

***CRANIOFACIAL FIBROUS DYSPLASIA***  
**DENGAN PENDEKATAN ENDOSKOPI**  
**TRANSNASAL**

**REFERAT II**



Diajukan oleh:

Silvanus Hernaldo

NIM : 09/308817/PKU/11974

Pembimbing :

dr. Camelia Herdini, M.Kes, Sp.THT-KL

**BAGIAN ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK-  
KEPALA LEHER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS GADJAH MADA**

**YOGYAKARTA**

**2014**

**LEMBAR PENGESAHAN**  
**REFERAT II**  
***CRANIOFACIAL FIBROUS DYSPLASIA***  
**DENGAN PENDEKATAN ENDOSKOPI**  
**TRANSNASAL**

**Diajukan oleh:**

**Silvanus Hernaldo**

**NIM : 09/308817/PKU/11974**

**Telah disetujui oleh:**

**Pembimbing:**

**dr. Camelia Herdini, M.Kes, Sp. THT-KL**

**Tanggal .....**

**Mengetahui,**

**Ketua Program Studi Ilmu THT-KL**

**dr. SR Indrasari, M.Kes Sp. THT-KL (K)**

**Tanggal .....**

## DAFTAR ISI

BAB I.	PENDAHULUAN .....	1
	A. Latar Belakang.....	1
	B. Perumusan Masalah.....	2
	C. Tujuan Penulisan.....	3
BAB II.	URAIAN .....	4
	A. Definisi.....	4
	B. Klasifikasi.....	5
	C. Epidemiologi.....	6
	D. Etiologi dan pathofisiologi.....	9
	E. Diagnosis .....	11
	1.Gambaran klinis.....	11
	2.Gambaran radiologi.....	12
	3. Gambaran histopatologi.....	15
	4. Marker Biokhemikal.....	16
	F. Penatalaksanaan.....	16
	1.Observasi.....	17
	2.Terapi Medis.....	17
	3.Terapi bedah.....	18
BAB III.	PEMBAHASAN.....	22
BAB IV	KESIMPULAN .....	26
	DAFTAR PUSTAKA.....	27

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

*Fibrous dysplasia* (FD) merupakan suatu penyakit pertumbuhan hamartomatosus tulang jinak (non neoplastik). Ditandai dengan adanya campuran elemen fibrosa dan tulang dalam suatu bagian, dimana tulang dan sumsum tulang normal digantikan oleh jaringan fibrosa yang meluas sampai tulang 'woven'. Jaringan fibrosa abnormal ini mengandung berbagai tingkat kalsifikasi (Menon *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2012 ; Ruksujarit *et al.*, 2004). *Fibrous dysplasia* merupakan penyakit yang jarang terjadi. Secara internasional, insidensi FD hanyalah 1:4000 – 1:10.000. Dari seluruh kasus lesi pada tulang, FD hanya berkisar 2,5% dan sekitar 7 % dari tumor tulang jinak (Menon *et al.*, 2013).

*Craniofacial Fibrous Dysplasia* (CFD) merupakan FD yang melibatkan tulang-tulang pada kraniofasial. Gejala klinis yang paling sering muncul adalah pembesaran yang perlahan-lahan, tidak terasa sakit pada tulang yang terlibat di bagian kraniofasial. Lesi yang tumbuh secara perlahan dapat menyebabkan ekspansi tulang yang terlibat tanpa menimbulkan rasa sakit sehingga yang tampak hanyalah wajah asimetri (Menon *et al.*, 2013; Ruksujarit *et al.*, 2004).

Ketika lesinya kecil dan terlokalisir dengan baik, kuretase dan enuklease atau eksisi dapat memperbaikinya tanpa meninggalkan defek bedah yang luas atau hilangnya keberlanjutan tulang. Jika lesinya luas dan terdapat maloklusi dan disporposi rahang, maka diperlukan pembedahan konservatif re-kontouring dan

reposisi tulang rahang yang terlibat (Balasubramanian, 2011 ; Ruksujarit *et al.*, 2004).

Terapi bedah pada CFD yang paling banyak dilakukan adalah dengan pendekatan eksternal. Tetapi beberapa waktu terakhir mulai diperkenalkan pendekatan secara endoskopi transnasal atau endoskopi endonasal atau *endoscopy endonasal approach (EES)* (Pasquini *et al.*, 2004). Pendekatan secara endoskopik telah digunakan selama beberapa dekade untuk mereseksi lesi-lesi jinak pada daerah yang sulit dijangkau. Pada beberapa kasus, teknik bedah ini mampu mengambil secara penuh lesi abnormal dengan morbiditas yang lebih rendah, masa operasi lebih pendek, kehilangan darah lebih sedikit dan daerah insisi bedah lebih kecil dibandingkan dengan teknik konservatif. Keuntungan teknik ini dibandingkan teknik konservatif adalah di lapang pandang yang lebih baik atas tumor dan perluasannya. Pada kasus-kasus tertentu terutama lesi yang sulit dijangkau, maka teknik ini dapat membantu pendekatan eksternal untuk mendapatkan visualisasi lesi yang lebih jelas (Pasquini *et al.*, 2004).

#### B. Perumusan Masalah

*Fibrous dysplasia* (FD) merupakan suatu penyakit pertumbuhan hamartomatosus tulang jinak (non neoplastik). Meski merupakan lesi yang jinak, tetapi keterlibatan kraniofasial menyebabkan kasus ini sulit diterapi. Hal ini terkait dengan lokasi lesi. Terapi untuk FD hampir selalu merupakan tindakan bedah, baik untuk memperbaiki kosmetik maupun untuk mengatasi komplikasi. Tetapi tindakan ini tidak dapat segera dilakukan segera setelah terdiagnosis. Tindakan koreksi

sebaiknya dilakukan setelah pubertas, meskipun seringkali harus dilakukan sebelumnya.

### C. Tujuan Penulisan

Referat ini dibuat dengan tujuan untuk lebih memahami pendekatan terapi CFD secara endoskopi transnasal. Diharapkan dengan referat ini, teman sejawat pada umumnya dan penulis pada khususnya, dapat lebih memahami penatalaksanaan CFD dengan pendekatan endoskopi transnasal.

## **BAB II**

### **URAIAN**

#### A. Definisi

*Fibrous dysplasia* (FD), menurut arti katanya, displasia merupakan suatu pertumbuhan yang abnormal. Disebut displasia fibrosa karena seiring dengan pertumbuhan tulang, jaringan tulang yang seharusnya tidak didominasi jaringan fibrosa, berkembang sebaliknya, menggantikan sumsum tulang normal serta menipiskan korteks tulang (Farlex, 2013 ; Kransdorf *et al.*, 1990).

Istilah *fibrous dysplasia* dan *polyostotic fibrous dysplasia* pertama kali di sebutkan oleh Lichtenstein pada tahun 1938 (Lustig *et al.*, 2001). Lichtenstein mengutarakan bahwa istilah “*polyostotic fibrous dysplasia*” telah digunakan di *Hospital for Joint Disease* untuk merujuk pada suatu anomali perkembangan skeletal yang melibatkan beberapa atau banyak tulang secara unilateral, umumnya. Tulang yang terlibat memperlihatkan bagian ruang medullanya diisi oleh jaringan fibrous yang berpasir berwarna putih keabu-abuan mengandung trabekula dari tulang primitif yang baru terbentuk. Menurutnya, kondisi ini tampaknya disebabkan oleh aktivitas menyimpang dari tulang khusus yang membentuk mesenkim (Lichtenstein, 1938).

Jaffe menyebutkan bahwa beberapa persen kasus ini menunjukkan gambaran penuh. Pada bentuk ini (*full-blown*), pasien mengalami perubahan skeletal (biasanya bersamaan dengan beberapa abnormalitas pigmentasi) dan juga menunjukkan maturasi skeletal prematur dan pubertas precox, terkadang bersamaan dengan hipertiroidisme dan beberapa abnormalitas lain. Kasus *full*

*blown* ini biasa disebut sebagai penyakit Albright (Jaffe, 1946). FD dapat pula disebut sebagai lesi tulang fokal yang terutama terdiri dari sel stromal sumsum tulang immatur bersama dengan spikula tulang woven immatur, dan pada beberapa kasus, terdapat pulau-pulau kartilago hialin (Weinstein, 2008). Lesi ini secara umum merupakan perluasan dari ruang sumsum tulang ke dalam tulang kortikal di sekitarnya dengan osteoklas dipinggirannya (Weinstein, 2007).

### B. Klasifikasi

FD terdiri dari tiga tipe mayor, yaitu 1) monostotik, melibatkan satu bagian tulang; 2) poliostatik, mengalami lesi multipel serta melibatkan banyak tulang; dan 3) sindrom McCune Albright, bentuk poliostatik FD yang juga melibatkan abnormalitas endokrin (Cholakova *et al.*, 2010). Pada salah satu review disebutkan bahwa FD dapat menjadi bagian dari Sindrom McCune-Albright (MAS) atau Sindrom Jaffe-Lichtenstein (JLS). JLS di tandai dengan FD poliostatik dan lesi kulit berpigmen *café-au-lait*, sementara MAS mempunyai gambaran tambahan yaitu endokrinopati hiperfungsional dengan manifestasi pubertas prekoks, hipertiroidisme atau akromegali (Feller *et al.*, 2009).

Beberapa jurnal menyebutkan terdapat satu klasifikasi lagi yaitu *Craniofasial Fibrous Dysplasia* (CFD). CFD tidak dapat sepenuhnya disebut monostotik karena melibatkan berbagai tulang yang saling berdekatan pada regio ini, tetapi tidak dapat disebut juga sebagai poliostatik karena keterlibatan tulang lain pada regio diluar kraniofasial jarang terjadi. Dalam jurnal yang dibuat oleh Menon dkk, disebutkan bahwa berdasar referensi Albright dkk, poliostatik FD terbagi kedalam 3 bentuk, yaitu 1) craniofasial FD, dimana hanya tulang dalam



kompleks kraniofasial yang terlibat; 2) tipe Lichtenstein-Jaffe, dimana berbagai tulang terlibat disertai pigmentasi *café au lait* dan endokrinopati yang jarang; dan 3) sindrom Albright, ditandai dengan triad poliostotik, pigmentasi *café au lait* di kulit dan berbagai endokrinopati (Menon *et al.*, 2013). Tetapi klasifikasi WHO menggolongkan CFD yang melibatkan berbagai tulang pada regio ini ke dalam monostotik FD (Jundt, 2013).

### C. Epidemiologi

FD digolongkan ke dalam '*rare disease*' oleh Office of Rare Disease (ORD) dari National Institutes of Health (NIH). Ini berarti FD ataupun sub tipe nya terjadi pada kurang dari 200.000 orang di populasi Amerika Serikat. Ophanet, juga menggolongkan FD ke dalam kelompok '*rare disease*', yang artinya penyakit tersebut terjadi pada satu orang setiap 2.000 individu. Dalam satu jurnal disebutkan bahwa FD terjadi pada 1 dari 4.000 – 10.000 individu (Gupta *et al.*, 2011).

FDSOL (*Fibrous Dysplasia Support Online*), merupakan suatu organisasi yang didirikan untuk membantu penderita FD, mencatat bahwa insidensi FD diperkirakan sebanyak 2.000 setiap 15.000 – 30.000 individu. Perkiraan ini hanya melibatkan individu yang menunjukkan gejala yang mengarahkan ke penegakan diagnosis FD, sehingga individu FD yang tidak menunjukkan gejala tidak dapat diperkirakan (Fibrous Dysplasia Foundation, 2012).

Dapat dikatakan bahwa prevalensi FD diantara tumor tulang termasuk sering, yaitu 7% dan 2,5% dari semua kelainan tulang, meskipun di bandingkan semua penyakit, termasuk jarang (Gupta *et al.*, 2011; Cholakova *et al.*, 2010). Secara umum, rasio kejadian pada pria dan wanita tidak jauh berbeda (Gupta *et al.*,

2011). Meskipun menurut Jaffe (Jaffe, 1946) bentuk poliostotik lebih banyak terjadi pada wanita dibanding pria. Dalam website yang dikeluarkan oleh National Institutes of Health, US, disebutkan bahwa penyakit ini tampaknya tidak dipengaruhi oleh latar belakang jenis kelamin, ras, etnik, lokasi geografis, maupun paparan lingkungan (Lee *et al.*, 2012).

Prevalensi MFD (*Monostotik Fibrous Dysplasia*) lebih tinggi dibandingkan PFD (*Poliostotik Fibrous Dysplasia*). Pada beberapa jurnal diperkirakan 4 kali lebih sering dibandingkan PFD. Tetapi ada pula yang menyebutkan bahwa PFD lebih sering terjadi dari pada MFD. Prevalensi sebenarnya tidak dapat diketahui secara pasti, karena pada kasus MFD bisa jadi terdapat keterlibatan tulang lain ataupun endokrin tanpa diketahui oleh klinisi karena seringkali tidak dilakukan pemeriksaan menyeluruh untuk mengetahui keterlibatan organ lainnya (Lee *et al.*, 2012).

Sebagian besar kelainan ini ditegakkan pada usia awal, terutama jika kelainan tersebut melibatkan tulang kraniofasial (Hart *et al.*, 2007). Sebaliknya, pada kasus yang ringan dimana hanya melibatkan satu atau beberapa bagian tulang, kondisi ini bisa saja tidak diketahui sampai usia tua atau hanya diketahui secara tidak sengaja, paling sering terdiagnosis saat usia 20 – 30 tahun (Faves *et al.*, 2005).

Belum ada data yang tepat mengenai lokasi tulang yang paling sering mengalami FD. Dalam jurnal yang dibuat oleh Lee dkk, dinyatakan bahwa setiap tulang dapat mengalami FD, tetapi lokasi paling sering adalah pada tulang kraniofasial, proksimal femur dan iga. Dari data FDSOL, anggotanya yang berjenis poliostotik sulit untuk melaporkan tulang-tulang yang terlibat, sehingga pendataan

mengenai lokasi tulang dilakukan dari anggota dengan jenis monostotik. Dari 318 monostotik FD, prosentase tulang yang terlibat adalah sebagai berikut, tulang kraniofasial (tulang kepala/mandibula/tulang wajah) 46%; tungkai bawah (kaki, pinggul, pelvis) 45%; tungkai atas (lengan, tangan) 6%; tulang aksial (iga/tulang belakang/klavikula) 3%. (Fibrous Dysplasia Foundation, 2012; Lee *et al.*, 2012). Sementara Gupta *et al.* (2011) menyatakan bahwa FD paling sering ditemukan pada bagian metafisodiafisial tulang panjang, antara lain iga (28%), diikuti femur (23%), tibia dan tulang kraniofasial (10-25%).

Dalam salah satu penelitian yang melibatkan 21 pasien dengan CFD, diketahui bahwa secara anatomis, daerah yang paling banyak terlibat adalah tulang ethmoid (71%), diikuti tulang sfenoid (43%), tulang frontal (33%) dan tulang maksila (29%). Sebagian besar kasus tidak hanya melibatkan satu bagian dari tulang tetapi juga di daerah lain (Lustig *et al.*, 2001)

Penelitian Cheng *et al.* (2012) di daerah Cina pada tahun 1994 – 2009, menemukan 266 pasien FD yang melibatkan tulang kraniofasial dan telah diterapi secara operatif. Dari seluruh pasien yang diteliti ini, maksila merupakan tulang yang paling banyak terlibat dalam kelainan monostotik FD.

Feller *et al.* (2009) menyebutkan dalam review nya bahwa tulang kraniofasial terlibat dalam 10% kasus monostotic FD, dan 50% dalam 50 – 100 kasus poliostotic FD. FD pada rahang lebih sering melibatkan maksila dibanding mandibula dan lebih sering mengenai wanita dibanding pria. Di rahang, keterlibatan maksila dapat disertai dengan tulang zygoma atau sfenoid (Jundt, 2013)

#### D. Etiologi dan pathofisiologi

FD diperkirakan terjadi sebagai akibat dari adanya kegagalan pertumbuhan pada remodeling tulang primitif menjadi tulang lamelar yang matang dan kegagalan tulang untuk penyesuaian kembali sebagai respon dari stres mekanikal. Kegagalan pematangan meninggalkan massa trabekula immatur yang terjebak dalam jaringan *fibrous dysplasia* yang selalu berubah tapi tidak pernah (atau amat sangat lambat sekali) menyelesaikan proses remodeling. Selain itu, matriks imatur tersebut tidak termineralisasi secara normal. Kombinasi dari kurangnya keselarasan tekanan dan mineralisasi yang tidak cukup menyebabkan kekuatan mekanikal tulang tidak cukup baik, menyebabkan nyeri, deformitas dan fraktur patologis (DiCaprio *et al.*, 2005).

Etiologi FD belum diketahui secara pasti dan kemungkinan besar genetik merupakan faktor predisposisi. Dalam *On Line Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) 2013 dijelaskan bahwa Happle (1986) pertama kali mengusulkan bahwa kelainan ini disebabkan oleh gen letal dominan autosomal yang cocok dengan viabilitas konseptus hanya jika terjadi perubahan pada tahap mosaik, yaitu mutasi somatik. Weinstein *et al.* (1991) melakukan demonstrasi dengan melakukan metode genomik pada 4 pasien sindrom MAS. Percobaannya mendapatkan kesimpulan dan menguatkan bukti bahwa memang terjadi mutasi pada gen *GNAS1*. Gen ini terdapat di kromosom 20q13 dan bertanggung jawab dalam pembentuk subunit alpha dari protein-G. Mutasi aktivasi ini mengubah residu asam amino arginin menjadi protein sistein atau histidin. Hal ini mengganggu proses *turn off* mekanisme GTPase, sehingga terjadi kelebihan aktivasi *adenylyl cyclase* dan produksi cAMP (Weinstein, 2007).

Peningkatan produksi cAMP pada sel yang bersumber dari alel yang mutan menimbulkan berbagai abnormalitas klinis antara lain FD, hiperpigmentasi kulit, tumor endokrin, sekresi hormon yang berlebihan, dan manifestasi nonendokrin lain. Mutasi ini bersifat dominan dan somatik, bukan *germline*. Mutasi yang muncul pada awal perkembangan menghasilkan manifestasi multipel dengan distribusi yang luas (MAS), sementara mutasi yang muncul di akhir perkembangan mempengaruhi lokus tunggal (monostotic FD). Manifestasi klinis juga dipengaruhi oleh alel parental yang juga termutasi (Weinstein, 2007).

Bianco *et al.* (2000) melakukan penelitian pada 8 pasien FD non MAS, dan menyimpulkan bahwa pada pasien FD non MAS pun terjadi mutasi postzigotik pada gen GNAS1 dengan fenotip yang luas, sehingga dapat dikatakan bahwa mekanisme yang mendasari terbentuknya FD pada non MAS serupa dengan MAS.

Keberagaman fenotip pada pasien FD bervariasi dalam hal distribusi maupun penampaknya, generalisata ataupun terlokalisasi. Hal ini tergantung dari (i) waktu terjadinya mutasi selama masa perkembangan embrionik atau post-natal, atau waktu ini menentukan ukuran massa sell; dan (ii) lokasi terjadinya mutasi pada Gsa (Feller *et al.*, 2009; Hart *et al.*, 2007; Cohen *et al.*, 1999).

## E. Diagnosis

### 1. Gambaran klinis

*Craniofacial FD* biasanya bergejala saat pasien berusia sekitar 10 tahun, kemudian berkembang selama usia dewasa. Awalnya diperkirakan bahwa setelah

masa kanak-kanak, perkembangan penyakit ini akan terhenti, tetapi belakangan diketahui bahwa hal ini tidak benar. Gambaran klinis penyakit ini tergantung dari lokasi tulang yang mengalami displasia, durasi, keberadaan dan perjalanan alamiah lesi, bervariasi mulai dari pembengkakan ringan dengan sedikit atau tanpa nyeri sampai deformitas luas dengan komplikasi seperti proptosis, gangguan penglihatan, dan gangguan pendengaran (Chen *et al.*, 2006)

FD pada tulang kraniofasial seringkali menimbulkan pembengkakan yang tidak nyeri, sehingga pasien hanya mengeluhkan timbulnya asimetri pada wajah, terkadang disertai dengan bintik *café-au-lait* ireguler. Keterlibatan maksila dan mandibula dapat menimbulkan displasi gigi, maloklusi dan kadang kala terjadi resorpsi pada akar gigi. Pada FD yang melibatkan sinus paranasal dapat menimbulkan obstruksi sinus. Lesi yang sampai pada orbita dapat menimbulkan gangguan penglihatan, sementara lesi tulang temporal menimbulkan gangguan pendengaran. Terkadang terjadi juga nyeri wajah. Nyeri kepala atau rasa kebal pada wajah (Jundt, 2013). Gangguan sensori dapat pula timbul akibat dari terjepitnya saraf sensori disekitar lesi (Menon *et al.*, 2013).

Lesi massa kistik dapat berkembang pada tulang yang terlibat; hal ini termasuk degenerasi kistik. Walaupun hal ini relatif jarang terjadi, tetapi tulang tersebut dapat mengalami pembengkakan secara cepat akibat dari degenerasi kistik. Pembengkakan ini dapat menimbulkan komplikasi yang serius, seperti misalnya kompresi pada saraf mata, sehingga pasien ini dapat mengalami deteriorasi penglihatan secara cepat. Akibat dari cepatnya progresifitasnya sehingga dapat diduga sebagai transformasi keganasan (Chen *et al.*, 2006).

## 2. Gambaran radiologi

FD merupakan kelainan yang sulit didiagnosis hanya dari gejala klinis, radiografik ataupun histologi saja, kecuali dalam bentuk *McCune-Albright Syndrome*. Ketiga cara diagnostik ini harus digunakan secara bersama-sama untuk menegakkan diagnosis. Oleh karena adanya variasi gambaran klinis pada FD. (Cheng *et al.*, 2012)

Pencitraan merupakan cara yang penting untuk memantau progresifitas tumor, menyusun rencana terapi dan untuk follow-up postoperasi ataupun jangka panjang. Pencitraan dengan sinar X konvensional hanya mampu mengungkap tumor dengan pola yang tidak jelas. Lokasi dan perluasan tumor sulit diamati karena bertumpukan dengan struktur anatomi (Chen *et al.*, 2002).

Tiga pola gambaran radiografik FD yang melibatkan tulang maksilofasial, yaitu kistik (radiolusen atau *lytic* : lesi awal), sklerotik (lesi fase pertengahan) dan radiolusen / radiopak (*pagetoid* : lesi akhir). Kelainan terbanyak yang ditemukan adalah radiolusen / radiopak (56%). Karakteristik untuk FD adalah gambaran opasitas radiodens secara homogen yang bercampur pada tulang normal, kortikal yang tipis dan ekspansi tulang (Jundt, 2013). Gambaran radiografik tampak lebih radiolusen pada awal lesi dan semakin lama menjadi berbintik-bintik dan semakin radiopak seiring dengan progresitas penyakit (Menon *et al.*, 2013) Seringkali, ahli radiografi menyebutkan predominan lesi sklerotik dengan atau tanpa disertai lesi litik. Gambaran ini sering juga tampak pada *ossifying fibroma* dan penyakit Paget (Chen *et al.*, 2006).

Diantara berbagai cara pencitraan, *computed tomography* (CT) merupakan metode yang paling sering dilakukan untuk mengetahui perluasan dan radiodensitas FD pada tulang kraniofasial. CT banyak digunakan untuk merencanakan terapi operatif dan pemantauan jangka panjang setelah operasi. CT *scanning* tampaknya merupakan metode yang paling baik untuk mencitrakan FD, meskipun telah diperkenalkan modalitas pencitraan lain seperti *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), *Single photon emission computed tomography* (SPECT) dan ambilan galium 67. Gambaran yang ditampilkan CT bervariasi, tergantung dari jumlah jaringan osseus pada lesi. Secara garis besar, pola yang terbentuk diklasifikasikan menjadi sklerotik, kistik atau campuran. Pada salah satu penelitian yang melihat gambaran CT pasien FD, disebutkan bahwa gambarannya didominasi pola campuran (Botelho *et al.*, 2006). Pola campuran mengindikasikan adanya suatu campuran kalsifikasi/osifikasi serta jaringan fibrosa dalam massa tulang (MacDonald-Jankowski *et al.*, 2004).

CT scan dapat menilai keberadaan, dimensi spesifik dan radiodensitas FD dengan ketepatan yang tinggi, sehingga hasil pemeriksaannya dapat digunakan untuk mengevaluasi FD jangka lama. Dengan demikian dapat diketahui jika terjadi progresifitas FD ke arah keganasan atau reaktivasi (MacDonald-Jankowski *et al.*, 2004).

Penggunaan MRI untuk mendiagnosis FD pernah dianalisis. Lesi yang tampak dari MRI adalah penurunan sinyal dengan garis batas yang jelas pada gambaran *T1-weighted* maupun *T2 weighted*. Tetapi beberapa peneliti menggarisbawahi bahwa penggunaan MRI untuk mendiagnosis FD potensial



terjadi mis-diagnosis. Karakteristik FD dari MRI tidak menunjukkan gambaran yang jelas seperti radiografi atau CT, dan seringkali tidak menunjukkan suatu tumor. Ini terjadi terutama jika lesi menunjukkan intensitas sinyal yang *intermediet* pada gambar *T1-weighted* dan intensitas sinyal tinggi pada gambar *T2-weighted*, dan gambaran ini menjadi lebih jelas setelah injeksi kontras. MRI dapat memberi diagnosis yang tepat hanya jika intensitas sinyal pada gambar *T1* dan *T2 weighted* rendah, tanpa injeksi kontras (Chen *et al.*, 2006)

Skaning radionukleotid, seperti skintigrafi, mempunyai beberapa peran dalam diagnosis maupun evaluasi FD. Skaning radionukleotida mempunyai sensitivitas yang tinggi tetapi spesifitasnya rendah. SPECT disebutkan lebih sensitif dalam mendeteksi daerah yang terkait pada kasus FD (Chen *et al.*, 2006).

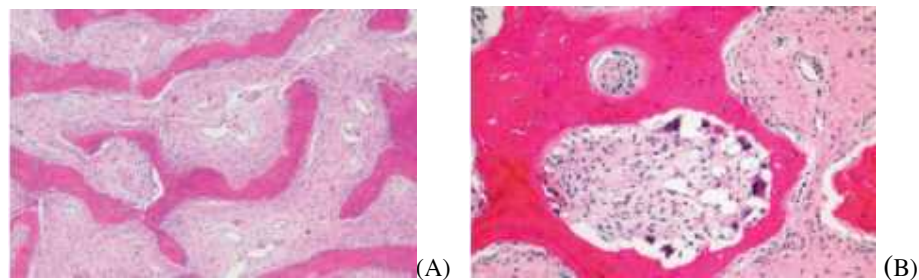
Dari semua alat diagnosis diatas dapat dikatakan bahwa computed tomography (CT) merupakan alat radiologik yang lebih baik, terutama untuk menilai adanya tumor. Meski demikian, tanpa ditunjang cara diagnostik lain maka diagnosis FD tidak dapat ditegakkan. Untuk menegakkan diagnosis FD, temuan CT scan dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan mikroskopik untuk menilai histopatologi (MacDonald-Jankowski *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2002).

### 3. Gambaran histopatologi

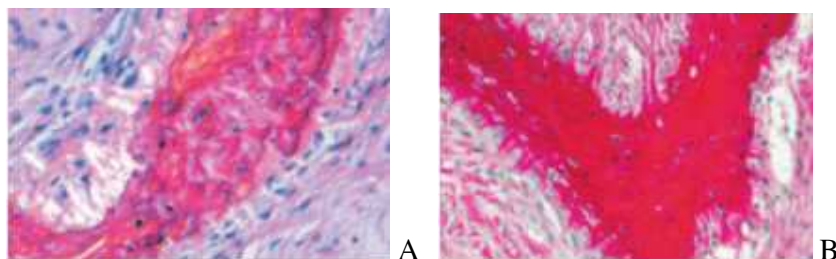
Peran sitologi untuk FD melalui aspirasi jarum halus masih terbatas, karena deskripsi gambarannya tidak khas. Pada satu penelitian yang menyebutkan gambaran sito-morfologi pasien FD bahwa sampel terdiri dari darah, terkadang

osteoklas sel raksasa berinti banyak, dan seringkali terdapat struktur *fibrillary* berbentuk huruf C dengan daerah yang lebih gelap di tengah dan lebih terang di bagian pinggir. Struktur ini merupakan tulang woven (Chen *et al.*, 2006).

FD terdiri dari jaringan seluler fibrosa dengan sel berbentuk spindle dan tidak matur, trabekula terisolasi dari tulang woven secara umum tanpa dikelilingi osteoblas. Yang khas adalah sekumpulan serabut kolagen tegak lurus dengan permukaan tulang, selaras dengan jaringan Sharpey. Tampak terdapat osteoid dan paling baik terlihat pada bagian yang tidak terkalsifikasi. Pada lesi yang panjang, beberapa osteoblastik tampak mengelilingi dapat pula terjadi ‘maturasi’ pada tulang lamelar. Hal ini dapat membentuk trabekula tulang yang paralel. Fokus kartilaginosa pada FD di dagu atau tulang kepala tidak terlihat (Jundt, 2013).



Gambar 1. Fibrous dysplasia. A Trabekula tulang woven tanpa dikelilingi osteoblastik tertanam pada sel monotonus yang kaya stroma. Analisis mutasional GNAS 1 menunjukkan adanya pergantian arg>cys. B. Resorpsi osteoklastik berperan dalam membentuk trabekulae menjadi ireguler. Tampak jaringan sharpey. Analisis GNAS1 menunjukkan adanya substitusi asam amino arg>cys. (Jundt,2013)



Gambar 2. Fibrous dysplasia. A Ekstensi jaringan Sharpey dari trabekula ke dalam stroma tampak dibawah mikroskop polarisasi. B. Jaringan Sharpey kolagenosus dari tulang mencapai stroma. Tanpa dikelilingi osteoblastik. Analisis GNAS 1 menunjukkan substitusi asam amino arg>cys. Pengecatan Van Gieson. (Jundt, 2013)

#### 4. Marker biokhemikal

Terdapat suatu marker biokhemikal pada penderita FD, yaitu alkalin fosfatase dalam serum dan hidroksiprolin dalam urin. Biasanya marker ini digunakan untuk memantau respon terapi non-bedah. Hormon pertumbuhan dapat juga dijadikan prediktor keparahan penyakit ini, walaupun hasil penelitian mengenai hal ini belum dipublikasikan (Chen *et al.*, 2006).

#### F. Penatalaksanaan

Banyak faktor yang perlu dipertimbangkan dalam memutuskan terapi yang akan diberikan kepada pasien FD. Pilihan yang diambil perlu mempertimbangkan implikasi estetik dan yang lebih penting adalah kegagalan fungsi dari tulang yang terlibat. Pilihan terapi untuk FD terbagi menjadi empat kategori, yaitu observasi, terapi medikal, remodeling dengan operasi dan eksisi radikal disertai rekonstruksi.

Secara umum, pilihan terapi untuk CFD adalah observatif dan konserfatif. Konserfatif berarti *surgical excision* dan *shaving* dan terapi yang lebih berhasil baik jika dilakukan reseksi tulang total. Intervensi operatif secara umum dilakukan dengan tujuan kosmetik dan kompresi saraf kranial. Tulang yang abnormal harus dihilangkan seluruhnya. Sehingga perlu dilakukan rekonstruksi setelah reseksi. Terapi ini sebaiknya menunggu sampai tulang berhenti bertumbuh, yaitu setelah pubertas. Meskipun jika selama menunggu pubertas terdapat progresifitas ke arah

gangguan fungsi saraf kranial, maka prosedur dekompresi perlu dilakukan terlebih dahulu (Ocon *et al.*, 2013; Craniofacial Fibrous Dysplasia: An Update., 2006) .

#### 1. Observasi

Pilihan untuk observasi pada CFD dilakukan untuk lesi kecil asimtomatik yang secara kosmetik tidak mengganggu. Pasien dengan gejala ringan cukup dilakukan observasi dengan pemeriksaan CT atau MRI secara periodik, serta nasihat supaya pasien mempertahankan densitas tulang melalui diet dan olahraga. (Menon *et al.*, 2013; Lustig *et al.*, 2001).

#### 2. Terapi Medis

Peran terapi medis dalam penatalaksanaan FD saat ini tidak terlalu unggul. Tetapi beberapa obat telah diperkenalkan untuk memperlambat progresifitas maupun untuk mengurangi nyeri jika timbul. Obat-obatan tersebut antara lain biphosphonates, pamidronate, serta suplemen vitamin D dan kalsium atau kalsitonin. Biophosphonates secara teori dapat menstabilkan penyakit dan mampu mengurangi nyeri akibat FD. Hal ini karena biphosphonates mampu mengendalikan erosi tulang dengan cara menghambat aksi osteoklasik. Biphosphonate mempunyai afinitas tinggi terhadap hidroksiapatit untuk meresorpsi tulang dan mempertahankannya untuk waktu yang lama. Obat ini mampu masuk ke dalam sitoplasma seluler, menghambat sekresi asam fosfatase sehingga menghentikan resorpsi tulang. Pamidronate mengandung atom nitrogen sebagai dasarnya, dengan rantai alkil pada sisinya, yang menandakan bahwa obat ini adalah generasi kedua.

Fungsi obat ini adalah meningkatkan potensi inhibisi resorpsi dan toleransi yang baik pada tulang. Dosisnya adalah 60 mg/hari secara intravena. Pemberian

dosis ini secara 3 hari berturut-turut terbukti mampu menurunkan aktivitas osteoklastik. Tindakan ini diulangi setiap 6 bulan selama 18 bulan. Dengan pengulangan ini, mampu mengurangi intensitas nyeri tulang, resorpsi tulang dan mengisi lesi yang litik. Suplemen vitamin D dan kalsium atau pemberian kalsitonin direkomendasikan karena biasanya hasil pemeriksaan darah pasien FD menunjukkan kadar kalsium dalam serum rendah (Menon *et al.*, 2013).

### 3. Terapi Bedah

Dari semua protokol terapi CFD, terapi bedah masih merupakan terapi utama. Terapi bedah ini ditujukan untuk memperbaiki atau mencegah defisit fungsional dan mendapatkan kembali estetik fasial normal. Bedah konservatif melibatkan prosedur remodeling bertujuan untuk mendapatkan estetik yang dapat dimungkinkan. Tetapi dengan prosedur ini pun masih mungkin terjadi rekurensi, terutama selama periode pertumbuhan. Diperlukan pendekatan secara personal untuk menentukan intervensi pada pasien CFD (Menon *et al.*, 2013).

Terapi FD hampir selalu merupakan intervensi bedah. CFD merupakan kasus yang unik, karena banyaknya struktur penting di daerah kranial sehingga menghambat pengangkatan total lesi jika diperlukan. Reseksi bedah konservatif merupakan teknik ideal untuk CFD, tetapi meski begitu seringkali diperlukan pendekatan radikal ketika lesi melibatkan tulang orbital dan foramen magnum (Menon *et al.*, 2013; Ruksujarit *et al.*, 2004 ).

Pada tulang yang lebih tipis seperti maksila, korteks tulang akan berkembang lebih cepat dan lebih besar dibandingkan dengan tulang yang lebih tebal. Hal ini menyebabkan lesi di daerah kraniofasial mampu menimbulkan

komplikasi yang membutuhkan penanganan segera, terutama yang melibatkan tulang orbita dan foramen magnum. Jika melibatkan tulang orbita, maka ekspansi tulang dapat menyebabkan kompresi dan distorsi pada rongga mata sehingga terjadi kesalahan refraksi, fokus dan akomodasi (Kruse *et al.*, 2009).

Ketika lesinya kecil dan berbatas tegas, kuretase dan enukleasi atau eksisi dapat menyelesaikan masalah tanpa harus membuat defek operasi yang luas atau hilangnya tulang. Jika lesinya ekstensif dan mengakibatkan maloklusi dan disporposi rahang, diperlukan operasi konservasi rekonturing serta reposisi rahang yang terlibat dengan tujuan koreksi estetik atau perbaikan fungsional (Ruksujarit *et al.*, 2004 ).

Pada anak-anak, direkomendasikan untuk menunda prosedur operasi sampai setelah pubertas, sehingga lesi menjadi lebih stabil atau diharapkan dapat remisi dengan sendirinya. Meskipun seringkali hal ini tidak dapat dilakukan terkait dengan munculnya komplikasi (Ruksujarit *et al.*, 2004).

Dalam review yang dilakukan oleh Menon *et al.* (2013) serta oleh Balasubramanian, (2011) disebutkan bahwa pada tahun 1990, Chen dan Noordhoff mengajukan suatu algoritme terapi untuk menatalaksana CFD yang melibatkan pembedahan secara agresif dan radikal untuk reseksi jaringan yang berlesi. Dalam algoritma ini, mereka membagi bagian wajah dan kepala menjadi 4 zona, berdasarkan konsekuensi estetik dan fungsional penyakit. Pada setiap bagian ini terdapat pertimbangan anatomik saat melakukan operasi di daerah tersebut. Zona 1 adalah daerah fronto – orbito – malar pada wajah. Secara estetik merupakan daerah kritis dan dapat di rekonstruksi secara adekuat dengan teknik grafting tulang

sederhana setelah dilakukan rekonstruksi. Untuk bagian ini, mereka merekomendasikan eksisi radikal dan rekonstruksi. Zona 2 adalah daerah kulit kepala yang mengandung rambut. Secara estetik tidak terlalu di permasalahan, sehingga intervensi yang diberikan tergantung dari pilihan pasien. Zona 3 merupakan daerah dasar tulang kepala pusat termasuk sfenoid, pterigoid, tulang petrosus temporal dan mastoid. Daerah ini merupakan daerah yang sulit dicapai dengan pembedahan, Menon merekomendasikan untuk dilakukan observasi. Zona 4 melibatkan bagian yang mengandung gigi, maksila dan mandibula. Menon menyarankan dilakukan tatalaksana konservatif, karena sulit untuk melakukan rekonstruksi defek pada daerah ini.

Tujuan utama intervensi bedah adalah untuk mengurangi atau menghilangkan gejala bukan eksisi radikal. Pemilihan teknik operasi dan luasnya reseksi tergantung pada letak dan ukuran lesi, kedekatannya dengan struktur anatomi penting (misalnya arteri karotid internal, saraf mata, rongga mata, fossa kranial medial dan anterior, umur pasien, keparahan tanda dan gejala serta kemungkinan degenerasi ke arah sarkoma (Berlucchia *et al.*, 2005).

Teknik operasi yang digunakan untuk CFD dengan pendekatan eksternal antara lain teknik Caldwell-Luc, ethmoidektomi eksternal, rhinotomi lateral dan reseksi kraniofasial. Teknik ini telah banyak digunakan. Beberapa waktu terakhir ini telah dikembangkan teknik bedah dengan pendekatan endoskopi transnasal. Terbukti pada beberapa kasus berhasil ditangani dengan pendekatan endoskopi transnasal (Berlucchia *et al.*, 2005). Sebagian besar FD akan stabil bersamaan dengan pematangan tulang. Sangat jarang terjadi perkembangan ke arah sarkoma,

tetapi beberapa berkembang ke arah osteosarkoma terutama FD yang melibatkan tulang kraniofasial (Jundt, 2013).

Secara umum *surgical excision* dilakukan dengan pendekatan eksternal, baik transfasial ataupun kraniofasial, tergantung dari letak lesi. Teknik operasi yang digunakan untuk CFD dengan pendekatan eksternal antara lain teknik Caldwell-Luc, ethmoidektomi eksternal, rhinotomi lateral dan reseksi kraniofasial (Berlucchia *et al.*, 2005)

Kelemahan pendekatan eksternal adalah terjadinya bekas luka yang cukup besar sehingga pemulihan pascaoperasi yang cukup lama (Anik *et al.*, 2012; Sukenik, 2000). Letak beberapa lesi FD pada daerah kraniofasial tersembunyi dan berbatasan dengan organ-organ vital. Misalnya lesi di daerah *skull base*. Pendekatan transkraniial untuk lesi di daerah ini menimbulkan mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi dibandingkan di tempat lain, sehingga lebih sering tidak diambil pilihan operatif. Lesi pada daerah ini juga mengakibatkan sulitnya melakukan visualisasi. Pada beberapa kasus, batas lesi begitu tidak jelas, sehingga sulit melakukan eksisi radikal (Anik *et al.*, 2012).



### **BAB III**

#### **PEMBAHASAN PENDEKATAN ENDOSKOPI TRANSNASAL**

Endoskopi transnasal atau dapat juga disebut dengan endonasal endoskopi merupakan pendekatan endoskopi melalui lubang hidung (nostril). Pendekatan ini sebenarnya merupakan gold standar untuk tatalaksana tumor pituitari. Keuntungan dari pendekatan ini adalah reseksi tumor dapat dilakukan dengan menyeluruh, komplikasi operatif yang lebih kecil, mengurangi tahap-tahap operatif yang tidak penting dan mengurangi waktu operasi maupun hospitalisasi (Shahinian, 2013).

Endoskopi transnasal telah terbukti baik untuk terapi kelainan inflamatori pada sinus paranasal. Teknik ini juga dapat dilakukan untuk diagnosis dan reseksi tumor-tumor jinak pada daerah yang sulit dijangkau secara manual, misalnya lesi fibrooseus, tumor vaskuler, glioma, skwanomas, dan adenoma pleomorfik. (Pasquini *et al.*, 2004). Isenberg disebutkan merupakan yang pertama kali memperkenalkan pendekatan endoskopi transnasal untuk menangani FD pada tulang ethmoid. Hal ini membuka kemungkinan bahwa pendekatan ini dapat dilakukan pada FD tulang lain (Tan *et al.*, 2010).

Meskipun saat ini pendekatan endoskopi transnasal masih belum terdiskripsikan dengan jelas untuk menangani fibrous dysplasia, tetapi beberapa klinisi telah melaporkan menggunakan pendekatan ini dan memberikan hasil yang baik. Endoskopi transnasal penuh mampu memberikan akses minimal invasif ke arah anterior, medial dan posterior dari dasar tulang kepala. Pendekatan ini merupakan pilihan lain untuk mendapatkan akses ke tumor dengan lebih sedikit tindakan invasif tetapi menyediakan lapang pandang operatif secara pencitraan

melalui lensa endoskopi dengan lebih jelas. Sedikitnya tindakan invasif meminimalisir komplikasi bedah. Karena alat ini langsung dimasukkan ke dalam hidung, sehingga tidak perlu melakukan insisi, diseksi transseptal ataupun pemberian retraksi, sehingga tidak memerlukan pemberian *nasal packing* post operasi, dan ini meminimalisir ketinyaknyamanan bagi pasien postoperasi (Pasquini *et al.*, 2004).

Pada tahun 1998, Kessler dkk melakukan pendekatan endoskopi transnasal untuk menghilangkan jaringan tulang tidak normal, diduga merupakan FD, yang menyumbat kompleks ostiomeatal dan menyebabkan sinusitis berulang. Setelah operasi, tidak ada komplikasi, dan pasien telah bebas dari gejala selama 1 tahun. (Kessler, 1998).

Berlucchia *et al.* (2005) menyebutkan dalam laporan kasusnya bahwa Brodish dkk telah menangani 9 pasien dengan lesi fibroosseus pada sinus paranasal, salah satunya adalah FD pada septum intersinus sinus sfenoid menggunakan pendekatan endoskopi transsfenoidal transeptal. Dijelaskan oleh Berlucchia bahwa London dkk pada tahun 2002 juga melaporkan telah mengevaluasi 18 pasien tumor sinonasal jinak, 3 diantaranya adalah pasien FD yang melibatkan sinus sfenoid (2 kasus) dan sinus maksilaris/ethmoid (1 kasus). Ketiga pasien menjalani endoskopi dan hasil *follow up* selama 10 tahun menunjukkan tidak didapatkan tanda rekurensi. Pada tahun 2004, Berlucchi dkk melakukan tatalaksana FD pada pasien anak-anak dengan FD pada tulang kompleks ethmoid dengan pendekatan endoskopi transnasal. Pasien ini datang dengan keluhan diplopia dan ptosis. Pasien dapat pulang 3 hari setelah operasi dengan berkurangnya gejala diplopia maupun ptosis

dan tanda efek sisa dari endoskopi, perlunya melakukan follow up setiap 6 bulan setelah pasien FD di operasi selama 1 tahun, kemudian setiap 1 tahun sampai selamanya (Berlucchia *et al.*, 2005)

Pasquinni, (2002) melaporkan telah melakukan endoskopi pada pada seorang anak 5 tahun dengan FD yang disertai kista aneurismal pada tulang maksila kanan. Penelitian lain yang dilakukan oleh Pasquini dkk (2004), menunjukkan bahwa reseksi pada tumor kranionasal dengan bantuan endoskopi pada kasus-kasus tertentu dapat memberikan hasil yang baik, dilihat dari angka rekurensinya maupun resolusi gejala. Pada penelitian ini, Pasquini dkk melakukan reseksi dengan endoskopi pada 19 pasien (satu pasien dengan diagnosis FD). Dari 19 tersebut, 15 kasus dilakukan total dengan endoskopi, sedangkan 4 kasus dibantu dengan pendekatan eksternal.

Kutluhan, (2004) melaporkan telah melakukan talaksana monostotic FD di sinus ethmoidal pada anak laki-laki berumur 11 tahun. Pertumbuhan lesi yang mirip dengan tumor ini tidak terbatas hanya pada sinus ethmoidal, tetapi juga menekan rongga bola mata maupun bola mata.

Satu penelitian yang mengevaluasi pendekatan endoskopi endonasal pada tumor sinusal menyebutkan bahwa dari 105 pasien, 12 diantaranya merupakan FD. Dari 12 tersebut yang mengalami rekurensi (2 tahun) adalah 1 pasien dengan diagnosis FD pada tulang sinus maksilaris yang ekstensif dan menyebar sampai fossa pterigopalatina. Teknik yang digunakan adalah menggunakan endoskopi saja dan pendekatan endosikopi disertai Caldwell-Luc (Baradaranfar *et al.*, 2006).

Pendekatan ini juga pernah dilaporkan dilakukan untuk mereseksi FD di clivus, tuberkulum selulae dan sinus sphenoidalis melalui fossa pterigopalatina. Peneliti menyimpulkan bahwa endoskopi transnasal transsfenoidal merupakan pendekatan yang mudah dan minimal invasif sehingga sebaiknya digunakan terutama untuk menjangkau daerah yang sulit dicapai dengan pendekatan transkranial (Anik *et al.*, 2012) .

## BAB IV

### KESIMPULAN

*Craniofasial Fibrous Dysplasia* merupakan tumor jinak tulang yang ditandai dengan campuran tulang dan jaringan fibrosa dalam satu bagian tulang, dimana tulang dan sumsum tulang digantikan oleh jaringan fibrosa, dan melibatkan tulang-tulang pada craniofasial. Penyebab kelainan ini diperkirakan adalah genetik, yaitu adanya mutasi pada gen *GNAS1*. Mutasi ini merupakan mutasi somatik akibat dari gen dominan autosomal letal, sehingga tidak akan diturunkan.

Penegakan diagnosis penyakit ini harus melibatkan beberapa pendekatan secara bersama-sama, yaitu gejala klinis, pencitraan dan histologi. Alat diagnostik pencitraan yang paling baik adalah CT-scan. Tatalaksana kelainan ini terdiri dari 4 jenis, yaitu observasi, terapi medis, terapi bedah untuk remodeling dan eksisi total lesi. Pilihan terapi ini tergantung dari keparahan gejala klinis yang muncul dan faktor estetik serta komplikasi yang diakibatkannya.

Endoskopi transnasal merupakan teknik pendekatan terbaru untuk terapi bedah untuk *craniofasial fibrous dysplasia*. Pendekatan ini mampu mengurangi komplikasi bedah, mengurangi waktu tinggal di rumah sakit dan menyediakan lapang pandang yang lebih baik atas lesi terutama pada lesi yang letaknya sulit dijangkau secara pendekatan eksternal. Telah banyak laporan kasus tentang pendekatan ini pada kasus *craniofasial fibrous dysplasia*. Sebagian besar menunjukkan hasil yang baik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anik, Koc, K., Cabuk, B., Ceylan, S., 2012. Endoscopic transphenoidal approach for fibrous dysplasia of clivus, tuberculum sellae and sphenoidal sinus; report of three cases. *Turk Neuro Surg*, 22(5): 662-666.
- Balasubramanian, T. 2011. Fibrous dysplasia of Faciomaxillary region case reports and review of literature. *Online J Otol*, 1(1): 1-15.
- Baradanfar, M., Dabirmoghaddam, P., 2006. Endoscopic Endonasal Surgery For Resection Of Benign Sinonasal Tumors: Experience With 107 Patients. *Arch Of Iran Med*, 9(3): 244-249.
- Berlucchia, M., Salsib, D., Farinac, D., Nicolaib, P., 2005. Endoscopic surgery for fibrous dysplasia of the sinonasal tract in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaringol*, 69: 43-48.
- Bianco, P., Riminucci, M., Majolagbe, A., Kuznetsov, S., Collins, M., Furlan, S., Ridelenski, M., *et al.*, 2000. Mutations of the GNAS1 Gene, Stromal Cell Dysfunction, and Osteomalacic Changes in Non-McCune-Albright Fibrous Dysplasia of Bone. *J Bone miner res*, 15(1):120-128.
- Bothelho, R., de Souza Tornin, O., Yamashiro, I., Menezes, M., Furlan, S., Ridelenski, M., *et al.*, 2006. Tomographic features of craniofacial fibrous dysplasia: a retrospective study of 14 cases. *Radiol Bras on line*, 39(4): 269-271.
- Chen, Y. R., Chang, C., Tan, Y., 2006. Craniofacial Fibrous Dysplasia: An Update. *Chang Gung Med J*, 29 : 543-9.
- Chen, Y., Wong, F., Hsueh, C., Lo., 2002. Computed Tomography Characteristics of Non-Syndromic Craniofacial Fibrous Dysplasia. *Chang Gung Med J*, 25 : 1-8.
- Cheng, J., Wang, Y., Yu, H., Wang, D., Ye, J., Jiang, H., *et al.* 2012. An epidemiological and clinical analysis of craniomaxillofacial fibrous dysplasia in a Chinese population. *Orhp J Rare Des* , 7 (80).
- Cholakova, R., Kanasirska, P., Kanasirski, N., Chenchev, I., Dinkova, A., 2010. Fibrous Dysplasia In The Maxillomandibular Region – Case Report. *J of IMAB - Ann Proc.* 16 (4) : 10 - 13.
- Cohen, M. J., Howel, I. R., 1999. Etiology of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* , 28: 366-71.
- DiCaprio, M., Enneking, W., 2005. Fibrous Dysplasia. Pathophysiology, Evaluation, and Treatment. *J Bone Joint Surg Am* , 87: 1848-1864.
- Disease : Right Diagnosis. 2011. Prevalence and insidence of fibrous dysplasia of bone. Available from: [http://rightdiagnosis.com/f/fibrousdysplasia\\_of\\_bone/prevalence.htm](http://rightdiagnosis.com/f/fibrousdysplasia_of_bone/prevalence.htm). diunduh 11 agustus 2013.
- Farlex. 2013. *Medical Dictionary*. Available from : <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/dysplasia>. Diunduh 5 Agustus 2013.
- Faves, M., Vokes, T., 2005. Paget disease and other dysplasias of bone. Dalam D. Kasper, E. Braunwald, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson (Penyunt.), *Harrison's principles of Internal Medicine*, 16: 2279-2286.

- Feller, L., Wood, N., Khammissa, R., Lemmer, J., Raubenheimer, E., 2009. The nature of fibrous dysplasia: Review. *Head & Face Medicine*. Available from: <http://www.head-face-med.com/content/5/1/22> , 5 (22).
- Fibrous Dysplasia Foundation. 2012. *FAQ about FD*. Available from: <http://www.fibrousdysplasia.org>. Diunduh 15 Agustus 2013.
- Fibrous Dysplasia Overviews*. 2012. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Disease National Resource Center. Available from: [http://www.niams.nih.gov/Health\\_Info/Bone/Additional\\_Bone\\_Topics/fibrous\\_dysplasia.asp](http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Additional_Bone_Topics/fibrous_dysplasia.asp). Diunduh 11 Agustus 2013.
- Gupta, S., Umesh, K., Warad, N., Ahmed, S., 2011. Fibrous Dysplasia of Maxillary Bone: A Case Report. *Al Ameen J Med Sci*. 4(1):92-97 .
- Hart, E., Kelly, M., Brillante, B., Chen, C., Ziran, N., Lee, J., et al., 2007. Onset, Progression, and Plateau of Skeletal Lesions in Fibrous Dysplasia and the Relationship to Functional Outcome. *J Bone Miner Res* , 22 (9): 1468-1474.
- Jaffe, H., 1946. Fibrous Dysplasia of Bone. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* .
- Jundt, G. F., 2013. *Odontogenic Tumors*. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb9/bb9-chap6.pdf>. Diunduh 17 Agustus 2013.
- Kessler, A. B., 1998. Use of intranasal endoscopic surgery to relieve ostiomeatal complex obstruction in fibrous dysplasia of the paranasal sinuses. *Eur Arch Otorhinolaryngol* , 255 (9): 454-456.
- Kransdorf, M., Moser, R., & Gilkey, F., 1990. Fibrous Dysplasia. *Radio Graphics* , 10: 519-537.
- Kruse, A., Pieves, U., Riener, M. O., Zunker, C., Bredell, M. G., Grätz, K. W., 2009. Craniomaxillofacial fibrous dysplasia: a 10-year database 1996-2006. *Br J Oral and Maxillofac Surg* , 47 (4): 302-305.
- Kutluhan, A. K., 2004. Monostotic fibrous dysplasia originating from ethmoid bone: treatment with endoscopic approach. *The Annals of otology, rhinology & laryngol* , 113 (2): 139-141.
- Lee, J., FitzGibbon, E., Chen, Y., Kim, H., Lustig, L. A., MT, C., et al., 2012. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Orph J of Rare Dis*. 7(7): 22-27.
- Lichtenstein, L., 1938. Polyostotic Fibrous Dysplasia. *Arch Surg* ., 36 (5): 874-898.
- Lustig, L., Holliday, M., Nager, G., 2001. Fibrous dysplasia involving the skull base and temporal bone. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 127: 1239-1247.
- MacDonald-Jankowski, D., Yeung, R., Li, T., Lee, K., 2004. Computed tomography of fibrous dysplasia. *Dentomaxillofac Radiol* , 33: 114-118.
- Menon, S., Venkatswamy, S., Ramu, V., Banu, K., Ehtaih, S., & dan Kashyap, V., 2013. Craniofacial fibrous dysplasia: Surgery and literature review. *Ann Maxillofac Surg* , 3 (1): 66-71.
- Ocon, M., Shahinian, H., 2013. *Skull base institution*. Available from: [http://www.skullbaseinstitute.com/papers/fibrous\\_dysplasia.htm](http://www.skullbaseinstitute.com/papers/fibrous_dysplasia.htm). Diunduh 5 Oktober 2013.

- OMIM (Online Mendelian Inheritance of Man)*. 2013. Available from: <http://www.omim.org>. Diunduh 22 Agustus 2013.
- Pasquini, E., Ceroni Compadretti, G., Sciarretta, V., I., 2002. Transnasal endoscopic surgery for the treatment of fibrous dysplasia of maxillary sinus associated to aneurysmal bone cyst in a 5-year-old child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* , 62(1): 59-62.
- Pasquini, E., Sciarretta, V., Frank, G., Cantaroni, C., Modugno, G., Mazzatenta, D., et al., 2004. Endoscopic treatment of benign tumors of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg* , 131:180-6.
- Ruksjarit, T., Kitsahawong, S., Thongdee, P., 2004. Multidisciplinary Approach to the Management of Fibrous Dysplasia of the Maxilla : A Case Report. *KDJ* , 7 (1): 49 - 61.
- Shahinian, H. 2013. *Endoscopic Skull Base Surgery. Chapter 6: Endoscopic Endonasal or Transnasal Approach*. Available from : <http://www.skullbaseinstitute.com>. Diunduh 1 September 2013.
- Sukenik, M., Casiano, R., 2000. Endoscopic medial maxillectomy for inverted papillomas of the paranasal sinuses: value of the intraoperative endoscopic examination. *Laryngoscope* , 110 (1): 39-42.
- Tan, B., Yadia, S., Camphbell, P., Rosen, M., Evans J., 2010. Resection of Fibrous Dysplasia of the Sphenoid Bone and a Concomitant Calcified Pituitary Adenoma via an Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach: Case Report . *JHN J* , 5 (1): 8.
- Weinstein, L., 2007. Gsα Mutations in Fibrous Dysplasia and McCune-Albright Syndrome. *J Bone Miner Res* , 21:120–124.
- Weinstein, L., 2008. Molecular genetics and cell biology of McCune–Albright syndrome and fibrous dysplasia. . *Endocrine Abstracts* , 5: 45.
- Weinstein, L. S., 1991. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *New Eng J Med* , 325 :1688-1695.