

**ANALISIS FAKTOR RISIKO YANG MEMPENGARUHI
CELAH BIBIR UNILATERAL NON SINDROMIK
DI SULAWESI SELATAN**

M. Hidayat Sakti Rusdin

J045 18 2007



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI SPESIALIS BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**Analisis Faktor Risiko Yang Mempengaruhi
Celah Bibir Unilateral Non Sindromik
Di Sulawesi Selatan**

***ANALYSIS OF RISK FACTORS AFFECTING
UNILATERAL NON-SYNDROMIC CLEFT LIPS
IN SOUTH SULAWESI***

M. Hidayat Sakti Rusdin

J045 18 2007



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI SPESIALIS BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**ANALISIS FAKTOR RISIKO YANG MEMPENGARUHI
CELAH BIBIR UNILATERAL NON SINDROMIK
DI SULAWESI SELATAN**

Karya Tulis Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Spesialis Bedah Mulut dan Maksilofasial

**Program Studi
PPDGS Bedah Mulut dan Maksilofasial**

Disusun dan diajukan oleh

M. Hidayat Sakti Rusdin

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI SPESIALIS BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

SEMINAR HASIL PENELITIAN
ANALISIS FAKTOR RISIKO YANG MEMPENGARUHI
CELAH BIBIR UNILATERAL NON SINDROMIK
DI SULAWESI SELATAN

Disusun dan diajukan oleh:

M. Hidayat Sakti Rusdin

J045 18 2007

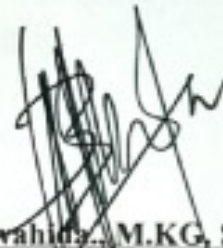
Menyetujui

Komisi pembimbing



drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.B.M.M.,
Subsp. C.O.M (K)

NIP: 197410102003121002



drg. Nurwahid, M.KG, Sp.BMM.,
Subsp. C.O.M(K)

NIP: 197902242009022001

Mengetahui

Ketua Program Studi

PPDGS Bedah Mulut dan Maksilofasial FKG-UNHAS

drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.B.M.M., Subsp. C.O.M (K)

NIP: 197410102003121002



KARYA TULIS AKHIR
ANALISIS FAKTOR RISIKO TERHADAP
CELAH BIBIR UNILATERAL NON SINDROMIK
DI SULAWESI SELATAN

Disusun dan diajukan oleh

M. HIDAYAT SAKTI RUSDIN

J 045 18 2007

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 29 April 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing I

drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.B.M.M.,

Subsp. C.O.M (K)

NIP: 197410102003121002

Ketua Program Studi
Bedah Mulut Dan Maksilofasial

drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.B.M.M., Subsp. C.O.M (K)

NIP: 197410102003121002



Pembimbing II

drg. Nurwahida, M.KG, Sp.BMM.,

Subsp. C.O.M(K)

NIP: 197902242009022001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



drg. Irfan Subianto, M.Med. Ed., Ph.D

NIP: 198102152008011009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertandatangan dibawah ini

Nama : M. Hidayat Sakti Rusdin

NIM : J045182007

Program Studi: PPDGS Bedah Mulut dan Maksilofasial

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulis akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan tesis yang saya kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan dengan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah, dan etika pedoman penulisan karya tulis akhir.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 Maret 2023

Yang menyatakan



Handwritten signature of M. Hidayat Sakti Rusdin.

M. Hidayat Sakti Rusdin

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh, Alhamdulillah rabbiil 'aalamiin. Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan banyak nikmat, terutama nikmat kesehatan dan kesempatan sehingga proses pembuatan tesis Analisis Faktor Risiko Yang Mempengaruhi Celah Bibir Unilateral Non Sindromik Di Sulawesi Selatan dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis sepenuhnya menyadari banyak pihak yang membantu dan berkontribusi dalam terselesaikannya tesis ini. Segala bentuk bantuan, baik berupa dukungan moril dan materil sangat membantu penulis dalam mengumpulkan semangat dan keinginan untuk menyelesaikan program studi.

Secara khusus terima kasih dan penghargaan tak terhingga kepada kedua orang tua tercinta ayahanda M. Rusdin Bandu, Ibunda Nuraman Patawari, adik-adik Ria Anugrahwati dan M. Rizky Rusdin atas dukungan, kasih sayang, dan doanya sehingga penulis dapat menempuh pendidikan spesialis bedah mulut dan maksilofasial ini. Terimakasih kepada Istri tercinta Tiffani Maya Sari dan jagoan-jagoan ku tercinta Sultan Qaddar Puang Patawari, Khalifa Puang Patawari dan Khalid Muttaqi Puang Patawari yang senantiasa memberi semangat, doa dan kesabarannya kepada penulis selama menempuh pendidikan.

Dengan ketulusan hati kepada pihak-pihak yang telah membantu dan membimbing penulis selama menyusun tesis ini, yakni kepada:

1. drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.B.M.M., Subsp.C.O.M(K)
2. drg. Nurwahida, M.KG., Sp.B.M.M., Subsp.C.O.M(K)

atas segala kesabaran, waktu, bantuan, bimbingan, ilmu, nasihat, arahan, dan saran yang telah diberikan selama ini kepada penulis.

Tidak lupa ucapan terima kasih juga penulis haturkan kepada:

1. Bapak Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc
2. Bapak Wakil Rektor Bidang Akademik dan Kemahasiswaan, Prof. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.B.M.M., Subsp. Ortognat-D(K)
3. Ibu Wakil Rektor Bidang Sumber Daya Manusia, Alumni, dan Sistem Informasi, Prof. Dr. Farida Patitingi, S.H., M.Hum
4. Bapak Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Bedah Mulut dan Maksilofasial Universitas Hasanuddin, drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.B.M.M., Subsp. C.O.M(K)
5. Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin drg. Irfan Sugianto, M.Med. Ed.,Ph.D beserta jajarannya
6. Ketua Departemen Bedah Mulut FKG-UNHAS beserta seluruh dokter gigi konsulen Bedah Mulut dan Maksilofasial Universitas Hasanuddin

atas bimbingan dan dukungannya kepada penulis hingga mampu menyelesaikan tesis ini.

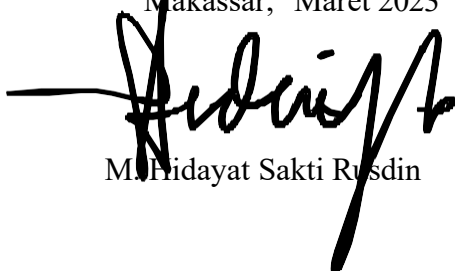
Terima kasih kepada Ketua Yayasan *Celebes Cleft Center*, Direktur Rumah Sakit Gigi dan Mulut Pendidikan Universitas Hasanuddin, RS. TNI-AU dr.

Doddy Sarjoto Makassar, Rumah Sakit Bhayangkara Makassar, RSUD Salewangang Maros, RSUD HA. Sultan Daeng Radja Bulukumba, RSUD Datu Pancaitana Bone, RSUD Massenrempulu Enrekang, RSUD Lamaddukkelleng Wajo, RSUD Arifin Nu'mang Sidrap, RSUD. Nene Malomo Sidrap, RSUD Lasinrang Pinrang, beserta para staff yang telah memberikan rekomendasi, data, informasi, yang telah membantu penulis selama pelaksanaan penelitian dan seluruh responden yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini.

Terima kasih juga kepada sahabat-sahabat seperjuangan residen angkatan kedua Program Studi Bedah Mulut dan Maksilofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin dan seluruh teman-teman residen Bedah Mulut dan Maksilofasial yang memberi dukungan dan doa kepada penulis.

Pada akhirnya, kepada seluruh pihak yang mendukung yang tidak dapat saya uraikan satu persatu, saya ucapkan banyak terima kasih. Manusia memang tidak pernah luput dari kekhilafan, karena itu penulis sangat berterima kasih apabila terdapat kritik dan saran demi penyempurnaan tesis ini. Semoga hasil karya ini dapat memberikan manfaat terhadap peningkatan derajat kesehatan masyarakat pada masa yang akan datang khususnya penanganan, pencegahan dan penanggulangan kelainan celah bibir dan lelangit. Aamiin Yaa Rabbal Aalaamin.

Makassar, Maret 2023



M. Hidayat Sakti Rusdin

ANALISIS FAKTOR RISIKO YANG MEMPENGARUHI CELAH BIBIR UNILATERAL NON SINDROMIK DI SULAWESI SELATAN

ABSTRAK

Tujuan: Penelitian ini untuk mengetahui faktor risiko yang paling mendominasi dalam potensi terjadinya celah bibir unilateral non sindromik di Sulawesi Selatan, Indonesia

Metode: Merupakan studi retrospektif di beberapa Rumah Sakit di Sulawesi Selatan, Indonesia. Analisa dilakukan pada rekam medis pasien dengan celah bibir unilateral non sindromik. Dalam periode Januari 2020-Desember 2022. Dengan variabel faktor risiko; jenis kelamin, pendidikan orang tua, riwayat keluarga dengan celah bibir dan lelangit, riwayat ibu merokok atau terpapar asap rokok, konsumsi obat-obatan dan alkohol selama usia kehamilan. Besar dari sampel ditentukan menggunakan teknik *cluster sampling*. Statistik menggunakan analisa *Chi-Square Test* dan regresi logistik untuk variabel nominal. Menggunakan SPSS statistik *Version 25*, dengan nilai $p < 0.05$.

Hasil: Faktor risiko tertinggi didapatkan pada pasien yang memiliki orang tua dengan riwayat konsumsi alkohol selama usia kehamilan. Selanjutnya riwayat keluarga yang mengalami celah bibir dan lelangit, riwayat merokok atau terpapar asap rokok, riwayat konsumsi obat-obatan dan jenis kelamin. Sedangkan tingkat pendidikan orang tua tidak memberikan pengaruh yang signifikan.

Kesimpulan: Riwayat konsumsi alkohol selama usia kehamilan, riwayat keluarga dengan celah bibir dan lelangit, riwayat merokok atau terpapar asap rokok, riwayat konsumsi obat-obatan dan jenis kelamin dianggap menjadi faktor risiko terjadinya celah bibir unilateral non sindromik di Sulawesi Selatan, Indonesia

Kata kunci: Celah bibir unilateral non sindromik, etiologi, faktor risiko

ANALYSIS OF RISK FACTORS AFFECTING UNILATERAL NON-SYNDROMIC CLEFT LIPS IN SOUTH SULAWESI

ABSTRACT

Objective: This study is to determine the risk factors that may cause non-syndromic unilateral cleft lip cleft in children in South Sulawesi, Indonesia

Methods: We conducted a retrospective study in South Sulawesi, Indonesia. Analysis of medical records and patient forms were analyzed on patients with the non-syndromic unilateral cleft lip as a case group and regular patients as a control group from January 20 to December 20, 2022. Risk factor variables were analyzed, ranging from gender, parents' recent education, family history with CBL, maternal history of smoking or exposure to secondhand smoke, and consumption of drugs and alcohol during pregnancy. The size of the sample is determined based on the sampling cluster. Chi-Square Test statistical and logistic regression analyses are used for nominal el variable. All k statistical analyses were performed using SPSS statistic Version 25, with a $p < 0.05$ value considered significant.

Results: It was found that a history of alcohol consumption during pregnancy was the highest risk factor affecting the occurrence of non-syndromic unilateral cleft lip cleft in children in South Sulawesi. Other risk factors are a history of drug consumption, smoking or exposure to secondhand smoke and a family history of CLP. The final education level of parents does not exert a significant influence.

Conclusion: Family history of CLP, history of drug consumption, history of smoking or exposure to secondhand smoke, and history of alcohol consumption during pregnancy may be considered risk factors occurrence of unilateral non-syndromic cleft lip in South Sulawesi, Indonesia

Keywords: Non-syndromic unilateral cleft lip, etiology, risk factors

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR	v
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Celah bibir dan langit.....	6
B. Perkembangan Embriologi	7
C. Patofisiologi Celah Bibir	8
D. Klasifikasi Celah Bibir dan Langit.....	10
E. Epidemiologi	12
F. Etiologi.....	13
a. Hereditas	13
b. Lingkungan.....	16
c. <i>Consanguinity</i>	18
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP	
A. Kerangka Teori.....	20
B. Kerangka Konsep	22
C. Hipotesis	23
BAB IV METODE PENELITIAN	
A. Jenis dan Rancangan penelitian.....	24
B. Tempat dan Waktu penelitian.....	24
C. Subjek Penelitian.....	25
D. Variabel penelitian	25
E. Definisi operasional penelitian	26
F. Subjek Penelitian.....	27
a. Populasi	27
b. Sampel.....	28
G. Prosedur penelitian.....	29

H. Masalah Etika	29
I. Alur Penelitian.....	30
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian	32
B. Pembahasan	39
BAB VI PENUTUP	
A. Kesimpulan.....	45
B. Saran.....	45
Daftar Pustaka	47
Lampiran	

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Gen yang Mempengaruhi Terjadinya Celah Bibir dan Lelangit.....	14
Tabel 2	Definisi Operasional Penelitian	26
Tabel 5.1	Perbandingan Antara Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol Berdasarkan Jenis Kelamin	33
Tabel 5.2	Perbandingan Antara Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol Berdasarkan Pendidikan Terakhir Orang Tua	34
Tabel 5.3	Perbandingan Antara Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol Riwayat Keluarga Menderita Celah Bibir dan Lelangit.....	34
Tabel 5.4	Perbandingan Antara Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol Riwayat Konsumsi Obat-obatan Selama Usia Kehamilan	35
Tabel 5.5	Perbandingan Antara Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol Riwayat Merokok atau Terpapar Asap Rokok Selama Usia Kehamilan.....	36
Tabel 5.6	Perbandingan Antara Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol Riwayat Konsumsi Alkohol Selama Usia Kehamilan.....	37
Tabel 5.7	Hasil Uji <i>Hosmer</i> dan <i>Lemeshow Goodness of Fit</i> dan Akurasi Model.....	38
Tabel 5.8	Interpretasi <i>Odd Ratio</i>	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Pasien Anak dengan Celah Bibir Unilateral	7
Gambar 2.	Urutan Perkembangan Bibir Atas, Perkembangan Lelangit Lunak dan Keras	8
Gambar 3.	Klasifikasi Celah Bibir dan Lelangit Menurut Kernahan dan Stark	10
Gambar 4.	Klasifikasi Celah Bibir dan Lelangit Menurut Veau	11
Gambar 5.	Celah Bibir dan Lelangit Non Sindromik	12
Gambar 6.	Alur Penelitian	31
Gambar 7.	Frekuensi dan Persentase Status Respon	32

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Celah bibir dan langit (CBL) merupakan malformasi atau kelainan orofasial yang paling banyak ditemukan di dunia pada daerah kepala dan leher, dengan perkiraan insidensi terjadi 1 dari 500 kelahiran atau 1.7 per 1000 kelahiran di seluruh dunia dengan berbagai macam etnik dan variasi. CBL ditandai dengan tidak menyatunya sisi kanan dan kiri secara sempurna sehingga terdapat celah yang dapat meluas ke tulang alveolar hingga ke langit. Kelainan ini dapat disertai dengan sindromik atau non sindromik. Beberapa penelitian mengungkapkan kelainan CBL non sindromik paling banyak ditemukan dalam studi epidemiologi. CBL non sindromik terjadi tanpa disertai sindrom lain dan tidak ada malformasi sekunder. Hal ini penting untuk dibedakan secara epidemiologis karena dapat dipakai untuk identifikasi secara klinis, bagaimana prognosis dan risiko terjadinya kembali dan rencana tindakan yang akan dilakukan.¹⁻³

Kondisi geografis dan etnis merupakan yang paling signifikan dan paling sering diamati. Penduduk asli Asia dan Amerika memiliki insidensi tertinggi, hingga mencapai satu dari 500 kelahiran. Sementara di Eropa dan Afrika memiliki insidensi terendah dengan satu dari 1000 kelahiran dan satu dari 2500 kelahiran.³⁻⁵

Beberapa faktor lingkungan juga telah dikaitkan dengan CBL, termasuk risiko merokok, diabetes sebelum dan saat kelahiran, konsumsi alkohol, serta penggunaan obat-obatan antikonvulsan. Defisiensi nutrisi yang spesifik juga dapat meningkatkan

risiko terjadinya CBL, termasuk defisiensi asam folat, vitamin B6, B12.3 dan B12. Dari tinjauan sistematis mengemukakan bahwa konsumsi multivitamin pada ibu hamil menurunkan sekitar 25% kemungkinan anak lahir CBL.^{6,7} Faktor genetik merupakan varian gen yang secara langsung menjadi penyebab CBL atau dapat meningkatkan faktor risiko terjadinya CBL. Efek gabungan dari lingkungan dan genetik atau kombinasi keduanya yang dikatakan sebagai hipotesis multifaktor banyak menjadi penyebab sebagian kasus CBL non sindromik.⁸⁻¹⁰

Turunan dari teori multifaktor menyatakan bahwa gen-gen yang berisiko berinteraksi satu dengan yang lain dan dengan lingkungan sehingga menyebabkan cacat pada perkembangan janin. Faktor lingkungan yang mungkin menyebabkan kelainan CBL seperti konsumsi alkohol dan obat-obatan teratogenik seperti kortikosteroid dan antikonvulsan (*phenytoin* dan *valproic acid*), merokok, defisiensi asam folat selama usia kehamilan. Lokasi dan jenis etnis juga dapat mempengaruhi tingkat insidensi kelainan oromaksilofasial ini.^{10,11}

Kelainan CBL dapat menimbulkan dampak buruk pada pasien jika tidak ditangani secara komprehensif, karena akan menimbulkan dampak psikososial di keluarga dan pasien itu sendiri. Kelainan fisiologi pada pasien juga dapat terjadi seperti maloklusi yang pada akhirnya akan mengganggu proses bicara, mengunyah hingga rentan mengalami infeksi pada saluran pernapasan dan telinga. Hal ini membutuhkan perawatan dengan tindakan primer seperti pencegahan terjadinya kelainan dengan mengontrol faktor predisposisinya, tindakan sekunder yang dapat dilakukan seperti tindakan kuratif dengan pembedahan untuk menyatukan celah dan tindakan tersier dengan menangani efek yang diakibatkan oleh kelainan CBL.^{3,12,13}

Secara spesifik, celah bibir baik unilateral atau bilateral belum diketahui dengan jelas perbedaan faktor predisposisinya. Di Sulawesi Selatan, mungkin dengan kehidupan masyarakatnya yang masih mempercayai beberapa tradisi kultural, tradisi konsumsi minuman beralkohol “ballo”, tingkat pendidikan masyarakat dan kondisi ekonomi juga masih dibawah negara maju dan sistem manajemen kesehatan yang masih belum terkoordinasi dan merata dengan baik bila dibandingkan dengan negara maju.

Data mengenai prevalensi dan faktor risiko celah bibir terkhusus celah bibir unilateral non sindromik di Sulawesi Selatan masih sangat minim. Kurangnya penelitian mengenai faktor risiko celah bibir unilateral non sindromik merupakan faktor utamanya. Berdasarkan penelusuran yang dilakukan, penelitian tentang faktor risiko terhadap celah bibir unilateral non sindromik di Sulawesi Selatan belum dilakukan sebelumnya. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian tentang faktor risiko tersebut sehingga dapat dilakukan analisis secara mendalam dan membandingkan faktor risiko yang lebih dominan sehubungan dengan faktor lingkungan atau pola hidup (*life style*).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka penulis merumuskan masalah penelitian yaitu:

1. Apakah jenis kelamin dapat menjadi faktor risiko terjadinya celah bibir unilateral non sindromik?
2. Apakah tingkat pendidikan terakhir orang tua dapat mempengaruhi terjadinya celah bibir unilateral non sindromik?

3. Apakah riwayat keluarga dengan celah bibir dan lengit dapat mempengaruhi terjadinya celah bibir unilateral non sindromik?
4. Apakah riwayat konsumsi obat-obatan selama usia kehamilan dapat mempengaruhi terjadinya celah bibir unilateral non sindromik?
5. Apakah konsumsi alkohol selama usia kehamilan dapat mempengaruhi terjadinya celah bibir unilateral non sindromik?
6. Apakah merokok atau terpapar asap rokok selama usia kehamilan dapat mempengaruhi terjadinya celah bibir unilateral non sindromik?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko yang paling dominan terhadap terjadinya celah bibir unilateral non sindromik di Sulawesi Selatan

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui bahwa jenis kelamin menjadi faktor risiko terjadinya celah bibir unilateral non sindromik;
- b. Untuk mengetahui bahwa tingkat pendidikan orang tua menjadi faktor risiko terjadinya celah bibir unilateral non sindromik;
- c. Untuk mengetahui riwayat keluarga dengan celah bibir dan lengit menjadi faktor risiko terjadinya celah bibir unilateral non sindromik;
- d. Untuk mengetahui riwayat konsumsi obat-obatan selama usia kehamilan menjadi faktor risiko celah bibir unilateral non sindromik;

- e. Untuk mengetahui riwayat konsumsi alkohol selama usia kehamilan menjadi faktor risiko celah bibir unilateral non sindromik;
- f. Untuk mengetahui riwayat merokok atau terpapar asap rokok selama usia kehamilan menjadi faktor risiko celah bibir unilateral non sindromik;
- g. Untuk mengetahui faktor risiko yang lebih dominan terhadap tingkat insidensi celah bibir unilateral non sindromik di Sulawesi Selatan.

D. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber pengetahuan bagi masyarakat, lembaga pendidikan, asosiasi profesi, dan pemerintah mengenai faktor risiko terhadap celah bibir unilateral non sindromik di Sulawesi Selatan.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan data ilmiah mengenai faktor risiko terhadap celah bibir unilateral non sindromik di Sulawesi Selatan.
3. Hasil penelitian ini dapat menjadi landasan untuk penelitian tahap lanjut mengenai celah bibir dan langit di Sulawesi Selatan.

BAB II

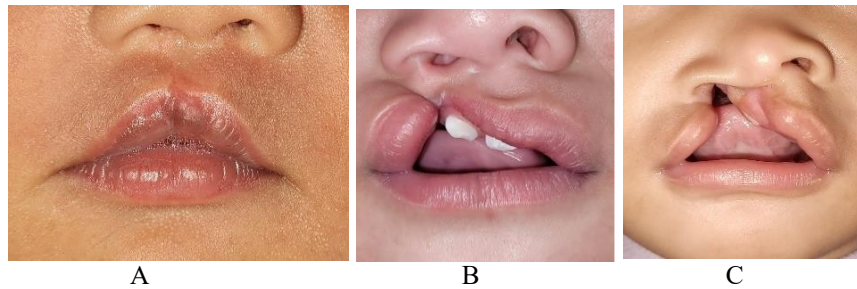
TINJAUAN PUSTAKA

A. Celah bibir dan lelangit

Salah satu kelainan kongenital pada kepala dan leher adalah CBL yang terjadi akibat kegagalan perkembangan dan penyatuan prosesus maksilaris dan prosesus nasalis selama masa perkembangan embrio. Kelainan ini melibatkan bibir bagian atas, daerah premaksila dan atau meluas hingga ke lelangit lunak yang menghubungkan antara rongga hidung dan rongga mulut.^{1,14,15}

Gangguan pada masa embriologis perkembangan wajah bagian tengah dan rongga mulut dapat dikaitkan dengan adanya malformasi hidung, mata dan struktur wajah lainnya. Ketika anomali kongenital lain terjadi bersamaan dengan CBL, biasanya disebabkan oleh genetik dan merupakan bagian dari "*multiple*" sindrom malformasi.^{1,15,16}

Celah bibir unilateral (CBU) dapat diklasifikasikan sebagai *microform*, *incomplete* atau *complete*. CBU *microform* terjadi jika adanya lekukan pada jaringan lunak bibir (Gambar. 1A). CBU *incomplete* melibatkan dehisensi dari orbicularis oris dan dapat bervariasi didalamnya dengan adanya keterlibatan kulit (Gambar. 1B). *Simonart band* merupakan pita tipis jaringan lunak yang mencakup aspek superior dari CBU *incomplete* di dasar hidung. Kemudian CBU *complete* akan memanjang melalui daerah bibir dan meluas ke daerah hidung, menyebabkan insersi abnormal dari orbicularis oris ke ala dan columella (Gambar. 1C)



A B C
 Gambar 1. Pasien anak dengan celah bibir unilateral
 A. Mikroform, B. *Incomplete*, C. *Complete*
 Sumber: Data primer Yayasan *Celebes Cleft Center* Makassar

B. Perkembangan Embriologis

Pertumbuhan dan perkembangan wajah serta rongga mulut merupakan suatu proses yang sangat kompleks. Gangguan yang terjadi pada saat intra uterin terutama pada masa pembentukan organ, bisa menyebabkan timbulnya kelainan pada anak yang akan dilahirkan. Kelainan yang sering muncul adalah kelainan pada wajah, antara lain celah bibir.^{1,6,15}

Perkembangan embriologi bibir dimulai pada minggu ke-4 kehamilan dengan munculnya tonjolan pada maksila yang berpasangan dan tonjolan frontonasal yang tidak berpasangan. Pada minggu ke-5, prosesus nasal medial dan lateral berkembang dari invaginasi puncak hidung. Kemudian sepasang tonjolan maksilaris ini akan meluas ke medial pada minggu ke-6 hingga minggu ke-7 dan menyatu dengan prosesus nasalis untuk membentuk bibir atas (Gambar 2A–D).^{6,17,18}

Gambar 2. (A – D) Urutan perkembangan bibir atas. (E – H) Perkembangan langit lunak dan keras (Ilustrasi oleh Emma Vought).

(Sumber: Worley ML, Patel KG, Kilpatrick LA. Cleft Lip and Palate. Clin Perinatol [Internet]. 2018;45(4):661–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.07.006>)

C. Patofisiologi Celah Bibir

Adanya kegagalan pertumbuhan pada awal perkembangan, merupakan dasar dari kelainan kraniofasial. Pada kelainan celah bibir terjadi karena kegagalan penyatuan prosesus frontonasalis dengan prosesus maksilaris pada masa kehamilan antara minggu ke-4 hingga minggu ke-7. Pertumbuhan wajah berkembang cepat pada usia 5 tahun pertama dan setelah usia 13 tahun mulai menurun.^{1,6,15}

Embrio pada daerah kepala dan leher mesoderm bermigrasi melalui atas maupun samping kepala. Migrasi melalui samping kepala dan atas memperkuat dinding epithelial dan membran bibir. Setelah lebih banyak mesoderm bermigrasi ke arah medial, maka terbentuklah dasar hidung sampai *nostril sill* disusul terjadinya bibir dan akhirnya merah bibir. Kegagalan dari proses ini menyebabkan kelainan pada bentuk bibir yang dinamakan celah bibir.^{6,15,19}

Pembentukan wajah terjadi pada minggu ke-5 sampai dengan minggu ke-10. Pada minggu ke-5, dua tonjolan akan tumbuh dengan cepat, yaitu tonjolan nasal medial dan tonjolan nasal lateral. Tonjolan nasal lateral akan membentuk ala hidung, sedangkan tonjolan nasal medial akan membentuk (1) bagian tengah hidung, (2) bagian tengah bibir atas, (3) bagian tengah rahang atas serta (4) seluruh lelangit primer. Secara simultan, tonjolan maksila akan mendekati tonjolan nasal lateral dan medial tetapi tetap tidak menyatu karena dipisahkan oleh suatu lekukan yang jelas.^{12,15,19}

Kemudian selama dua minggu berikutnya terjadi perubahan bermakna pada wajah. Tonjolan maksila terus tumbuh ke arah medial dan menekan tonjolan nasal ke arah tengah. Selanjutnya terjadi penyatuan tonjolan-tonjolan nasal dengan tonjolan maksila di sisi lateral. Hal ini yang menyebabkan bibir bagian atas dibentuk oleh dua tonjolan nasal dan dua tonjolan maksila.^{1,6,15,19}

Tonjolan yang menyatu di bagian medial, tidak hanya bertemu di daerah permukaan, tetapi terus menyatu sampai dengan bagian yang lebih dalam. Struktur yang dibentuk oleh dua tonjolan yang menyatu ini dinamakan segmen intermaksilaris. Bagian ini terdiri dari (1) bagian bibir yang membentuk *philtrum* dan bibir atas, (2) komponen rahang atas yang mendukung empat gigi insisivus, (3) komponen lelangit yang membentuk segitiga lelangit primer. Di bagian atas, segmen intermaksila menyatu dengan septum nasal yang dibentuk oleh *prominence frontal*.^{15,19}

Kemudian lelangit sekunder terbentuk dari pertumbuhan dua tonjolan maksila yang disebut *palatine shelves*. Pada minggu ke-6, *palatine shelves* tumbuh miring ke arah bawah di kedua sisi lidah. Kemudian pada minggu ke-7 posisinya akan horizontal di atas lidah dan menyatu sehingga membentuk lelangit sekunder. Di bagian anterior

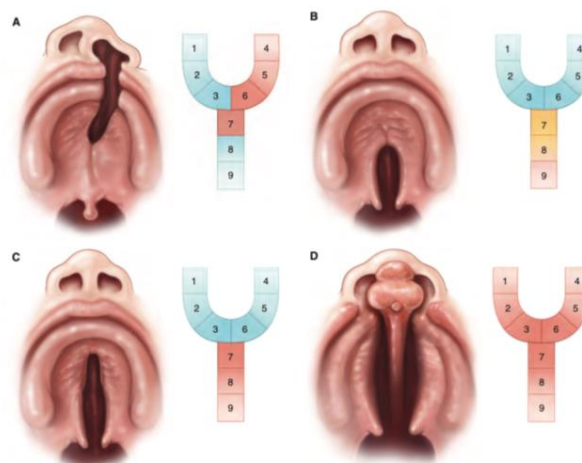
terjadi penyatuan lengangit primer sehingga pada titik pertemuan ini terbentuk *foramen incisivum*.^{6,15,19}

Pada saat yang sama, septum nasal tumbuh ke arah bawah dan bergabung dengan permukaan atas lengangit yang baru terbentuk. *Palatine shelves* akan menyatu dengan lengangit primer pada minggu ke-7 dan ke-10 masa pertumbuhan embrio.^{15,19}

D. Klasifikasi Celah Bibir dan Lelangit

Klasifikasi CBL menurut Kernahan dan Stark yaitu:^{15,19}

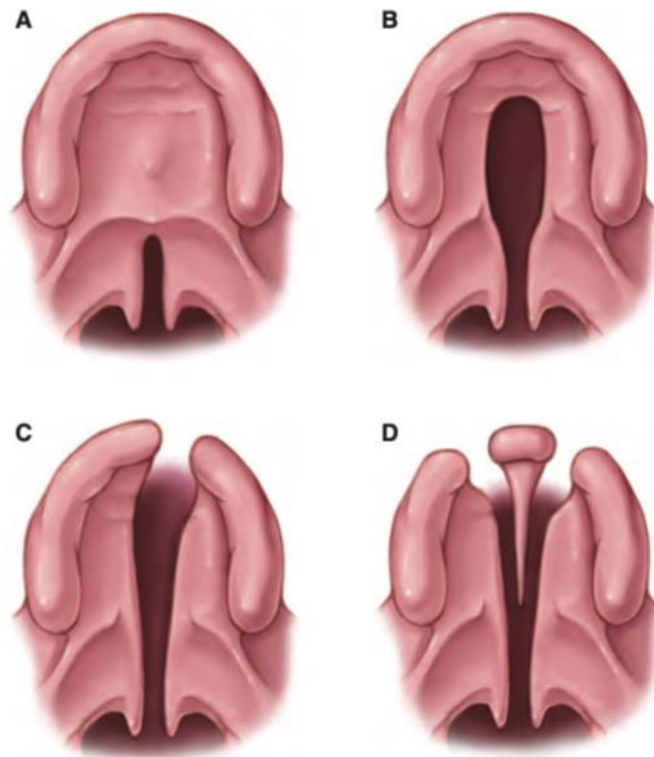
- A. Grup I: Celah lengangit primer, meliputi celah bibir dan kombinasi celah bibir dengan celah pada tulang alveolar. Celah biasanya terdapat pada foramen insisivum (gambar 3A).
- B. Grup II: Celah lengangit sekunder atau celah yang terdapat di belakang foramen insisivum, meliputi celah lengangit lunak dan keras dengan variasinya (gambar 3B dan 3C).
- C. Grup III: Kombinasi celah lengangit primer dan sekunder (gambar 3D).



Gambar 3. Klasifikasi Celah Bibir dan Lelangit menurut Kernahan dan Stark.
 Sumber: Kernahan, Desmond A. *The striped Y—a symbolic classification for cleft lip and palate. Plastic and reconstructive surgery*, 1971, 47.5: 469-470.

Klasifikasi CBL menurut Veau:^{15,19}

- Tipe 1 : Celah hanya terdapat pada lelangit saja (gambar 4A)
- Tipe 2 : Celah terdapat pada lelangit lunak dan keras di belakang foramen insisivum (gambar 4B)
- Tipe 3 : Celah pada lelangit lunak dan keras mengenai tulang alveolar pada satu sisi (gambar 4C)
- Tipe 4 : Celah pada lelangit lunak & keras mengenai tulang alveolar pada dua sisi (gambar 4D)



Gambar 4. Klasifikasi celah bibir dan lelangit menurut Veau.

- A. Tipe I celah pada lelangit, B. Tipe II celah pada lelangit lunak dan keras, C. Tipe III celah pada lelangit hingga alveolar, tipe D. celah bibir dan lelangit bilateral

Sumber: Kernahan, *Desmond A. The striped Y—a symbolic classification for cleft lip and palate. Plastic and reconstructive surgery*, 1971, 47.5:469-470.

Klasifikasi CBL non sindromik dapat pula diklasifikasikan menjadi celah bibir dan alveolar (gambar 5A), celah lengit (gambar 5B), CBL unilateral *incomplete* (gambar 5C), CBL unilateral *complete* (gambar 5D) dan CBL bilateral *complete* (gambar 5E):

Gambar 5. CBL non sindromik; A. Celah bibir dan alveolar, B. Celah lengit, C. Celah bibir dan lengit unilateral *incomplete*, D. Celah bibir dan lengit unilateral *complete*, E. Celah bibir dan lengit bilateral *complete*

Sumber: Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. *Cleft lip and palate*. Lancet. 2009;374(9703):1773-1785. doi:10.1016/S0140-6736(09)60695-4

E. Epidemiologi

CBL memiliki insidensi kelahiran rata-rata 1:700 mulai dari 1:500 hingga 1:2000. Insidensi tertinggi terdapat pada penduduk asli Amerika (3,6:1000), diikuti oleh orang Asia (2,1:1000 kelahiran di Jepang dan 1,7:1000 kelahiran di Cina), Kaukasia (1:1000), dan terendah pada keturunan Afrika (0,3:1000). Sekitar 46% dari kasus celah pada mulut melibatkan bibir dan lengit, 33% untuk celah yang melibatkan lengit, dan 21% untuk celah bibir saja.^{20,21}

Kasus CBU lebih sering terjadi dibandingkan celah bibir bilateral. Biasanya CBU sisi kiri lebih sering terjadi daripada sisi kanan dengan perbandingan rasio 6:3:1 pada CBU kiri, CBU kanan dan celah bibir bilateral. Kasus celah bibir juga lebih sering terjadi pada pria dari pada wanita. Sedangkan celah lengit lebih sering terjadi pada wanita yang dapat disertai anomali perkembangan organ lainnya.²⁰⁻²³

F. Etiologi

1. Herediter

Jika memiliki riwayat keluarga dengan CBL, maka kemungkinan terjadinya kelainan ini adalah sekitar 40%, sedangkan hanya 18-20% dengan celah lelangit saja.²⁴⁻²⁶

Berdasarkan penelitian yang dilakukan untuk menentukan risiko memiliki anak dengan CBL menunjukkan bahwa setiap orang tua memiliki sekitar 0,14% (1:700) peluang untuk memiliki anak dengan kelainan ini. Risiko terjadinya rekurensi dari kondisi ini ditentukan oleh sejumlah faktor, termasuk jumlah anggota keluarga yang mengalami celah, hubungannya dengan anggota keluarga yang mengalami celah, ras dan jenis kelamin individu yang mengalami celah serta jenis celah yang mungkin terjadi.^{13,24,25}

Figuerido *et al.* serta penelitian lain mengemukakan bahwa riwayat keluarga dengan CBL sangat mempengaruhi terjadinya peningkatan kasus CBL. Hal ini dipengaruhi oleh faktor genetik yang mempengaruhi terjadinya CBL (tabel 1). Risiko tertinggi sangat dipengaruhi oleh latar belakang keluarga yang mengalami CBL dan biasanya disertai dengan terjadinya penyakit jantung bawaan.^{25,27}

Tabel 1. Gen yang mempengaruhi terjadinya CBL

Sumber: Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2013;163(4):246-258. doi:10.1002/ajmg.c.31381

Sindromik	Tipe celah	Gen	Referensi
<i>Ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-clefting</i>	CB/L	TP63	McGrath <i>et al.</i> [2001]
<i>Apert</i>	CL	FGFR2	Wilkie <i>et al.</i> [1995]
<i>Bamforth–Lazarus</i>	CL	FOXE1	Bamforth <i>et al.</i> [1989]
<i>Bartsocas–Papas</i>	CB/L	RIPK4	Kalay <i>et al.</i> [2012], Mitchell <i>et al.</i> [2012]
<i>Branchio-oculo-facial</i>	CB/L	TFAP2A	Milunsky <i>et al.</i> [2008]
<i>Campomelic dysplasia</i>	CL	SOX9	Foster <i>et al.</i> [1994], Wagner <i>et al.</i> [1994]
<i>CHARGE</i>	CL	CHD7	Vissers <i>et al.</i> [2004]
<i>CLP ectodermal dysplasia</i>	CB/L	PVRL1	Suzuki <i>et al.</i> [2000]
<i>Cornelia de Lange</i>	CL	NIPBL	Krantz <i>et al.</i> [2004], Tonkin <i>et al.</i> [2004]
<i>Crouzon</i>	CL	FGFR2	Reardon <i>et al.</i> [1994]
<i>DiGeorge</i>	CL	TBX1	Packham and Brook [2003]
<i>Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting</i>	CB/L	TP63	Celli <i>et al.</i> [1999]
<i>Familial gastric cancer and CLP</i>	CB/L	CDH1	Frebourg <i>et al.</i> [2006]
<i>Gorlin</i>	CB/L	PTCH1	Hahn <i>et al.</i> [1996], Johnson <i>et al.</i> [1996]
<i>Holoprosencephaly</i>	CB/L	GLI2	Roessler <i>et al.</i> [2003]
<i>Holoprosencephaly</i>	CB/L	SHH	Roessler <i>et al.</i> [1996]
<i>Holoprosencephaly</i>	CB/L	SIX3	Wallis <i>et al.</i> [1999]
<i>Holoprosencephaly</i>	CB/L	TGIF	Gripp <i>et al.</i> [2000]
<i>Isolated cleft palate</i>	CL	SATB2	FitzPatrick <i>et al.</i> [2003]
<i>Kabuki</i>	CB/L	MLL2, KDM6A	Lederer <i>et al.</i> [2012], Ng <i>et al.</i> [2010a]
<i>Kallmann</i>	CB/L	FGFR1	Dode <i>et al.</i> [2003]
<i>Lethal and Escobar multiple pterygium</i>	CL	CHRNA3	Morgan <i>et al.</i> [2006]
<i>Loeys–Dietz</i>	CL	TGFBR1, TGFBR2	Loeys <i>et al.</i> [2005]
<i>Miller</i>	CL	DHODH	Ng <i>et al.</i> [2010b]
<i>Oculofaciocardiodental</i>	CL	BCOR	Ng <i>et al.</i> [2004]
<i>Opitz G/BBB</i>	CB/L	MID1	Quaderi <i>et al.</i> [1997]
<i>Oro-facial-digital Oro-facial-digital type 1</i>	CB/L	GLI3	Johnston <i>et al.</i> [2010]
	CB/L	OFD1	Ferrante <i>et al.</i> [2001]

<i>Otopalatodigital types 1 and 2</i>	CL	FLNA	Robertson <i>et al.</i> [2003]
<i>Pierre Robin</i>	CL	SOX9	Benko <i>et al.</i> [2009]
<i>Popliteal pterygium</i>	CB/L	IRF6	Kondo <i>et al.</i> [2002]
<i>Saethre–Chotzen</i>	CL	TWIST1	el Ghouzzi <i>et al.</i> [1997], Howard <i>et al.</i> [1997]
<i>Stickler type 1</i>	CL	COL2A1	Snead and Yates [1999]
<i>Stickler type 2</i>	CL	COL11A1, COL11A2	Snead and Yates [1999]
<i>Tetra-amelia with CLP</i>	CB/L	WNT3	Niemann <i>et al.</i> [2004]
<i>Tooth agenesis with or without cleft</i>	CB/L	MSX1	van den Boogaard <i>et al.</i> [2000]
<i>Treacher Collins</i>	CL	TCOF1	Group [1996]
<i>Van der Woude</i>	CB/L	IRF6	Kondo <i>et al.</i> [2002]
<i>X-Linked cleft palate and ankyloglossia</i>	CL	TBX22	Braybrook <i>et al.</i> [2001]
<i>Siderius X-linked mental retardation</i>	CB/L	PHF8	Laumonnier <i>et al.</i> [2005]

CB, celah bibir; CL, celah langit; CB/L, celah bibir dengan atau tanpa celah langit.

Sedangkan menurut penelitian lain, risiko timbulnya rekurensi CBL untuk keluarga tingkat pertama adalah sekitar 3,3%. Setelah orang tua memiliki anak dengan kelainan ini, maka risiko memiliki anak kedua dengan kelainan ini adalah sekitar 2-5%, dan setelah dua anak yang terkena, risiko meningkat menjadi 9-12%. Pada anak kembar persentasenya 30-50% (*monozygot*) dan 5% (*dizygot*).^{28,29}

Perkembangan wajah sendiri dipengaruhi oleh beberapa faktor yang saling berkaitan, antara lain pertumbuhan sel, migrasi, diferensiasi, dan apoptosis. Dari data epidemiologi terbaru, menunjukkan bahwa celah pada bibir saja memiliki fitur etiologik yang unik serta kaitannya dengan genetik tertentu seperti *tumor protein p63* (TP63), *msh homebox 1* (MSX1), *interferon growth factor 6* (IRF6) dan *fibroblast growth factor receptor 1* (FGFR1) yang secara

umum mempengaruhi 70% kasus CBL dan 50% celah langit non-sindromik.^{16,28,29}

2. Lingkungan

Faktor lingkungan yang dapat menyebabkan kelainan CBL adalah sebagai berikut:^{12,21}

a. Defisiensi nutrisi

Pada masa kehamilan, nutrisi yang kurang merupakan salah satu hal yang dapat menyebabkan terjadinya CBL contohnya adalah kekurangan asam folat. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian dan percobaan intervensional pada subjek penelitian yang diberikan suplemen folat untuk mencegah terjadinya kelahiran bayi dengan celah dalam keluarga yang memiliki riwayat menderita kelainan tersebut dan hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan terjadinya celah pada beberapa keluarga yang dijadikan subjek penelitian.^{11,22}

Selain penelitian tentang asam folat, beberapa penelitian lain tentang defisiensi zinc, defisiensi kolesterol dan defisiensi multivitamin menunjukkan hasil positif menjadi faktor risiko terjadinya CBL.^{12,21,30}

b. Stress

Strean dan Peer *et al.*, melaporkan bahwa stres yang timbul pada ibu dapat menyebabkan terangsangnya fungsi hipotalamus *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH) sehingga kelenjar adrenal bagian *glukokortikoid* mengeluarkan *hidrokortison* dan akan meningkat di dalam darah yang dapat

mengganggu pertumbuhan. Hal ini dapat juga menyebabkan kecacatan berupa CBL pada janin.^{19,31}

c. Konsumsi obat-obatan

Beberapa obat-obatan tidak dianjurkan untuk digunakan oleh ibu hamil karena bersifat teratogenik. Penggunaan obat-obatan seperti steroid, antikonvulsan (*phenytoin* dan *phenobarbital*), asam retinoat dapat meningkatkan terjadinya celah bibir dan langit bila dikonsumsi pada trimester pertama kehamilan.^{15,19}

d. Infeksi

Infeksi pada trimester pertama kehamilan dapat mengganggu fetus, karena dapat menghalangi pembentukan jaringan baru dan nantinya dapat menyebabkan kecacatan pada janin, termasuk kelainan celah bibir dan langit. Infeksi dapat berupa infeksi bakteri maupun virus seperti *rubella* dan bahkan influenza diduga dapat meningkatkan risiko terjadinya celah bibir dan atau langit pada janin.^{15,19}

e. Radiasi

Radiasi merupakan bahan-bahan teratogenik yang poten dan dapat menghambat pertumbuhan janin sehingga paparan radiasi pada masa kehamilan trimester pertama diduga memiliki kemungkinan untuk menyebabkan terjadinya CBL.^{19,32}

f. Konsumsi alkohol

Mengonsumsi alkohol juga menjadi faktor risiko apabila alkohol dikonsumsi dengan dosis tinggi dalam waktu yang singkat, dapat menyebabkan morfogenesis dan mempunyai efek antagonis metabolik sehingga diduga akan meningkatkan risiko kecacatan pada janin, termasuk CBL.³³⁻³⁵

g. Merokok atau terpapar asap rokok

Merokok dalam masa kehamilan trimester pertama merupakan faktor risiko yang besar dalam kenaikan jumlah kelahiran bayi dengan celah bibir dan langit. Risiko ibu merokok sekitar 1-10 batang per hari pada awal trimester kehamilan lebih penting daripada sebelum kehamilan. Sehingga lebih mungkin memiliki anak dengan celah orofasial jika merokok pada trimester pertama. Wanita muda harus didorong untuk berhenti merokok setelah menikah.³⁶⁻⁴⁰

h. *Maternal age*

Semakin tua usia ibu, maka semakin besar peluang terjadinya anomali kongenital, karena ada kemungkinan lebih besar terjadinya kerusakan pada *zygot*.^{41,42}

3. *Consanguinity*

Consanguinity merupakan perkawinan antara saudara yang memiliki hubungan sedarah. Di beberapa negara bagian, pernikahan sedarah merupakan

hal yang biasa. Keekerabatan pada tingkat pertama adalah hubungan genetik antara orang tua-anak atau antara saudara laki-laki dan perempuan. Dalam hal ini, proporsi berbagi gen adalah $1/2$ dan risiko kelainan pada keturunannya adalah 50%. Keekerabatan pada tingkat kedua adalah hubungan antara paman-keponakan, bibi-keponakan, saudara tiri, sepupu pertama, dan kakek-nenek dengan cucu. Keekerabatan tingkat ketiga adalah antara sepupu pertama, dari paman-keponakan.^{43,44}

Penelitian di India Selatan menunjukkan hasil korelasi yang signifikan antara CBL dengan orang tua yang melakukan perkawinan sedarah. Sedangkan penelitian yang dilakukan di Iran menunjukkan faktor keekerabatan dan pernikahan sedarah juga memberikan faktor risiko yang signifikan terjadinya celah bibir dibandingkan celah lelangit.⁴³⁻⁴⁵

Hal yang terjadi adalah mutasi gen dan aberasi kromosom. Pada mutasi gen biasanya ditemukan sejumlah sindrom yang diturunkan menurut hukum Mendel, baik secara autosomal dominan, resesif, maupun *X-linked*. Pada autosomal dominan, orang tua yang mempunyai kelainan ini menghasilkan anak dengan kelainan yang sama, sedangkan pada autosomal resesif kedua orang tua normal, tetapi sebagai pembawa gen abnormal.^{43,44,46}

Pada kasus terkait X (*x-linked*), wanita dengan gen abnormal tidak menunjukkan tanda-tanda kelainan sedangkan pria dengan gen abnormal menunjukkan kelainan. Abrasi kromosom dengan keadaan CBL merupakan suatu bentuk manifestasi dari berbagai macam sindrom.^{21,29}