

**PENGARUH KEJADIAN TETRALOGY OF FALLOT PADA ANAK DENGAN
RIWAYAT DIABETES MELLITUS TIPE II DENGAN
LABIOPALATOCHISZIS**

**Afif Ferdian¹, R. Mohamad Javier², Himawan Wicaksono³, Budi Prakoso⁴,
Ananingati⁵, Akhmad Rusli Budi Ansyah⁶**

^{1,2}Pendidikan Profesi Dokter UMM, ³RS Mitra Keluarga Cikarang, ⁴RST dr Soepraoen
Malang, ⁵RS Bhayangkara Kediri, ⁶Kasubdityankes Puskes TNI AD
Email: dr.afifferdian@gmail.com, javierbedah@webmail.umm.ac.id,
drhimawanw@yahoo.co.id, budiprakoso87@gmail.com, ningati@umm.ac.id,
ruslibudi@gmail.com

Abstrak

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui Pengaruh Kejadian Tetralogy of Fallot pada anak dengan riwayat diabetes mellitus tipe II dan Labiopalatochiszis. Metode penelitian ini merupakan Systematic Review dengan menggunakan metode Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses atau biasa disebut PRISMA, metode ini dilakukan secara sistematis dengan mengikuti tahapan atau protokol penelitian yang benar. Sumber diambil dari situs Google Scholar dengan jurnal terbitan tahun 2017-2023 lalu dilakukan screening didapatkan hasil 1.870 jurnal. Hasil penelitian ini dilakukan klasterisasi jurnal dan didapatkan jumlah jurnal terindex Q1 sejumlah 4 jurnal, Q3 sejumlah 1 jurnal, dan Q4 sejumlah 1 jurnal sehingga terdapat 6 jurnal yang diekstraksi. Kesimpulan dari penelitian ini adalah keseluruhan jurnal tidak membahas secara langsung hubungan antara variabel-variabel penelitian, namun hanya memberikan gambaran pengaruh terjadi TOF pada ibu memiliki kondisi diabetes mellitus tipe 2 dan terjadinya labiopalatochiszis.

Kata Kunci: Tetralogy of Fallot; Type II Diabetes Mellitus; Labiopalatochiszis.

Abstract

The purpose of this study was to determine the effect of the incidence of tetralogy of fallot in children with a history of type II diabetes mellitus and Labiopalatochiszis. This research method is a Systematic Review using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses method or commonly called PRISMA, this method is carried out systematically by following the correct research stages or protocols. Sources taken from the Google Scholar site with journals published in 2017-2023 and then screened 1,870 journals. The results of this study were clustered journals and obtained the number of journals indexed Q1 amounting to 4 journals, Q3 amounting to 1 journal, and Q4 amounting to 1 journal so that there were 6 journals extracted. The conclusion of this study is that the entire journal does not discuss directly the relationship between research variables, but only provides an overview of the influence of TOF on mothers who have type 2 diabetes mellitus conditions and the occurrence of labiopalatochiszis.

How to cite:

Afif Ferdian, R. Mohamad Javier, Himawan Wicaksono, Budi Prakoso, Ananingati, Akhmad Rusli Budi Ansyah (2023) Pengaruh kejadian Tetralogy of Fallot pada anak dengan riwayat Diabetes Mellitus Tipe II dengan Labiopalatochiszis, (5) 5, <https://doi.org/10.36418/syntax-idea.v3i6.1227>

E-ISSN:

[2684-883X](https://doi.org/10.36418/syntax-idea.v3i6.1227)

Published by:

[Ridwan Institute](https://doi.org/10.36418/syntax-idea.v3i6.1227)

Keywords: Tetralogy of Fallot; Type II Diabetes Mellitus; Labiopalatochisis.

PENDAHULUAN

Celah bibir dan/atau celah langit-langit adalah bawaan sejak lahir kelainan, yang disebabkan oleh gangguan ancaman teratogenik pada tahap awal perkembangan embrio (McLeod, Urioste, & Saeed, 2004). Celah bibir dan langit-langit adalah cacat lahir yang terjadi ketika bibir atau mulut bayi tidak terbentuk dengan baik selama kehamilan. Kedua cacat lahir ini biasa disebut "celah orofasial". Bibir terbentuk antara minggu keempat dan ketujuh kehamilan. Saat bayi berkembang selama kehamilan, jaringan tubuh dan sel-sel khusus dari setiap sisi kepala tumbuh ke arah tengah wajah dan bergabung bersama untuk membentuk wajah. Penggabungan jaringan ini membentuk fitur wajah, seperti bibir dan mulut.

Sebuah studi sebelumnya mengungkapkan bahwa populasi Afrika memiliki insiden penyakit terendah, yaitu sekitar 0.4/1000, di India, indeks prevalensi rata-rata ini penyakit adalah 0.398/1000 dari tahun 2007 hingga 2011 (Yang, Liu, Ma, & Jin, 2018). Di Eropa kejadiannya sekitar 1/1000, Asia dan Amerika Selatan memiliki insiden relatif tinggi sekitar 2/1000 (Michael, Marazita, Dixon, Beaty, & Murray, 2011). Tingkat kelahiran dengan celah bibir atau langit-langit tertinggi terdapat di Asia (terutama di Cina dan Jepang), Yu (2017) dan Cina adalah salah satu daerah dengan insiden tertinggi sekitar 1.663/1000 (Yang et al., 2018).

Celah bibir, atau bibir sumbing terjadi jika jaringan yang membentuk bibir tidak bergabung sepenuhnya sebelum lahir. Ini menghasilkan lubang di bibir atas. Bukaan di bibir dapat berupa celah kecil atau bukaan besar yang melewati bibir ke hidung. Bibir sumbing bisa berada di satu atau kedua sisi bibir atau di tengah bibir, yang sangat jarang terjadi. Anak-anak dengan bibir sumbing juga dapat mengalami celah langit-langit. Atap mulut (langit-langit) terbentuk antara minggu keenam dan kesembilan kehamilan. Celah langit-langit terjadi jika jaringan yang membentuk langit-langit mulut tidak menyatu sepenuhnya selama kehamilan. Untuk beberapa bayi, bagian depan dan belakang langit-langit terbuka dan ada pula yang hanya sebagian langit-langit mulut yang terbuka.

Bibir sumbing dapat membawa beban kesehatan yang sangat besar kepada pasien dan keluarga, dan memiliki dampak negative pada kesehatan mental dan kualitas kehidupan pasien (Wehby & Cassell, 2010). Penyakit ini biasanya disertai dengan berbagai komplikasi, yang terutama mempengaruhi suara dan wajah (Suleiman, Hamzah, Abusalab, & Samaan, 2005). Anak-anak dengan celah bibir dengan atau tanpa langit-langit sering mengalami masalah dengan makan dan berbicara dengan jelas, dapat mengalami infeksi telinga, kesulitan saat makan. Mereka juga mungkin memiliki masalah pendengaran dan masalah dengan gigi mereka.

Penyebab celah orofasial pada sebagian besar bayi tidak diketahui. Beberapa anak memiliki bibir sumbing atau celah langit-langit karena perubahan gen. Celah bibir dan celah langit-langit dianggap disebabkan oleh kombinasi gen dan faktor lain, seperti hal-hal yang berhubungan dengan ibu di lingkungannya, atau apa yang dimakan atau diminum ibu, atau obat-obatan tertentu yang dia gunakan selama kehamilan. Memahami

faktor-faktor yang lebih umum terjadi pada bayi dengan cacat lahir akan membantu kita mempelajari lebih lanjut tentang penyebabnya.

Baru-baru ini, sebuah studi melaporkan temuan penting dari studi penelitian tentang beberapa faktor yang meningkatkan kemungkinan memiliki bayi dengan celah orofasial, diantaranya adalah merokok, wanita yang merokok selama kehamilan lebih cenderung memiliki bayi dengan celah orofasial daripada wanita yang tidak merokok (Honein et al., 2007);(Little, Cardy, & Munger, 2004). Selanjutnya adalah diabetes, wanita dengan diabetes yang didiagnosis sebelum kehamilan memiliki peningkatan risiko memiliki anak dengan bibir sumbing dengan atau tanpa celah langit-langit, dibandingkan dengan wanita yang tidak menderita diabetes (Correa et al., 2009). Penggunaan obat-obatan tertentu, wanita yang menggunakan obat-obatan tertentu untuk mengobati epilepsi, seperti topiramate atau asam valproat, selama trimester pertama (3 bulan pertama) kehamilan memiliki peningkatan risiko melahirkan bayi dengan bibir sumbing dengan atau tanpa celah langit-langit dibandingkan dengan wanita yang tidak minum obat ini (Margulis et al., 2012);(Werler et al., 2011).

Celah bibir dan langit-langit seringkali dikaitkan dengan osteogenesis imperfecta. Osteogenesis Imperfecta (OI), juga dikenal sebagai “penyakit rapuh tulang,” adalah kelainan bawaan yang langka (prevalensi 8 per 100.000 orang) yang ditandai dengan kekambuhan patah tulang dan, dalam kasus yang parah, kelainan bentuk tulang (Forlino & Marini, 2016). Osteogenesis Imperfecta mempengaruhi perkembangan gigi dan kraniofasial dan karenanya dapat mengganggu kualitas hidup terkait kesehatan mulut (Najirad et al., 2018).

Temuan otopsi menunjukkan ciri khas OI tipe II, termasuk calvarium lunak, ekstremitas yang cacat, pinggul fleksi dan abduksi, dan ciri yang tidak umum, seperti sklera putih, coxa vara, tidak adanya beberapa tulang dan organ, bibir sumbing, dan asimetris telinga. Gambar radiologis mengungkapkan anomali dan variasi seperti celah langit-langit, displasia mandibula, spina bifida, costa cervicalis, dan fusi tulang rusuk dan tulang belakang, yang sulit dideteksi selama otopsi konvensional.

Berkenaan dengan itu, sifat dan tingkat keparahan penyakit jantung bawaan pada 78 pasien yang mengalami celah bibir dan/atau langit-langit telah dilaporkan. Prevalensi celah bibir dan langit-langit bilateral pada pasien dengan lesi jantung jauh lebih tinggi daripada pasien celah dengan jantung normal (Wyse, Mars, Al-Mahdawi, Russell-Eggitt, & Blake, 1990). Penyakit ini diduga diakibatkan oleh penggunaan asam valproat pada ibu yang menderita skizofrenia katatonik. Asam valproat dikenal sebagai teratogen, menimbulkan gambaran kraniofasial yang khas, sindrom valproat janin. Sindrom valproat janin juga dapat menyebabkan malformasi jantung bawaan. Selain itu, diabetes mellitus ibu dikaitkan dengan peningkatan risiko cacat jantung bawaan (PJK) keturunan.

Beberapa penelitian melaporkan bahwa diabetes mellitus tipe 2 pada ibu dan penggunaan asam valproate pada ibu sebagai pengobatan skizofrenia katatonik selama mengandung berpotensi menimbulkan penyakit jantung bawaan yang biasanya didominasi oleh Tetralogy of Fallot, yang mana Tetralogy of Fallot ini dikaitkan dengan

osteogenesis imperfect akibat bentukan DNA triple helix pada kolagen. Selain itu osteogenesis imperfect juga dikaitkan karena adanya mutasi heterozigot COL1A2. Dimana osteogenesis diduga memiliki hubungan dengan terjadinya celah bibir dan langit-langit, selain itu, ada pula kaitan pada keparahan penyakit jantung dengan kondisi celah bibir dan langit-langit.

Oleh karena itu, peran osteogenesis, tetralogy of fallot, penggunaan asam valproate dan diabetes mellitus pada ibu hamil dalam kaitannya pada anak dengan kondisi celah bibir dan langit-langit masih kontroversial. Untuk menjawab pertanyaan tersebut, Hubungan Antara Kejadian Celah Bibir dan Langit-langit dengan osteogenesis imperfecta dengan mutasi heterozigot COL1A2 dan bentukan DNA triple helix disertai Tetralogy of Fallot pada anak dengan riwayat ibu skizofrenia katatonik diikuti penggunaan asam valproat dan diabetes mellitus tipe II.

Sebuah studi sebelumnya mengungkapkan bahwa populasi Afrika memiliki insiden penyakit terendah, yaitu sekitar 0.4/1000, di India, indeks prevalensi rata-rata ini penyakit adalah 0.398/1000 dari tahun 2007 hingga 2011, di Eropa kejadiannya sekitar 1/1000, Asia dan Amerika Selatan memiliki insiden relatif tinggi sekitar 2/1000 (Michael et al., 2011). Tingkat kelahiran dengan celah bibir dan/atau langit-langit tertinggi terdapat di Asia (terutama di Cina dan Jepang), Yu (2017) dan Cina adalah salah satu daerah dengan insiden tertinggi sekitar 1.663/1000 (Yang et al., 2018).

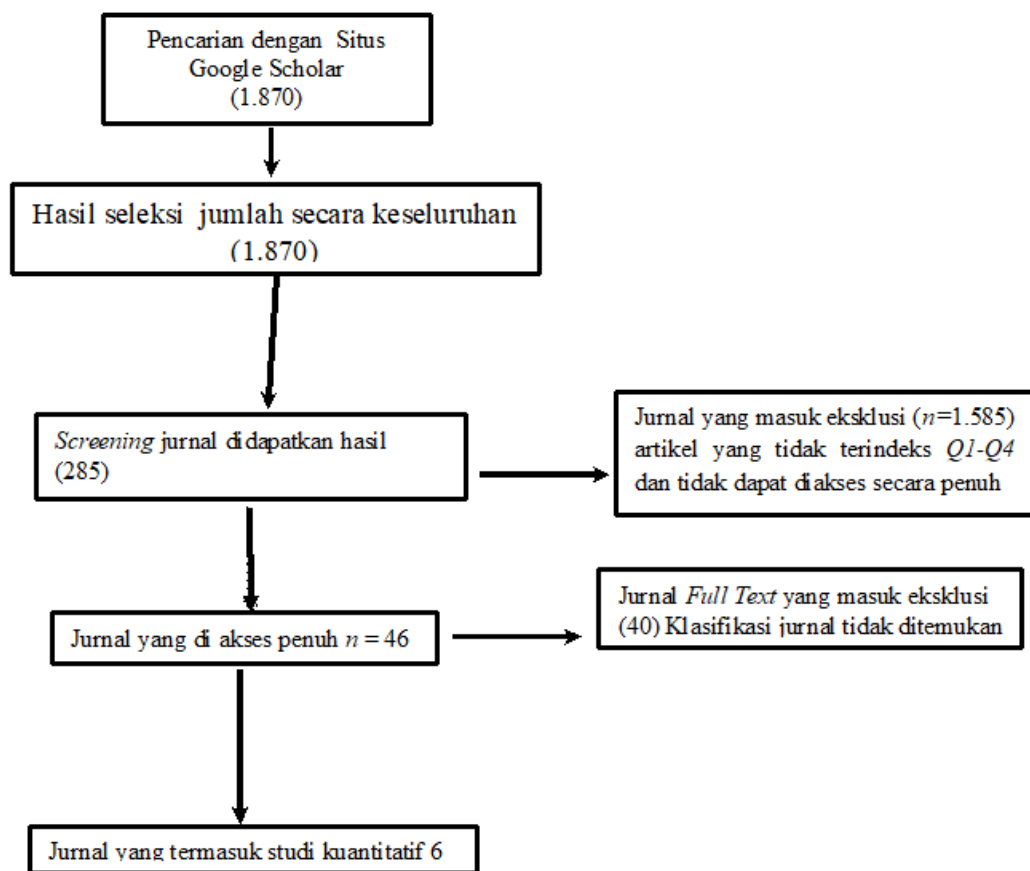
Perkembangan embriologi bibir dimulai pada minggu ke-4 kehamilan dengan munculnya penonjolan maksila berpasangan dan penonjolan frontonasal yang tidak berpasangan. Di dalam minggu ke-5, prosesus nasal medial dan lateral berkembang dari invaginasi plakard hidung. Sepasang maxillary prominences meluas ke medial pada minggu ke 6 sampai 7 dan memenuhi proses hidung untuk membentuk bibir atas.

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, didapatkan rumusan masalah "Bagaimana hubungan antara kejadian celah bibir dan langit-langit dengan osteogenesis imperfecta dengan mutasi heterozigot COL1A2 dan bentukan DNA triple helix disertai Tetralogy of Fallot pada anak dengan riwayat ibu skizofrenia katatonik diikuti penggunaan asam valproat dan diabetes mellitus tipe II".

Tujuan dari penelitian ini adalah (a) Mengetahui Pengaruh Kejadian Tetralogy of Fallot pada anak dengan riwayat diabetes mellitus tipe II dan Labiopalatochisis. (b) Mengetahui gambaran konsep mengenai osteogenesis imperfecta dengan mutasi heterozigot COL1A2 dan bentukan DNA triple helix. (c) Mengetahui gambaran konsep Tetralogy of Fallot pada anak dengan riwayat ibu diabetes mellitus tipe II. (d) Menganalisis gambaran konsep mengenai Pengaruh Kejadian Tetralogy of Fallot pada anak dengan riwayat diabetes mellitus tipe II dan Labiopalatochisis. Adapun manfaat dari penelitian ini adalah hasil penelitian ini dapat menambah wawasan ilmu kedokteran dalam menangani Pengaruh Kejadian Tetralogy of Fallot pada anak dengan riwayat diabetes mellitus tipe II dan Labiopalatochisis. Selain itu, diharapkan penelitian ini dapat dijadikan objek penelitian dalam pendidikan kedokteran di Indonesia.

METODE PENELITIAN

Kajian ini merupakan kajian sistematis dengan menggunakan metode Prisma (Preferred Reporting Items for Systematic Review dan Meta-analyses), yang dilakukan secara sistematis dengan mengikuti prosedur yang benar dalam melakukan penelitian. Penelitian ini memanfaatkan tinjauan, studi, evaluasi terstruktur, klasifikasi, dan kategorisasi berbasis bukti sebelumnya. Langkah-langkah tinjauan sistematis sangat terencana dan terstruktur, yang membedakannya dari metode lain yang hanya mengkomunikasikan literatur studi. Langkah-langkahnya adalah sebagai berikut 1) Mempersiapkan Latar Belakang dan Tujuan 2) Masalah Penelitian 3) Menemukan Literatur 4) Standar Seleksi 5) Layar Latihan 6) Prosedur Kualitas dan Daftar Periksa 6) Strategi Ekstraksi Data, dan 7) Strategi Sintesis Data.



Gambar 1 Diagram PRISMA: Tahapan systematic review

Dalam penelitian ini, peneliti melakukan pencarian data melalui website portal jurnal yang dapat dengan mudah diakses yaitu Google Scholar. Berdasarkan tema yang diambil peneliti mengenai hubungan celah bibir dan langit-langit dengan osteogenesis imperfect, diikuti mutasi heterozigot COL1A2 dan bentukan DNA triple helix pada osteogenesis imperfecta, kemudian hubungan osteogenesis imperfecta dan Tetralogy of Fallot, skizofrenia katatonik dengan penggunaan asam valproat dan diabetes mellitus tipe II pada Tetralogy of Fallot, dan yang terakhir adalah hubungan celah bibir dan

langit-langit dengan diabetes mellitus tipe II dan penggunaan asam valproate pada ibu yang mengandung. Jurnal yang didapatkan pada tahap ini sebanyak 1.870 artikel jurnal.

Penilaian kualitas dalam penelitian ini yaitu dengan melakukan eksklusi dan inklusi terhadap penelitian yang akan dimasukkan dalam systematic review berdasarkan kualitas. Kriteria tersebut dapat membatalkan jurnal yang sudah didapat untuk dianalisis lebih lanjut. Penilaian dilakukan pada jurnal dengan apakah jurnal diterbitkan dengan waktu yang sudah ditetapkan yaitu 2017-2023, apakah topik permasalahan dalam jurnal yaitu hubungan celah bibir dan langit-langit dan osteogenesis imperfect. Jurnal yang sudah dilakukan screening sejumlah 1.870 jurnal terbitan 7 tahun terakhir. Dan jurnal yang dapat diakses penuh sejumlah 285 artikel.

Ekstraksi data dapat dilakukan jika semua data yang telah memenuhi syarat telah diklasifikasikan untuk semua data yang ada. Setelah proses screening dilakukan, maka hasil ekstraksi data ini dapat diketahui pasti berapa yang masih memenuhi syarat untuk selanjutnya dianalisis lebih jauh. Melakukan ekstraksi data dari studi individual untuk mendapatkan temuan pentingnya. Dalam systematic review ini ekstraksi data dilakukan dengan melihat secara keseluruhan ke-5 artikel publikasi yang telah dipilih kemudian dituliskan temuan-temuan penting dari artikel tersebut sehingga dari hasil ekstraksi ini kemudian dapat dilanjutkan ke tahap selanjutnya yaitu sintesis data.

Melakukan sintesis hasil dengan teknik *metaanalysis* (forest plot) atau teknik naratif (metasintesis). Naratif merupakan metode yang digunakan dalam mensintesis penelitian ini, metode ini mengelompokkan data yang telah diekstraksi. Dalam tahap ini dilakukan pengelompokan data penting kemudian dikaji secara mendalam dengan data, fakta dan informasi yang diperoleh dari artikel penelitian tersebut sehingga selanjutnya dapat diambil kesimpulan yang dapat menjawab tujuan.

Data yang digunakan untuk mencari literatur adalah melalui pemilihan berdasarkan hubungan celah bibir dan langit dan osteogenesis imperfecta, yang menyangkut penelitian medis dan kesehatan sosial. Selanjutnya, menerapkan tinjauan literatur yang berkaitan dengan celah bibir, osteogenesis imperfect, Tetralogy of Fallot, skizofrenia katatonik, dan diabetes mellitus tipe II. Artikel dicari dengan menggunakan Google Scholar sebagai basis data. Pencarian artikel penelitian yang relevan dengan topik penelitian ini dilakukan dengan menggunakan kata kunci: celah bibir dan langit-langit, osteogenesis imperfect, Tetralogy of Fallot, skizofrenia katatonik, dan diabetes mellitus tipe II, celah bibir dan langit-langit dan osteogenesis imperfect, tetralogy of fallot dan celah bibir dan langit-langit, dan diabetes mellitus tipe 2 dengan celah bibir dan langit-langit. Jurnal yang diambil yaitu jurnal terbitan tahun 2017-2023.

Berikut adalah kriteria inklusi: (1) Artikel penelitian terbitan tahun 2017-2023. (2) Variabel dependen dalam artikel penelitian yaitu diabetes mellitus dan penggunaan asam valproat. (3) Variabel independen dalam artikel penelitian adalah celah bibir dan osteogenesis imperfecta. (4) Artikel yang terindeks Q 1, 2, 3, dan 4.

Berikut adalah kriteria eksklusi (1) Artikel penelitian dengan teks tidak lengkap. (2) Artikel berbasis literature review / systematic review. (3) Tidak membahas variabel dependen / artikel yang tidak berkaitan. (4) Artikel dengan konten yang tidak lengkap.

Penelusuran publikasi pada Google Scholar menggunakan kata kunci yang dipilih yakni celah bibir dan langit-langit, osteogenesis imperfect, Tetralogy of Fallot, skizofrenia katatonik, dan diabetes mellitus tipe II.

Tabel 1
Strategi Penelusuran Publikasi pada data base Google Scholar dan PubMed
Strategi Penelusuran Publikasi Langkah penelusuran melalui database

Langkah penelusuran melalui database
a. Celah bibir dan langit-langit, osteogenesis imperfecta
b. Celah bibir dan langit-langit
c. osteogenesis imperfecta, COL1A2
d. osteogenesis imperfecta, bentukan DNA triple helix
e. osteogenesis imperfect, Tetralogy of Fallot
f. Tetralogy of Fallot, skizofrenia katatonik, asam valproat
g. Tetralogy of Fallot, diabetes mellitus tipe II
h. Celah bibir dan langit-langit, Tetralogy of Fallot
i. Celah bibir dan langit-langit, diabetes mellitus tipe II
j. Celah bibir dan langit-langit, asam valproat

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Analisis Jurnal

No	Judul Jurnal dan Nama Peneliti	Tujuan	Populasi/Sampel	Instrumen	Analisis Data / Metode Penelitian	Hasil	Klasterisasi Jurnal
1	Oral health-related quality of life in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: cross-sectional study (Najirad et al., 2018)	Mengeksplorasi pengaruh keparahan OI pada kualitas hidup terkait kesehatan mulut di anak-anak dan remaja	138 anak dan remaja dengan tipe OI yang memiliki data OHRQoL (Oral Health-Related Quality of Life) dalam dua tahun studi dari 6 Agustus 2015 hingga 3 Agustus 2017	Kuisisioner dengan kertas yang hasilnya dimasukkan ke dalam sistem pengambilan data online yaitu dikelola oleh Study Data Management and Coordinating Center (University of South Florida).	Analisis statistik dilakukan dengan perangkat lunak menggunakan Stata 13.0 dan nilai signifikansi 5%	Manifestasi orofasial (celah bibir dan langit-langit) dikaitkan dengan Osteogenesis Imperfecta. OI mempengaruhi perkembangan gigi dan kraniofasial dan karenanya dapat mengganggu kualitas hidup terkait kesehatan mulut. Remaja dengan OI memiliki keterbatasan fungsional dan gejala oral yang lebih buruk dibandingkan dengan yang tidak.	Q1
2	Pregnancy in women with osteogenesis imperfecta:	Kehamilan pada wanita dengan osteogenesis imperfekta: karakteristik	132 orang kondisi OI	Survey	cross-sectional, studi berbasis survei.	Wanita dengan kondisi OI meningkatkan risiko defek pada	Q1

Pengaruh Kejadian Tetralogy of Fallot pada Anak dengan Riwayat Diabetes Mellitus Tipe II dengan Labiopalatochisis

	pregnancy characteristics, maternal, and neonatal outcomes (Rao et al., 2021)	kehamilan, hasil maternal, dan neonatal				bayi yang dilahirkan sebanyak 3%, defek tersebut termasuk juga orofacial defek yaitu celah bibir dan langit-langit.	
3	Perinatal Outcomes in a Longitudinal Birth Cohort of First Nations Mothers with Pregestational Type 2 Diabetes and Their Offspring: The Next Generation Study (Pylypjuk, Sellers, & Wicklow, 2021)	Mengetahui tingkat kesehatan anak yang dilahirkan dari ibu dengan kondisi diabetes	112 pasangan anak ibu dengan ibu yang menderita diabetes mellitus tipe 2	Instrumen yang digunakan adalah literature terkait	Studi literature	Bayi yang lahir dengan ibu dengan kondisi diabetes memiliki tingkat anomali sebesar 20,5% (4 kasus anomali jantung dan masing-masing 1 kasus ginjal polikistik mikrosefali, langit-langit mulut sumbing dan atresia jejunum).	Q1
4	Teratogenicity of Antiepileptic Drugs (Güveli et al., 2017)	studi tentang malformasi pada anak yang lahir dari ibu yang menggunakan atau menghentikan penggunaan obat valproic acid selama kehamilan mereka.	117 anak yang lahir dari 88 ibu yang menderita epilepsi	Instrumen yang digunakan adalah literature terkait	Studi retrospektif dengan analisis statistic menggunakan SPSS	Anak-anak terpapar asam valproik, yang dapat menyebabkan tingkat dismorfisme wajah yang lebih tinggi. Artinya risiko lahir dengan kondisi celah bibir atau langit-langit lebih tinggi.	Q3
5	Maternal Risk Factors Associated with the Development of Cleft Lip and Cleft Palate in Mexico: A Case-Control Study (Angulo-Castro et al., 2017)	menentukan faktor risiko ibu yang terkait dengan perkembangan celah bibir dan celah langit-langit.	pasien yang melahirkan bayi dengan dan tanpa celah bibir dan langit-langit dari Januari 2010 hingga Desember 2015 di rumah sakit wanita Culiacan, Meksiko	Instrumen yang digunakan adalah literature terkait	studi kasus kontrol di Rumah Sakit Wanita di Culiacan, Meksiko. Rekam medis dianalisis, termasuk pasien yang melahirkan bayi dengan dan tanpa celah bibir dan langit-langit dari Januari 2010 hingga Desember	Faktor risiko utama yang terkait dengan perkembangan bibir sumbing dan celah langit-langit pada populasi Meksiko di Rumah Sakit Wanita di Culiacan, Sinaloa, Meksiko adalah merokok, penyalahgun	Q4

					2015. Beberapa variabel dianalisis, termasuk usia kehamilan, berat badan saat lahir, penggunaan asam folat dan multivitamin selama kehamilan, merokok, penyalahgunaan alkohol, penggunaan narkoba, riwayat infeksi menular seksual, status perkawinan, status sosial ekonomi, pendidikan, dan status gizi. Data dianalisis dengan metode deskriptif statistic.	aan alkohol, dan pasien yang tidak mengonsumsi asam folat dan multivitamin selama kehamilan.
6	The 22q11.2 Microdeletion in Pediatric Patients with Cleft Lip, Palate, or Both and Congenital Heart Disease: A Systematic Review (Cárdenas-Nieto, Forero-Castro, Esteban-Pérez, Martínez-Lozano, & Briceño-Balcázar, 2020)	Mengetahui hubungan antara celah bibir dan langit-langit dan kondisi penyakit jantung bawaan pada sindrom penghapusan 22q11.2	Sebanyak 2.391 artikel dinilai. Setelah duplikat penghapusan dan penyaringan studi, 1989 artikel dipilih. Menurut kriteria inklusi dan eksklusif, teks lengkap artikel dinilai kelayakannya, dan data dari 49 artikel dimasukkan	Instrumen yang digunakan adalah literature terkait. Pencarian dilakukan di PubMed dan National Center for Biotechnology Information (NCBI) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/) menggunakan deskriptor berikut: 22q11.2DS, sindrom DiGeorge, Sindrom Velo-Cardio-Facial, sindrom Takao, Opitz-GBBB, anomali konotrunkal pada sindrom wajah, CL/P, PJK, kelainan jantung, kelainan palatum, dan 22q11. Artikel terpilih diterbitkan antara tahun 1993 dan 2018.	Pencarian sistematis literatur dilakukan mengikuti Item Pelaporan Pilihan untuk Tinjauan Sistematis dan Pedoman Meta-Analisis (PRISMA).	Sindrom penghapusan 22q11.2 (22q11.2DS) hadir di sekitar 5 sampai 8% dari pasien dengan celah bibir, langit-langit, atau keduanya (CL/P) dan 75 sampai 80% pasien dengan penyakit jantung (PJK) dimana 30% nya adalah kondisi tetralogy of fallot. Sehingga ada asosiasi pasien anak dengan CL/P dan PJK, dalam hal ini adalah tetralogy of fallot.

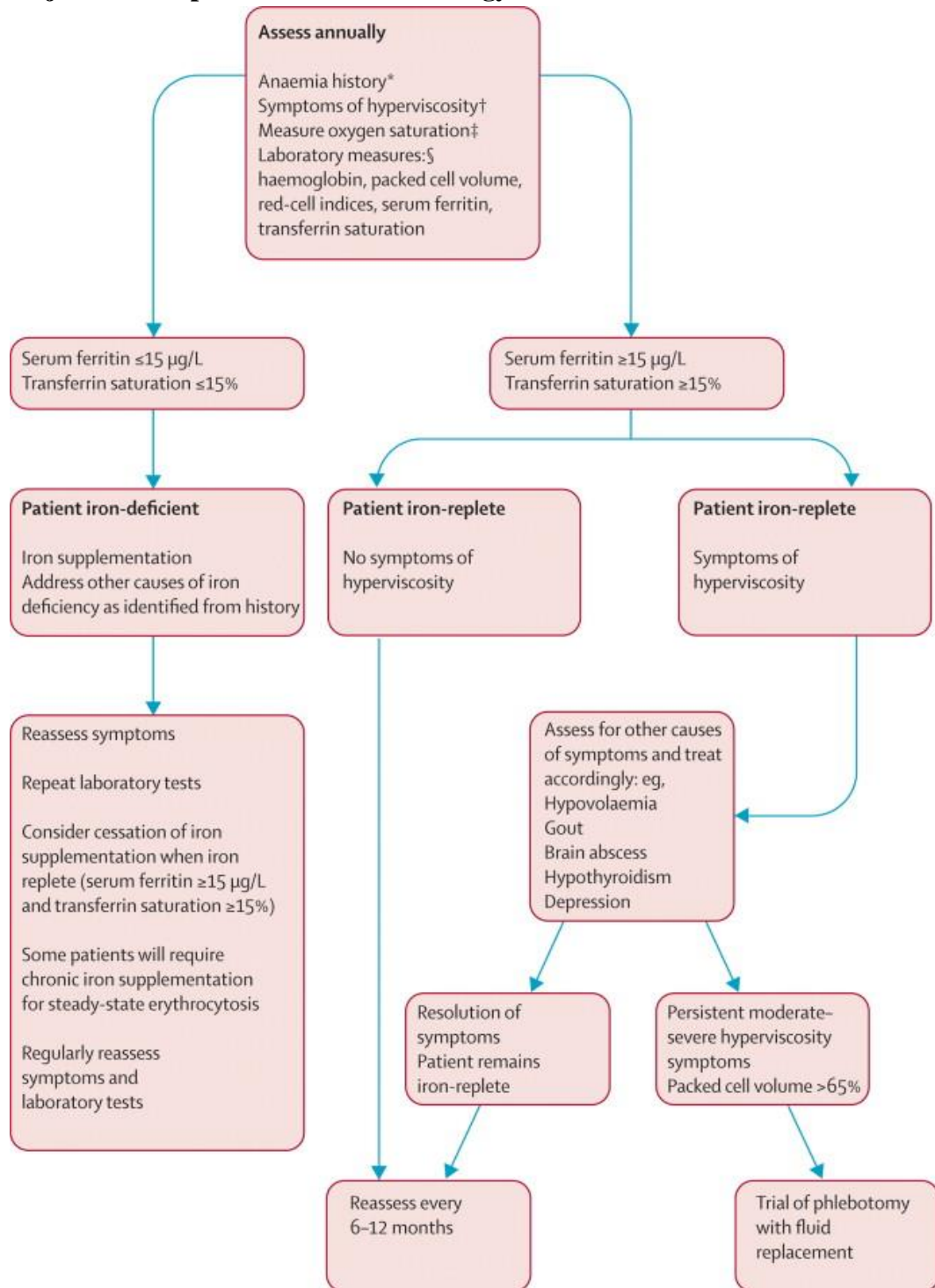
B. Hubungan Tetralogy of Fallot dengan Diabetes Mellitus Tipe II

OI dapat dideteksi pada janin pada usia kehamilan yang berbeda, tergantung pada apakah pertanyaan klinis diajukan mengenai riwayat keluarga atau pemeriksaan ultrasonografi rutin. Janin biasanya berisiko 50% untuk OI ketika orang tuanya menderita OI (Byers, Krakow, Nunes, & Pepin, 2006). Artinya, ibu dengan kondisi OI kemungkinan besar menurunkannya kepada bayi yang dikandungnya. OI sendiri seringkali dikaitkan dengan celah bibir dan langit-langit. Celah bibir dan langit-langit adalah cacat lahir yang terjadi ketika bibir atau mulut bayi tidak terbentuk dengan baik selama kehamilan. Kedua cacat lahir ini biasa disebut "celah orofasial". Penyebab celah orofasial pada sebagian besar bayi tidak diketahui.

Beberapa anak memiliki bibir sumbing atau celah langit-langit karena perubahan gen. Celah bibir dan celah langit-langit dianggap disebabkan oleh kombinasi gen dan faktor lain, seperti hal-hal yang berhubungan dengan ibu di lingkungannya, atau apa yang dimakan atau diminum ibu, atau obat-obatan tertentu yang dia gunakan selama kehamilan. Memahami faktor-faktor yang lebih umum terjadi pada bayi dengan cacat lahir akan membantu kita mempelajari lebih lanjut tentang penyebabnya.

Osteogenesis Imperfecta mempengaruhi perkembangan gigi dan kraniofasial dan karenanya dapat mengganggu kualitas hidup terkait kesehatan mulut (Najirad et al., 2018). Temuan otopsi menunjukkan ciri khas OI tipe II, termasuk calvarium lunak, ekstremitas yang cacat, pinggul fleksi dan abduksi, dan ciri yang tidak umum, seperti sklera putih, coxa vara, tidak adanya beberapa tulang dan organ, bibir sumbing, dan asimetris telinga. Gambar radiologis mengungkapkan anomali dan variasi seperti celah langit-langit, displasia mandibula, spina bifida, costa cervicalis, dan fusi tulang rusuk dan tulang belakang, yang sulit dideteksi selama otopsi konvensional. Penjelasan tersebut memberikan gambaran mengenai hubungan adanya celah bibir dan langit-langit terhadap osteogenesis imperfecta. Artinya, ibu dengan kondisi OI kemungkinan akan melahirkan bayi dengan kondisi celah bibir atau langit-langit.

C. Pengaruh mutasi heterozigot COL1A2 dan bentukan DNA triple helix dengan kejadian labiopalatochisis dan tetralogy of fallot



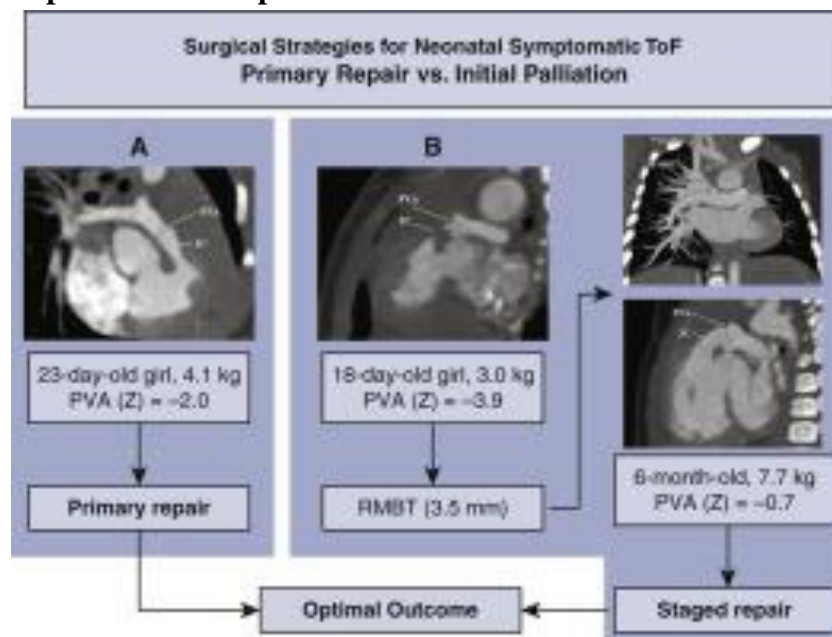
Gambar 2 Treatment and mechanism of Tetralogy of Fallot and effect on Labiopalatochisis

Di dalam sekitar 90% individu dengan diagnosis klinis OI, terjadi mutasi dominan pada gen yang mengkode tipe 1 rantai alfa kolagen (COL1A1 dan COL1A2) (Rauch, Lalic, Roughley, & Glorieux, 2016). Artinya, mutase tersebut

adalah yang paling sering terjadi pada kasus osteogenesis imperfect. Kolagen tipe II (COL1A2) adalah komponen penting dari matriks ekstraseluler kartilago, dan sangat penting dalam pembentukan tulang endokondral, pertumbuhan, dan fungsi sendi normal. Hal ini juga diperlukan untuk perkembangan dan fungsi normal mata dan telinga bagian dalam. Gangguan kolagen tipe II mencakup beragam kelompok fenotipe klinis yang ditandai dengan salah satunya adalah kelainan orofasial (celah bibir dan langit-langit).

OI tipe I biasanya karena mutasi pada gen COL1A1, menghasilkan sintesis kira-kira setengah dari jumlah normal rantai pro- α 1 fungsional, karena satu alel nol. Hanya sebagian kecil individu dengan OI tipe 1 yang ditemukan memiliki substitusi untuk glisin oleh asam amino kecil (sistein, alanin, dan serin) di dekat ujung terminal amino dari domain triple-heliks dari gen COL1A1 atau COL1A2. Oleh karena itu, mutasi pada gen COL1A2, merupakan penyebab OI tipe 1 yang lebih jarang. Kemudian, tingkat keparahan klinis Osteogenesis Imperfecta, berhubungan dengan tingkat perubahan konformasi dalam heliks rangkap tiga (triple helix) kolagen yang diinduksi oleh mutasi substitusi Gly. Osteogenesis imperfecta merupakan penyakit keturunan akibat mutasi pada gen prokolagen tipe I.

D. Pengaruh Kejadian Tetralogy of Fallot pada anak dengan riwayat diabetes mellitus tipe II dan Labiopalatochisis



Gambar 3 Mechanism of Tetralogy of Fallot and Outcome Caused by Diabetes Mellitus Type II

Salah satu manifestasi ekstra skeletal dari labiopalatochisis adalah keterlibatan penyakit jantung. Cacat jantung bawaan terjadi pada 8 dari 1000 kelahiran hidup dan merupakan penyebab utama kematian akibat cacat lahir (Glidewell et al., 2019). Di antaranya tetralogi Fallot (TOF) adalah yang paling

umum terjadi. Individu dengan TOF hadir dengan kombinasi kelainan (stenosis katup pulmonal, hipertrofi ventrikel kanan, defek septum ventrikel, dan overriding aorta) yang bersama-sama menyebabkan oksigenasi jaringan yang tidak mencukupi. Faktor genetik merupakan kontributor utama etiologi TOF, 20% pasien memiliki varian nomor salinan patogenik atau anomali kromosom yang lebih besar (Mercer-Rosa et al., 2015);(Morgenthau & Frishman, 2018). Dengan demikian, adanya osteogenesis imperfekta dapat dikatakan menjadi pemicu terhadapnya kondisi TOF.

TOF sendiri erat kaitannya dengan kondisi celah bibir dan langit-langit. Celah bibir, langit-langit, atau keduanya (CL/P) adalah yang paling sering terjadi cacat lahir yang diamati pada bayi baru lahir, dengan prevalensi 1:500 hingga 1:2.500 kelahiran hidup. CL/P merupakan sindrom pada 30% kasus kasus dan nonsyndromic di 70% sisanya. Sindrom CL/P adalah bagian dari konstelasi tambahan fisik atau kelainan kognitif, sementara CL/P nonsyndromic terjadi sebagai temuan terisolasi atau terjadi dengan fenotipe tidak terkait dengan CL/P. Sindrom CL/P terkait dengan 400 hingga 500 sindrom genetik, 275 di antaranya disebabkan oleh mutasi pada gen tunggal, kelainan kromosom, atau teratogen.

CL/P dan CHD (congenital heart disease) dengan 30% kasusnya adalah Tetralogy of Fallot adalah beberapa yang paling heterogen kondisi bawaan, dengan etiologi yang kompleks dipengaruhi oleh faktor risiko genetik dan lingkungan. 22q11.2 mikrolelesi hadir dalam 5 sampai 8% kasus dengan CL/P. Demikian pula, telah dilaporkan bahwa sekitar 75 sampai 80% dari pasien dengan mikrolelesi 22q11.2 memiliki PJK, yang merupakan penyebab utama kematian.

E. Menganalisis gambaran konsep mengenai Pengaruh Kejadian Tetralogy of Fallot pada anak dengan riwayat diabetes mellitus tipe II dan Labiopalatochisis

Kondisi ibu saat mengandung, termasuk apa yang dikonsumsi akan mempengaruhi janin yang dikandungnya. Diketahui kondisi diabetes mellitus tipe 2 pada ibu dan penggunaan asam valproate pada ibu sebagai pengobatan skizofrenia katatonik selama mengandung berpotensi menimbulkan penyakit jantung bawaan. Dan seperti yang telah dijelaskan di atas, bahwa penyakit jantung bawaan yang sering terjadi biasanya didominasi oleh Tetralogy of Fallot. Penjelasan di atas juga menjelaskan bahwa Tetralogy of Fallot ini dikaitkan dengan osteogenesis imperfect akibat bentukan DNA triple helix pada kolagen.

Fakta bahwa banyak bayi yang lahir dengan kondisi TOF dari ibu yang menderita diabetes dan mengonsumsi asam valproate juga menjadikannya saling berhubungan. Kemudian, penjelasan di atas juga menjelaskan bahwa osteogenesis imperfect juga berhubungan dengan kondisi celah bibir dan langit-langit. Sehingga dapat dikatakan bahwa bayi yang lahir dengan kondisi celah bibir berisiko mengalami masalah jantung juga. Hal ini dijustifikasi dengan fakta bahwa bayi dengan kondisi celah bibir dan langit-langit seringkali lahir dengan kelainan bawaan lain, meskipun tidak selalu demikian.

F. Keterbatasan penelitian

Keterbatasan yang dialami peneliti selama menyusun laporan ini adalah sebagai berikut: (a) Banyaknya variabel penelitian sehingga menjadikan penelitian ini kompleks. (b) Pembahasan topik yang kompleks sehingga sulit untuk membahas materi agar sesuai dengan topik (tidak melebar). (c) Belum banyak jurnal yang membahas topik ini secara tersurat sehingga untuk menemukan jurnal yang tepat dibutuhkan waktu yang cukup lama. (d) Dari sedikit jurnal yang ditemukan, tidak seluruhnya memiliki akses untuk dibaca secara menyeluruh.

Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan antara kejadian celah bibir dan langit-langit dengan osteogenesis imperfecta dengan mutasi heterozigot COL1A2 dan bentukan DNA triple helix disertai Tetralogy of Fallot pada anak dengan riwayat ibu skizofrenia katatonik diikuti penggunaan asam valproat dan diabetes mellitus tipe II. Dari temuan penelitian. Diharapkan dapat memberikan pengetahuan baru bagi tenaga medis mengenai hubungan antara kondisi celah bibir dan langit-langit, osteogenesis impeprfecta, Tetralogy of Fallot, penggunaan asam valproate selama kehamilan, dan kondisi ibu dengan penyakit diabetes mellitus tipe 2 selama hamil.

KESIMPULAN

Berdasarkan temuan dari jurnal-jurnal terkait yang sudah terindeks Q1-Q4 dengan melalui proses review sistematik, diketahui ada pengaruh mutase genetik COL1A2 dan bentukan DNA triple helix yang mempengaruhi kejadian TOF disertai diabetes mellitus pada ibu. Kemudian kaitan kondisi tersebut selama mengandung juga memicu kondisi bayi lahir dengan tetralogy of fallot. Sehingga secara general dapat dikatakan bahwa bayi yang lahir dengan kondisi labiopalatochisis cenderung lebih potensial mengalami celah bibir dan langit-langit dan tetralogy of fallot atau gangguan jantung bawaan. Namun demikian, tidak ada jurnal yang secara tersurat menjelaskan hubungan variabel-variabel. Pembahasan jurnal hanya membahas mengenai potensi-potensi yang mampu meningkatkan risiko terjadinya penyakit-penyakit tersebut dengan kondisi-kondisi yang disebutkan dalam variabel penelitian.

BIBLIOGRAPHY

- Angulo-Castro, Emmanuel, Acosta-Alfaro, Luis F., Guadron-Llanos, Alma M., Canizalez-Román, Adrian, Gonzalez-Ibarra, Fernando, Osuna-Ramírez, Ignacio, & Murillo-Llanes, Joel. (2017). Maternal risk factors associated with the development of cleft lip and cleft palate in Mexico: a case-control study. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, 29(93), 189. [Google Scholar](#)
- Byers, Peter H., Krakow, Deborah, Nunes, Mark E., & Pepin, Melanie. (2006). Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). *Genetics in Medicine*, 8(6), 383–388. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000223557.546>. [Google Scholar](#)
- Cárdenas-Nieto, Diana, Forero-Castro, Maribel, Esteban-Pérez, Clara, Martínez-

- Lozano, Julio, & Briceño-Balcázar, Ignacio. (2020). The 22q11. 2 microdeletion in pediatric patients with cleft lip, palate, or both and congenital heart disease: a systematic review. *Journal of Pediatric Genetics*, 9(01), 1–8. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698804>. [Google Scholar](#)
- Correa, A., Gilboa, S. M., Besser, L. M., Botto, L. D., Moore, C. A., Hobbs, C. A., Cleves, M. A., Riehle-Colarusso, T. J., Waller, D. K., & Reece, E. A. (2009). Diabetes mellitus and birth defects. *Obstetric Anesthesia Digest*, 29(1), 40–41. [Google Scholar](#)
- Forlino, Antonella, & Marini, Joan C. (2016). Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*, 387(10028), 1657–1671. [Google Scholar](#)
- Glidewell, Jill, Grosse, Scott D., Riehle-Colarusso, Tiffany, Pinto, Nelangi, Hudson, Jeff, Daskalov, Rachel, Gaviglio, Amy, Darby, Erin, Singh, Sikha, & Sontag, Marci. (2019). Actions in support of newborn screening for critical congenital heart disease—United States, 2011–2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(5), 107. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6805a3>. [Google Scholar](#)
- Güveli, Betül Tekin, Rosti, Rasim Özgür, Güzeltaş, Alper, Tuna, Elif Bahar, Ataklı, Dilek, Sencer, Serra, Yekeler, Ensar, Kayserili, Hülya, Dirican, Ahmet, & Bebek, Nerses. (2017). Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(1), 19. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1.19>. [Google Scholar](#)
- Honein, Margaret A., Rasmussen, Sonja A., Reefhuis, Jennita, Romitti, Paul A., Lammer, Edward J., Sun, Lixian, & Correa, Adolfo. (2007). Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology*, 226–233. [Google Scholar](#)
- Little, Julian, Cardy, Amanda, & Munger, Ronald G. (2004). Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 82(3), 213–218. [Google Scholar](#)
- Margulis, Andrea V, Mitchell, Allen A., Gilboa, Suzanne M., Werler, Martha M., Mittleman, Murray A., Glynn, Robert J., Hernandez-Diaz, Sonia, & Study, National Birth Defects Prevention. (2012). Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(5), 405-e1. [Google Scholar](#)
- McLeod, Niall M. H., Urioste, Marcelo L. Arana, & Saeed, Nadeem R. (2004). Birth prevalence of cleft lip and palate in Sucre, Bolivia. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 41(2), 195–198. [Google Scholar](#)
- Mercer-Rosa, Laura, Paridon, Stephen M., Fogel, Mark A., Rychik, Jack, Tanel, Ronn E., Zhao, Huaqing, Zhang, Xuemei, Yang, Wei, Shults, Justine, & Goldmuntz, Elizabeth. (2015). 22q11. 2 deletion status and disease burden in children and adolescents with tetralogy of Fallot. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 8(1),

74–81. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.114.000819>. [Google Scholar](#)

Michael, Marazita, Dixon, Mary L., Beaty, Terri H., & Murray, Jeffrey C. (2011). Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nature Reviews Genetics*, *12*(3), 167–178. [Google Scholar](#)

Morgenthau, Ari, & Frishman, William H. (2018). Genetic origins of tetralogy of fallot. *Cardiology in Review*, *26*(2), 86–92. [Google Scholar](#)

Najirad, Mohammadamin, Ma, Mang Shin, Rauch, Frank, Sutton, Vernon Reid, Lee, Brendan, Retrouvey, Jean Marc, Tosi, B. B. D. Sandesh C. S. Nagamani Francis Glorieux Paul Esposito Eric Rush Michael Bober David Eyre Danielle Gomez Gerald Harris Tracy Hart Mahim Jain Deborah Krakow Jeffrey Krischer Eric Orwoll Cathleen Raggio Peter Smith Laura, & Esfandiari, Shahrokh. (2018). Oral health-related quality of life in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: cross-sectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *13*, 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0935-y>. [Google Scholar](#)

Pylypjuk, Christy, Sellers, Elizabeth, & Wicklow, Brandy. (2021). Perinatal outcomes in a longitudinal birth cohort of first nations mothers with pregestational type 2 diabetes and their offspring: the Next Generation Study. *Canadian Journal of Diabetes*, *45*(1), 27–32. [Google Scholar](#)

Rao, Rashmi, Cuthbertson, David, Nagamani, Sandesh C. S., Sutton, Vernon Reid, Lee, Brendan H., Krischer, Jeffrey, & Krakow, Deborah. (2021). Pregnancy in women with osteogenesis imperfecta: Pregnancy characteristics, maternal, and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, *3*(4), 100362. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100362>. [Google Scholar](#)

Rauch, Frank, Lalic, Liljana, Roughley, Peter, & Glorieux, Francis H. (2016). Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research*, *25*(6), 1367–1374. [Google Scholar](#)

Suleiman, A. M., Hamzah, S. T., Abusalab, M. A., & Samaan, K. T. (2005). Prevalence of cleft lip and palate in a hospital-based population in the Sudan. *International Journal of Paediatric Dentistry*, *15*(3), 185–189. [Google Scholar](#)

Wehby, G. L., & Cassell, Cynthia H. (2010). The impact of orofacial clefts on quality of life and healthcare use and costs. *Oral Diseases*, *16*(1), 3–10. [Google Scholar](#)

Werler, Martha M., Ahrens, Katherine A., Bosco, Jaclyn L. F., Mitchell, Allen A., Anderka, Marlene T., Gilboa, Suzanne M., Holmes, Lewis B., & Study, The National Birth Defects Prevention. (2011). Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects. *Annals of Epidemiology*, *21*(11), 842–850. [Google Scholar](#)

Wyse, Richard K. H., Mars, Michael, Al-Mahdawi, Sahar, Russell-Eggitt, Isabelle M.,

Afif Ferdian, R. Mohamad Javier, Himawan Wicaksono, Budi Prakoso, Ananingati,
Akhmad Rusli Budi Ansyah

& Blake, Kim D. (1990). Congenital heart anomalies in patients with clefts of the lip and/or palate. *Cleft Palate Journal*, 27(3), 258–265. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\(1990\)027](https://doi.org/10.1597/1545-1569(1990)027). [Google Scholar](#)

Yang, Yanfen, Liu, Hui, Ma, Ruixin, & Jin, Lei. (2018). Prevalence of cleft lip/palate in the Fangshan District of Beijing, 2006-2012. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 55(9), 1296–1301. [Google Scholar](#)

Yu, Yanqin, Zuo, Xianbo, He, Miao, Gao, Jinping, Fu, Yuchuan, Qin, Chuanqi, Meng, Liuyan, Wang, Wenjun, Song, Yaling, & Cheng, Yong. (2017). Genome-wide analyses of non-syndromic cleft lip with palate identify 14 novel loci and genetic heterogeneity. *Nature Communications*, 8(1), 14364. [Google Scholar](#)

Copyright holder:

Afif Ferdian, R. Mohamad Javier, Himawan Wicaksono, Budi Prakoso, Ananingati,
Akhmad Rusli Budi Ansyah (2023)

First publication right:

[Syntax Idea](#)

This article is licensed under:

