pada waktu pertemuan kedua gamet tersebut. Zigot yang berukuran f100 μ, sebuah sel totipotential akan segera memulai pembelahan-pembelahan sel menghasilkan peningkatan jumlah sel-sel dengan cepat, menjadi 16 sel yang disebut morula, sel ini belum lebih besar daripada ovum semula.

Zigot yang merupakan hasil pembuahan akan berjalan sepanjang saluran uterus, serta tertanam dalam endometrium uterina, pada hari ke 7 pasca pembuahan. Bagian luar sel membentuk tropoblas dan sel sebelah dalam membentuk embrio. Tropoblas berubah menjadi korion dengan mengeluarkan vili. Penanaman korionik menghasilkan plasenta merupakan organ pemberian serta perpindahan nutrisi dan pembuangan produk sisa fetomaternal.

Sewaktu zigot tertanam pada dinding rahim (endometrium) maka proses induksi akan dimulai, yakni sekelompok sel-sel yang bakal menjadi embrio tersebut menginduksi sel-sel maternal untuk terjadinya proses tumbuh kembang. Proliferasi sel-sel akan terus terjadi membentuk jaringan yang kemudian akan berdiferensiasi, yaitu proses berubahnya sel embrio menjadi sel-sel yang lebih spesifik dan fungsional. Sehingga sel tersebut menjadi jelas fungsinya. Pembentukan struktur yang lebih jelas dan spesifik disebut dengan morfogenesis.

Pembelahan-pembelahan sel akan terus terjadi terutama pada sel embrio. Pembelahan secara mitosis, sekitar pinggiran blastocyst membentuk piringan embrionik (embryonic disk) merupakan massa sel yang tebal dan dari sinilah jabang bayi akan tumbuh. Awalnya massa ini mengalami pertumbuhan membentuk 2 lapisan yaitu ektodermal dan endodermal kemudian terjadi pertumbuhan sel yang akan membentuk mesodermal.

Tiga lapisan yaitu ektodermal, mesodermal dan endodermal, merupakan turunan dari lapisan epiblas. Sel epiblast bermigrasi dan invaginasi di bawah epiblas itu sendiri dan membentuk endoderm. Lapisan luar atau lapisan atas membentuk ektodermal. Lapisan mesodermal terbentuk oleh selsel epiblas yang masuk ke dalam ektodermal dan endodermal di seluruh embrio kecuali pada plat prokordal, membrane buccopharyngeal, dan membran cloacal. Sel-sel dari garis primitive tumbuh ke arah kranial untuk mencapai plat prochordal untuk membentuk notochord yang merupakan silinder padat sel, kerangka aksial bentuk janin di sekitar notochord.



Lapisan epiblas menjadi 3 (tiga) lapisan. Lapisan dengan pandangan cross sectional embrio untuk menunjukkan pergerakan epiblast melalui primitive streak untuk membentuk endodermal dan mesodermal intraembrionik

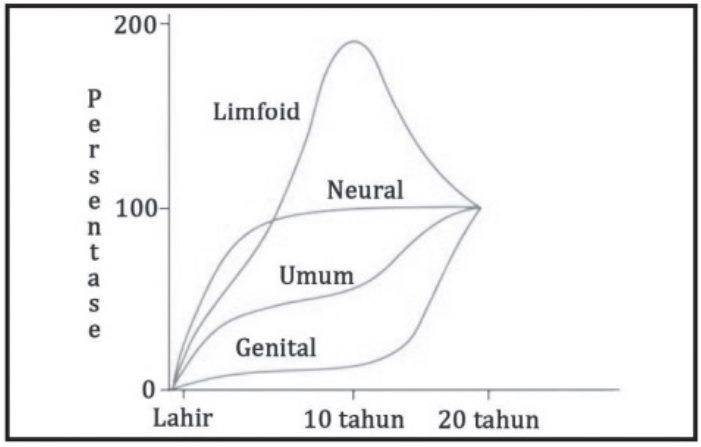
Setiap sel yang membelah akan selalu membawa material genetik yang sama. Proses replikasi merupakan aktivitas dari sebagian material genetik pada waktu tertentu, sebagian material genetik lainnya tetap pasif pada waktu tersebut di dalam tahapan perkembangannya. Pertumbuhan pada awal embrio, sel pluripotent menjadi sel-sel tertentu yang lebih spesifik, hal ini bergantung pada material genetiknya, sitoplasmik dan faktor-faktor lingkungannya.

Aksi dari fungsi material genetik, yang akan berkoordinasi dari berbagai macam gen dan berasosiasi dengan faktor lingkungan selama masa tumbuh kembang dari satu individu. Itulah sebabnya mengapa pertumbuhan dan perkembangan seorang anak menjadi sangat kompleks karena material genetik yang begitu rumit kemudian dipengaruhi lagi oleh banyak faktor-faktor lainnya, baik pada fase prenatal maupun postnatal.

1. Prinsip Pertumbuhan dan Perkembangan

Tubuh manusia terdiri atas empat jaringan utama yaitu neural, somatik (termasuk otot dan tulang), limfoid dan genital/seksual. Tidak semua sistem jaringan pada tubuh tumbuh dengan kecepatan yang sama. Pertumbuhan jaringan neural selesai pada usia 6-7 tahun. Jaringan sel tubuh umum, termasuk otot, tulang dan isi rongga perut menunjukkan kurva bentuk 'S', dengan perlambatan yang pasti pada kecepatan pertumbuhan selama anak-anak dan mengalami percepatan selama pubertas.

Jaringan limfoid berkembang dari akhir masa anak-anak sampai dewasa yang mengalami penurunan pada waktu yang sama Ketika pertumbuhan jaringan genital mengalami percepatan. Gambaran dari empat jaringan pada tubuh tersebut terlihat pada kurva Scammon.



Kurva Scammon. Kurva yang memperlihatkan perbedaan beberapa sistem jaringan pada tubuh. Jaringan neural, pertumbuhan selesai pada usia 6-7 tahun. Jaringan sel tubuh umum menunjukkan bentuk pola 'S'. Terlihat perlambatan pertumbuhan saat anak-anak dan mengalami percepatan saat pubertas. Jaringan limfoid mencapai puncak pertumbuhan mendekati masa pubertas atau selama masa akhir anak-anak

dan mengalami penurunan saat pubertas bersamaan ketika terjadi percepatan pertumbuhan genital. Jaringan Genital, karakteristik seksual sekunder mulai muncul selama pubertas dan mencapai puncak sampai usia 20 tahun

Aspek bertambah dalam ukuran terjadi pada pertumbuhan tubuh secara umum. Pertumbuhan kepala menggambarkan aspek differential growth. Ukuran kepala bayi bertambah setelah dewasa, tetapi bila dibandingkan dengan ukuran tubuh secara keseluruhan, kepala dewasa akan tampak berkurang ukurannya bila dibandingkan dengan kepala bayi. Aspek ketiga, yaitu *negative growth* digambarkan oleh jaringan limfoid.

Jaringan limfoid pada orang dewasa akan berkurang jumlah dan ukurannya dibandingkan pada masa akhir anak-anak. Pada tahap seluler, pertumbuhan memiliki tiga kemungkinan. Yang pertama adalah peningkatan ukuran sel itu sendiri yang disebut hipertrofi. Kemungkinan kedua adalah pertambahan jumlah sel, yang disebut hiperplasia. Kemungkinan ketiga adalah sel akan mensekresi ekstraseluler material yang akan meningkatkan ukuran sel tersebut tanpa bergantung pada jumlah sel itu sendiri. Pertumbuhan terjadi karena proses modelling dari tulang. Remodelling tulang diartikan bahwa tulang mengalami perubahan bentuk.

Pada manusia, kecepatan pertumbuhan yang paling cepat terjadi pada permulaan diferensiasi seluler dan terus meningkat hingga lahir. Pertumbuhan yang terjadi setelah kelahiran tidak terjadi dengan kecepatan yang datar. Ada saat dimana terjadi peningkatan pertumbuhan dengan cepat yang disebut Growth Spurt. Growth Spurt penting karena pada saat inilah perawatan yang memerlukan modifikasi pertumbuhan dapat dilakukan, sedangkan perawatan yang memerlukan tindakan bedah harus ditunda hingga masa tersebut selesai.

Pertumbuhan fisik manusia dipengaruhi oleh berbagai faktor, yaitu genetik, nutrisi, kontrol neural, penyakit, tren sekular, musim dan irama sirkadian, dan terakhir adalah hormon. Mungkin hampir semua produk kelenjar endokrin akan

mempengaruhi pertumbuhan. Hormon pertumbuhan yang dikeluarkan oleh kelenjar pituitari penting untuk pertumbuhan postnatal.

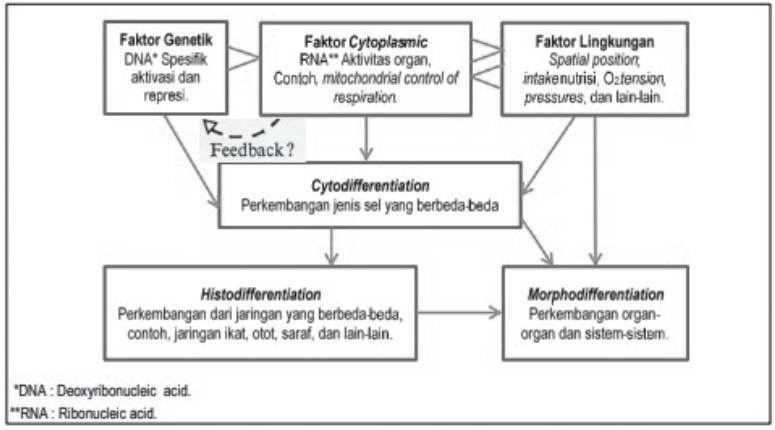
Hormon pertumbuhan mengatur kecepatan sintesis protein yang penting untuk proliferasi sel kartilago, dengan demikian memiliki pengaruh yang besar pada pertumbuhan tulang dan juga pertumbuhan tinggi badan. Fungsi pertumbuhan dari hormone pertumbuhan akan menjadi tidak efektif bila epifisis telah menutup. Hormon lain yang mempengaruhi pertumbuhan adalah hormon thyrotrophic, hormon seks, dan sekresi hormon paratiroid.

Berbeda dengan pertumbuhan yang didasarkan pada konsep pertambahan ukuran maupun jumlah sel, perkembangan lebih mengacu kepada kondisi psikologis dan perilaku seseorang. Perkembangan sering melibatkan peningkatan fungsi dari berbagai organ dari mahluk hidup. Pertumbuhan dan perkembangan manusia sangat dipengaruhi oleh banyak faktor, dapat dipengaruhi dari fase prenatal dan postnatal. Pertumbuhan dan perkembangan pada manusia memiliki banyak proses yang kompleks.

Secara umum, fase perkembangan dibedakan atas masa preimplantasi atau proliferasi (ovum) dimana pembentukan cakram mudigah dan struktur aksial pertama (hari ke-4 sampai hari ke-6), masa embrional sampai akhir minggu ke-8 ketika bakal sistem organ besar akan dibentuk. Pada akhirnya masa fetal mulai minggu ke-9 sampai saat kelahiran ketika proses diferensiasi utama dan pematangan organ berjalan.

Daerah orofasial yang dapat dipacu untuk pertumbuhan rahang adalah maksila dan mandibula. Pertumbuhan maksila pada sutura palatina mediana, etmoidalis, sutura zigomatikomaksilaris, dan sutura pada tulang-tulang hidung mempengaruhi pertumbuhan maksila menjadi melebar. Sedangkan pertumbuhan mandibula pada waktu lahir berbentuk sangat pendek dan kondilus sama sekali belum berkembang.

Pertumbuhan pada kondilus dan aposisi dari tepi posterior ramus menyebabkan mandibula bertambah panjang sedangkan pertumbuhan kondilus bersama-sama dengan pertumbuhan alveolus menyebabkan mandibula bertambah tinggi. Aposisi pada permukaan menyebabkan mandibula bertambah tebal. Sehingga pertumbuhan mandibula akan terdorong ke depan dan ke bawah.



Cytodifferentiation dan histodifferentiation yang mengakibatkan terbentuknya jaringan epitel dan mesenkim yang dipengaruhi oleh faktor lingkungan

Pertumbuhan maksila dan mandibula penting untuk berjalan seimbang sehingga celah palatum tidak terjadi. Proses pembentukan palatum meliputi palatum primer dan palatum sekunder. Akibat pertumbuhan prominensia maksilaris ke medial, kedua prominensia nasalis mediana menyatu tidak hanya di permukaan tetapi juga di bagian yang paling dalam. Struktur yang terbentuk oleh kedua tonjolan yang menyatu tersebut adalah segmen intermaksila. Struktur ini terdiri dari komponen bibir yang membentuk filtrum bibir atas, komponen maksila, dan komponen palatum yang membentuk palatum primer.

Meskipun palatum primer berasal dari segmen intermaksila, bagian utama palatum definitif dibentuk oleh dua pertumbuhan berbentuk bilah dari prominensia

maksilaris. Pertumbuhan ini terjadi dengan munculnya bilah-bilah palatum pada minggu ke-6 perkembangan dan oblik mengarah ke bawah di kedua sisi lidah. Namun, pada minggu ke-7 bilah-bilah palatum bergerak ke atas untuk memperoleh posisi horizontal di atas lidah dan seterusnya akan menyatu, membentuk palatum sekunder.

Pada saat yang bersamaan dengan menyatunya kedua bilah-bilah palatum, septum nasal tumbuh ke bawah dan bergabung dengan bagian sefalik palatum yang baru terbentuk. Pembentukan palatum (terjadi pada minggu ke-12) palatum sekunder bertemu dengan bagian posterior palatum primer dan menyatu bersama-sama menjadi palatum bentuk akhir.

2. Tahap Pertumbuhan dan Perkembangan Fisik

Pada umur 1 bulan, berat badan akan meningkat 150-200 gr/mg, tinggi badan meningkat 2,5 cm/bulan, lingkar kepala meningkat 1,5 cm/bulan. Besarnya kenaikan berlangsung sampai bayi berumur 6 bulan. Berat badan menjadi dua kali berat badan lahir dan mulai mengences karena tidak adanya koordinasi menelan saliva pada umur 4-5 bulan. Setelah umur mencapai 6-7 bulan, berat badan meningkat 90-150 gram/minggu, tinggi badan meningkat 1,25 cm/bulan, lingkar kepala meningkat 0,5 cm/bulan, besar kenaikan ini berlangsung sampai bayi berumur 12 bulan dan gigi sudah mulai tumbuh pada masa ini.

Pada umur 8-9 bulan, bayi sudah bisa duduk dengan sendirinya, koordinasi tangan ke mulut sangat sering, bayi mulai tengkurap sendiri dan mulai belajar untuk merangkak, sudah bisa mengambil benda dengan menggunakan jari-jari, bayi tertarik dengan benda-benda kecil yang ada disekitarnya. Berat badan bayi menjadi 3 kali berat badan waktu lahir dan gigi pada rahang atas dan bawah mulai tumbuh pada umur 10-12 bulan. Selain itu bayi sudah mulai belajar berdiri tetapi tidak bertahan lama, belajar berjalan dengan bantuan, sudah bisa berdiri dan duduk sendiri, mulai belajar menggunakan sendok, dan mulai senang mencoret-coret kertas.

Bayi yang berumur 15 bulan, sudah bisa berjalan sendiri tanpa bantuan orang lain, sudah bisa memegangi cangkir, memasukkan jari ke lubang, membuka kotak, dan melempar benda. Pada umur 18 bulan, bayi sudah mulai berlari tetapi masih sering jatuh, menarik-narik mainan, mulai senang naik tangga tetapi masih dengan bantuan, sudah bisa makan dengan menggunakan sendok, bisa membuka halaman buku, dan belajar menyusun balok-balok.

Setelah memasuki umur 24 bulan, bayi dapat berlari sudah baik, dapat naik tangga sendiri dengan kedua kaki tiap tahap, sudah bisa membuka pintu, membuka kunci, mengguting sederhana, minum dengan menggunakan gelas atau cangkir, dan sudah dapat menggunakan sendok dengan baik. Bayi sudah bisa naik turun tangga tanpa bantuan, memakai baju dengan bantuan, mulai bisa naik sepeda beroda tiga, bisa menggambar lingkaran, mencuci tangannya sendiri, menggosok gigi, pada umur 36 bulan.

Pada umur 4 tahun, anak sudah mulai berjalan berjinjit, melompat, melompat dengan satu kaki, menangkap bola dan melemparkannya dari atas kepala, sudah bisa menggunakan gunting dengan lancar, sudah bisa menggambar kotak, menggambar garis vertikal maupun horizontal, belajar membuka dan memasang kancing baju. Anak berjalan mundur sambal berjinjit, sudah dapat menangkap dan melempar bola dengan baik, sudah dapat melompat dengan kaki secara bergantian, menulis dengan angka-angka, menulis dengan huruf, menulis dengan katakata, belajar menulis nama, belajar mengikat tali sepatu, bermain sendiri mulai berkurang, sering berkumpul dengan teman sebaya, interaksi sosial selama bermain meningkat, dan sudah siap untuk menggunakan alat-alat bermain saat memasuki umur 5 tahun. Pada umur tersebut, berat badan anak meningkat 2,5 kg/tahun dan tinggi badan meningkat 6,75-7,5 cm/tahun.

Pertumbuhan anak usia sekolah merupakan masa pertumbuhan yang berjalan lambat dan teratur sampai masa akil balik (12-16 tahun). Pada usia 6 tahun, tinggi badan anak sebesar 1 ½ lebih besar dari panjang anak saat berumur

1 tahun dan berat badan anak sebesar 2 kali lebih berat dari berat badan saat berumur 1 tahun. Sekitar umur 6-7 tahun, pertumbuhan yang terjadi pada anak merupakan pertumbuhan cepat, saat anak mulai sekolah dan nafsu makan anak sedang meningkat. Kemudian menyusul masa istirahat sekitar umur 8-10 tahun, terjadi lagi pertumbuhan yang cepat, sehingga anak bertambah tinggi dan aktivitas metaboliknya juga bertambah.

Pada masa ini, anak lebih mampu menggunakan otot-otot kasar daripada otot-otot halus. Misalnya loncat tali, badminton, bola voli, pada akhir masa sekolah motorik halus lebih berkurang, anak laki-laki lebih aktif daripada anak perempuan. Anak mulai mencari lingkungan yang lebih luas sehingga cenderung sering pergi dari rumah hanya untuk bermain dengan teman, saat ini sekolah sangat berperan untuk membentuk pribadi anak, di sekolah anak harus berinteraksi dengan orang lain selain keluarganya, sehingga peran guru sangat besar.

3. Pertumbuhan Kepala

Sewaktu lahir, kepala membentuk sekitar seperempat dari tinggi total tubuh. Pada orang dewasa, kepala membentuk seperdelapan dari tinggi total tubuh. Oleh karena itu, dari lahir sampai maturitas, tubuh tentunya bertumbuh lebih pesat, baik pada proporsi maupun ukuran, dibandingkan kepala. Pada kebanyakan individu, kecepatan umum dari pertumbuhan tubuh mengikuti suatu pola, walaupun ada variasi pada saat tahapan pola yang berbeda.

Pada bayi, pertumbuhan berlangsung dengan kecepatan yang relatif tinggi, melambat secara progresif selama masa kanak-kanak untuk mencapai kecepatan minimal pada periode prapubertas. Laju pertumbuhan kemudian meningkat Kembali selama pubertas dan akhirnya lambat sampai ke maturitas. Usia kapan tahap-tahap pertumbuhan ini terjadi dan berakhir adalah bervariasi antar individu dan antar jenis kelamin.

Pertumbuhan kranium dapat ditentukan melalui berbagai pengukuran pada tubuh manusia hidup dengan menggunakan kaliper atau melalui pengukuran antara landmark tertentu pada gambar sinar-X lateral dan frontal standar dari kranium. Ada berbagai titik yang terpilih, yang digunakan untuk membuat garis dan bidang, yang pada beberapa kasus saling berkontak pada sudut yang terletak di dalam atau di luar rangka kraniofasial.

4. Tahapan Pertumbuhan Kepala

Pertumbuhan kranium manusia terbagi menjadi tiga periode:

a. Selama masa kehidupan fetus dan sampai tahun ketiga setelah bayi lahir
b. Sejak usia 3 tahun sampai akhir dekade pertama kehidupan.
c. Setelah usia 10 tahun (dekade kesepuluh)

Selama periode pertama kehidupan (masa kehidupan fetus sampai usia 3 tahun) pertumbuhan pada sebagian besar system sutura berlangsung aktif dan berhubungan dengan pertumbuhan yang cepat dari kondrokranium, otak, bola mata, struktur-struktur telinga dan lingua. Berbagai bagian tulang Oksipital, tulang Temporal dan tulang Spenoid akan bergabung membentuk sebuah tulang pada masa kehidupan dewasa.

Penggabungan antara elemen cranialis dan elemen facialis menunjukkan melambatnya pertumbuhan aktif dari sistem sutura craniofacialis. Muka bayi relatif lebih lebar akan tetapi dengan adanya pertumbuhan pasca lahir terjadi perubahan proporsi muka, pertumbuhan vertikal lebih banyak, kemudian pertumbuhan tranversal lebih sedikit dan pertumbuhan sagital paling sedikit.

Selama periode kedua kehidupan (usia 3-10 tahun) pertumbuhan pada sutura berkurang. Selama periode ini, lamina perpendicularis ossis ethmoidalis akan bergabung dengan vomer dan regio pertumbuhan cartilago yang aktif ini

terbatas pada sinkondrosis spheno-occipitalis dan prosesus kondilus mandibularis. Pertumbuhan di daerah ini terus berlangsung sampai usia 16 tahun dan mengkontrol pertumbuhan pada sistem sutura lambdoidea dan sutura coronalis sehingga rangka wajah bagian atas yang ditopang oleh segmen anterior, akan terus bertumbuh ke depan dalam hubungannya dengan columna vertebralis. Sedangkan mandibula umumnya akan bertumbuh ke depan dan ke bawah, mempertahankan hubungan rahang yang normal satu terhadap ainnya.

Selama periode pertumbuhan ketiga (usia 10 tahun sampai dewasa) pertumbuhan pada sistem sutura fasialis menjadi kurang jelas terlihat walaupun biasanya ada sedikit penambahan kecepatan selama periode remaja. Pertumbuhan cartilago condylaris masih tetap aktif tetapi kurang intensif. Sejalan dengan proses deposisi permukaan dari tulang tersebut yang berlangsung tidak lama setelah bayi lahir dan menjadi dominan setelah usia 7 tahun, juga terjadi proses absorpsi internal yang terkoordinasi pada rangka wajah sehingga cavum nasi bertambah tinggi melalui resorpsi tulang permukaan atas palatum durum karena tulang akan terdeposit pada permukaan bawahnya (oral) dan sinus udara akan bertumbuh membesar dan meluas ke tulang-tulang di sekitarnya.

Pertumbuhan panjang anteroposterior dari bagian depan fossa kranial tergantung pada pertumbuhan di sutura spenofrontal, fronto-emoidal dan speno-etmoidal. Kedua suture yang terakhir ini berperan pada pertumbuhan bidang sagital setelah umur 7 tahun. Permukaan dalam tulang frontal dan bidang kribriform berhenti teremodeling pada umur 4 tahun, sehingga menjadi stabil pada 6-7 tahun. Pertumbuhan selanjutnya dari bagian depan dasar kranial (di depan foramen caecum) berhubungan dengan perluasan sinus frontal yang sedang berkembang. Pertumbuhan postnatal pada sinkondrosis speno-osipital merupakan faktor utama yang berperan pada pertumbuhan dasar kranial, yang tetap ada sampai awal kedewasaan.

Sinkondrosis speno-osipital merupakan sinkondrosis terakhir yang saling bergabung, dimulai pada permukaan serebral pada remaja putri 12-13 tahun dan putra 14-15 tahun serta berosifikasi sempurna pada permukaan luarnya di usia 20 tahun. Variasi merupakan hukum dasar dalam biologi. Wajah manusia sangat bervariasi dibandingkan dengan wajah spesies yang lain. Keadaan ini disebabkan wajah dan tengkorak mengadakan adaptasi yang luar biasa sehubungan dengan bertambah besarnya otak manusia.

Terdapat rentang yang besar dalam perbedaan wajah manusia. Pada saat lahir volume ruang otak lebih besar daripada muka tetapi pada umur 6 tahun hamper tidak ada lagi pertumbuhn kranium karena otak telah mencapai ukuran otak orang dewasa. Pertumbuhan kepala sangat kompleks. Sebelum bayi dilahirkan, pusat-pusat pertumbuhan di kepala sudah bekerja aktif sehingga besar kepala pada saat dilahirkan relatif besar, mendekati besar kepala orang dewasa.

Baughan dan Dermijan dalam penelitiannya menemukan bahwa pada usia 6 tahun panjang kepala anak laki-laki sudah mencapai sekitar 92%, sedangkan anak perempuan kira-kira 88% panjang kepala orang dewasa. Tetapi, tinggi badan anak laki-laki pada usia yang sama baru mencapai lebih kurang 65% dan anak perempuan sekitar 63% tinggi badan dewasa.

5. Faktor Yang Mempengaruhi Pertumbuhan dan Perkembangan

Tumbuh kembang manusia dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, di antaranya:

a. Faktor Genetik - Faktor genetik merupakan modal dasar dalam mencapai hasil akhir proses tumbuh kembang anak. Melalu instruksi genetic yang terkandung di dalam sel telur yang telah dibuahi, dapat ditentukan kualitas dan kuantitas pertumbuhan. Faktor genetic terdiri dari berbagai faktor bawaan yang normal dan patologis dan jenis kelamin.

b. Faktor Lingkungan - Lingkungan merupakan faktor yang sangat menentukan tercapai atau tidaknya potensi bawaan. Lingkungan yang cukup baik akan memungkinkan tercapainya potensi bawaan, sedangkan lingkungan yang kurang baik akan menghambatnya.

a) Faktor Lingkungan Prenatal - Faktor lingkungan prenatal yang berpengaruh terhadap tumbuh kembang janin mulai dari konsepsi sampai lahir, antara lain:

i. Gizi ibu pada waktu hamil yang buruk sebelum terjadinya kehamilan maupun pada waktu sedang hamil, sering melahirkan anak dengan berat badan lahir rendah, selain itu juga dapat menyebabkan hambatan pertumbuhan otak janin, anemia pada bayi baru lahir, infeksi pada bayi.
ii. Tak hanya itu, mekanis trauma dan cairan ketuban yang kurang dapat menyebabkan kelainan bawaan pada bayi yang dilahirkan. Demikian juga dengan posisi janin pada uterus dapat mengakibatkan dislokasi panggul dan tortikolis kongenital.
iii. Toksin/zat kimia pada masa organogenesis dalah masa yang sangat peka terhadap zat-zat teratogen, misalnya obat-obatan seperti thalidomide, phenitoin, methadion, obat-obat anti kanker dapat menyebabkan kelainan bawaan. Ibu hamil yang perokok berat/peminum alkohol kronis dapat melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah, cacat atau retardasi mental.
iv. Endokrin atau cacat bawaan sering terjadi pada ibu penderita diabetes yang hamil dan tidak mendapat pengobatan pada trimester I kehamilan, umur ibu kurang dari 18 tahun/lebih dari 35 tahun dan defisiensi yodium pada waktu hamil.
v. Radiasi pada ibu hamil sebelum umur 18 minggu kehamilan dapat menyebabkan kematian janin, kerusakan otak, mikrosefali atau cacat bawaan lainnya.

vi. Infeksi intrauterine yang sering menyebabkan cacat bawaan adalah TORCH (Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex), varisela, Coxsackie, Echovirus, malaria, HIV, polio, campak, listeriosis, leptospira, mikroplasma, virus influenza dan virus hepatitis.

vii. Stres yang dialami ibu saat kehamilan dapat mempengaruhi tumbuh kembang janin, antara lain cacat bawaan, kelainan kejiwaan dan lain-lain.

b) Faktor Lingkungan Postnatal - Masa perinatal yaitu masa antara 28 minggu dalam kandungan sampai 7 hari setelah dilahirkan, merupakan masa rawan dalam proses tumbuh kembang anak, khususnya tumbuh kembang otak. Trauma pada kepala akibat persalinan akan berpengaruh besar dan dapat meninggalkan cacat yang permanen pada anak.

Ibu memiliki peranan yang penting pada ekologi anak selama masa tumbuh kembang anak, yaitu pengaruh biologisnya terhadap pertumbuhan janin dan pengaruh psikobiologisnya terhadap pertumbuhan pos natal dan perkembangan kepribadian. Pemberian ASI merupakan plasenta eksternal karena payudara menggantikan fungsi plasenta tidak hanya dalam memberikan nutrisi bagi bayi, tetapi juga sangat mempunyai arti dalam perkembangan anak karena seolah-olah hubungan ibu dan anak tidak terputus setelah anak dilahirkan.

Beberapa faktor penting yang mempengaruhi pertumbuhan anak setelah dilahirkan yaitu terdiri dari lingkungan biologis, faktor fisik, faktor psiososial dan faktor keluarga dan adat istiadat. Lingkungan biologis terdiri dari beberapa faktor, diantaranya yaitu gizi, perawatan kesehatan, imunitas, dan penyakit kronis. Makanan memegang peranan penting dalam tumbuh kembang anak, kebutuhan makanan anak berbeda dengan orang dewasa.

Satu aspek yang perlu diperhatikan adalah keamanan pangan yang mencakup pembebasan makanan dari berbagai racun fisika, kimia dan biologis. Perawatan

kesehatan yang teratur merupakan fakor penting, pemeriksaan kesehatan dan menimbang anak secara rutin setiap bulan akan menunjang pada tumbuh kembang anak. Pemberian imunisasi akan membuat anak terhindar dari penyakitpenyakit yang sering menyebabkan cacat atau kematian. Anak yang menderita penyakit menahun akan terganggu tumbuh kembangnya dan pendidikannya.

Faktor fisik terdiri dari beberapa faktor, diantaranya yaitu cuaca, musim, keadaan geografis suatu daerah, sanitasi lingkungan dan keadaan rumah. Musim kemarau yang panjang/adanya bencana alam dapat berdampak pada tumbuh kembang anak karena dapat menyebabkan asupan gizi yang kurang pada anak.

Sanitasi lingkungan memiliki peran yang cukup dominan dalam penyediaan lignkungan yang mendukung kesehatan anak dan tumbuh kembangnya. Akibat dari kebersihan yang kurang, anak akan sering sakit, seperti diare, cacingan, tifus, hepatitis, malaria dan demam berdarah. Keadaan perumahan yang layak dengan konstruksi bangunan yang tidak membahayakan penghuninya serta tidak penuh sesak akan menjamin kesehatan penghuninya.

Faktor psikososial diantaranya yaitu stimulasi, motivasi belajar, teman sebaya, stress, cinta dan kasih sayang dan kualitas interaksi anak-orang tua. Anak yang mendapat stimulasi yang terarah dan teratur akan lebih cepat berkembang dibandingkan dengan anak yang kurang/tidak mendapat stimulasi. Motivasi belajar dapat ditimbulkan sejak dini dengan memberikan lingkungan yang kondusif untuk belajar. Teman sebaya diperlukan untuk proses sosialisasi dengan lingkungan anak, tetapi perhatian dari orangtua tetap dibutuhkan untuk memantau dengan siapa anak tersebut bergaul.

Stress pada anak juga berpengaruh terhadap tumbuh kembangnya, misalnya anak akan menarik diri, rendah diri, terlambat bicara dan nafus makan menurun. Salah satu hak anak adalah hak untuk dicintai dan dilindungi. Anak memerlukan kasih sayang dan perlakuan yang adil dari orang tuanya agar anak tidak tumbuh

menjadi anak yang sombong dan bisa memberikan kasih sayang kepada sesamanya. Interaksi timbal balik antara anak dan orang tua akan menimbulkan keakraban dalam keluarga. Anak akan terbuka kepada orang tuanya sehingga komunikasi dapat dua arah dan segala permasalahan dapat dipecahkan Bersama karena adanya kedekatan dan kepercayaan antara orang tua dan anak.

Faktor keluarga dan adat istiadat di antaranya yaitu pendapatan keluarga dan pendidikan orang tua. Pendapatan keluarga yang memadai akan menunjang tumbuh kembang anak karena orang tua dapat menyediakan semua kebutuhan anak baik yang primer maupun sekunder. Pendidikan orangtua yang baik akan membuat orangtua dapat menerima segala informasi dari luar terutama tentang cara pengasuhan anak yang baik.

6. Antropometri

Antropometri berasal dari kata anthropos dan metros, di mana anthropos yaitu man (orang) dan metron yang berarti ukur sehingga antropometri merupakan studi tentang pengukuran individu manusia untuk mengetahui variasi fisik manusia. Antropometri meliputi penggunaan secara teliti dari titik-titik pada tubuh untuk pengukuran, posisi spesifik dari subjek yang ingin diukur dan penggunaan alat yang benar. Pengukuran yang dapat dilakukan pada manusia secara umum meliputi pengukuran massa, panjang, tinggi, lebar, dalam, circumference (lingkaran), curvature (busur), pengukuran jaringan lunak (lipatan kulit).

Pada intinya pengukuran dapat dilakukan pada tubuh secara keseluruhan (stature) maupun membagi tubuh dalam bagian yang spesifik seperti panjang tungkai. Penelitian dibidang antropometri mulai berkembang dari perhitungan sederhana menjadi lebih rumit, yaitu dengan menghitung indeks. Indeks adalah cara perhitungan yang dikembangkan untuk mendeskripsikan bentuk melalui keterkaitan antar-titik pengukuran. Perhitungan indeks, titik pengukuran, dan cara pengukuran berkembang pesat yang berdampak pada banyaknya variasi cara klasifikasi.

Sedangkan dari sudut pandang gizi, muncul istilah nutritional anthropometry di dalam Body measurements and Human Nutrition, sebagai pengukuran pada variasi dimensi fisik dan komposisi besaran tubuh manusia pada tingkat usia dan derajat nutrisi yang berbeda. Dengan demikian, tumbuh kembang manusia dapat dipelajari dan dievaluasi misalnya tentang status gizi. Pengukuran antropometri ada dua tipe, yaitu pertumbuhan dan ukuran komposisi tubuh yang dibagi menjadi pengukuran lemak tubuh dan massa tubuh yang bebas lemak.

Penilaian pertumbuhan merupakan komponen esensial dalam survei kesehatan anak karena hampir setiap masalah yang berkaitan dengan fisiologi, interpersonal, dan domain sosial dapat memberikan efek yang buruk pada pertumbuhan anak. Alat yang sangat penting untuk penilaian pertumbuhan adalah kurva pertumbuhan (growth chart), dilengkapi dengan alat timbangan yang akurat, papan pengukur, stadiometer, pita pengukur, kaliper lengkung maupun kaliper digital.

Alasan penggunaan pengukuran antropometri, yaitu:

a. Alatnya mudah di dapat dan digunakan
b. Pengukuran dapat dilakukan berulang-ulang dengan mudah dan objektif
c. Pengukuran bukan hanya dapat dilakukan oleh tenaga khusus professional, tetapi juga tenaga kerja lain yang sudah dilatih
d. Biaya relatif murah karena alat mudah didapat dan tidak memerlukan bahan-bahan lainnya
e. Hasilnya mudah disimpulkan karena mempunyai ambang batas dan rujukan yang sudah pasti
f. Secara ilmiah diakui kebenarannya. Hampir semua negara menggunakan pengukuran antropometri sebagai metode untuk mengukur status gizi, khusunya untuk penapisan (screening) status gizi

7. Parameter Antropometri

Parameter adalah ukuran tunggal dari tubuh manusia, antara lain yaitu berat badan, umur, dan tinggi badan. Berat badan merupakan indeks gizi dan pertumbuhan yang terbaik terutama pada bayi, karena mencakup aspek pertumbuhan badan seluruhnya. Selain itu, berat badan merupakan salah satu antropometri yang memberikan gambaran massa tubuh (otot dan lemak) karena tubuh sangat sensitif terhadap perubahan keadaan yang mendadak, misalnya karena terserang infeksi, menurunnya nafsu makan, dan menurunnya jumlah makanan yang dikonsumsi.

Hari-hari pertama pada masa neonatal berat badan turun kurang dari 10% yang merupakan keadaan yang normal, hal ini disebabkan karena keluarnya urin. Kemudian berat badan lahir dicapai lagi pada hari ke 10 sampai hari ke 14. Selanjutnya dalam keadaan normal (sehat), berat badan bertambah terus dengan teratur. Berat badan waktu lahir berkisar antara 2,7-4,1 kg.

Tiga bulan pertama, kenaikan berat badan berkisar 1 kg per bulan, sehingga pada umur 5 bulan berat badan bayi mencapai berat badan lahirnya. Pada umur 6 bulan, kenaikan berat badan sebesar ½ kg per bulan. Berat badan anak pada umur 1 tahun ialah tiga kali berat badan sewaktu lahir, pada umur 2 tahun, berat badan bayi sebesar empat kali berat badan lahir. Setelah umur 2 tahun kenaikan berat badan menurun, dan dengan bertambahnya umur anak, kenaikannya menjadi tidak teratur.

Faktor umur sangat penting dalam penentuan status gizi. Kesalahan penentuan umur akan menyebabkan interpretasi status gizi menjadi salah. Hasil pengukuran tinggi badan dan berat badan menjadi tidak berarti bila tidak disertai dengan penentuan umur yang tepat. Tinggi badan merupakan antropometri yang menggambarkan keadaan pertumbuhan skeletal. Dalam keadaan normal, tinggi badan tumbuh bersamaan dengan pertambahan umur.

Pertumbuhan tinggi badan, tidak seperti berat badan, relative kurang sensitif terhadap masalah defisiensi gizi, dalam waktu pendek. Pengaruh defisiensi zat gizi terhadap tinggi badan, baru akan terlihat pada jangka waktu yang lama. Berbeda dengan berat badan, kenaikan tinggi badan setiap tahunnya terus menurun dari waktu lahir sampai dewasa, kecuali pada masa adolesensi. Panjang badan waktu lahir rata-rata ialah 50 cm.

Pada umur satu tahun, panjang badan bertambah kira-kira 50%. Tinggi badan menjadi dua kali lipat dari waktu lahir pada umur empat tahun. Selanjutnya, kenaikan tinggi badan sebesar 5 cm per tahunnya. Pada umur 13 tahun, tinggi badan mencapai kira-kira 3 kali panjang waktu lahir. Sejak umur 13 tahun pada wanita dan 15 tahun pada pria, kenaikan tinggi badan cepat menurun.

Pertumbuhan tinggi terhenti pada wanita sekitar umur 17-19 tahun, sedangkan pria masih berlangsung terus dengan kenaikan yang sangat lambat sesudah umur 20 tahun.

Indeks Antropometri Indeks merupakan bentuk penyajian parameter antropometri yang dikaitkan dengan variabel umur atau merupakan kombinasi antara parameter.

a. Indeks Berat Badan terhadap Umur (BB/U)

Indeks BB/U adalah pengukuran total berat badan, termasuk air, lemak, tulang, dan otot, dan diantara beberapa macam indeks antropometri, indeks BB/U merupakan indicator yang paling umum digunakan. Indikator ini menunjukkan secara sensitif status gizi saat ini (saat diukur) karena mudah berubah. Untuk anak pada umumnya, indeks ini merupakan cara baku yang digunakan untuk mengukur pertumbuhan. Berat badan yang kurang tidak hanya menunjukkan konsumsi pangan yang tidak cukup tetapi juga mencerminkan sakit yang sedang dialami, seperti diare yang menyebabkan menurunnya berat badan.

Cara perhitungan indeks berat badan yaitu berat badan aktual (hasil pengukuran) masing-masing anak dibandingkan dengan nilai median berat badan pada baku rujukan (WHONCHS), dengan rumus:

Indeks BB/U = Berat badan aktual pada umur tertentu x 100%
Nilai median BB pada umur tertentu
Indeks BB/U: ≥ 80% = status gizi baik (normal)
< 80% = status gizi kurang
< 60% = status gizi buruk

b. Indeks Tinggi Badan terhadap Umur (TB/U)

Pengukuran indeks tinggi badan yang dipengaruhi oleh pangan, kurang peka hasilnya jika dibandingkan dengan indeks berat badan. Oleh karena itu, indeks tinggi badan terhadap umur yang rendah, biasanya, disebabkan oleh keadaan kurang gizi yang kronis, tetapi belum pasti memberi petunjuk bahwa konsumi zat gizi pada saat ini tidak cukup. TB/U lebih menggambarkan pada status gizi masa lalu. Keadaan tinggi badan pada anak usia sekolah (7 tahun), menggambarkan status gizi pada masa balita.

Indeks TB/U di samping dapat memberikan gambaran tentang status gizi masa lampau, juga lebih erat kaitannya dengan masalah sosial ekonomi. Oleh karena itu, indeks TB/U selain digunakan sebagai indikator status gizi, dapat juga digunakan sebagai indicator perkembangan keadaan sosial ekonomi masyarakat.

Cara perhitungan indeks tinggi badan yaitu tinggi badan aktual (hasil pengukuran) masing-masing anak dibandingkan dengan nilai median tinggi badan pada baku rujukan (WHONCHS), dengan rumus:

Indeks TB/U = Tinggi badan aktual pada umur tertentu x 100%
Nilai median TB pada umur tertentu
Indeks TB/U: ⩾ 90% = status gizi baik (normal)
< 90% = status gizi kurang
< 80% = status gizi buruk

c. Indeks Berat Badan terhadap Tinggi Badan (BB/TB)

Ukuran antropometri yang terbaik adalah menggunakan BB/TB karena dapat menggambarkan status gizi saat ini dengan lebih sensitif dan spesifik. Berat badan memiliki hubungan linier dengan tinggi badan. Indeks BB/TB merupakan indikator yang baik untuk mengetahui status gizi saat ini.

Rumus yang digunakan untuk penghitungan indeks berat badan terhadap tinggi badan, yaitu:

Indeks BB/TB = Berat badan aktual umur tertentu x 100%
Nilai median BB pada TB tertentu
Indeks BB/TB: ⩾ 85% = status gizi baik (normal)
< 85% = status gizi kurang

d. Indeks Massa Tubuh terhadap Umur (IMT/U)

IMT merupakan indeks antropometri yang sering digunakan secara internasional untuk menilai status gizi individu yang berkaitan dengan persen lemak tubuh. IMT dihitung dengan cara pembagian berat badan (dalam kg) oleh tinggi badan (dalam meter) pangkat dua.

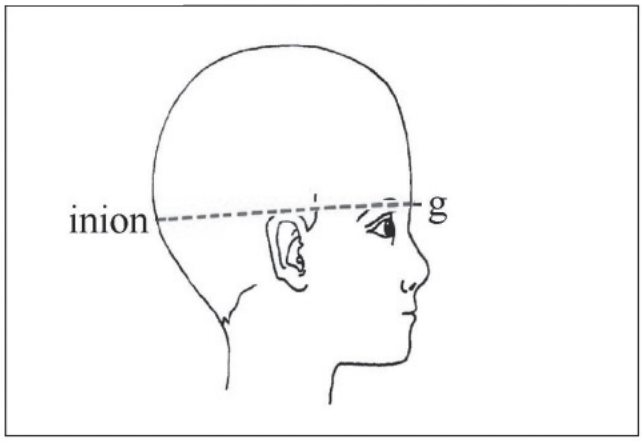
Rumus IMT:

IMT = berat badan (kg)
tinggi badan2 (m)2

Standar baku yang digunakan untuk pengukuran IMT yang berlaku di Indonesia sesuai dengan indeks massa tubuh menurut umur yang terbaru untuk Amerika Serikat, yang memuat IMT/U dari umur 2-20 tahun. Berdasarkan indeks massa tubuh menurut umur yang ditetapkan oleh Departemen Kesehatan, terdapat 3 kategori yaitu normal, ideal, dan kurang

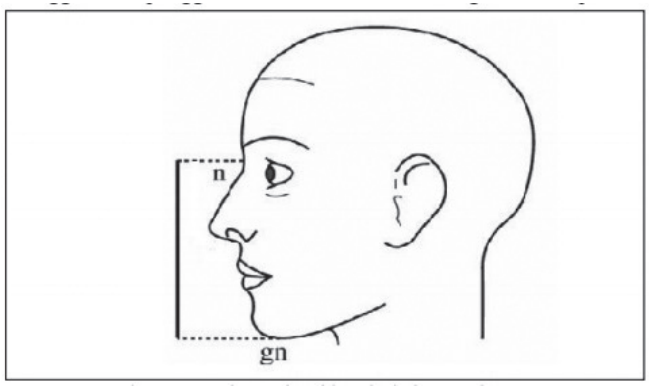
e. Indeks Sefalik

Keragaman bentuk kepala ataupun kranium merupakan hal yang penting untuk bidang antropologi dan juga di bidang kedokteran. Peran antropologi tentang ukuran dan bentuk kepala interrasial ataupun subrasial penting dalam penilaian dan perawatan di bidang ortodontik, prostodontik, dan rekonstruksi wajah manusia. Ukuran kepala dapat diukur dari panjang kepala, tinggi kepala dan lebar kepala Panjang kepala diukur dari glabella (g) ke inion. Panjang maksimum kepala diukur dengan menempatkan ujung kaliper pada titik glabella dan inion. Jarak kedua ujung kaliper diukur dengan menggunakan penggaris dan ukuran dicatat sebagai Panjang maksimum kepala.



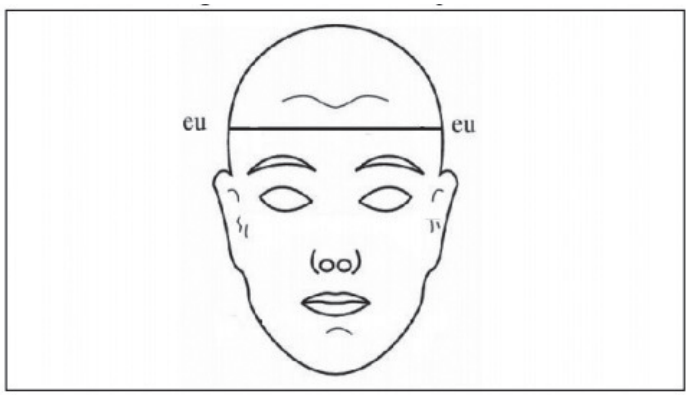
Pengukuran panjang kepala dari Glabella ke Inion

Tinggi kepala diukur dari nasion (na) ke gnation (gn). Nasion merupakan titik pada sutura nasofrontalis di bidang mediosagital sedangkan gnation merupakan titik pada sisi bawah mandibula yang paling bawah di bidang medio-sagital. Tinggi kepala diukur dengan menempatkan ujung kaliper pada titik nasion dan gnation. Jarak kedua ujung kaliper diukur dengan menggunakan penggaris dan ukuran dicatat sebagai lebar kepala.



Pengukuran tinggi kepala dari nation ke gnation

Lebar kepala diukur jarak antara parietal eminence atau eurion ke eurion (eu-eu). Eurion merupakan titik paling lateral dari dinding kranium, dicari dengan meletakkan penggaris pada daerah tulang parietal kepala (atas telinga) secara tegak lurus lalu ujung kaliper ditempatkan pada kedua titik eurion kiri dan kanan. Jarak kedua ujung kaliper diukur menggunakan penggaris dan ukuran dicatat sebagai lebar maksimum kepala.



Pengukuran lebar kepala dari Eurion ke eurion

Ada beberapa parameter atau indeks yang digunakan dalam mengevaluasi perbedaan ras dan jenis kelamin. Indeks sefalik dibagi 3 (tiga) yaitu secara vertikal, transversal dan horizontal. Indeks Sefalik Vertikal: Chamaecephalic, Orthocephalic, Low Hypsicephalic, Moderate Hypsicephalic, High Hypsicephalic, lalu Indeks Sefalik Transversal: Tapeiocephalix, Metriocephalic, Acrocephalix, dan Indeks Sefalik Horizontal: Dolicocephalic, Mesocephalic, Brachycephalix, Hyperbrachycephalic.

a). Indeks Sefalik Vertikal - Nilai indeks sefalik vertikal didapatkan dengan rumus tinggi kepala: panjang kepala x 100. Dapat pula digambarkan secara sistematis sebagai berikut:

$$\text{Indeks sefalik vertikal} = \frac{\text{Tinggi kepala}}{\text{Panjang kepala}} \times 100$$

Bentuk kepala	Indeks sefalik vertikal
Chamaecephalic	<57,9
Orthocephalic	58,0-62,9
Low hypsicephalic	63,0-67,9
Moderate hypsicephalic	68-72,9
High hypsicephalic	73>

Klasifikasi bentuk kepala berdasarkan indeks sefalik vertikal

b). Indeks sefalik transversal - Nilai indeks transversal didapatkan dengan rumus tinggi kepala: lebar kepala x 100. Dapat pula digambarkan secara sistematis sebagai berikut:

$$\text{Indeks sefalik transversal} = \frac{\text{Tinggi kepala}}{\text{Lebar kepala}} \times 100$$

Bentuk kepala	Indeks sefalik transversal
Tapeiocephalic	<78,9
Metriocephalic	79,0-84,9
Acrocephalic	85>

Klasifikasi bentuk kepala berdasarkan indeks sefalik transversal

c). Indeks sefalik horizontal - Nilai indeks sefalik horizontal didapatkan dengan rumus lebar kepala: panjang kepala x 100. Dapat pula digambarkan secara sistematis sebagai berikut:

$$\text{Indeks sefalik transversal} = \frac{\text{Lebar kepala}}{\text{Panjang kepala}} \times 100$$

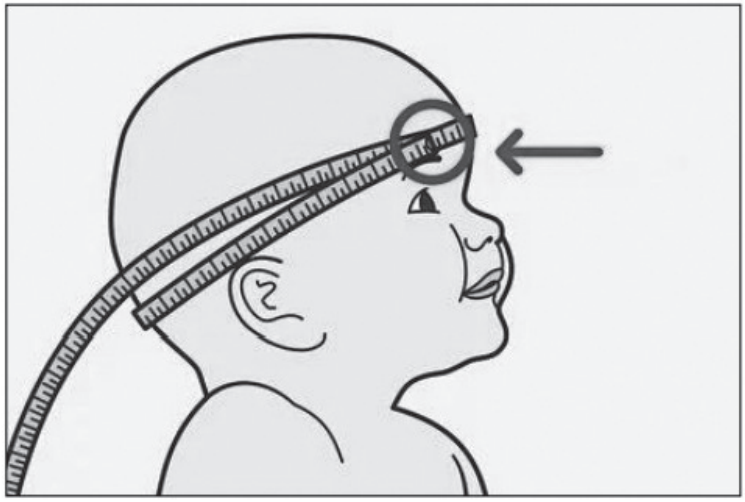
Bentuk kepala	Indeks sefalik horizontal
Dolicocephalic	<74,9
Metriocephalic	75-79,9
Brachycephalic	80,0-84,9
Hyperbrachycephalic	>85

Klasifikasi bentuk kepala berdasarkan indeks sefalik horizontal

f. Indeks Lingkar Kepala terhadap Umur (LK/U)

Pengukuran lingkar kepala merupakan hal yang penting karena berhubungan dengan volume intrakranial dan dapat dinilai kecepatan pertumbuhan otak. Lingkar kepala anak berkaitan erat dengan volume otak, yang artinya pertumbuhan tulang kepala berkaitan dengan pertumbuhan otak, begitu juga sebaliknya. Jika lingkar kepala anak pada usia tertentu berada pada nilai di bawah normal, kemungkinan volume otak anak kurang dari cukup. Gangguan pertumbuhan otak dapat dilihat dengan kelainan klinik seperti microcephaly dan hydrocephaly.

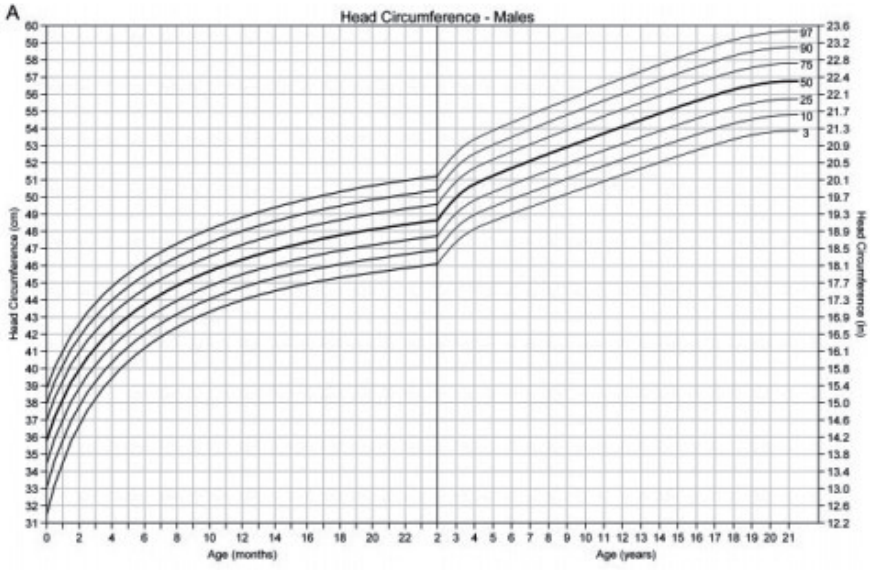
Lingkar kepala diukur menggunakan pita meteran melewati tulang kepala belakang yang paling menonjol dan di atas supraorbital. Pengukuran lingkar kepala dapat digunakan untuk menilai status gizi anak pada usia 2 tahun pertama setelah kelahiran. Pada keadaan kurang gizi kronik pada masa awal kehidupan atau terjadinya gangguan perkembangan janin semasa dalam kandungan akan mengakibatkan menurunnya jumlah sel otak dan pada akhirnya akan berpengaruh pada lingkar kepala anak. Sebenarnya, indikator ini tidak terlalu sensitif untuk menilai status gizi karena banyak faktor lain yang mempengaruhi pertumbuhan lingkar kepala anak, seperti penyakit sistemik, genetik, dan adat tertentu.

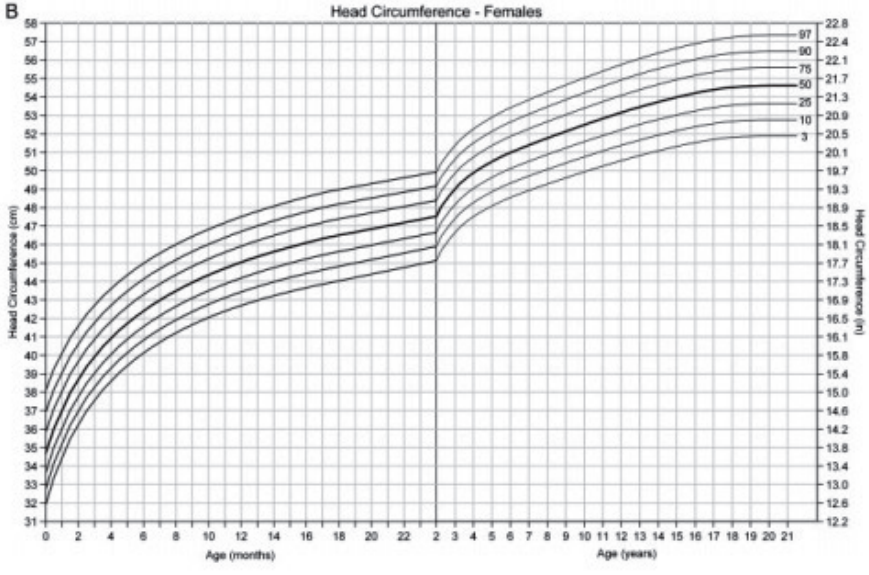


Pengukuran lingkar kepala anak

Jika ukuran lingkar kepala anak lebih kecil dari ukuran normalnya, maka disebut dengan kelainan mikrosefali. Sebaliknya, jika ukuran lingkar kepala anak lebih besar dari ukuran normalnya, disebut dengan kelainan makrosefali. Standar yang digunakan pada pengukuran lingkar kepala anak dengan menggunakan baku Nellhaus, dengan ringkasan sebagai berikut:

1. Rata-rata lingkar kepala waktu lahir: 33 – 33,5 cm
2. Rata-rata lingkar kepala pada usia 1 – 5 bulan: 40 cm
3. Rata-rata lingkar kepala pada usia 12 bulan: 45 – 47 cm
4. Rata-rata lingkar kepala pada usia 3 tahun: 50 cm
5. Rata-rata lingkar kepala pada usia 10 tahun: 53 cm
6. Rata-rata lingkar kepala pada usia dewasa: 55 – 58 cm





Nellhaus char

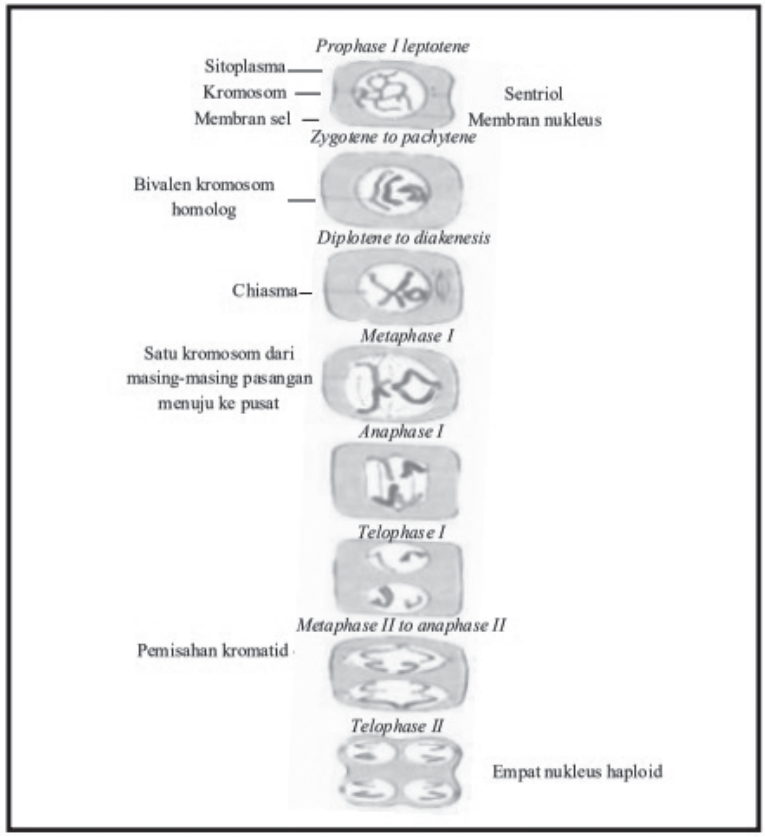
B. EMBRIOLOGI RONGGA MULUT

Perkembangan janin pada masa kehamilan merupakan suatu hal yang sangat penting. Kesempurnaan pertumbuhan dan perkembangan janin, dicemaskan setiap orang tua yang sedang menanti kelahiran anak mereka. Tumbuh kembang prenatal akan berdampak pada kehidupan manusia tersebut setelah dilahirkan. Tahapan utama proses tumbuh kembang pembentukan tubuh manusia adalah terbentuknya kraniofasial, yang selanjutnya akan membentuk embriologi rongga mulut.

1. Periode Pertumbuhan Prenatal

Periode ini mulai saat konsepsi pada hari ke 7-8 Intra Uterin Life (IUL). Pada 2-3 hari pertama pasca pembuahan, zigot berkembang dari satu sel menjadi sekelompok sel, berbentuk morula, tidak lebih besar dari ovum semula. Selama periode ini, hasil pembuahan tersebut akan berjalan sepanjang saluran uterus, serta tertanam dalam endometrium uterin, pada hari ke-7 pasca pembuahan. Bagian luar sel membentuk tropoblas dan bagian dalam sel bentuk embrio. Tropoblas berubah menjadi korion dengan mengeluarkan vili. Penanaman korionik menghasilkan plasenta, organ perpindahan nutrisi dan pembuangan produk sisa fetomaternal.

Periode preimplantasi merupakan periode pertama perkembangan prenatal. Berlangsung selama pada minggu pertama setelah pembuahan. Diawali dengan proses meiosis yakni pengurangan kromosom yang diploid (2n) menjadi haploid (1n). Yang terdiri dari Meiosis tahap pertama dan tahap kedua. Pada tahap pertama, 2n menjadi 1n dan 1n kemudian pada tahap kedua menjadi 1n + 1n +1n + 1n yakni 4 sel haploid. Meiosis terjadi pada gametes yakni sel ovum atau sel sperma.

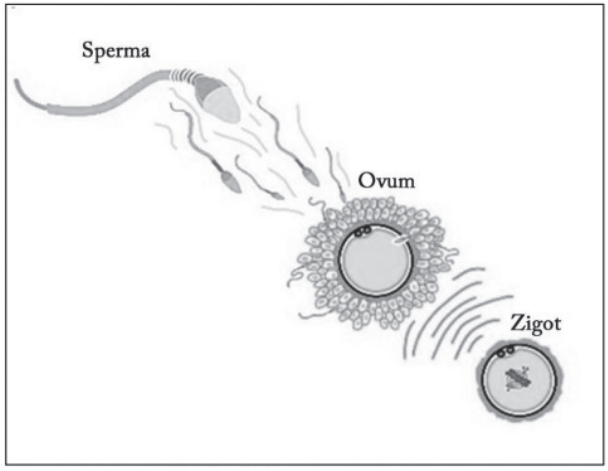


Tahapan meiosis (pembelahan reduksi). Pembelahan sel yang menghasilkan empat sel anak, masing-masing memiliki jumlah kromosom sel asli (haploid). Ini terjadi sebelum pembentukan sperma dan ovum dan jumlah kromosom normal (diploid) dipulihkan setelah pembuahan. Meiosis juga menghasilkan variasi genetik pada sel anak, akibat proses crossing over. Meiosis terdiri dari dua tahap berturut-turut. Masing-masing dibagi menjadi empat tahap (profase, metafase, anafase, telofase).

Pada saat pembuahan yakni sperma dapat menembus sel ovum pada waktu fertilisasi. Penyatuan ovum dan sperma ini kemudian membentuk sel telur yang telah dibuahi yang disebut dengan zigot. Zigot ini menghasilkan jumlah kromosom

46 buah yang diploid. Gangguan pada proses dasar meiosis selama fertilisasi dapat mengakibatkan kromosom yang dibawa terjadi kelainan dalam bentuk atau jumlahnya.

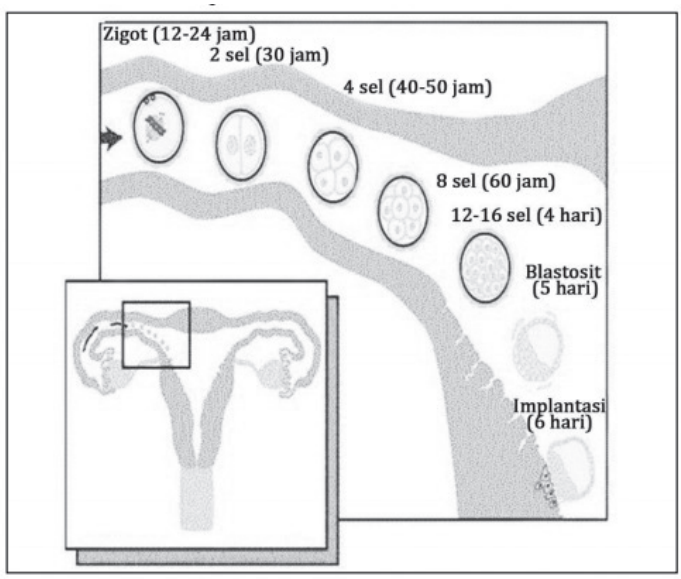
Jika sperma atau ovum ini, tidak membawa kromosom lengkap yakni sebanyak 46 buah maka akan mengakibatkan malformasi kongenital ataupun kematian prenatal. Malformasi kongenital utama diakibatkan oleh kelainan kromosom, terjadi pada 1 dari 10 kasus. Contohnya adalah Down Syndrome di mana kromosom ekstra nomor 21 hadir pada pembelahan meiosis yang disebut trisomi 21.



Periode preimplantasi

Setelah fertilisasi, zigot kemudian mengalami mitosis, atau pembelahan sel individual, yang membelahnya menjadi lebih banyak sel. Mitosis terjadi pada semua sel somatic dalam rangka pertumbuhan sel menjadi jaringan dan seterusnya. Zigot akan mengalami pembelahan-pembelahan awal, bola solid sel menjadi morula. Karena proses mitosis dan sekresi cairan yang terus berlanjut oleh sel-sel di dalam morula, zigot sekarang menjadi blastokista atau blastula.

Pada akhir minggu pertama IUL, blastokista berhenti dan menjalani implantasi dan dengan demikian menjadi tertanam dalam endometrium, lapisan paling dalam dari rahim di bagian dinding belakangnya. Setelah seminggu mengalami permecahan, blastokista terdiri dari lapisan sel perifer, lapisan trofoblas, dan massa sel embrio kecil, atau lapisan embrioblas.



Tahap perkembangan blastokista pada potongan melintang yang melewati tuba falopi

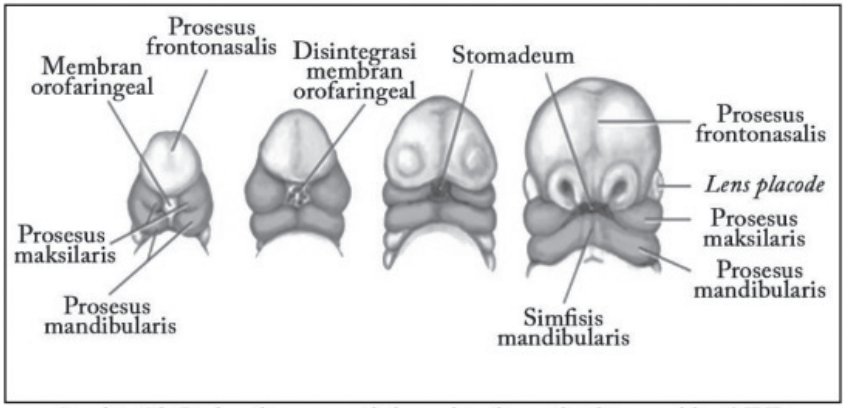
2. Periode Embrionik

Tahap ini dimulai pada minggu ke-2 sampai minggu ke-8 IUL. Periode ini dapat dibagi menjadi 3 tahapan yakni: Tahap prasomit (8-20 hari IUL), tahap somit (21-31 hari IUL) dan pasca somit (minggu ke 4-8 IUL). Tahap prasomit dapat juga dikatakan periode embrio disk, yaitu massa sel yang tebal dan akan membentuk semua struktur yang ada pada tubuh.

Periode inilah kesempurnaan bayi akan mulai terbentuk. Embrio disk akan mengalami diferensiasi menjadi tiga lapisan, dibedakan menjadi 3 tahap yaitu:

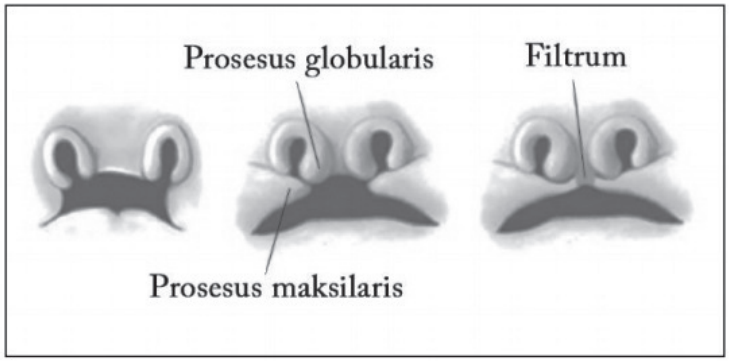
a) Ektodermal merupakan lapisan sebelah luar yang akan membentuk epitel pada jaringan kulit, epidermis, sistem saraf, rambut, dan termasuk yang membentuk enamel gigi.
b) Mesodermal merupakan lapisan sebelah tengah, yang terbentuk di sebelah dalam setelah lapisan ektodermal dan endodermal. Jaringan yang kemudian akan dibentuk oleh mesodermal adalah connective tissue, otot-otot, tulang, dan termasuk dentin, pulpa, sementum, dan ligamen periodontal.
c) Endodermal merupakan lapisan sebelah dalam yang akan membentuk sistem pencernaan (sistem traktus gastrointestinal) termasuk epitelnya.

Tahap somit terjadi setelah jaringan dasar telah terbentuk pada hari ke-21, yang akan dilanjutkan 10 hari kemudian dengan pelipatan ataupun melekuknya jaringan untuk membentuk suatu struktur. Pada periode ini terbentuk tubuh yang berbentuk tubular. Terdapat 42-44 pasang somit yang muncul secara bertahap dengan arah craniocaudal. Pola somit pada regio tubuh teridentifikasi dengan 4 occipital, 8 cervical, 12 thoracic, 5 lumbar, 5 sacral dan 8-10 coccygeal. Kemudian, setiap somit akan berdiferensiasi menjadi 3 bagian, yakni bagian ventromedial disebut sclerotome, bagian lateral disebut dermatome dan bagian intermediate disebut myotome



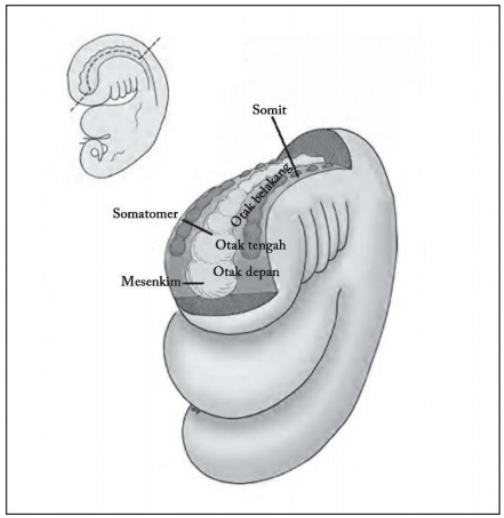
Perkembangan embrio pada minggu ke-3 sampai ke-4 IUL

Rongga mulut primitif yang disebut stomodeum terjadi pada minggu ketiga yang terlihat secara frontal aspek. Embrio pada minggu ke-4 IUL mulai menunjukkan perkembangan otak dan pembentukan wajah dari pertumbuhan prosesus frontonasalis dengan stomodeum dan placodenya, serta perkembangan jantung. Sedangkan bagian dalamnya secara internal, foregut akan membentuk faring primitif, yang selanjutnya akan membentuk orofaring. Disintegrasi membran orofaring membesar pada stomodeum embrio dan memungkinkan akses antara mulut primitif dan faring primitif.



Proses pembentukan rongga mulut defenitif pada masa prenatal

Prosessus frontonasalis juga membesar, membantu membentuk daerah hidung. Prosesus mandibularis menimbulkan prosesus maksilaris dan kemudian menyatu bersamaan pada simfisis mandibularis, membentuk mandibular arch inferior sampai stomodeum yang membesar.



Bangunan dasar untuk cephalogenesis

Pada bulan ke-4 IUL, wajah akan menunjukkan kesamaan dengan wajah manusia normal, dengan pergerakan mata yang terarah ke lateral di bagian depan wajah dan telinga bergerak dari daerah mandibuloservikal ke daerah setinggi mata. Pada periode ini terjadi morfodiferensiasi yakni perkembangan organ-organ dan sistem-sistem. Pematangan atau maturasi dari setiap jaringan menuju kesempurnaan, menjadi suatu organ sehingga akan membentuk sistem yang sempurna pula. Periode akan berakhir sampai pada kelahiran fetus tersebut.

Proses	Deskripsi
Induksi	Proses fisiologis pertama pada periode prenatal embrionik, suatu tindakan satu kelompok sel terhadap kelompok sel lain, yang mengarah pada pembentukan jalur perkembangan pada jaringan yang memberikan respon.
Proliferasi	Pertumbuhan seluler perkembangan prenatal yang terkontrol. Terjadinya migrasi sel-sel yang berkembang, dan terjadinya pertumbuhan sebagai akibat akumulasi produk seluler.
Differensiasi	Terjadi perubahan pada sel embrio, menjadi spesifik secara genetik yang berbeda secara struktural dan fungsional.
Morfogenesis	Proses pengembangan dan terbentuknya struktur atau bentuk jaringan tertentu. Morfogenesis terjadi karena migrasi atau proliferasi sel embrio, yang diikuti oleh interaksi induktif sel-sel tersebut
Maturasi	Proses fisiologis pematangan (maturasi) dari jenis dan organ jaringan dimulai selama periode embrionik dan berlanjut selama periode janin. Proses ini melibatkan proses proliferasi, ereksi, dan morphogenesis.

Proses perkembangan periode embrionik

Tahap pasca somit, segmental somit akan hilang memudar pada minggu ke-6 IUL. Perkembangan kepala mendominasi pada periode ini. Bentuk wajah mulai terlihat dengan munculnya telinga, mata dan hidung. Bagian leher menjadi memanjang dan membentuk lengkung brankial. Proses periode embrionik akan terjadi induksi, proliferasi, diferensiasi, morfogenesis, dan organogenesis. Pembentukkan semua jaringan-jaringan dan organ-organ pada tubuh manusia boleh dikatakan telah terbentuk, namun belum sempurna, baik dari struktur maupun fungsinya. Ekor panjang yang terbentuk pada periode embrionik ini akan mulai hilang membentuk bokong, dan akan masuk ke dalam periode fetus.

3. Periode Fetal (Fetus)

Periode ini pada bulan ke-3 sampai bulan ke-10 IUL. Organ dan sistem utama tubuh telah terbentuk selama periode embrionik sehingga pada tahap kehidupan fetus yang berlangsung selama 6 bulan akan terjadi pertumbuhan yang sangat

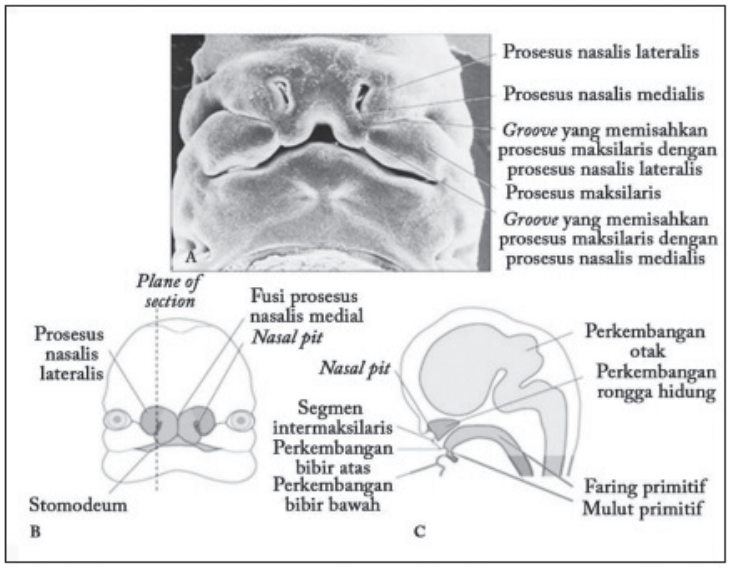
cepat dan perbaikan proporsi komponen-komponen tubuh, dengan sedikit demi sedikit organogenesis atau diferensiasi jaringan.

a. Perkembangan Wajah

Perkembangan wajah terjadi pada periode masa embrio yang dimulai minggu ke-4 sampai ke-10 IUL. Pada saat ini panjang embrio kurang lebih 3,5 mm dan daerah wajah terdiri dari 5 buah tonjolan (facial processes/swelling) dan sebuah lekukan yang disebut stomadeum (celah mulut primitif). Kelima tonjolan tersebut adalah prosesus frontalis, 2 buah prosesus maksilaris kanan dan kiri, 2 buah prosesus mandibularis kanan dan kiri. Pada minggu ke-8 IUL muka telah terbentuk lengkap, panjang embrio kurang dari 30 mm.

Pada minggu ke-5 IUL, proliferasi dari mesenkim frontonasalis di sekeliling pembukaan lubang hidung yang menghasilkan prosesus nasal medial dan lateral. Prosesus maksilaris tumbuh ke arah medial dari posisi lateral untuk membentuk bagian lateral rahang atas. Pada minggu ke-6 IUL, dari prosesus maksilaris akan terbentuk dua shelflike, yang disebut bilah-bilah palatum. Ketiga elemen ini (satu prosesus nasalis yang menyatu dan dua prosesus maksilaris) berperan dalam membentuk bibir atas, alveolar atas, dan palatum primer yang terjadi sekitar minggu ke-6 IUL.

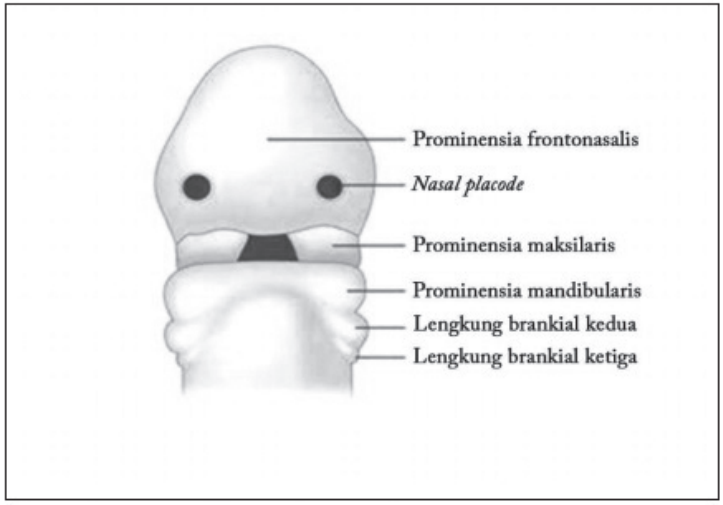
Pada minggu ke-7 IUL bilah-bilah palatum akan naik ke posisi horizontal di atas lidah dan berfusi satu sama lain membentuk palatum sekunder. Bagian palatum yang berasal dari prosesus maksilaris di sebut palatum sekunder. Di bagian anterior penyatuan dua bilah ini dengan triangular palatum primer akan membentuk foramen insisivum. Perkembangan wajah seorang manusia sudah terlihat. Bibir atas telah menyatu, dan telah terbentuk filtrum.



Embrio pada usia 6 minggu IUL. A. pembentukan bibir bagian atas dan bawah, B. dan C. bagian sagital kepala menunjukkan perkembangan segmen intermaksilari dari perpaduan processus nasal medial di bagian dalam stomodeum

Pada perkembangan wajah terjadi perkembangan ektodermal yang disebut dengan placodes. Placodes kemudian berdiferensiasi menjadi organ spesifik dan membentuk elemen dari sistem saraf tepi seperti ganglia, opti/lens placode, dan olfactory placode. Pada masa ini vesikel optik terletak pada sisi lateral dari perkembangan kepala.

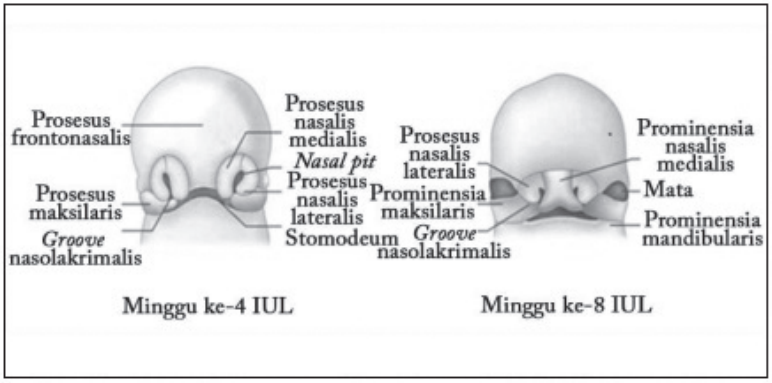
Sel neural crest membelah menjadi 2 bagian, yaitu posterior anterior, bagian anterior berkembang membentuk elevasi ke midventral menjadi prosesus frontonasalis. Bagian posterior berkembang menjadi 6 lengkung brankial, pada tahap ini muncul perkembangan kraniofasial.



Pembentukan lengkung brankial pada minggu ke-3 IUL

Lengkung brankial pertama disebut juga lengkung mandibula, yang terdiri dari tulang rawan Meckel berfungsi sebagai rangka perkembangan mandibula, kemudian hampir semua substansi tulang rawan menghilang, mandibula sebagian besar mengalami osifikasi intramembranous kecuali mental ossicle, kondilus, dan koronoideus. Sisa-sisa tulang rawan terlihat pada ossicle telinga-maleus inkus, sphine dari sphenoid, anterior ligament dari maleus sphinomandibular ligament.

Pada minggu ke-5 IUL pit nasal yang pada awalnya dipisahkan oleh membran oronasal dengan rongga mulut terbuka membentuk rongga mulut primitif karena disintegrasi oronasal membrane. Dua prosesus media nasal tumbuh dan melakukan fusi di midline yang disebut prosesus globularis. Prosesus maksilaris tumbuh ke ventromedial untuk fusi dengan prosesus medialis nasalis untuk membentuk bibir, pipi, maksila, tulang alveolar, dan palatum sekunder. Kemudian stomadium berkembang dan berhubungan dengan saluran cerna. Prosesus mandibularis tumbuh dan berfusi di midline.



Perkembangan wajah pada minggu ke-4 IUL dan ke-8 IUL

Mandibula berasal dari lengkung brankial I, muncul membentuk prosesus bilateral, tumbuh ke arah ventromedial dan berfusi di midline. Prosesus mandibula bersama dengan prosesus maksilaris dan frontonasalis mengikat stomadium/ bibir primitif. Pada minggu ke-5 IUL kondensasi batang bilateral tulang rawan berkembang dari sisi yang akan menjadi telinga ke arah midline. Hal ini bukan berarti bahwa terjadi osifikasi mandibula secara endokondral. Pembentukan lengkung brankial pada minggu ke-3 IUL.

Sebenarnya kondensasi mesenkim berkembang dari lateral Meckel pada hari ke 36-38 IUL dan osifikasi dimulai pada lokasi yang sama dengan foramen mental pada minggu ke-6 IUL, osifikasi terjadi ke midline. Tulang rawan Meckel sebagian besar hilang dan sisanya menjadi osikel telinga maleus, inkus, spin dari sphenoid, anterior ligamen dari ligamen maleus speno mandibular ligamen, dan genial tubercle dari regio sympisial.

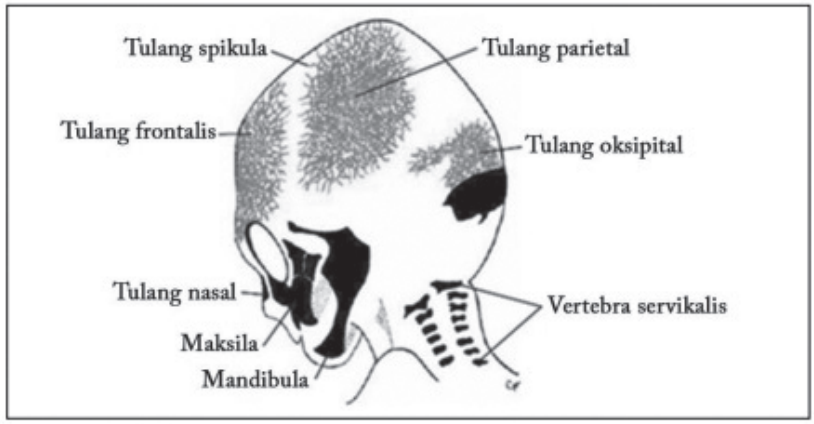
Struktur pertama yang dibentuk sebelum kondensasi mesenkim adalah nervus inferior mandibularis yang membagi menjadi 2 cabang. Osifikasi terjadi secara intramembranous, beberapa bagian dibentuk oleh endokondral osifikasi. Tulang rawan prosesus koronoideus dan prosesus mentalis berkembang pada

minggu ke-14 IUL. Tulang rawan koronoideus dan kondilus tumbuh. Osifikasi koronoideus berfusi dengan portio mandibula, tulang rawan pada regio mental juga terosifikasi. Pada minggu ke-10 IUL kondensasi kondilus muncul membentuk cone shape, terjadi diferensiasi kondiloideus. Osifikasi terjadi sekitar minggu ke-14 IUL. Pada saat lahir ramus lebih pendek dan prosesus koronoideus lebih besar dari prosesus kondiloideus.

Mandibula berkembang dari 2 bagian, kondiloideus dan temporal joint primer untuk rahang bawah. Periode embrionik yang berada pada maleus dan inkus, dan perkembangan telinga. Tulang rawan kondiloideus berkembang pada minggu ke-10 IUL. Proliferasi tulang rawan memicu pertumbuhan kondilus ke arah tulang temporal. Minggu ke-12 IUL, 2 (dua) penghubung joint cavity digambarkan oleh intervensi lengkung fibrous, setelah cavitasi membrane synovial, maleus dan membatasi joint tulang rawan mensekresi cairan synovial. Saat lahir fossa mandibular datar dan artikulasi eminence belum berkembang, konfigurasi membantu pergerakan mandibula anteroposterior selama menghisap.

b. Pertumbuhan Tulang Kraniofasial

a). Formasi tulang Endochondral/Osifikasi Endochondral - Jaringan mesenkim (dalam perikondrium) mulai memadat dan berdiferensiasi masuk ke kondrosit. Kondrosit dari kartilago diharapkan menjadi tulang rawan. Sel tulang berdegenerasi, maka tulang akan terosifikasi. Sikondrosis adalah kartilago yang tetap menjadi jembatan beberapa tulang (tidak terosifikasi). Contohnya dasar kranium dan kondil mandibula.

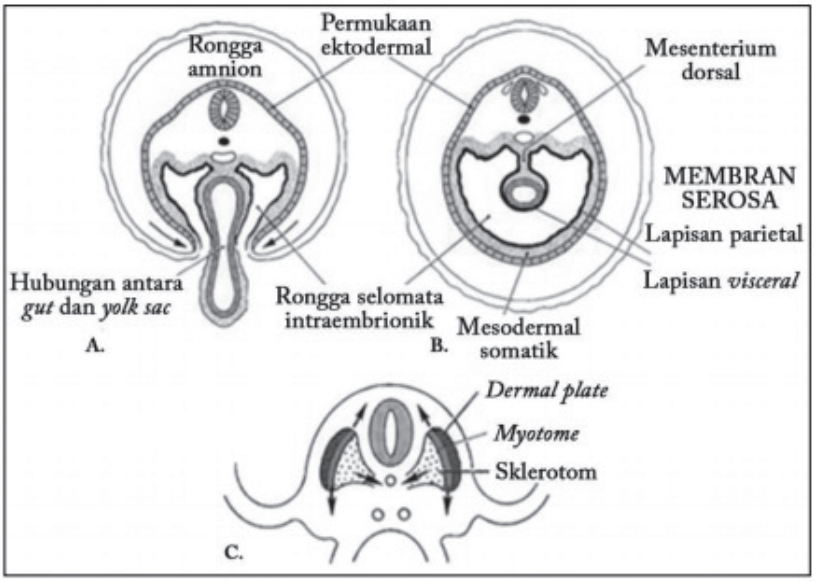


Tulang tengkorak pada fetus 3 bulan menunjukkan tulang spikula menyebar dari osifikasi utama tengah pada tulang datar tengkorak

b). Intramembranous - Jaringan mensenkim berdiferensiasi menjadi osteoblas. Osteoblas mensekresi fibers (protein) menjadi matriks tulang (osteoid) dan akan terkalsifikasi. Osteoid masuk ke dalam pembuluh darah di area osifikasi membentuk tulang spongeus.

Sponge bone berkondensasi menjadi periosteum. Compact bone terjadi bila kondensasi terjadi secara terus menerus pada tulang spongy dan pada akhirnya terbentuk red bone marrow yang akan mengisi trabekula (celah) tulang spongy.

c). Tulang rawan dan tulang - Komponen kerangka awal dalam embrio adalah tulang rawan. Sel tulang rawan muncul dari sklerotom dan bermigrasi ke mengelilingi notochord dan sumsum tulang belakang, yang berasal dari tulang belakang. Kerangka ini berkembang dalam pola segmental yang sama seperti yang dilakukan otot. Chondroblasts juga membentuk tulang rawan di anggota badan, tengkorak, dan wajah, yang pertama kali muncul pada minggu ke-5 IUL. Sel tulang rawan mengalami pertumbuhan apposisional (eksogen) dan interstisial (endogen).

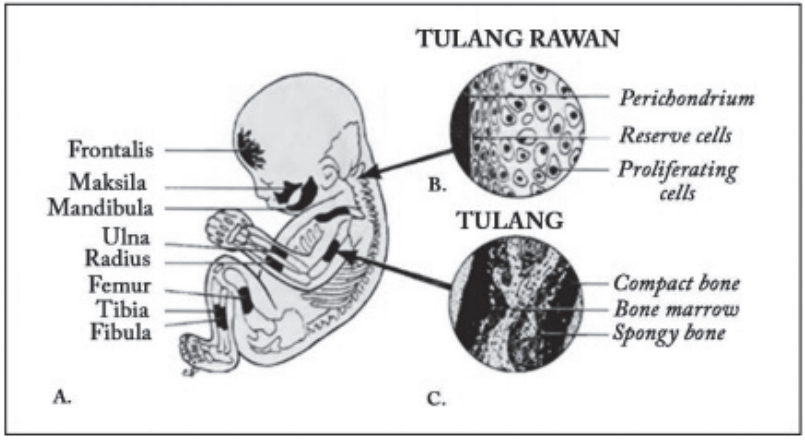


Potongan melintang embrio. A dan B menggambarkan peran yolksac dalam pengembangan tabung gastrointestinal. Dinding tubuh yang sedang berkembang tumbuh secara ventral, menutup lubang ventral. C. Peran somite untuk kulit, otot, dan tulang rawan. Tulang rawan membentuk dukungan untuk tulang belakang (sklerotom), yang mengelilingi tabung saraf. Peranan somitic mesoderm (dermal plate) ke dinding tubuh terlihat pada B. Otot timbul dari intermediate mesoderm (myotome).

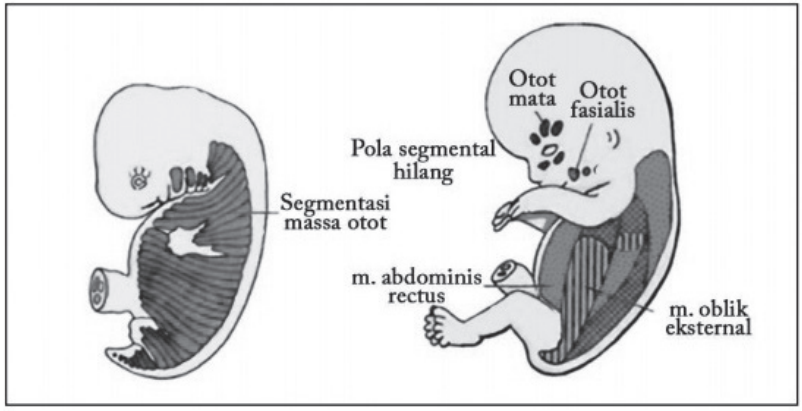
Apposisi lapisan baru tulang rawan terjadi pada permukaan tulang rawan, dan pertumbuhan interstisial melibatkan proliferasi dan perluasan sel dalam matriks. Kerangka kartilago yang mendukung diproduksi dengan cepat untuk mendukung jaringan lunak embrio yang sedang tumbuh. Kemudian, sebagian besar kerangka tulang rawan yang sama digantikan oleh tulang, yang memberikan kekakuan dan kekuatan lebih, saat otot menempel padanya, memungkinkan Gerakan terganggu.

Sebagian besar tulang rawan tampak jelas dan menyerupai kaca dan disebut tulang rawan hialin. Tulang rawan juga mengandung serat elastis dan disebut tulang rawan elastis atau berserat. Diskus intervertebralis, misalnya, adalah tulang

rawan fibrosa, namun telinga luar mengandung tulang rawan elastis. Tulang rawan menggabungkan sifat elastisitas dan kekuatan.



Kerangka embrio. A. menggambarkan perkembangan tulang rawan dan tulang belulang., B. pengembangan tulang rawan oleh apposisi permukaan dan pertumbuhan interstisial internal, C. perkembangan tulang endochondral di batang tulang yang panjang



Pembentukan massa otot. A. Myotome primitif dalam pembentukan otot skeletal dalam embrio. B. Diferensiasi otot skeletal dengan pembesaran serat dan perlekatan kerangka tulang menjadi unit fungsional. Pola segmental sebelumnya menghilang

Tulang menggantikan tulang rawan dengan proses yang disebut perkembangan tulang endochondral. Dalam kasus ini, sebuah pembuluh darah kecil memasuki poros tulang rawan (diafisis), tulang rawan mengkalsifikasi dan hancur di tengahnya, dan ruang sumsum terbentuk. Tulang baru berkembang pada permukaan spikula tulang rawan yang membatas ruang sumsum. Pembuluh darah kecil memasuki kepala tulang panjang, dan pusat pengerasan sekunder muncul, mengulangi proses yang terjadi di batang tulang Panjang. Selama periode pertumbuhan, piringan tulang rawan yang sedang berkembang tetap berada di leher setiap bentuk tulang dan tulang yang panjang di kedua sisinya. Piringan ini dikenal sebagai garis epiphyseal dan akan tetap selama tulang terbentuk. Bagian yang lebih luas dari diafisis yang bersebelahan dengan garis epiphyseal dikenal sebagai metafisis.

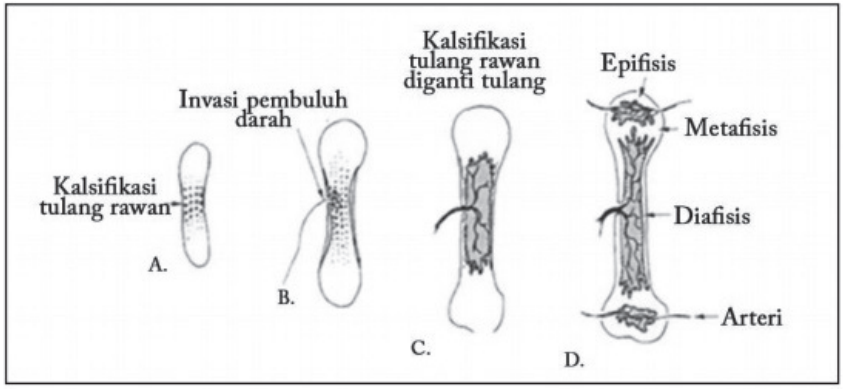


Diagram skematik osifikasi endochondral seperti yang terlihat dalam perkembangan tulang-tulang panjang pada tubuh. A, Tulang rawan hialin awal dikalsifikasi di tengah diaphysis. B, Sebuah pembuluh darah invasi bagian tengah poros. C, Sebuah ruang terbentuk di bagian tengah poros, dan membentuk tulang di sekitar diaphysis. D, Pembentukan tulang berlanjut di poros, dan osifikasi sekunder terjadi di kepala (epifisis) tulang. Sebuah piringan tulang rawan tetap berada di antara tulang yang membentuk kepala dan poros (garis epiphyseal).

Tulang rawan berkembang dan berkembang dengan pertumbuhan interstisial, yang merupakan pertumbuhan dalam matriks kartilago oleh setiap pembesaran tulang rawan dan membentuk matriks di sekitar masing-masing sel. Bentuk tulang baru di sepanjang margin tulang rawan garis epifisis. Setelah tulang menggantikan epifisis, tulang rawan terbatas untuk menutupi kepala tulang panjang, septum hidung, telinga, dan beberapa tempat lainnya.

Transformasi langsung jaringan ikat ke dalam tulang juga bisa terjadi. Dalam kasus ini, serat kolagen dari jaringan ikat diatur menjadi jaring-jaring yang sangat erat, dan matriks ini secara bertahap mengkalsifikasi ke dalam tulang melalui proses yang disebut pembentukan tulang intramembran atau pembentukan tulang membran. Ini jauh lebih sederhana untuk sel-sel tulang mengatur untuk membentuk spikula tulang melalui koalesensi dengan spikula sebelahnya sampai sebuah lempeng tulang dibentuk. Tulang tulang dari wajah dan tengkorak berkembang pada situasi ini.

Periode preimplantasi (Minggu pertama IUL)	Periode embrionik (Minggu ke-2 sampai ke-8 IUL)	Periode fetal (Minggu ke-12 sampai ke-36)
Zigot	*Disc*	Embrio
Blastosit	Embrio	Fetus
	Folded embryo	

Periode perkembangan prenatal

Periode perkembangan prenatal dimulai dari: preimplantasi, terjadi pada minggu pertama Intra Uterine Life (IUL) dimana bentuknya zigot dan blastosit. Kemudian periode embrionik pada minggu ke-2 sampai minggu ke-8 IUL, yang telah berbentuk disc embrio sampai kepada embrio yang melengkung (folded embryo). Periode fetal mulai dari minggu ke-12 IUL sampai minggu ke 36 IUL dimana bentuk tulang bayi telah terlihat dengan jelas.

PENUTUP

SAAT ini belum ada klasifikasi memuaskan yang menjelaskan semua malformasi kraniofasial. Klasifikasi tersebut telah berkembang dan terus berkembang melalui komunikasi, standarisasi terminologi, dan kemajuan ilmu embriologi. Hal itu masih tersisa di masa depan untuk mengembangkan klasifikasi yang akan memperjelas morfopatogenesis kompleks malformasi kraniofasial.

Pertumbuhan dan perkembangan kraniofasial adalah proses yang kompleks. Pemahaman tentang prinsip atau konsep pertumbuhan akan memungkinkan dokter gigi, ortodontis, dokter gigi anak dan ahli bedah mulut untuk merencanakan pengobatan dengan cermat dan juga untuk memahami variasi normal dari kelainan.

Pertumbuhan biasanya diartikan sebagai peningkatan dalam ukuran,tetapi cenderung lebih banyak dikaitkan dengan perubahan daripada yang lain. Menurut Moyers, pertumbuhan mungkin bisa didefinisikan sebagai perubahan normal. Pertumbuhan adalah hasil dari proses biologis oleh sarana yang biasanya membuat makhluk hidup menjadi lebih besar.

Pertumbuhan bersifat kuantitatif, yaitu aspek yang dapat diukur dalam kehidupan biologis. Satuan pertumbuhan adalah berapa inci per tahun atau berapa gram per hari. Pertumbuhan yang khas disamakan dengan pembesaran. Pertumbuhan juga menyoroti normalisasi perubahan dimensi selama periode waktu tertentu.

Pertumbuhan kraniofasial adalah fenomena yang indah dan mempesona serta memahami aspek fundamental pertumbuhan dan perkembangan dentofasial sangat penting bagi setiap dokter untuk secara efektif menangani masalah yang

kompleks pertumbuhan tulang rahang yang abnormal dan maloklusi dentoalveolar.

Neurokranium, yang mencakup kubah tengkorak (desmokranium) dan dasar tengkorak (kondrokranium), ditandai dengan ekspansi yang cepat dan signifikan sejak dini dalam kehidupan pascakelahiran. Pertumbuhan neurokranium ditandai dengan skeletogenesis di dasar tengkorak synchondroses dan pada jahitan kubah kranial.

Pertumbuhan dari kerangka midfasial terjadi terutama di wajah. Renovasi kerangka menyumbang ukuran tambahan dan perubahan bentuk kubah tengkorak dan kerangka wajah setelah akhir dekade kedua pada manusia, dan mungkin sebenarnya terus berlanjut sampai tingkat kecil sepanjang hidup, terutama pada pria.

Pertumbuhan mungkin menyebabkan perubahan bentuk atau proporsi, bertambah atau berkurang dalam ukuran, perubahan tekstur, kompleksitas. Dengan kata sederhana, pertumbuhan adalah perubahan atau perbedaan kuantitas.

Jadi, bagaimana pun, penting bagi setiap dokter gigi mengetahui teori-teori tentang pertumbuhan dan perkembangan kraniofasial yang dikemukakan oleh berbagai ahli dengan latar belakang permahanan yang berbeda-beda seperti yang dipaparkan di dalam buku Konsep Pertumbuhan dan Perkembangan Kraniofasial ini.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

BUKU

1. Carlson B. Human Embryology and Developmental Biology. Philadelphia: Elsevier; 2014.
2. Sperber GH. Craniofacial Development. London: BC Decker; 2010.
3. Carlson DS, Ribbens KR. Craniofacial Growth during Adolescence. Craniofacial Growth Series. Ann Arbor, MI: Center for Human Growth and Development; 1987.
4. Scammon RE. The measurement of the body in childhood. In: Harris JA, Jackson CM, Scammon RE, eds. The Measurement of the Body in Childhood. Minneapolis: University of Minneapolis Press; 1930.
5. Buschang PH, Hinton RJ. A gradient of potential for modifying craniofacial growth. In: Carlson DS, ed. Control Mechanisms of Craniofacial Development and Growth. Semin Orthod; 2005.
6. Buschang PH, Tanguay R, Demirjian A, LaPalme L, Turkewicz J. Mathematical models of longitudinal mandibular growth for children with normal and untreated Class II, division 1 malocclusion. Eur J Orthod. 1988.
7. Malina RM, Bouchard C, Beunen G. Human growth: selected aspects of current research on well-nourished children. Ann Rev Anthrop, 1988.
8. Lewis AB, Roche AF, Wagner B. Pubertal spurts in cranial base and mandible. Comparisons within individuals. Angle Orthod. 1985.
9. Buschang PH, Jacob HB, Demirjian A. Female adolescent craniofacial growth spurts: real or fiction? Eur J Orthod. 2013.
10. Tanner JM. Growth at adolescence: an introduction. In: Carlson DS, Ribbens KR, eds. Craniofacial Growth during Adolescence. Craniofacial Growth Series. Ann Arbor, MI: Center for Human Growth and Development; 1987.

11. Grave KC, Brown T. Skeletal ossification and the adolescent growth spurt. Am J Orthod 1976.
12. Fishman LS. Radiographic evaluation of skeletal maturation. Angle Orthod 1982.
13. Baccetti T, Franchi L, McNamara Jr JA. The cervical vertebral maturation (CVM) method for the assessment of optimal treatment timing in dentofacial orthopedics. Semin Orthod. 2005.
14. Massoud MI, Masoud I, Kent Jr RL, Gowharji N, Hassan AH, Cohen L. Relationship between blood-spot insulin-like growth factor 1 levels and hand-wrist assessment of skeletal maturity. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2009.
15. Wilkie AOM, Morriss-Kay GM. Genetics of craniofacial development and malformation. Nat Rev Genet. 2001.
16. Hefer T, Jaochims HZ, Carlson DS, Finnell RH. Factors associated with the etiology of congenital craniofacial anomalies: an update Part I. J Israeli Med Assoc. 1998.
17. Carlson DS. Growth modification: from molecules to mandibles. In: McNamara JA, ed. Growth Modification: What Works, What Doesn't, and Why. Craniofacial Growth Series. Ann Arbor, MI: Center for Human Growth and Development; 1999.
18. D'Souza RN, Dunnvald M, Frazier-Bowers S, et al. Translational genetics: advancing fronts for craniofacial health. J Dent Res. 2013.
19. Eng G, Chen A, Vess T, Ginsburg GS. Genome technologies and personalized dental medicine. Oral Dis. 2012.
20. Pritchard JJ, Scott JH, Girgis FG. The structure and development of cranial and facial sutures. J Anat. 1956.
21. Scott JH. The growth of the human face. Proc R Soc Med. 1954.
22. Baer MJ. Patterns of growth of the skull as revealed by vital staining. Hum Biol. 1954.
23. Rice DPC. Craniofacial anomalies: from development to molecular pathogenesis. Curr Mol Med. 2005.
24. Chai Y, Maxson Jr RE. Recent advances in craniofacial morphogenesis. Dev Dyn. 2006.

25. Kim HJ, et al. FGF-, BMP- and Shh-mediated signalling pathways in the regulation of cranial suture morphogenesis and calvarial bone development. Devel. 1998.
26. Rice DP, Kim HJ, Thesleff I. Apoptosis in murine calvarial bone and suture development. Eur J Oral Sci. 1999.
27. Carver EA, Oram KF, Gridley T. Craniosynostosis in Twist heterozygous mice: a model for Saethre-Chotzen syndrome. Anat Rec. 2002.
28. Warren SM, et al. The BMP antagonist noggin regulates cranial suture fusion. Nature. 2003.
29. Veistinen L, Takatolo M, Tanimoto Y, Kesper D, Vortkamp A, Rice DPC. Loss-of-function of Gli3 in mice causes abnormal frontal bone morphology and premature synostosis of the interfrontal suture. Front Physiol. 2012.
30. Jabs EW, et al. A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. Cell. 1993.
31. el Ghouzzi V, et al. Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen syndrome. Nat Genet. 1997.
32. Howard TD, et al. Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. Nat Genet. 1997.
33. Moss ML, Salentijn L. The primary role of functional matrices in facial growth. Am J Orthod. 1969.
34. Martinez-Abadias N, Heuze Y, Wang Y, Jabs EW, Aldridge K, Richtmeier J. FGF/FGFR signaling coordinates skull development by modulating magnitude of morphological integration: evidence from Apert syndrome mouse models. PLoS One. 2011.
35. Heuze Y, Martinez-Abadias N, Stella JM, et al. Quantification of facial skeletal shape variation in fibroblast growth factor receptor-related craniosynostosis syndromes. Birth Def Res (A). 2014.
36. Di Ieva A, Bruner E, Haider T, et al. Skull base embryology: a multidisciplinary review. Childs Ner Syst. 2014.
37. Lei WY, Wong RWK, Rabie ABM. Factors regulating endochondral ossification in the spheno-occipital synchondrosis. Angle Orthod. 2008.

38. Balczerski B, Zakaria S, Tucker AS, et al. Distinct spatiotemporal roles of hedgehog signaling during chick and mouse cranial base and axial skeletal development. Dev Biol. 2012.
39. Kuhn JL, Ciarelli MJ. The biomechanics of the growth plate. In: Carlson DS, Goldstein SA, eds. Bone Biodynamics in Orthodontic and Orthopedic Treatment. Craniofacial Growth Series. Ann Arbor, MI: Center for Human Growth and Development; 1992.
40. Opperman LA, Gakunga PT, Carlson DS. Genetic factors influencing morphogenesis and growth of sutures and synchondroses in the craniofacial complex. In: Carlson DS, ed. Control mechanisms of craniofacial development and growth. Semin Orthod; 2005.
41. Baume LJ. Principles of cephalofacial development revealed by experimental biology. Am J Orthod. 1961.
42. Buschang PH, Baume RM, Nass GG. A craniofacial growth maturity gradient for males and females between 4 and 16 years of age. Am J Phys Anthrop. 1983.
43. Melsen B. The cranial base: the postnatal development of the cranial base studied histologically on human autopsy material. Acta Orthod Scand Suppl. 1974.
44. Latham RA. The sella point and postnatal growth of the cranial base in the human skull. Am J Orthod. 1972.
45. Powell TV, Brodie AG. Closure of the spheno-occipital synchondrosis. Anat Rec. 1963.
46. Ford HER. Growth of the human cranial base. Am J Orthod. 1958.
47. Griffin JN, Compagnucci C, Hu D, et al. Fgf8 dosage determines midfacial integration and polarity within the nasal and optic capsules. Dev Biol. 2013.
48. Greene RM, Pisano MM. Palate morphogenesis: current understanding and future directions. Birth Defects Res (Part C). 2010.
49. Bush JO, Jiang R. Palatogenesis: morphological and molecular mechanisms of secondary palate development. Devel. 2012.
50. Behrents RG, Harris EF. The premaxillary-maxillary suture and orthodontic mechanotherapy. Am J Orthod Dentofac Orthop. 1991.

51. Melsen B. Palatal growth studied on human autopsy material. A histologic microradiographic study. Am J Orthod. 1975.
52. Persson M, Thilander B. Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. Am J Orthod. 1977.
53. Korbmacher H, Schilling A, Puschel K, Amling M, Kahl-Nieke B. Agedependent three dimensional microcomputed tomography analysis of the human midpalatal suture. J Orofac Orthop. 2007.
54. Knaup B, Yildizhan F, Wehrbein H. Age-related changes in the midpalatal suture. A histomorphometric study. J Orofac Orthop. 2004.
55. Herring SW, Mucci RJ. In vivo strain in cranial sutures: the zygomatic arch. J Morphol. 1991.
56. Björk A, Skieller V. Postnatal growth and development of the maxillary complex. In: McNamara Jr JA, ed. Factors Affecting the Growth of the Midface. Craniofacial Growth Series. Ann Arbor, MI: Center for Human Growth and Development; 1976.
57. Enlow DH, Bang S. Growth and remodeling of the human maxilla. Am J Orthod. 1965.
58. Hersby RM, Marshall SD, Dawson DV, et al. Transverse skeletal and dentoalveolar changes during growth. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2006.
59. Solow B, Houston WJ. Mandibular rotations: concepts and terminology. Eur J Orthod. 1988.
60. Lux CJ, Conradt C, Burden D, et al. Transverse development of the craniofacial skeleton and dentition between 7–15 years of age: a longitudinal postero-anterior cephalometric study. Eur J Orthod. 2004.
61. Shibata S, Sakamoto Y, Yokohama-Tamaki T, Murakami G, Cho BH. Distribution of matrix proteins in perichondrium and periosteum during incorporation of Meckel's cartilage into ossifying mandible: an immunohistochemical study. Anat Rec. 2014.
62. Hall BK. Immobilization and cartilage transformation into bone in the embryonic chick. Anat Rec. 1972.
63. Vinkka H. Secondary cartilages in the facial skeleton of the rat. Proc Finn Dent Soc. 1982.

64. Copray JCVM, Dibbets JMH, Kantomaa T. The role of condylar cartilage in the development of the temporomandibular joint. Angle Orthod. 1988.
65. Carlson DS. Growth of the temporomandibular joint. In: Zarb GA, Carlsson GE, Sessle BJ, Mohl ND, eds. Temporomandibular Joint and Masticatory Muscle Disorders. Copenhagen: Munksgaard; 1994.
66. Hinton RJ, Carlson DS. Regulation of growth in the mandibular condylar cartilage. In: Carlson DS, ed. Control mechanisms of craniofacial development and growth. Semin Orthod; 2005.
67. Enomoto A, Watahiki J, Nampo T, Ichikawa Y, Tachikawa T, Maki K. Mastication markedly affects mandibular condylar cartilage growth, gene expression, and morphology. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2014.
68. Hinton RJ, Carlson DS. Histological changes in the articular eminence and mandibular fossa during growth of the rhesus monkey (Macaca mulatta). Am J Anat. 1983.
69. Carlson DS, McNamara Jr JA, Jaul DH. Histological analysis of the growth of the mandibular condyle in the rhesus monkey (Macaca mulatta). Am J Anat. 1978.
70. Wright DM, Moffett BC. The postnatal development of the human temporomandibular joint. Am J Anat. 1974.
71. Hinton RJ, Serrano M, So S. Differential gene expression in the perichondrium and cartilage of the neonatal mouse temporomandibular joint. Ortho Craniofac Res. 2009.
72. Hinton RJ. Genes that regulate morphogenesis and growth of the temporomandibular joint: a review. Dev Dyn. 2014.
73. Öberg T, Carlsson GE, Fajers CM. The temporomandibular joint. A study on human autopsy material. Acta Odontol Scand. 1971.
74. Carlsson GE, Öberg T. Remodeling of the temporomandibular joint. Oral Sci Rev. 1974.
75. Lubsen CC, Hansson TL, Nordstrom BB, et al. Histomorphometric analysis of cartilage and subchondral bone in mandibular condyles of young human adults at autopsy. Arch Oral Biol. 1985.
76. Lubsen CC, Hansson TL, Nordstrom BB, et al. Histomorphometry of age and sex changes in mandibular condyles of young human adults. Arch Oral Biol. 1987.

77. Dibbets JMH, Carlson DS. Implications of temporomandibular disorders for facial growth and orthodontic treatment. Semin Orthod Temporomandibular Jt Disord: Facts Fallacies. 1995.
78. Dechow PD, Carlson DS. Development of mandibular form: phylogeny, ontogeny and function. In: McNeill C, ed. Science and Practice of Occlusion. New Malden, UK: Quintessence; 1997.
79. Petrovic A, Stutzmann J, Oudet C. Control processes in the postnatal growth of the condylar cartilage. In: McNamara Jr JA, ed. Determinants of Mandibular Form and Growth. Craniofacial Growth Series. Ann Arbor, MI: Center for Human Growth and Development; 1975.
80. Petrovic A. Control of postnatal growth of secondary cartilages of the mandible by mechanisms regulating occlusion. Cybernetic model. Trans Eur Orthod Soc. 1974.
81. McNamara JA, Carlson DS. Quantitative analysis of temporomandibular joint adaptations to protrusive function. Am J Orthod. 1979.
82. Petrovic A. Experimental and cybernetic approaches to the mechanism of action of functional appliances on mandibular growth. In: McNamara Jr JA, Ribbens KA, eds. Malocclusion and the Periodontium. Craniofacial Growth Series. Ann Arbor, MI: Center for Human Growth and Development; 1985.
83. Carlson DS. Theories of craniofacial growth in the postgenomic era. In: Carlson DS, ed. Control Mechanisms of Craniofacial Development and Growth. Semin Orthod; 2005.
84. Visnapuu V, Peltomaki T, Ronning O, et al. Distribution of fibroblast growth factors (FGFR-1 and -3) and platelet-derived growth factor receptors (PDGFR) in the rat mandibular condyle during growth. Orthod Craniofac Res. 2002.
85. Ramirez-Yanez GO, Young WG, et al. Influence of growth hormone on the mandibular condylar cartilage of rats. Arch Oral Biol. 2004.
86. Visnapuu V, Peltomaki T, Ronning O, et al. Growth hormone and insulin-like growth factor-I receptors in the temporomandibular joint of the rat. J Dent Res. 2001.
87. Rabie ABM, She TT, Hägg U. Functional appliance therapy accelerates and enhances condylar growth. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2003.

88. Chu FT, Tang GH, Hu Z, Qian YF, Shen G. Mandibular functional positioning only in vertical dimension contributes to condylar adaptation evidenced by concomitant expressions of L-Sox5 and type II collagen. Arch Oral Biol. 2008.
89. Owtad P, Park JH, Shen G, Potres, Darendelier MA. The biology of TMJ growth modification: a review. J Dent Res. 2013.
90. Xue F, Wong RWK, Rabie ABM. Genes, genetics, and Class III malocclusion. Orthod Craniofac Res. 2010.
91. Fuentes MA, Opperman LA, Buschang P, et al. Lateral functional shift of the mandible: Part II. Effects on gene expression in condylar cartilage. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2003.
92. Hajjar D, Santos MF, Kimura ET. Propulsive appliance stimulates the synthesis of insulin-like growth factors I and II in the mandibular condylar cartilage of young rats. Arch Oral Biol. 2003.
93. Rabie ABM, Hagg U. Factors regulating mandibular condylar growth. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2002.
94. Tang GH, Rabie ABM, Hagg U. Indian hedgehog: a mechanotransduction mediator in condylar cartilage. J Dent Res. 2004.
95. Enlow DH, Harris DB. A study of the postnatal growth of the human mandible. Am J Orthod. 1964.
96. Buschang PH, Julien K, Sachdeva R, et al. Childhood and pubertal growth changes of the human symphysis. Angle Orthod. 1992.
97. Buschang PH, Santos Pinto A. Condylar growth and glenoid fossa displacement during childhood and adolescence. Am J Orthod Dentofac Orthop. 1998.
98. Spady M, Buschang PH, Demirjian A, et al. Mandibular rotation and angular remodeling during childhood and adolescence. Am J Hum Biol. 1992.
99. Wang M, Buschang PH, Behrents R. Mandibular rotation and remodeling changes during early childhood. Angle Orthod. 2009.
100. Moorrees CFA, Grøn AM, Lebret LML, et al. Growth studies of the dentition: a review. Am J Orthod. 1969.
101. Moyers RE, van der Linden PGM, Riolo ML, et al. Standards of Human Occlusal Development. Ann Arbor, MI: Center for Human Growth and Development; 1976.

102. Behrents RG. Growth in the Aging Craniofacial Skeleton. Craniofacial Growth Series. Ann Arbor, MI: Center for Human Growth and Development, University of Michigan; 1985.
103. Bishara SE, Treder JE, Jakobsen JR. Facial and dental changes in adulthood. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1994
104. Sarnat BG. Eye and orbital size in the young and adult. Ophthalmologica. 1982
105. Kim YE, Nanda RS, Sinha PK. Transition of molar relationships in different skeletal growth patterns. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2002.
106. Buschang PH, Gandini Jr LG. Mandibular skeletal growth and modeling between 10–15 years of age. Eur J Orthod. 2002
107. Dibbets JMH. Mandibular rotation and enlargement. Am J Orthod Dentofac Orthop. 1990.
108. McNamara Jr JA. Components of class II malocclusion in children 8–10 years of age. Angle Orthod. 1981.
109. Buschang PH, Martins J. Childhood and adolescent changes of skeletal relationships. Angle Orthod. 1998.
110. Driscoll-Gilliland J, Buschang PH, Behrents RG. An evaluation of growth and stability in untreated and treated subjects. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2001.
111. Carlson DS. Biological rationale for early treatment of dentofacial deformities. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2002;121(6):554–558.
112. Carlson, DS. Growth modification: from molecules to mandibles. In: McNamara JA Jr, editor. Growth modification: what works, what doesn't, and why. Monograph no. 35. Craniofacial Growth Series. Ann Arbor: Center for Human Growth and Development; University of Michigan; 1999.
113. Tanner JM. Growth at adolescence: an introduction. In: Carlson DS, Ribbens KA, editors. Craniofacial growth during adolescence. Monograph no. 20. Craniofacial Growth Series. Ann Arbor: Center for Human Growth and Development; University of Michigan; 1987
114. Bjork A. Sutural growth of the upper face studied by the implant method. Acta Odontol Scand 1966

115. Pancherz H, Ha¨gg U. Dentofacial orthopedics in relation to somatic maturation: an analysis of 70 consecutive cases. Am J Orthod 1985
116. Hagg U, Pancherz H, Taranger J. Pubertal growth and orthodontic treatment. In: Carlson DS, Ribbens KA, editors. Craniofacial growth during adolescence. Monograph no. 20. Craniofacial Growth Series. Ann Arbor: Center for Human Growth and Development; University of Michigan; 1987
117. Ackerman JL. Craniofacial morphogenesis and dysmorphogenesis: An overview. In: Vig KWL, Burdi AR, eds. Craniofacial Morphogenesis and Dysmorphogenesis. Monograph 21, Craniofacial Growth Series, Center for Human Growth and Development, The University of Michigan, Ann Arbor, 1988
118. Angle EH. Treatment of Malocclusion of the Teeth: Angle's System. Philadelphia: The S.S. White Dental Manufacturing Company, 1907.

Riwayat Penulis

Drg. Herlia Nur Istindiah, Sp.Ort., M.Si.

SEBAGAI seorang dokter gigi, Drg. Herlia Nur Istindiah, Sp.Ort. M.Si., harus benar-benar paham tentang latar belakang pertumbuhan dan perkembangan kraniofasial. Mengingat, akan sulit memahami kondisi pasien tanpa memahami proses yang tengah mempengaruhinya. Oleh sebab itu, kata Herlia, seorang dokter gigi harus mempelajari tentang evolusi konsep bidang pertumbuhan dan perkembangan kraniofasial dari tahun ke tahun.

Menurut wanita kelahiran Madiun, 18 Februari 1974 ini, ilmu tentang pertumbuhan dan tulang kraniofasial sangat penting, karena variasi dalam morfologi kraniofasial mempengaruhi semua maloklusi yang serius. Perubahan klinis pertumbuhan tulang dan malformasi dentoskeletal merupakan dasar perawatan maloklusi.

Berdasarkan hal tersebut, sebagai Staf Pengajar dan sebagai Wakil Dekan II di Fakultas Kedokteran Gigi (FKG) Universitas Prof Dr Moestopo Beragama (Beragama) sejak tahun 1998, dirinya merasa perlu menyusun dan menghadirkan buku yang membahas tentang pertumbuhan dan perkembangan kraniofasial yang kemudian diberi judul Konsep Pertumbuhan dan Perkembangan Kraniofasial.

Peraih S1 FKG UPDM (B) tahun 1997, S2 Oral Biologi FKG Universitas Indonesia (UI) tahun 2003, serta Spesialis Ortodonti FKG UI tahun 2013 ini berharap, dengan adanya buku Konsep Pertumbuhan dan Perkembangan Kraniofasial, ada panduan bagi kalangan mahasiswa dan kalangan profesi.

Anggota Ikatan Ortodontis Indonesia (IKORTI)/Indonesian Association of Orthodontists (IAO) dan Kepala Pusat Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat dan Wakil Dekan II Fakultas Kedokteran Gigi UPDM (B) yang pernah menjuarai Literature Study ini juga berharap, buku ini bisa mengisi khasanah pustaka bagi masyarakat umum sebagai bahan literasi.

9 786239 581398

MOESTOPO PUBLISHING

Penerbit :
Moestopo Publisihing
Universitas Prof. Dr. Morstopo (Beragama)
Jl. Hang Lekir I/8 Jakarta Pusat