

TESIS

**ANALISIS FAKTOR RISIKO IBU TERHADAP KEJADIAN CELAH BIBIR
DAN LANGIT-LANGIT / *NON-SYNDROMIC OROFACIAL CLEFT* PADA
BAYI DI CELEBES CLEFT CENTRE KOTA MAKASSAR**

***ANALYSIS OF MATERNAL RISK FACTORS FOR CLEFT LIP AND
PALATE / NON-SYNDROMIC OROFACIAL CLEFT INCIDENCE IN
INFANTS IN CELEBES CLEFT CENTRE IN MAKASSAR CITY***

Disusun dan diajukan oleh

BUDIMAN RUSDI

NIM. K012212002



**PROGRAM STUDI KESEHATAN MASYARAKAT
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**ANALISIS FAKTOR RISIKO IBU TERHADAP KEJADIAN CELAH BIBIR
DAN LANGIT-LANGIT / *NON-SYNDROMIC OROFACIAL CLEFT* PADA
BAYI DI CELEBES CLEFT CENTRE KOTA MAKASSAR**

***ANALYSIS OF MATERNAL RISK FACTORS FOR CLEFT LIP AND
PALATE / NON-SYNDROMIC OROFACIAL CLEFT INCIDENCE IN
INFANTS IN CELEBES CLEFT CENTRE IN MAKASSAR CITY***

**Tesis
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister**

**Program Studi S2
Ilmu Kesehatan Masyarakat**

Disusun dan diajukan oleh:

BUDIMAN RUSDI

Kepada

**PROGRAM STUDI KESEHATAN MASYARAKAT
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

TESIS

**ANALISIS FAKTOR RISIKO IBU TERHADAP KEJADIAN CELAH BIBIR DAN LANGIT-LANGIT /
NON-SYNDROMIC OROFACIAL CLEFT PADA BAYI DI CELEBES CLEFT CENTRE KOTA
MAKASSAR**

BUDIMAN RUSDI

K012212002

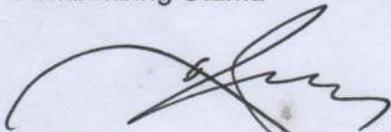
telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada 1 Februari 2024 dan
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi S2 Ilmu Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kesehatan Masyarakat
Universitas Hasanuddin
Makassar

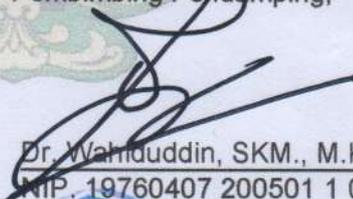
Mengesahkan:

Pembimbing Utama



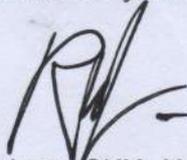
Prof. Dr. drg. Andi Zulkipli, M.Kes
NIP. 19630105 199003 1 002

Pembimbing Pendamping,



Dr. Wahiduddin, SKM., M.Kes
NIP. 19760407 200501 1 004

Ketua Program Studi S2
Ilmu Kesehatan Masyarakat,



Prof. Dr. Ridwan, SKM., M.Kes., M.Sc., PH
NIP 19671227 199212 1 001

Dekan Fakultas Kesehatan M
Universitas Hasanuddin,



Prof. Sukri Palutturi, SKM., M.Kes., M.Sc.PH., Ph.D
NIP 19720529 200112 1 001

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Budiman Rusdi

No. Pokok : K012212002

Program Studi: S2 Kesehatan Masyarakat

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

**ANALISIS FAKTOR RISIKO IBU TERHADAP KEJADIAN CELAH BIBIR DAN LANGIT-
LANGIT / NON-SYNDROMIC OROFACIAL CLEFT PADA BAYI DI CELEBES CLEFT
CENTRE KOTA MAKASSAR**

adalah karya tulisan saya sedniri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain.

Apabila di kemudian hair terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sangki atas perbuatan tersebut.

Makassar, 5 Maret 2024

Yang Membuat Pernyataan,



Budiman Rusdi

PRAKATA



Segala puji bagi Allah swt. atas limpahan berkah, rahmat dan hidayah-Nya, sehingga diberikan kesempatan, kesehatan serta kemampuan sehingga dapat menyelesaikan penulisan tesis ini yang berjudul “Analisis Faktor Risiko Ibu Terhadap Kejadian Celah Bibir dan Langit-Langit / *Non-Syndromic Orofacial Cleft* pada Bayi di Celebes Cleft Centre Kota Makassar” sebagai bagian dari syarat dalam meraih gelar Magister Kesehatan Masyarakat (MKM) pada Fakultas Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.

Salam dan Shalawat semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad Sallallahu Alaihi Wassalam, yang telah mengajarkan kepada manusia sifat kerendahan hati, kesucian jiwa dan antusiasme untuk terus menuntut ilmu dunia dan akhirat. Beliaulah yang menjadi suri tauladan kita dalam mengamalkan seperangkat nilai akhlakul qarimah yang sempurna yang kemudian juga memotivasi penulis untuk dapat menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyadari betul bahwa, tanpa adanya bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi penulis untuk menghadapi berbagai rintangan dan hambatan selama proses penyusunan tesis ini hingga selesai. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada keluarga kecil saya yang tercinta Ayahanda Rusdi Hanafi dan Ibunda Hj. Hernawati Tayyeb serta saudara Setiawan Rusdi dan Muh. Basrah Rusdi yang dengan tulus mendoakan, memberikan dukungan baik dari segi moril maupun materil dan semangat yang tidak henti-hentinya sehingga penulis merasa kuat menjalani berbagai cobaan suka duka dikehidupan ini. Terima kasih pula kepada seluruh keluarga yang tidak bisa saya sebutkan

satu-persatu, yang selama ini senantiasa mendukung penulis dalam mengarungi menyelesaikan tesis ini.

Rasa hormat dan terima kasih sebesar-besarnya penulis sampaikan pula kepada :

1. Bapak Prof Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, selaku reksot Universitas Hasanuddin. Bapak Prof. Sukri Palutturi, SKM.,M.Kes.,M.Sc.PH.,Ph.D selaku Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Ridwan Amiruddin, SKM, M.Kes., selaku Ketua Program Studi S2 Ilmu Kesehatan Masyarakat Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Bapak Prof. Dr. drg. Andi Zulkifli Abdullah, M.Kes selaku Ketua Komisi Penasihat dan Dr. Wahiduddin, S.K.M., M.Kes selaku anggota Komisi Penasihat yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan arahan dalam penyempurnaan tesis ini.
3. Ibu Dr. Ida Leida Maria, SKM, M.KM, M.Sc.PH., Prof. Dr. A. Ummu Salmah, SKM., M.Sc., Dr. Balqis, SKM, M.Kes, M.Sc.PH. selaku tim penguji yang telah banyak memberikan arahan, saran dan masukan demi perbaikan tesis ini.
4. Seluruh Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat selama proses studi, serta segenap staf Tata Usaha yang telah banyak berjasa dalam proses penyelesaian administrasi selama perkuliahan hingga penyelesaian tesin ini
5. Kawan-kawan seperjuangan mahasiswa Magister Epidemiologi angkatan 2022 atas kebersamaannya selama ini, dukungan, dan motivasinya selama penulis mengikuti pendidikan.
6. Saudara tak sedarahku, Akbar Budiawan dan Zulkifli. Z, yang selalu menyemangati satu sama lain dalam hal apapun dan kapanpun.

7. Serta semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan tesis ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Terlalu banyak orang yang berjasa kepada penulis dari awal menempuh pendidikan di Universitas hingga penyelesaian tesis ini. Hanya rasa terima kasih yang tidak terhingga dapat penulis sampaikan serta doa dan harapan semoga Allah Swt melipat gandakan pahala bagi semua. Semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangsih ilmu pengetahuan bagi seluruh pembaca, dan juga menjadi pemantik semangat bagi seluruh mahasiswa untuk terus berkarya dalam bidang penelitian. Wassalam.

Makassar, 13 November 2023

Budiman Rusdi

ABSTRAK

BUDIMAN RUSDI, Analisis Faktor Risiko Ibu Terhadap Kejadian Celah Bibir Dan Langit-Langit / Non-Syndromic Orofacial Cleft Pada Bayi Di Celebes Cleft Centre Kota Makassar (dibimbing oleh **A.Zulkifli A.** dan **Wahiduddin**)

Latar Belakang. Celah bibir dan langit-langit atau *non-syndromic orofacial cleft (NSOFC)* adalah anomali konginetal wajah berupa bibir sumbing, celah langit-langit, atau keduanya, yang paling umum terjadi di regio kraniofasial dan rongga mulut. Etiologi multifaktorial, kombinasi endogen (genetik) dengan faktor eksogen yang dipengaruhi lingkungan. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menganalisis faktor risiko kejadian *non syndromic orofacial cleft*. **Metode.** Penelitian ini menggunakan desain *case control study* dan dilaksanakan di Celebes Cleft Centre Kota Makassar. Kelompok kasus terdiri dari 80 bayi yang lahir dengan celah bibir dan langit-langit, dan kelompok kontrol terdiri dari 106 bayi yang tidak mengalami celah bibir dan langit-langit. Data yang dikumpulkan termasuk data jenis kelamin, jenis NSOFC, usia responden, tingkat pendidikan, faktor risiko kejadian NSOFC dari rekam medik pasien dan hasil wawancara. Data dikumpulkan dalam tabel excel dan dianalisis menggunakan program STATA menggunakan uji chi-square dan *multiple logistic regression*. **Hasil.** Celah bibir dan langit-langit lebih banyak terjadi pada bayi dengan jenis kelamin laki-laki (58,75%). Jenis NSOFC terbanyak terjadi adalah celah bibir disertai celah langit-langit kemudian celah bibir, dan paling sedikit adalah celah langit-langit. Faktor risiko ibu yang signifikan terhadap kejadian celah bibir dan langit-langit/ NSOFC adalah pekerjaan ibu (OR=25,037 [CI 95%: 5,812-222,113]; p<0,001), riwayat keluarga dengan orofacial cleft (OR=11,666 [CI 95%: 1,493-522,396]; p=0,005), riwayat keterpaparan asap rokok saat kehamilan (OR=2,64 [CI 95%: 1,355-5,187]; p=0,002). Faktor yang paling dominan berisiko adalah pekerjaan ibu dan riwayat keluarga dengan *orofacial cleft*. **Kesimpulan,** Jenis pekerjaan ibu, riwayat keluarga dengan *orofacial cleft*, riwayat ibu dengan keterpaparan asap rokok merupakan faktor risiko kejadian celah bibir dan langit-langit atau *non-syndromic orofacial cleft*, dengan faktor yang paling berisiko adalah jenis pekerjaan dan riwayat keluarga dengan *orofacial cleft*.

Kata Kunci : *Celah bibir dan langit-langit, celah bibir, celah langit-langit, faktor risiko ibu*

ABSTRACT

BUDIMAN RUSDI, Analysis Of Maternal Risk Factors For Cleft Lip And Palate / Non-Syndromic Orofacial Cleft Incidence In Infants In Celebes Cleft Centre In Makassar City (supervised by **A.Zulkifli A. dan Wahiduddin**)

Background. Non-syndromic orofacial cleft (NSOFC) is a congenital facial anomaly of cleft lip, cleft palate, or both, most commonly affecting the craniofacial region and oral cavity. The etiology is multifactorial, combining endogenous (genetic) with environmentally influenced exogenous factors. **Aim.** This study aims to determine and analyze the risk factors for the incidence of non-syndromic orofacial cleft. **Method.** This study used a case-control study design and was conducted at Celebes Cleft Center in Makassar. The case group consisted of 80 newborns with cleft lip and palate, and the control group consisted of 106 newborns without cleft lip and palate. Data collected included sex, type of NSOFC, age of respondents, educational level, risk factors for NSOFC incidence from patient medical records and interview results. Data were collected in Excel table and analyzed using STATA program using the chi-square test and multiple logistic regression. **Results.** The results showed that NSOFC mostly occurred in newborns with male gender (58.75%). The most common type of NSOFC was cleft lip accompanied by cleft palate then cleft lip, and the least was cleft palate. Maternal risk factors that were significant for the incidence of cleft lip and palate/NSOFC were maternal occupation (OR=25.037 [CI 95%: 5.812-222.113]; $p < 0.001$), family history of orofacial cleft (OR=11.666 [CI 95%: 1.493-522.396]; $p = 0.005$), history of tobacco smoke exposure during pregnancy (OR=2.64 [CI 95%: 1.355-5.187]; $p = 0.002$). The most dominant risk factors were maternal work occupation and family history of orofacial cleft. **Conclusion.** the type of maternal occupation, family history of orofacial cleft, and maternal history of tobacco smoke exposure are risk factors for the incidence of lip and palate cleft or non-syndromic orofacial cleft, with the most risky factors being the type of occupation and family history of orofacial cleft.

Keywords: *Cleft lip and palate, cleft lip, cleft palate, maternal risk factors*

DAFTAR ISI

TESIS	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	8
C. Tujuan Penelitian	8
D. Manfaat Penelitian	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
A. <i>Orofacial cleft</i>	11
B. Perkembangan Embriologi	12
C. <i>Catogories of Clefts</i>	14
D. Epidemiologi	21
E. Faktor Risiko	23
F. Tabel Sintesa Penelitian.....	29
G. Kerangka Teori	36
H. Kerangka Konsep	39
I. Hipotesis Penelitian	40
BAB III METODE PENELITIAN	41
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	41
B. Lokasi dan Waktu penelitian.....	42
C. Subjek Penelitian	42
D. Variabel Penelitian.....	43
E. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	43
F. Prosedur Penelitian.....	47

a. Metode Penarikan Sampel.....	47
b. Instrumen Penelitian.....	48
c. Pengolahan dan Analisis Data.....	48
d. Penyajian Data.....	51
e. Etik Penelitian.....	51
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	52
A. Hasil Penelitian.....	52
B. Pembahasan.....	61
BAB V PENUTUP	70
A. Kesimpulan.....	70
B. Saran.....	71
DAFTAR PUSTAKA.....	72

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.4 Tabel Sintesa Penelitian	23
Tabel 4.1 Distribusi Kasus dan Kontrol Berdasarkan Karakteristik Responden.....	53
Tabel 4.2 Distribusi Frekuensi Kasus NSOFC.....	54
Tabel 4.3 Distribusi Kasus dan Kontrol Berdasarkan Variabel Independen	55
Tabel 4.4 Risiko Kejadian NSOFC Berdasarkan Variabel Independen. ..	58
Tabel 4.5 Rangkuman Hasil Analisis Bivariat Variabel Independen	60
Tabel 4.6 Hasil Analisis Multivariat Variabel Independen.....	60
Tabel 4.7 Hasil Persamaan regresi Variabel Independen.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Pola Perkembangan Embriologis <i>orofacial cleft</i>	8
Gambar 2.2 Celah Bibir	10
Gambar 2.3 Gambaran skema celah palatum.....	11
Gambar 2.4 Celah Palatum	12
Gambar 2.5 Celah langit-langit submukosa	13
Gambar 2.6 Skema “Y” dalam klasifikasi <i>cleft</i> oleh Stark (1971)	14
Gambar 2.7 Bibir normal dan tipe dasar dari celah bibir	14
Gambar 2.8 Palatum/langit-langit normal dan tipe dasar dari celah palatum	16
Gambar 2.9 Kerangka Teori <i>Orofacial cleft</i>	36
Gambar 2.10 Kerangka Konsep Penelitian	37
Gambar 3.1 Skema dasar penelitian <i>case control</i>	40
Gambar 3.2. Rumus Odd Ratio.....	49

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Kepanjangan
aOR	<i>Adjusted Odd Ratio</i>
CL	<i>Cleft Lip</i>
CP	<i>Cleft Palate</i>
CL/P	<i>Cleft lip and or Palate</i>
DALYs	<i>Disability-Adjusted Life Years</i>
GTS	<i>glutathione S-transferase</i>
NSOFC	<i>Non Syndromic Orofacial Cleft</i>
OR	<i>Odd Ratio</i>
OC	<i>Orofacial cleft</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Anomali konginetal adalah struktur abnormal/malformasi yang terjadi karena kesalaham perkembangan janin yang terlihat saat kelahiran, umumnya dianggap sebagai penyebab utama kematian dan morbiditas pada prenatal, perinatal dan bayi. Salah satu anomali konginetal yang sering terjadi pada bayi adalah celah orofacial / *orofacial cleft* (OC). (Triwardhani et al., 2019)

Celah Bibir dan langit-langit atau *Orofacial cleft* adalah anomali konginetal yang paling umum terjadi di regio kraniofasial dan rongga mulut yang disertai kondisi medis dan konsikkuensi sosial yang berat (Mirilas et al., 2011; Triwardhani et al., 2019). Variasi fenotip *orofacial cleft* termasuk didalamnya ada celah bibir (*cleft lip* / *CL*), celah bibir dan/ langit-langit (*cleft lip and or palate* / *CL/P*) dan celah langit-langit (*cleft palate* / *CP*). Secara umum celah orofacial dapat klasifikasikan menjadi non sindromik (terisolasi) dan sindromik karena adanya anomali lain (Lin et al., 2014).

Orofacial cleft sindromik adalah kondisi yang terkait dengan penyakit monogenik atau kelainan kromosom, juga dikaitkan dengan pengaruh lingkungan. Ada lebih dari 200 kondisi berbeda, termasuk *CL/P*, yang ditandai dengan pola malformasi spesifik yang dikombinasikan dengan anomali terkati lainnya, seperti sindrom van der woude, sindrom kallmann,

dan *X-linked clefting* dan ankyloglossia (TBX22) (Lin et al., 2014). Sebaliknya, celah orofasial non sindrom / *non-syndromic orofacial cleft (NSOFC)* adalah penyakit multifaktorial yang hingga saat ini sebagian besar mekanismenya belum diketahui, bahkan jika sebagian besar peneliti berasumsi bahwa interaksi antara lingkungan dengan gen virus dapat menimbulkan penyakit tersebut (Lin et al., 2014; Mirilas et al., 2011; Nahas et al., 2021; Wang et al., 2009).

Etiologi *NSOFC* sangat multifaktorial, termasuk variasi genetik (abnormalitas kromosom dan sindrom) serta lingkungan (Cheshmi et al., 2020). Kejadian CL/P non sindrom telah dikaitkan dengan beberapa faktor risiko. Faktor lingkungan, baik sendiri maupun kombinasi dengan faktor genetik (fTGF- α /TGF- β , BCL3, and MSX1) umumnya bertanggung jawab atas 60% kejadian CL/P (Cheshmi et al., 2020). Penelitian pada hewan dengan CL/P memperlihatkan adanya pengaruh zat lingkungan terhadap kejadian CL/P selama masa perkembangan embrionik, walau dengan zat dosis rendah, atau bahkan tidak beracun pada ibu janin, serta beberapa dampak dari polusi dekorasi dalam ruangan (Nguyen et al., 2007). Faktor risiko seperti status sosioekonomi terkait usia ibu saat kehamilan, tingkat pengetahuan ibu, jenis pekerjaan dan lokasi tempat tinggal, riwayat aborsi, tekanan darah ibu, kebiasaan merokok pada saat kehamilan, konsumsi alkohol, dan konsumsi anti konvulsan dan *retinoic acid*, polusi dekorasi rumah, hingga pekerjaan orang tua memperlihatkan beberapa pengaruh terhadap kejadian CL/P non sindrom (Medina-Solís et al., 2011;

Mirilas et al., 2011; Nahas et al., 2021; Nguyen et al., 2007; Xu et al., 2015).

Beberapa penelitian telah mengungkapkan bahwa usia ibu saat kehamilan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kejadian *orofacial cleft*. Ditemukan bahwa ibu yang hamil di usia muda (<26 tahun) memiliki risiko lebih tinggi memiliki bayi yang mengalami *orofacial cleft*, dan risiko akan berkurang pada ibu yang berusia >25 tahun. Penjelasan yang memungkinkan mengenai kejadian ini adalah dikarenakan pada ibu yang hamil diusia <26 tahun masih kurang dalam hal kematangan fisik dan juga adanya defisiensi vitamin, utamanya asam folat yang telah dikaitkan dengan kejadian *orofacial cleft* (James et al., 2020).

Studi yang melibatkan aspek genetik yang menghubungkan predisposisi riwayat keluarga dengan *cleft* dimulai pada tahun 1942 ketika Fogh-Andersen menemukan peningkatan frekuensi *orofacial cleft* dalam keluarga subjek yang terkena anomali ini dan mengusulkan bahwa faktor keturunan mungkin berkontribusi pada terjadinya *cleft* (Silva et al., 2022). Beberapa penelitian lain tentang *cleft* menemukan hubungan yang kuat antara riwayat keluarga dengan *orofacial cleft* dengan kejadian *orofacial cleft* pada bayi (OR 7,4; 95% CI). (Jamilian et al., 2017a; Medina-Solís et al., 2011).

Pada ibu yang merokok saat kehamilan, beberapa penelitian secara konsisten menghasilkan perkembangan CL/P janin sebesar 1,3-

1,5.(Cristina et al., 2009a; Egbunah, 2022; Lie et al., 2008). Beberapa penelitian berusaha mengungkap mekanisme biologis yang mendasari kejadian ini. Asap tembakau mengandung sebagian besar bahan kimia berbahaya. Diduga bahwa kejadian CL/P dikaitkan dengan varian gen yang mengatur tentang jalur detoksifikasi asap rokok (Lie et al., 2008). Selain itu, Ibu dengan kebiasaan minum alkohol yang berat, selain menyebabkan *fetal alcohol syndrome*, juga dapat meningkatkan risiko CL/P pada janin yang sedang berkembang. Studi telah menunjukkan bahwa CL/P adalah 1,5-4,7 kali lebih mungkin berkembang dengan cara yang tergantung pada dosis ketika wanita hamil mengkonsumsi alkohol juga durasi wanita hamil mengkonsumsi alkohol. (Cristina et al., 2009)

Mayoritas anak yang lahir dengan ibu yang menderita epilepsi, mereka berisiko tinggi mengalami malformasi konginetal. Studi tentang peningkatan frekuensi malformasi pada anak-anak dari pasien epilepsi telah difokuskan terutama pada pengobatan antikonvulsan dari ibu epilepsi selama kehamilan. Beberapa peneliti menemukan bahwa obat antikonvulsan memiliki pontensi yang berefek pada pengembangan janin (Etemad et al., 2012). Penelitian Shaw et al. (1995) yang diukur menggunakan odd ratio menemukan risiko bayi yang mengalami *orofacial cleft* pada ibu yang melaporkan pernah mengalami kejang, tetapi tidak mengkonsumsi obat antikonvulsan selama kehamilan adalah 1,5 (0.55-3.7). Sedangkan pada ibu yang mengkonsumsi obat antikonvulsan selama kehamilan memiliki risiko lebih tinggi: odds ratio = 8,1 (1.0-32.8).

Faktor lingkungan lain seperti paparan bahan kimia dapat diperoleh dari pekerjaan dan lingkungan. Sebuah penelitian melaporkan bahwa sekitar 30% wanita hamil bersentuhan dengan bahan kimia dari produk pembersih, pestisida dan kosmetik yang dapat menjadi predisposisi CL/P pada janin terutama ketika paparan terjadi selama trimester pertama perkembangan janin. Paparan pelarut berbahaya yang ada dalam bahan kimia ini dikaitkan dengan pembentukan CL/P. Studi juga melaporkan peningkatan kejadian CL/P pada anak-anak dari ibu yang bekerja sebagai penata rambut, petani, dan manufaktur kulit atau sepatu di mana mereka terpapar timbal, asam alifatik dan pelarut organik lainnya. (Egbunah, 2022).

Prevalensi *orofacial cleft* bervariasi dari 1 per 500 hingga 1 per 2500 kelahiran, bergantung pada wilayah geografik, ras dan latar belakang etnik. Secara global, ada 1,4 per 1000 kelahiran dengan CL/P non sindrom, untuk ras kaukasian ditemukan ada sekitar 1 per 1000 kelahiran (Cristina et al., 2009). Penelitian Hagberg (1998) di Kota Stockholm, Swedia mendapatkan insidensi 2 per 1000 kelahiran. Risiko tertinggi ada pada keturunan Asia yaitu 14 per 10.000 kelahiran, di ikuti Eropa dengan insidensi dilaporkan sekitar 6 per 10.000 kelahiran terendah ada pada keturunan eropa yaitu 4 per 10.000 kelahiran (Agbenorku, 2013; Angulo-Castro et al., 2017) .

Secara global, tren *orofacial cleft* mengalami penurunan berdasarkan hasil penelitian oleh Wang et al tahun 2023 yang mengambil data dari

Global Burden Disease tahun 2019. Diperlihatkan insidensi *orofacial cleft* turun dari 3.61 per 100,000 di tahun 1990 ke 2.98 per 100.000 di tahun 2019. Meskipun demikian, negara dengan *low-middle income* masih menempati posisi tertinggi untuk insidensi kasus baik pada tahun 1990 maupun tahun 2019. Untuk angka kematian, ditemukan turun dari 0,18 per 100.000 di tahun 1990 ke 0,04 per 100,000 di tahun 2019. Meskipun memperlihatkan tren yang baik, akan tetapi seluruh kasus kematian yang ada, hanya terjadi di regional negara dengan *low-middle income*. Untuk beban penyakit berdasarkan ukuran Disability- Adjusted Life Years (DALYs) ditemukan turun dari 19,63 per 100.000 di tahun 1990 ke 7,51 per 100.000 di tahun 2019 dimana negara dengan *high-middle income* memperlihatkan tren penurunan yang paling tinggi.

Di Indonesia yang termasuk negara *low middle income* tercatat memiliki prevalensi *orofacial cleft* sebesar 0,12% atau 1,2 per 1000 kelahiran berdasarkan hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) nasional tahun 2018 yang dimana angka kejadian kasus ini terlihat meningkat dibandingkan dari hasil riskesdas tahun 2013 sebelumnya yaitu 0,08% atau 0.8 per 1000 kelahiran. Hal ini menunjukkan kasus *orofacial cleft* merupakan masalah di kalangan masyarakat Indonesia yang belum terselesaikan. Selain itu, hasil riskesdas Provinsi Sulawesi Selatan tahun 2018 sedikit lebih kecil dari rata-rata nasional yaitu 0,10% atau sekitar 1 per 1000 kelahiran, yang meskipun lebih kecil tetapi masih terhitung cukup tinggi untuk kejadian konginetal.

Orang dengan CL/P akan mengalami masalah sosial dan ekonomi yang berefek pada kualitas hidup individu dan keluarganya dalam jangka panjang. Beberapa masalah kesehatan seperti pengunyahan, bicara, pendengaran dan bahkan infeksi telinga yang meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas (Wehby and Cassell, 2010). Untuk beban ekonomi, data penduduk Amerika yang mengalami CL/P diperkirakan membutuhkan biaya sekitar 100.000 dollar untuk biaya pengobatan seumur hidup setiap orangnya. Pengobatan *orofacial cleft* memiliki jangka waktu yang panjang dan bertahap, membutuhkan kerja sama berbagai disiplin ilmu seperti dokter gigi, dokter bedah, dokter anak dan psikolog.

Berdasarkan uraian diatas, maka penelitian kami bertujuan untuk mempelajari faktor risiko kejadian *orofacial cleft* pada pasien di celebes cleft centre.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Apa saja faktor risiko ibu yang mempengaruhi kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini yaitu untuk menganalisis faktor risiko kejadian penyakit *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre.

2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini yaitu :

1. Untuk menganalisis faktor risiko usia ibu saat hamil terhadap kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre.
2. Untuk menganalisis faktor risiko jenis pekerjaan ibu terhadap kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre.
3. Untuk menganalisis faktor risiko ibu yang mempunyai riwayat keluarga dengan penyakit *orofacial cleft* terhadap kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre.
4. Untuk menganalisis faktor risiko ibu dengan riwayat konsumsi obat antikonvulsan terhadap kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre.

5. Untuk menganalisis faktor risiko ibu dengan riwayat keterpaparan asap rokok pada saat kehamilan terhadap kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre.
6. Untuk menganalisis faktor risiko ibu dengan riwayat keterpaparan pestisida pada saat kehamilan terhadap kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre.
7. Untuk menganalisis faktor risiko ibu yang paling berpengaruh terhadap kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre

D.Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat memberikan manfaat pada beberapa aspek seperti :

1. Manfaat Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini dapat menambah wawasan peneliti dan memberikan pengalaman berharga dalam melatih kemampuan peneliti dalam mengaplikasikan ilmu yang telah didapatkan selama perkuliahan.

2. Manfaat Ilmiah

Dapat memberi bermanfaat untuk mengembangkan khasanah ilmu pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Gigi khususnya tentang faktor risiko *orofacial cleft* pada masyarakat.

3. Manfaat Praktis

a. Institusi Terkait

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai salah satu sumber informasi yang dapat dijadikan sebagai masukan pada institusi terkait yang berhubungan dengan penanganan masalah kesehatan dalam meningkatkan derajat kesehatan masyarakat.

b. Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat menjadi sumber informasi bagi masyarakat untuk mengetahui bagaimana faktor yang mempengaruhi kejadian penyakit *orofacial cleft*.

c. Peneliti Lain

Hasil Penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pustaka bagi penelitian dalam ruang lingkup yang sama atau bahan perbandingan untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Orofacial cleft

Cleft adalah pembukaan / celah abnormal pada anatomi tubuh yang biasanya tertutup. *Orofacial Cleft* dihasilkan dari penyatuan jaringan bibir dan/atau langit-langit yang tidak tepat selama perkembangan embrionik. (Kapos et al., 2021) *Cleft lip* / celah bibir adalah hasil dari gagalnya bagian bibir menyatu di masa awal janin dan *cleft palate* / celah palatum terjadi ketika bagian dari atap rongga mulut gagal menyatu selama perkembangan janin, meninggalkan celah antara rongga mulut dan rongga hidung. (Kummer, 2013)

Cleft dapat bervariasi dalam panjang dan lebar, tergantung pada derajat penyatuan bagian tubuh. Perlu diingat ketika celah bibir dan/ langit-langit terjadi, semua struktur normal tetap ada tetapi tidak menyatu secara normal. Bagaimanapun, struktur mungkin bersifat hipoplastik, dimana jaringan (tulang, otot dan saraf) tidak berkembang dalam pembentukannya. (Kummer, 2013)

Celah bibir dan/ langit-langit (CL/P) adalah kondisi bawaan dari lahir (terlihat saat kelahiran karena pewarisan atau sesuatu yang terjadi selama kehamilan). Karena *cleft* terjadi akibat gangguan perkembangan janin, *cleft* cenderung mengikuti garis fusi embrional normal. (Kummer, 2013)

Cleft diyakini terjadi karena interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Ketika faktor lingkungan berinteraksi dengan genotipe yang rentan secara genetik selama tahap perkembangan embrionik terjadi. (Sumathy et al., 2020). Celah bibir dan langit-langit dapat hadir sebagai anomali kongenital tersendiri atau mungkin menjadi bagian dari suatu sindrom pada individu yang terkena dengan anomali kongenital lainnya. Bentuk non-sindrom paling baik dipelajari dan terjadi pada 70% kasus. Sisa 30% bayi baru lahir dengan CL/P memiliki anomali kongenital tambahan yang terjadi sebagai bagian dari suatu sindrom. (Egbunah, 2022)

B. Perkembangan Embriologi

Perkembangan embriologis wajah dan palatum bergantung pada pembentukan sel-sel neural crest pada embrio. Sel-sel ini bermigrasi dengan kecepatan berbeda untuk membentuk struktur tengkorak dan wajah. Jika migrasi *neural crest cells* gagal terjadi atau jika migrasinya tertunda, hal ini dapat mempengaruhi pembentukan struktur wajah dan dapat menyebabkan celah atau anomali kraniofasial lainnya.

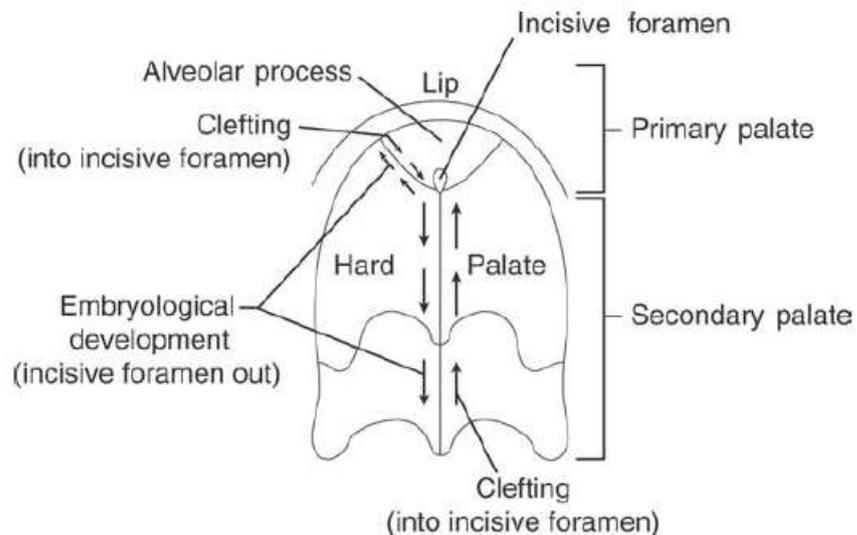
Perkembangan embriologis bibir dan tulang alveolar dimulai sekitar 6-7 minggu kehamilan yang dimulai pada daerah foramen insisus. Gambar 2-1 menunjukkan arah penutupan embriologis. Penyatuan dimulai pada foramen insisivus dan kemudian berlanjut ke arah anterior untuk membentuk tulang alveolar melalui penyatuan garis sutura insisivus

bilateral. Penutupan kemudian dilanjutkan untuk membentuk pangkal hidung anterior dan akhirnya bibir atas. Segmen median dan dua bibir lateral kemudian menyatu, membentuk garis philtrum dan philtral. Ini melengkapi pembentukan bibir atas. (Kummer, 2013)

Perkembangan embriologi langit-langit dimulai sekitar 8-9 minggu kehamilan. Sebelum pembentukan palatum, lidah berada pada posisi tinggi dan posterior, di area rongga hidung posterior. Rak palatal vertikal dan diposisikan di setiap sisi lidah. (Kummer, 2013)

Sekitar minggu ke-7 atau ke-8 kehamilan, lidah mulai turun secara bertahap. Saat ini terjadi, rak palatal bergerak secara perlahan dari posisi vertikal ke posisi horizontal. Mereka kemudian mulai menyatu, pertama dengan premaksila di foramen insisivus dan kemudian dengan satu sama lain. Seperti dapat dicatat pada Gambar 2-1, proses fusi dimulai pada foramen insisivus dan kemudian berlanjut di antara rak palatal, bergerak ke arah posterior sepanjang garis sutura palatina median. Ini melengkapi pembentukan langit-langit keras. Vomer, membentuk sebagian dari septum hidung, bergerak ke bawah. Ini menyatu dengan permukaan superior langit-langit keras, sehingga menyelesaikan pemisahan rongga hidung. Setelah langit-langit keras terbentuk, velum menyatu di garis tengah, membentuk raphe median. Terakhir, uvula terbentuk. Dapat diteorikan bahwa fusi permukaan mulut velum sedikit mendahului fusi permukaan hidung, yang akan menjelaskan kejadian sumbing submukosa

(pada permukaan hidung saja). Perpaduan langit-langit keras dan velum biasanya selesai pada usia kehamilan 12 minggu. (Kummer, 2013)



Gambar 2.1 Pola Perkembangan Embriologis *orofacial cleft*. (Kummer, 2013)

C. Categories of Clefts

Tergantung pada karakteristik embriologi, anatomi, dan fisiologi *cleft*, varietas celah bibir dan langit-langit dapat dikelompokkan menjadi empat kategori umum: (1) Celah bibir, (2) Celah bibir dan langit-langit, (3) Celah langit-langit, dan (4) insufisiensi bawaan dari palatum / langit-langit. (Berkowitz, 2013)

a. Celah Bibir

Celah bibir mungkin *complete*, memanjang dari batas vermillion ke dasar hidung, atau mungkin *incomplete*. Ada berbagai tingkat celah bibir *incomplete*. Dilihat dari *Defect/cacat* minimal yang hanya melibatkan batas

vermilion diamati. Selain itu, *defect* dapat meluas ke hidung sebagai celah submukosa di pita otot, yang dihubungkan hanya oleh selaput lendir, kulit, dan jaringan ikat fibrosa. Semakin *complete* defek pada bibir, semakin besar pengaruh celah pada proses alveolar. Karena hubungan konstan antara bibir dan prosesus alveolar ini, tidak perlu memasukkan prosesus alveolar sebagai entitas terpisah dalam deskripsi dan klasifikasi ini. (Berkowitz, 2013)

Celah di bibir mungkin unilateral atau bilateral, masing-masing terjadi pada satu atau kedua sisi. Jika bilateral, mungkin simetris atau asimetris, yaitu melibatkan atau tidak melibatkan bibir secara seimbang di kedua sisi. Contoh celah bibir dapat dilihat pada gambar 2.2.

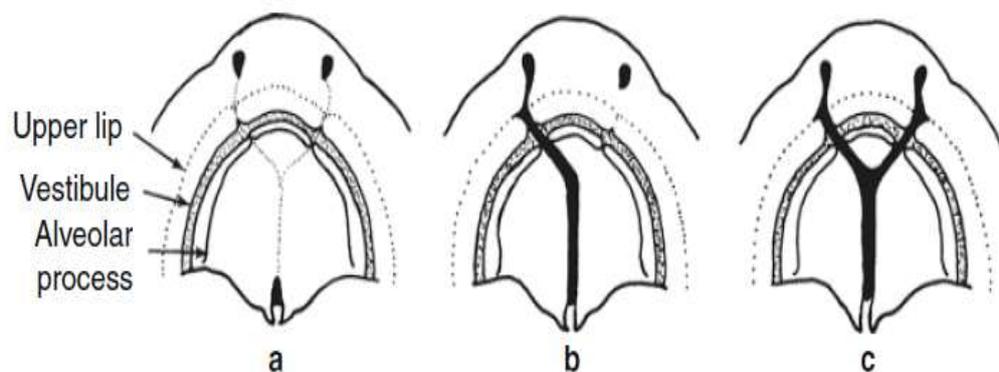


Gambar 2.2 Celah Bibir (Malek, 2001)

b. Celah Bibir dan Langit-langit

Celah bibir dan langit-langit bisa unilateral atau bilateral. Juga dapat berbentuk *complete* atau *incomplete*. Pada celah bibir dan langit-langit unilateral yang *complete*, ada hubungan langsung antara rongga mulut dan rongga hidung di sisi langit-langit tempat celah itu berada. Septum hidung melekat pada proses palatal di sisi yang berlawanan, sehingga memisahkan rongga hidung dari rongga mulut. (Berkowitz, 2013)

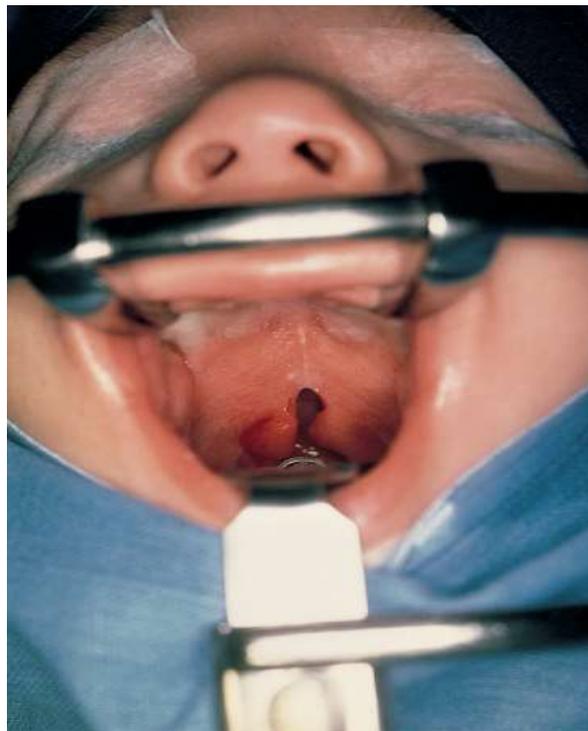
Celah bibir dan langit-langit bilateral juga bisa *complete* atau *incomplete* (Gambar 2.3). Jika *incomplete*, mungkin simetris atau asimetris, tergantung pada keterlibatan kedua belah sisi. Pada celah bibir dan langit-langit bilateral *complete*, kedua rongga hidung berhubungan langsung dengan rongga mulut. (Berkowitz, 2013).



Gambar 2.3 Gambaran skema celah palatum. (a) Celah palatum terisolasi, (b) Celah bibir dan langit-langit unilateral, (c) celah bibir dan langit-langit bilateral. (Berkowitz, 2013)

c. Celah Langit-langit

Pada defek ini, baik bibir maupun prosesus alveolar tidak terlibat. Celah mungkin hanya melibatkan palatum lunak (*incomplete*) atau palatum lunak dan keras (*complete*) tetapi tidak pernah hanya palatum keras saja. Pengamatan ini sesuai dengan temuan bahwa perpaduan palatum keras dan lunak berlangsung dari depan ke belakang (Gambar 2.3 (a) dan 2.4). (Berkowitz, 2013; Malek, 2001)



Gambar 2.4 Celah Palatum (Malek, 2001)

d. Celah Langit-langit Submukosa

Tanda diagnostik awal dari defek ini adalah adanya uvula bifida, pemisahan otot parsial di garis tengah dengan permukaan mukosa yang utuh, dan lekukan garis tengah di tepi posterior tulang langit-langit (Gambar 2.5). (Berkowitz, 2013)

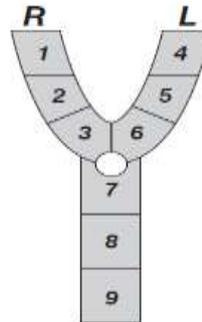


Gambar 2.5. Celah langit-langit submukosa (Berkowitz, 2013)

Selain itu, karena banyaknya jenis celah dan kombinasi yang berbeda, maka Kernahan dan Stark (1958) akhirnya membuat pengklasifikasian celah bibir dan langit-langit. Kernahan dan Stark merekomendasikan agar celah diklasifikasikan berdasarkan perkembangan embriologi, dengan dua kategori dasar: celah langit-langit primer dan celah langit-langit sekunder, dengan foramen insisivus sebagai titik pemisah antara keduanya. (Sumathy et al., 2020)

Langit-langit primer mencakup struktur yang terletak di anterior foramen insisivus. Ini adalah struktur yang menyatu sekitar usia kehamilan 7 minggu yang termasuk alveolus dan juga bibir. Langit-langit sekunder meliputi struktur yang berada di belakang foramen insisivus. Bagian ini adalah struktur yang menyatu sekitar 9 minggu kehamilan dan termasuk langit-langit keras (tidak termasuk alveolus) dan velum. Celah dapat berupa langit-langit primer, langit-langit sekunder, atau keduanya. Walaupun klasifikasi Kernahan dan Stark (1958) telah banyak digunakan oleh profesional, modifikasi klasifikasi ini kemudian diajukan oleh

Kernahan (1971) untuk mempermudah pengklasifikasian berdasarkan keparahan dan lebih mendetail dengan menggunakan format “Y” (Gambar 2.6).

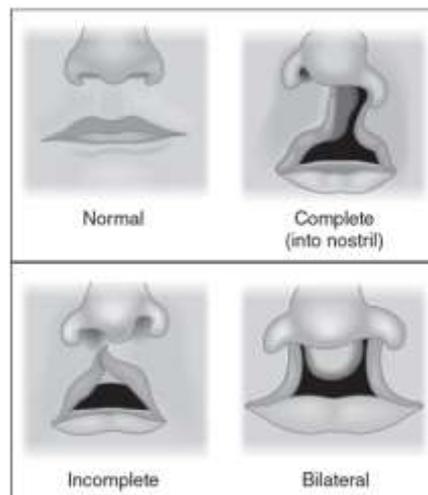


Gambar 2.6 Skema “Y” dalam klasifikasi *cleft* oleh Stark (1971)

(Sumathy et al., 2020)

a. *Cleft Of The Primary Palate*

Celah pada langit-langit utama/*primary* dapat meliputi bibir dan bahkan tulang alveolar seperti gambar 2.7.



Gambar 2.7 Bibir normal dan tipe dasar dari celah bibir (Kummer,

2013)

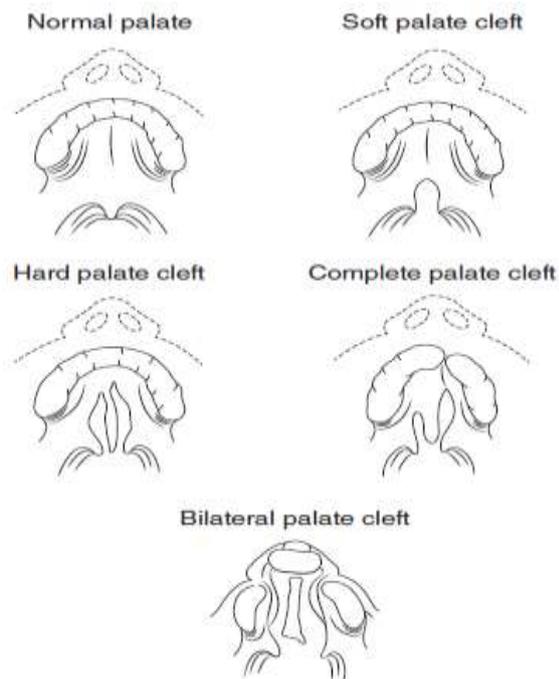
b. Cleft of The Secondary Palate

Celah pada langit-langit sekunder meliputi area di belakang foramen insisivus. Seperti celah bibir, celah langit-langit dapat berbentuk *complete* ataupun *incomplete* dan dapat terjadi dengan berbagai tingkat keparahan, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.8. Celah langit-langit yang *incomplete* mungkin hanya berupa garis di garis tengah uvula atau uvula bifida. Celah langit-langit *incomplete* yang lebih parah dapat meluas ke velum atau ke bagian langit-langit keras. Sebuah celah *complete* dari langit-langit sekunder melewati uvula dan velum, dan kemudian mengikuti garis sutura palatina median melalui palatum sampai ke foramen insisivus. Tulang vomer, yang membentuk bagian bawah septum hidung, biasanya menempel pada segmen palatal yang lebih besar pada celah unilateral, dan tidak melekat pada salah satu segmen pada celah bilateral. Celah langit-langit dapat terjadi dengan atau tanpa celah bibir. (Sumathy et al., 2020)

c. Submucous Cleft Palate

Celah langit-langit submukosa adalah cacat bawaan yang memengaruhi struktur dasar palatum mulut, sedangkan mukosa masih utuh. Patogenesis yang tepat dari sumbing submukosa belum dipahami dengan jelas, tetapi kemungkinan terkait dengan perkembangan embriologis yang tertunda dari permukaan hidung langit-langit bila dibandingkan dengan permukaan mulut. Celah

submukosa dapat bervariasi dalam tingkat keparahan dari uvula displastik atau sedikit bifida hingga celah di bawah mukosa mulut yang mengalir melalui otot velum dan tulang langit-langit keras sampai ke area foramen insisivus (Sumathy et al., 2020).



Gambar 2.8 Palatum/langit-langit normal dan tipe dasar dari celah palatum (Sumathy et al., 2020)

D. Epidemiologi

Prevalensi variasi *cleft* secara signifikan bergantung pada latar belakang ras. Prevalensi tertinggi berada pada *native americans* dengan 1 : 300 kelahiran, kemudian asia 1 : 500 kelahiran, kemudian kaukasian 1:800. Prevalensi terendah berada pada penduduk asli Afrika (1:2000) (Sumathy et al., 2020). Mossey (2007) juga menemukan bahwa secara umum di Amerika, tren CL/P tertinggi pada ras kulit putih, sedang pada

ras hispanik, dan terendah pada ras kulit hitam. Di India, penelitian yang mengambil data dari Global Burden Disease tahun 2016 menemukan prevalensi CL/P ada 32,18/10.000 dengan 1,3/1000 kelahiran (Balaji, 2018).

Distribusi malformasi *cleft* ditemukan paling besar pada celah langit-langit/palatum yang terisolasi dan paling ringan untuk celah bibir. Sebagai bukti, penelitian di Skotlandia Barat melaporkan sekira 45% kasus dari celah bibir dan langit-langit dan 66% kasus celah langit-langit telah dikaitkan dengan malformasi penyakit, sementara di dataset di Swedia melaporkan frekuensi celah palatum : 46.7%, celah bibir dan langit-langit : 36.8% dan celah bibir : 13.6%. Lebih lanjut, dalam kelompok celah bibir dan langit-langit, frekuensi celah bibir dan langit-langit bilateral lebih tinggi dibandingkan dengan unilateral (Mossey, 2007).

Distribusi frekuensi yang didominasi laki-laki di CL/P dan dominasi perempuan di CP adalah secara konsisten dilaporkan dalam kumpulan data di seluruh dunia. Sekitar 55% : 45% perbandingan antara laki-laki dan perempuan (Bennun, 2015). Juga dominasi laki-laki di CL/P lebih terlihat dengan meningkatnya keparahan sumbing (Mossey, 2007).

Berdasarkan tipe celah bibir dan langit-langit, celah unilateral berada sekitar 80–85% dari semua kasus CL(P) dan dua pertiganya berada pada sisi kiri terlepas dari jenis kelamin, ras, dan tingkat keparahan cacat. Penjelasan yang mungkin bahwa pembuluh darah, yang mensuplai sisi

kanan kepala janin meninggalkan arkus aorta lebih dekat ke jantung dan mungkin lebih baik dialiri darah daripada yang mengalir ke sisi kiri diusulkan oleh Johnston dan Brown tetapi ini cukup sulit diverifikasi (Mossey, 2007).

Pada topik mengenai beban penyakit, sebagai penyakit dengan cacat bawaan lahir, menyebabkan biaya yang signifikan untuk rehabilitasi, kesulitan emosional, dan ekonomi.(Balaji, 2018). Beban penyakit yang dihitung berdasarkan indikator DALYs (Disability-Adjusted Life Years) ditemukan bahwa perempuan lebih terdampak dibandingkan laki-laki yaitu dengan total DALYs sebesar 24264 (12595-44321). (Balaji, 2018)

The Lancet Commission on Global Surgery pada tahun 2015 menunjukkan bahwa >95% populasi di Asia Selatan dan Tenggara termasuk India tidak memiliki akses ke perawatan bedah. Laporan tersebut juga menandakan fakta bahwa akses ke perawatan bedah tidak merata. Hampir tidak adanya akses di banyak negara berpenghasilan rendah dan menengah merupakan krisis kesehatan darurat, yang memerlukan perhatian dan bantuan segera dari perhimpunan kesehatan global. (Balaji, 2018)

E. Faktor Risiko

Beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian celah bibir dan langit-langit secara umum dibagian menjadi dua kategori. Pertama ada faktor endogen (internal) yang mencakup kelainan kromosom dan kelainan

genetik. Kedua ada faktor eksogenous (eksternal) yang mencakup usia orang tua, *environmental teratogens* seperti konsumsi rokok, alkohol, konsumsi obat-obatan tertentu seperti phenytoin (Dilantin), valium, and kortikostteroid, polusi timbal, terekspos bahan kimia seperti pestisida, diabetes meilitus dan infeksi yang menyebabkan demam tinggi. (Kummer, 2013). Kedua faktor ini dikatakan saling terkait dan menjadi faktor risiko *orofacial cleft* atau disebut sebagai multifaktorial. (Cheshmi et al., 2020)

1. Faktor Endogen

Riwayat keluarga dianggap sebagai salah satu penyebab yang dapat menyebabkan celah bibir dan langit-langit. Misalnya, risiko pemindahan salah satu orang tua yang memiliki celah bibir dan langit-langit ke anaknya adalah 9%, risiko pemindahan orang tua yang tidak terpengaruh yang memiliki anak dengan celah bibir dan langit-langit ke anak keduanya adalah 4%. (Egbunah, 2022; Sumathy et al., 2020)

Kelainan genetik yang terkait dalam kerentanan terhadap CL/P Non-Sindrom:

1. *Growth factors* : TGFA, TGFb3 (berpedan dalam migrasi sel dan penggabungan rak palatal saat masa embrio)
2. *Transcription factors* : MSX1, IRF6, TBX22, SUMO1
3. Gen terkait dengan metabolisme xenobiotik : CYP1A1, GSTM1, NAT2
4. Gen yang terkait dengan metabolisme tubuh : MTHFR, RARA, MN1
5. Gen yang terkait dalam respon imun : PVRL1, IRF6

2. Faktor Eksogen

a. Usia Kehamilan

Usia ibu merupakan faktor risiko yang diketahui untuk kejadian beberapa kelainan kromosom, salah satunya celah bibir dan langit-langit. (Bille et al., 2005)

b. Konsumsi Rokok

Beberapa penelitian secara konsisten menghasilkan perkembangan CL/P janin sebesar 1,3-1,5 pada wanita hamil yang merokok. (Cristina et al., 2009a; Egbunah, 2022; Lie et al., 2008) Namun, hubungan antara ibu yang merokok dan CL/P meskipun signifikan, tidak kuat bila merokok adalah satu-satunya faktor etiologi. Ketika ibu merokok dan latar belakang genetik juga ikut dipertimbangkan, efek gabungannya akan lebih signifikan. Kebiasaan merokok ibu saat kehamilan berpengaruh terhadap gen TGFB3 dan MN1 (Berkowitz, 2013). Beberapa penelitian berusaha mengungkap mekanisme biologis yang mendasari kejadian ini. Asap tembakau mengandung sebagian besar bahan kimia berbahaya. Diduga bahwa kejadian CL/P dikaitkan dengan varian gen yang mengatur tentang jalur detoksifikasi asap rokok (Lie et al., 2008). Beberapa kandidat gen yang terkait dengan komponen detoksifikasi diantaranya *arylamine N-acetyltransferases* (NAT1 dan NAT2), *Cytochrome P450* (CYP1A1) dan *glutathione S-transferase* (GTS). Studi yang dilakukan oleh (Egbunah (2022)

menemukan bahwa ibu yang merokok dikombinasikan dengan genotipe glutathione s-transferase (GSTT1) ibu, secara signifikan meningkatkan risiko CL/P dengan rasio 4,9. Penelitian ini juga melaporkan bahwa merokok ibu dan genotipe MSX1 bayi memiliki efek sinergis, meningkatkan risiko pengembangan CL/P sebesar 7,16 kali.

c. Konsumsi Alkohol

Ibu dengan kebiasaan minum alkohol yang berat, selain menyebabkan *fetal alcohol syndrome*, juga dapat meningkatkan risiko CL/P pada janin yang sedang berkembang. Studi telah menunjukkan bahwa CL/P adalah 1,5-4,7 kali lebih mungkin berkembang dengan cara yang tergantung pada dosis ketika wanita hamil mengkonsumsi alkohol juga durasi wanita hamil mengkonsumsi alkohol.(Cristina et al., 2009) Dan wanita hamil yang mengonsumsi lebih dari lima minuman per kesempatan 3,4 kali lebih mungkin memiliki anak dengan CL/P. Namun, konsumsi alkohol tingkat rendah tampaknya tidak meningkatkan risiko pengembangan CL/P. (Egbunah, 2022)

d. Konsumsi Antikonvulsan

Mayoritas anak yang lahir dengan ibu yang menderita epilepsi, mereka berisiko tinggi mengalami malformasi konginetal. Obat antikonvulsan memiliki pontensi yang berefek pada pengembangan janin (Etemad et al., 2012).

Wanita dengan epilepsi memiliki peningkatan risiko memiliki keturunan dengan CL/P. Ini bisa jadi karena efek teratogenik antikonvulsan atau mungkin karena faktor genetik yang mendasari yang terkait dengan epilepsi. (Holmes et al., 2008) . Korelasi yang kuat dan signifikan telah ditetapkan antara penggunaan antikonvulsan seperti fenitoin/hidantoin, oksazolidinon, asam valproat dan phenyltrazine selama kehamilan dan perkembangan anomali kongenital janin (Holmes et al., 2008). Sebuah studi melaporkan peningkatan yang signifikan dalam penggunaan benzodiazepine oleh ibu dari anak-anak dengan CP dan peningkatan CL/P yang tidak signifikan. Studi lain melaporkan hubungan antara paparan diazepam pada trimester pertama dan celah janin. (Egbunah, 2022)

e. Paparan Bahan Kimia

Paparan Bahan kimia dapat diperoleh dari pekerjaan dan lingkungan. Sebuah penelitian melaporkan bahwa sekitar 30% wanita hamil bersentuhan dengan bahan kimia dari produk pembersih, pestisida dan kosmetik yang dapat menjadi predisposisi CL/P pada janin terutama ketika paparan terjadi selama trimester pertama perkembangan janin. Paparan pelarut berbahaya yang ada dalam bahan kimia ini dikaitkan dengan pembentukan CL/P. Studi juga melaporkan peningkatan kejadian CL/P pada anak-anak dari ibu yang bekerja sebagai penata rambut, petani, dan

manufaktur kulit atau sepatu di mana mereka terpapar timbal, asam alifatik dan pelarut organik lainnya. (Egbunah, 2022).

f. Faktor Nutrisi

Status gizi memainkan peran penting dalam mengembangkan celah bibir dan langit-langit. Penelitian pada hewan menemukan bahwa defisiensi vitamin menyebabkan CL/P. (Munger et al., 2004). Kekurangan asam folat diduga menjadi penyebab kejadian CL/P, karena jaringan embrionik dari wajah diperloreh dari sel krista neural dimana forat memiliki peran penting dalam pembentukan tabung neural (Munger et al., 2004).

Kekurangan vitamin B6, asam folat dan zinc adalah alasan utama meningkatnya risiko CL/P. Kekurangan nutrisi ini menyebabkan celah bibir dan langit-langit. Terlihat bahwa ibu dengan anak mengidap CL/P memiliki konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan ibu dengan anak tanpa CL/P (Sumathy et al., 2020).

F. Tabel Sintesa Penelitian

Tabel 2.1
Tabel Sintesa Faktor yang Mempengaruhi Kejadian *Orofacial cleft*

No	Judul Penelitian	Nama Peneliti/Tahun	Populasi dan Sampel	Desain	Kesimpulan
1.	Risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Shenyang, China	(Wang et al., 2009)	<ul style="list-style-type: none"> - Populasi : Seluruh bayi yang lahir (<28 minggu dan masih dalam kandungan tetapi telah terdiagnosis <i>oral cleft</i> saat prenatal) dan terpantau sistem surveilans di Kota Shenyang, China. - Sampel : Studi ini melibatkan 586 orang tua bayi dengan kasus positif (n = 586) dan 1172 orang tua bayi dengan kasus kontrol (n = 1172) 	<i>Case-Control Study</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Analisis menunjukkan bahwa faktor risiko CL/P berbeda dengan CP. Dibandingkan dengan CP, risiko CL/P lebih kuat pada sebagian besar faktor lingkungan termasuk penggunaan obat analgesik dan antipiretik, paparan asap rokok pasif setiap hari, dan konsumsi acar sayuran, dengan konsumsi daging dan suplemen asam folat bersifat protektif, sedangkan CP lebih kuat terkait dengan riwayat celah mulut sebelumnya.

2.	A Case-control Study of Environmental Risk Factors for Nonsyndromic Cleft of the Lip and/or Palate in Xuzhou, China	(Xu et al., 2015)	<ul style="list-style-type: none"> - Masyarakat yang terdaftar RS Ibu dan Anak di Kota Xuzhou, China. Dari tahun 2012-14 - 527 subjek dengan 200 kasus dan 327 kontrol. 	Case-Control Study	<ul style="list-style-type: none"> - Studi ini menemukan 3 variabel utama penyebab kejadian <i>orofacial cleft</i> non sindromik; riwayat keluarga, polusi pestisida dan dekorasi indo dalam 3 bulan pertama kehamilan. - Faktor protektif juga disebutkan yaitu tingginya tingkat pendidikan orang tua. Studi memperlihatkan orang tua dengan tingkat pendidikan rendah yang mana berpengaruh terhadap kebiasaan merokok dan kebiasaan diet yang sehat - Selain itu, konsumsi multivitamin juga secara statistik menjadi faktor protektif kejadian cleft left non sindromik.
3.	Distribution and risk factors of cleft lip and palate on patients from a sample of Damascus hospitals - A case-control study	(Nahas et al., 2021)	<ul style="list-style-type: none"> - Populasi : Seluruh pasien yang dirujuk ke <i>Damascus Hospital</i> departemen omfs dan bedah plastik dan <i>Al Zahrawi Hospital for</i> 	Case-Control Study	<ul style="list-style-type: none"> - Distribusi frekuensi kejadian <i>orofacial cleft</i> berdasarkan jenis kelamin lebih banyak pada laki-laki (51,9%) secara keseluruhan, akan tetapi jika lebih spesifik ke celah langit-langit, maka distribusi penyakit berdasarkan jenis kelamin lebih banyak pada perempuan yaitu 61.1%., Berdasarkan tipe

			<p><i>obstetrics and gynaecology.</i></p> <p>- Sampel : 133 pasien CL/P dari tahun 2016-2019 di <i>Damascus Hospital</i> departemen omfs dan bedah plastik dan 133 pasien non CL/P di <i>Al Zahrawi Hospital for obstetrics and gynaecology.</i></p>		<p><i>cleft</i> lebih banyak pada celah bibir dan langit-langit (42%). Untuk celah bibir sendiri, distribusi terbesar ada pada jenis <i>complete</i> yaitu 51,5% dan berbanding terbalik dengan celah langit-langit dengan distribusi terbesar pada jenis <i>incomplete</i> yaitu 46,6%.</p> <p>- Hasil uji statistik Chi-Square untuk menganalisis faktor risiko celah bibir dan langit-langit, ditemukan bahwa faktor risiko seperti konsumsi anti konvulsan, konsumsi asam retinoid, tidak mengkonsumsi asam folat, merokok memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kejadian celah bibir dan langit-langit.</p>
4.	<i>Parental exposures and risk of nonsyndromic orofacial clefts in offspring: A case-control study in Greece</i>	(Mirilas et al., 2011)	- Populasi dari penelitian ini adalah masyarakat Yunani/Greece (<i>Hospital Based Study</i>) yang dioperasikan di Departemen Bedah Anak (Menaungi 16	<i>Hospital Based Case-Control Study</i>	<p>- Distribusi Frekuensi Kasus sebanyak 15/35 CL/P, 11/35 CL, dan 9/35 CP.</p> <p>- Pada indikator pekerjaan ayah dan ibu diperoleh bahwa pekerjaan ayah yang dikelompokkan kedalam "risiko tinggi" memiliki hubungan signifikan terhadap kejadian CL/P dengan risiko 3x lebih tinggi (OR:3), akan tetapi, sedikit berbeda pada indikator</p>

			<p>prefektur) tahun 2004-2009.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sampel penelitian diambil 35 pasien yang tidak dioperasi dan dicocokkan dengan kelompok kontrol yang diambil di Rumah sakit yang sama dengan cara prospektif di tahun 2009 karena sakit perut/cedera. 		<p>pekerjaan ibu yang tidak memperlihatkan hubungan signifikan.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pada indikator ibu perokok pasif, diperoleh frekuensinya lebih tinggi pada kasus dari pada kontrol, dan kecenderungan meningkat 1.58 dan 1.81 kali lebih tinggi. Meskipun secara statistik belum mencapai hasil yang signifikan.
5.	<i>Parent's Occupation and Isolated Orofacial Clefts in Norway: A Population-based Case-control Study</i>	(Nguyen et al., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> - Populasi dari penelitian ini adalah seluruh penduduk Norwegia. - Sampel penelitian kelompok kasus ada sebanyak 574 kasus dan kelompok kontrol ada sebanyak 763 yang diambil 	<i>Population Based Case-Control Study</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Pekerjaan Ibu : ada hubungan yang kuat antara kejadian CP dengan pekerjaan ibu di bidang manufaktur (aOR=3.8) dan produksi makanan (aOR=7.1). diantara ibu yang pekerja sebagai penata rambut, terlihat peningkatan risiko CL/P (aOR=4.8). - Pekerjaan Ayah : ada hubungan yang kuat antara kejadian CP dengan ayah anak yang bekerja sebagai <i>housekeeping</i> (aOR=12).

			secara acak di Medical Birth Registry of Norway		Juga meningkatnya risiko ayah anak yang bekerja dengan kayu terhadap kejadian CL/P dan CP (aOR=1.7 , 2.0) dan yang bekerja di bidang kesehatan (CL/P, 2.1)
6.	<i>A case-control study of environmental exposures for nonsyndromic cleft of the lip and/or palate in eastern Guangdong, China</i>	(Lin et al., 2014)	<ul style="list-style-type: none"> - Populasi : pasien yang terdaftar di <i>cleft lip and palate treatment center</i> yang bekerja sama dengan Li Ka Shing foundation dan berlokasi di bagian barat kota Guangdong, China. - Sampel : Total 958 pasien (479 kasus dan 479 kontrol) yang diambil dari april 2010 hingga april 2013 dengan usia anak dibawah lima tahun. 	<i>Case Control Study</i>	<ul style="list-style-type: none"> - CL/P menjadi penyakit konginetal bawaan yang paling umum, diikuti CB dan CP - Jenis kelamin laki-laki lebih kecil kemungkinannya terkena CL/P dibandingkan dengan perempuan - Berdasarkan musim kelahiran, ditemukan bahwa kejadian CL/P lebih sering pada kelahiran di musim dingin dan musim semi - Berdasarkan golongan darah, ditemukan bahwa golongan darah B lebih sedikit kemungkinannya terkena CL/P dan paling tinggi kemungkinan adalah orang dengan golongan darah B. - Usia orang tua saat kehamilan mempunyai pengaruh signifikan terhadap kejadian CL/P. Usia ibu dibawah 19 tahun dan ayah diatas 35 tahun lebih tinggi kemungkinan anaknya terkena CL/P. - Adanya riwayat aborsi ibu

					sebelumnya ditemukan berpengaruh secara signifikan terhadap kejadian CL/P.
7.	<i>Assessment of the correlation between various risk factors and orofacial cleft disorder spectrum: a retrospective casecontrol study</i>	(Cheshmi et al., 2020)	<ul style="list-style-type: none"> - Populasi : Data pasien yang terdaftar pada <i>The Craniofaciali and Cleft Research Center of Isfahan University of Medical Sciences, Iran</i> sejak 2014-2020. - Sampel : total sebanyak 323 kelompok kasus dan 400 kelompok kontrol yang masuk kedalam studi yang diambil pada database 	<i>Case-Control Study</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak adanya hubungan signifikan secara statistik antara kejadian CL/P dengan jenis kelamin, riwayat konsumsi obat saat kehamilan, dan riwayat penyakit sistemik. - Kelahiran anak dengan CL/P memiliki potensi berkorelasi dengan variabel riwayat aborsi orang tua, perkawinan sedarah, dan komplikasi selamat kehamilan (OR: 1,98 , 1.92 , 1.41)
8.	<i>Risk of non-syndromic orofacial clefts by maternal rural-urban residence and race/ethnicity:</i>	(Kapos et al., 2021)	<ul style="list-style-type: none"> - Populasi : Data dari Washington State Department of Health birth certificates dari tahun 1989-2014 	<i>Population-Based Case-Control Study</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalensi kejadian CL/P di Washington State tahun 1989-2014 adalah 1.0 per 1000 kelahiran - Bayi yang lahir dari ibu yang tinggal di pedesaan sedikit lebih

	<p><i>A population-based case-control study in Washington State 1989-2014</i></p>		<p>yang dikaitkan dengan data di Washington Comprehensive Hospital Abstract Reporting System (CHARS)</p> <p>- Sampel : Sebanyak 2136 pasien CL/P non sindromik dengan 25826 kontrol (perbandingan 10:1)</p>	<p>mungkin mengalami CL/P (OR 1.12)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bayi yang lahir dari ibu dengan ras Amerika-India sedikit lebih mungkin mengalami CL/P dibandingkan dengan ibu kulit putih (OR 1.73) - Sedangkan bayi lahir dari ibu dengan ras hispanik dan berkulit hitam cenderung lebih sedikit kemungkinannya mengalami CL/P dibandingkan dengan ibu kulit putih, utamanya pada jenis CP - Bayi yang lahir dari ibu ras asia juga memperlihatkan lebih kecil kemungkinannya mengalami CL/P dibandingkan dengan ibu ras putih, dengan sedikit perbedaan pada subtype CL/P.
--	---	--	--	--

G. Kerangka Teori

Cleft adalah pembukaan / celah abnormal pada anatomi tubuh yang biasanya tertutup. *Cleft lip* / celah bibir adalah hasil dari gagalnya bagian bibir menyatu di masa awal janin dan *cleft palate* / celah palatum terjadi ketika bagian dari atap rongga mulut gagal menyatu selama perkembangan janin, meninggalkan celah antara rongga mulut dan rongga hidung. (Kummer, 2013)

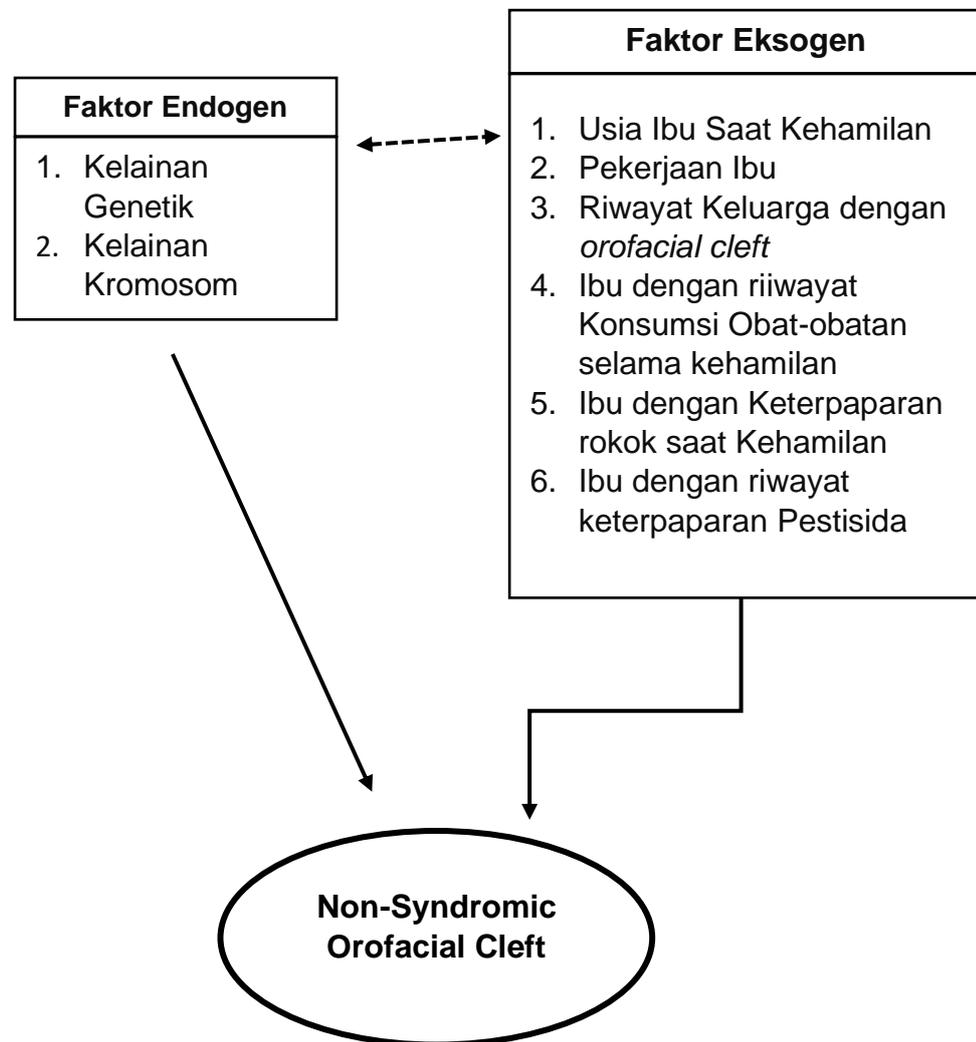
CL/P adalah kondisi bawaan (sejak lahir karena warisan atau sesuatu yang terjadi selama kehamilan). Celah dapat terjadi karena gangguan atau keterlambatan migrasi sel atau pergerakan *shelf/rak* palatal yang seharusnya terjadi di minggu 5 hingga 12 kehamilan. Ada beberapa penyebab dasar CL/P dan keterkaitannya dengan anomali kraniofasial, termasuk kelainan kromosom dan kelainan genetik, yang keduanya merupakan faktor endogen (internal). Baru-baru ini, usia orang tua yang lebih tua juga dikaitkan dengan peningkatan risiko bibir sumbing dan celah langit-langit). Celah juga dapat disebabkan oleh teratogen lingkungan atau faktor mekanis dalam rahim. Keduanya dianggap sebagai faktor eksogen (eksternal). (Kummer, 2013)

Teratogen lingkungan adalah zat yang dapat menyebabkan malformasi konginetal. Teratogen yang telah dikaitkan dengan CL/P termasuk merokok, konsumsi alkohol, obat-obatan tertentu, pencemaran timbal, virus seperti rubella dan influenza menjadi faktor risiko kejadian CL/P. Penelitian terbaru menyatakan bahwa seorang ibu disaat kehamilannya juga melakukan

renovasi rumah dan penambahan furnitur, berisiko tinggi mengalami kejadian CL/P (Kummer, 2013; Xu et al., 2015).

Meskipun berbagai penyebab *CL/P* telah diidentifikasi, etiologi *CL/P* pada satu individu sangat kompleks dan mungkin melibatkan kombinasi faktor. Beberapa gen dapat berkontribusi pada kejadian *CL/P*. Gen-gen ini dapat menyebabkan kecenderungan genetik tersebut, tetapi mungkin tidak menyebabkan *cleft* kecuali dikombinasikan dengan faktor lingkungan tertentu. Padahal, pada kebanyakan kasus penyebab sumbing bukan karena satu faktor saja, melainkan karena interaksi beberapa faktor atau disebut dengan multifaktorial (Kummer, 2013).

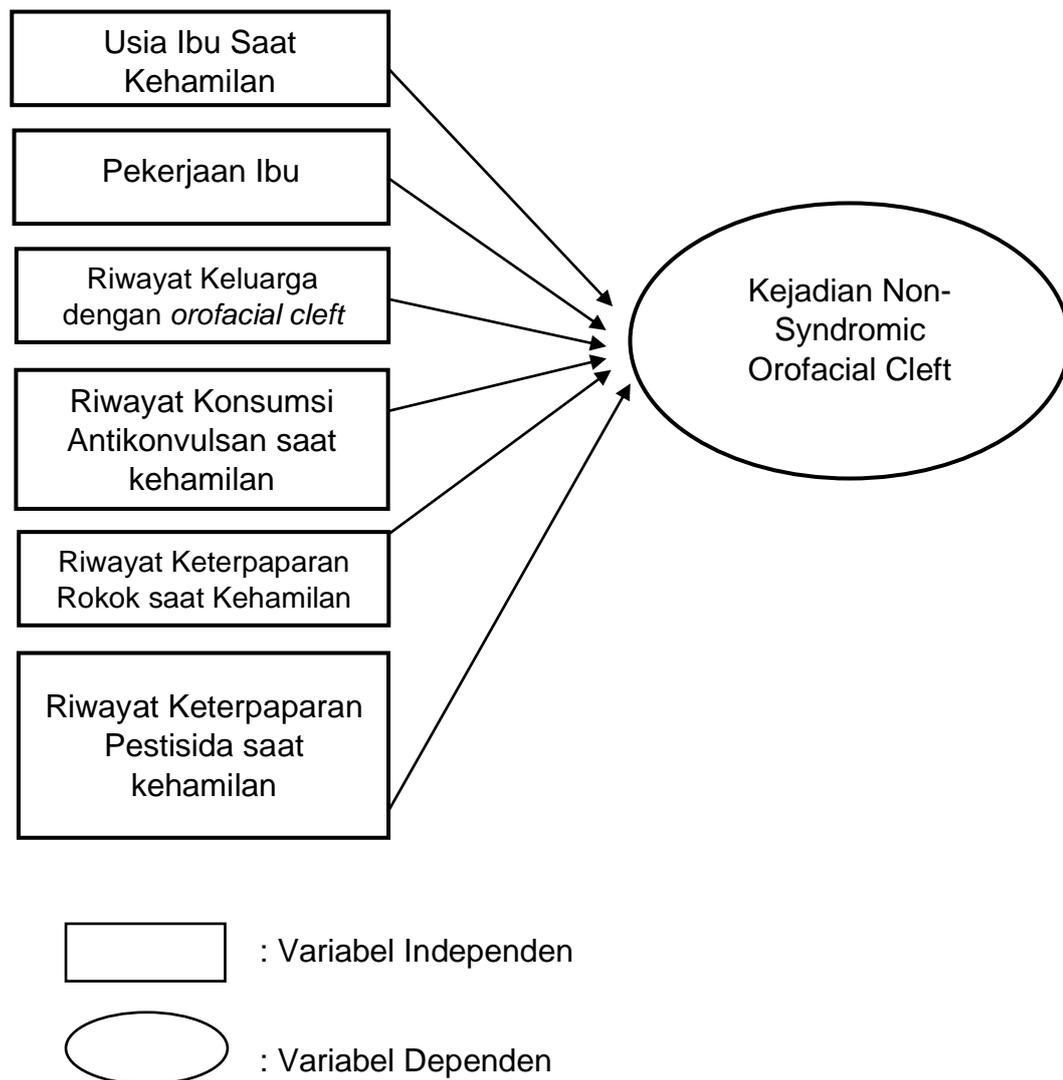
Berdasarkan beberapa uraian teori tersebut, berikut kerangka teori yang dijadikan acuan pada penelitian ini:



Gambar 2.9 Kerangka Teori *Orofacial cleft* (Kummer, 2013; Sumathy et al., 2020)

H. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini berfokus pada faktor risiko eksogen penyebab CL/P non sindromik berdasarkan kerangka teori yang telah dijabarkan. Adapun kerangka konsep dalam penelitian ini yaitu :



Gambar 2.10 Kerangka Konsep Penelitian

I. Hipotesis Penelitian

1. Usia ibu saat hamil merupakan faktor risiko kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre..
2. Pekerjaan ibu merupakan faktor risiko kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre.
3. Ibu yang mempunyai riwayat keluarga dengan penyakit *orofacial cleft* merupakan faktor risiko kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre.
4. Ibu dengan riwayat konsumsi obat antikonvulsan merupakan faktor risiko kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre.
5. Ibu dengan Riwayat keterpaparan rokok pada saat kehamilan merupakan faktor risiko kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre.
6. Ibu dengan riwayat keterpaparan pestisida pada saat kehamilan merupakan faktor risiko kejadian *orofacial cleft* pada bayi di Celebes Cleft Centre.