

ETIOLOGI DAN TERAPI *CLEFT LIP AND PALATE*

(*LITERATURE REVIEW*)

SKRIPSI



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

EMA

J011 18 1015

DEPARTEMEN ILMU BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

ETIOLOGI DAN TERAPI CLEFT LIP AND PALATE

(LITERATURE REVIEW)

SKRIPSI

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin

Sebagai Salah Satu Syarat

untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi

EMA

J011 18 1015

DEPARTEMEN ILMU BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Etiologi dan Terapi *Cleft Lip and Palate*


Oleh : Ema/ J011 18 1015

Telah Diperiksa dan Disahkan

Pada Tanggal 08 Februari 2021

Oleh:

Pembimbing



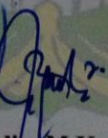
drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.BM (K)

NIP. 19741010 200312 1 002

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin



drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM (K)

NIP. 19730702 200112 1 001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

Nama : Ema

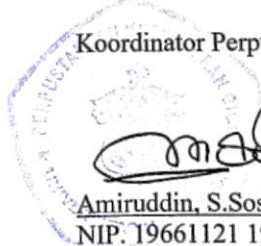
NIM : J011 18 1015

Judul : Etiologi dan Terapi *Cleft Lip and Palate*

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Unhas.

Makassar 08 Februari 2021

Koordinator Perpustakaan FKG Unhas



Amiruddin, S.Sos.
NIP: 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Ema

NIM : J011 18 1015

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “ETIOLOGI DAN TERAPI *CLEFT LIP AND PALATE* “ 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 orang lain.

Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan seperlunya

Makassar, 08 Februari 2021



EMA
NIM J011 18 1015

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah swt karena atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan penelitian *literature review* skripsi ini yang berjudul “**Etiologi dan Terapi Cleft Lip and Palate**”. Penulis menyadari sepenuhnya kesederhanaan isi *literature review* ini baik dari segi bahasa terlebih pada pembahasan materi ini. Penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari pembaca untuk dijadikan sebagai bahan acuan untuk penyusunan selanjutnya. Dengan penuh kerendahan hati penulis menyadari menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak sehingga penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada :

1. Kepada almarhum tercinta **Ayahanda Yusuf Ishak** yang selalu melimpahkan kasih sayang dan mendukung penulis dalam keadaan apapun serta semoga ayah bangga disana melihat anak ayah sudah menyelesaikan tahap awal ini.
2. Orang tua tercinta **Ibunda Hj. Farida Sahureng** serta kedua saudara yang tersayang **Iyas Yusuf** dan **Sadaruddin** atas segala doa, dukungan, nasihat, motivasi serta perhatian yang sangat besar dan berharga yang telah diberikan kepada penulis hingga saat ini serta yang selalu melimpahkan kasih sayang dan mendukung penulis dalam keadaan apapun serta selalu mendoakan penulis.
3. **drg, Andi Tajrin, M.Kes., Sp.BM(K)** selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk selalu memberikan saran bimbingan dan motivasi

kepada kami untuk semangat dalam menyelesaikan skripsi ini. Semoga beliau selalu diberi kekuatan dan dijaga oleh Allah swt dalam lindungan-Nya.

4. **drg, Fadel** selaku residen departemen bedah mulut yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan saran bimbingan dan motivasi kepada kami untuk semangat dalam menyelesaikan skripsi ini. Semoga beliau selalu diberi kekuatan dan dijaga oleh Allah swt dalam lindungan-Nya.
5. **drg, Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
6. **Segenap Dosen/Staf Pengajar dan Staf Pegawai Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin** yang telah memberikan ilmu dengan tulus dan sabar kepada penulis sehingga bisa sampai pada tahap sekarang ini.
7. Teman Seperjuangan skripsi *literature review* saudari **Melinda** yang telah banyak membantu penulis dalam penyelesaian literature review ini. Menjadi teman sepembimbingan bersama **Melinda** merupakan hal yang penulis sangat syukuri dalam perjalanan menyelesaikan literature review ini.
8. Sahabat sesama SMA hingga sekarang **Nurul Qalbi, Ilmi, Novi, Sisa dan Anggi** yang selalu menjadi penyemangat dan mendoakan penulis.
9. Sahabat tercinta **Dian Rafika Sari** yang selalu mendukung, memberi semangat dan mendoakan penulis dalam menyelesaikan literatur review ini
10. Teman-teman seperjuangan **Nur Fahira Farham, Lisa Purnamawaty Usman, Nanni, Irmayanti, Nurul Inayah Haspullah, Nurkhalisah, Mukminina,**

Rusnia, dan **Nur Awaliah** yang selalu mendampingi dan memberi semangat selama proses penyelesaian literatur review ini.

11. Teman-teman **Cingulum 2018** yang selalu mendukung dalam penyelesaian literatur review.
12. Dan pihak pihak lainnya yang belum sempat disebutkan satu persatu. Semoga semua bantuan yang telah diberikan dapat bernilai ibadah dan Allah swt berkenan memberikan balasan yang lebih dari hanya ucapan terimakasih oleh penulis.

Mohon maaf atas segala kesalahan dalam rangkaian pembuatan literature review ini. Semoga literature review ini dapat bermanfaat dalam perkembangan ilmu kedokteran gigi kedepannya.

Makassar, 13 Desember 2020

Hormat Kami

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Nur Awaliah', written over a faint rectangular box.

Penulis

ABSTRAK

ETIOLOGI DAN TERAPI *CLEFT LIP AND PALATE*

(*Literature Review*)

Ema

Mahasiswa Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

Latar belakang: Celah orofacial (OFCs) adalah salah satu malformasi bawaan yang paling umum terjadi di seluruh dunia, mempengaruhi 1 dari 700 kelahiran. Celah orofacial (OFCs) merupakan kelahiran cacat bawaan yang mempengaruhi wajah dan rongga mulut. *Cleft lip and palate* (CLP/ celah bibir dan langit-langit) dapat bersifat *unilateral* ataupun *bilateral*. Etiologi CL/P adalah multifaktorial yaitu faktor genetik, faktor lingkungan, dan potensi interaksi antara gen dan faktor lingkungan atau dapat terjadi sebagai bagian dari sindrom (50-80%), atau lebih umum dalam bentuk non-sindrom (70%). Penatalaksanaan celah orofasial juga merupakan proses yang cukup kompleks meliputi operasi bedah plastik, terapi wicara, audiologi, konseling psikologis, terapi orthodontic, penatalaksanaan primer operatif, serta penggunaan NAM sebelum pembedahan. **Tujuan:** Menjelaskan tentang tentang kelainan cleft lip and palate seperti embriologi kraniofasial pada manusia, definisi, klasifikasi, etiologi dan faktor penyebab, gen penyebab, serta terapi atau penanganan *cleft lip and palate*. **Metode:** *Literature review*. **Hasil:** Pada insidensi jenis kelamin laki-laki memiliki tingkat kejadian lebih tinggi dibandingkan wanita pada kasus CLP. Etiologinya berupa genetik dan lingkungan dengan perawatan yang cukup kompleks. **Kesimpulan:** *Cleft lip and palate* (CL/P) disebabkan oleh gangguan embrionik dalam perkembangan jaringan lunak dan keras di sekitar rongga mulut dan area wajah. Selanjutnya, mengenai etiologi CLP dibagi menjadi dua yaitu faktor genetik dan faktor lingkungan (merokok, nutrisi, sosial ekonomi rendah, konsumsi alkohol, obat-obatan, penyakit ibu). Adapun untuk gen yang sangat berperan dalam pempen Selanjutnya, mengenai perawatan atau terapi CLP dimulai dari evaluasi multidisiplin awal dan bedah dengan melibatkan beberapa tim CLP garuhi kejadian CLP yaitu mutasi *IRF6* pada *syndrome Van der Woude*.

Kata Kunci: *Cleft lip and palate* (CLP), embriologis kraniofasial, klasifikasi *cleft lip and palate*, etiologi dan faktor penyebab *cleft lip and palate*, gen penyebab *cleft lip and palate*, dan terapi *cleft lip and palate*.

ABSTRACT

ETIOLOGY AND *CLEFT LIP AND PALATE THERAPY*

(Literature Review)

Ema

Dentistry Student of Hasanuddin University

Background: Orofacial slits (OFCs) are one of the most common congenital malformations worldwide, affecting 1 in 700 births. Orofacial slits (OFCs) are birth defects that affect the face and oral cavity. Cleft lip and palate (CLP) can be unilateral or bilateral. CL/P etiology is a multifactorial genetic factor, environmental factors, and potential interactions between genes and environmental factors or can occur as part of a syndrome (50-80%), or more commonly in non-syndrome form (70%). Orofacular gap management is also a fairly complex process including plastic surgery, speech therapy, audiology, psychological counseling, orthodontic therapy, operative primary management, as well as the use of NAM before surgery. **Objectives:** Describe about cleft lip and palate abnormalities such as craniophasial embryology in humans, definition, classification, etiology and causative factors, causative genes, as well as therapy or treatment of cleft lip and palate. **Method:** Literature review. **Result:** In male sex incidence has a higher incidence rate than women in CLP cases. The etiology is genetic and environmental with quite complex treatments. **Conclusion:** Cleft lip and palate (CL/P) is caused by embryonic disturbance in the development of soft and hard tissue around the oral cavity and facial area. Furthermore, clp etiology is divided into two genetic and environmental factors (smoking, nutrition, low socioeconomic, alcohol consumption, drugs, maternal diseases). As for the gene that plays a role in mempen Next, regarding clp treatment or therapy begins from the initial multidisciplinary evaluation and surgery by involving several CLP teams garuhi CLP events namely IRF6 mutation in Van der Woude syndrome.

Keywords: Cleft lip and palate (CLP), craniofacial embryology, classification of cleft lip and palate, etiology and causative factors of cleft lip and palate, cleft lip and palate causative genes, and cleft lip and palate therapy.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penulisan.....	4
1.4 Manfaat Penulisan.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Embriologi Kraniofasial.....	6
2.2 Cleft Lip And Palate	
2.2.1 Definisi	13
2.2.2 Klasifikasi Cleft Lip And Palate	15
2.3 Etiologi Dan Faktor Risiko Cleft Lip And Palate	
2.3.1 Etiologi Cleft Lip And Palate	22
2.3.1.1 Faktor Genetik	22
2.3.1.2 Faktor Lingkungan	26
2.3.2 Faktor Risiko Cleft Lip And Palate	27
2.3.2.1 Paparan Asap Rokok	27
2.3.2.2 Konsumsi Alkohol.....	29
2.3.2.3 Konsumsi Obat-Obatan	30

2.3.2.4 Suplementasi Vitamin	31
2.3.2.5 Keseimbangan Diet	33
2.3.2.6 Stres Emosional	34
2.3.2.7 Pencemaran Lingkungan	34
2.4 Gen Penyebab Cleft Lip And Palate	35
2.5 Terapi Atau Penanganan Cleft Lip And Palate	
2.5.1 Tahap Sebelum Operasi	50
2.5.2 Tahap Sewaktu Operasi	68
2.5.3 Tahap Setelah Operasi	75
BAB III PEMBAHASAN	
3.1 Analisa Sintesa Jurnal	88
3.2 Analisa Persamaan Jurnal	100
3.3 Analisa Perbedaan Jurnal	101
BAB IV PENUTUP	
4.1 Kesimpulan	105
4.2 Saran	106
DAFTAR PUSTAKA	107
LAMPIRAN	112

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram skematik perkembangan embrionik minggu ke enam.....	9
Gambar 2.2 Representasi skematis selama palatogenesis sekunder	11
Gambar 2.3 Perkembangan bibir atas dan langit-langit	11
Gambar 2.4 Klasifikasi celah bibir.....	18
Gambar 2.5 Klasifikasi celah langit-langit.....	20
Gambar 2.6 Klasifikasi cleft lip and palate menurut Kernahan stripped Y	21
Gambar 2.7 Jenis botol khusus pasien celah.....	53
Gambar 2.8 Pasien dengan CLP bilateral dengan lip taping.....	57
Gambar 2.9 NAM impression dan prosthesis	58
Gambar 2.10 Pengambilan impression	60
Gambar 2.11 Pemasangan alat ekspansi rahang atas	67
Gambar 2.12 Desain perbaikan celah bibir dan garis penutupannya	69

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Gen Penyebab CL dan CP beserta Lokus	49
Tabel 2.2 Pendekatan Tim Kraniofasial dan Perannya	50
Tabel 2.3 Operasi Perawatan Medis.....	51
Tabel 3.1 Sintesa Jurnal (Deskriptif dari Setiap Artikel yang Dimasukkan ke dalam Tinjauan Sistematis	77

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Celah orofasial (OFCs) adalah salah satu malformasi bawaan yang paling umum terjadi di seluruh dunia, mempengaruhi 1 dari 700 kelahiran. Celah orofasial (OFCs) merupakan kelahiran cacat bawaan yang mempengaruhi wajah dan rongga mulut. Perkembangan kraniofasial terdiri dari proses kompleks pada manusia yang mengalami kegagalan atau gangguan sering menyebabkan anomali kongenital. Anomali kongenital, didefinisikan sebagai kelainan struktur, fungsi, atau metabolisme saat lahir, dan menjadi masalah utama dalam kesehatan masyarakat karena sifatnya yang mengancam jiwa atau berpotensi mengakibatkan mortalitas dan morbiditas.^{1,2,3}

Di seluruh dunia, diperkirakan 303.000 bayi baru lahir meninggal dalam waktu empat minggu setelah lahir setiap tahun, karena anomali kongenital. Prevalensi celah orofasial di Indonesia bertambah rata-rata 7.500 orang/ tahun. Prevalensi kelahiran rata-rata cleft lip and palate di seluruh dunia 1:1000, mulai dari 1:500 pada populasi Asia hingga, 1:2.500 pada populasi Afrika, dengan variabilitas luas per asal geografis, etnis, dan status sosial ekonomi.^{4,5}

Celah orofasial (OFC) memiliki tiga subtype berbeda dalam lokasi dan tingkat keparahannya yang terdiri dari *cleft lip* (CL), *cleft lip and palate* (CLP), dan *cleft palate* (CP). *Cleft lip and palate* (CLP/ celah bibir dan langit-langit) dapat bersifat

unilateral ataupun bilateral. Celah bibir dengan atau tanpa langit-langit (CL / P) disebabkan oleh gangguan embrionik dalam perkembangan jaringan lunak dan keras di sekitar rongga mulut dan area wajah.^{2,6,7,8}

Celah bibir dengan atau tanpa langit-langit (CL / P) terjadi sebagai akibat dari non-fusi palatum primer selama minggu ke-4 dan ke-12 kehamilan. Selama periode ini, embrio mengalami proses perubahan bentuk dan pertumbuhan yang cepat saat otak mengembang secara bersamaan untuk pembentukan cabang lengkungan dalam pengembangan wajah dan tempurung kepala. Bibir dan langit-langit memiliki perbedaan dari asal perkembangan, karena perkembangan bibir mendahului langit-langit mulut. Diperkirakan bahwa jika celah bibir dalam, maka dapat mempengaruhi langit-langit primer, makanya langit-langit mulut tidak bisa menutup dan oleh karena itu, langit-langit mulut merupakan akibat sekunder dari celah bibir.^{8,9}

Etiologi CL / P adalah multifaktorial yaitu faktor genetik, faktor lingkungan, dan potensi interaksi antara gen dan faktor lingkungan atau dapat terjadi sebagai bagian dari sindrom (50-80%), atau lebih umum dalam bentuk non-sindrom (70%). Ada komponen genetik yang kuat untuk pengembangan celah orofasial. Lebih dari 200 sindrom genetik telah dikaitkan dengan celah bibir (CL) dan 400 sindrom dengan celah langit-langit (CP). Selain itu, faktor lingkungan juga terkait dengan CLP termasuk riwayat keluarga yakni kondisi ibu seperti diabetes dan hipertermia, penggunaan obat, dan nutrisi, dan exoge teratogen yakni merokok, alkohol, dan pekerjaan dan asupan vitamin perinatal yakni asam folat, seng, zat besi, dan nutrisi lainnya, yang telah dikaitkan dengan peningkatan risiko OFC.^{1,3,5,10,11}

Cleft lip and palate (CLP) adalah suatu deformitas yang tampak dan dapat dirasakan, celah ini menyebabkan suatu masalah yang serius terhadap penderita. CLP memiliki implikasi penting bagi pasien dan keluarganya, termasuk proses menelan, perkembangan bahasa, gangguan dalam berbicara, makan, mendengar serta estetika wajah. Gangguan ini menyebabkan penderitaan psikologis dan sosial, seperti diskriminasi, harga diri rendah dan kesulitan berinteraksi dalam masyarakat, serta implikasi ekonomi dalam hal perawatan kesehatan, operasi dan rehabilitasi.^{12,13,14}

Individu dengan celah bibir, langit-langit, atau alveolus sering membutuhkan interdisipliner perawatan hingga dewasa dan dengan demikian mereka membutuhkan perawatan dengan tepat waktu dan efektif. Penatalaksanaan celah orofasial juga merupakan proses yang cukup kompleks meliputi operasi bedah plastik, terapi wicara, audiologi, konseling psikologis, terapi orthodontic, penatalaksanaan primer operatif, serta penggunaan NAM sebelum pembedahan.^{7,8,13}

Tujuan utama perawatan bedah pada pasien dengan *cleft lip and palate* adalah memperbaiki cacat anatomi dan menyatukan kembali semua lapisan jaringan bibir, untuk memposisikan tulang septum hidung dan untuk memisahkan rongga mulut dan hidung serta mengembalikan fungsi katup langit-langit lunak. Koreksi bedah CLP harus dilakukan sebelum tahun pertama, biasanya antara usia 3 dan 6 bulan sebelum perkembangan bicara. Beberapa teknik tersedia untuk perbaikan celah orofasial dan pilihan teknik tergantung pada tingkat celah dan preferensi ahli bedah. Evaluasi multidisiplin awal dan tindak lanjut jangka panjang pada pasien dengan celah orofasial sangat penting untuk mencapai hasil klinis yang optimal.^{11,15,16}

Berdasarkan uraian tersebut, penulis tertarik untuk membahas mengenai etiologi, faktor risiko, gen penyebab, dan juga terapi atau penanganan *cleft lip and palate*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang diatas, maka rumusan masalah pada kajian literature review ini, antara lain:

1. Bagaimana embriologi kraniofasial pada manusia?
2. Apa yang dimaksud dengan *cleft lip and palate* beserta klasifikasinya?
3. Bagaimana etiologi dan faktor risiko pada kelainan *cleft lip and palate*?
4. Apa saja gen penyebab dari kelainan *cleft lip and palate*?
5. Bagaimana tahap terapi atau penanganan pada kelainan *cleft lip and palate*?

1.3 Tujuan Penulisan

Berdasarkan uraian rumusan masalah diatas, maka tujuan penulisan pada kajian literature review ini, antara lain:

1. Untuk mengetahui embriologi kraniofasial pada manusia
2. Untuk mengetahui definisi *cleft lip and palate* beserta klasifikasinya
3. Untuk mengetahui etiologi dan faktor risiko pada kelainan *cleft lip and palate*
4. Untuk mengetahui gen penyebab dari kelainan *cleft lip and palate*
5. Untuk mengetahui tahap terapi atau penanganan pada kelainan *cleft lip and palate*

1.4 Manfaat Penulisan

Adapun manfaat penulisan pada kajian literature review ini, antara lain:

- a.* Diharapkan dalam penulisan ini dapat memberikan sumber informasi tentang kelainan *cleft lip and palate* seperti embriologi kraniofasial pada manusia, definisi, klasifikasi, etiologi dan faktor penyebab, gen penyebab, serta terapi atau penanganan *cleft lip and palate*
- b.* Menambah khasanah ilmu pengetahuan bagi pembaca khususnya dalam bidang bedah mulut dalam hal ini mengenai kelainan *cleft lip and palate* seperti embriologi kraniofasial pada manusia, definisi, klasifikasi, etiologi dan faktor penyebab, gen penyebab, serta terapi atau penanganan *cleft lip and palate*

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1 Embriologi Kraniofasial

Perkembangan embrionik adalah proses multistep temporal dan spasial, yang dikoordinasikan oleh molekul spesifik, sel-sel dan interaksi sel-sel ECM (matriks ekstraseluler) dari sel induk totipotent hingga organisme berkembang sepenuhnya. Kraniofasial yang kompleks memiliki tiga lapisan jaringan embrionik (endoderm, mesoderm, dan ektoderm) dan migrasi multipoten sel saraf neural/ *neural crest cells* (NCCs), yang dikenal sebagai "lapisan keempat." ³

NCC adalah sel yang diturunkan ektodermal di margin saraf fold bilateral, populasi dari sel epitel dalam *neural tube* (dalam posisi segmental) yang bermigrasi dan kemudian menjalani *epithelial- mesenchymal transition* (EMT) sebelum penutupan neural tube, daerah transisi antara neuroectoderm dan epidermis dan bermigrasi ke arah pembengkakan. NCC berkontribusi pada struktur saraf di seluruh tubuh vertebrata dan ectomesenchyme dari kepala dan leher dan berasal dari mesenchymal/ stromal stem cells (MSC). Mesenkim wajah berasal dari populasi sel mesoderm dan krista neural (sel saraf krista) lalu membentuk tulang, tulang rawan (kartilago), jaringan ikat dan otot-otot wajah. Ektoderm kranial menimbulkan epidermis serta lapisan rongga mulut dan hidung dengan melalui perantara placodal, ektoderm menyediakan komponen penting dari organ sensorik, kelenjar eksokrin, dan

gigi. Meskipun jaringan mesenkim membentuk sebagian besar embrionik prominensia wajah, pola informasi disampaikan ke sel mesenkim oleh jaringan disekitarnya termasuk ektoderm, endoderm dan tabung saraf (*neural tube*). Ektoderm wajah memberikan keduanya permisif dan sinyal instruktif yang diperlukan untuk perkembangan normal dari mesenkim. Ektoderm juga menerima input sinyal dari mesenkim untuk mengatur pertumbuhan, agar dapat mempertahankan pembentukan wajah. Pembentukan wajah normal membutuhkan integrasi beberapa sinyal antara ektoderm dan mesenkim. Beberapa di antaranya termasuk *Fibroblast Growth Factors* (Fgfs), *Bone Morphogenetic proteins* (BMPs), *Wnts*, *Hedgehogs* (Hhs), *Platelet Derived Growth Factors* (PDGFs), *Retinoic Acid* (RA), and *endothelin*.^{3,17,18}

Perkembangan embrionik terjadi antara minggu ke empat dan 12 hingga 13 minggu kehamilan. Selama periode itu, dasar morfologi wajah terbentuk setelah konsepsi dari *neural crest ecto-mesenchyme* yang membentuk lima prominensia (tonjolan) wajah yakni *midline frontonasal*, dua *prominensia maxilla* dan dua *prominensia mandibular*. Setiap prominensia wajah terdiri dari sel saraf crest (NCCs). Sel saraf crest bermigrasi ke kraniofasial dan faring dari proses induktif antara *forebrain*, *midbrain*, and *hindbrain*. Akan tetapi, jika proses migrasi sel saraf crest mengalami malformasi spectrum kraniofasial, maka akan terjadi cleft palate (celah palatal/ celah langit-langit).^{17,19}

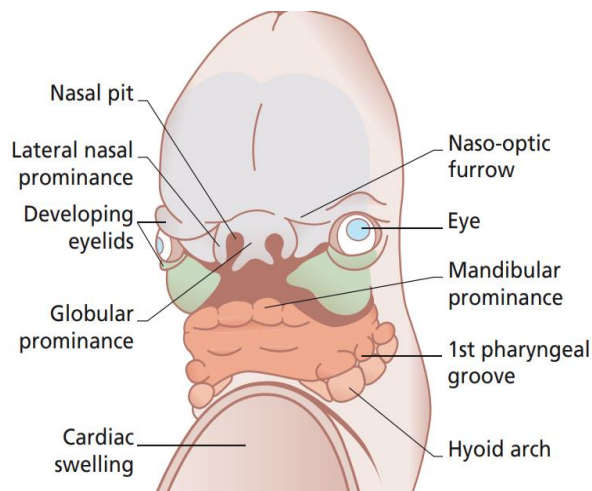
Pada minggu ke empat, perkembangan wajah dimulai dari prominensia frontonasal (sentral), maxillary, dan mandibular (lateral) dan tumbuh di sekitar rongga mulut primitif, yang disebut stomodeum, untuk memunculkan wajah. NCC

dari situs berbeda pada perkembangan otak, seperti sel midbrain dan *forebrain* (frontonasal), sel *midbrain* dan *hindbrain* (maxilla), dan gabungan sel *midbrain* dan *hindbrain* serta mesenkim dari lengkung faring pertama (mandibula). Selain itu pada minggu ini juga terjadi perkembangan embriologis bibir, dengan adanya prominensia maxillary berpasangan dan prominensia frontonasal tidak berpasangan (**Gambar 2.3 A-D**).^{3,11}

Pada minggu kelima, prosesus medial dan lateral hidung berkembang dari invaginasi dari *nasal placodes*. Prominensia frontonasal adalah struktur yang mendasar untuk eksternal hidung dan pembentukan palatum primer. Antara minggu ke lima- ke tujuh kehamilan, itu berkembang dari dua ectoderm nasal atau *olfactory placodes* yang masing-masing membesar untuk membelah menjadi prosesus nasomedial dan nasolateral.^{3,11}

Pada minggu keenam hingga ketujuh, terbentuk palatum primer dari fusi prominensia nasalis medialis yang berpasangan (**Gambar 2.3 E-H**). Fusi ini membentuk segmen intermaxillary, yang nantinya ada empat gigi incisivus sentralis dan anterior palatum durum hingga ke foramen incisivus. Pada waktu ini, processus palatal atau *shelves* juga memanjang ke medial dari prominensia maxilla yang berpasangan. Selama minggu kelima dan keenam dari perkembangan embrio, prosesus bilateral maksila berasal dari fusi brachial arch dengan prosesus hidung medial untuk membentuk bibir atas, alveolus, dan palatum primer. Prosesus nasomedial tumbuh ke bawah dan fusi untuk memulai proses globular atau intermaxillary, lalu akan terbentuk philtrum bibir atas dan palatum primer. Secara

anatomi, palatum primer adalah dari anterior foramen incisivus dan incisivus maxilla. Prominensia maxilla membentuk bagian atas dari wajah, bibir, rahang atas (maxilla), dan palatum sekunder. Prominensia mandibula membentuk bagian bawah wajah, bibir, dan rahang bawah (mandibula) (**Gambar 2.1**).^{3,11,19}



Gambar 2.1 Diagram skematik menunjukkan perkembangan embrionik wajah pada minggu keenam.

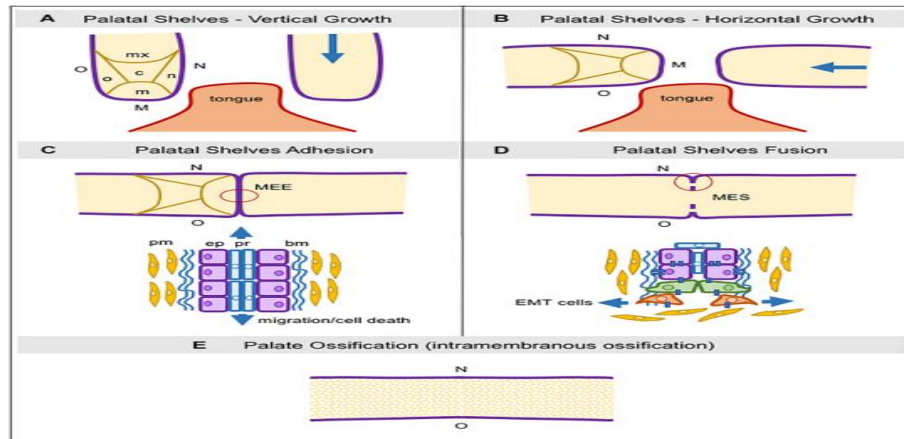
(Sumber : Krugman ME. An overview of cleft lip and palate. J South Calif Dent Assistants Assoc. 1979;(January):1-3.)

Pada minggu kedelapan, palatal shelves berotasi (berputar) dari posisi vertikal mengelilingi lidah dan berelevasi ke posisi horizontal. Gerakan ini sedikit tertunda pada wanita. Setelah shelves berotasi dan elevasi, kontak adesif, seam fusi di sepanjang tepi medial (medial edges) dan apoptosis epitel sangat penting untuk kenormalan palatogenesis sekunder. Setelah palatal sekunder tertutup, prominensia mandibula tumbuh dan posisi lidah lebih anterior di rongga mulut. Fusi palatum

primer terjadi selama minggu keempat- kedelapan, sedangkan palatum sekunder mulai terbentuk pada minggu kedelapan, dan selesai pada minggu ke-12.^{17,18}

Secara singkat, berikut tahap perkembangan palatum sekunder³

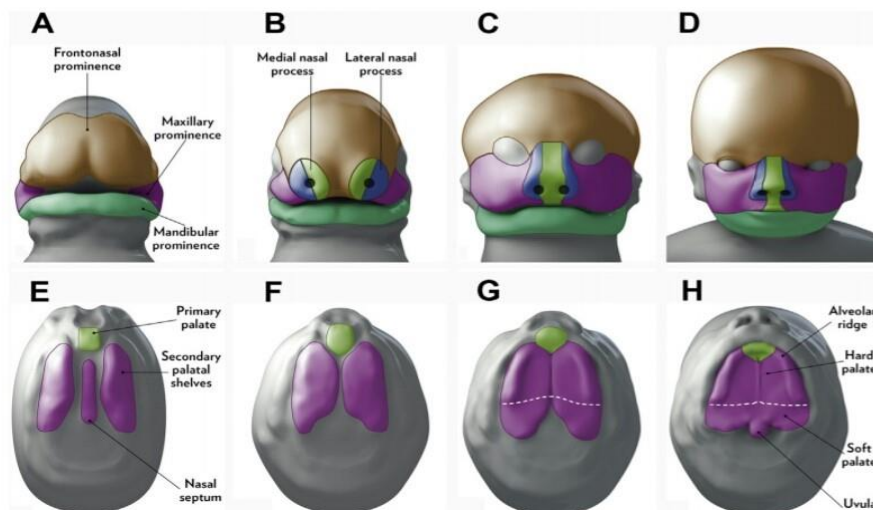
- A. Palatum sekunder berkembang dari dua proyeksi mesenkimal (shelves palatal), berasal dari prominensia maxilla yang memanjang inferior (ke bawah) dan bilateral ke lidah.
- B. Dengan perkembangan mandibular yaitu posisi horizontal di atas lidah.
- C. Adhesi epitel dari kedua shelves palatal membentuk satu garis, yang disebut medial edge epithelia (MEE), yang harus menghilang untuk memungkinkan pertemuan palatal dan fusi jaringan
- D. Program kematian sel, EMT, dan migrasi sel dari mulut ke epitel hidung, atau kombinasi dari peristiwa ini disarankan sebagai mekanisme untuk disintegrasi MEE, meskipun masih ada masalah kontroversial.
- E. Setelah fusi palatal selesai, anterior dua-pertiga termineralisasi dengan pengerasan intramembran (palatum durum), dan posterior ketiga akan memunculkan jaringan fibromuskuler (palatum molle).



Gambar 2.2 Representasi skematis dari langkah-langkah berurutan selama palatogenesis sekunder

(Sumber: Paiva KBS, Maas CS, Santos PM dos, Granjeiro JM, Letra A. Extracellular Matrix Composition and Remodeling: Current Perspectives on Secondary Palate Formation, Cleft Lip/Palate, and Palatal Reconstruction. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7(December):1–29.)

Pada minggu kesembilan, fusi dari shelves palatal untuk membentuk palatal sekunder (fusi dimulai anterior pada foramen insisivus dan memanjang posterior ke uvula). Pada minggu ke-13, struktur terpisah ini telah menyatu membentuk unit terintegrasi.^{11,18}



Gambar 2.3 (A– D) Urutan pengembangan bibir atas. (E – H) Pengembangan langit-langit lunak dan keras (palatum durum dan palatum molle)

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

Celah bibir dengan atau tanpa langit-langit (CL / P) terjadi sebagai akibat non-fusi dari palatum primer selama minggu ke empat dan ke 12 kehamilan. Selama periode ini, embrio mengalami proses perubahan bentuk dan pertumbuhan otak secara bersamaan, untuk pembentukan branchial arches (cabang lengkungan) dalam pengembangan wajah dan tempurung kepala (*cranium*). Bibir dan langit-langit (palatal) memiliki perbedaan dari asal perkembangan, karena perkembangan bibir mendahului langit-langit mulut. Diperkirakan bahwa jika celah bibir dalam maka dapat mempengaruhi palatum primer, maka langit-langit mulut tidak bisa menutup dan oleh karena itu, langit-langit mulut merupakan akibat sekunder dari celah bibir.^{3,9}

Proses pembentukan wajah melibatkan proses seluler yaitu proliferasi sel, diferensiasi sel, sel adhesi, dan apoptosis. Kegagalan atau kesalahan pada salah satu proses seluler tersebut, yang mengarah pada fusi prosesus medial nasal dengan lateral nasal serta prosesus maxilla maka dapat menyebabkan celah orofasial. Celah palatal paling sering terjadi antara palatum primer dan sekunder pada foramen incisivus yang memisahkan gigi incisivus lateralis dan gigi caninus, defisiensi initial mesenkim, osifikasi tertunda, penurunan volume premaxilla, peningkatan apoptosis, atau meningkatnya resorpsi tulang akibat dari kurangnya kekuatan fungsional pada palatum primer yang telah diidentifikasi sebagai sumber celah.^{17,18}

Celah palatum sekunder terjadi akibat dari kegagalan palatal shelves berotasi, adesif atau fusi, yang mungkin disebabkan oleh faktor genetik, mekanik atau teratogenik yang mengganggu tahap pertumbuhan, rotasi, dan fusi dari prominensia. Faktor-faktor yang menghambat kontak palatal shelves termasuk rotasi shelf yang

tertunda ke posisi horizontal, ukuran shelves palatal kecil, kurangnya akumulasi matriks ekstraseluler, keterlambatan pertumbuhan prominensia mandibula, ekstensi kepala (mengarah ke peningkatan dimensi wajah vertikal), abnormalitas morfologi kraniofasial, perkembangan lengkung pertama yang abnormal, peningkatan obstruksi lidah dari gerakan shelf sekunder untuk retrognathia mandibula, dan pecahnya kantung ketuban yang menyebabkan kepala dan postur tubuh janin sangat terbatas.¹⁷

2. 2 Cleft Lip and Palate

2.2.1 Definisi cleft lip and palate

Celah orofasial (OFCs) adalah kelainan bawaan yang umum pada bibir, langit-langit (palatum), atau keduanya, disebabkan oleh faktor genetik dan faktor lingkungan. OFC melibatkan bibir, langit-langit keras (palatum durum), atau langit-langit lunak (palatum molle). OFC juga melibatkan struktur sekitar rongga mulut yang dapat memanjang ke struktur wajah yang mengakibatkan deformitas oral, wajah, dan kraniofasial.²⁰

Paling sering, celah orofasial didiagnosis setelah bayi lahir. Namun, kadang-kadang celah kecil (misalnya, submucosa cleft palate dan bifid uvula) mungkin tidak dapat didiagnosis hingga di kemudian hari. Anak-anak yang terdampak memiliki masalah estetika termasuk kesulitan makan, menelan dan regurgitasi hidung, kesulitan mendengar karena kelainan di otot-otot palatal, dan kesulitan bicara karena masalah artikulasi dan masalah gigi. Selain itu, anak-anak

dengan kelainan celah dapat mengalami banyak tantangan berupa psikososial dan emosional pasien dan keluarga.^{20,21}

Celah bibir dengan atau tanpa langit-langit (CL / P) terjadi sebagai akibat non-fusi dari palatum primer selama minggu ke empat dan ke 12 kehamilan. Selama periode ini, embrio mengalami proses perubahan bentuk dan pertumbuhan otak secara bersamaan, untuk pembentukan *branchial arches* (cabang lengkungan) dalam pengembangan wajah dan tempurung kepala (cranium). Bibir dan langit-langit (palatal) memiliki perbedaan dari asal perkembangan, karena perkembangan bibir mendahului langit-langit mulut. Diperkirakan bahwa jika celah bibir dalam maka dapat mempengaruhi palatum primer, maka langit-langit mulut tidak bisa menutup dan oleh karena itu, langit-langit mulut merupakan akibat sekunder dari celah bibir.^{8,9}

Pada umumnya laki-laki lebih banyak memiliki kelainan orofacial dibandingkan perempuan dengan rasio perbandingan 3:2. Laki-laki lebih berisiko memiliki *cleft lip and palate* (celah bibir dan langit-langit) daripada perempuan, sedangkan perempuan lebih berisiko memiliki *cleft palate* (celah langit-langit). Karena mesenkim wajah berasal dari *neural crest*, bahwa suplementasi asam folat perikonsepsi dapat mengurangi terjadinya keturunan dengan celah orofasial. Selain itu, Zink (seng) juga penting dalam perkembangan janin, dan defisiensi nutrisi ini menyebabkan celah palatum terisolasi, nutrisi lain seperti riboflavin dan vitamin A juga penting. Proses pembentukan wajah melibatkan proses seluler yaitu proliferasi sel, diferensiasi sel, sel adhesi, dan apoptosis. Kegagalan

atau kesalahan pada salah satu proses seluler tersebut, yang mengarah pada fusi prosesus medial nasal dengan lateral nasal serta prosesus maxilla maka dapat menyebabkan celah orofacial.^{19,20}

2.2.2 Klasifikasi *cleft lip and palate*

Standar klasifikasi dan singkatan celah yang diterima :⁶

- a. *Cleft lip* (CL) : Tidak termasuk celah bibir dan alveolus, celah bibir dan palatal dan celah palatal
- b. *Cleft lip with or without cleft alveolus* (CL ± A) : Tidak termasuk celah bibir dan palatal dan celah palatal
- c. *Cleft palatal* (CP) : Tidak termasuk celah bibir dan celah bibir dan palatal
- d. *Cleft lip and palate* (CLP) : Tidak termasuk celah bibir dan celah palatal
- e. *Cleft lip with or without cleft palate* (CL ± P) : Tidak termasuk celah palatal
- f. *Cleft palate with or without cleft lip* (CP ± CL) : Tidak termasuk celah bibir dan celah bibir dan alveolus
- g. *Cleft lip and/or cleft palate* (CL / P) : Semua termasuk

A. Klasifikasi cleft lip and palate

1. *Cleft lip (CLs)*

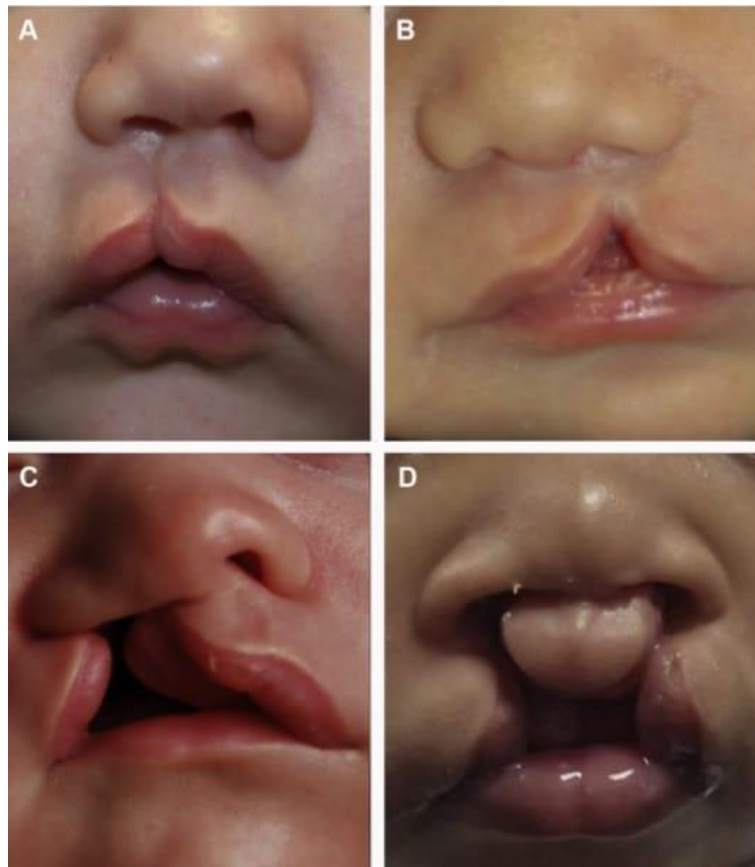
Celah orofasial tipikal dapat diklasifikasikan berdasarkan laterality, luas, dan keparahan. Laterality (kiri, kanan, asimetris / simetris bilateral) dicatat dengan deformitas unilateral menjadi lebih umum daripada bilateral. Klasifikasi luas celah CLs yaitu microform, incomplete, dan complete. Gambaran microform yaitu sebuah lekukan atau alur/groove pada jaringan lunak bibir (**Gambar 2.4 (A)**). Pada semua jaringan bibir ada, tetapi ada lekukan di vermilion-cutaneous junction. Sebaliknya, CL yang incomplete melibatkan dehiscence dari orbicularis oris dan dapat bervariasi dimana ada keterlibatan kulit (**Gambar 2.4 (B)**).^{11,21}

Pita Simonart mengacu pada pita tipis jaringan lunak yang mencakup aspek superior dari CL incomplete di ambang hidung (nasal sill). Sedangkan CL complete ada gangguan mukosa bibir, memanjang melalui panjang bibir dan ke lantai hidung, yang mengarah ke pemasangan abnormal orbicularis oris ke atas ala dan columella dikaitkan dengan deformitas hidung. Pada celah bibir unilateral complete, ada rotasi external dan atas dari segmen medial premaxilla serta rotasi internal dan posterior dari segmen lateral. Serat dari otot orbicularis oris melekat medial ke dasar columella dan lateral ke dasar

alar. Septum hidung berdislokasi dari vomerian groove dengan pemendekan columella (**Gambar 2.4 (C)**).^{11,21}

Dalam CL bilateral ada perpindahan anterior dari segmen intermaxillary dengan tidak adanya orbicularis oris pada segmen intermaxillary. Pada celah bibir bilateral complete, labium tidak memiliki otot orbicularis oris. Deformitas hidung berhubungan dengan celah bibir bilateral dengan columella pendek, ujung hidung pipih, dan alar hooding. Dalam deformitas celah bibir bilateral complete, premaxilla dan prolabium sepenuhnya terpisah dari lateral bibir dan segmen maxilla. Sebagai hasilnya, premaxilla menjulur melewati segmen lateral. Prolabium memiliki ukuran yang bervariasi dan tidak memiliki struktur filtral normal dari central groove dan filtral ridge. Vermillion cutaneous junction dan cutaneous (putih) sering kurang. (**Gambar 2.4 (D)**).^{11,21}

Tingkat keparahan celah bibir memiliki tingkat perbaikan yang lebih sulit karena adanya ketegangan luka. Manajemen celah bibir yang lebih parah sering kali mempersiapkan persiapan pra-bedah pada periode yang lebih lama (misalnya, ortopedi bayi pra-bedah [PSIO]). Pada incomplete celah bibir bilateral sangat asimetris.^{11,21}



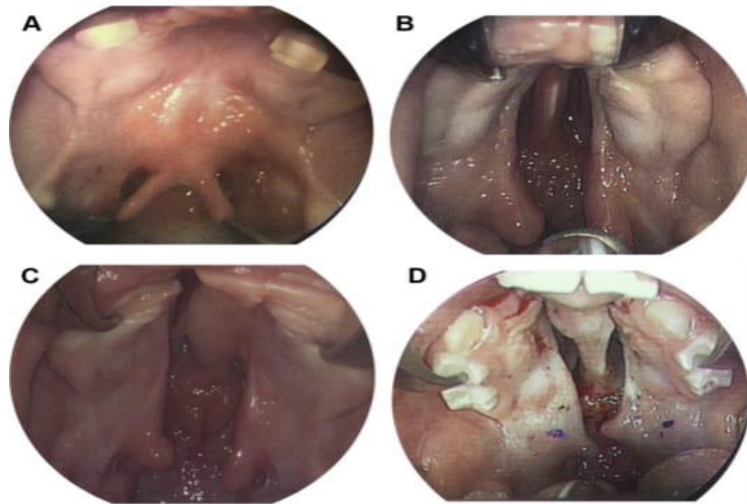
Gambar 2.4 (A) Mircoform right CL (B) Incomplete left CL.
(C) Unilateral Complete right CL. (D) Bilateral complete CL.

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

2. *Cleft palate (CP)*

Celah yang memengaruhi palatum/ langit-langit mulut diklasifikasikan secara unilateral (incomplete dan complete), bilateral (incomplete dan complete), atau submukosa. Cleft palate bisa juga berdasarkan tingkat keterlibatan anatominya. Submucous CP ditandai dengan dehiscence yang mendasari otot-otot palatal, sedangkan

mukosa atasnya masih utuh. Karena mereka tidak memiliki cacat mukosa, mendeteksi CP submukosa mungkin sulit. Pada pemeriksaan fisik, CP submukosa termasuk midline notch pada palatum durum, uvula bifid, dan zona pellucida (garis biru di midline palatum molle mewakili kurangnya otot dan peningkatan transparansi). Celah palatum sekunder melibatkan cacat yang membentang ke posterior dari foramen incisivus melalui palatum molle ke uvula. Sebaliknya, celah palatum primer melibatkan anterior palatum ke foramen incisivus meluas ke alveolar arch. CP complete melibatkan palatum primer dan sekunder. Contoh dari berbagai jenis CP ditunjukkan pada **(Gambar 2.5)**. Perhatikan bahwa palatum primer dan sekunder menggambarkan palatum dengan asal embriologisnya. Sebaliknya, istilah palatum durum dan molle mengacu pada temuan anatomi yang diwakili oleh anterior tulang palatum dan posterior jaringan lunak / otot palatum.^{11,17}



Gambar 2.5 (A) Submucous CP. (B) Incomplete CP. (C) Unilateral complete CP. (D) Bilateral complete CP.

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

B. Klasifikasi *cleft lip and palate* menurut Veau (1931) dibagi menjadi empat kelompok yaitu:²²

- 1) *Clefts of soft palate.*
- 2) *Clefts of hard palate.*
- 3) *Unilateral clefts of the lip, alveolus and palate.*
- 4) *Bilateral clefts of the lip, alveolus and palate.*

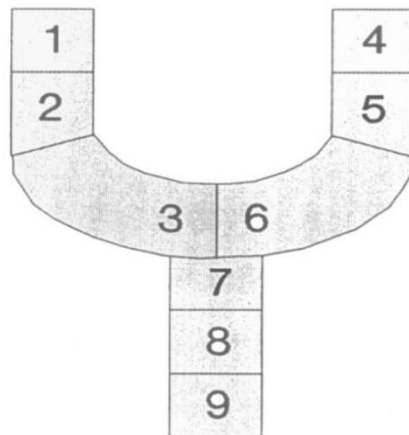
C. Klasifikasi *cleft lip and palate* menurut Kernahan (1971)

Klasifikasi simbolik Striped-Y didasarkan pada 4 komponen deformitas utama yaitu *nose* (N), *lip* (L), dan *premaxilla* atau *alveolus* (A) dan *secondary palate* (P). Baik luas celah dan keparahan dicatat untuk setiap komponen. Luas celah diwakili dalam diagram Y utama, sedangkan skor keparahan terletak di sebelah masing-masing komponen koresponden. Hidung hanya memiliki skor keparahan di atas diagram Y karena tidak celah. Beberapa komponen memiliki tungkai kanan dan kiri untuk

menunjukkan sisi jika diperlukan. Saat menggunakan system ini, kotak-kotak dari luas celah untuk setiap komponen harus ditandai dalam urutan, sedangkan derajat yang dibutuhkan hanya ditandai untuk merekam keparahan. Pandangan tertentu diperlukan saat memeriksa skor 'keparahan pasien'.^{23,24}

Kernahan (1971) menyarankan klasifikasi baru *cleft lip and palate* dan memberikan bentuk huruf Y atau Stripped-Y yang meliputi.²⁴

- 1) 1 dan 4 masing-masing mewakili sisi kanan dan kiri lantai hidung.
- 2) 2 dan 5 masing-masing mewakili sisi kanan dan kiri bibir.
- 3) 3 dan 6 masing-masing mewakili sisi kanan dan kiri dari segmen alveolar.
- 4) 7 mewakili langit-langit/ palatum primer.
- 5) 8 dan 9 mewakili palatum sekunder (**Gambar 2.6**).



Gambar 2.6 Kernahan (1971), klasifikasi baru cleft lip and palate dengan nama Stripped-Y.

(Sumber: Koch H, Grzonka M, Koch J. Cleft malformation of lip, alveolus, hard and soft palate, and nose (LAHSN)-a critical view of the terminology, the diagnosis and

gradation as a basis for documentation and therapy. Br J Oral Maxillofac Surg. 1995;33(1):51-8.)

2.3 Etiologi Dan Faktor Risiko *Cleft Lip And Palate*

2.3.1 Etiologi cleft lip and palate

Etiologi CL / P adalah multifaktorial yaitu faktor genetik, faktor lingkungan, dan potensi interaksi antara gen dan faktor lingkungan atau dapat terjadi sebagai bagian dari sindrom (50-80%), atau lebih umum dalam bentuk non-sindrom (70%). Sebagian besar kasus CL/P karena efek gabungan dari faktor genetik dan lingkungan selama minggu pertama kehamilan.^{3,5,10,25}

2.3.1.1 Faktor genetik

Celah orofasial sebagai sindrom biasanya didasarkan pada keberadaan kelainan fisik atau kognitif tambahan. Lebih dari 350 gen memiliki asosiasi sindrom dan/atau non-sindrom pada manusia. Setidaknya telah diidentifikasi 275 sindrom, dimana celah adalah fitur utama dan disebabkan oleh mutasi lokus genetik tunggal, kelainan kromosom, atau teratogen. Dari sindrom yang dijelaskan, 75% memiliki penyebab genetik yang diketahui, termasuk ratusan sindrom karena pewarisan Mendel pada lokus genetik tunggal. Lebih dari 200 sindrom genetik telah dikaitkan dengan celah bibir (CL) dan 400 sindrom dengan celah langit-langit (CP). Lebih dari 25 lokus risiko genetik telah diidentifikasi, sekitar 30% varian genetic untuk risiko CL/ P sedangkan hanya satu lokus telah diidentifikasi untuk CP.^{2,11,26,27}

Komponen genetik melibatkan varian gen mutan yang diwarisi dari ayah atau ibu bertanggung jawab langsung dalam menyebabkan CL/ P atau mungkin menjadi faktor risiko memperkecil kemungkinan terjadinya celah. Risiko celah bibir dengan riwayat keluarga diperkirakan 32 kali lipat risiko bagi individu tanpa riwayat keluarga celah bibir. Sebagian besar mutasi dalam gen kandidat yang berbeda umumnya bersifat pribadi dan tidak diakui dapat disesuaikan dengan studi GWAS. Selain itu, beberapa interaksi gen juga terjadi ditemukan terlibat sebagai faktor penyebab di balik kelainan wajah yang berbeda.^{25,27}

NSCL / P adalah kelainan genetik yang kompleks yang disebabkan oleh interaksi beberapa genetik dan faktor risiko lingkungan. Meskipun familialitas celah orofasial telah lama diketahui. NSCL/P memiliki tingkatan yang tinggi pada rekurensi keluarga. Risiko CL dengan riwayat keluarga diperkirakan 32 kali lipat risikonya dibandingkan individu tanpa riwayat keluarga CL. Selain itu, pada kembar monozigot 40–60% lebih tinggi dibandingkan pada kembar dizygotik 3–5% dan juga menunjukkan etiologi genetik yang kuat, tetapi tidak murni. Kurangnya kesesuaian 100% di kembar monozigot menunjukkan bahwa peristiwa genetik saja, tidak bertanggung jawab atas celah bibir dan fenotipe palatum. Namun, kejadian simultan di monozigot sangat mendukung pentingnya komponen genetic.^{26,27,28}

Riwayat keluarga memainkan peran penting bahwa satu anak atau lebih dengan celah bibir atau palatum akan meningkatkan risiko memiliki anak dengan kelainan celah. Setelah memiliki satu anak celah bibir risikonya 4 persen, dan setelah dua anak mengalami risikonya 9 persen. GWAS telah menjadi pendekatan yang berguna untuk mengidentifikasi faktor risiko genetik untuk OFC. Faktor yang kurang diperhatikan adalah kontribusi seks untuk risiko OFC. Laki-laki dua kali lebih mungkin memiliki *cleft lip* (CL) atau *cleft lip and palate* (CLP) daripada perempuan dan perempuan dua kali lebih mungkin memiliki *cleft palatal* (CP). Mengurangi risiko *cleft lip and palatal* (CL / P) pada perempuan, ada faktor kerentanan tertentu dimana kromosom X atau Y yang memengaruhi risiko laki-laki CL / P, tetapi tidak berisiko untuk perempuan CL / P. CL pada pria adalah 2,19 lipat lebih tinggi dari CP pada wanita sedangkan CLP pada pria adalah 2,78 kali lipat lebih tinggi dari risiko CP pada wanita. Anak laki-laki memiliki peluang 3,5 kali lipat lebih besar untuk dilahirkan dengan celah dibandingkan wanita.^{10,29,30}

Risiko rekurensi secara konsisten tertinggi dalam sub tipe yang sama, sebagai contoh, seorang individu dengan CLP lebih mungkin untuk memiliki saudara dengan CLP daripada CL atau CP yang mendukung kemungkinan efek sub tipe-spesifik. Selanjutnya, “antara-sub tipe” risiko rekurensi untuk CL dan CLP misalnya, seorang individu dengan CL memiliki saudara kandung dengan CLP atau sebaliknya maka risiko

subtipe lebih rendah, tetapi tidak sama, hipotesis faktor risiko genetic untuk CL dan CLP mungkin berbeda. Dalam keluarga OFC multipleks dengan banyaknya individu yang terkena, individu yang paling sering terkena semua memiliki CL / P atau semua memiliki CP. Khususnya, keluarga "campuran" dengan CL / P dan CP, umumnya terlihat dengan bentuk sindrom OFC. Saat ini, asosiasi subtipe-spesifik terbatas pada tiga lokus: 13q31 dekat *SPRY2* dan *GREM1* (15q13) terkait dengan CLP dan *GRHL3* (1p36) terkait dengan CP. *IRF6* (1q32) memiliki efek yang lebih kuat pada risiko CL daripada CLP, tetapi ini belum direplikasi secara konsisten.²

Sindrom *Van der Woude* adalah bentuk sindrom celah yang paling umum, terhitung sekitar 2% dari semua kasus CL/P, dengan prevalensi 1 / 34.000 kelahiran hidup. *VWS* dan *alletic disorder popliteal pterygium syndrom* disebabkan oleh mutasi *IRF6*. Kebanyakan celah syndromic jarang terjadi, dan hanya mempengaruhi satu dari beberapa ratus ribu kelahiran hidup.²⁶

Meskipun celah palatal dikaitkan dengan urutan Pierre Robin dan banyak sindrom yang mencakup *Van der Woude*, *velocardiofacial*, *Goldenhar*, *Treacher Collins*, *Down*, and *Stickler*. Celah bibir terutama sporadik dan terkait dengan *Van der Woude*, *DiGeorge*, dan sindrom *Stickler*. Mayoritas celah tidak terkait dengan suatu sindrom dan bisa hasil dari perubahan gen tunggal. Termasuk mengubah faktor pertumbuhan alfa

dan beta, *MSX-1*, *TBX22* , alpha reseptor asam retinoat, gen homeobox, distal-less homeobox 2, dan leukemia sel-B atau limfoma 3.²⁹

2.3.1.2 Faktor lingkungan

Faktor lingkungan atau ketidakseimbangan metabolisme maternal dan infeksi selama embryogenesis akhirnya berkontribusi terhadap etiologi disfungsi muskuloskeletal menjadi defisiensi asam folat selama periode perikonsepsi atau paparan alkohol dan obat-obatan teratogenik, yaitu, retinoid, kortikosteroid, dan fenitoin antikonvulsan dan asam valproat, yang merupakan penyebab utama terjadinya celah. Paparan ibu terhadap faktor lingkungan selama masa perkembangan embrio dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya anomali struktural yang mencakup *cleft lip and palate*.^{8,28}

Faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi secara serius perkembangan janin berkisar dari usia kehamilan ibu hingga penggunaan obat-obatan seperti agen antiepilepsi atau kortikosteroid, aspirin pseudoefedrin, ibuprofen, amfetamin, kokain atau ekstasi dapat dikaitkan dengan mutasi pada beberapa gen dan meningkatkan risiko perkembangan *cleft lip and palate* dan exoge teratogen seperti merokok, kualitas makanan, suplemetasi asam folat, paparan bahan kimia dan kontaminan, usia orang tua dan konsumsi alkohol selama kehamilan, dan faktor lingkungan seperti bekerja di tempat lingkungan berbahaya. Selain itu faktor lingkungan juga terkait dengan CLP termasuk riwayat keluarga seperti kondisi ibu seperti

kolitis ulserativa, dan epilepsy, selama masa kritis awal kehamilan, diabetes dan hipertermia telah dikaitkan dengan peningkatan risiko OFC. Identifikasi faktor risiko dari NSCL/ P, seperti ibu yang merokok, adalah langkah pertama menuju pencegahan primer.^{1,28,30,31,32}

Beberapa laporan telah menemukan hubungan antara risiko CLP dan prematuritas, alkohol dan konsumsi tembakau, dan penyalahgunaan narkoba pada tahap awal kehamilan. Konsumsi tembakau, kekurangan vitamin dan suplementasi asam folat sangat signifikan terkait dengan CLP. Polusi lingkungan juga telah dikaitkan dengan CLP, korelasi antara kontaminasi lingkungan perkotaan, limbah padat, harapan hidup, layanan kesehatan untuk wanita hamil dan kejadian CLP. Demikian pula, adanya hubungan yang signifikan antara malformasi kongenital dan paparan pestisida. Wanita hamil yang terkena polutan jenis ini karena adanya kedekatan geografis dengan daerah pertanian tempat pestisida tersebar.¹⁴

2.3.2 Faktor risiko *cleft lip and palate*

2.3.2.1 Paparan asap rokok

Bahaya merokok selama kehamilan telah lama diketahui, berbagai jurnal telah mendukung efek teratogenik rokok terhadap fetus, salah satunya kelainan OFC. Sebuah review (2016) menyatakan bahwa rokok merupakan faktor lingkungan terpenting yang berkontribusi terhadap OFC. Gunnerbeck, et al, meneliti hubungan kejadian OFC dengan terminasi aktivitas merokok, dan menemukan adanya penurunan angka kejadian OFC

bila ibu hamil berhenti merokok pada *antenatal care* pertama. Namun, risiko pada perokok pasif belum ditelusuri lebih lanjut. Beberapa studi menunjukkan peningkatan risiko OFC pada ibu hamil perokok pasif. Salah satu adalah studi berbasis populasi menunjukkan bahwa ibu hamil perokok pasif memiliki risiko sedikit lebih tinggi daripada ibu hamil perokok aktif untuk melahirkan bayi OFC. Patomekanisme OFC dengan rokok sebagai faktor etiologi belum diketahui, diduga peranan modifikasi gen yang berperan dalam detoksifikasi dan epigenetik. Pengaruh negatif rokok dalam kehamilan dan peran rokok sebagai faktor risiko OFC telah banyak dipelajari dan disepakati. Restriksi rokok disarankan bagi wanita yang berencana hamil untuk menghindari faktor risiko kelainan kongenital pada bayi.^{33,34,35,36,37}

Hubungan antara ibu merokok dengan celah adalah dinilai berdasarkan jenis kelamin. Meskipun ibu merokok bersifat meningkatkan risiko celah pada kedua jenis kelamin, akan tetapi lebih signifikan untuk wanita. Celah pada anak-anak yang ibunya merokok, 2 kali lipat lebih besar dibandingkan dengan anak-anak dari ibu yang tidak merokok. perikonsepsi merokok itu terkait dengan CLP. Asap rokok mengandung nikotin, aromatik *polycyclic* hidrokarbon, tar, partikel karbon, dan karbon monoksida.³⁰

Paparan jaringan embrionik tergantung pada jumlah dari rokok yang dihisap, frekuensi mengisap, kedalaman inhalasi, dan transfer embrio

ibu dan metabolisme. Meningkatnya risiko dari pajanan terhadap ibu yang merokok selama periode perikonsepsi, akan meningkatkan kemungkinan gen dalam jalur metabolisme tertentu dapat berperan dalam pengembangan NSCL/P.³⁰

Ibu yang merokok dalam periode perikonsepsi dikaitkan dengan CL/P. Ibu yang merokok lebih dari 25 rokok sehari memiliki risiko dua kali lipat menghasilkan anak dengan *cleft lip and palate*. Di antara ibu yang tidak merokok, paparan asap tembakau masuk tempat kerja atau rumah dalam periode perikonsepsi tidak terkait dengan terjadinya CL / P atau CP.²⁸

2.3.2.2 Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol ibu selama kehamilan dapat mempengaruhi janin, dan berbagai macam cacat fisik, perilaku, dan neurokognitif bisa berakibat. Pola dan tingkat keparahan efek ini tergantung pada dosis, waktu, pola dan durasi paparan alkohol. Selain itu, kerentanan terhadap kerusakan yang disebabkan alkohol bervariasi antar tipe sel dan jaringan serta lintas tahap perkembangan janin. Konsumsi alkohol yang berulang dan konstan selama trimester pertama kehamilan meningkatkan risiko OFC. Faktor risiko yang dievaluasi adalah konsumsi alkohol selama tahun sebelum kehamilan dan selama trimester pertama kehamilan, dengan jumlah alkohol yang tertelan per hari (≤ 96 g atau > 96 g) dan pola konsumsi (harian atau sesekali). Risiko

CL / P dan CP meningkat dengan dosis harian etanol dan CL / P cenderung meningkat dengan seringnya konsumsi minuman alcohol.^{28,38}

Alkohol memberikan beberapa efek embriopatiknya secara destruktif yang mampu mempengaruhi aktivitas sel krista saraf kranial. Sementara alkohol adalah teratogen, peran penggunaan alkohol pada celah tidak konsisten. Namun, ibu yang mengonsumsi alkohol berasal dari hubungan antara celah dan varian genetik dalam gen alkohol dehydrogenase *ADH1C*. Selain itu, kombinasi varian *ADH1C* dengan aktivitas enzimatik yang berkurang dan penggunaan alkohol ibu yang berat meningkatkan risiko celah orofasial. Namun, peran alkohol mungkin saja dibingungkan oleh faktor risiko lain seperti nutrisi, merokok, atau stres yang dapat dikaitkan dengan konsumsi alkohol dalam beberapa konteks.^{26,32}

2.3.2.3 Konsumsi obat-obatan

Faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi secara serius perkembangan janin berkisar dari usia kehamilan ibu hingga penggunaan obat-obatan. Obat-obatan teratogenik yaitu retinoid, kortikosteroid, dan fenitoin antikonvulsan dan asam valproat, yang merupakan penyebab utama terjadinya celah. Asupan ibu seperti obat vasoaktif seperti pseudoefedrin, aspirin, ibuprofen, amfetamin, dan kokain atau ekstasi telah dikaitkan dengan risiko celah mulut yang tinggi. Selain itu penggunaan obat seperti agen antiepilepsi atau kortikosteroid juga berpengaruh terhadap fetus. Dalam kasus obat antiepilepsi, bahwa valproate adalah teratogen yang signifikan

selama penggunaan terapeutik pada wanita, antiepilepsi, fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin.^{8,31,27}

Hubungan antara penggunaan kortikosteroid selama kehamilan dan risiko cleft lip and palate juga tetap tidak meyakinkan. Namun, penggunaan kortikosteroid dermatologis dikaitkan dengan peningkatan risiko CL / P, tidak seperti kortikosteroid yang diberikan melalui oral, semprotan hidung, inhalan dan cara lain untuk penggunaan topical.²⁸

2.3.2.4 Suplementasi vitamin

Penggunaan suplemen multivitamin dalam kehamilan menunjukkan bahwa ada kemungkinan peningkatan risiko celah di antara orang-orang yang belum mengambil suplemen terutama asam folat sebelum atau sesudah pembuahan. Pentingnya suplemen dikaitkan bahwa tubuh manusia membutuhkan nutrisi dan sangatlah penting dalam konsentrasi tubuh ibu pada tahap awal kehamilan agar janin bisa berkembang secara normal. Defisiensi nutrisi spesifik yang dapat berkontribusi pada risiko sumbing yaitu folat yang tidak memadai dan vitamin B6 dan B12.^{11,32}

Asam folat, khususnya dikenal dalam pembentukan tabung saraf. Suplementasi asam folic dapat menurunkan risiko cacat neural tube yang mengarah pada pencegahan celah. Namun, para ibu tidak bisa mengingat resep dengan tepat untuk membedakan antara vitamin lain dan asam folat yang mungkin disebabkan oleh kurangnya pendidikan atau kurangnya dokumentasi dan ini tetap menjadi kelemahan. Nutrisi selama kehamilan

telah disarankan sebagai faktor lain yang berkontribusi sebagai tindakan pencegahan, dengan menggunakan suplemen folat. Nutrisi lain, termasuk kolesterol, seng dan penggunaan multivitamin umum.^{26,32}

Suplementasi dikategorikan menurut tiga metode berbeda.³⁹

- 1) Rekomendasi asam folat (400 mcg asam folat) dan suplementasi dengan vitamin A, vitamin B6, dan vitamin B12 dalam jumlah sesuai dengan tunjangan diet yang direkomendasikan untuk vitamin ini (> 800 mcg vitamin A, 1,2 mg vitamin B6, dan 2 mcg vitamin B12): (A) nol suplementasi, (B) kurang dari dosis yang dianjurkan dan (C) pemenuhan.
- 2) Ke empat kategori suplemen harian rata-rata selama trimester pertama dengan dimana kemungkinan adanya hubungan efek dosis pada wanita hamil
- 3) Dalam upaya agar lebih spesifik, periode eksposur suplementasi dibatasi pada periode kritis saat penutupan bibir normal (hari perkembangan janin 7–49) dan langit-langit (hari perkembangan janin 50–84) terjadi.

Adapun level batas paparan selama periode ini adalah 200 dan 400 mcg asam folat, 800 dan 3.000 mcg vitamin A, 1.2 dan 2.4 mg vitamin B6, dan 2 dan 4mcg vitamin B12. Konsumsi asam folat harian 400 µg tanpa vitamin lain selama kehamilan dimulai sebelum periode menstruasi terakhir ibu dinyatakan dapat mengurangi angka kejadian OFC, namun studi lain

menyatakan bahwa konsumsi folat tanpa multivitamin lain tidak mempengaruhi secara signifikan kejadian OFC.^{39,40}

2.3.2.5 Keseimbangan diet

Sebuah studi kasus kontrol di Amerika meneliti hubungan OFC dengan nutrisi maternal, dengan menyertakan analisis pola diet ibu hamil selama kehamilan. Western diet (diet ala barat) dengan menu tinggi karbohidrat (daging, pizza, kentang) dan rendah buah dikatakan dapat meningkatkan risiko OFC hampir dua kali lipat. Salah satu penelitian juga menduga pengaruh konsumsi minuman cola selama kehamilan dengan terjadinya OFC, namun belum ada penelitian lebih jauh, oleh sebab itu belum ada rekomendasi pasti menu diet untuk mencegah OFC.^{39,41}

2.3.2.6 Stres emosional

Pengecualian sosial dapat memiliki beberapa implikasi kesehatan, karena kelompok yang tinggal di daerah terpinggirkan cenderung memiliki tingkat pendidikan yang rendah dan kebiasaan kesehatan yang buruk, seperti merokok, minum alkohol, terpapar kontaminan, atau tidak mengonsumsi suplemen vitamin selama masa kehamilan. Beberapa faktor sosiodemografi, seperti pengucilan sosial, ekonomi rendah dan tingkat pendidikan, dan marginalisasi geografis telah dikaitkan dengan peningkatan kejadian CLP di Indonesia. Situasi serupa di Yordania: Anak-anak CLP dilahirkan dalam keluarga dengan penghasilan rendah dan tingkat pendidikan rendah.¹⁴

2.3.2.7 Pencemaran lingkungan

Polusi lingkungan juga telah dikaitkan dengan CLP, korelasi antara kontaminasi lingkungan perkotaan, limbah padat, harapan hidup, layanan kesehatan untuk wanita hamil dan kejadian CLP. Demikian pula, adanya hubungan yang signifikan antara malformasi kongenital dan paparan pestisida. Wanita hamil yang terkena polutan jenis ini karena adanya kedekatan geografis dengan daerah pertanian tempat pestisida tersebar. Selain itu, pengaruh pencemaran lingkungan pada CLP, khususnya ozon dan PM 2.5 juga berpengaruh. Identifikasi lain yaitu, ibu yang terpapar polusi udara selama dua bulan pertama kehamilan memiliki peningkatan risiko melahirkan anak dengan CLP. Demikian juga, paparan ibu hamil terhadap pelarut klorin selama kehamilan berhubungan positif dengan CLP.^{14,42}

Hubungan antara pajanan ibu terhadap Ba selama kehamilan (sebagaimana diukur dalam jaringan plasenta) dan risiko OFC pada keturunannya dimana Ba memiliki efek negatif pada kesehatan. Hubungan antara Ba dan risiko OFC pada orang masih belum diketahui. Ba adalah polutan umum di udara, yang dihasilkan dari pembakaran batubara dan pembakaran limbah. Paparan terhadap Ba memiliki jangkauan yang sangat luas, efek pada kesehatan seperti hipokalemia, disritmia jantung dan gagal napas. Selanjutnya, paparan ibu terhadap Ba selama kehamilan telah dilaporkan dikaitkan dengan risiko kelainan jantung (PJK).⁴²

Dampak potensial paparan kontaminan seperti limbah pelarut, pestisida, dan logam dalam reproduksi manusia telah diselidiki. Sumber paparan pestisida pada ibu termasuk bertani, tinggal di daerah pertanian dan berkebun. Adanya hubungan antara berbagai sumber ibu dan paparan pestisida oleh pihak ayah dalam periode perikonsepsi dan kelainan bawaan pada keturunan (*cleft lip and palate*, cacat tabung saraf, cacat konotruncal dan anomali anggota badan).^{14,28}

Mengenai *cleft lip and palate*, hubungan dengan paparan pestisida pada ibu juga pelarut organik dan eter glikol, bagaimanapun, buktinya masih terbatas. Masih ada kekhawatiran yang berkembang tentang efek teratogenik yang mungkin dari bahan kimia ini, tapi tidak ada bukti yang meyakinkan, yang menghubungkan pajanan ibu selama kehamilan dengan anomali kongenital pada keturunannya.^{14,28}

2. 4 Gen Penyebab *Cleft Lip and Palate*

A. Gen *Cleft Lip and Palate*

1. *Transformasi Growth Factor (TGF)*

a. *Transforming Growth Factor Beta 2 (TGFβ2)*

Family Transforming Growth Factor Beta (TGFβ) merupakan faktor pertumbuhan yang sangat penting selama tahap pertumbuhan gigi. TGFβ2 adalah anggota dari family TGFβ super-gen yang sangat terkonservasi dan terletak di kromosom 1q41. TGFβ2 terlibat dalam

palatogenesis bersama dengan family TGF β Isoform. Inaktivasi TGF β gen reseptor (TGF β 2) di sel saraf crest tikus mengakibatkan celah langit-langit dan kelainan dalam pembentukan cranium.^{43,44}

b. *Transforming growth factor-alpha* (TGF α)

Gen tersebut terletak di kromosom 2p13. TGF α telah terbukti ada di regulasi perkembangan palatum dan ada pada tingkat tinggi di MEE dari shelves palatal (rak palatal). Studi genetik sebelumnya memiliki hubungan yang signifikan antara mengubah *transforming growth factor-alpha* (TGF α) and CL/P. Sebaliknya, Lidral et Al. dan Passos-Bueno et al . tidak menunjukkan hubungan antara TGFA dengan CL / P.^{43,44}

2. *Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6) Gene*

Interferon regulatory factor-6 (IRF6) terletak pada kromosom 1q32 termasuk untuk family Interferon regulatory factor (IRF) dan regulasi ekspresi interferon alfa dan beta setelah patologis infeksi. Mutasi penyebab penyakit gen di IRF6 telah diidentifikasi di sindrom *Van der Woude*, kelainan Mendel gen tunggal itu termasuk presentasi fenotipe celah bibir atau celah palatal. Sindrom Van der Woude adalah sindrom yang paling umum, berupa celah mulut dan memiliki autosomal pola pewarisan dominan.^{25,44}

IRF6 diekspresikan dengan kuat di ektoderm yang menutupi perkembangan wajah primordia. Gen IRF6 dan TGFA termasuk dalam transkripsi faktor dan faktor pertumbuhan. IRF6 berisi motif pengikat DNA

helix-turn-helix dan berperan penting dalam NSCL / P sebagai mutasi, dan telah diidentifikasi pada gen ini di Sindrom *Van der Woude* yang merupakan gangguan yang dominan terhadap gejala NSCL / P. Mutasi IRF6 dapat mempengaruhi proses biologis yang berbeda selama perkembangan bibir dan palatum sementara tergantung pada mekanisme molekuler yang berbeda. Sebagai salah satu gen kandidat utama, mutasi pada gen IRF6 dikaitkan dengan celah orofasial non-sindroma tipe 6 (OFC6).^{25,44}

3. Gen *Cysteine-rich secretory protein containing LCCL domain 2* (CRISPLD2)

CRISPLD2 (*cysteine-rich secretory protein containing LCCL domain 2*) terletak di kromosom 16q24.1 dan dikaitkan dengan CL/P nonsyndromic melalui analisis urutan genom dan ditemukan bahwa CRISPLD2 mengandung 15 ekson yang mencakup sekitar 110 kb. Selain itu, telah dideteksi bahwa CRISPLD2 ekspresi di mandibula, palatum, dan daerah nasofaring selama pengembangan kraniofasial di E13.5-E17.5 dan CRISPLD2 sebagai gen kandidat baru untuk etiologi NSCL (P).^{25,44}

Setiap perubahan urutan di promotor CRISPLD2 dapat mengganggu pengikatan elemen pengatur seperti pengikatan polimerase atau penggerak / penghambat faktor transkripsi yang mampu mengganggu ekspresi protein dan akibatnya mempengaruhi proses perkembangan wajah.²⁵

4. Gen *Murine Muscle-segment Homeobox 1*/Msh Homeobox 1 (MSX1)

MSX1 terletak di kromosom 4q16 dan merupakan anggota gen family homeobox segmen otot dan mengkodekan untuk dua ekson pengkodean. MSX1 merupakan kode dari faktor transkripsi dan pembatasan pola regional ekspresi pada perkembangan murine kraniofasial kompleks, termasuk palatum. Protein yang dikodekan berfungsi sebagai penekan transkripsi selama embriogenesis melalui interaksi dengan komponen kompleks transkripsi inti dan homeoprotein lainnya. Ini memainkan peran penting dalam perkembangan kraniofasial dan penghambatan pertumbuhan tumor.^{25,44}

Mutasi nonsense MSX1 heterozigot telah diidentifikasi dalam berbagai kombinasi CLP, CP, dan selektif agenesis gigi. Karena morfogenetik abnormal, kegagalan fusi primordia kraniofasial terjadi sebagai hasil misalignment karena pertumbuhan mesenkim menurun. Kegagalan dalam fusi dan perkembangan dapat dipengaruhi oleh mutasi pada gen (seperti MSX1) yang mengontrol proliferasi sel mesenchymal MSX1 bermutasi terkait dengan celah CL + P. sindrom dan nonsyndromic..^{25,44}

5. Gen Fibroblast Growth Factor (FGF)

Gen dalam fibroblast growth factor (FGF) adalah kandidat gen untuk NSCL/P. Gen di jalur FGF / FGFR adalah kandidat yang baik untuk CL/P karena berperan penting dalam pengembangan kraniofasial dan beberapa di antaranya (FGFR1, FGFR2, dan FGF10) mengontrol malformasi sindrom

Mendelian yang termasuk celah oral. Mamalia fibroblast growth factors (FGFs) (FGF1-FGF10 dan FGF16-FGF23) mengontrol proses perkembangan termasuk kraniofasial dan perkembangan palatal. Telah terungkap bahwa interaksi epitel-mesenkim sangat penting selama tahap awal perkembangan palatum dan membutuhkan jaringan pensinyalan FGF, yang memediasi interaksi epitel-mesenkim terlibat dalam perkembangan bibir dan palatum.⁴⁴

6. *Special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2)*

Peran SATB2 pada pengembangan kraniofasial telah dibahas secara luas. Ekspresi kuat dari SATB2 terdeteksi selama pengembangan shelves palatal dengan ekspresi maksimal dalam mesenkim, yang mendasari medial edge epithelia. SATB2 adalah faktor transkripsi *cell-type-specific* yang pertama dan secara khusus mengikat inti matrix attachment regions (MARs) dan terlibat dalam regulasi transkripsi dan renovasi kromatin. Selain itu, berperan penting dalam perkembangan gigi dan kraniofasial.⁴⁴

7. *BCL3-19q13 (OFC3)*

BCL3 , proto onkogen yang terletak di 19q13.2 berperan dalam pembentukan wajah. BCL3 berperan dalam perkembangan orofasial juga telah didukung oleh penelitian terhadap 30 orang kasus CL + P sporadis melalui linkage disequilibrium. Penanda yang sangat polimorfik, D19S574 dalam kisaran gen BCL3 juga menunjukkan hubungan yang kuat dengan celah orofasial nonsyndromic. BCL3 memiliki fungsi yang berkaitan dengan

adhesi sel beserta fungsinya, dan downregulation dapat menyebabkan terganggunya pembentukan wajah. Oleh karena itu, BCL3 atau gen terkait berhubungan dengan deformasi wajah bawaan. Skrining mutasi di PVR dan PVRL2 (terkait erat dengan PVR 1) yang terletak di 19q juga dihubungkan dengan CL + P dalam lima kelompok populasi yang berbeda.²⁵

8. PVRL1 / NECTIN1 (OFC7)

PVRL1 terletak pada kromosom 11q23.2 yang merupakan anggota family adhesi protein permukaan sel yang mengkode struktur imunoglobulin yang penting untuk adhesi sel-sel di epitel. Fungsi penting PVRL1 dikaitkan dengan perkembangan hubungan erat antara sel epitel. Selama proses perkembangan, sepasang shelves palatal harus berkembang seiring dengan perkembangan lidah, setelah itu epitel palatal bersentuhan erat dan bergabung bersama. PVRL1 memainkan peran utama dalam perkembangan ini dan variasi genetik memiliki hubungan yang signifikan dengan CL / P. Bentuk sindromik CL / P yang jarang secara klinis dikategorikan sebagai celah bibir/palatum dengan displasia ektodermal (CLPED1) ditemukan terkait dengan 11q23.²⁵

9. TP63 (OFC8)

TP63 termasuk dalam kelompok faktor transkripsi p53 yang dikenal sebagai p63, pengatur utama morfogenesis epidermal. Ia dikenal karena fungsinya dalam proliferasi, perkembangan dan peran potensial dalam jaringan epitel bertingkat yang dicirikan baik pada manusia dan model

hewan lainnya. Sasaran utama faktor transkripsi TP63 adalah gen IRF6. Korelasi genotype-fenotipe, mutasi TP63 menyebabkan gangguan perkembangan manusia dengan CL / P.²⁵

10. SUMO1 (OFC10)

Celah Orofasial 10 (OMIM: 613705) disebabkan oleh kelainan kromosom SUMO1 (OMIM: 601912). SUMO protein berperan dalam modifikasi dan gangguan berbagai protein seluler dan proses fungsional dan metabolisme. SUMO1 berkontribusi dalam berbagai proses seluler seperti transpor nuklir, regulasi transkripsi, apoptosis, dan stabilitas protein. Translokasi seimbang yang mempengaruhi SUMO1 terlihat pada NSCL/P. SUMO1 berperan dalam regulasi MSX1 yang merupakan salah satu gen penyebab terjadinya celah. Oleh karena itu, modifikasi SUMO1 mengatur perkembangan kraniofasial normal dan terlibat dalam patogenesis celah orofasial.²⁵

11. DLX4 (OFC15)

Gen DLX membentuk homeodomain yang mengandung faktor transkripsi family yang penting dalam perkembangan kraniofasial. Selama embriogenesis tikus, gen DLX ditemukan berbeda-beda terekspresi dalam jaringan mesenkim dari lengkung rahang faring pertama. Penghapusan homozigot DLX (khususnya DLX4) gen pada tikus menyebabkan kelainan kraniofasial yang parah termasuk celah palatum, lebih signifikan menunjukkan pentingnya gen ini dalam morfogenesis kraniofasial. Diketahui

bahwa mutasi pada DLX4 (OMIM; 601911) yang terletak pada kromosom 17q21 mampu menyebabkan celah orofasial-15 (OFC15).²⁵

12. MTHFR (lokus 1q36)

Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) terletak di 1q36 dan merupakan enzim utama metabolisme asam folat. Hiperhomosisteinemia ibu merupakan faktor kerentanan untuk memiliki keturunan CL / P. Frekuensi mutasi MTHFR yang jauh lebih tinggi pada ibu hiperhomosisteinemia terhadap pasien CL/ P dibandingkan dengan kontrol. Konsekuensi ini mendukung hubungan antara jalur folat dan CL / P serta menentukan efek genotipe ibu, bukan genotipe embrio. Dukungan tambahan untuk peran signifikan jalur folat dan gen terkait dalam etiologi CL / P telah dijelaskan untuk menganalisis ketidakseimbangan hubungan. Asosiasi polimorfisme MTHFR sebagai faktor risiko untuk NSCL/ P dan bergantung pada keturunan.²⁵

13. MAFB

Gen MAFB mengkode dasar leusin ritsleting transkripsi faktor yang terlibat dalam pengembangan dan diferensiasi keratinosit. Mutasi di domain transaktivasi menyebabkan osteolisis karpotarsal multisentrik (MCTO), suatu autosomal displasia skeletal dominan yang ditandai dengan resorpsi tulang progresif. Individu dengan MCTO dapat mengalami kelainan kraniofasial seperti micrognathia, dan exophthalmos, tetapi belum dilaporkan memiliki CL /P.²⁶

14. ARHGAP29

Beberapa penanda pada kromosom 1p22, terletak di dalam dan sekitar gen ABCA4, yang mengkode transporter cassette pengikat ATP, mencapai signifikansi seluruh genom oleh GWAS. Mutasi pada ABCA4 menyebabkan beberapa penyakit retina resesif autosom dan individu dengan NSCL / P. Skrining mutasi ARHGAP29 mengidentifikasi beberapa varian keluarga dengan NSCL/P. ARHGAP29 mengaktifkan protein 29, protein yang memediasi regulasi siklus protein pengikat GTP kecil yang terlibat dalam banyak fungsi penting untuk perkembangan kraniofasial yang terkait dengan bentuk seluler, pergerakan, interaksi sel-sel, dan proliferasi.²⁶

15. 8q24

8q24 adalah gen yang diidentifikasi dengan signifikansi yang mencolok pada beberapa penyakit kompleks termasuk NSCL/P, kanker prostat, kanker kolorektal, kanker kandung kemih, dan kanker payudara. Gen terdekat dengan lokus ini adalah MYC onkogen, yang secara langsung berinteraksi dengan setidaknya satu bagian dari lokus 8q24. Myc diekspresikan kuat di mandibula dan rahang atas di E14.5 dan juga diperlukan untuk pembentukan sel saraf krista.²⁶

16. VAX1

VAX1 (ventral anterior homeobox 1), adalah regulator transkripsi yang mengandung domain homeobox pengikat DNA. Penanda di dalam atau di dekat VAX1 mendekati signifikansi seluruh genom dalam studi Mangold

et.al. dan GENEVA *Cleft Consortium*. Asosiasi ini telah direplikasi di tiga populasi Asia independen. Pengurutan ulang VAX1 gagal mengidentifikasi kelebihan varian langka di NSCL/P. VAX1 diekspresikan dalam beberapa struktur kraniofasial dan tikus yang kekurangan VAX1 menimbulkan celah palatum bilateral, CLP bilateral, dan agenesis corpus callosum, meniru fenotipe tikus *Vax1 - / -*.²⁶

17. PAX7

Paired box protein Pax-7 (PAX7) adalah faktor transkripsi, yang pada tikus telah terbukti berperan dalam perkembangan puncak saraf dengan mengatur ekspresi penanda krista saraf *Slug*, *Sox9*, dan *Sox10*. *Pax7* diekspresikan di tulang rawan Meckel, dan berbagai struktur hidung termasuk epitel hidung. Tikus mutan *Pax7* memiliki malformasi rahang atas dan hidung, menegaskan perannya dalam perkembangan kraniofasial. Pada manusia, beberapa penanda di sekitar PAX7 mendekati signifikansi seluruh genom dengan GWAS dan meta-analisis, menunjukkan peran varian umum PAX7 dalam etiologi NSCL / P. Khususnya, PAX7 sebelumnya dikaitkan dengan NSCL / P pada empat populasi dalam studi asosiasi gen kandidat.²⁶

18. Locus 6p24-p23 (OFC1)

Sebagian besar celah orofasial telah terjadi terkait dengan mutasi genetik yang meliputi lengan pendek kromosom 6. Lokalisasi lokus CLP pada 6p dengan konfirmasi heterogenitas genetik dan analisis keterkaitan dan mengkonfirmasi hubungan 6p23 sebagai lokus celah.²⁵

19. Locus 4q21-q31 (OFC4)

Lokus celah di 4q25-4q31.3 dikenal dengan OFC4. Studi pemindaian genom dari 36 keluarga multipleks dengan CLP menunjukkan hubungan dengan lokus 4q melalui uji *disequilibrium linkage* dan hasil hubungan multipoint yang signifikan dengan D4S1629 juga diperoleh. Kemungkinan lokalisasi lokus 4q untuk celah bibir dan langit-langit juga telah dilaporkan pada ayah dan anak dengan bibir sumbing dengan identifikasi inversi perikentrik yang seimbang pada kromosom 4p13q21. Locus 4q memiliki beberapa peran dalam gangguan pembentukan wajah normal.²⁵

20. Locus 13q33.1-q34 (OFC9)

Autosom dominan CLP *nonsyndromic* ada keterkaitannya ke lokus 13q33.1-q34. Fitur fenotipik yang bervariasi mulai dari CLP unilateral hingga bilateral. Sebagian besar pasien trisomi dengan CLP sebagai anomali terkait juga menunjukkan hubungan ke kromosom 13.²⁵

21. BMP4 (OFC11)

BMP4 (*bone morphogenetic protein 4*) pada kromosom 14q22 merupakan regulasi penting molekul yang memainkan peran penting selama perkembangan dalam induksi mesoderm, induksi tulang, pembentukan tungkai, perkembangan gigi dan perkembangan wajah. Hilangnya fungsi BMP4 pada tikus menyebabkan serangkaian malformasi kraniofasial termasuk celah bibir dan langit-langit.²⁵

22. Lokus 8q24.3 (OFC12)

Validasi pertama dari 8q24.3 hubungan dengan NSCLP dikembangkan setelah studi asosiasi genom (GWAS). Hilangnya daerah 8q24 menyebabkan deformasi struktur wajah yaitu celah bibir dan langit-langit.²⁵

B. Gen Cleft Lip

1. LHX8

Lim homeobox gene 8 terletak pada lokus 1p31.1

2. TBX10

T-BOX 10 terletak pada lokus 11q13.2

3. ACOD4

Acyl-coenzym A desaturase-4 terletak pada lokus 4q21.⁴⁵

C. Gen Cleft Palate

1. FAF

FAS-associated factor 1 terletak pada lokus 1p32.3 dengan sindrom *Pierre Robin sequence*.⁴⁵

2. DLX5

Distal-less homeobox 5 terletak pada lokus 7q21.3 dengan *syndrome Proximodistal patterning of the pharyngeal arches*.⁴⁵

3. JAG2

Jagged 2 terletak pada lokus 14q3 dengan *Alagille syndrome*. *Jagged 2 protein* ditemukan terkait dengan perkembangan kraniofasial. Itu telah menunjukkan ekspresinya di seluruh epitel oral. Ini mengaktifkan Notch 1

selama diferensiasi periderm oral. Studi tikus mutan telah menunjukkan bahwa protein ini diperlukan untuk elevasi dan fusi shelves palatal.⁴⁶

4. LHX6

Lim homeobox protein 6 terletak pada lokus 9q33.2 berfungsi dalam tahapan palatogenesis.⁴⁵

5. MEOX2

Mesenchyme homeobox 2 terletak pada lokus 7p21.2 dan ekspresi langit-langit posterior pada model tikus.⁴⁵

6. MIR140

MicroRNA 140 terletak pada lokus 16q22.1, dengan ekspresi regulasi PDGFA dan celah palatal

7. ORS2

Odd-skipped related 2 terletak pada lokus 8q22.2 dan terlihat pada celah palatum tikus

8. TGFB3

Transforming growth factor beta 3 terletak pada lokus 14q24.3. TGF – β terjadi dalam lima isoform yang tidak terkait dengan TGF – α . Peran TGF- β di CLP karena gangguan adhesi tepi epitel medial berlawanan dari *shelves palatal* dan penghapusan lapisan epitel medial. Ini dianggap sebagai mediator kunci untuk interaksi sel ke sel selama pengembangan.

9. TGFBR1

Transforming growth factor, beta receptor I terletak pada lokus 9q22.33 dengan *Loeys-Dietz syndrome type 2A*.⁴⁵

10. TGFBR2

Transforming growth factor, beta receptor II terletak pada lokus 3p24.1 dengan *Loeys-Dietz syndrome type 2B*

11. CPX

X-linked cleft palate terletak pada lokus Xq21

12. *Lhx6* dan *Lhx8*

Gen *Lhx* yang terlibat dalam pola jaringan dan diferensiasi sel selama perkembangan embrio, dan berepran dalam perkembangan wajah. Pada manusia, *LHX8* telah dikaitkan dengan peningkatan risiko celah langit-langit. Pada *mutan Lhx6* dan *Lhx8* terlihat cacat palatal dari tahap awal palatogenesis. Cacat pertumbuhan palatal *Lhx6* dan *Lhx8* disebabkan penurunan proliferasi sel di lengkung maksillari.⁴⁷

Table 2.1 Gen Penyebab CL dan CP Beserta Lokus.^{45,46,47,48,49}

GEN PENYEBAB CL dan CLP		
Gen	Lokus	Tipe Celah
ACOD4 (Acyl-coenzym Adesaturase-4)	4q21	CL
TBX10 (T-BOX 10)	11q13.2	CL
LHX8 (Lim homeobox gene 8)	1p31.1	CL
FAF (FAS-associated factor 1)	1p32.3	CP
DLX5 (Distal-less homeobox 5)	7q21.3	CP
JAG2 (Jagged 2)	14q3	CP
LHX6 (Lim homeobox protein 6)	9q33.2	CP
MEOX2 (Mesenchyme homeobox 2)	7p21.2	CP
MIR140 (MicroRNA 140)	16q22.1	CP
ORS2 (Odd-skipped related 2)	8q22.2	CP
TGFB3 (Transforming growth factor beta 3)	14q24.3	CP
TGFBR1 (Transforming growth factor, beta receptor I)	9q22.33	CP
TGFBR2 (Transforming growth factor, beta receptor II)	3p24.1	CP
CPX (X-linked cleft palate)	Xq21	CP
FOXE/ TTF-2 (forkhead homolog-like 15/thyroid transcription factor 2)	9q22.33	CP
FGFR2 (Fibroblast growth factor receptor 2)	10q26.13	CP
TBX22 (T-Box 22)	Xq21.1	CP
Lhx6 (Lim homeobox protein 6)	9q33.2	CP
COL11A1	1p21.1	CP
FGFR2	10q26.13	CP
SOX9	17q24.3	CP
CHD7	8q12.1-q12.2	CP
TBX1	22q11.21	CP
SATB2	2q33.1	CP
DHODH	16q22.2	CP
COL11A2	6p21.32	CP
TCOF1	5q32	CP

2. 5 Perawatan Cleft Lip And Palate

2.5.1 Terapi sebelum operasi

Tabel 2.2 Pendekatan Tim Kraniofasial dan Perannya⁵⁰

No.	Tim Terapi	Peran
1	Spesialis pakan	Menilai dan mengelola masalah makan terkait dengan diagnosis celah
2	Koordinator perawat	Mengkoordinasikan perawatan multispesialis dan manajemen pasien
3	Ahli bedah plastik/ ahli bedah mulut	Melaksanakan prosedur pembedahan yang berhubungan dengan celah bibir/ palatum, <i>orthognathics</i> , insufisiensi velopharyngeal, dan hidung
4	Ahli Otolaringologi	Menilai masalah pendengaran, manajemen membran timpani
5	Dokter gigi	Mencegah dan mengobati gangguan dan penyakit gigi dan gusi
6	Ortodontis	Memperbaiki penyimpangan posisi gigi
7	Prostodontis	Mengganti gigi dan membuat perangkat cetakan gigi dan alveolar
8	Ahli genetika	Menilai dan mendiagnosis penyakit dan gangguan yang terkait secara genetik
9	Terapi bicara	Mendiagnosis dan mengobati gangguan bicara
10	Pekerja sosial	Memberikan pelayanan sosial seperti kebutuhan asuransi

1. Evaluasi multidisiplin awal

American Cleft Palate-Craniofacial Association menekankan pentingnya pengobatan multidisiplin pada pasien ini dalam beberapa hari pertama kehidupan. Mengingat frekuensi kelainan bersamaan, evaluasi dysmorphology awal sangat penting. Jika ada kelainan tambahan, evaluasi

genetika yang komprehensif harus dipertimbangkan. Sekali bayi dihubungkan dengan tim kraniofasial, seorang koordinator juga dapat membantu keluarga dalam merencanakan perawatan lanjutan setelah pulang. Seringkali, pasien dengan CLP membutuhkan perawatan dari berbagai spesialisasi medis.¹¹

Tabel 2.3 Operasi Perawatan Medis¹¹

Usia	Perawatan medis	Bedah
Prenatal sampai lahir	Konseling genetic Konsultasi SLP untuk pemberian makan	-
0-5 bulan	SLP untuk pakan dan pertumbuhan Monitor pendengaran NAM (jika diindikasikan)	Perbaiki CL Tabung telinga (jika COM)
9-12 bulan	-	Palatoplasty Tabung telinga (jika COM)
1-4 tahun	Perkenalan ke dokter gigi anak Menilai perkembangan Bahasa	-
4-6 tahun	Akses VPD	Bedah bicara korektif Revisi bibir jika diperlukan Operasi hidung minor jika diperlukan
6-12 tahun	Orthodontic Penyesuaian sekolah/ psikososial	Alveolar bone grafting
12-21 tahun	Orthodontic	Bedah orthognatik Rhinoplasty

Catatan: COM, chronic otitis media; NAM, nasoalveolar molding; SLP, speech-language pathology; VPD, velopharyngeal dysfunction

2. Evaluasi pemberian makanan

Pada kunjungan pertama, bayi ditimbang dan diukur sehingga ahli gizi dapat menentukan status gizi, berat badan ideal bayi, dan jumlah kalori yang dibutuhkan setiap hari untuk pertumbuhan yang tepat. Ahli gizi menghitung berat badan ideal dan jumlah kalori yang dibutuhkan per hari untuk pertumbuhan dan nutrisi yang tepat, spesialis pakan melakukan evaluasi oral untuk menilai celah dan efek yang mungkin ditimbulkannya pada pemberian makan, refleks makan bayi, dan kekuatan dan fungsi anatomi mulut.⁴⁵

Kesulitan makan dini sering terjadi pada bayi dengan CLP. Masalah dengan asupan nutrisi dapat berasal dari kesulitan membuat segel pada pasien dengan CL, atau ketidakmampuan untuk menghasilkan tekanan negatif atau hisapan untuk memberi makan pada pasien dengan CP. Biasanya, pasien CL dapat menyusui, sedangkan pasien CP biasanya tidak berhasil. Berbagai perangkat makan tersedia dan tergantung pada jenis celah. Misalnya untuk bayi dengan celah bibir terisolasi, bisa menggunakan botol atau asupan ASI. Di sisi lain, bayi dengan celah bibir dan palatum kesulitan dalam memberi makan dimana tidak mampu menghisap dengan baik dari puting susu ibu atau dari botol. Untuk itu, alat menyusui seperti puting susu, cross curt puting dan puting yang lebih panjang dapat berhasil membantu bayi saat menyusui.^{11,46}

Ada beberapa botol khusus celah, termasuk Haberman Feeder, Pigeon Feeder, Mead Johnson Cleft Lip / Palate Nurser, dan Sistem Pemberian Makanan Khusus Dr. Brown. Botol ini secara luas dapat diklasifikasikan menjadi 2 jenis: pemerasan versus botol kaku. Botol pemerasan (Haberman dan Mead Johnson) dapat dimampatkan dan memungkinkan orang tua untuk menekan reservoir dan meningkatkan aliran susu / formula. Sebaliknya, botol kaku (Pigeon dan Dr. Brown's) memungkinkan bayi melepaskan aliran ASI dengan menekan puting khusus (**Gambar 2.7**).¹¹

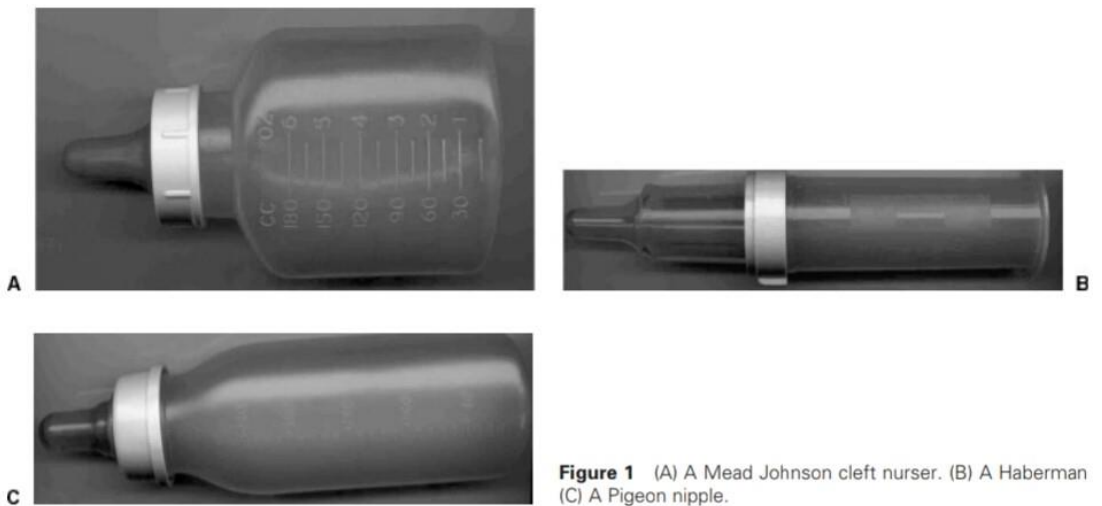


Figure 1 (A) A Mead Johnson cleft nurser. (B) A Haberman (C) A Pigeon nipple.

Gambar 2.7 (A) Mead Johnson, (B) A Haberman, (C) A Pigeon Nipple

(Sumber : Nahai FR, Williams JK, Burstein FD, Martin J, Thomas J. The Management of Cleft Lip and Palate: Pathways for Treatment and Longitudinal Assessment. *Semin Plast Surg.* 2005;19(04):275–85.)

Selain itu, posisi tegak selama pemberian makan dapat mendayagunakan gaya gravitasi untuk mengarahkan makanan melalui hipofaring dan menjauhi rongga eustachia dan nasofaring. Dijaganya posisi agar tetap tegak selama dan sesudah pemberian makan yang dikombinasi dengan jeda untuk bersendawa secara menyeluruh dapat menggerakkan udara dan menghilangkan kecenderungan muntah dan rasa sakit karena gas. Penutupan yang hermetis dari rongga mulut selama menghisap adalah penting dalam menghasilkan hisapan yang efisien. Hal ini tercapai dengan adanya tekanan dari bibir, pipi, langit-langit serta lidah. Jadi selama menghisap struktur mulut bekerja untuk menstabilkan dot, menciptakan tekanan yang bertahap dan mengontrol bolus sebelum proses menelan.⁵⁰

3. Penilaian genetik

Selama kunjungan awal, konselor genetik memiliki kesempatan untuk memeriksa anak dan melihat riwayat keluarga secara menyeluruh. Penilaian awal terhadap anak dengan bibir sumbing dilakukan untuk mengetahui sejauh mana celah tersebut. Orang tua diberitahu celah oleh perawat spesialis. Banyak orang tua khawatir akan celah, dimana celah merupakan sesuatu yang mereka lakukan atau tidak lakukan selama kehamilan. Ahli genetika dapat menilai kelainan kongenital anak dan memutuskan apakah celah itu "terisolasi" atau nonsyndromic ataukah sindromik. Melalui konseling yang tepat, keluarga dapat diinformasikan

tentang risiko memiliki lebih banyak anak dengan celah dan risiko anak mereka memiliki anak dengan celah di masa mendatang.^{45,46}

Anak tersebut harus dievaluasi secara genetik dengan penilaian berikut ini:⁴⁶

- a. Riwayat kesehatan prenatal
- b. Riwayat kesehatan keluarga dengan sumbing
- c. Pemeriksaan anak untuk penyakit jantung bawaan,
- d. Kelainan tungkai dan mata
- e. Kelainan lahir yang mungkin terjadi dengan celah
- f. Evaluasi anggota keluarga untuk menilai faktor genetic
- g. Anak banyak dirujuk untuk pemeriksaan departemen
- h. Diagnosis celah baik sindromik maupun non sindromik.

4. Evaluasi bedah

Kunjungan awal juga dapat menjadi kesempatan pertama bagi ahli bedah plastik untuk menilai sumbing dan menasihati orang tua tentang apa yang terlibat dalam operasi celah dan apa yang diharapkan di tahun pertama kehidupan. Konsultasi awal dengan ahli bedah plastik melibatkan penjelasan tentang prosedur pembedahan dan risiko serta manfaat pembedahan. Dokumentasi fotografi harus diperoleh lebih awal dan merupakan bagian penting dari rekam medis. Setelah konsultasi awal dengan ahli bedah plastik, keputusan dapat dibuat mengenai perlunya lip tapping atau NAM atau alat palatal sebelum operasi bibir.⁴⁵

5. Intervensi celah Dini

Nasoalveolar molding (NAM) sering digunakan selama periode neonatal dalam upaya untuk mengurangi keparahan deformitas celah. Pencetakan nasoalveolar adalah prostesis prostetik prabedah yang digunakan pada pasien celah unilateral dan bilateral. Operasi ini biasanya dilakukan pada usia 1 bulan sebagai persiapan untuk perbaikan bibir tahap kedua. Faktor lain yang terlibat dalam waktu operasi yaitu rule of ten, termasuk berat badan (idealnya 4,5 kg) dan kadar hemoglobin (idealnya 10 g / dL), usia lebih dari 10 minggu dan pertama kali dijelaskan oleh Wilhelmsen dan Musgrave.^{11,46}

Tujuan NAM adalah untuk meningkatkan simetri nasolabial, perkiraan segmen bibir dan alveolar, memberikan konveksitas pada tulang rawan alar, dan memanjangkan columella tanpa operasi, sambil meminimalkan efek berbahaya pada pertumbuhan midface. Pasien yang diobati dengan NAM menunjukkan peningkatan ukuran antropometri seperti proyeksi ujung hidung dan simetri hidung (unilateral cleft lip and palate [UCLP]); meningkatkan panjang columellar dan menormalkan morfologi hidung (bilateral cleft lip and palate [BCLP]). Selain perbedaan obyektif ini, pengobatan NAM juga dikaitkan dengan perbaikan subjektif dalam estetika hidung.^{11,47}

NAM sebelum operasi biasanya digunakan pada anak-anak dengan CLs selama periode neonatal. Dimulai dalam 1 minggu kehidupan, selotip dipasang di sepanjang celah sambil meremas bibirnya (**Gambar 2.8**).



Gambar 2.8 Pasien dengan CLP bilateral dengan lip taping untuk memberikan tekanan untuk memposisikan kembali segmen intermaxillary ke arah posterior.

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

Sebelum pulang, keluarga diinstruksikan tentang bagaimana menerapkan selotip setiap hari dan dijadwalkan untuk tindak lanjut di klinik ahli bedah sumbing. Komplikasi lip tape yang paling umum adalah iritasi kulit. Jika hal ini ditemukan, balutan dapat dipasang untuk melindungi kulit sebelum ditempel. NAM sering digunakan pada pasien dengan CL / P unilateral atau bilateral yang lebar.^{11,45}

Setelah keluarga dan tim kraniofasial (ahli bedah sumbing, prostodontis) setuju untuk menggunakan NAM, impression rahang atas harus diambil (biasanya dalam minggu-minggu pertama kehidupan) (**Gambar 2.9**). Orang tua diinstruksikan tentang bagaimana menerapkan NAM dan dipakai 24 jam sehari. Anak-anak diperiksa setiap 1 hingga 2 minggu di klinik selama hingga 6 bulan untuk menilai kecocokan prostetik dan efek pengobatan.^{11,46}



Gambar 2.9 NAM impression dan prosthesis

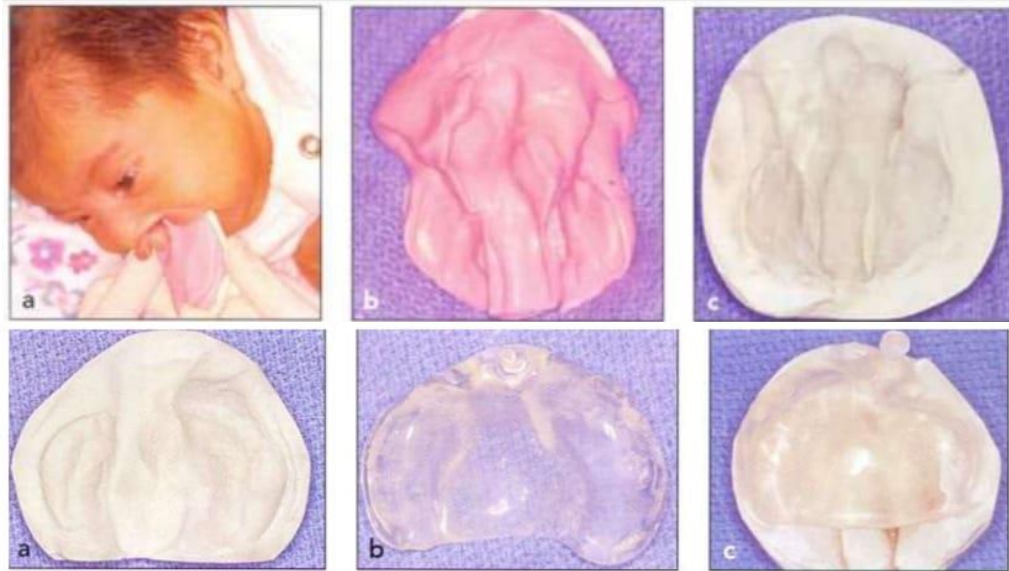
(Sumber : Worley ML, Patel KG, Kilpatrick LA. Cleft Lip and Palate. Clin Perinatol[Internet].2018;45(4):661–78.Availablefrom: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.07.006>)

Komplikasi NAM yang paling umum dilaporkan termasuk iritasi kulit, kepatuhan yang buruk, dan kegagalan perangkat untuk tetap terpasang. 2 komplikasi terakhir menekankan pentingnya kerja sama

antara pasien dan keluarga untuk hasil yang memuaskan. Jika NAM tidak memungkinkan, maka pemilihan yang tepat yaitu lip tapping.¹¹

a. Celah bibir dan palatum unilateral

Pembuatan NAM. Konstruksi NAM dibuat melibatkan beberapa langkah. Impression primer menggunakan putty silikon. Penggunaan bahan alginat dan elastomer adalah kontraindikasi karena mampu menempel pada undercut dan tidak dapat dilepas. Bayi diposisikan terbalik dengan penyangga kepala untuk mencegah lidah jatuh ke posterior (**Gambar 2.10** a dan b). Impression dicetak di dental stone (**Gambar 2.10** c) dan segmen celah diblokir dengan lilin dan kemudian digandakan. Resin akrilik bening digunakan untuk membuat pelat yang dipasang untuk membuat palatum yang normal. Retensi pelat dilakukan dengan menggunakan karet gelang dan selotip yang diletakkan di atas tombol kecil yang terletak anterior pada celah.⁴⁶



Gambar 2.10 (a) Pengambilan impression, (b) Impression dengan silicon putty, (c dan d) Master cast, (e) Oral portion NAM, (f) Complete NAM

(Sumber : Kati FA. Cleft Lip and Palate: Review Article. World J Pharm Med Res. 2018;4(7):155–63.)

b. Celah bibir dan palatum bilateral.

Proses pembuatan cetakan nasoalveolar celah bilateral sama seperti pada celah bibir dan palatum unilateral.⁴⁶

c. Pengurangan dan penambahan NAM

Celah unilateral atau bilateral dibagi menjadi dua segmen: segmen alveolar mayor dan segmen minor. Proses pencetakan melibatkan penghapusan beberapa resin akrilik dari beberapa area dan menambahkan ke area lain. Proses ini berlanjut setiap minggu sampai dua segmen berada dalam posisi dekat. Tujuan penambahan dan penghilangan resin adalah untuk memungkinkan segmen berpindah ke area yang dibebaskan.

Ketika ukuran celah dikurangi menjadi 0,5 mm, bagian hidung ditambahkan untuk membentuk tulang rawan hidung dan reposisi columella. Prostesis lalu diperpanjang ke superior dan menghubungi nasal tip dan kubah/dome ke posterior. Penyesuaian pada bagian hidung terus dilakukan setiap minggu untuk memperbaiki posisi kubah hidung dan columella.⁴⁶

6. Disfungsi velopharyngeal

VPD adalah penutupan velofaring yang tidak memadai selama berbicara sehingga udara keluar melalui hidung selama produksi konsonan oral dengan resonansi hypernasal. Evaluasi bicara antara usia 12 dan 14 bulan. VPD dapat dikategorikan sebagai velopharyngeal mislearning (sering disebabkan oleh kesalahan artikulasi dan penempatan atau penutupan yang salah), inkompetensi velopharyngeal (defisit fungsional), atau insufisiensi velopharyngeal (defisit struktural atau anatomik). Skrining untuk VPD harus dimulai pada usia dini (sekitar 18 bulan) untuk anak-anak dengan CP dan berlanjut secara berkala hingga dewasa awal. Penilaian ucapan yang memadai membutuhkan kesabaran dan mungkin tidak menyeluruh sampai usia 4 atau 5 tahun.^{11,45}

Tujuan utama operasi CP adalah kemampuan bicara normal. Namun, terlepas dari teknik pembedahan, pengalaman ahli bedah, atau variabel terukur lainnya, sekitar 10 hingga 20% akan menunjukkan insufisiensi velofaringeal (VPI). VPI terjadi ketika palatum molle tidak dapat

menutup rapat dengan dinding faring lateral dan posterior, sehingga udara yang harus diarahkan melalui mulut bocor melalui hidung. VPI memanifestasikan dirinya dalam ucapan melalui pelepasan udara hidung yang dapat didengar/ audible nasal air escape (ANAE) dan resonansi hypernasal. VPI dapat disebabkan oleh kelainan struktural, etiologi neurogenik, atau mislearning, yang semuanya dapat dilihat pada pasien CLP. Risiko pembedahan harus didiskusikan dengan perawat sebelum pembedahan fistula, disfungsi velofaringeal (VPD), gangguan pertumbuhan rahang atas, dan gangguan pernapasan saat tidur. Komplikasi jangka pendek termasuk perdarahan, infeksi, edema lidah, dan kesulitan bernapas. Kebutuhan rawat inap pasca operasi dan rencana pemberian makan (yaitu, botol atau cangkir aliran terbuka) juga harus dimasukkan dalam pra operasi.^{11,48}

Seorang ahli patologi wicara / bahasa (SLP) akan menentukan ada atau tidaknya penutupan velopharyngeal melalui penilaian bicara yang mencakup pemeriksaan nasofaringoskopik dan dalam beberapa kasus, multiview videofluoroscopy. Bahkan hipernalitas ringan dapat mengganggu produksi suara dengan mengurangi kemampuan anak untuk membangun tekanan udara intraoral, yang memengaruhi konsonan s, z, sh, f, p, dan b. Metode sederhana dapat digunakan untuk mendiagnosis VPI, seperti memegang cermin di bawah hidung yang akan dikaburkan oleh saluran keluar udara hidung, atau stetoskop alat bantu dengar atau

tabung pendengar hidung untuk mendeteksi aliran udara hidung pada tekanan suara.⁴⁸

Resonansi hypernasal bicara adalah manifestasi lain dari VPI. Dalam bahasa Inggris hanya ada tiga konsonan yang harus di nasalisasi: / m /, / n /, dan / ng /. *Hypernasality* yang sangat ringan dapat berfungsi (seperti dalam kasus beberapa dialek), tetapi paling sering bersifat patologis sekunder setelah VPI. Perkembangan artikulasi, meskipun terkait erat dengan resonansi, harus dievaluasi secara terpisah. Seorang anak dengan CP yang diperbaiki mungkin memiliki kesalahan artikulasi yang disebabkan oleh VPI atau oleh kelainan struktural seperti maloklusi gigi atau fistula. Mereka mungkin juga mengalami keterlambatan perkembangan bicara seperti yang bisa dilihat pada anak tanpa celah. Dengan kesalahan kompensasi lainnya, manajemen penyebab yang mendasari VPI, baik dengan pembedahan atau prostesis gigi, diperlukan sebelum terapi wicara maka sangat efektif.⁴⁸

7. Masalah gigi dan mulut dan maksilofasial

Perawatan gigi dimulai pada usia yang sangat muda untuk pasien celah. Menjaga kesehatan gigi yang tepat sejak dini meminimalkan kehilangan gigi dan memaksimalkan jumlah tulang alveolar yang ada pada saat pencangkokan tulang, menghasilkan celah tulang yang lebih kecil dan lebih sedikit cangkok tulang yang diperlukan. Tujuan utama dari operasi CLP adalah pertumbuhan tulang bagian tengah wajah yang

normal, dan agar hal ini terjadi maka perlu dilakukan rekonstruksi yang tepat pada otot-otot wajah dan pengunyahan. Fungsi mulut yang tidak normal menyebabkan rangsangan abnormal, yang akan bermanifestasi sebagai maloklusi, gigitan silang, gigi impaksi, defisiensi midface, sumbatan hidung, dan apnea.^{45,48}

Kunjungan perawatan pencegahan gigi dilakukan minimal setiap 6 bulan. Cara yang sangat efektif untuk menentukan interval pencegahan adalah dengan melakukan analisis risiko tertentu. Karies gigi dan masalah gigi lainnya memiliki prevalensi yang jauh lebih tinggi pada pasien celah, dan intervensi dini mengurangi kebutuhan perawatan serta biaya perawatan. Kesehatan gigi memberikan landasan yang baik untuk ortodontik dan bedah kraniofasial. Jika gigi tanggal lebih awal karena karies gigi, tulang alveolar juga ikut hilang. Tulang yang lebih sedikit dapat menyebabkan cangkok tulang yang lebih besar dan operasi lain yang lebih ekstensif.⁴⁵

8. Kebersihan mulut

Banyak orang tua dari anak dengan CLP berasumsi bahwa gigi anak mereka tidak bisa diperbaiki dan oleh karena itu perawatan gigi rutin diabaikan. Gigi sering kali tidak terbentuk dengan baik, enamel kurang, dan berisiko hilang karena pembusukan. Namun, keberadaan gigi fungsional sebenarnya menstimulasi dan mempertahankan tulang alveolar, dan penting untuk penopang dan fungsi bibir. Pasien CLP sering

kehilangan gigi, maka gigi yang terbentuk akan dilindungi dengan hati-hati. Oleh karena itu, kebersihan mulut rutin dan pencegahan karies gigi sangat penting, dan harus dimulai segera setelah gigi pertama tumbuh.⁴⁸

9. Perawatan ortodontik

Dapat dilakukan pada berbagai tahap perkembangan pasien, tergantung pada masalahnya. Karena perawatannya sering kali berlangsung lama, tidak menyenangkan, dan mahal, hal ini menjadi beban bagi keluarga dan anak. Mereka harus termotivasi untuk menyelesaikan pengobatan dan dapat tetap patuh selama terapi, yang seringkali memakan waktu beberapa tahun. Perawatan neonatus dengan CLP menggunakan obturator rahang atas dan cetakan lengkung/ arch molding. Perangkat ini mencegah refluks hidung, dan menjaga lidah agar tidak menggeser ke segmen celah. Splintnya dimodifikasi oleh dokter gigi anak, untuk memungkinkan fungsi bibir, sehingga membantu penutupan defek alveolar dan palatum durum.⁴⁵

Pada anak yang lebih besar, setelah gigi sulung tumbuh, ekspander palatal dapat digunakan untuk menggerakkan segmen dan menyelaraskan lengkung palatal. Hal ini bertujuan untuk mencegah maloklusi pada gigi sulung, dan langkah penting untuk mengurangi terjadinya masalah ortodontik di kemudian hari. Selama periode gigi bercampur, perawatan ortodontik difokuskan pada persiapan cangkok tulang alveolar (alveolar bone grafting). Sebanyak 75% pasien CLP memiliki defek tulang pada

tulang alveolar rahang atas, dan pencangkakan defek ini diperlukan untuk menormalkan fungsi wajah dan gigi. Biasanya, pencangkakan tulang dilakukan sebelum perawatan ortodontik, karena akan mengurangi waktu pemasangan kawat gigi, dan memberikan lebih banyak waktu untuk erupsi dan dukungan gigi permanen.^{45,46}

Ortodontis dan ahli bedah mulut dan maksilofasial harus bekerja sama dalam mempersiapkan area yang akan dicangkok. Segmen palatal harus sejajar, dan area celah harus bersih dari peradangan kronis dari gigi atau fistula. Gigi bayi yang berdekatan dengan celah harus dicabut setidaknya 1 bulan sebelumnya untuk memungkinkan attached gingiva sehat. Pengaturan waktu sangat penting, karena paling baik dilakukan setelah sebagian besar pertumbuhan wajah selesai dan gigi sekunder mulai tumbuh, biasanya pada usia sekitar 6 sampai 8 tahun, atau saat gigi incisivus sentral mulai tumbuh. Hasil cangkok tulang sekunder lebih unggul. Hasil pencangkakan primer, yang dilakukan dalam 18 bulan pertama kehidupan biasanya menghambat pertumbuhan dan kualitas tulang buruk pada saat erupsi cuspid . Pada anak-anak dan remaja yang lebih tua, bedah ortognatik sering kali diperlukan sebagai tambahan dari perawatan ortodontik, karena kelainan bentuk rahang skeletal sekunder harus dikoreksi untuk mendapatkan gigi sejajar dengan benar. Ini paling bisa diprediksi setelah pertumbuhan orang dewasa.^{45,46}

Alat ortodontik, untuk mengoreksi segmen yang berkontraksi dan cross bite, beberapa peranti seperti quad helix (**Gambar 2.11**) dan peranti bantu digunakan. Perawatan ini dimulai setelah gigi seri rahang atas (7 tahun) dan gigi molar pertama mengalami erupsi. Selain itu, untuk merawat maloklusi perawatan ortodontik selalu dilakukan setelah semua gigi permanen erupsi dan melibatkan penggunaan braket alat cekat yang disemen pada gigi guna memindahkan gigi ke posisi yang benar.^{45,46}



Gambar 2.11 Tampilan palatal setelah pemasangan alat ekspansi rahang atas

(Sumber : Kati FA. Cleft Lip and Palate : Review Article. World J Pharm Med Res. 2018;4(7):155–63.)

10. Perangkat obturator

Prostesis obturator adalah alat yang digunakan untuk menutup celah antara rongga mulut dan hidung. Pasien celah bibir dan palatum memerlukan pembuatan perangkat obturator.⁴⁶

1. Pasien dengan hypernasal setelah bagian bawah flap faring putus
2. Pasien dengan palatum sekunder.

3. Reposisi segmen palatal dan rotasi premaxilla.
4. Reposisi ala tulang rawan.
5. Memperpanjang columella.

2.5.2 Terapi sewaktu operasi

1. Perbaikan bibir

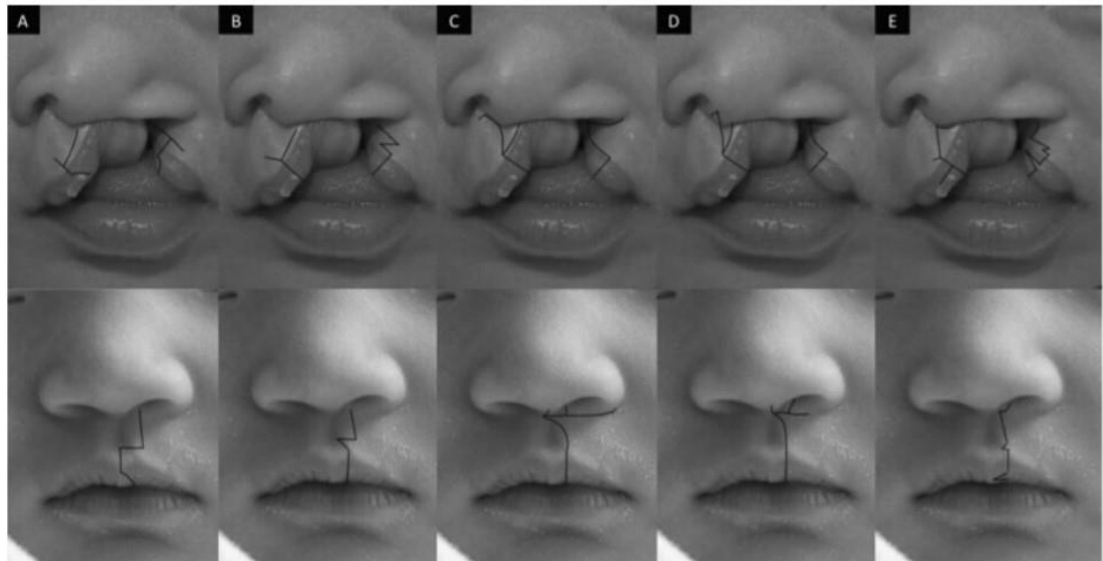
Seringkali, prosedur pembedahan awal yang dilakukan adalah perbaikan bibir. Operasi ini dilakukan sekitar usia 2 dan 3 bulan anak dan melibatkan mobilisasi jaringan di bagian cacat sisi bibir dan diseksi otot orbicularis oris. Ini memungkinkan penutupan bibir. Keterbatasan waktu perbaikan bibir seringkali berkaitan dengan ukuran bayi. Meskipun tidak mutlak, aturan umum dan mudah untuk waktu perbaikan celah bibir adalah rule of ten: setidaknya 10 pon dan setidaknya 10 minggu. Perbaikan bibir atau cheiloplasti dilakukan dengan anestesi endotrakeal umum, biasanya dengan menggunakan tabung endotrakeal sudut kanan oral untuk memposisikan tabung endotrakeal secara inferior dan di luar bidang bedah. Anestesi lokal digunakan sesuai preferensi ahli bedah.^{11,45,46}

Desain untuk perbaikan celah bibir dan garis penutupan yang diharapkan (**Gambar 2.12**):⁴⁹

- a) *The LeMesurier*
- b) *The Tennison-Randall Approach*
- c) *The Millard Approach*
- d) *The Mohler Modification*

e) *The Fisher Approach*

Para peneliti menggunakan teknik Millard atau Fisher untuk perbaikan CL unilateral dan teknik Millard untuk perbaikan CL bilateral. Teknik Millard didasarkan pada prinsip-prinsip kemajuan rotasi, sedangkan teknik Fisher dideskripsikan sebagai pendekatan subunit anatomi. Sasaran dari perbaikan CL unilateral dan bilateral meliputi (1) kompetensi lisan melalui orbicularis oris lengkap, (2) simetri, dan (3) kosmesis. Rhinoplasty ujung hidung dapat dilakukan selama operasi ini untuk memperbaiki kontur, bentuk, posisi, dan lebar ala dan ujung hidung yang terkena.¹¹



Gambar 2.12 (A) LeMesurier, (B) Tennison-Randall, (C) Millard II, (D) Mohler, (E) Fisher

(Sumber : Tse R. Unilateral cleft lip: Principles and practice of surgical management. *Semin Plast Surg.* 2012;26(4):145–55.)

2. Perbaikan celah palatum

Cleft palate (CP) dapat bermanifestasi sebagai unilateral, bilateral atau submukosa. CP yang jelas biasanya terlihat pada pemeriksaan fisik, tetapi biasanya akan muncul lebih awal setelah lahir ketika bayi mengisap dengan tidak efektif selama menyusui. CP unilateral akan meluas ke anterior ke palatum durum dan melibatkan alveolus juga. Satu saluran hidung terlihat di celah, dengan vomer menempel pada segmen rahang atas yang lebih besar. CP bilateral akan menjadi celah garis tengah dan hanya melibatkan palatum molle.⁴⁸

Operasi celah palatum dilakukan sekitar usia 6 dan 12 bulan dan melibatkan mobilisasi flap mukoperiosteal dari palatum durum. Otot palatum molle kemudian dibedah dari tepi tulang palatum durum dan diposisikan ulang. Sayatan kemudian dibuat di bagian lateral palatum untuk mengurangi ketegangan di garis tengah. Perbaikan CP biasanya dilakukan pada usia 6 sampai 12 bulan. Perbaikan lebih awal menghasilkan hasil bicara yang lebih baik, dan perbaikan lanjutan menjadikan pertumbuhan rahang atas yang lebih baik sehingga oklusi gigi juga lebih baik. Kebanyakan perbaikan CP dilakukan dalam satu operasi dan seperti operasi CL. Tujuannya sebagai penutupan berlapis dari lapisan hidung dan lapisan mulut, tetapi beberapa teknik termasuk langkah tambahan untuk memperbaiki otot-otot di dalam palatum (*levator veli palatine*), sehingga menciptakan otot palatal.^{45,46,48}

Sebagian besar perbaikan palatum dilakukan dengan teknik palatoplasti dua flap menggunakan flap palatum bilateral berdasarkan pembuluh palatina mayor untuk menutup di garis tengah. Pengekangan siku (*elbow flexion restrains*) digunakan selama 1 minggu. Diet dibatasi pada makanan lunak dan cair selama 2 minggu. Mayoritas pasien yang menerima tabung miringotomi melakukan ini pada saat perbaikan palatum.⁴⁵

Teknik bedah perbaikan celah palatum:⁵⁰

- a. *von Langenbeck's bipedicle flap technique*
 - b. *Veau-Wardill-Kilner Pushback technique*
 - c. *Bardach's two-flap technique*
 - d. *Furlow Double opposing Z-Plasty*
 - e. *Two-stage palatal repair*
 - f. *Hole in one repair*
 - g. *Raw area free palatoplasty*
 - h. *Alveolar extension palatoplasty (AEP)*
 - i. *Primary pharyngeal flap*
 - j. *Intravelar veloplasty*
 - k. *Vomer flap*
 - l. *Buccal myomucosal flap*
3. Otitis media (OM)

Otitis media (OM) dengan efusi telinga tengah (MEE) terjadi pada hampir semua bayi di bawah usia 2 tahun dengan CP yang tidak diperbaiki,

dikaitkan dengan disfungsi tuba eustachius. Meskipun paten secara anatomis, mereka tidak dapat membuka dengan baik dan memberikan ventilasi pada telinga tengah. Setelah perbaikan CP, tingkat OM berkurang, tetapi untuk kebanyakan pasien, penyakit telinga tengah tetap menjadi masalah penting hingga dewasa. Jika tidak diobati, penyakit telinga tengah kronis dapat meluas ke telinga bagian dalam yang mengakibatkan gangguan pendengaran sensorineural. Gangguan pendengaran ini memiliki dampak negatif yang signifikan pada perkembangan bicara dan bahasa, mengakibatkan defisit bahasa, penurunan kinerja akademik, penurunan keterampilan kognitif, dan masalah perilaku. Oleh karena itu, penting bagi pasien CP untuk evaluasi pendengaran rutin.⁴⁸

Untuk anak-anak yang pendengarannya dalam kisaran normal, pemasangan selang dapat ditunda lebih dari 12 bulan, atau bahkan tanpa batas. Untuk anak-anak tersebut, timpanometri dilakukan setiap kunjungan sampai mereka bebas dari gejala, dengan timpanogram normal dan tidak ada otitis media selama satu tahun. Untuk semua anak, timpanogram adalah bagian yang direkomendasikan dari evaluasi komprehensif tahunan hingga usia enam tahun. Namun, anak-anak dengan OM/ MEE intermiten diikuti selama gangguan pendengaran dan / atau timpanometri abnormal muncul. Pada anak-anak seperti itu, tabung miringotomi harus dimasukkan kembali setelah keluar.⁴⁸

4. Alveolar bone graft

Pencangkokan tulang biasanya dilakukan antara usia 7 dan 9 tahun dan memiliki beberapa tujuan. Operasi ini melibatkan pengisian defek tulang dengan tulang kancellus (dari puncak iliaka atau dataran tinggi tibialis) dan dilakukan pada saat gigi bercampur (7-14 tahun).⁴⁵

Tujuan dari perawatan ini adalah untuk:⁴⁶

- a) Memungkinkan terjadinya erupsi gigi permanen rahang atas
(Terutama gigi *canine*)
- b) Memfasilitasi perawatan ortodontik bila diperlukan
- c) Memberikan dukungan ala base
- d) Menyediakan dasar yang baik untuk rehabilitasi prostetik
- e) Menutup celah antara rongga mulut dan hidung.

Pencangkokan tulang ke celah alveolar menyediakan perancah tulang untuk celah erupsi gigi, tujuannya untuk mempertahankan lebar palatal dan melengkapi alveolar ridge, mencegah kolapsnya alveolar dan palatal durum, bertindak sebagai dasar tulang ke lubang hidung dan ala, dan efektif dalam menutup fistula oronasal. Dalam kasus bilateral, cangkok tulang menstabilkan premaxilla. Flap mulut dan hidung dikembangkan untuk memulihkan integritas mukosa rongga hidung dan sulkus bukal. Digunakan teknik pengambilan tulang kancellus krista invasif minimal menggunakan alat pengambilan tulang manual (Spine-tech). Dengan menggunakan perangkat ini, dapat mengambil tulang kancellus dalam

jumlah yang memadai dan pasien pulih lebih cepat dan lebih sedikit rasa sakit dibandingkan dengan teknik tradisional membelah krista iliaka untuk mencapai tulang kanselus.⁴⁵

5. Bedah ortognatik

Pembedahan ortognatik biasanya dilakukan pada awal masa remaja, usia 12 sampai 15 tahun. Bedah ortognatik diindikasikan jika perawatan ortodontik tidak mampu memenuhi persyaratan oklusi dan estetika yang optimal. Sebagian besar pertumbuhan midface dan mandibula (pertumbuhan mandibula dapat berlanjut hingga remaja akhir pada laki-laki) telah terjadi. Semua gigi permanen, dan saat ini ortodontik telah memaksimalkan posisi gigi untuk tujuan oklusal. Pencangkakan tulang ke celah alveolar-rahang atas telah dilakukan dan tahapannya ditetapkan untuk prosedur ortognatik.^{45,46}

Operasi ini dilakukan untuk mengubah posisi rahang atas dan rahang bawah ke posisi yang benar. Dalam kasus retrognathia rahang atas, rahang atas direposisi ke depan dengan menggerakkan rahang bawah ke belakang untuk membentuk hubungan kelas 1. Masalah yang paling umum pada celah sehubungan dengan pertumbuhan wajah adalah hipoplasia rahang atas. Hal ini paling jelas terlihat pada foto lateral, sefalogram lateral, dan hubungan oklusal gigi. Prosedur yang paling sering dilakukan adalah osteotomi Le Fort I. Dengan kasus maloklusi kelas III yang lebih parah, celah lebih besar dari 7 sampai 10 mm, operasi dua rahang diindikasikan

dengan kombinasi osteotomy Le Fort I dan osteotomy split sagital bilateral untuk mengatur kembali mandibular.^{45,46}

6. *Rhinoplasty*

Rinoplasti definitif seringkali merupakan prosedur bedah besar terakhir yang dilakukan pada kasus celah. Terdapat ciri-ciri tertentu dari celah hidung, termasuk proyeksi dan definisi ujung yang buruk, ambang lubang hidung yang melebar pada sisi yang terlibat, malposisi dan perataan alar, dasar alar yang tidak rata, columella yang memendek, terkilir dan tulang rawan lateral bawah yang rata, dan penebalan fibrofatty dari kompleks ujung lobulus. Mengingat kerumitan dari kerusakan hidung dan sifat operasi hidung sumbing yang sulit dan ekstensif, hampir semua ini dilakukan dengan menggunakan teknik terbuka.^{45,48}

Rinoplasti sekunder adalah prosedur fungsional dan estetik, karena akan memperbaiki penampilan hidung serta patensi hidung. Penggunaan luas dalam operasi celah hidung primer telah mengurangi kebutuhan akan operasi hidung sekunder, tetapi masih diperlukan untuk defek unilateral yang lebih parah dan sebagian besar defek bilateral. Secara umum, operasi hidung ditunda sampai platform dentoskeletal ditangani dengan pencangkokan celah tulang alveolar dan ortodontia.^{45,48}

2.5.3 Terapi setelah operasi

Tahap selanjutnya adalah tahap pasca operasi, penatalaksanaanya tergantung dari tiap-tiap jenis operasi yang dilakukan. Pada umumnya, dokter

bedah yang menangani akan memberikan instruksi pada orang tua pasien, misalnya setelah operasi bibir sumbing luka bekas operasi dibiarkan terbuka dan tetap menggunakan sendok atau dot khusus untuk memberikan minum bayi. Psikolog klinis memiliki peran penting dalam pengobatan pasien celah bibir dan palatum. Mereka membantu meningkatkan sisi psikologis pasien di masyarakat. Anak-anak dengan celah bibir dan palatum tidak mampu berkomunikasi dengan teman sebayanya di sekolah dan di masyarakat.^{7,11}

Banyak orang tua dari anak dengan CLP berasumsi bahwa gigi anak mereka tidak bisa diperbaiki dan oleh karena itu perawatan gigi rutin diabaikan. Gigi sering kali tidak terbentuk dengan baik, enamel kurang, dan berisiko hilang karena pembusukan. Namun, keberadaan gigi fungsional sebenarnya menstimulasi dan mempertahankan tulang alveolar, dan penting untuk penopang dan fungsi bibir. Pasien CLP sering kehilangan gigi, maka gigi yang terbentuk akan dilindungi dengan hati-hati. Oleh karena itu, kebersihan mulut rutin dan pencegahan karies gigi sangat penting, dan harus dimulai segera setelah gigi pertama tumbuh.⁴⁸