

***LITERATURE REVIEW : ETIOLOGI GEN PADA PENYAKIT CLEFT LIP
AND PALATE***

SKRIPSI

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



OLEH:

NUR AIN LATJOMPOH

J011191011

DEPARTEMEN ILMU BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

**LITERATURE REVIEW : ETIOLOGI GEN PADA PENYAKIT CLEFT
LIP AND PALATE**

SKRIPSI

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

OLEH :

NUR AIN LATJOMPOH

J011191011

DEPARTEMEN BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Etiologi Gen pada penyakit Cleft Lip and Palate

Oleh : Nur Ain Latjompoh/J011191011

Telah Diperiksa dan Disahkan

Pada Tanggal : 16 September 2022

Oleh: Pembimbing



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

NIP. 19741010 200312 1 002

Mengetahui,

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin**



Prof. Dr. Guslavy Muchmud, Sp.Pros (K)

NIP. 19631104 199401 1 001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum di bawah ini :

Nama : Nur Ain Latjompoh



NIM : J011191011

Judul : Etiologi Gen pada penyakit Cleft Lip and Palate

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

Makassar, 16 September 2022

Koordinator Perpustakaan FKG Unhas

Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Nur Ain Latjompoh

NIM : J011191011

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “ETIOLOGI GEN PADA PENYAKIT 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 keseluruhan merupakan plagiat dari orang lain.

Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan seperlunya



J011191011

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala berkat rahmat, pertolongan dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi dengan judul “**ETIOLOGI GEN PADA PENYAKIT CLEFT LIP AND PALATE**”. Penulisan skripsi ini bertujuan sebagai salah satu syarat penyelesaian studi dalam mencapai gelar sarjana kedokteran gigi pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Salawat dan salam juga penulis haturkan kepada junjungan nabi besar Rasulullah Muhammad SAW sebagai teladan yang membawa manusia dari alam jahiliyah menuju alam serba pengetahuan.

Penulis menyadari, bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan, bantuan, bimbingan, dan nasehat dari banyak pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih serta penghormatan dan penghargaan kepada :

1. **Allah SWT** karena dengan izin, rahmat, dan karunia-Nya penulis diberikan kelancaran dan kemudahan dalam penyusunan skripsi ini
2. Kepada kedua orang tua penulis, Ayahanda Terkasih **H. Djalaludin Latjampo**, Ibunda Tercinta **Alm. Hj. Yeyen Van Solang** karena doa dan restunya sehingga rahmat Allah tercurah, serta atas kasih sayang dan kesabarannya dalam memberikan dukungan baik materi maupun moril sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
3. Saudara/i penulis yang tercinta **Nur Zhihan Latjompoh** dan **Mohammad Safar Latjompoh** yang telah memberikan semangat dan support dalam menyelesaikan skripsi ini.

4. **Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Pros (K)** selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin .
5. **drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.BM(K)** selaku pembimbing skripsi dengan sangat sabar membimbing dan memberikan arahan bagi penulis selama penyusunan skripsi ini, tanpa adanya bimbingan, semangat dan dorongan skripsi ini tidak akan berjalan dengan sebagaimana semestinya.
6. **drg. Hendrastuti Handayani, M.Kes.** selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan, nasehat, serta nasihat untuk menjadi lebih baik lagi dalam masa belajar selama perkuliahan .
7. Kepada **Abul Fauzi, drg., Sp.BM(K), dan Yossy Yoanita A, drg., Sp.BM.,** selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan maupun saran yang membangun sehingga penyusunan *Literature Review* ini dapat selesai tepat waktu.
8. **Segenap dosen, staf akademik dan staf perpustakaan FKG Unhas** yang telah banyak membantu penulis selama menjalani proses perkuliahan.
9. Kepada **Rezki Muhtar** yang senantiasa menemani dan mendukung penulis selama pembuatan skripsi ini.
10. Untuk sahabat-sahabat penulis, **Ka Agung, Fahira, Mayang, Fitri, Nabila, Zahra** yang selalu memberi semangat dan tak bosan-bosanya memberi penulis nasihat akademik maupun non- akademik selama perkuliahan maupun saat proses penyelesaian skripsi ini. Semoga kalian selalu diberikan kesehatan, keberkahan dan kebahagiaan dunia dan akhirat.
11. Teman-teman seperjuangan, **Balqis, Aul, Astri, Remus, Atty, Asra, Tatia,** yang terus menemani, membimbing, menghibur, memberi semangat, dan nasihat akademik maupun non-akademik selama perkuliahan dan selama penulis menyelesaikan skripsi ini.
12. Teman-teman seperjuangan *literature review* **Sumarni** dan teman-teman seperjuangan di Departemen Bedah Mulut yang telah berbagi banyak pendapat dan mendukung dalam penyusunan skripsi ini.

13. Kepada keluarga besar **ALVEOLAR 2019** yang senantiasa berjuang Bersama selama perkuliahan, terima kasih atas segala dukungan dan semangat kepada penulis.

14. Dan teruntuk pihak lainnya yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Semoga semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis bernilai amal dan Allah balas dengan kebaikan lebih dari hanya sekedar ucapan terima kasih dari penulis.

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

Makassar, 16 September 2022



Penulis

Nur Ain Latjompoh

ABSTRAK

Etiologi Gen pada penyakit Cleft Lip and Palate

Nur Ain Latjompoh

Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

Latar Belakang: Celah bibir dan Lelangit merupakan cacat kraniofasial yang paling umum pada manusia. Cacat ini mempengaruhi 1 dari 700 individu dengan biaya pengobatan yang cukup tinggi, anak yang terkena celah bibir dan lelangit awalnya menghadapi kesulitan makan, masalah bicara, masalah pendengaran dan masalah gigi. Etiologi celah bibir dan lelangit sebagian besar tidak diketahui, dan melibatkan interaksi antara faktor lingkungan dan genetik yang kompleks. Lebih dari 40% celah lelangit adalah bagian dari suatu sindrom, dibandingkan dengan celah bibir dan lelangit sebanyak 15% yang merupakan bagian dari sindrom. Sindrom yang tersering adalah sindrom *Van Der Woude*, *Veloardiofacial syndrome*, *Pierre Robin's sequence*. **Tujuan:** Mengetahui Etiologi Gen pada penyakit Cleft Lip and Palate. **Metode:** Desain penulisan ini adalah *literature review*. Adapun langkah Langkah penyusunannya yaitu mengidentifikasi masalah, mengumpulkan informasi dari beberapa sumber yang berkaitan dengan topik studi, melakukan tinjauan literatur dengan metode sintesis informasi dari literatur atau jurnal yang dijadikan sebagai acuan. **Tinjauan Pustaka:** Celah bibir dan Lelangit merupakan cacat kraniofasial yang paling umum pada manusia. Celah di sebabkan oleh kelainan morfologi genetik pada minggu pertama kehamilan yang di sebabkan oleh faktor-faktor embrio selama 9 minggu pertama kehamilan, namun faktor genetik yang berkerja pada minggu pertama kehamilan memiliki peran yang sangat penting saat pembentukan celah. *Rho GTPase Activating Protein 29* (ARHGAP29), *Forkhead Box E1* (FOXE1), *Cysteine-rich Secretory Protein Containing LCCL Domain 2* (CRISPLD2) merupakan beberapa gen yang menyebabkan celah bibir, celah lelangit dan celah bibir dengan lelangit. **Hasil:** Dalam tinjauan literature review ini didapatkan hasil bahwa gen *Rho GTPase Activating Protein 29* (ARHGAP29) tepatnya pada ekson 1 merupakan potensi risiko terjadinya pengembangan celah bibir. Pada celah lelangit gen *Forkhead Box E1* (FOXE1) menganalisis empat SNP, rs3758249, rs4460498, rs1443434 dan rs10217225 yang paling menunjukkan korelasi signifikan dengan celah lelangit yaitu SNP rs4460498 Pada celah bibir dan lelangit gen *Cysteine-rich Secretory Protein Containing LCCL Domain 2* (CRISPLD2) menganalisis tiga SNP rs1546124, rs16974880, dan rs4783099 hasil analisis SNP rs783099 memiliki korelasi yang signifikan dengan resiko celah bibir dan lelangit. **Kesimpulan:** gen *Rho GTPase Activating Protein 29* (ARHGAP29), *Forkhead Box E1* (FOXE1), dan *Cysteine-rich Secretory Protein Containing LCCL Domain 2* (CRISPLD2) merupakan beberapa gen yang paling signifikan dalam terjadinya celah bibir, celah lelangit dan celah bibir dan lelangit.

Kata Kunci: *Cleft lip and Palate*, Gen Celah Bibir, Gen Celah Lelangit, Gen Celah bibir dan lelangit.

ABSTRACT

Gene Etiology in Cleft Lip and Palate Disease

Nur Ain Latjompoh

Student S1 Faculty of Dentistry Hasanuddin University

Background: Cleft lip and palate are the most common craniofacial defects in humans. This disability affects 1 in 700 individuals with high medical costs, children with cleft lip and palate initially have difficulty eating, speech problems, hearing problems and dental problems. The etiology of cleft lip and palate is largely unknown, and involves a complex interaction between environmental and genetic factors. More than 40% of cleft palate is part of a syndrome, compared to 15% of cleft lip and palate which are part of the syndrome. The most common syndromes are Van Der Woude syndrome, Veloardiofacial syndrome, Pierre Robin's sequence.

Objective: To know the etiology of genes in Cleft Lip and Palate disease.

Methods: The design of this paper is a literature review. The steps for the preparation are identifying problems, collecting information from several sources related to the topic of study, conducting a literature review with the method of synthesizing information from the literature or journals that are used as references.

Review: Cleft lip and palate are the most common craniofacial defects in humans. Clefts are caused by genetic morphological abnormalities in the first week of pregnancy caused by embryonic factors during the first 9 weeks of pregnancy, but genetic factors that act in the first week of pregnancy have a very important role in the formation of clefts. Rho GTPase Activating Protein 29 (ARHGAP29), Forkhead Box E1 (FOXE1), Cysteine-rich Secretory Protein Containing LCCL Domain 2 (CRISPLD2) are several genes that cause cleft lip, cleft palate and cleft lip with cleft lip.

Results: In this literature review, it was found that the Rho GTPase Activating Protein 29 (ARHGAP29) gene, precisely in exon 1, is a potential risk of developing cleft lip. The Forkhead Box E1 (FOXE1) gene cleft analyzed four SNPs, rs3758249, rs4460498, rs1443434 and rs10217225 which showed the most significant correlation with the cleft palate, namely SNP rs4460498. analyzed the three SNPs rs1546124, rs16974880, and rs4783099 the results of the analysis of the SNP rs783099 had a significant correlation with the risk of cleft lip and palate.

Conclusion: Rho GTPase Activating Protein 29 (ARHGAP29), Forkhead Box E1 (FOXE1), and Cysteine-rich Secretory Protein Containing LCCL Domain 2 (CRISPLD2) genes are some of the most significant genes in the occurrence of cleft lip, cleft palate and cleft lip and palate.

Keywords: Cleft lip and palate, cleft lip gene, cleft lip gene, cleft lip and palate gene.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penulis	3
D. Manfaat Penulis	3
BAB II PEMBAHASAN	
2.1 Mutase Gen Kandidat Celah Bibir.....	4
2.1.1 <i>Gen Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6)</i>	5
2.1.2 <i>Gen Bone Morphogenetic Protein 4 BMP4</i>	6
2.1.3 <i>Gen Poliovirus Reseptor Like 1 PVRL1</i>	8
2.1.4 <i>Gen Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Oncogene Homolog B (MAFB)</i>	9
2.1.5 <i>Gen Rho GTPase Activating Protein 29 (ARGHAP29)</i>	11
2.1.6 <i>Gen Small Ubiquitin Like Modifer 1 (SUMO1)</i>	12
2.2 Gen Penyebab Celah Lelangit saja	13

2.2.1	<i>Gen Forkhead Box E1 FOXE1</i>	13
2.2.2	<i>Gen Grainyhead Like 3 (GRHL3)</i>	15
2.2.3	<i>Gen SRY Box Transcription Factor 9 (SOX9)</i>	17
2.2.4	<i>Gen Special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2)</i>	18
2.2.5	<i>Gen Collagen Type XI Alpha 1 (COL11A1)</i>	20
2.2.6	<i>Gen T-Box Transcription Factor 22 (TBX22)</i>	22
2.3	Gen Penyebab Celah Bibir dan Lelangit	23
2.3.1	<i>Gen Transforming Growth Factor Alpha (TGFA)</i>	24
2.3.2	<i>Gen Murine Muscle-segment Homeobox 1/Msh Homeobox 1 (MSX1)</i>	26
2.3.3	<i>Gen Transforming Growth Factor Beta 3 (TGFB3)</i>	27
2.3.4	<i>Gen Cysteine-rich Secretory Protein Containing LCCL Domain 2 (CRISPLD2)</i>	29

BAB III METODE PENULISAN

3.1	Jenis Penulisan.....	31
3.2	Sumber Data	31
3.3	Metode Pengumpulan Data.....	31
3.4	Prosedur Manajemen Penulisan.....	32
3.5	Kerangka Teori	32

BAB IV PEMBAHASAN

4.1	Analisis Sintesa Jurnal	40
4.2	Analisis Persamaan Jurnal	46
4.3	Analisis Perbedaan Jurnal.....	48

BAB V PENUTUP

5.1	KESIMPULAN.....	50
-----	-----------------	----

5.2	SARAN.....	51
	DAFTAR PUSTAKA.....	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Stricler Sindrom (SS).....	21
Gambar 2.2 Sindrom terkait TBX22.....	23
Gambar 2.3 Sindrom Terkait TGAF.....	24
Gambar 3.1 Kerangka Teori	32
Gambar 4.1 Kasus proband IV:1 dengan fistula langit-langit dan perubahan gigi tanpa kelainan	41

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Daftar gen Celah Bibir.....	4
Tabel 2.2 Daftar gen Celah Lelangit.....	13
Tabel 2.3 Daftar gen Celah Bibir dan Lelangit.....	23
Tabel 3.1 Kriteria Pencarian	31
Tabel 4.1 Karakteristik dari setiap jurnal yang dimasukkan ke dalam tinjauan literature	33

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 Surat Penugasan.....	58
LAMPIRAN 2 Surat Undangan Seminar Proposal.....	59
LAMPIRAN 3 Surat Undangan Seminar Hasil.....	60
LAMPIRAN 4 Kartu Kontrol.....	61
LAMPIRAN 5 Dokumentasi.....	

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Celah bibir dan Lelangit merupakan cacat kraniofasial yang paling umum pada manusia. Cacat ini mempengaruhi 1 dari 700 individu dengan biaya pengobatan yang cukup tinggi, anak yang terkena celah bibir dan lelangit awalnya menghadapi kesulitan makan, masalah bicara, masalah pendengaran dan masalah gigi. Etiologi celah bibir dan lelangit sebagian besar tidak diketahui, dan melibatkan interaksi antara faktor lingkungan dan genetik yang kompleks. Prevalensi celah bibir dan lelangit dalam studi dengan basis \pm 8 juta kelahiran adalah 9,9/10.000 kelahiran. Data ini dikumpulkan dari 54 pendaftar cacat lahir di 30 negara amerika serikat antara tahun 2000-2005. Perkiraan ini konsisten dengan prevalensi 10,2/10.000 kelahiran seperti yang dilaporkan di Amerika Serikat. Prevalensi di Eropa Barat sebesar 12,1/10.000 kelahiran, dan di Jepang sebesar 20/10.000 kelahiran atau dua kali lipat dari Amerika Serikat. 31% kasus celah di Amerika Serikat adalah celah bibir. Tingkat kejadian rata-rata untuk celah bibir dan lelangit dikatakan sekitar 1 dari 700 bayi baru lahir meskipun tertinggi di Asia dan terendah di Afrika. Celah lelangit tidak berbeda secara signifikan dengan lokasi geografis dan memiliki insiden 1 dari 1.500 bayi baru lahir. Sebagian besar kasus celah bibir bersifat unilateral (80-85%) dengan 33% di antaranya adalah celah sisi kiri.^{1,2,3,4}

Celah Bibir dan Lelangit di sebabkan oleh kelainan morfologi genetik pada minggu pertama kehamilan yang di sebabkan oleh faktor-faktor embrio

selama 9 minggu pertama kehamilan, namun faktor genetik yang berkerja pada minggu pertama kehamilan memiliki peran yang sangat penting saat pembentukan celah bibir dan langit. Penelitian membahas sekitar 30 tipe gen kandidat yang menyebabkan embrio membentuk celah bibir dan langit dengan berbagai tipe. Pada umumnya celah bibir dan langit diklasifikan berdasarkan kelainan kongenital lain, dimana terdapat celah kelainan dan celah tanpa kelainan. Kelainan genetik yang terjadi pada pasien celah bibir dan langit dapat berkaitan dengan sindrom bawaan lahir. Lebih dari 40% celah langit adalah bagian dari suatu sindrom, dibandingkan dengan celah bibir dan langit sebanyak 15% yang merupakan bagian dari sindrom. Sindrom yang tersering adalah sindrom *Van Der Woude*, *Veloardiofacial syndrome*, *Pierre Robin's sequence*. Kelainan genetik ini dapat diidentifikasi secara dini melalui pengecekan kromosom dan tes DNA pada dalam kandungan sehingga orang tua dapat mengantisipasi perawatan dan tindakan medis yang tepat untuk meningkatkan kualitas hidup pasien anak dengan celah bibir dan langit.^{3,5,6}

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana mutase gen kandidat Celah Bibir?
2. Bagaimana mutase gen kandidat Celah Lelangit?
3. Bagaimana mutase gen kandidat Celah Bibir dan Lelangit?

1.3 Tujuan Penulis

1. Untuk mengetahui mutase gen kandidat Celah Bibir
2. Untuk mengetahui mutase gen kandidat Celah Lelangit
3. Untuk mengetahui mutase gen kandidat Celah Bibir dan Lelangit

1.4 Manfaat Penulis

- a. Diharapkan dalam penulisan ini dapat memberikan sumber informasi tentang mutase gen kandidat *celah bibir, celah lelangit dan celah bibir dan lelangit*
- b. Menambah khasanah ilmu pengetahuan bagi pembaca khususnya dalam bidang bedah mulut dalam hal ini mengenai *etilogi gen pada penyakit Cleft Lip and Palate* seperti mutase gen kandidat *celah bibir, celah lelangit dan celah bibir dan lelangit*

BAB II PEMBAHASAN

2.1 Mutase Gen Kandidat Celah Bibir

Secara umum Celah bibir tanpa kelainan dengan atau tanpa celah lelangit secara garis besar dapat dibagi menjadi celah bibir saja, celah lelangit, dan celah bibir dan lelangit berdasarkan manifestasi klinis. Sekitar 20 gen terlibat dalam etiologi celah bibir, seperti faktor pengatur *Interferon Regulatory Factor 6* (IRF6), *Murine Muscle-segment Homeobox 1/Msh Homeobox 1* (MSX1), *Transforming Growth Factor Beta 3* (TGF-beta), *Methylenetetrahydrofolate Reductase* (MTHFR), dan *Forkhead Box E1* (FOXE1).⁹

Berikut ini beberapa Gen yang berhasil diidentifikasi:

Tabel 1 : Daftar Gen Celah Bibir

(Sumber: Nasreddine G, Hajj EJ, dkk. Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108373>)

GEN	LOCI	TIPE ANALISIS
1. ARHGAP29	1p22	GWAS
2. PVRL1	11q23.3	Linkage
3. PAX7	1p36.13	GWAS
4. BMP4	14q22.2	Meta Analis
5. SUMO1	2q33.1	WES
6. IRF6	1q32.2	GWAS
7. CREBBP	16p13	GWAS
8. MAFB	20q12	GWAS
9. DCAF4L2	8q21.3	GWAS
10. DLX4	17q21	GWAS

11. EPHA3	3p11	Meta Analisis
12. FAM49A	2p24	Linkage
13. FGR1	8p12	Meta Analisis

Pembahasan tabel diatas hanya ada beberapa gen yang akan dibahas pada Literatur Riview ini:

2.1.1 Gen Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6)

Definisi Celah bibir adalah malformasi kompleks yang dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor lingkungan. Selama awal kehamilan, jika seorang ibu sering merokok tembakau, konsumsi alkohol, malnutrisi, obat-obatan, infeksi virus dan pencemaran lingkungan dapat meningkatkan risiko memiliki keturunan celah bibir. Sekitar 20 gen terlibat dalam etiologi celah bibir, seperti faktor pengatur *Interferon Regulatory Factor 6* (IRF6), *Murine Muscle-segment Homeobox 1/Msh Homeobox 1* (MSX1), *Transforming Growth Factor Beta 3* (TGF-beta), *Methylenetetrahydrofolate Reductase* (MTHFR), dan *Forkhead Box E1* (FOXE1). Pada gen-gen tersebut, *Interferon Regulatory Factor 6* (IRF6) pada kromosom 1q32.3-q41 adalah gen yang paling tervalidasi. Variasi genetik pada IRF6 pertama kali diidentifikasi dalam etiologi *Van Der Woude*, yang meliputi celah bibir dan/atau tanpa langit-langit mulut serta lubang bibir bawah. Penelitian pada model hewan menunjukkan bahwa IRF6 memainkan peran penting dalam perkembangan wajah, berpartisipasi dalam proliferasi dan diferensiasi keratinosit selama pembentukan periderm oral dan regulasi spatiotemporalnya.^{9,10}

Mutasi *Interferon Regulatory Factor 6* (IRF6) dapat menghasilkan protein nonfungsional yang menyebabkan insufisiensi haplo, mempengaruhi

domain pengikatan DNA dan menyebabkan efek negatif yang dominan, serta menghasilkan fenotipe yang parah. *Interferon Regulatory Factor 6* (IRF6) mengandung motif pengikatan DNA *helix-turn-helix* dan dianggap memainkan peran penting dalam celah bibir karena mutasinya telah diidentifikasi pada gen ini yaitu pada sindrom *Van der Woude*.^{11,12,13}

Peneliti mengevaluasi polimorfisme rs2235371, rs642961, rs2236907, rs861019 dan rs1044516 dalam populasi Brasil, untuk memahami hubungan *Interferon Regulatory Factor 6* (IRF6) dengan celah bibir. Tidak satupun dari alel atau genotipe pada polimorfisme IRF6 yang dievaluasi disini terkait dengan peningkatan risiko celah bibir pada populasi yang diteliti. Sedangkan Penelitian pada populasi han tiongkok yang menggunakan analisis subkelompok tipe celah, untuk menyelidiki apakah ada hubungan yang berbeda antara polimorfisme rs2235371 dan risiko cacat ini pada populasi Han Cina. Hasilnya menunjukkan bahwa alel T IRF6 rs2235371 secara signifikan menurunkan risiko celah bibir.^{11,12}

2.1.2 Gen Bone Morphogenetic Protein 4 (BMP4)

Saat ini, lebih dari 20 kandidat gen untuk celah bibir tanpa kelainan telah diusulkan di antaranya gen *Bone Morphogenetic Protein 4* (BMP4) yang merupakan salah satu yang paling banyak dipelajari. BMP4 adalah anggota dari superfamili *Transforming Growth Factor Beta 3* (TGF-beta) dan berpartisipasi dalam banyak proses perkembangan tulang, termasuk pembentukan tulang kraniomaksilofasial. Ekspresi gen BMP4 juga telah terlokalisasi di zona fusi di wilayah sebagian wajah. BMP4 terletak pada kromosom 14q22-23 yang

mengandung empat ekson dan berukuran sekitar 7 kb. Sampai saat ini, beberapa polimorfisme dalam BMP4 yang mengarah ke berbagai fenotipe telah diidentifikasi. Namun, polimorfisme BMP4 rs17563 pada posisi 538 nukleotida adalah satu-satunya varian genetik yang teridentifikasi di wilayah pengkodean.^{14,15}

Fenotipe celah bibir tanpa lelangit disajikan pada tikus yang diterminasi pada *Bone Morphogenetic Protein 4* (BMP4). Polimorfisme nukleotida tunggal dari BMP4 yaitu T538C (rs17563) yang merupakan database yang terdeteksi. Efek interaksi antara BMP4 T538C dengan beberapa paparan lingkungan umum termasuk paparan asap rokok orang tua, asupan alkohol dan suplemen multivitamin ibu, pada perkembangan celah bibir tanpa kelainan dianalisis pada populasi Cina Han menggunakan dimensi multifaktor. Studi pada tikus telah menunjukkan peran jalur BMP4 dalam fusi bibir dan langit-langit. Dalam model tikus terminasi bersyarat BMP4, bibir sumbing bilateral diamati pada embrio.^{16,17}

Hasil analisis dalam penelitian Jiansuo hou dkk (2018) menunjukkan adanya hubungan antara *Bone Morphogenetic Protein 4* (BMP4) polimorfisme gen (rs762642, rs17563), dan risiko celah bibir saja pada populasi dari Cina Selatan. Penelitian ini menemukan bahwa polimorfisme rs17563 secara signifikan terkait dengan celah bibir saja. Peneliti Chen dkk juga pada tahun 2014 menemukan bahwa lokus rs10130587 secara signifikan terkait dengan celah bibir tanpa kelainan pada populasi Asia tetapi tidak pada populasi Maryland. Penelitian ini mengamati bahwa polimorfisme rs10130587 secara

signifikan terkait dengan celah bibir dan celah bibir dan langit tetapi tidak dengan celah langit saja. Pada studi Link dkk tahun 2018 mereka melaporkan untuk pertama kalinya bahwa BMP4 genotipe CC rs17563 ini dikaitkan dengan peningkatan risiko celah bibir tanpa kelainan yang signifikan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Araujo dkk pada tahun 2012 pada populasi Brazil menemukan bahwa BMP4 rs17563C mungkin memiliki efek perlindungan pada penderita celah bibir tanpa kelainan.^{14,17}

2.1.3 Gen Poliovirus Reseptor Like 1 (PVRL1)

Gen *Poliovirus Reseptor Like 1* (PVRL1) adalah gen kandidat dalam celah bibir tanpa kelainan. PVRL1 memiliki tiga isoform terpisah yang memiliki domain transmembran dan wilayah sitoplasma berupa a, b dan g. PVRL1 yang memiliki kode nectin1 merupakan molekul adhesi sel ke sel, yang terdapat di kromosom 11q23.3. Studi pada tikus telah mengungkapkan bahwa mRNA dari PVRL1 sangat diekspresikan dalam perkembangan epitel tepi medial dari langit-langit. Fungsi PVRL1 normal terlibat dalam fusi rak langit-langit selama patogenesis. Namun, peran yang tepat dari gen ini dalam perkembangan manusia normal dan timbulnya celah bibir tanpa langit masih harus ditentukan. Mayoritas investigasi PVRL1 terkait celah bibir tanpa kelainan hingga saat ini telah dirancang dalam upaya untuk mengidentifikasi mutasi langka yang menggambarkan langsung ke wilayah pengkodean. Strategi semacam itu didasarkan pada hipotesis varian penyakit umum yang langka.^{18,19}

Berkaitan dengan itu, *Poliovirus Reseptor Like 1* (PVRL1) adalah anggota dari keluarga adhesin protein permukaan sel yang memiliki struktur

yang berhubungan dengan imunoglobulin, dan fungsi utamanya berkaitan dengan pembentukan sambungan ketat antara sel. Selain itu, selama perkembangan langit-langit harus dilakukan seiring dengan perkembangan lidah, dan epitel langit-langit saling menempel dan menyatu.^{20,21}

Peneliti Oner dkk (2016) menegaskan adanya hubungan antara gen *Poliavirus Reseptor Like 1* (PVRL1) dan celah bibir. Penelitian ini mendeteksi dua varian baru dari gen PVRL1 yaitu pada kodon 174 dan 187 di ekson 3. Beberapa penelitian lain telah mengamati hubungan antara gen PVRL1 dan celah bibir. Pertama, hubungan antara hilangnya fungsi PVRL1 dan sindrom displasia ektodermal bibir. Yang kedua, Peneliti menemukan bukti pendukung baru bahwa hubungan antara gen PVRL1 dan celah bibir telah terdeteksi penyisipan kodon GGA baru di ekson 6 gen PVRL1.^{18,20}

2.1.4 Gen Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Oncogene Homolog B (MAFB)

Baru-baru ini, sebuah studi asosiasi genom menemukan bahwa ada gen baru yaitu *Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Oncogene Homolog B* (MAFB), yang mungkin terlibat dalam kerentanan terhadap sindrom Malformasi Mendelian. Polimorfisme nukleotida tunggal MAFB memiliki hubungan dengan celah bibir tanpa kelainan, dan analisis keluarga dengan keturunan Asia dari beberapa populasi memberikan bukti kuat untuk keterlibatan gen MAFB. Secara khusus, studi asosiasi genom telah menyarankan bahwa polimorfisme tertentu dalam MAFB sangat terkait dengan risiko celah bibir tanpa kelainan. Sejalan dengan temuan ini, studi populasi Asia telah menyarankan bahwa gen ini memang berperan dalam pengembangan celah bibir tanpa kelainan, dengan

temuan serupa dalam studi populasi Amerika, Kolombia, Brasil, dan Cina. MAFB adalah faktor transkripsi yang terbukti berperan dalam perkembangan struktur otak belakang, timus, interneuron, sel pulau pankreas dan sistem hematopoietik. Pola ekspresinya pada tikus konsisten dengan perannya dalam perkembangan bibir dan langit.^{22,23,24}

Peneliti Beaty dkk (2010) telah menemukan bahwa pada populasi Asia, *Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Oncogene Homolog B* (MAFB) mempunyai SNP yang berkaitan dengan risiko celah langit. Berbagai penelitian telah melaporkan bahwa individu dengan varian spesifik pada posisi rs17820943 dan rs6072081 pada gen MAFB mendeteksi risiko yang rendah untuk mengembangkan celah langit. Namun, penelitian lain dari populasi Eropa dan Brasil belum mendeteksi adanya hubungan antara varian ini dan risiko celah langit. Peneliti lain, juga menunjukkan bahwa polimorfisme nukleotida tunggal ini memiliki peran berbeda dalam pengembangan celah langit pada populasi Han Cina utara. Ketika peneliti mengelompokkan pasien menjadi 2 subkelompok celah bibir dan langit peneliti menemukan bahwa hanya rs6065259 yang dikaitkan dengan kedua subkelompok, dan alel minor yang menunjukkan efek perlindungan. Semua 3 polimorfisme nukleotida tunggal dikaitkan dengan subkelompok celah langit, dan alel minor menunjukkan efek perlindungan. Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa MAFB memiliki peran penting dalam pengembangan celah bibir dan atau tanpa langit tetapi khususnya dalam pengembangan celah langit saja.^{22,23}

2.1.5 Gen Rho GTPase Activating Protein 29 (ARGHAP29)

Peneliti kontemporer menyatakan bahwa Celah bibir pada gen *Rho GTPase Activating Protein 29* (ARHGAP29) terletak di pita kromosom 1p22.1, terdiri dari 23 ekson. ARHGAP29 berkodekan *Rho GTPase-activating protein* (GAP) 29, yang memediasi regulasi siklus protein pengikat GTP kecil, seperti RhoA yang dikaitkan dengan banyak fungsi perkembangan kraniofasial yang penting termasuk bentuk seluler, pergerakan, interaksi sel-sel dan proliferasi. ARHGAP29 diekspresikan dalam proses hidung medial dan lateral serta rak langit-langit embrio murine. Dengan mengikat bentuk aktif RhoA, fungsi GTPase dari ARHGAP29 mengubah *RhoA-GTP* menjadi *RhoA-GDP*. Ekspresi ARHGAP29 terlihat pada proses mandibula dan rahang atas perkembangan embrio tikus pada E10.5 dan bagian langit-langit sekunder pada E13.5.^{25,26}

Berkaitan dengan pembahasan di atas Gen *Rho GTPase Activating Protein 29* (ARHGAP29) adalah mediator pensinyalan RhoA yang terkait dengan pergerakan seluler dan proliferasi dalam perkembangan kraniofasial. Oleh karena itu, cacat ARHGAP29 dikaitkan dengan celah bibir tanpa lelangit. Moreno dkk pada tahun 2017 mempelajari 31 SNP dalam 17 lokus pada pasien keturunan Eropa dengan celah bibir, yang menghasilkan laporan pertama dari dampak diferensial ABCA4-ARHGAP29 pada celah bibir dan lelangit dan bibir sumbing saja, yang mungkin informatif untuk memprediksi risiko celah mulut pada beberapa pasien. Peneliti Savastono dkk pada tahun 2017 pertama mereka menunjukkan hubungan antara hilangnya ARHGAP29 dan kejadian celah bibir.^{25,27}

Sinyal Rho memainkan peran penting dalam bentuk seluler, pergerakan, interaksi sel-sel, proliferasi, dan perkembangan kraniofasial. Oleh karena itu, mutasi *Rho GTPase Activating Protein 29* (ARHGAP29) dapat menyebabkan celah bibir tanpa kelainan. Faktanya, mutasi ARHGAP29 telah terbukti menghambat adhesi oral selama perkembangan orofasial pada tikus. ARHGAP29 banyak terdapat di jaringan manusia seperti darah, jantung, hati, dan otot rangka. Peran penting ARHGAP29 dalam perkembangan kraniofasial ditemukan setelah gen ABCA4 yang hanya diekspresikan di retina dan tidak berpengaruh pada celah bibir tanpa kelainan.^{27,28}

2.1.6 Gen Small Ubiquitin Like Modifer 1 (SUMO1)

Ilmu kedokteran gigi mengenal gen *Small Ubiquitin Like Modifer 1* (SUMO1) sebagai kandidat gen terkuat untuk celah orofasial. SUMO1 diekspresikan di bibir atas, langit-langit primer, dan tepi medial epitel langit-langit sekunder pada embrio tikus pada hari ke 13 dan heterozigot SUMO1 menunjukkan peningkatan insiden celah lelangit. Studi fungsional SUMO1 juga telah memberikan dukungan untuk perannya dalam perkembangan kraniofasial. SUMO1 bertindak sebagai pengubah pasca translasi dari serangkaian protein intraseluler. Seorang pasien dengan celah bibir dan lelangit digambarkan dengan translokasi resiprokal seimbang yang melibatkan kromosom 2q yang diintervensi gen SUMO1. Namun, tidak ada studi asosiasi yang menyelidiki SUMO1 dalam patogenesis celah bibir manusia.^{29,30}

2.2 Gen Penyebab Celah Lelangit Saja

Celah lelangit saja adalah kelainan bawaan yang umum malformasi, dan sebagian besar pasien didiagnosis dalam minggu pertama setelah lahir. Celah lelangit muncul pada spektrum keparahan yang luas mulai dari uvula bifida asimtomatik sederhana hingga Celah komplit bilateral yang lebar melibatkan bagian keras dan lunak.^{31,32}

Berikut ini beberapa Gen yang berhasil diidentifikasi:

Tabel 2 : daftar gen Celah Lelangit

(Sumber: Nasreddine G, Hajj EJ, dkk. Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108373>)

GEN	LOCI	TIPE ANALISIS
1. FOXE1	9q22.33	GWAS
2. GRLH3	1p36	Meta Analisis
3. SOX9	17q23	-
4. SATB2	2q32-q33	Linkage
5. COL11A1	1p21.1	-
6. TBX22	Xq21	Linkage

2.2.1 Gen Forkhead Box E1 FOXE1

Mutasi pada *Forkhead Box E1* (FOXE1) merupakan kandidat lokus pada 9q22, awalnya ditunjukkan oleh studi Asosiasi *Genome-Wide* (GWAS) dari beberapa keluarga celah lelangit tanpa kelainan multipleks besar. FOXE1 adalah gen pertama yang didefinisikan terkait dengan jenis celah lelangit yang terisolasi. Gen ini merupakan faktor transkripsi yang diekspresikan selama pembentukan langit-langit dan telah terlibat dalam pengembangan celah orofasial melalui beberapa pendekatan genetik. Studi populasi Honduras dan

Kolombia menemukan hubungan yang signifikan antara FOXE1 dan celah langit saja. Namun, ada juga kontroversi tentang dampak FOXE1 pada celah langit saja di berbagai kelompok etnis dan di berbagai wilayah. Dalam beberapa tahun terakhir, hubungan antara gen FOXE1 dan celah langit tanpa kelainan telah dilaporkan dalam banyak karya sastra, tetapi hasilnya tidak konsisten.^{33,34,35}

Sebagai faktor transkripsi, *Forkhead Box E1* (FOXE1) memiliki domain forkhead pengikat DNA dan berfungsi dalam pembentukan pola embrionik. Tikus yang terlahir tanpa gen FOXE1 menderita celah langit, yang juga menunjukkan peran penting gen FOXE1 dalam perkembangan orofasial. Oleh karena itu, mutasi genetik pada gen FOXE1 dapat terlibat dalam patogenesis celah langit saja. Secara khusus FOXE1 diekspresikan dalam epitel yang terlibat dalam fusi antara proses hidung medial dan rahang atas. Selain diekspresikan dalam epitel langit-langit sekunder pada tikus, FOXE1 juga diekspresikan pada manusia di minggu ke-11 kehamilan. Pola ekspresi spesifik FOXE1 pada titik fusi antara prosesus rahang atas dan hidung, yang dijelaskan sebelumnya sangat menyarankan FOXE1 sebagai pemain kunci dalam palatogenesis primer.^{35,36}

Studi berbasis keluarga menunjukkan hubungan yang signifikan antara *Forkhead Box E1* (FOXE1) polimorfisme dan risiko celah langit dan menyoroti peran protektif polimorfisme rs4460498 dan rs3758249 pada pasien celah langit. FOXE1 memainkan peran penting dalam perkembangan celah langit. FOXE1 adalah salah satu penentu genetik penyakit tiroid, karena

sebagai faktor utama dalam jaringan pemantauan faktor transkripsi dan faktor yang memulai diferensiasi tiroid. Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan peningkatan kraniofasial dan tiroid yang menyesuaikan ekspresi spesifik jaringan dari FOXE1 dan menerapkan metode transgenik dan organisme model ikan zebra. Ekspresi spesifik dari FOXE1 selama fusi dari proses rahang atas dan hidung menunjukkan bahwa FOXE1 berperan penting dalam pembentukan langit-langit. Asosiasi dari gen FOXE1 dengan celah langit telah dikonfirmasi pada populasi Thailand, Kaukasia dan Han. Studi Xiao dkk (2020) berfokus pada empat SNP dari FOXE1 yaitu rs3758249, rs4460498, rs1443434 dan rs10217225. Pada rs4460498 peneliti mengatakan bahwa rs4460498 secara signifikan dapat menurunkan resiko celah langit saja, selanjutnya rs10217225 dapat meningkatkan risiko celah langit , dan untuk rs3758249 peneliti menunjukkan bahwa SNP tersebut memainkan peran protektif yang signifikan dalam celah langit.^{33,35}

2.2.2 Gen Grainyhead Like 3 (GRHL3)

Gen *Grainyhead Like 3* (GRHL3), terletak di lokus VWS2 1p34, diidentifikasi sebagai gen penyebab baru *Van Der Woude*. Mutasi pengkodean GRHL3 mengganggu perkembangan periderm oral dan ditemukan pada keluarga *Van Der Woude* tanpa mutasi *Interferon Regulatory Factor 6* (IRF6). GRHL3 yang berkodekan faktor transkripsi, diperlukan untuk pembentukan penghalang permeabilitas epidermis pada tikus. Hilangnya hasil periderm oral dalam adhesi antara rak langit-langit pada tikus yang mengarah ke diferensiasi yang rusak dari periderm oral adalah peristiwa seluler yang akhirnya

menghasilkan celah langit saja. Varian umum p.Thr454Met GRHL3 menjelaskan hanya sebagian kecil dari heritabilitas celah langit saja. Lebih lanjut, varian GRHL3 terbukti berkontribusi pada risiko celah langit tanpa kelainan di antara populasi Afrika, tetapi tidak ada hubungan dengan bibir sumbing non-sindrom dengan atau tanpa celah langit pasien asal Han Cina.^{37,38,39}

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Leslie di eropa *Grainyhead Like 3* (GRHL3) dilaporkan berkaitan dengan celah langit saja, varian pemblokiran fungsi langka dari GRHL3 berkontribusi pada patogenesis celah langit saja di Afrika sub Sahara dengan GRHL3 ekson pada pasien. Sedangkan Azevedo (2019) melaporkan studi di populasi brazil yang menggunakan metode kasus kontrol menghasilkan bahwa GRHL3 terkait dengan celah bibir saja. Dalam penelitian yang menggunakan studi asosiasi khusus pertama dari GRHL3 dengan celah langit dalam kohort Cina yang besar yang menghasilkan asosiasi nominal rs10903078 dan rs4638975 dengan kerentanan celah langit yang tidak bertahan dengan pengujian test Bonferroni sehingga membutuhkan penelitian yang lebih lanjut dengan kohort yang lebih luas pada populasi yang berbeda untuk mengidentifikasi hubungan GRHL3 dengan celah khususnya celah langit saja.^{37,38,39}

2.2.3 Gen SRY Box Transcription Factor 9 (SOX9)

Keluarga regulator transkripsi *SRY Box Transcription Factor 9* (SOX9) telah terlibat dalam kontrol beragam proses perkembangan. Gen SOX9 dari famili ini terletak di lengan panjang (q) kromosom 17 pada posisi 23 (17q23). SOX9 berfungsi selama morfogenesis wajah yang dapat menyebabkan cacat kraniofasial disertai *Deret Pierre Robin* (PRS) yang dicirikan oleh lelangit saja, mikrognathia dan kesulitan pernapasan pada periode neonatal awal. Kasus PRS dapat terjadi akibat mutasi SOX9, karena gangguan elemen regulasi cis yang sangat jauh. SOX9 biasanya diekspresikan dalam mesenkim sub epitel dari rak langit-langit sebelum dan selama fusi, oleh karena itu kemungkinan diperlukan untuk pertumbuhan dan proses fusi dari rak langit-langit. Embrio tikus mutan SOX9 menunjukkan celah lelangit saja. Pada hewan mutan, perkembangan langit-langit mulut terhenti setelah pertumbuhan awal rak langit-langit. Laporan ini menunjukkan bahwa SOX9 adalah gen predisposisi untuk celah lelangit saja. SOX9 memainkan peran penting dalam gonad dan sistem saraf pusat, yang menyebabkan gangguan diferensiasi jenis kelamin pada pasien laki-laki dan keterlambatan perkembangan SOX9 bermutasi. Ketika cacat molekuler kurang parah, SOX9 dapat bermanifestasi sebagai fenotipe ringan tanpa pembengkokan tulang panjang dan disebut *displasia campomelic acampomelic* (ACD).^{40,41}

Peneliti Lin jia dkk (2017) melaporkan bahwa alel *SRY Box Transcription Factor 9* (SOX9) pada rs12941170 bersifat protektif, yang dapat mengurangi risiko celah khususnya celah lelangit saja di antara populasi Cina

Han Barat. Takenouchi melaporkan hasil penelitiannya pasien dengan De Novo SOX9 yang menunjukkan banyak fitur dari gangguan kolagen tipe 2 termasuk mikrognatia, celah lelangit saja, wajah tengah datar, gangguan penglihatan dan pendengaran, dan osifikasi endokondral terbelakang dari kerangka apendikular selama periode anak-anak. Menurut Gordon dkk SOX9 diekspresikan di banyak organ termasuk otak, testis, pankreas, usus, dan telinga bagian dalam.^{40,41}

2.2.4 Gen Special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2)

Gen *Special AT-rich sequence-binding protein 2* (SATB2) pada wilayah kromosom 2q33.1 merupakan anggota dari keluarga protein pengikat kaya akan AT-Rich khususnya yang mengikat *Memory Address Register* (MAR) dan mengaktifkan transkripsi dengan cara bergantung pada MAR. Pada manusia, translokasi yang melibatkan kromosom 2q32-q33 dan berhubungan dengan celah lelangit di bawah kondisi haploinsufisiensi telah melibatkan gen *Special SATB2*. SATB2 diekspresikan dalam komponen mandibula dari lengkung brankial pertama, yang membentuk rahang bawah. Embrio tikus terminasi SATB2 menunjukkan beberapa cacat kraniofasial yang mencakup pemotongan mandibula yang signifikan, pemendekan hidung dan rahang atas tulang, malformasi tulang hyoid dan celah lelangit saja. Transkrip SATB2 dirakit dari 11 ekson dengan rentang 191 kb, dan mengkodekan protein besar yang terdiri dari 733 asam amino dengan berat molekul 82,5 kDa. Sebuah protein 82,5 kDa yang terdiri dari 733 asam amino, menunjukkan kemiripan urutan yang cukup besar dengan protein pengikat DNA *Special AT-rich sequence-binding protein 1* (SATB1) yang memediasi lampiran matriks.^{42,43,44,45}

Sindrom terkait *Special AT-rich sequence-binding protein 2* (SATB2) (sindrom Kaca, OMIM: 612313) diusulkan sebagai sindrom yang dapat dikenali secara klinis yang ditandai dengan disabilitas intelektual, dan gigi abnormal, dan sering dikaitkan dengan celah langit saja. Sindrom terkait SATB2 ini mewakili penyebab yang muncul dari sindrom celah langit saja yang terkait dengan disabilitas intelektual sedang hingga berat dan kemampuan linguistik yang terbatas. Pada tahun 2011, Magnusson pertama kali mengidentifikasi SATB2 sebagai penanda imunohistokimia potensial untuk epitel kolorektal manusia dengan menyaring database Atlas protein manusia dan menemukan ekspresi tinggi sekitar 85,8% pada kanker kolorektal.^{46,47}

Pemilihan pasien Thailand dengan dismorfisme kraniofasial menunjukkan adanya mutasi garis germinal (R239X) pada satu pasien yang memiliki celah langit. Baik metode TRIMM dan HAPLIN yang digunakan untuk mendeteksi efek multimarker pada celah mulut di Norwegia dan Denmark yang menunjukkan efek maternal yang signifikan dari *Special AT-rich sequence-binding protein 2* (SATB2) varian gen untuk celah langit yang terisolasi di Denmark tetapi tidak dalam sampel Norwegia. Ekspresi dari SATB2 selama perkembangan pertengahan wajah dan palatogenesis pada tikus, ayam, dan ikan zebra sangat dilestarikan, dan menunjukkan SATB2 gen berada di bawah tekanan evolusioner yang ekstrim. Pada embrio tikus, Ekspresi SATB2 terdeteksi di komponen rahang atas yang pertama lengkung faring dan aspek lateral prosesus frontonasal pada E10.5. Kemudian ekspresi SATB2 membatasi wilayah rahang atas medial proses dalam rongga mulut primitif di

E11-11.5. Pada E12.5, selanjutnya SATB2 ekspresi terlihat di tepi medial rak langit-langit yang berkembang dan ini berlanjut hingga E13.5 ketika ekspresi terkuat ada di mesenkim di bawah epitel tepi medial. Pada E14.5, waktu fusi rak langit-langit, ekspresi SATB2 diturunkan regulasinya secara dramatis.^{43,44}

2.2.5 Gen Collagen Type X1 Alpha 1 (COL11A1)

Gen *Collagen Type X1 Alpha 1* (COL11A1) disebut sindrom stikler, merupakan kelainan jaringan ikat autosomal dominan dengan presentasi klinis yang heterogen dengan derajat kelainan orofasial, okular, skeletal, dan pendengaran yang bervariasi. Pasien dengan sindrom Stikler memiliki mutase pada COL11A1 khususnya sindrom stikler Tipe II. Sindrom stikler Tipe II memiliki risiko tinggi ablasio retina, dan memiliki fenotipe wajah yang sangat bervariasi dan berisiko mengalami gangguan pendengaran sensorineural nada tinggi, ringan atau sedang. Fitur fenotipe termasuk keterbelakangan Sebagian wajah celah langit saja, miopia, katarak, gangguan pendengaran, displasia spondyloepiphyseal atau artritis dewasa sebelum waktunya dan kecerdasan biasanya tidak terpengaruh. Sindrom stikler sering muncul saat lahir dengan *Robin Sequence* (RS), yang ditandai oleh mikrognatia dan obstruksi jalan napas berbasis lidah. Celah langit mulut yang lebar dan berbentuk U juga sering ditemukan.^{48,49}

Varian patogen di *Collagen Type X1 Alpha 1* (COL11A1) bertanggung jawab tidak hanya untuk pengembangan sindrom stikler Tipe II tetapi juga sindrom *AD Marshall* (MS), *AR fibrochondrogenesis tipe 1*, displasia skeletal berkaki pendek, dan kondisi yang mematikan sebelum lahir dalam banyak

kasus. Baru-baru ini, COL11A1 resesif dilaporkan pada pasien dengan fibrokondrogenesis. Mutasi pada masing-masing dari empat kasus yang dijelaskan terpotong, kecuali untuk satu mutasi missense yang patogenesisnya tidak diketahui.^{49,50}



Gambar 1 Stricler Sindrom (SS)

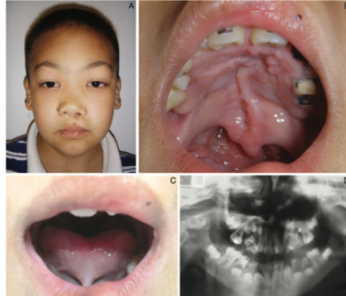
(Sumber: Lauritsen F K, Lildballe L D, dkk. A mild form of stickler syndrome type II caused by mosaicism of COL11A1. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.03.005>)

Berdasarkan penelitian Auritsen dkk (2017) mendeteksi mosaikisme tingkat rendah untuk patogen *Collagen Type XI Alpha 1* (COL11A1) bermutasi pada ayah dengan sifat fenotipe sindrom stikler ringan. Analisis awal yang dilakukan oleh Sekuensing Sanger tidak mendeteksi mutasi pada ayah, tetapi karena dia sedikit terpengaruh peneliti melakukan pengurutan genetik selanjutnya yang menghasilkan deteksi mosaik untuk mutasi. Fraksi sel pembawa mutasi bervariasi dalam jaringan yang berbeda, bervariasi dari 7% dalam DNA dari bukal dan pertukaran konjungtiva hingga 22% dalam DNA dari air mani. Batas deteksi mosaikisme jauh lebih rendah untuk genetik selanjutnya(>1%) dibandingkan dengan Sanger pengurutan (>10%). Oleh karena itu, genetik selanjutnya lebih tepat digunakan bila dicurigai adanya mosaikisme. Persentase mosaikisme yang relatif tinggi dalam sel sperma secara teoritis meningkatkan risiko keturunan yang terkena. Hasil ini harus

dimasukkan dalam konseling genetik keluarga karena dalam hal ini memiliki dampak signifikan pada risiko kekambuhan pada kehamilan berikutnya, dan kemungkinan mempengaruhi pilihan reproduksi orang tua.⁴⁸

2.2.6 Gen T-Box Transcription Factor 22 (TBX22)

Selanjutnya Celah langit saja dan ankyloglossia (ikat lidah) yang merupakan gangguan semidominan terkait-X yang disebut CPX, disebabkan oleh mutasi pada *T-Box Transcription Factor 22* (TBX22). Dalam penelitian terbaru pada tikus terminasi TBX22, fenotipe yang paling umum adalah celah langit saja submucosa dan ankyloglossia, dengan atresia choanal di banyak tikus. TBX22 adalah gen terkait-X, yang berkodekan faktor transkripsi yang mengandung T-box. Protein yang diekspresikan di bagian palatal embrio awal pada mamalia dan ayam. Sebagian besar mutasi terdeteksi di wilayah pengkodean TBX22, namun, sebuah haplotipe risiko (SNP rs41307258) di wilayah promotor gen TBX22 diusulkan untuk variasi fenotipe celah langit saja. Mutasi pada TBX22 juga telah dilaporkan sebagai penyebab paling umum dari celah langit saja tanpa kelainan. Baru-baru ini, mutasi p.Arg151Leu heterozigot dilaporkan terkait dengan celah bibir dan langit mulut, agenesis premolar kedua, dan mikrodonsia gigi insisivus lateral.^{51,52}



Gambar 2 : sindrom terkait TBX22

(Sumber: Kaewkhampa A, S M S S D. dkk. TBX22 Mutation Associated With Cleft Lip/Palate, Hypodontia, and Limb Anomaly. 2012. DOI: 10.1597/10-208)

2.3 Gen Penyebab Celah Bibir dan Lelangit

Bibir sumbing dan/atau lelangit mulut merupakan salah satu yang menonjol kondisi dan sumber utama beban LMIC, dengan insiden 1 dari 700 kelahiran hidup. Celah bibir dan lelangit tanpa kelainan, suatu kondisi terisolasi yang tidak terkait dengan anomali yang dapat dikenali, adalah salah satu celah orofasial yang paling umum. Patogenesis pasti dari celah bibir dan lelangit masih belum jelas, tetapi telah diterima dengan baik bahwa etiologi celah bibir dan lanlelangit adalah interaksi kompleks antara variasi genetik dan faktor lingkungan.^{53,54}

Berikut ini beberapa Gen yang berhasil diidentifikasi:

Tabel 3 : daftar gen Celah Bibir dan Lelangit

(Sumber: Nasreddine G, Hajj EJ, dkk. Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108373>)

GEN	LOCI	ANALYSIS TYPE
1. TGFA	2p13.3	GWAS
2. MSX1	4p16.1	GWAS
3. TGFB3	14q24	-
4. CRISPLD2	16q24.1	GWAS

2.3.1 Gen Transforming Growth Factor Alpha (TGFA)

Gen *Transforming Growth Factor Alpha* (TGFA) dikodekan oleh gen yang dipetakan pada lokus 2p13, merupakan protein sekresi yang mengikat reseptor faktor pertumbuhan epidermal dan terletak di epitel langit-langit selama penutupan langit-langit. *Transforming Growth Factor Alpha* (TGFA) mungkin berkontribusi pada perkembangan celah bibir dan lelangit, terutama untuk mutasi yang mempengaruhi waktu ekspresi spesifik jaringan dari gen ini. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa varian gen *Transforming Growth Factor Alpha* (TGFA) (TGFA BamHI (rs11466297 A/C) dan Vieira RsaI (rs3732248 C/T) juga dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko celah bibir dan lelangit.^{54,55}



Gambar 2.3 Sindrom Terkait TGAF

(Sumber: Sufiawati I, Maskoen M A, dkk. Genetic variation of *IRF6* and *TGFA* genes in an HIV-exposed newborn with non-syndromic cleft lip palate. 2020. DOI: 10.1111/odi.13403)

Beranjak dari itu, *Transforming growth factor alpha* (TGFA) dipahami sebagai protein yang mengatur proliferasi sel, diferensiasi, migrasi dan apoptosis. Hubungan antara varian Taq I di TGFA dan celah bibir dan lelangit, TGFA telah diselidiki secara ekstensif untuk bahasa, asosiasi dan interaksi gen lingkungan dengan hasil yang tidak konsisten. TGFA adalah faktor

pertumbuhan mamalia yang dicirikan dengan baik, dianggap sebagai pengubah genetik yang memungkinkan pembentukan celah bibir dan langit pada manusia, dan merupakan protein yang mengikat faktor pertumbuhan epidermal, yang dapat bertindak sebagai versi embrionik normal dari faktor pertumbuhan terkait faktor pertumbuhan epidermal. TGFA berinteraksi dengan reseptor faktor pertumbuhan epidermal dan dapat meningkatkan sintesis matriks ekstraseluler dan migrasi sel mesenkim, memastikan kekuatan langit-langit yang menyatu.^{56,57}

Etiologi celah bibir dan langit telah menjadi area fokus penelitian selama berabad-abad yang terlibat dengan kedua genetik dan kontribusi lingkungan. Studi pertama tentang *Transforming Growth Factor Alpha* (TGFA) polimorfisme dan resiko celah bibir dan langit dilakukan pada populasi kulit putih dan ditemukan hasil yang positif. Pada Jurnal Tufekci D E, dkk. (2018) Merupakan studi pertama di Turki yang meneliti pasien celah bibir dan langit, untuk mengidentifikasi hubungan TGFA polimorfisme pada pasien Turki dengan celah bibir dan langit dan menentukan frekuensi pada populasi Turki. Hasil penelitian menunjukkan bahwa TGFA polimorfisme dikaitkan dengan celah bibir dan langit pada populasi Turki. Frekuensi dari TGFA genotipe GA pada pasien (62%) adalah 20kali lebih banyak dari pada kelompok control (3%). TGFA secara signifikan lebih tinggi pada pasien celah bibir dan langit (50%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (2%).^{54,57}

2.3.2 Gen Murine Muscle-segment Homeobox 1/Msh Homeobox 1 (MSX1)

Gen *Murine Muscle-segment Homeobox 1/Msh Homeobox 1* (MSX1), yang terletak di kromosom 4p16, yang berkodekan protein pengikat DNA diekspresikan di daerah kepala dan dibatasi secara spasial selama perkembangan awal. Mutasi pada gen ini diketahui terkait dengan sindrom Witkop dan *Wolf-Hirschhorn*, celah bibir dan langit, dan hipodonsia dominan autosomal. Urutan lengkap MSX1 pada manusia telah mengungkapkan beberapa mutasi, dan diperkirakan sekitar 2% pasien celah bibir dan langit membawa mutasi pada gen ini. Ekspresi MSX1, yang berkodekan faktor transkripsi, telah dijelaskan dalam perkembangan embrionik bibir, langit-langit dan tahap awal pembentukan gigi. Lebih lanjut, mutasi pada MSX1 telah ditemukan pada sekitar 2% kasus celah bibir dan langit.^{58,59}

Keluarga *Murine Muscle-segment Homeobox 1/Msh Homeobox 1* ((MSX1)) adalah anggota dari keluarga gen *Murine Muscle-segment Homeobox* (MSX) mamalia yang terdiri dari MSX1, MSX2 dan MSX3. Studi pada model hewan telah mengungkapkan peran MSX1 dalam embrio tikus mutan nol. Pada mekanisme ini, langit-langit melakukan elevasi secara normal, tetapi gagal menyatu dan menimbulkan celah pada langit sekunder yang merupakan primordium bagian keras dan lunak langit-langit. Studi asosiasi di antara populasi yang berbeda juga menunjukkan bahwa varian di dalam dan di dekat gen MSX1 terlibat dalam patogenesis celah mulut. Pada mutan MSX1 homozigot, semua gigi gagal untuk membentuk dan morfogenesis molar pertama, yang telah diperiksa secara rinci setelah epitel gigi membentuk tunas.

Pada tahap ini, gen ini diperlukan untuk mempertahankan ekspresi mesenkimal *Bone Morphogenetic Protein 4* (BMP4) yang diperlukan untuk perkembangan rudiment molar dari tahap awal ke tahap akhir. Upaya ekstensif untuk mengungkapkan dasar genetik dari celah orofasial tanpa kelainan sedang dilakukan dengan menggunakan pendekatan yang berbeda. Sejumlah lokus kandidat potensial dan gen kandidat di seluruh genom manusia telah diidentifikasi.^{60,61,62}

Di Brazil sebuah penelitian melakukan analisis distorsi transmisi pada intronik CA-polimorfisme berulang dari mutan *Murine Muscle-segment Homeobox 1/Msh Homeobox 1* (MSX1) dalam triad orangtua dan anak-anak menemukan tidak ada hubungan antara mutan MSX1 dengan celah bibir dan langit. Di sisi lain, pada populasi Amerika Selatan mengatakan bahwa mutan MSX1 berkontribusi pada celah bibir dan langit. Pada pasien anak-anak, mempelajari SNP rs3775261 dan rs12532 menunjukkan bahwa tidak ada SNP individu yang mempengaruhi resiko perkembangan celah bibir dan langit. Juga, pada populasi Cina tidak ada hubungan signifikan yang diamati antara rs12532 dengan celah bibir dan langit.^{59,60}

2.3.3 Gen Transforming Growth Factor Beta 3 (TGFB3)

Gen *Transforming Growth Factor Beta 3* (TGFB3) terletak pada kromosom 14q24 dan mungkin terlibat dalam perkembangan embrio, termasuk perkembangan wajah, dengan mengatur proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, dan kemotaksis TGFB3 adalah anggota penting dari superfamili TGFB3 yang mengatur proliferasi sel mesenkim dan perubahan matriks ekstraseluler, dan

juga mengatur perlekatan rak epitel melalui diferensiasi sel. Mayoritas gen kandidat telah disimpulkan dari model tikus murin dan terminasi. Salah satunya adalah transformasi gen TGFB3, 14q24.3, yang diekspresikan dalam sel epitel tepi medial rak langit-langit dan memainkan peran penting dalam proses transformasi epitel mesenkim yang menciptakan pertemuan jaringan ikat selama fusi langit-langit. Penelitian pada hewan ini memberikan berbagai informasi mengenai fungsi gen kandidat dalam patogenesis anomali kongenital. Temuan sebelumnya menunjukkan bahwa jalur pensinyalan termasuk TGFB3 signifikan dalam perkembangan lelangit.^{63,64,65,66}

Analisis subkelompok dan metaregresi dilakukan Sejak heterogenitas yang signifikan diamati, hal tersebut untuk mengeksplorasi sumber heterogenitas. Analisis subkelompok lebih lanjut menunjukkan bahwa polimorfisme gen *Transforming Growth Factor Beta 3* (TGFB3) berkontribusi pada peningkatan kerentanan terhadap celah bibir dan lelangit dalam studi berbasis populasi dan *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP). Dalam sebuah penelitian yang menganalisis sampel pasien dari beberapa negara Amerika Selatan, yang mencakup 26 pasien anak-anak (4 Celah bibir, 18 Celah bibir dan lelangit, dan 4 celah lelangit saja) serta ibu mereka. Peneliti menggabungkan sampel dari masing-masing negara yang bekerja sama dengan dengan studi kolaboratif Amerika latin malformasi bawaan. Berdasarkan sampel ini, peneliti menyimpulkan bahwa TGFB3 mutasi dapat berkontribusi pada celah bibir dan lelangit di Amerika Selatan.^{64,65}

2.3.4 Gen *Cysteine-rich Secretory Protein Containing LCCL Domain 2* (CRISPLD2)

Gen *Cysteine-rich Secretory Protein Containing LCCL Domain 2* (CRISPLD2) terletak di kromos 16q24.1 yang dikenal sebagai *Late Gestation Lung1* (Lgl1) pada tikus, yang merupakan anggota protein sekretori kaya Sistein, dan bagian dari superfamili Antigen 5 dan Patogenesis related 1 (CAP). Penelitian ikan zebra mengungkapkan CRISPLD2 berperan penting dalam migrasi normal, diferensiasi dan kelangsungan hidup sel krista saraf selama perkembangan kraniofasial awal, serta perubahan tingkat CRISPLD2 dapat mengganggu perkembangan langit-langit dan rahang.^{67,68,69}

Berkaitan dengan pembahasan yang diatas *Cysteine-rich Secretory Protein Containing LCCL Domain 2* (CRISPLD2) terletak di kromosom 16q24.1, dilaporkan diekspresikan dalam mandibula, langit-langit, dan nasofaring selama perkembangan kraniofasial. CRISPLD2 diidentifikasi secara signifikan terkait dengan celah bibir dan/tanpa lelangit tanpa kelainan pada kohort celah bibir dan/tanpa lelangit tanpa kelainan. Hispanik dan kulit putih dengan analisis ketidakseimbangan hubungan.^{69,70,71}

Dalam studi kasus kontrol dengan populasi brasil Messetti dkk. Menyelidiki hubungan antara varian polimorfik dalam *Cysteine-rich Secretory Protein Containing LCCL Domain 2* (CRISPLD2) dan kerentanan terhadap celah bibir dan lelangit. Peneliti menemukan bahwa keberadaan alel T dari CRISPLD2 rs4783099 meningkatkan resiko celah bibir dan lelangit. Pada subkelompok pasien CRISPLD2 rs8061351 CC genotipe menjadi resiko celah

bibir dan langit. Dalam studi asosiasi kasus kontrol yang dituliskan oleh Mijiti A dkk (2015) Mengatakan dari 18 SNP yang diselidiki, hanya rs1546124 yang diamati berhubungan dengan celah bibir dan langit pada populasi Uyghur Xinjiang. Kasus dengan celah bibir dan langit menunjukkan frekuensi alel G dan genotipe CG + GG yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan subjek kontrol dengan model pewarisan resesif dengan rasio odds yang relatif tinggi (OR = 2,4 95% CI = 1,37-4,18, P = 0,002). Peneliti menunjukkan bahwa pasien dengan genotipe rs1546124 GG memiliki kecenderungan peningkatan risiko 2,4 kali lipat untuk mengembangkan celah bibir dan langit.^{69,70}