

**LITERATURE REVIEW: PENGARUH MEROKOK DAN OBAT-OBATAN  
PADA IBU HAMIL TERHADAP KASUS CELAH BIBIR DAN LELANGIT**

*Diajukan Kepada Universitas Hasamuddin Sebagai Salah Satu Syarat untuk  
Mendapatkan Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



**FARAQNA R. PAHLEVI**

**J011201030**

**DEPARTEMEN ILMU BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2023**

***LITERATURE REVIEW: PENGARUH MEROKOK DAN OBAT-OBATAN  
PADA IBU HAMIL TERHADAP KASUS CELAH BIBIR DAN LELANGIT***

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat untuk  
Mendapatkan Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



**FARAQNA R. PAHLEVI**

**J011201030**

**DEPARTEMEN ILMU BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2023**

***LITERATURE REVIEW: PENGARUH MEROKOK DAN OBAT-OBATAN  
PADA IBU HAMIL TERHADAP KASUS CELAH BIBIR DAN LELANGIT***

**SKRIPSI**

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat untuk  
Mendapatkan Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

**OLEH:**

**FARAQNA R. PAHLEVI**

**J011201030**

**DEPARTEMEN ILMU BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2023**

**LEMBAR PENGESAHAN**

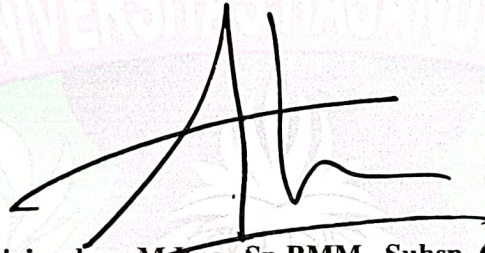
**Judul : Pengaruh Merokok dan Obat-Obatan pada Ibu Hamil Terhadap  
Kasus Celah Bibir dan Lelangit**

**Oleh : Faraqna R. Pahlevi / J011201030**

**Telah Diperiksa dan Disahkan**

**Pada Tanggal 20 Oktober 2023**

**Oleh Pembimbing**



**Andi Tajrin, drg., M.Kes., Sp.BMM., Subsp. C.O.M. (K).**  
**NIP. 197410102003121002**

**Mengetahui,**

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi**



**Universitas Hasanuddin**  
**Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D.**  
**NIP. 198102152008011009**

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum dibawah ini:

Nama : Faraqna R. Pahlevi


NIM : J011201030

Judul : Pengaruh Merokok dan Obat-Obatan pada Ibu Hamil Terhadap Kasus Celah Bibir dan Lelangit

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 20 Oktober 2023

Koordinator Perpustakaan FKG UH

  
Amiruddin, S.Sos.  
NIP. 196611211992011003

## PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Faraqna R. Pahlevi

NIM : J011201030

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul **“Pengaruh Merokok dan Obat-Obatan pada Ibu Hamil Terhadap Kasus Celah Bibir dan Lelangit”** adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiat dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi. Saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini sebagian atau keseluruhannya merupakan plagiat dari karya orang lain.

Makassar, 20 Oktober 2023



Faraqna R. Pahlevi  
J011201030

## KATA PENGANTAR

### بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dengan mengucapkan Alhamdulillah, sudah sepantasnya sebagai seorang hamba yang rendah, penulis panjatkan kalimat puji dan rasa syukur kehadirat Allah SWT. yang karena sifat Maha Pengasih dan Maha Penyayang-Nya senantiasa telah terlimpahkan rahmat, nikmat, taufik, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Pengaruh Merokok dan Obat-Obatan pada Ibu Hamil Terhadap Kasus Celah Bibir dan Lelangit**” dengan baik. Salam serta shalawat saya haturkan kepada Nabiullah Muhammad SAW. Nabi rahmatan lil ‘alamiin, yang telah menyelamatkan manusia dari lembah kebodohan dan kehinaan kepada puncak ilmu dan kemuliaan. Beliau penutup para nabi dan rasul yang akan memberikan syafa’at bagi ummat nya diakhirat kelak.

Skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat dalam mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Selain itu, skripsi ini diharapkan dapat memberi manfaat dan motivasi bagi institusi, pembaca, dan peneliti untuk terus menambah pengetahuan dalam bidang Bedah Mulut dan Maksilofasial kedokteran gigi.

Penulis menyadari bahwa begitu banyak hambatan dan kesulitan yang penulis hadapi dalam penyusunan skripsi ini, sehingga tidak mungkin skripsi ini dapat terselesaikan jika tidak ada dukungan, bantuan, dan nasehat dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan kali ini penulis ingin menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Allah SWT** karena dengan rahmat, nikmat, taufik, dan hidayah-Nya penulis diberikan kemampuan dalam penyusunan skripsi ini.
2. Kedua orang tua penulis Ayahanda **Burhanuddin** dan Ibunda **Irma**. Doa dan ridho keduanya yang menghantarkan penulis hingga sampai ketitik ini. Kasih sayang dan senyumnyalah yang memotivasi penulis disaat penat dengan segala hal. Serta senantiasa memberikan dukungan penuh, baik materil maupun moril kepada penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan.

3. **Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan motivasi kepada seluruh mahasiswa dalam menyelesaikan skripsi tepat waktu.
4. **Andi Tajrin, drg., M.Kes., Sp.BMM., Subsp. C.O.M. (K).** selaku dosen pembimbing skripsi yang selalu meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk membimbing serta memberikan arahan dan saran yang lebih baik kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya serta memberikan kesehatan kepada dokter beserta keluarga.
5. **Prof. Muhammad Ruslin, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.BMM. Subsp. Ortognat-D. (K).** dan **Abul fauzi, drg., Sp. BMM. Subsp. T.M.T.M.J. (K).** selaku dosen penguji skripsi yang telah memberikan arahan dan saran yang membangun kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa memberikan kesehatan kepada dokter beserta keluarga
6. **Prof. Dr. Sumintarti, drg., MS.** selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan dukungan, motivasi dan nasehat kepada penulis selama menjalani proses perkuliahan.
7. **Segenap dosen, staf akademik dan staf perpustakaan FKG UH** yang telah banyak membantu penulis selama menjalani proses perkuliahan maupun penyusunan skrpsi.
8. **Jihaan Nazhiirah Ilhaam** yang teduh pandangannya, manis senyumnya, lucu humornya, baik perangnya, lembut tuturnya, dan santun tindakannya yang telah menjadi salah satu motivasi bagi penulis. Semoga lekas kembali dan bertemu di titik terbaik menurut takdir, sorai pernah bertemu.
9. Sahabat **Chewing Gum** yaitu **Mumu, Dijah, Nobe** dan **Kiaa** yang tidak terhitung berapa kali mereka direpotkan karena saya. Selalu menjadi sahabat yang menemani, membimbing, menghibur, memberi semangat dan nasihat. Semoga selalu diberi kesehatan, keberkahan, dan kebahagiaan dunia dan akhirat.



10. Sahabat Artikulaco yaitu **Idon, Novan, Eky, Lanis, Izzul, Abrar, Thami, Jaddid Bima, Dagu, Abhit, J, Cagu, Aidil, Ipin, Igo, Arkan, Aslam, Fasab, Girwan, Hengky, Imam, Om, Roy, Sahid, Anca, Yogi, Iput, Mas Yousa, Rahmat, fadil, Ochang dan Dion** yang sudah mau berjuang bersama, sakit bersama, botak bersama, tempat cerita dan tempat menuangkan segala resah dan lelah dalam proses perkuliahan, kehidupan dan penyusunan skripsi. Semoga selalu diberi kesehatan, keberkahan, dan kebahagiaan dunia dan akhirat.
11. Kepada seluruh teman-teman **ARTIKULASI 2020** yang sama-sama berjuang menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
12. Serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi ini. Penulis mengucapkan banyak terima kasih dan senantiasa memanjatkan doa kepada Allah SWT agar semua pihak yang membantu penulis dalam pembuatan skripsi ini diberikan balasan terbaik di sisi-Nya.

Penulis menyadari begitu banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini yang tak luput dari diri penulis sebagai manusia. Oleh karena itu, penulis memohon maaf apabila terdapat kesalahan dalam penulisan skripsi ini. Penulis berharap adanya kritik dan saran yang membangun sebagai pembelajaran untuk dimasa yang akan datang. Besar harapan penulis, semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan dapat bernilai positif bagi semua pihak yang membutuhkan serta mendapat berkah dari Allah SWT.

Makassar, 20 Oktober 2023

Faraqna R. Pahlevi  
Penulis

# **PENGARUH MEROKOK DAN OBAT-OBATAN PADA IBU HAMIL TERHADAP KASUS CELAH BIBIR DAN LELANGIT**

Faraqna R. Pahlevi

Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

## **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Celah bibir dan/ lelangit memiliki beberapa faktor yang dapat diklasifikasi menjadi faktor genetik dan faktor lingkungan. Salah satu faktor yang diduga meningkatkan resiko terjadinya kasus tersebut adalah merokok atau paparan asap rokok dan konsumsi obat-obatan tertentu pada ibu hamil. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh dari merokok atau paparan asap rokok dan konsumsi obat-obatan pada ibu hamil terhadap kasus celah bibir dan lelangit. **Motode:** Desain penulisan ini adalah *literature review*. Adapun langkah Langkah penyusunannya yaitu memilih topik terkait yang akan di bahas, mencari sumber data yang jelas dan sesuai dengan topik yang akan di bahas, identifikasi masalah, mengumpulkan informasi dari beberapa sumber yang berkaitan dengan topik pembahasan dan, melakukan tinjauan literatur dengan metode sintesis informasi dari literatur/jurnal yang dijadikan sebagai acuan. **Tinjauan Pustaka:** Celah bibir dan/ lelangit merupakan kelainan kongenital wajah yang paling sering terjadi di seluruh dunia dan mempengaruhi sekitar 1 dari 700 kelahiran hidup. Ibu yang merokok selama kehamilan berisiko melahirkan anak yang mengalami celah bibir dan/ lelangit karena bisa terjadi mutasi *transforming growth-factor alpha* (TGFA). Beberapa obat dapat menginduksi terjadinya celah bibir dan/ lelangit seperti fenitoin dll. dapat mengganggu sintesis DNA yang menghasilkan malformasi pada janin dimana pertumbuhan embrio secara keseluruhan, termasuk *facial prominences*, yang ditandai dengan menurunnya laju proliferasi sel mesenkimal. **Hasil:** Dari kajian literatur dan melalui analisis sintesis jurnal, menampilkan hasil berupa anak dari ibu yang merokok lebih cenderung terkena celah celah bibir dan/ lelangit dibandingkan dengan ibu yang tidak merokok dan ada hubungan antara konsumsi obat-obatan tertentu dengan peningkatan risiko celah bibir dan/ lelangit. **Kesimpulan:** Merokok atau terpapar asap rokok pada ibu hamil berpengaruh terhadap kejadian celah bibir dan/ lelangit. Konsumsi obat-obatan pada ibu hamil berpengaruh terhadap kejadian celah bibir dan/ lelangit. Obat-obat yang berpengaruh adalah phenitoin, asam valproate, topiramate, dan ondansetron.

**Kata Kunci:** Celah Bibir, Celah Lelangit, Celah Bibir dan Lelangit, ibu merokok, obat-obatan

# **THE EFFECT OF SMOKING AND DRUGS IN PREGNANT MOTHER ON CASES OF CLEFT LIP AND CLEFT PALATE**

Faraqna R. Pahlevi

Student S1 in Faculty of Dentistry Hasanuddin University

## **ABSTRACT**

**Background:** Cleft lip and/or cleft palate have several factors which can be classified into genetic factors and environmental factors. One of the factors that is thought to increase the risk of this case occurring is smoking or exposure to cigarette smoke and consumption of certain drugs in pregnant mother. **Objective:** To determine the effect of smoking or exposure to cigarette smoke and consumption of drugs in pregnant women on cases of cleft lip and palate. **Methods:** The design of this writing is a literature review. The preparation steps are selecting related topics that will be discussed, looking for data sources that are clear and appropriate to the topic that will be discussed, identifying problems, collecting information from several sources related to the topic of discussion and, conducting a literature review using the information synthesis method from literature/journals used as references. **Review:** Cleft lip and/or cleft palate are the most common congenital facial abnormalities worldwide and affect approximately 1 in 700 live births. Mothers who smoke during pregnancy are at risk of giving birth to children who have cleft lips and/or palate because mutations in transforming growth factor alpha (TGFA) can occur. Some drugs can induce cleft lip and/or palate such as phenytoin etc. can interfere with DNA synthesis resulting in malformations in the fetus where the overall growth of the embryo, including facial prominences, is characterized by a reduced rate of mesenchymal cell proliferation. **Results:** From a literature review and through journal synthesis analysis, the results show that children of mothers who smoke are more likely to suffer from cleft lip and/or cleft palate compared to mothers who do not smoke and there is a relationship between the consumption of certain drugs and an increased risk of cleft lip and/cleft palate. **Conclusion:** Smoking or exposure to cigarette smoke in pregnant women influences the incidence of cleft lip and/or tenderness. Consumption of medicines in pregnant women influences the incidence of cleft lip and/or cleft palate. Drugs that have an effect are phenytoin, valproic acid, topiramate, and ondansetron.

**Key Word:** Cleft Lip, Cleft Palate, Cleft Lip and Palate, Maternal Smoking, Drugs, Medicine.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>SURAT PERNYATAAN</b> .....	<b>iv</b>
<b>PERNYATAAN</b> .....	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK..</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xiv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penulis.....	3
1.4 Manfaat Penulis.....	3
1.5 Hipotesis.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
2.1 Celah bibir dan/ lelangit .....	5
2.1.1 Definisi Celah bibir dan/ lelangit .....	5
2.1.2 Embriologi Normal dari Pembentukan Bibir dan Lelangit .....	6
2.1.3 Embriologi Terjadinya Celah bibir dan/ lelangit.....	8
2.1.4 Etiologi Celah bibir dan/ lelangit .....	9
2.2 Rokok .....	11
2.2.1 Definisi Rokok .....	11
2.2.2 Kandungan pada Rokok .....	11
2.2.3 Peran Rokok dalam Metilasi DNA.....	13

2.3	Obat-Obatan .....	16
2.3.1	Definisi Obat-obatan .....	16
2.3.2	Jenis-Jenis Obat Berdasarkan Kegunaannya.....	17
2.3.3	Pengaruh Obat-Obatan Tertentu Terhadap Metilasi DNA.....	23
<b>BAB III METODE PENULISAN .....</b>		<b>25</b>
3.1	Jenis Penulisan .....	25
3.2	Sumber Data .....	25
3.3	Metode Pengumpulan Data .....	26
3.4	Kriteria Eligibilitas .....	26
3.5	Prosedur Manajemen Penulisan .....	27
3.6	Kerangka Teori.....	27
<b>BAB IV PEMBAHASAN.....</b>		<b>29</b>
4.1	Sintesis Jurnal.....	29
4.2	Analisis Sintesis Jurnal.....	40
4.2.1.	Sintesis Jurnal dari Pengaruh Merokok atau Paparan Asap Rokok dengan Kejadian Celah bibir dan/ lelangit.....	40
4.2.2.	Sintesis Jurnal dari Pengaruh Konsumsi Obat-obatan Tertentu dengan Kejadian Celah bibir dan/ lelangit.....	45
4.3	Analisis Persamaan Jurnal .....	48
4.4	Analisis Perbedaan Jurnal .....	49
<b>BAB V PENUTUP.....</b>		<b>50</b>
5.1	Kesimpulan.....	50
5.2	Saran.....	50
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>51</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Celah bibir unilateral. ....	6
Gambar 2.	Celah bibir bilateral. ....	6
Gambar 3.	Celah bibir disertai celah lelangit .....	6
Gambar 4.	Embriologi pembentukan bibir dan lelangit yang normal .....	7
Gambar 5.	Proses fusi <i>palatal shelves</i> .....	9
Gambar 6.	Kerangka Teori .....	28
Gambar 7.	Hubungan antara ibu yang merokok dengan celah nonsindromik unilateral. Distribusi celah unilateral sisi kiri versus kanan pada ibu yang tidak merokok; keseluruhan dan spesifik jenis kelamin. CL ± A menunjukkan <i>nonsyndromic cleft lip</i> dengan atau tanpa <i>cleft alveolus</i> ; CLP, <i>cleft lip-palate</i> (dengan atau tanpa <i>cleft alveolus</i> ).....	43
Gambar 8.	Hubungan antara ibu yang merokok dengan celah nonsindromik lateralis. Distribusi celah unilateral versus bilateral pada ibu yang tidak merokok; keseluruhan dan spesifik jenis kelamin. CL ± A menunjukkan <i>nonsyndromic cleft lip</i> dengan atau tanpa <i>cleft alveolus</i> ; CLP, <i>nonsyndromic cleft lip-palate</i> (dengan atau tanpa <i>cleft alveolus</i> ) .....	44

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Kandungan dan penggunaan/dampak dari rokok .....	<b>112</b>
Tabel 2. Kriteria pencarian .....	<b>26</b>
Tabel 3. Kriteria eligibilitas .....	<b>26</b>
Tabel 4. Karakteristik dari setiap jurnal yang dimasukkan ke dalam tinjauan literatur.....	<b>29</b>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Celah bibir dan/ lelangit adalah kelainan atau kecacatan kongenital yang umum mempengaruhi kepala dan leher pada kasus kelahiran. Penyebab dari munculnya kelainan kongenital celah bibir dan/ lelangit belum diketahui dengan jelas, namun diduga penyebabnya multifaktorial kepada ibu hamil diantaranya merokok atau paparan asap rokok, konsumsi alkohol, konsumsi obat-obatan tertentu, defisiensi asam folat dan zinc serta kondisi emosional ibu hamil.<sup>1,2</sup>

Kasus celah bibir dan/ lelangit dialami 1 dari 700 angka kelahiran, dimana anak-anak yang mengalami hal ini mengalami masalah kesehatan seperti kesulitan makan, kesulitan berbicara, masalah gigi dan juga psikososial dimana perawatan dari kasus ini memerlukan tindakan bedah secara luas.<sup>3</sup> Data lain menunjukkan insiden celah bibir dan/ lelangit adalah ~1:1000 angka kelahiran, sedangkan untuk kasus celah lelangit saja memiliki prevalensi yang lebih rendah yaitu ~1:2500 angka kelahiran. Anak laki-laki lebih sering mengalami celah bibir dan/ lelangit dibanding pada anak perempuan dengan perbandingan 2:1 antara anak laki-laki dengan anak perempuan, sedangkan untuk celah lelangit dengan rasio terbalik yaitu 0,5:1 pada anak laki-laki banding perempuan. Tahun 2015 di Korea Selatan sebuah studi menyatakan prevalensi celah bibir adalah 2,77:10.000 angka kelahiran, celah lelangit adalah 5,57:10.000 angka kelahiran, dan celah bibir dan lelangit adalah 2,75:10.000 angka kelahiran. Selanjutnya sebuah studi berbasis populasi sekitar 8



juta kelahiran menyatakan prevalensi celah bibir dan/ lelangit adalah 9,9:10.000 angka kelahiran. Data ini dikumpulkan Dari 54 kelahiran yang terdaftar di 30 negara antara tahun 2000 hingga 2005. Hal ini konsisten dengan prevalensi yang terjadi di Amerika yaitu 10,2:10.000 kelahiran, di Eropa Barat 12,1:10.000 kelahiran, dan di Jepang sebanyak 20:10.000 kelahiran, atau dua kali lipat dibanding Amerika. Kasus celah lelangit cenderung seragam pada berbagai etnis dan letak geografis yaitu 1:1500 kasus per kelahiran, sedangkan celah bibir dan/ lelangit cenderung bervariasi menurut ras.<sup>1,3,4</sup>

Celah bibir dan/ lelangit memiliki beberapa faktor yang dapat diklasifikasi menjadi faktor genetik dan faktor lingkungan. Dimana kasus ini disebabkan oleh kelainan morfologi genetik pada minggu pertama kehamilan yang berperan besar dalam pembentukan celah bibir dan/ lelangit. Ada juga faktor-faktor yang diduga meningkatkan resiko terjadinya kasus tersebut salah satunya adalah merokok dan konsumsi obat-obatan tertentu. Tidak hanya perokok aktif saja, ibu hamil yang sering terpapar asap rokok (perokok pasif) juga berisiko untuk melahirkan bayi dengan kondisi tersebut. Selanjutnya penggunaan obat-obat tertentu seperti kortikosteroid dan antiepileptik juga diduga dapat meningkat resiko terjadinya celah bibir dan/ lelangit dimana kandungan dalam obat-obatan tertentu dapat menghambat pembentukan kraniofasial pada janin serta masih ada beberapa jenis obat-obatan yang diduga mengambil peran sebagai faktor yang dapat memengaruhi terjadinya kasus tersebut.<sup>3,5</sup>

Berdasarkan uraian diatas, maka timbul gagasan untuk menyusun sebuah *literature review* yang mengkaji tentang pengaruh merokok atau paparan asap

rokok dan konsumsi obat-obatan tertentu terhadap kasus celah bibir dan/ lelangit. Pembuatan *literature review* ini akan membantu memahami relevansi penelitian-penelitian yang sudah ada ataupun terkait dalam konteks yang lebih luas. *Literature review* ini juga dapat mengeksplorasi pengetahuan terkait jenis dari efek rokok atau obat-obatan tertentu atau bahkan faktor risiko lain terhadap terjadinya kasus celah bibir dan/ lelangit.

## **1.2 Rumusan Masalah**

- a. Bagaimana pengaruh merokok atau paparan asap rokok pada ibu hamil terhadap kejadian celah bibir dan/ lelangit?
- b. Bagaimana pengaruh konsumsi obat-obatan kortikosteroid dan antiepileptik pada ibu hamil terhadap kejadian celah bibir dan/ lelangit?

## **1.3 Tujuan Penulis**

- a. Untuk mengetahui pengaruh merokok atau paparan asap rokok pada ibu hamil terhadap munculnya kasus celah bibir dan/ lelangit.
- b. Untuk mengetahui pengaruh konsumsi obat-obatan kortikosteroid dan antiepileptik tertentu pada ibu hamil terhadap munculnya kasus celah bibir dan/ lelangit.

## **1.4 Manfaat Penulis**

- a. Diharapkan agar tulisan ini dapat memberikan informasi terkait pengaruh merokok atau paparan asap rokok serta obat-obatan kortikosteroid dan antiepileptik yang dapat menyebabkan kasus celah bibir dan/ lelangit.

- b. Diharapkan agar tulisan ini dapat menambah ilmu pengetahuan bagi pembaca dalam bidang bedah mulut terkait dengan pengaruh merokok atau paparan asap rokok serta konsumsi obat-obatan kortikosteroid dan antiepileptik pada ibu hamil terhadap kasus celah bibir dan/ lelangit.

### **1.5 Hipotesis**

- a. Merokok atau terkena paparan asap rokok pada ibu hamil berpengaruh terhadap kejadian celah bibir dan/ lelangit.
- b. Konsumsi obat-obatan kortikosteroid dan antiepileptik tertentu pada ibu hamil berpengaruh terhadap kejadian celah bibir dan/ lelangit.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Celah bibir dan/ lelangit**

##### **2.1.1 Definisi Celah bibir dan/ lelangit**

Celah bibir dan/ lelangit yang disebabkan oleh kelainan perkembangan wajah selama kehamilan karena faktor tertentu yang kompleks. Celah bibir dan/ lelangit dapat berdampak negatif pada individu seperti kepercayaan diri, keterampilan sosial, perilaku, estetika wajah, berbicara, pengunyahan, penelanan dan oklusi gigi bisa terganggu karena kasus ini.<sup>6</sup>

Celah bibir dan/ lelangit merupakan kelainan kongenital wajah yang paling sering terjadi di seluruh dunia dan mempengaruhi sekitar 1 dari 700 kelahiran hidup. Anak-anak yang terkena dampak juga menghadapi berbagai masalah kesehatan dan psikososial. Penyebab kasus bersifat multifaktorial dan mencakup faktor lingkungan dan genetik, dengan karakteristik dari celah bibir dan/ lelangit yaitu terdapat celah pada bibir atas yang disertai celah pada langit-langit mulut sehingga menimbulkan adanya hubungan langsung antara hidung dengan mulut.<sup>7,8</sup>

Celah bibir dan/ lelangit dapat terjadi secara sinkron atau asinkron dan dapat ringan atau berat dengan atau tanpa celah alveolar. Penyakit ini dapat dibagi menjadi tipe sindrom dan tipe non-sindrom. Tipe sindrom menyumbang kurang dari 30% dari seluruh kasus kelainan bentuk wajah. Tipe non-sindrom menyumbang lebih dari 70% dari kasus malformasi kongenital wajah. Tipe non-sindrom dibagi

menjadi celah bibir dan/ lelangit, yang tidak termasuk kelainan bentuk dan sindrom sistemik lainnya. Selain celah bibir dan/ lelangit, tipe sindrom ini memiliki kelainan bentuk jaringan dan organ lain di dalam tubuh, yang jumlahnya lebih dari 300 jenis.<sup>9</sup>

Terdapat tiga jenis utama kelainan celah bibir dan/ lelangit yaitu celah bibir (*cleft lip*) dimana terjadi celah hanya pada bibir, celah langit-langit (*cleft palate*) dimana terjadi celah pada daerah langit-langit, dan celah bibir disertai lelangit (*cleft lip-palate*), dimana celah terjadi menyeluruh dari palatum sampai bibir. Pada kasus celah bibir dapat terjadi pada satu sisi atau dua sisi. Kasus ini dapat membawa dampak kesehatan yang sangat besar bagi pasien, serta berdampak negatif pada kesehatan mental dan kualitas hidup pasien. Kasus ini biasanya disertai dengan berbagai komplikasi, yang terutama memengaruhi suara dan wajah.<sup>10</sup>



(1)

(2)

(3)

**Gambar 1.** Celah bibir unilateral.

**Gambar 2.** Celah bibir bilateral.

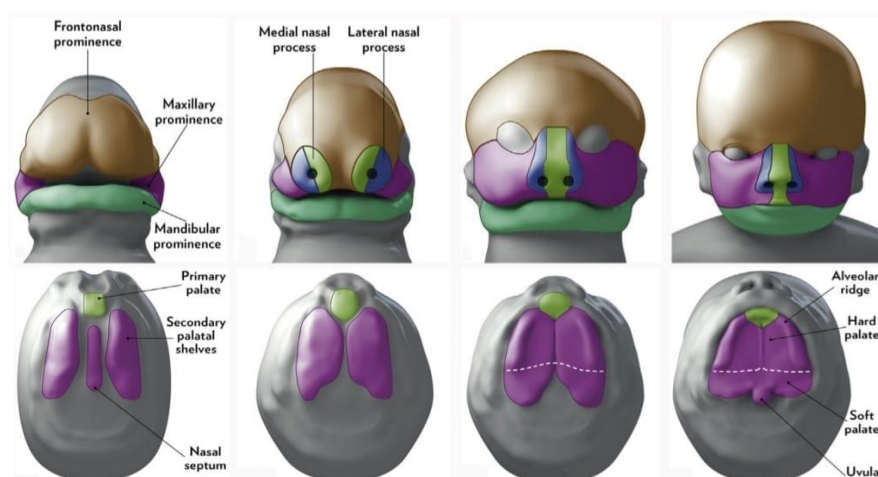
**Gambar 3.** Celah bibir disertai celah lelangit

### 2.1.2 Embriologi Normal dari Pembentukan Bibir dan Lelangit

Perkembangan embriologi wajah merupakan suatu proses yang kompleks dan terjadi pada tahap awal sebuah janin. Perlu koordinasi yang baik mulai dari migrasi sel, pertumbuhan, diferensiasi, dan apoptosis. *Neural crest cell*, yang berasal dari

lipatan syaraf (*neural folds*) berkontribusi dan bermigrasi melalui jaringan mesenkimal ke area kraniofasial.<sup>11</sup>

Perkembangan embriologi bibir terjadi pada pekan ke-4 kehamilan ditandai dengan munculnya sepasang tonjolan pada rahang atas dan satu tonjolan pada bagian *frontonasal*. Dilanjutkan pada pekan ke-5 kehamilan dimana *prossesus nasalis medialis* dan *lateralis* mengalami perkembangan dari invaginasi *nasal placodes*. Pasangan tonjolan pada rahang atas akan memanjang ke arah medial pada pekan 6-7 kehamilan dan bertemu dengan *prossesus nasalis* hingga membentuk bibir atas.<sup>1,12,13</sup>



**Gambar 4. Embriologi pembentukan bibir dan langit yang normal**  
(Sumber: Worley ML, Patel KG, Kilpatrick LA. Cleft Lip and Palate. Clin Perinatol. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.07.006>)

Langit-langit primer mulut berkembang dari bersatunya sepasang tonjolan pada nasal dipekan ke 6-7 kehamilan. Bersatunya tonjolan ini akan membentuk segmen *intermaxillary*, yang nantinya akan berisi 4 gigi insisivus sentralis sekaligus membentuk *palatum durum* (langit-langit yang keras) di anterior foramen insisivus. Pada saat bersamaan sepasang *prossesus palatina* memanjang ke arah medial

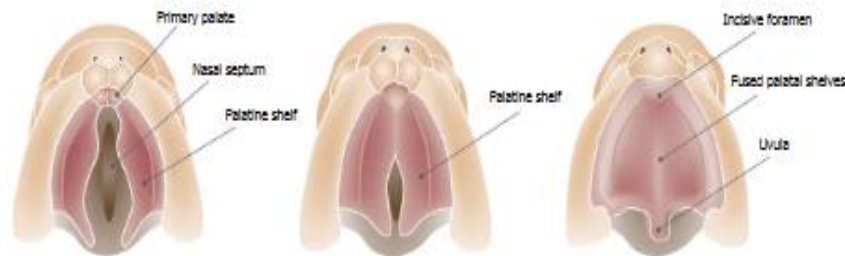
hingga menyatu membentuk langit-langit sekunder yang terjadi pada pekan ke-9 kehamilan. Penyatuan sepasang *prosesus palatina* dimulai dari anterior pada foramen insisivus dan meluas ke posterior hingga ke uvula.<sup>1,12</sup>

### **2.1.3 Embriologi Terjadinya Celah bibir dan/ lelangit**

Celah orofasial adalah malformasi kraniofasial yang disebabkan karena tidak berkembang secara sempurna kraniofasial. Pada morfogenesis wajah, *neural crest cell* bermigrasi ke daerah wajah dimana mereka akan membentuk jaringan tulang, jaringan ikat, serta seluruh jaringan pada gigi kecuali enamel. Bibir atas merupakan turunan dari *prosesus nasalis medialis* dan maksila. Kegagalan penggabungan *prosesus nasalis medialis* dan maksila pada minggu ke-5 kehamilan, baik pada satu atau kedua sisinya, berakibat celah pada bibir. Celah bibir biasanya terjadi pada pertemuan antara bagian sentral dan lateral dari bibir atas. Celah dapat memengaruhi bibir atas saja atau bisa juga melebar lebih jauh ke maksila dan palatum primer. Jika terjadi kegagalan penggabungan *palatal shelves*, terjadi celah pada bibir dengan celah lelangit, yang membentuk kelainan celah bibir disertai lelangit.<sup>11,14,15</sup>

Normalnya, perkembangan palatum sekunder dimulai dari *prosesus palatinal* kanan dan kiri. Fusi *palatal shelfe* dimulai pada minggu ke-8 kehamilan dan berlanjut sampai minggu ke-12 kehamilan. Celah lelangit terjadi karena kegagalan fusi total atau sebagian dari *palatal shelfe*. Hal ini dapat terjadi dengan beberapa cara, yaitu ada kelainan pada gen yang mengatur diferensiasi sel, pertumbuhan, apoptosis, adhesi antar sel, dan pensinyalan sel, serta adanya gangguan pada fungsi sel yang disebabkan lingkungan yang teratogenik, atau

gabungan keduanya. Faktor lingkungan dan genetik saling memengaruhi dan berperan penting dalam terjadinya dari celah bibir dan/ lelangit.<sup>11,13</sup>



**Gambar 5.** Proses fusi *palatal shelves*

(Sumber: Smarius, B., Loozen, C., Manten, W., Bekker, M., Pistorius, L., & Breugem, C. (2017). Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. *World Journal of Methodology*, 7(3), 93100. doi:10.5662/wjm.v7.i3.93)

#### 2.1.4 Etiologi Celah bibir dan/ lelangit

Etiologi celah bibir dan/ lelangit cukup kompleks dan multipel, yakni disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan. Celah orofasial sering terjadi dalam kombinasi dengan berbagai kelainan kromosom dan sindrom (trisomi 13, sindrom Fryns, sindrom Meckel, sindrom Stickler, sindrom Treacher Collins, Sindrom Van der Woude, sindrom Velocardiofacial, dll.) serta faktor lingkungan, seperti obat-obatan selama kehamilan, konsumsi alkohol dan merokok, diet dan kekurangan vitamin, diabetes, ketinggian, lingkungan yang beracun urutan kelahiran, status sosial ekonomi, dan usia orang tua. Ada faktor genetik yang dapat mempengaruhi terjadinya celah bibir dan/ lelangit termasuk kemampuan ibu untuk mempertahankan konsentrasi zat besi dan konsentrasi myoinositol pada sel darah serta kadar vitamin B6 dan B12. Selain itu kemampuan janin untuk memanfaatkan nutrisi ini juga dilihat sebagai faktor terjadinya celah orofasial. Ketika nutrisi ini



tidak dimetabolisme dengan baik, maka kesalahan dalam sintesis dan transkripsi DNA dapat terjadi.<sup>16</sup>

Ibu yang merokok selama kehamilan berisiko melahirkan anak yang mengalami celah bibir dan/lelangit karena bisa terjadi mutasi *transforming growth-factor alpha* (TGFA). Merokok saat kehamilan juga memengaruhi pertumbuhan embrionik dengan menghasilkan hipoksia jaringan yang mengganggu pertumbuhan jaringan, khususnya pertumbuhan palatum. Selain itu juga, asam folat juga dapat menurun pada ibu hamil tersebut yang dapat terbentuknya celah yang sering diasosiasikan dengan defisiensi asam folat. Konsumsi alkohol pada kehamilan sering dikaitkan dengan pola abnormalitas pada keturunannya yang disebut *Fetal Alcohol Syndrome* (FAS). Hal ini dikarenakan konsumsi alkohol oleh ibu hamil dapat memberikan efek teratogenik seperti retardasi mental, gangguan kardiovaskuler, dan terkadang juga terbentuknya celah pada rongga mulut bayinya.<sup>9</sup>

Beberapa obat dapat menginduksi terjadinya celah bibir dan/lelangit. Obat-obatan seperti amoksisilin, fenitoin, oxprenolol, dan thiethylperazine (antiemetik), serta obat-obatan kemoterapi seperti aminopterin, methotrexate, cyclophosphamide, procarbazine, dan turunan asam hydroxamic dapat mengganggu sintesis DNA yang menghasilkan malformasi pada janin. Penggunaan obat-obatan anti kejang, contohnya phenytoin, dapat menghambat pertumbuhan embrio secara keseluruhan, termasuk *facial prominences*, yang ditandai dengan menurunnya laju proliferasi sel mesenkimal pada *facial prominences* sekitar 50%.<sup>13</sup>

## **2.2 Rokok**

### **2.2.1 Definisi Rokok**

Rokok adalah produk tembakau berbentuk silinder atau tabung dari kertas dengan panjang sekitar 70-120 mm serta diameter sekitar 10 mm yang didalamnya diisi oleh daun tembakau yang dipotong-potong hingga kecil dan tipis yang cara penggunaannya dengan dibakar disalah satu ujungnya. Rokok adalah hasil olahan tembakau terbungkus termasuk cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *Nicotiana Tabacum*, *Nicotiana Rustica* dan spesies lainnya atau sintetisnya yang mengandung nikotin dan tar dengan atau tanpa bahan tambahan. Menurut Peraturan Pemerintah RI Nomor 19 Tahun 2003 tentang pengamanan rokok bagi kesehatan, rokok merupakan salah satu zat adiktif yang artinya dapat menimbulkan ketergantungan bagi pemakainya dan bila digunakan mengakibatkan bahaya bagi kesehatan individu dan masyarakat. Merokok sebagai faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit paru-paru obstruktif kronik. Asap rokok mengandung >4800 senyawa kimia yang teridentifikasi, dan banyak di antaranya beracun dan berbahaya bagi tubuh manusia serta menimbulkan efek kecanduan.<sup>17,18</sup>

### **2.2.2 Kandungan pada Rokok**

Dalam sebatang rokok terdapat senyawa-senyawa berbahaya bagi tubuh manusia dan tidak selayaknya dikonsumsi (tabel 1). Asap rokok yang dihirup seorang perokok mengandung komponen gas dan partikel. Komponen gas terdiri dari karbon monoksida, karbon dioksida, hidrogen sianida, amoniak, oksida dari nitrogen dan senyawa hidrokarbon. Adapun komponen partikel terdiri dari tar, nikotin, benzopiren, fenol, dan kadmium.<sup>19</sup>

**Tabel 1.** Kandungan dan penggunaan/dampak dari rokok

<b>No.</b>	<b>Kandungan</b>	<b>Penggunaan dan Dampaknya</b>
1.	Acetone	Penghapus Cat
2.	Naphtylamine	Zat Karsinogenik
3.	Methanol	Bahan Bakar Roket
4.	Pyrene	Pelarut Industri
5.	Dimethylnitrosamine	Zat Karsinogenik
6.	Naphtalene	Kapur barus
7.	Cadmium	Dipakai accu mobil
8.	Carbon Monoxide	Gas dari knalpot
9.	Benzopyrene	Zat Karsinogenik
10.	Vinyl Chloride	Bahan Plastik PVC
11.	Hydrogen Cyanide	racun untuk hukuman mati
12.	Toluidine	Zat Karsinogenik
13.	Ammonia	pembersih lantai
14.	Urethane	Zat Karsinogenik
15.	Toluene	Pelarut Industri
16.	Arsenic	Racun
17.	Dibenzacridine	Zat Karsinogenik
18.	Phenol	antiseptik/pembunuh kuman
19.	Butane	Bahan Bakar Korek Api
20.	Polonium -210	bahan radioaktif
21.	Tar	Zat berbahaya penyebab kanker
22.	Nikotin	Zat berbahaya penyebab kecanduan

Nikotin, salah satu jenis obat perangsang yang dapat merusak jantung dan sirkulasi darah, nikotin membuat pemakainya kecanduan. Nikotin mengganggu sistem saraf simpatis dengan akibat meningkatnya kebutuhan oksigen miokardia. Selain menyebabkan ketagihan merokok, nikotin juga merangsang pelepasan adrenalin, meningkatkan frekuensi denyut jantung, tekanan darah, kebutuhan oksigen jantung, serta menyebabkan gangguan irama jantung. Nikotin juga mengganggu kerja saraf, dan banyak bagian tubuh lainnya. Nikotin mengaktifkan trombosit dengan akibat timbulnya adhesi trombosit (penggumpalan) ke dinding pembuluh darah.<sup>20</sup>

### **2.2.3 Peran Rokok dalam Metilasi DNA**

Asap rokok, terdiri dari sekitar 4.000 komponen kimia, termasuk heterosiklik amina yang menyebabkan aktivasi metabolisme dan kerusakan DNA, serta dapat mempengaruhi gen sehingga menyebabkan perubahan jalur metabolisme dan mengarah pada gangguan pada pembentukan bibir dan lelangit. Resiko celah bibir unilateral dengan atau tanpa lelangit ditemukan 1,3 kali lebih tinggi pada anak-anak dari ibu yang merokok dibandingkan dengan ibu yang tidak merokok, dan 1,6 kali lebih tinggi untuk kasus celah bibir bilateral, dan lebih rendah pada kasus celah lelangit dan. Risiko celah bibir dan/ lelangit adalah 1:29 angka kelahiran dan untuk celah lelangit adalah 1:32 angka kelahiran.<sup>9,21,22</sup>

Merokok selama kehamilan memiliki dugaan dapat menginduksi perubahan patologis pada plasenta, termasuk pola metilasi DNA yang menyimpang. Ada ribuan senyawa yang terkandung dalam tembakau asap. Sejalan dengan itu, ada beberapa mekanisme yang dihipotesiskan tentang bagaimana asap tembakau

meningkatkan risiko celah orofasial. Berdasarkan penelitian, asap tembakau dapat mempengaruhi ekspresi gen yang terlibat dalam regulasi siklus sel, perbaikan DNA, dan respons stres oksidatif pada jaringan janin tikus. Selain itu, asap tembakau dapat menginduksi degradasi protein yang dimediasi proteasome yang memediasi metilasi DNA di dalam sel branchial pertama (BA1). Asapnya diketahui mengandung senyawa tanaman tembakau endogen, seperti nikotin, serta produk pirolisis yang ditambahkan bahan kimia. Beberapa teratogen seperti hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH), dioksin, karbon monoksida, pestisida, dan logam berat seperti kadmium bisa saja terdapat dalam asap tembakau. Paparan logam berat dapat menyebabkan celah orofasial pada hewan percobaan dan diyakini bertindak secara teratogenik melalui induksi stres oksidatif dan gangguan jalur pensinyalan sensitif redoks. Nikotin dan karbon monoksida dapat menyebabkan hipoksia janin, suatu kondisi yang diketahui menginduksi kasus celah bibir dan/lelangit pada embrio tikus. Nikotin adalah sebuah vasokonstriktor yang dapat merusak fungsi vaskular uterus dan mempengaruhi aliran darah dan pengiriman oksigen ke janin, sedangkan karbon monoksida dapat mencegah transportasi oksigen dengan membentuk carboxyhemoglobin di dalam sel darah merah. Hemoglobin janin memiliki afinitas yang lebih besar untuk karbon monoksida dibandingkan dengan hemoglobin orang dewasa. membentuk 10–15% lebih banyak karboxyhemoglobin dari ibu. Paparan pestisida telah terkait dengan celah orofasial dan beberapa biosida dapat menyebabkan celah orofasial melalui penghambatan anabolisme steroid.<sup>23</sup>

Kerentanan genetik memainkan peran utama dalam risiko celah orofasial yang diinduksi oleh asap tembakau. Polimorfisme gen pengkodean ligan pada

pensinyalan perkembangan, seperti *transforming growth factor-alpha* (TGFA), *transforming growth factor-beta 3* (TGFB3), dan morfogenetik tulang protein 4 (BMP4), telah dikaitkan dengan celah orofisial paparan asap rokok ibu. Faktor pertumbuhan pembentuk trans-alfa (TGFA), adalah ligan untuk epidermal reseptor faktor pertumbuhan. Ini diekspresikan dalam sel selama fusi palatal dan diketahui mengatur sintesis matriks ekstraseluler dan mesenkim migrasi dalam kultur palatal. Varian yang mempengaruhi TGFA GxE perokok telah diamati pada beberapa populasi. Pengkodean TGFB3 ligan yang mengatur pensinyalan TGF- $\beta$  sangat penting untuk perkembangan bibir dan palatal. Di dalam epitel, TGFB3 mengatur fusi pada MES dan proliferasi sel. Varian dalam TGFB3, dalam konteks merokok, telah dikaitkan dengan celah bibir dan celah dan celah langit-langit submukosa. BMP4, ligan untuk pensinyalan BMP, memiliki polimorfisme yang terkait dengan celah bibir dan celah langit-langit dan terlibat dalam proses fusi medial dan lateral. Polimorfisme dari BMP4, bersamaan dengan merokok, juga diasosiasikan dengan celah bibir dan/lelangit.<sup>23</sup>

Selain faktor pertumbuhan, polimorfisme gen lainnya yang terkait dengan celah orofasial yang disebabkan oleh rokok tembakau, seperti mutasi homozigot janin (alel 4 dari CA repeat polimorfisme) di MSX1, faktor transkripsi penting untuk spesifikasi *neural crest*, ditemukan memberikan kerentanan terbesar untuk celah orofasial ketika ibu terpapar asap selama kehamilan dalam satu penelitian. Para penulis berspekulasi bahwa terdapat hubungan dengan gen yang terlibat dalam regulasi siklus sel. Hal ini konsisten dengan mekanisme hipoksia, seperti defisiensi Msx1 pada tikus dapat menyebabkan celah bibir bertepatan dengan hipoksia

maternal. Mekanisme hipoksia lain yang mungkin terjadi adalah melalui penghilangan oksigen dari protein tertentu dengan domain oksigenase 2OG yang telah dikaitkan dengan celah orofasial, seperti lisin demethylase PHF8/ Polimorfisme dalam faktor transkripsi lain yang terlibat dalam pengaturan TGF- $\beta$  selama palatogenesis. Varian gen yang terlibat dalam detoksifikasi juga telah dikaitkan dengan paparan asap tembakau dan celah orofasial seperti yang telah dibahas sebelumnya.<sup>23</sup>

## **2.3 Obat-Obatan**

### **2.3.1 Definisi Obat-obatan**

Menurut FDA, obat adalah suatu zat yang diakui dalam The Official US Pharmacopoeia yang digunakan dalam diagnosis, pengobatan atau pencegahan penyakit yang dapat mempengaruhi struktur atau fungsi tubuh manusia atau hewan, sebagai komponen dari setiap partikel yang ditentukan. Obat adalah zat kimia yang telah diketahui efek biologisnya pada manusia maupun hewan yang digunakan dalam pengobatan, penyembuhan, pengurangan, pencegahan, atau diagnosis penyakit dan digunakan untuk meningkatkan kesejahteraan fisik atau mental. Obat dapat digunakan untuk jangka waktu terbatas atau secara teratur untuk gangguan kronis. Obat umumnya digunakan untuk menyembuhkan serta meringankan gejala penyakit atau kondisi medis, atau dapat digunakan sebagai obat profilaksis. Obat biasanya berinteraksi dengan proses fisiologis normal atau abnormal dalam sistem biologis dan menghasilkan tindakan biologis yang diinginkan dan positif.<sup>24,25</sup>

Konsumsi obat-obatan pada ibu hamil tanpa resep dan petunjuk dokter dapat berbahaya pada kondisi janin ibu. Hal ini dikarenakan celah bibir dan/lelangit dapat

terjadi karena adanya zat teratogen. Zat teratogen adalah agen spesifik yang secara potensial dapat membahayakan organisme prenatal, dan salah satu zat teratogen adalah zat-zat yang ada dalam rokok, dan phenytoin yang merupakan obat antikonvulsan (antiepileptik). Dimana obat-obat antikonvulsan dan obat-obat antikortikosteroid diduga memiliki kecenderungan untuk menjadi faktor resiko terhadap terjadinya celah bibir dan/ lelangit.<sup>26</sup>

### **2.3.2 Jenis-Jenis Obat Berdasarkan Kegunaannya**

Obat adalah suatu zat yang dapat menyebabkan perubahan fisiologi ataupun psikologi saat organisme mengonsumsinya.<sup>26</sup> Adapun jenis obat berdasarkan kegunaannya sebagai berikut:<sup>25</sup>

#### **a. Anestetikum**

Anestetikum menghilangkan rasa baik lokal maupun umum tergantung pada jenis dan cara pemberiannya. Contohnya termasuk lidokain dan prokain.

#### **b. Analgesik, antipiretik, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDMs), obat asam urat, disease modifying agents in rheumatoid disorders (DMARDs)**

##### **1) Analgesik**

Agen yang menghilangkan rasa sakit tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran. Contohnya termasuk acetaminophen, ibuprofen dan aspirin.

##### **2) Antipiretik**

Antipiretik berguna untuk menurunkan demam. Di antara contoh yang termasuk dalam kelas ini adalah parasetamol dan aspirin.



### 3) NSAID (Non-Steroid Anti Inflammatory) Drugs

Digunakan untuk mencegah peradangan. Contohnya termasuk ibuprofen, naproxen dan aspirin.

### 4) Obat asam urat

Menghambat produksi dari asam urat. Contohnya termasuk kolkisin, allopurinol, benzbromarone, febuxostat, sulfinpyrazone dan probenecid

### 5) Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

Dapat mempengaruhi perjalanan penyakit dari rheumatoid arthritis. Contohnya termasuk leflunomide, penicillamine, siklofosamid, metotreksat dan auranofin.

#### c. Antikovulsan/antiepileptik

Mencegah atau meredakan kejang-kejang seperti fenitoin, ethosuximide, carbamazepine, asam valproat, eslicarbazepine acetate, pregabalin, vigabatrin, felbamate dan stiripentol

#### d. Anti Infeksi

Membunuh dan menghambat pertumbuhan bakteri

#### e. Antimigraine

Menyebabkan vasokonstriksi pada arteri intrakranial besar. Contohnya termasuk asam 2-bromo-lisergat, amidrin, cafergot, ergotamine, iprazochrome, lasmiditan, methysergide, migrave, oxetorone, telcagepant, treximet dan antimigraine.

#### f. Antineoplastic, immunosuppressive, dan terapi paliatif

##### 1) Antineoplastic

Mencegah replikasi sel neoplastik; digunakan untuk mengobati tumor.

Contohnya termasuk busulfan dan siklofosfamid

## 2) Immunosuppressive

Mengobati dan mencegah penolakan organ transplantasi. Contohnya termasuk glukokortikoid, cytostasis, siklofosfamid, methotrexate, azathioprine, fluorouracil, antibodi, interferon, infliximab, etanercept, adalimumab, asam mikofenolat, fingolimod, ciclosporin, tacrolimus dan sirolimus

### g. Antiparkinsonian

Digunakan untuk menghilangkan gejala utama penyakit Parkinson. Contohnya termasuk L-dopa, ropinirole, amantadine, deprenyl dan apomorphine.

### h. Antidotes

Menangkal racun dan efeknya. Contohnya termasuk nalokson: opioid, flumazenil: penawar benzodiazepin, N Asetilsistein: paras etamol, deferoxamine: penawar zat besi, etanol atau fomepizole: penawar metanol dan etilen glikol.

### i. Antianemia

Mencegah atau menyembuhkan anemia atau meningkatkan jumlah sel darah merah atau jumlah hemoglobin dalam darah, kekuranganyang mencirikan gangguan yang dikenal sebagai anemia. Contoh kelas ini adalah sulfat besi, asam folat dan vitamin B12

j. Sistem kardiovaskuler

NSAID dapat menyebabkan peningkatan risiko kejadian trombotik kardiovaskuler yang serius, infark miokard dan stroke, yang dapat berakibat fatal. Risiko ini dapat meningkat dengan durasi penggunaan. Pasien dengan penyakit kardiovaskular atau faktor risiko penyakit kardiovaskular mungkin berisiko lebih besar.

k. Diuretik

Meningkatkan ekskresi urin. Contohnya termasuk diuretik loop seperti furosemide, diuretik tiazid seperti hidroklorotiazid, inhibitor karbonat anhidrase seperti acetazolamide dan methazolamide, diuretik hemat kalium seperti spironolakton dan amilorida, diuretik kalsium sparing seperti thiazide (clorotiazida dan diuretik hidroklorotiazid), Osmotik diuretik mannitol dan low ceiling diuretic seperti bendroflumethiazide dan hydrochlorothiazide.

l. Gastric acid-pump inhibitors

Menekan sekresi asam lambung; juga digunakan untuk penyakit refluks gastroesofageal (GERD). Contohnya termasuk pantoprazole, omeprazole, lansoprazole dan rabeprazole.

m. Hormon dan kontraseptif

1) Hormone replacement (RHT)

Mengobati gejala vasomotor menopause. Contoh untuk agen tersebut adalah turunan estrogen dan progestin

2) Contraceptive

Perangkat, metode atau agen yang mencegah pembuahan. Contohnya termasuk alat kontrasepsi dalam rahim, progestogen dan estrogen

n. Agen immunologi

Menginduksi kekebalan dan mencegah penyakit menular; merangsang tubuh untuk memproduksi antibodi. Contoh untuk kelas tersebut adalah vaksin Varicella, vaksin MMR, vaksin DPT, vaksin Hepatitis B

o. Relaksasi otot

Menghasilkan relaksasi otot rangka. Contohnya termasuk diazepam, metaxalone, orphenadrine, chlorzoxazone dan methocarbamol,

p. Ophthalmic anti-infective agent

Mengobati infeksi mata. Contohnya termasuk levofloxacin, tobramycin, ciprofloxacin, azithromycin, gatifloxacin, natamycin, moxifloxacin, idoxuridine, chloramphenicol dan gentamicin.

q. Psychotherapeutic Medicine

1) Antipsychotic agen

Digunakan untuk mengobati gangguan psikotik. Contohnya termasuk amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, sertindole, chlorpromazine, flupentixol, haloperidol, levomepromazine, pericyazine, perphenazine, pimozide, sulpiride, trifluoperazin dan zuclopenthixol

2) Antidepressant

Mencegah atau meredakan gejala depresi; antidepressan trisiklik seperti imipramine, inhibitor monoamine oksidase (MAOIs) seperti phenelzine dan

isocarboxazid, dan selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) seperti fluoxetine dan fluvoxamine

3) Antianxiety

Meredakan kecemasan dan ketegangan otot seperti chlordiazepoxide, valium, alprazolam, clonazepam, oxazepam, clorazepate, bromazepam dan afobazole

r. Obat-obatan yang bekerja pada saluran pernapasan(antitussive)

Mencegah atau meredakan batuk. Kelas ini termasuk kodein, dekstrometorfan, guaifenesin dan benzonatet.

s. Solusi mengoreksi air, elektrolit dan gangguan asam-basa.

1) Parenteral

Efek yang diinginkan bersifat sistemik; zat diberikan melalui rute selain saluran pencernaan. Contoh: intravena, intra-arteri, intramuskular, intraserebral, intracerebroventricular dan subkutan (hypodermoclysis)

2) Miscellaneous

Seperti analgesik narkotik dan anestesi lokal

t. Vitamin dan mineral

Salah satu penyebab yang tercatat adalah penggunaan produk obat tertentu oleh ibu hamil seperti kortikosteroid dan antikonvulsan/antiepileptik. Obat antiepileptik diklasifikasikan dalam dua kelompok: obat antiepileptik lama dan obat antiepileptik baru, yang terakhir diperkenalkan selama dua dekade terakhir. Sejak akhir 1990-an, penggunaan obat antiepileptik yang lebih baru telah meningkat, terutama untuk indikasi selain epilepsi seperti nyeri neuropatik, gangguan mood, migrain, dan depresi. Hubungan kausal telah ditetapkan antara obat antiepilepsi,

termasuk asam valproat, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, dan topiramate dan peningkatan risiko celah bibir dan/ lelangit.<sup>26,27</sup>

Kortikosteroid mewakili kelas hormon steroid, mirip dengan kortisol yang disekresikan oleh korteks adrenal, yang memiliki efek anti inflamasi dan immunosupresif. Kortikosteroid diduga kuat sebagai teratogen eksperimental pada hewan yang menyebabkan celah lelangit pada mulut tikus. Beberapa studi epidemiologi telah melaporkan hubungan antara penggunaan kortikosteroid pada awal kehamilan meningkatkan resiko lahirnya bayi dengan celah orofasial.<sup>28,29,30</sup>

### **2.3.3 Pengaruh Obat-Obatan Tertentu Terhadap Metilasi DNA**

Metilasi DNA adalah salah satu dari beberapa perubahan epigenetik pasca-replikasi yang terjadi pada genom, berkontribusi pada regulasi ekspresi gen dan pemeliharaan integritas dan stabilitas genom. Mekanisme epigenetik, seperti metilasi DNA dan modifikasi *histone post-translational*, mampu mempengaruhi ekspresi gen tanpa mengubah urutan genom yang mendasarinya. Metilasi DNA atau penambahan gugus metil ke residu sitosin pada DNA biasanya menekan ekspresi gen. Modifikasi epigenetik ini dapat memiliki implikasi fungsional dengan mengubah tingkat ekspresi gen dan pada gilirannya memproduksi protein di daerah otak tertentu yang mengontrol sikap atau perilaku.<sup>31,32</sup>

Dalam beberapa kasus, penggunaan agen farmakologis selama kehamilan dapat meningkatkan risiko celah orofasial. Salah satu penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa fenitoin serta antikonvulsan diyakini menginduksi celah bibir dan/ lelangit melalui interaksinya dengan glucocorticoid receptor. Oleh karena itu,

teratogenisitas fenitoin adalah lebih mungkin dimediasi melalui inhibitorynya yang dapat menunda perbaikan channel K<sup>+</sup>, fenitoin juga menginduksi celah bibir dan/lelangit dengan menyebabkan hipoksia, perubahan ekspresi gen, sintesis protein (RNA), dan penghambatan apoptosis pada epitel tepi medial antara *prossesus maksilaris* dan *prossesus nasalis medialis*.<sup>23,31</sup>