

***PENGARUH DEFISIENSI ASAM FOLAT PADA IBU HAMIL SEBAGAI  
PENYEBAB CELAH BIBIR DAN LELANGIT***

***LITERATURE REVIEW***



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

**RANIYAH AZ-ZAHRA RAMADHANI**

**J011201142**

**DEPARTEMEN ILMU BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2023**

***PENGARUH DEFISIENSI ASAM FOLAT PADA IBU HAMIL SEBAGAI  
PENYEBAB CELAH BIBIR DAN LELANGIT***

***LITERATURE REVIEW***

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

**OLEH :**

**RANIYAH AZ-ZAHRA RAMADHANI**

**J011201142**

**DEPARTEMEN ILMU BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2023**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**Judul : Pengaruh Defisiensi Asam Folat Pada Ibu Hamil Sebagai Penyebab Celah Bibir dan Lelangit**

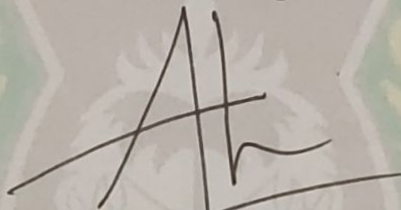
**Oleh : Raniyah Az-Zahra Ramadhani/ J011201142**

**Telah Diperiksa dan Disahkan**

**Pada Tanggal : 10 Juli 2023**

Oleh:

**Pembimbing**



**Drg. Andi Tairin, M.Kes., Sp.BM(K)**

**NIP. 197410102003121002**

**Mengetahui,**

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin**



**Drs. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D**

**NIP. 198102152008011009**

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum di bawah ini :

Nama : Raniyah Az-Zahra Ramadhani

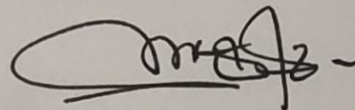
NIM : J011201142

Judul : Pengaruh Defisiensi Asam Folat Pada Ibu Hamil Sebagai Penyebab  
Celah Bibir Dan Lelangit

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

Makassar, 10 Juli 2023

Koordinator Perpustakaan FKG UNHAS



Amiruddin, S.Sos  
NIP. 19661121 199201 1 003



## PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Raniyah Az-Zahra Ramadhani

NIM : J011201142

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “PENGARUH DEFISIENSI ASAM FOLAT PADA IBU HAMIL SEBAGAI PENYEBAB CELAH BIBIR DAN LELANGIT” adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiat dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi. Saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini sebagian atau keseluruhan merupakan plagiat dari orang lain.

Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan seperlunya



1akassar, 10 Juli 2023

RANIYAH AZ-ZAHRA RAMADHANI

NIM J011201142

## 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 **“PENGARUH DEFISIENSI ASAM FOLAT PADA IBU HAMIL SEBAGAI PENYEBAB CELAH BIBIR DAN LELANGIT”** 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 orang tua penulis bapak **Gunawan budiarto** tersayang dan ibu **Deece Patuti** tercinta yang selalu mendoakan, mendengarkan keluh kesah penulis dan selalu memberikan dukungan kepada penulis baik dari segi materi dan moral,

sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik

3. Kepada satu – satunya saudara penulis **Muhamad Gibran Bay Haqqi** yang selalu memberikan support kepada penulis, selalu mengingatkan penulis untuk tidak lupa makan dan selalu sehat sehingga bisa menyelesaikan skripsi ini dalam keadaan yang sehat
4. **Drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed.,Ph.D** selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin
5. **drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.BM(K)** selaku pembimbing skripsi yang membantu, membimbing, memberikan arahan bagi penulis selama penyusunan skripsi ini, karena bimbingan ,arahan dan dorongan beliau skripsi ini tidak akan bisa berjalan dengan sebagaimana mestinya.
6. Kepada **drg. Surijana Mappangara, M.kes., sp.perio (K)** dan **drg. Hasmawati Hasan, M.kes.**, selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan maupun saran yang membangun sehingga penyusunan *Literature Review* ini dapat selesai tepat waktu.
7. **Segenap dosen, Staf akademik dan Staf perpustakaan FKG Unhas** yang telah banyak membantu penulis selama menjalani proses perkuliahan.
8. Kepada *support system* penulis selama perkuliahan **Giatri Fadila, Putri Athifah, Adeline Payung Allo, Nurul Arifah, Baiq griselda, Kintara Putri, A. Fadhilah Putri, Sitty Aisyah F., dan Muhammad Rafly Mulham** yang selalu menghibur, mendengarkan segala keluh kesah, membantu, menemani, memberikan kekuatan, saran dan selalu mengingatkan penulis mengenai hal

yang benar dan salah sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

9. **Fatonah kasim, Siti Wanda, Kerin Kujiman, Tiara Syahla Mustafa** dan **EXACT**, selaku teman terbaik penulis yang selalu mendengarkan keluh kesah penulis, berbagi masalah dengan penulis dan tetap mendukung penulis sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini
10. **Adeline Payung Allo, Aini Intan Baiduri, Andi Calista Beby, Ayu Puspa, Chindy Euaggelionita, Dian Mentari, Dianita Khairunnisa Paramma, Elvira Putri Papayungan, Nabila Salsabila, Nadira Rahmadina Darmawan, Nazhifa Khaleda Isa, Nur Khofifah s. Bahri, Nur Mutiara Rezky, Salsabyila Wahyuni**, selaku teman pertama penulis pada masa perkuliahan yang membantu penulis beradaptasi, menemani dan membantu penulis dari awal perkuliahan hingga sekarang bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik
11. Kepada keluarga besar **ARTIKULASI 2020** yang senantiasa berjuang Bersama selama perkuliahan, terima kasih atas segala dukungan dan semangat kepada penulis.
12. 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, 10 Juli 2023

Penulis

## ABSTRAK

### Pengaruh Defisiensi Asam Folat Pada Ibu Hamil Sebagai Penyebab Celah Bibir dan Lelangit

Raniyah Az-Zahra Ramadhani

Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

**Latar Belakang** : Celah orofasial adalah salah satu malformasi bawaan yang terjadi di daerah mulut dan maksilofasial dengan prevalensi global diantara 1/200 hingga 1/2500 kelahiran. Celah bibir dan/lelangit adalah kelainan kongenital yang diakibatkan oleh kegagalan fusi struktur embriologi bibir dan dapat disertai juga dengan celah lelangit atau celah bibir saja. Penyebab terjadinya celah bibir dan/lelangit itu bervariasi, di mana adanya keterlibatan interaksi antara mutasi genetik dan paparan lingkungan. Perkembangan embrio tidak hanya ditentukan oleh genetik, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan, seperti paparan obat – obatan, asap rokok dan asam folat. Folat adalah nutrisi penting yang tidak bisa di sintesis oleh manusia dan oleh karena itu harus dimasukkan melalui makanan. Asam folat adalah bentuk sintetis dari folat yang terkandung dalam suplemen dan makanan seperti gandum dan tepung jagung untuk mengurangi terjadinya *neural tube defect* (NTD). Interaksi folat pada tingkat molekuler menunjukkan peran folat dalam regulasi *epigenetic* dan modifikasi pasca-transkripsi, Folat dianggap sebagai pengubah ekspresi gen. Folat dan/turunannya mungkin memainkan peran dalam pemrograman dan ekspresi gen (perkembangan), terlibat dalam pertumbuhan embrio dan perkembangannya. Kekurangan asam folat kemudian dapat menyebabkan gen spesifik pada jaringan yang abnormal pada pola ekspresi yang mengakibatkan malformasi kongenital seperti celah bibir dan/lelangit. Varian genetik pada siklus folat seperti gen MTHFR (*methylenetetrahydrofolate reductase*), MTRR (*Methionine synthase reductase*), TCN2 (*transcobalamin 2*), dan BHMT (*betaine homocysteine methyltransferase*). **Tujuan** : Untuk mengetahui hubungan defisiensi asam folat terhadap polimorfisme gen MTHFR C677T, MTRR A66G, TCN2 C776G, dan BHMT G716A. **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. **Hasil** : Dalam penulisan ini didapatkan gen MTHFR C677T, MTRR A66G memiliki keterkaitan dengan elah bibir dan/lelangit non sindromik, pada gen TCN2 C776G tidak memiliki keterkaitan sedangkan BHMT G716A membutuhkan penelitian lebih lanjut. **Kesimpulan** : MTHFR C677T dan MTRR A66G merupakan gen yang sangat signifikan berpengaruh terhadap risiko terjadinya celah bibir dan/lelangit.

**Kata Kunci** : Celah bibir dan lelangit, Celah Bibir dan Asam Folat, Celah Lelangit dan Asam Folat, Celah bibir dan Lelangit dan Asam Folat

## ABSTRACT

### **The Effect of Folic Acid Deficiency in Pregnant Women as a Cause of Cleft Lips and Palate**

Raniyah Az-Zahra Ramadhani

Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

**Background** : Orofacial cleft is a congenital malformation that occurs in the mouth and maxillofacial region with a global prevalence of between 1/200 to 1/2500 births. Cleft lip and/ or palate is a congenital abnormality resulting from failure of the fusion of the embryological structures of the lips and can also be accompanied by cleft palate or cleft lip alone. The causes of cleft lip and/or cleft palate are varied, where there is an interaction between genetic mutations and environmental exposure. Embryo development is not only determined by genetics, but also influenced by environmental factors, such as exposure to drugs, cigarette smoke and folic acid. Folate is an essential nutrient that cannot be synthesized by humans and therefore must be taken in through the diet. Folic acid is a synthetic form of folate which is contained in supplements and foods such as wheat and corn flour to reduce the occurrence of neural tube defects (NTD). Folate interactions at the molecular level suggest a role for folate in epigenetic regulation and post-transcriptional modification. Folate is considered a gene expression modifier. Folate and/or its derivatives may play a role in gene programming and expression (development), involved in embryonic growth and development. Folic acid deficiency can then cause tissue-specific genes that have abnormal expression patterns resulting in congenital malformations such as cleft lip and/or palate. Genetic variants on the folate cycle such as genes MTHFR (*methylenetetrahydrofolate reductase*), MTRR (*Methionine synthase reductase*), TCN2 (*transcobalamin 2*), dan BHMT (*betaine homocysteine methyltransferase*). **Objective** : To determine the relationship between folic acid deficiency and gene polymorphism MTHFR C677T, MTRR A66G, TCN2 C776G, dan BHMT G716A. **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. **Results** : In this study, it was found that the MTHFR C677T gene, MTRR A66G has a link with non-syndromic cleft lip and/or palate, the TCN2 gene C776G has no link while BHMT G716A requires further research. **Conclusion** : MTHFR C677T and MTRR A66G are genes that significantly influence the risk of cleft lip and/or palate.

**Keywords** : Cleft lip and palate, Cleft lip dan folic acid, cleft palate and folic acid, cleft lip and palate and folic acid

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>x</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penulisan.....	5
1.4. Manfaat Penulisan.....	6
1.5. Hipotesis .....	6
<b>BAB II PEMBAHASAN</b>	
2.1. Anomali Kraniofasial.....	7
2.1.1. Celah Bibir dan/Lelangit.....	7
2.1.2. <i>Craniosynostosis</i> .....	8
2.1.3. <i>Hemifacial Microsomia</i> .....	9
2.1.4. <i>Vascular Malformation</i> .....	9
2.1.5. <i>Hemangioma</i> .....	9
2.1.6. <i>Deformational (Positional) Plagiocephaly</i> .....	9
2.2. Celah Bibir dan/atau Lelangit .....	10
2.2.1. Embriologi Normal .....	10
2.2.2. Embriologi Celah Bibir dan/ Lelangit.....	11
2.2.3. Klasifikasi Celah bibir dan/lelangit.....	12
2.2.3.1. Klasifikasi Menurut Veau (1931).....	12
2.2.3.2. Klasifikasi menurut American Cleft Palate–Craniofacial Association (ACPA)	13

2.2.3.3	Klasifikasi Internasional .....	14
2.2.4	Etiologi celah bibir dan/ lelangit.....	14
2.3	Asam folat.....	15
2.3.2	Peranan asam folat pada metilasi DNA .....	16
<b>BAB III METODE PENULISAN</b>		
3.1.	Jenis Penulisan .....	21
3.2	Sumber Data.....	21
3.3	Metode Pengumpulan Data.....	22
3.4	Prosedur Manajemen Penulisan .....	23
3.5	Kerangka Teori .....	24
<b>BAB IV PEMBAHASAN</b>		
4.1.	Sintesis Jurnal .....	25
4.2	Analisis Sintesis Jurnal .....	31
4.3	Analisis Persamaan Jurnal .....	38
4.4	Analisis Perbedaan Jurnal .....	39
<b>BAB V PENUTUP</b>		
5.1.	Simpulan .....	41
5.2.	Saran .....	42
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>43</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Embriologi Normal.....	16
Gambar 2.2 Klasifikasi Celah Bibir dan Lelangit Menurut Veau.....	18
Gambar 2.3 Siklus folat.....	23
Gambar 3.1 Kerangka Teori.....	29



## **DAFTAR TABEL**

Tabel 3.1 Sumber Data.....	26
Tabel 3.2 Kriteria Pencarian.....	28
Tabel 4.1 Karakteristik dari setiap jurnal yang dimasukkan ke dalam tinjauan literature.....	30

# **BABI**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Anomali orofasial adalah cacat kraniofasial bawaan yang paling sering terjadi akibat dari gagal nya proses penyatuan wajah pada saat embrio. Celah orofasial adalah salah satu malformasi bawaan yang terjadi di daerah mulut dan maksilofasial dengan prevalensi global diantara 1/200 hingga 1/2500 kelahiran, Di Amerika Serikat, prevalensi celah bibir kira – kira 1 : 1000 kelahiran. Secara keseluruhan, tingkat prevalensinya terjadinya celah bibir dan/lelangit pada anak laki – laki lebih tinggi (2 : 1), dengan rasio terbalik pada celah lelangit di mana perbandingan perempuan : laki – laki 0,5 : 1. Penduduk asli Amerika dan Asia biasanya yang paling umum menjadi penderita celah bibir, dan jarang terjadi pada orang kulit hitam (Asia > Eropa > Afrika). Celah tidak hanya mengganggu penampilan wajah, tetapi juga memengaruhi aktivitas bayi seperti menyusui, berbicara dan juga memengaruhi pertumbuhan gigi dan pendengaran.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Celah bibir dan/lelangit adalah kelainan kongenital yang diakibatkan oleh kegagalan fusi struktur embriologi bibir dan dapat disertai juga dengan celah lelangit atau celah bibir saja. Pada umumnya, celah bibir biasanya sering disertai dengan celah lelangit. Telah diidentifikasi ada banyak faktor potensial yang menyebabkan celah bibir. Celah akibat gangguan perkembangan embriologi,

biasanya mengikuti garis fusi embriologi normal. Gangguan perkembangan embriologi pada wajah bagian tengah dan rongga mulut dapat dihubungkan dengan malformasi hidung, mata, dan struktur wajah lainnya.<sup>6,7</sup>

Pembentukan wajah terjadi pada minggu ke 4 dan 10 setelah pembuahan, pembentukan bibir dimulai pada hari ke - 24 pasca konsepsi dan selesai pada hari ke- 37. Pada usia kehamilan lima minggu, ketika embrio panjangnya 3 mm, ektoderm di sekitar lempeng saraf terlipat dengan sendirinya untuk membentuk Neural Tube. *Special neural crest cells* yang berasal dari ektodermal berdiferensiasi membentuk ektomesenkim khusus yang kemudian berpartisipasi dalam pembentukan lima tonjolan wajah : Tonjolan frontonasal, sepasang tonjolan rahang atas dan sepasang tonjolan mandibula. Pembentukan lelangit terjadi antara minggu ke- 5 hingga ke-12, mulai dari anterior hingga penyatuan uvula. Dimana lelangit primer (*medial palatine process*) membentuk filtrum, bagian alveolus, dan bagian paling depan dari palatum durum. Lelangit sekunder (*lateral palatine processes*) membentuk uvula, lelangit yang keras dan lunak. Ketika terjadi kegagalan dari proses perkembangan ini akan menyebabkan celah orofasial.<sup>8,9</sup>

Penyebab terjadinya celah bibir dan/lelangit itu bervariasi, di mana adanya keterlibatan interaksi antara mutasi genetik dan paparan lingkungan. perkembangan embrio tidak hanya ditentukan oleh genetik, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan, seperti paparan obat – obatan, asap rokok dan

asam folat. Pada penelitian sebelumnya telah ditunjukkan bahwa defisiensi folat (vitamin B9), asam folat (bentuk sintesis nya) pada makanan ibu hamil bisa memicu malformasi kraniofasial celah orofasial, <sup>10.11</sup>

Folat adalah subtipe vitamin B yang larut dalam air, yang terdapat dalam kacang-kacangan (seperti kacang polong dan lentil), sayuran (seperti sayuran yang berwarna hijau gelap, brokoli, asparagus), jeruk, alpukat, jagung, seledri wortel, labu dan dapat ditemukan juga pada makanan yang telah diperkaya (seperti sereal, pasta dan roti). Folat adalah nutrisi penting yang tidak bisa di sintesis oleh manusia dan oleh karena itu harus dimasukkan melalui makanan. Asam folat adalah bentuk sintetis dari folat yang terkandung dalam suplemen dan makanan seperti gandum dan tepung jagung untuk mengurangi terjadinya *neural tube defect* (NTD). Termasuk spina bifida (*cleft spine*), di mana terdapat lubang di tulang belakang di salah satu tulang atau lebih (*vertebrae*, dan *anencephaly* di mana ujung *cephalic* dari *neural tube* gagal menutup. <sup>12. 13.14</sup>

Mengonsumsi suplemen multivitamin atau asam folat sebelum kehamilan dan pada awal bulan kehamilan, dapat membantu dalam mencegah gangguan *neural tube disorder* (NTDs). Menurut *British National Formulary* dosis yang tepat diberikan kepada ibu hamil untuk mencegah *neural tube defect* (NTD) adalah 400 µg/hari sebelum pembuahan sampai minggu ke-12 kehamilan. Tinjauan sistematis berdasarkan studi klinis telah menjelaskan efek perlindungan asam folat terhadap terjadinya celah bibir dan langit yang merupakan

malformasi kongenital yang paling umum dan anomali kongenital ke-4 yang paling lazim. Namun studi lain hanya mempertimbangkan penggunaan multivitamin, tetapi tidak dengan penggunaan asam folat saja, sebagai faktor utama yang bertanggung jawab untuk mencegah pembentukan celah bibir dan/lelangit.<sup>12.15</sup>

Interaksi folat pada tingkat molekuler menunjukkan peran folat dalam regulasi *epigenetic* dan modifikasi pasca-transkripsi, Folat dianggap sebagai pengubah ekspresi gen. Folat dan/turunannya mungkin memainkan peran dalam pemrograman dan ekspresi gen (perkembangan), terlibat dalam pertumbuhan embrio dan perkembangannya. Kekurangan asam folat kemudian dapat menyebabkan gen spesifik pada jaringan yang abnormal pada pola ekspresi yang mengakibatkan malformasi kongenital seperti celah bibir dan/lelangit. Pada penelitian lain menjelaskan bahwa efek potensial dari asam folat untuk mencegah celah orofasial masih menimbulkan perdebatan yang cukup besar dikatakan asam folat hanya berpengaruh 25% dari penurunan risiko celah orofasial.<sup>10.16</sup>

Terdapat beberapa jurnal yang membahas mengenai pengaruh asam folat terhadap celah bibir dan/lelangit, namun tidak spesifik membahas mengenai mutasi gen yang berpengaruh terhadap siklus asam folat yang menyebabkan celah bibir dan/lelangit. Berdasarkan uraian tersebut, perlu kajian lebih lanjut mengenai pengaruh asam folat terhadap celah bibir dan/lelangit khususnya mutasi gen yang menyebabkan celah bibir dan/lelangit. Maka timbul gagasan untuk menyusun

sebuah literature review yang mengkaji tentang pengaruh asam folat terhadap celah bibir dan/lelangit.

## **1.2. Rumusan Masalah**

- 1.2.1. Bagaimana pengaruh defisiensi asam folat di gen MTHFR C677T terhadap kejadian celah bibir dan/lelangit?
- 1.2.2. Bagaimana pengaruh defisiensi asam folat di gen MTRR A66G terhadap kejadian celah bibir dan/lelangit?
- 1.2.3. Bagaimana pengaruh defisiensi asam folat di gen TCN2 C776G terhadap kejadian celah bibir dan/lelangit?
- 1.2.4. Bagaimana pengaruh defisiensi asam folat di gen BHMT G716A terhadap kejadian celah bibir dan/lelangit?

## **1.3. Tujuan Penulisan**

- 1.3.1. Untuk mengetahui pengaruh defisiensi asam folat di gen MTHFR C677T terhadap kejadian celah bibir dan/lelangit
- 1.3.2. Untuk mengetahui pengaruh defisiensi asam folat di gen MTRR A66G terhadap kejadian celah bibir dan/lelangit
- 1.3.3. Untuk mengetahui pengaruh defisiensi asam folat di gen TCN2 C776G terhadap kejadian celah bibir dan/lelangit
- 1.3.4. Untuk mengetahui pengaruh defisiensi asam folat di gen BHMT G716A terhadap kejadian celah bibir dan/lelangit



#### **1.4. Manfaat Penulisan**

- 1.4.1. Menjadi sumber informasi tambahan pada bidang kedokteran gigi mengenai pengaruh defisiensi asam folat terhadap kejadian celah bibir dan/ lelangit
- 1.4.2. Memberikan kontribusi untuk menurunkan angka kejadian celah bibir, celah lelangit dan celah bibir dan lelangit dengan pemberian asam folat pada ibu hamil
- 1.4.3. Menjadi khasanah ilmu pengetahuan bagi pembaca khususnya dalam bidang bedah mulut mengenai pengaruh defisiensi asam folat terhadap kejadian celah bibir dan/ lelangit

#### **1.5. Hipotesis**

- 1.5.1. Defisiensi asam folat di gen MTHFR C677T berpengaruh terhadap kejadian celah bibir dan/lelangit
- 1.5.2. Defisiensi asam folat di gen MTRR A66G berpengaruh terhadap kejadian celah bibir dan/lelangit
- 1.5.3. Defisiensi asam folat di gen TCN2 C776G berpengaruh terhadap kejadian celah bibir dan/lelangit
- 1.5.4. Defisiensi asam folat di gen BHMT G716A berpengaruh terhadap kejadian celah bibir dan/lelangit

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Anomali Kraniofasial**

Anomali orofasial adalah cacat kraniofasial bawaan yang paling sering terjadi akibat dari gagal nya proses penyatuan wajah pada saat embrio. Anomali kraniofasial memengaruhi *cranium* dan tulang wajah yang dihubungkan dengan pertumbuhan *pharyngeal arches*. Anomali ini bervariasi mulai dari yang ringan sampai yang berat hingga memengaruhi pernapasan, penampilan wajah, perkembangan otak, pendengaran, pengucapan, penglihatan, pertumbuhan gigi, dan keadaan psikologis dari penderita. Anomali ini bisa disebabkan oleh kondisi genetik dan pengaruh lingkungan pada masa kehamilan. Ada beberapa jenis dari anomali kraniofasial :<sup>2.17</sup>

##### **2.1.1. Celah Bibir dan/Lelangit**

Celah bibir dan/lelangit adalah kelainan kongenital yang diakibatkan oleh kegagalan fusi struktur embriologi bibir dan dapat disertai juga dengan celah lelangit atau celah bibir saja. Celah bibir adalah gagal nya fusi prosesus frontonasal dan maksila (*frontonasal and maxillary processes*), sehingga mengakibatkan celah yang bervariasi mulai dari bibir, alveolus, dan dasar hidung di mana celah *incomplete* tidak meluas hingga ke dasar hidung sedangkan celah *Complete* tampak terpisah nya dasar hidung dengan elemen bibir di sisi mesial. Celah lelangit adalah gagal nya fusi dari *palatal shelves* dan prosesus maksila

(*maxillary processes*) sehingga mengakibatkan celah pada langit keras dan/lunak. Celah ini muncul pada minggu ke-4 pada masa perkembangan. Celah bibir dan/lelangit ini dapat terjadi hanya celah bibir saja atau celah langit saja atau bisa juga terjadi bersamaan.<sup>6,18</sup>

Celah orofasial diklasifikasikan berdasarkan dengan adanya anomali kongenitalnya : celah bibir dan/lelangit non sindromik, dan celah bibir dan/lelangit sindromik. Dimana sekitar 70% dari kasus celah bibir merupakan celah bibir dan/lelangit non sindromik dan 30% merupakan kasus celah bibir dan/lelangit sindromik.<sup>19</sup>

### **2.1.2. *Craniosynostosis***

*Craniosynostosis* merupakan anomali pada masa perkembangan yang terjadi akibat dari fusi satu atau lebih sutura cranial. Dimana pada bayi yang baru lahir tulang kranial masih dipisahkan oleh sutura sehingga memungkinkan tulang tengkorak bayi untuk keluar pada saat proses melahirkan dan juga memungkinkan pertumbuhan tengkorak selama masa pertumbuhan otak. Ketika satu atau lebih sutura tertutup sebelum waktunya, maka pertumbuhan kompensasi mulai tegak lurus terhadap sutura paten karena otak masih tumbuh dan meluas ke arah resistensi yang lebih rendah. Hasilnya adalah bentuk tengkorak yang tidak normal dan juga, dalam kasus yang lebih parah, peningkatan tekanan intrakranial (TIK), serta disfungsi sensorik, pernapasan, dan neurologis.<sup>20,21</sup>

### **2.1.3. Hemifacial Microsomia**

*Hemifacial Microsomia* sering juga dikenal sebagai malformasi dari cabang pertama dan kedua dari *Branchial Arches* (BAs), sindrom displasia tulang belakang oculoauriculo, dan sindrom Goldenhar. Sebagian besar kasus dari *Hemifacial Microsomia* bersifat sporadic dan ditandai dengan *hypoplasia* unilateral di mandibula dan telinga, termasuk ramus mandibula yang memendek, fossa glenoid kecil, malformasi condyloid, *preauricular tags*, *microtia*, dan *cupping ear*. Pada kasus yang parah mungkin juga bisa termasuk gangguan pendengaran karena *atresia* atau *stenosis* saluran pendengaran eksternal.<sup>22</sup>

### **2.1.4. Vascular Malformation**

*Vascular malformation* muncul sebagai tanda lahir atau selama masa pertumbuhan yang terdiri dari pembuluh darah dan dapat menyebabkan masalah fungsional atau estetika.<sup>17</sup>

### **2.1.5. Hemangioma**

*Hemangioma* merupakan pembuluh darah yang tumbuh abnormal pada kulit yang mungkin muncul pada saat lahir (tanda warna merah samar) atau muncul pada bulan – bulan awal setelah lahir.<sup>17</sup>

### **2.1.6. Deformational (Positional) Plagiocephaly**

*Deformational plagiocephaly* merupakan bentuk tengkorak yang terjadi akibat adanya tekanan yang berulang ke titik yang tetap pada tengkorak.

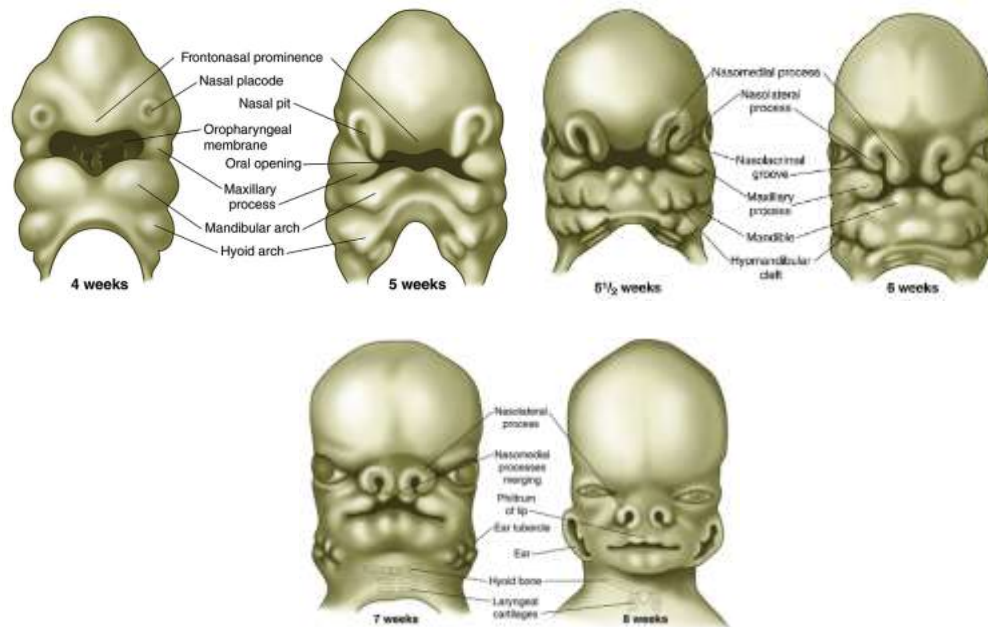
*Plagiocephaly* secara harfiah berarti “kepala miring” (istilah Yunani) dan *cephale* berarti “kepala”.<sup>17</sup>

## **2.2. Celah Bibir dan/atau Lelangit**

### **2.2.1. Embriologi Normal**

*Nasal placodes* berkembang dari lateral ke *frontonasal placodes* yang terbentuk dari jaringan mesenkim ventral ke otak bagian depan yang bernavigasi dan berkembang membentuk lubang hidung dan membagi tonjolan frontonasal (*frontonasal prominences*) menjadi proses hidung medial dan lateral hidung lateral (*lateral nasal prominences*). Sepasang tonjolan maxilla dan sepasang tonjolan mandibula (*maxillary and mandibular prominences*) terbentuk dari *neural crest cells* yang bermigrasi dari *pharyngeal arch* pertama. Lelangit primer (premaxilla) terbentuk dari penyatuan *medial palatine processes*. Tonjol hidung medial (*medial nasal prominences*) berkembang menjadi ujung hidung (*nasal tip*), nasal septum, bagian tengah dari bibir atas dan lelangit primer. Pada minggu ke-5 sampai minggu ke-7 penyatuan dari tonjol hidung medial (*medial nasal prominences*) dengan tonjol maxilla bibir bawah sudah berkembang dengan sempurna. Tonjol hidung lateral (*lateral nasal prominences*) menyatu dari dinding hidung lateral (*lateral nasal walls*). Pada minggu ke-6 prosesus maksila di setiap sisi mulut tumbuh ke depan dan menyatu dengan prosesus nasal medial yang mengarah pada pembentukan bibir atas lateral, sebagian besar rahang atas dan

langit-langit sekunder. Prominensia mandibula membentuk mandibula dan bibir bawah (**Gambar 2.1**).<sup>6.8.23</sup>



Gambar 2.1 Embriologi Normal

(Sumber: Vyas Raj M., Warren Stephen M. *Unilateral Cleft Lip Repair. Clinics in Plastic Surgery*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cps.2013.12.009>)

## 2.2.2 Embriologi Celah Bibir dan/ Lelangit

Celah orofasial terjadi karena gagal nya perkembangan kraniofasial. Perkembangan wajah membutuhkan koordinasi dari sel-sel pertumbuhan, migrasi, diferensiasi, aptosis. Perkembangan wajah dimulai pada minggu ke-4 kehamilan ketika *neural crest cells* yang berada di sekitar *stomodeum* bermigrasi membentuk 5 tonjolan wajah (*facial prominences*): Tonjolan frontonasal, sepasang tonjolan maksila dan sepasang tonjolan mandibula. Ketika migrasi *neural crest cells* gagal



atau tertunda, dapat memengaruhi pembentukan struktur wajah sehingga menyebabkan celah atau anomali kraniofasial.<sup>24.25</sup>

Celah bibir unilateral terjadi akibat kegagalan pada saat penyatuan tonjolan hidung (nasal prominence) ke tonjolan maxilla (maxillary prominence) pada satu sisi yang sama pada saat masa perkembangan pada minggu ke-4 sampai minggu ke-6 kehamilan. Dimana kegagalan fusi ini menyebabkan menyebabkan celah pada bibir di mana tertariknya tuberkulum bibir ke alveolus. Tuberkulum ini dapat terlihat jelas yang memperjelas mukosa dari frenulum labial dengan berbagai macam variasi pada setiap individunya. Sedangkan celah bibir bilateral terjadi akibat kegagalan pada saat penyatuan pada kedua sisi dari tonjolan hidung medial (medial nasal prominences) ke tonjolan maxilla (maxilla prominence) yang mengakibatkan adanya lipatan pada mukosa prolabium dan perlekatan pada premaxilla.<sup>6.26.27</sup>

### **2.2.3 Klasifikasi Celah bibir dan/lelangit**

#### **2.2.3.1 Klasifikasi Menurut Veau (1931)**

Kelas 1 : Celah hanya pada lelangit lunak (*soft palate*)

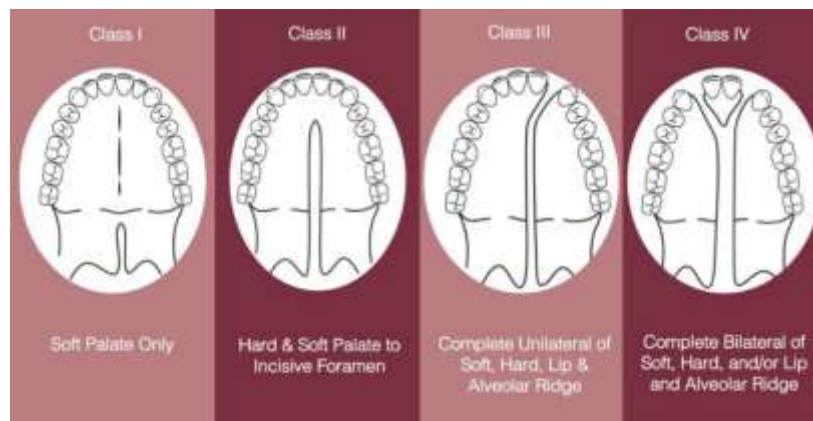
Kelas 2 : Celah pada lelangit keras dan lunak (*hard palate* dan *soft palate*) tidak melewati foramen insisivus hanya mengenai lelangit sekunder (*secondary palate*)

Kelas 3 : Celah unilateral lengkap yang memanjang dari uvula ke foramen insisivus pada garis median, kemudian menyimpang dan meluas ke satu sisi dan

mengenai tulang alveolar pada bagian yang akan menjadi posisi gigi insisivus lateral.

Kelas 4 : Celah bilateral lengkap yang mirip seperti tipe 2 tetapi memiliki 2 celah

**(Gambar 2.2).** <sup>13</sup>



Gambar 2.2 Klasifikasi celah bibir dan langit menurut Veau. Kelas 1 celah langit pada *soft palate*; kelas 2 celah yang meliputi *soft* dan *hard palate*.; kelas 3 celah yang meliputi *soft palate* hingga ke alveolus biasanya melibatkan bibir.; dan kelas 4 celah bilateral lengkap

(Sumber: Oliver, J. D., Jia, S., Halpern, L. R., Graham, E. M., Turner, E. C., Colombo, J. S. *Innovative Molecular and Cellular Therapeutics in Cleft Palate Tissue Engineering. Tissue Engineering Part B: Reviews.* 2021. 10.1089/ten.TEB.2020.0181)

### 2.2.3.2 Klasifikasi menurut American Cleft Palate–Craniofacial Association

#### (ACPA)

1. Celah prepalatum (celah bibir dan celah embriologi pada langit primer)
  - a. Celah bibir (Cheiloschisis)
  - b. Celah alveolus
  - c. Celah bibir, alveolus dan langit primer (cheiloalveoloschisis)

2. Celah palatum (celah embriologi pada lelangit sekunder)
  - a. Celah lelangit keras (uranoschisis)
  - b. Celah lelangit lunak (staphyloschisis atau veloschisis)
  - c. Celah lelangit keras dan lunak (uranostaphyloschisis)
3. Celah prepalatum dan palatum (alveolocheilopalatoschisis)
4. Celah wajah selain pada prepalatum dan palatum
  - a. Celah dari prosesus mandibula
  - b. Celah naso-okular
  - c. Celah oro-okular
  - d. Celah oroaural.<sup>28</sup>

#### **2.2.3.3 Klasifikasi Internasional**

1. Celah lelangit anterior (primer)
2. Celah lelangit anterior (primer) dan posterior (sekunder)
3. Celah lelangit posterior (sekunder).<sup>28</sup>

#### **2.2.4 Etiologi celah bibir dan/ lelangit**

Penyebab dari celah bibir dan/lelangit itu bervariasi, di mana adanya keterlibatan interaksi antara mutasi genetik dan paparan lingkungan. Dimana ditemukan ada gen yang bertanggung jawab untuk *growth factor* (seperti *TGF $\alpha$* , *TGF $\beta$ 3*), *transcription factors* (seperti *MSX1*, *IRF6*, *TBX22*), faktor yang memengaruhi *xenobiotic metabolism* (seperti *CYP1A1*, *GSTM1*, *NAT2*), *nutrient metabolism* (seperti *MTHFR*, *RARA*), dan respon imun (seperti *PVRL1*, *IRF6*).

Sejak awal tahun 80an ditemukan bahwa perkembangan embrio tidak hanya ditentukan oleh genetik, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan, seperti paparan obat – obatan, asap rokok, ibu yang merokok, dan defisiensi vitamin terutama asam folat di mana risiko pembentukan celah bibir dan/lelangit menurun sekitar 69% - 76% pada percobaan hewan sedangkan pada manusia 18% - 50%.<sup>10.29.30</sup>

### **2.3 Asam folat**

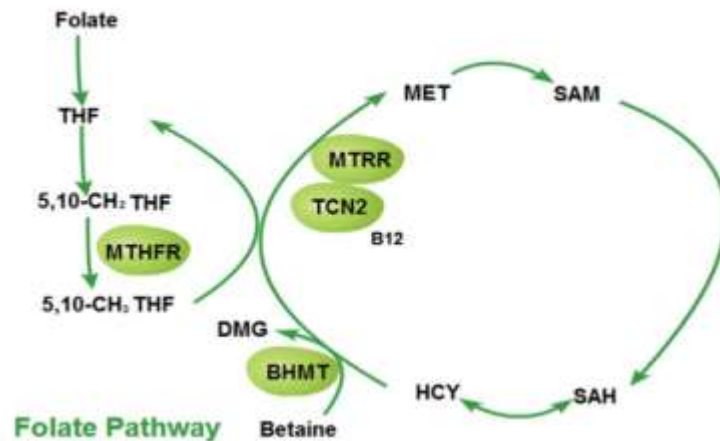
Folat (vitamin B9) adalah kofaktor penting pada metabolisme sel one-carbon. Untuk berfungsi dengan normal, folat perlu dicerna, diserap di usus dan diserap oleh sel – sel individu, dan metilasi DNA, protein dan lemak harus diproses secara normal. Folat terlibat dalam transfer kelompok metil (*one-carbon units*) ke DNA, menjadi *epigenetic* mekanisme modulasi ekspresi gen. status donor folat/metil ibu tampaknya memainkan peran utama selama perkembangan embrio awal di mana defisitnya memengaruhi embrio dan sel janin dengan tingkat proliferasi tinggi seperti *neural crest cells*. Dimana sel ini berkontribusi pada perkembangan tulang dan tulang rawan maxilofasial dan gigi dengan cara berdiferensiasi yang diatur oleh epigenetik yang kemudian *epigenetic* akan memodulasi langit – langit sekunder yang berasal dari daerah dorsal *neural tube*. Asam folat adalah bentuk sintesis folat yang digunakan dalam suplemen dan makanan pokok yang diperkaya (seperti gandum dan tepung jagung) untuk mengurangi terjadinya *Neural Tube Defect* (NTD) yang biasa terjadi pada 28 hari

pertama setelah pembuahan. Perlakuan yang menyebabkan defisiensi folat telah ditemukan memiliki keterkaitan dengan peningkatan risiko cacat pada *neural tubes defects* (NTD), celah bibir dan lelangit (CLP), cacat jantung conotruncal, penyakit dan kanker kardiovaskular dan neurodegenerative. Dimana asam folat berpartisipasi dalam siklus metilasi dan bertindak sebagai kofaktor dan biosintesis DNA dan RNA di mana folat berperan dalam diferensiasi sel dan pertumbuhan jaringan selama embriogenesis. Suplementasi dan fortifikasi makanan pokok dengan asam folat menyebabkan penurunan NTDs dan mengurangi celah bibir dan/lelangit di mana suplementasi dengan asam folat secara internasional dianjurkan di konsumsi pada wanita dari saat mereka mencoba untuk hamil sampai 12 minggu kehamilan. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) merekomendasikan wanita usia reproduksi mengkonsumsi suplemen zat besi dan asam folat intermiten (mingguan), terutama pada populasi di mana prevalensi anemia di atas 20%.<sup>2,3,31,32,33,34</sup>

### **2.3.2 Peranan asam folat pada metilasi DNA**

Fungsi folat terdiri dari sintesis karbon gugus satu, yang diperlukan untuk mensintesis asam amino seperti kolin, serin, sistein dan glisin, purin adenin dan guanin, pirimin timin dan remetilasi homocysteine menjadi *methionine*. *Methionine derivative S-adenosylmethionine* adalah gugus pendonor utama untuk metilasi DNA, RNA, protein dan lipid. Penelitian sebelumnya telah dilakukan untuk menemukan varian genetic pada siklus folat seperti gen MTHFR

(*methylenetetrahydrofolate reductase*), MTRR (*Methionine synthase reductase*), TCN2 (*transcobalamin 2*), dan BHMT (*betaine homocysteine methyltransferase*) dan kerentanannya terhadap celah bibir. MTHFR memainkan peran penting dalam siklus folat utama dan mengkatalisis reaksi *5,10-methylenetetrahydrofolate* menjadi *5-methyltetrahydrofolate*. Substrat dan metabolit penting untuk biosintesis DNA, pembelahan sel dan proses selama perkembangan. MTRR dan TCN2 berperan untuk mempertahankan kadar vitamin B12 yang akan diaktifkan, kemudian BHMT berperan untuk mengkatalisis betaine menjadi dimetil glisin (DMG) yang terlibat dalam proses remetilasi homosistein (HCY) menjadi metionin (MET) (**Gambar 2.3**). Terdapat empat variasi missense genetik 677C>T di MTHFR (rs1801133), 66A>G di MTRR (rs1801394), 776C>G di TCN2 (rs1801198), dan 716 G>A di BHMT (rs3733890) berpengaruh terhadap fungsi protein dan memiliki keterkaitan dengan celah bibir.<sup>10.34</sup>



Gambar 2.3 Siklus folat

(Sumber: Qiuyan Li.,Et al. SNPs in folate pathway are associated with the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate, a meta-analysis. Bioscience Report.2020.

<https://doi.org/10.1042/BSR20194261>)

### 2.3.2.1 MTHFR C677T (rs1801133)

*Methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR) adalah enzim yang sangat berperan dalam metabolisme folat di mana *Methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR) merupakan enzim penentu yang memengaruhi kadar serum dari asam folat dan mengkatalisis 5,10- *methylenetetrahydrofolate* (5,10 MTHF) menjadi 5-*methyltetrahydrofolate* (5-MTHF) jika terdapat *defect* (kecacatan) pada siklus ini dapat menyebabkan defisiensi metionin dan akumulasi homosistein sehingga dapat menyebabkan tetragenesitas selama proses embriogenesis. Diketahui 5,10- *methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR) menyebabkan *neural tube defect* (NTD), down sindrom, penyakit jantung koroner, dan celah orofasial non sindromik. Polimorfisme *Methylenetetrahydrofolate reductase*

(MTHFR) C667T telah dikaitkan dengan malformasi kongenital terdapat peningkatan kejadian celah bibir dan/lelangit pada ibu hamil yang memiliki genotip MTHFR C667T di mana pada sebuah penelitian di Cina ditemukan bahwa Polimorfisme *Methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR) C667T berkaitan dengan celah bibir dan/lelangit tetapi tidak dengan celah lelangit. Pada meta-analisis baru-baru ini didapatkan adanya kontribusi dari alel T (*genotype* CT dan TT) pada peningkatan risiko terjadinya celah pada orang Asia tetapi tidak pada orang Kaukasia atau Afrika.<sup>35.36.37.38.39.40.41</sup>

#### **2.3.2.2 MTRR A66G (rs1801394)**

*Methionine synthase reductase* (MTRR) adalah enzim yang terletak di kromosom 5 pada 5p15.2-p15.3 *Methionine synthase reductase* (MTRR) adalah enzim utama yang terlibat dalam siklus metabolisme asam folat untuk metilasi reduktif vitamin B12 (Kobalamin) yang merupakan kofaktor yang mengaktifkan *methionine synthase* (MTR) yang mengkatalisis metilasi *homocysteine* (HCY) menjadi *methionine* (MET). Dimana Polimorfisme gen *Methionine synthase reductase* (MTRR) A66G diketahui sebagai faktor risiko berbagai penyakit seperti down sindrom, neural tube defects, sindrom metabolisme dan celah bibir dan/lelangit non sindromik.<sup>42.43.44.45</sup>

#### **2.3.2.3 TCN2 C776G (rs1801198)**

Gen TCN2 (*transcobalamin 2*) adalah protein yang mengangkut protein yang terletak pada kromosom 22q12.2, yang produk terjemahannya ialah plasma protein yang mentransfer vitamin B12 ke dalam sel. di mana TCN2 merupakan



kofaktor penting untuk mengkatalisis HCY (Homocysteine) menjadi MET (Methionine), di dalam sel vitamin B12 diperlukan untuk metabolisme karbon normal. Varian genetic C776G pada TCN2 mengakibatkan substitusi prolin menjadi arginin pada kodon 259. Polimorfisme TCN2 C776G mengakibatkan penurunan transkripsi seluler dan konsentrasi plasma transcobalamin. Dimana gen TCN2 mengkode transcobalamin dan mengangkut vitamin B12 ke dalam sel. Reseptor membrane spesifik akan mengenali protein transcobalamin 2- vitamin B12 kompleks, sedangkan vitamin kompleks lain atau vitamin B12 bebas tidak akan dikenali oleh sel. TCN2 C776G menurunkan konsentrasi plasma transcobalamin sehingga memengaruhi ketersediaan vitamin B12.<sup>45.46</sup>

#### **2.3.2.4 BHMT G716A (rs3733890)**

BHMT (*betaine homocysteine methyltransferase*) adalah enzim sitosol berlokasi di titik persimpangan antara asam folat dan *homocysteine* (HCY) yang menyumbang sekitar setengah dari reproduksi *homocysteine* (HCY) pada siklus folat. BHMT G716A adalah *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang umum di mana arginin di substitusi oleh glutamin pada posisi 239, polimorfisme dari BHMT G716A (rs37338900) telah dihubungkan sebagai penyebab dari *placental abruption* dan celah bibir dan/lelangit non sindromik<sup>47.48.49</sup>