

DENTINO
JURNAL KEDOKTERAN GIGI
Vol I. No 1. Maret 2016

Laporan Penelitian

**HUBUNGAN ANTARA IBU PENDERITA PRE-GESTASIONAL DIABETES
MELLITUS DENGAN RISIKO KELAHIRAN BAYI Cleft Lip and Palate
(Studi Kasus Kontrol di RSUD Tarakan, Kalimantan Timur)**

Deslita Trilianti Istiyana, Edi Hartoyo, Bayu Indra Sukmana

Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

ABSTRACT

Background: Cleft lip and palate (CLP) is one of the most common craniofacial anomalies with multifactorial etiology. Environmental factors, such as maternal status and nutrition, play an important role in intra-uterine development. One of maternal status which can happen before and during pregnancy is pre-gestational diabetes mellitus (PGDM). **Purpose:** The aim of this study was to analyze the association between pre-gestational diabetes mellitus and the risk of cleft lip and palate. **Methods:** This analytic observational hospital-based case control study was performed in public hospital of Tarakan, East Kalimantan between August and September 2014. The case group included 45 subjects and the control group included 90 subjects. Information regarding maternal status before and during pregnancy was recorded for analysis. **Result:** The results of chi-square and odds ratio tests indicated that there was a significant association between maternal pre-gestational diabetes mellitus and the risk of cleft lip and palate ($p < 0,05$, OR = 6,143, CI 95% [1,806, 20,897]). **Conclusion:** This study concluded that maternal pre-gestational diabetes mellitus was significantly associated with an increased risk of cleft lip and palate.

Keywords: cleft lip and palate, maternal status, pre-gestational diabetes mellitus

ABSTRAK

Latar Belakang: Cleft lip and palate (CLP) adalah kelainan kongenital kraniofasial yang paling sering terjadi dengan etiologi multifaktorial. Salah satunya yaitu faktor lingkungan, berupa kondisi ibu dan nutrisi, yang berperan penting dalam perkembangan bayi intra-uterine. Pre-gestasional diabetes mellitus (PGDM) adalah salah satu kondisi dapat yang dialami ibu sebelum dan saat kehamilan. **Tujuan:** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara pre-gestasional diabetes mellitus dan risiko kelahiran bayi cleft lip and palate. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain kasus kontrol yang dilakukan di RSUD Tarakan, Kalimantan Timur pada bulan Agustus-September 2014. Sampel yang diambil terdiri dari 45 kasus dan 90 subjek kontrol. Data terkait kondisi ibu sebelum dan selama kehamilan dicatat melalui kuesioner untuk dianalisis. **Hasil:** Hasil uji chi-square dan odds ratio menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara ibu pre-gestasional diabetes mellitus dengan risiko bayi cleft lip and palate ($p < 0,05$, OR = 6,143, CI 95% [1,806, 20,897]). **Kesimpulan:** Kesimpulan yang dapat diambil adalah ibu pre-gestasional diabetes mellitus berisiko lebih besar untuk melahirkan bayi cleft lip and palate.

Kata-kata kunci: cleft lip and palate, kondisi ibu, pre-gestasional diabetes mellitus

Korespondensi: Deslita Trilianti Istiyana. Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat. Jalan Veteran No 128B, Banjarmasin, Kalsel, Tel.082150032512 Email: crystal.13o0m@gmail.com

PENDAHULUAN

Pengertian kata 'cleft' secara harfiah adalah suatu retakan, fisura, atau celah. Celah orofasial adalah suatu kelainan kongenital yang terjadi pada saat kelahiran. Istilah yang lebih umum dipakai untuk mengidentifikasi celah orofasial adalah cleft lip, cleft palate atau cleft lip and palate. Cleft lip and palate (CLP) adalah kelainan craniofasial yang paling sering terjadi. Daerah yang terlibat antara lain adalah bibir atas, alveolar ridge, palatum durum, palatum molle, hidung dan mata. Kelainan kongenital ini berdampak tidak baik pada psikologis pasien dan menjadi beban sosio-ekonomis tambahan akibat terganggunya estetika wajah, fonetik, mastikasi, deglutisi, dan oklusi dental.¹

Insiden kejadian CLP jika digolongkan berdasarkan etnis adalah pada ras Kaukasia 1 : 1.750 kelahiran, ras Afrika Amerika 1 : 2.000 kelahiran dan ras Asia 1 : 500 kelahiran.² Berdasarkan RISKESDAS Kalimantan Timur tahun 2007, prevalensi CLP di Kalimantan Timur adalah 0,9%. Angka ini merupakan prevalensi penyakit keturunan terbanyak kelima setelah dermatitis, rhinitis, buta warna dan gangguan jiwa. Sejak tahun 2009, RSUD Tarakan sebagai salah satu rumah sakit kelas B di Kalimantan Timur, mengadakan kerja sama dengan tim medis dari Smile Train Italia dalam suatu kegiatan bakti sosial dan salah satu agendanya berupa operasi bibir sumbing. Hal ini merupakan suatu upaya pelayanan kesehatan dari pemerintah mengingat angka kejadian CLP yang semakin meningkat di Kalimantan Timur.^{3,4,5}

Cleft lip and palate secara umum dapat terjadi akibat adanya gangguan saat pembentukan dan perkembangan embriologi di bagian orofasial. Gangguan-gangguan tersebut dapat berupa faktor herediter maupun lingkungan. Faktor-faktor yang mempengaruhi insidensi CLP adalah antara lain infeksi virus, radiasi, obat-obatan (antibiotik, steroid, insulin, dan obat antiepileptik), defisiensi vitamin A dan B, anemia, anoreksia, stress, konsumsi alkohol berlebih, merokok dan mengunyah tembakau, pernikahan sedarah, hingga umur ibu. Sebagian besar faktor yang telah dijabarkan tersebut terkait dengan kondisi dan perilaku ibu di saat kehamilan.¹ Berdasarkan beberapa penelitian terbaru, kondisi sistemik ibu seperti hipertensi pada saat kehamilan,⁶ defisiensi asam folat,⁷ obesitas, serta adanya pre-gestasional diabetes mellitus,⁸ juga dapat menjadi salah satu faktor risiko kelahiran bayi CLP.

Pre-gestasional diabetes mellitus (PGDM) adalah kelainan sistemik diabetes yang telah diderita ibu sebelum kehamilan (Tipe 1 dan Tipe 2). Pre-gestasional diabetes mellitus menjadi faktor risiko meningkatnya angka kejadian stillbirth dan kelainan kongenital yang terjadi pada saat kelahiran. Kondisi ini juga dicurigai memiliki

hubungan dengan meningkatnya risiko kelahiran bayi CLP. Kelainan sistemik tersebut apabila dapat diidentifikasi dengan tepat akan menyediakan kesempatan besar untuk intervensi dini dalam memperbaiki harapan hidup bagi ibu dan bayi.⁹ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan antara ibu PGDM dengan risiko kelahiran bayi CLP di RSUD Tarakan, Kalimantan Timur dan besar angka odds ratio hubungan tersebut. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar edukasi dan aktivitas yang bersifat preventif terhadap faktor risiko kelahiran bayi CLP.

METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan menggunakan rancangan penelitian case control dengan perbandingan jumlah kasus dan kontrol 1:2. Pengambilan data penelitian dan penyebaran kuesioner dilakukan di RSUD Tarakan, Kalimantan Timur. Penelitian ini dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin melalui surat keterangan No.061/KEPK-FK UNLAM/EC/VI/2014.

Kelompok kasus pada penelitian ini adalah ibu bayi CLP tanpa kelainan kongenital lain yang tercatat dalam rekam medik RSUD Tarakan dalam periode 2009-2014. Kelompok kontrol adalah ibu bayi normal yang tercatat dalam rekam medik RSUD Tarakan dalam periode 2009-2014. Jumlah sampel pada kelompok kasus adalah 45 orang dan jumlah kontrol adalah 90 orang. Informed consent dan kuesioner dibagikan pada kelompok kasus dan kontrol dengan prosedur pengumpulan data berupa face-to-face interview atau via-telpon. Analisis data dilakukan menggunakan uji bivariate chi-square dan uji odds ratio untuk mengetahui besarnya faktor risiko variabel terikat.

HASIL PENELITIAN

Hasil menunjukkan bahwa dari 45 sampel kasus, 60% memiliki bayi laki-laki, 37,8% bayi perempuan dan 2,2% tidak menjawab. Analisis deskriptif di bawah ini menunjukkan gambaran distribusi frekuensi berdasarkan faktor risiko.

Tabel 1. Distribusi frekuensi kelahiran bayi CLP menurut faktor risiko di RSUD Tarakan

Faktor Risiko	Kelompok Kasus N (%)	Kelompok Kontrol N (%)
Hereditas		
Ada keturunan	6 (13,3)	1 (1,1)
Tidak ada	39 (86,7)	89 (98,9)
Umur maternal		
<20	5 (11,1)	7 (7,8)
20-34	31 (68,9)	63 (70)
≥ 35	8 (17,8)	20 (22,2)
Tidak dijawab	1 (2,2)	0 (0)
Konsumsi asam folat		
Ya	36 (80)	89 (98,9)
Tidak	9 (20)	1 (1,1)
Pendidikan ibu		
SD	13 (28,9)	2 (2,2)
SMP	16 (35,6)	50 (55,6)
SMA	15 (33,3)	28 (31,1)
S1 dan lebih tinggi	0 (0)	6 (6,7)
Tidak dijawab	1 (2,2)	4 (4,4)
Kunjungan K4		
Menyelesaikan	37 (82,2)	89 (98,9)
Tidak menyelesaikan	8 (17,8)	1 (1,1)

Tabel 2. Uji chi square dan odds ratio hubungan ibu PGDM dengan risiko kelahiran bayi CLP di RSUD Tarakan

	CLP (+)	CLP (-)	p	Odds ratio
PGDM Positif	10	4	0,002	6,143 (p = 0,004)
PGDM Negatif	35	86		
Total	45	90		

Berdasarkan hasil penelitian (Tabel 2) diketahui bahwa terdapat 14 ibu positif PGDM, yaitu terdiri dari 10 orang ibu melahirkan bayi CLP dan 4 orang ibu melahirkan bayi normal. Uji chi square menunjukkan nilai p sebesar 0,002 ($p < 0,05$) sehingga diketahui bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kondisi ibu PGDM dengan risiko kelahiran bayi CLP. Uji odds ratio menghasilkan angka estimasi sebesar 6,143 dengan nilai $p = 0,004$

sehingga secara signifikan risiko kelahiran bayi CLP meningkat sebesar 6,143 kali lipat pada ibu PGDM.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ibu PGDM berisiko 6,143 kali lebih besar melahirkan bayi CLP dengan tingkat signifikansi yang cukup tinggi. Terdapat beberapa mekanisme terjadinya CLP pada janin apabila ibu positif PGDM. Ibu positif PGDM mengalami defisiensi insulin yang tidak memungkinkan metabolisme glukosa secara optimal. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya hiperglikemia pada ibu. Glukosa maternal dapat menembus plasenta namun insulin maternal tidak memiliki kemampuan tersebut sehingga janin dapat turut mengalami hiperglikemia. Akibat keadaan hiperglikemia, janin akan mulai memproduksi insulinnya sendiri, hal ini kemudian dapat mengarah pada keadaan hiperinsulinemia. Keadaan hiperglikemia dan hiperinsulinemia kemudian akan memacu peningkatan metabolisme dan konsumsi oksigen tingkat seluler (meningkat hingga 30%) oleh janin. Namun, plasenta janin sendiri memiliki kemampuan transpor oksigen yang terbatas hingga mengarahkan keadaan ini pada hipoksia janin. Hipoksia akan mengganggu proses organogenesis karena tidak terdapat oksigen yang cukup sebagai sumber energi metabolik.⁸

Selain itu, tingginya glukosa maternal akan berpengaruh pula pada tingginya produk akhir glikasi (AGE). AGE merupakan hasil dari ikatan karbohidrat dan protein dalam proses yang disebut glikasi. Substansi ini bersifat pro-inflamasi dan dapat mempercepat kerusakan oksidatif pada sel hingga berujung pada kerusakan DNA. Kerusakan aktivasi faktor transkripsi dalam DNA ibu mengakibatkan janin menjadi sangat rentan mengalami kelainan kongenital, terutama dalam trimester pertama.⁸

Keadaan diabetes mellitus juga paling sering dikaitkan dengan kondisi obesitas. Kondisi obesitas memiliki dua peran yang dapat berhubungan dengan risiko CLP. Obesitas adalah keadaan di mana ibu memiliki jaringan adiposa yang berlebihan. Jaringan adiposa memiliki adipokin dan makrofag yang berasal dari sumsum tulang di mana jumlah makrofag tersebut sangat berkaitan dengan berat badan, indeks massa tubuh, dan total lemak tubuh. Meningkatnya adipokin dan makrofag dalam jaringan adiposa akibat obesitas mengakibatkan terekspresikannya faktor inflamasi yang menunjang inflamasi sistemik kronis dan resistensi insulin. Keadaan inflamasi kronis akan mengganggu keseimbangan tubuh dan tidak optimalnya perkembangan janin. Jaringan adiposa yang berlebihan juga dapat menjadi tempat bio-akumulasi teratogen atau polutan-polutan yang dapat mengganggu organogenesis, salah satunya

adalah dioxin, yaitu senyawa persisten sangat toksik yang sering dijumpai sehari-hari. Dioxin dapat berasal dari hasil pembakaran, asap kendaraan bermotor dan produk samping herbisida pada sayur hingga produk hewan. Seluruh mekanisme yang telah dijabarkan di atas merupakan faktor pemberat terjadinya kelainan kongenital CLP pada bayi dari ibu PGDM, terutama apabila ibu tidak mengontrol gula darahnya sedini mungkin (sekurang-kurangnya sebelum minggu ketiga kehamilan).⁸

Berdasarkan penelitian ini, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa risiko kelahiran bayi CLP meningkat apabila ibu memiliki kondisi PGDM yang tidak ditangani dengan tepat. Saran yang dapat diberikan adalah upaya pencegahan secara dini berupa kontrol diabetes serta pemberian asupan gizi yang cukup dan tepat terutama pada trimester awal kehamilan. Peningkatan kualitas sarana dan prasarana pelayanan maternal juga dapat membantu deteksi kondisi kelainan sistemik ibu sebelum terjadi komplikasi lanjutan pada janin. Penelitian lebih lanjut juga perlu dilakukan untuk menggali analisis yang lebih dalam mengenai risiko kelahiran bayi CLP.

DAFTAR PUSTAKA

1. Malik NA. Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery. 3rd ed. New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2012. Hal: 615-632.
2. Haryuti S. Teknik operasi celah bibir dan langit-langit yang digunakan di Sulawesi Selatan pada tahun 2010-2013. Makassar : FKG UNHAS. 2013.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Laporan Nasional Tahun 2007. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. 2008. Hal: 15.
4. Pemerintah Provinsi Kalimantan Timur RSUD Tarakan. Profil Rumah Sakit Umum Daerah Kota Tarakan. Website RSUD Tarakan Provinsi Kaltim 2014; (online), (<http://rsudtarakan.kaltimprov.go.id>, diakses 12 Februari 2014).
5. Kementerian Koordinator Bidang Kesejahteraan Rakyat. Penderita bibir sumbing kian meningkat. Website Kementerian Koordinator Bidang Kesra 2011; (online), (<http://www.menkokesra.go.id>, diakses 25 Desember 2013).
6. Leiby KD, Tan F, dan Brown CP. Maternal factors and disparities associated with oral clefts. *Ethn Dis* 2010; 20(1 Suppl 1):1.
7. Golalipour MJ, Kaviany N, Qorbani M, dan Mobasher E. Maternal risk factors for oral clefts: a case-control study. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology* 2012; 4 (24):187.
8. Stott-Miller M, Heike CL, Kratz M, dan Starr JR. Increased risk of orofacial clefts associated with maternal obesity: case-control study and Monte Carlo-based bias analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24(5):503.
9. Maple-Brown LJ, Brown A, Lee I, Connors C, Oats J, McIntyre HD, et al. Pregnancy and Neonatal Diabetes Outcomes in Remote Australia (PANDORA) study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013; 13:2.
10. Li Y, Liu X, Wang F, Zhao X, Zhang X, dan Zhang Y. Analysis of the birth defects among 61.272 live born infants in Beijing. *Journal of Peking University (Health Sciences)* 2009; 41(4):414-415.
11. Cuozzo FDM, Espinosa MM, da Silva KTS, de Barros YBAM, Bandeca MC, Aranha AMF, et al. Cleft lip and palate in a Brazilian subpopulation. *Journal of Int Oral Health* 2013; 5(4):15.
12. Nyarko KA, Lopez-Camelo J, Castilla EE, dan Wehby GL. Does the relationship between prenatal care and birth weight vary by oral clefts? Evidence using South American and U.S. samples. *Journal Pediatr.* 2013; 162(1):43.
13. Wehby GL, Goco N, Moretti-Ferreira D, Felix T, Richieri-Costa A, Padovani C, et al. Oral cleft prevention program (OCPP). *BMC Pediatrics* 2012; 12:184.
14. Omo-Aghoja VW, Omo-Aghoja LO, Ugboko VI, Obuekwe ON, Saheeb BDO, Feyi-Waboso P, et al. Antenatal determinants of oro-facial clefts in Southern Nigeria. *African Health Sciences* 2010; 10(1):32.
15. Wu-Chou Y, Lo L, Chen KP, Chang CF, dan Chen Y. A combined targeted mutation analysis of IRF6 gene would be useful in the first screening of oral facial clefts. *BMC Medical Genetics* 2013; 14:37.
16. Paranaíba LMR, de Miranda RT, Martelli DRB, Bonan PRF, de Almeida H, Junior JMO, et al. Cleft lip and palate: series of unusual clinical cases. *Braz Journal of Otorhinolaryngol.* 2010; 76(5):650.
17. Lin KJ, Mitchell AA, Yau W, Louik C, dan Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology* 2012; 23(5):699.
18. Alabama Perinatal Excellence Collaborative. Guidelines Pregestasional Diabetes Mellitus. Alabama : APEC. 2013. Hal: 1-11.
19. Harris MI. Diabetes in America. 2nd ed. Maryland : NIH Publication, 1995. Hal: 719-730.

20. Pusdatin Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Provinsi Kalimantan Timur Tahun 2012. Samarinda : Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Timur. 2013. Hal: 72.