

## **POLA KOMBINASI GENOTIP GEN BMP2 RS235768 A>T PADA KEJADIAN CELAH BIBIR DAN ATAU PALATUM NON SINDROMIK**

**Agung Sosiawan<sup>1\*</sup>, Mala Kurniati<sup>2</sup>, RM. Coen Pramono<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Gigi Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.

<sup>2</sup>Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati, Lampung, Indonesia.

<sup>3</sup>Departemen Bedah Mulut dan Maksilofasial, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.

\*)Email korespondensi : agung-s@fkg.unair.ac.id

**Abstract: Genotype Combination Pattern of BMP2 Rs235768 A>T in the Non-Syndromic Cleft Lip and Palate Incidence.** Cleft lip with or without cleft palate (CL/P) is a certain facial deformity shown by an uncommon opening or split in the upper lip or the roof of the mouth (palate). Nearly 70% of CL/P happened among the population was non-syndromic (NS). This study aimed to know the genotype combination pattern of BMP2 rs235768 A>T in CL/P patients' families. The total DNA sample that had been successfully amplified and restricted was 5 family samples, including father, mother, and children with CL/P. Based on the analysis using the restriction enzymes and a number of software programs like Finch TV and Bioedit, this study identified a change from base A into base T which was known as missense mutation (Serine – Arginine/TCA-TCT). The result of mapping in BMP2 rs235768 A>T showed that the five families had a different combination. The interesting point in the 3<sup>rd</sup> family was that the father's genotype was AA (Homozygote/common) and the mother's genotype was TT (Homozygote/uncommon) with AA (Homozygote/common) for the third child's genotype having the cleft palate/CP (Palatoschizis incomplete). The genotype combination that might happen in the 3<sup>th</sup> family was that 50% of them had AT (Heterozygote) as their genotype and the rest 50% had TT (Homozygote/uncommon) as their genotype. The CL/P incidence does not only involve the heredity factors from one or both parents but also a condition that follows. The CL/P deformity that happened in female children is predicted to have a far higher risk in the next children.

**Keywords:** BMP 2, SNP, CL/P, Family

**Abstrak: Pola Kombinasi Genotip Gen BMP2 Rs235768 A>T Pada Kejadian Celah Bibir Dan Atau Palatum Non Sindromik.** Celah bibir dengan atau tanpa palatum (CB/P) adalah suatu kondisi deformitas orofasial yaitu terbentuknya pembukaan atau celah yang tidak wajar pada bibir atau palatum. Sekitar 70% CB/P yang terjadi di populasi adalah non sindromik (NS). Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui pola kombinasi genotip gen BMP2 rs235768 A>T pada keluarga pasien CB/P. Sampel DNA yang berhasil diamplifikasi dan direstriksi sebanyak 5 sampel keluarga yang terdiri dari ayah, ibu dan anak dengan kelainan CB/P. Berdasarkan analisis dengan menggunakan enzim restriksi dan software program Finch TV dan Bioedit, penelitian ini mengidentifikasi adanya perubahan basa A menjadi basa T yang merupakan missense mutasi (Serin – Arginin/TCA-TCT). Dari hasil pemetaan pada gen BMP2 rs235768 A>T menunjukkan kelima keluarga memiliki kombinasi yang berbeda-beda. Hal yang menarik pada keluarga ke - 3, kombinasi ayah bergenotip AA (Homozigot/common) dan ibu bergenotip TT (Homozigot/uncommon), memiliki anak ke -3 bergenotip AA (Homozigot/common) dengan kelainan CP (Palatoschizis incomplete). Kombinasi genotip yang mungkin dapat terjadi pada anak

dari keluarga 4 yaitu 50 % bergenotip AT (Heterozigot), 50% bergenotip TT (Homozigot/*uncommon*). Kejadian CB/P tidak hanya melibatkan satu faktor keturunan yang berasal dari satu atau kedua orang tua, tetapi suatu kondisi yang bersamaan. Kelainan CB/P yang terjadi pada anak perempuan, diprediksi risiko kekambuhan pada anak berikutnya jauh lebih tinggi.

**Kata Kunci :** BMP 2, SNP, CB/P, Keluarga

## PENDAHULUAN

Celah bibir dengan atau tanpa palatum (CB/P) adalah suatu kondisi deformitas orofasial yaitu terbentuknya pembukaan atau celah yang tidak wajar pada bibir atau palatum. Sekitar 70% CB/P yang terjadi di populasi adalah non sindromik (NS). Terdapat tiga jenis utama kelainan CB/P yaitu celah bibir (CB), celah palatum (CP), serta celah bibir dan palatum (CBP) (Savitha et al., 2014). Kelainan pada CB/P mempengaruhi pertumbuhan serta perkembangan seorang anak yang merupakan rangkaian sebab akibat seperti gangguan bicara, gangguan pendengaran, gangguan gigi dan mulut, gangguan makan dan nutrisi, gangguan pernafasan, gangguan psikologis, dan gangguan pada estetika wajah (Kati, 2018; Muhamad et al., 2014).

Prevalensi CB/P diperkirakan 1/600 kelahiran di seluruh dunia. Perbedaan ras, asal geografis dan jenis kelamin serta keterkaitan faktor genetik memberikan pengaruh pada prevalensi CB/P (Rafik & Nadifi, 2018). Data di Indonesia, penderita kelainan CB/P bertambah rata-rata 7.500 orang per tahun. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, prevalensi anak usia 24-59 bulan menderita satu jenis kelainan sebesar 0,53%, dengan 0,08% di antaranya ialah anak-anak yang menderita CB/P (Departemen Kesehatan RI, 2013).

Terjadinya CB/P belum diketahui secara pasti karena penyebabnya yang multifaktorial dan dipengaruhi oleh faktor genetik, dan faktor non genetik. Pada aspek genetik terdapat gen yang berperan terhadap kejadian CB/P, diantaranya berperan sebagai faktor pertumbuhan seperti TGF $\alpha$  dan TGF $\beta$ , faktor transkripsi yaitu MSX1 dan IRF6. Gen TBX22, CYP1A1, GSTM1, NAT2 diduga berperan sebagai kandidat gen

untuk terjadinya CB/P dalam metabolisme xenobiotik. Kandidat gen lainnya yang berperan dan berinteraksi dengan metabolisme nutrisi di antaranya MTHFR dan RARA. Gen PVRL1 dan IRF6 diduga berperan pada CB/P kaitannya dengan respon imun. Gen yang berperan pada fungsi signaling dan polarisasi sinyal yaitu BMP2 dan BMP4 (Stuppia et al., 2011).

Faktor non genetik yang berperan sebagai penyebab terjadinya celah bibir yaitu defisiensi nutrisi (asam folat), zat kimia/obat-obatan, virus rubella, radiasi, infeksi penyakit menular, gangguan endokrin, merokok dan alkohol, serta trauma (trauma mental dan trauma fisik) (Wong & Hagg, 2004). Kekurangan nutrisi, seperti kekurangan asam folat, merupakan salah satu faktor resiko terjadinya CB/P. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian dan percobaan di mana subjek penelitian diberikan suplemen folat untuk mencegah terjadinya kelahiran bayi dengan celah dalam keluarga yang memiliki riwayat menderita kelainan tersebut. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan terjadinya celah pada beberapa keluarga yang dijadikan subjek penelitian. Selain penelitian tentang asam folat, beberapa penelitian lain tentang defisiensi zinc, defisiensi kolesterol dan defisiensi multivitamin menunjukkan hasil positif menjadi faktor resiko terjadinya celah bibir dan palatum (Dixon et al., 2011).

Etiologi pada CB/P yang multifaktorial dan melibatkan banyak gen yang belum diketahui atau belum dilakukan penelitian, maka penentuan kemungkinan kekambuhan pada keluarga yaitu dengan berdasarkan pengalaman kasus (Allam et al., 2014). Penelitian terdahulu yang telah dilakukan menjadi dasar untuk melihat kemungkinan anak berikutnya terkena

CB/P tergantung pada sejumlah faktor dan disebut dengan istilah gambaran "empiris" yaitu berdasarkan kasus yang telah terjadi (Chen et al., 2014). Berdasarkan hal tersebut maka peneliti tertarik untuk melihat pola kombinasi genotip pada Gen BMP2 Rs235768 A>T khususnya di pasien kejadian celah bibir dan atau palatum non sindromik pada lima keluarga.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian *case control* merupakan satu-satunya cara yang relatif mudah dan cepat untuk mencari faktor risiko. Dalam penelitian ini sebagai kasus yaitu penderita CB/P. Penelitian ini telah lolos Uji Etik pada Komisi Etik Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga dengan nomor 156/HRECC.FODM/III/2020.

Diagnosis dan jenis celah dievaluasi dengan pemeriksaan fisik LAHSHAL (*Labial-Alveolar-Hard palate-Soft Palate-Hard Palate-Alveolar-Labial*) dan dikategorikan sebagai celah bibir (CB), celah palatum (CP) dan celah bibir dan palatum (CBP). Pada penelitian ini terdiri dari 5 sampel keluarga yang kita periksa genotipnya. Kriteria keluarga yang menjadi sampel adalah *First degree relatives*: keluarga inti (*nuclear family*) adalah keluarga yang dibentuk karena ikatan perkawinan yang terdiri dari suami, istri, dan anak-anak baik karena kelahiran (*natural*). Lokasi penelitian di Kabupaten Tuban Provinsi Jawa Timur dan kota Bima, Provinsi Nusa Tenggara Barat. Pemeriksaan (*Single Nucleotide Polymorphism*) SNP gen BMP2, BMP4, dilakukan di Lembaga Penyakit Tropis (LPT) unit laboratorium Human Genetik, Universitas Airlangga, Surabaya.

Total sampel DNA yang berhasil diamplifikasi adalah 5 sampel keluarga, yaitu ayah, ibu, dan anak dengan CB/P. DNA diekstraksi dari darah tepi menggunakan Promega A1120Wizard® Genomic DNA Purification KitDNA. Polimorfisme gen BMP2 rs235768 A>T dianalisis dengan metode PCR-RFLP.

Amplikon DNA dipotong dengan enzim BsrI untuk melihat suseptibilitas DNA terhadap enzim restriksi. Jika hasil PCR terpotong maka sampel mengalami mutasi pada titik tersebut. Hasil pemotongan amplikon DNA kemudian dielektroforesis dengan gel agarose 2,5 % (Gambar 4.3). Diperoleh tiga gambaran RFLP yaitu varian TT (Homozigot/*uncommon*) mempunyai situs restriksi untuk Bsr1 sehingga amplikon PCR terpotong menjadi dua pita berukuran 200 bp dan 153 bp sedangkan varian AA (Homozigot/*common*) tidak terpotong sehingga mempunyai satu pita berukuran 353 bp, AT (Heterozigot) mempunyai gambaran RFLP tiga pita DNA yang berukuran 353 bp, 200 bp dan 153 bp.

Untuk mengklarifikasi adanya varian SNP gen BMP2 rs235768 A>T dilakukan sekuensing yang dipilih secara acak. Setelah didapatkan hasil sekuensing dari 1<sup>st</sup>Base (*First Base*) maka hasil sekuensing berupa jenis *file ab1* yang hanya dapat dibuka dengan beberapa jenis aplikasi pembaca hasil sekuensing.

## HASIL

Penelitian ini menghasilkan gambaran jenis genotip dari keluarga pasien CB/P seperti tabel 1 dan tabel 2. Dari hasil pemetaan pada gen BMP2 rs235768 A>T menunjukkan keluarga ke-1 dengan ayah yang memiliki varian TT (Homozigot/*uncommon*) dengan ibu yang memiliki genotip AT (Heterozigot) memiliki anak ke-3 laki-laki dengan kelainan kategori CBP (*Labioschizis Unilateral complete D + Palatoschizis Unilateral complete*) bergenotip TT (Homozigot/*uncommon*). Kemungkinan kombinasi genotip yang dapat terjadi pada anak dari keluarga 1 yaitu 50 % bergenotip TT (Homozigot/*uncommon*) dan 50% bergenotip AT (Heterozigot).

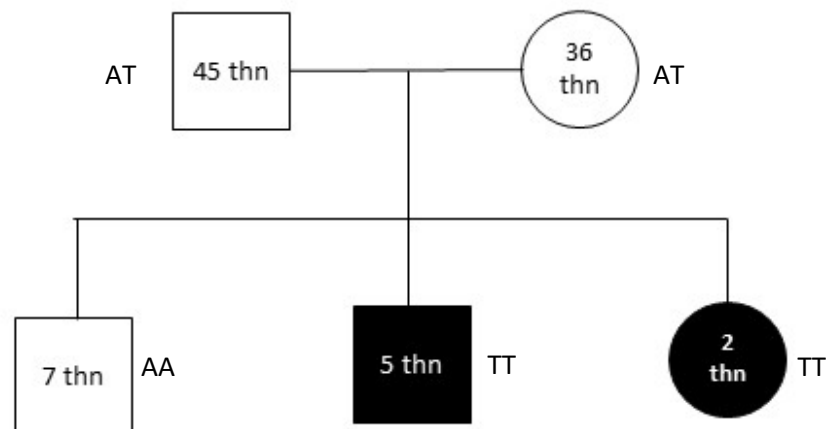
**Tabel 1. Pola kombinasi genotip pada keluarga pasien CB/P**

No.	Keluarga	Genotip			Keterangan	Prediksi Kombinasi Genotip anak pada keluarga
		Ayah	Ibu	Anak CB/P	Fenotip	
1.	1	TT	AT	TT	<i>Labioschizis Unilateral complete D + Palatoschizis Unilateral complete</i>	50% TT 50% AT
2.	2	AT	AT	TT	<i>Labioschizis unilateral incomplete S</i>	25% AA 25% TT 50% AT
3.	3	AA	TT	AA	<i>Palatoschizis incomplete</i>	50% AT 50% TT
4.	4	AT	TT	TT	<i>Labioschizis unilateral complete S + Palatoschizis unilateral complete S</i>	50% TT 50% AT
5.	5	AT	AT	TT	<i>Labioschizis unilateral</i>	50% AT 25% TT 25% AA

**Tabel 2. Frekuensi kombinasi genotip pada keluarga pasien CB/P**

Varian Genotip BMP2 rs235768 A>T	Ayah		Ibu		Anak	
	n	%	n	%	n	%
AA (Homozigot/common)	1	20	-	-	1	20
AT (Heterozigot)	3	60*	3	60*	-	-
TT (Homozigot/uncommon)	1	20	2	40	4	80*
Total	5	100	5	100	5	100

n : Jumlah ; % : Persentase



Gambar 1. Contoh Pola Genotip Keluarga ke -5 pasien dengan kejadian CB/P (*Labioschizis unilateral*).

Pada keluarga ke - 2, ayah bergenotip AT (Heterozigot) dan ibu bergenotip AT (Heterozigot) memiliki dua anak laki-laki dengan kelainan CB/P. Kombinasi genotip yang mungkin dapat terjadi pada anak dari keluarga 2 yaitu 25 % bergenotip AA (Homozigot/*common*), 25% bergenotip TT (Homozigot/*uncommon*) dan 50% bergenotip AT (Heterozigot). Secara spesifik anak laki-laki kedua memiliki genotip TT (Homozigot/*uncommon*) dengan kategori CB dan spesifik kelainan *Labioschizis unilateral incomplete S*. Sedangkan anak pertama memiliki kelainan celah bibir (CB) dan spesifik kelainan serta jenis genotip tidak diketahui karena tidak berada di lokasi saat pemeriksaan.

Keluarga ke - 3, kombinasi ayah bergenotip homozigot (AA) dan ibu bergenotip TT (Homozigot/*uncommon*), memiliki anak ke -3 bergenotip AA (Homozigot/*common*) dengan kelainan CP (*Palatoschizis incomplete*). Pada keluarga ke-4, seorang ayah bergenotip AT (Heterozigot) dan ibu bergenotip TT (Homozigot/*uncommon*) mempunyai anak ke-2 dengan kelainan CBP (*Labioschizis unilateral complete S + Palatoschizis unilateral complete S*) dan genotip TT (Homozigot/*uncommon*). Kombinasi genotip yang mungkin dapat terjadi pada anak dari keluarga 3 yaitu 50 % bergenotip AT (Heterozigot), 50% bergenotip TT (Homozigot/*uncommon*).

Keluarga ke- 5 dengan ayah yang memiliki genotip AT (Heterozigot) dan ibu yang memiliki genotip AT (Heterozigot) memiliki anak ke-2 laki-laki dan ke -3 perempuan dengan kelainan CB/P. Anak ke -3 perempuan bergenotip TT (Homozigot/*uncommon*) dan kelainannya *Labioschizis unilateral* sedangkan anak ke-2 laki-laki tidak diketahui genotipnya karena tidak berada di lokasi saat pemeriksaan. Kombinasi genotip yang mungkin dapat terjadi pada anak dari keluarga 5 yaitu 50 % bergenotip AT (Heterozigot), 25% bergenotip TT (Homozigot/*uncommon*) dan 25% bergenotip AA (Homozigot/*common*).

## PEMBAHASAN

Setiap individu memiliki dua salinan dari masing-masing gen orang tua, satu dari ibu dan satu dari ayah (Jackson et al., 2018). Variasi genetik tidak terjadi secara spontan, tetapi terjadi karena adanya interaksi gen dan diturunkan dari generasi ke generasi (Scherer & Christensen, 2016). Kejadian CB/P tidak hanya melibatkan satu faktor keturunan yang berasal dari satu atau kedua orang tua, tetapi suatu kondisi yang bersamaan (Jamilian et al., 2017). Hal ini menjelaskan kemungkinan terjadinya kejadian CB/P pada anak berikutnya sebenarnya relatif kecil. Kemungkinan bahwa anak kembali mewarisi kombinasi yang sama dari beberapa gen dan kembali terkena pengaruh lingkungan tertentu adalah sekitar 3-5% (Sivertsen et al., 2001).

Mekanisme terjadinya kejadian CB/P salah satunya adalah faktor lingkungan termasuk penggunaan obat-obatan, kortikosteroid, merokok, konsumsi alkohol selama kehamilan, kekurangan asam folat serta usia ibu dan ayah (Christensen & Mitchell, 1996). Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata usia ayah pasien yaitu 37 tahun dan usia ibu 34 tahun. Usia ayah pada pasien CB/P terendah pada usia 24 tahun dan usia paling tua yaitu 58 tahun. Sedangkan untuk usia ibu pasien paling rendah adalah 24 tahun dan paling tua berusia 47 tahun. Rata-rata usia ibu saat melahirkan subjek penelitian pada kelompok pasien CB/P adalah 28 tahun, dengan usia paling rendah saat melahirkan yaitu 19 tahun dan usia paling tua saat melahirkan adalah 43 tahun.

Usia ayah lebih dari 40 tahun telah banyak dilaporkan pada penelitian terdahulu menunjukkan peningkatan risiko kelainan atau penyakit seperti: achondroplasia, sindrom Apert, neurofibromatosis, dan memiliki anak dengan kelainan CP dibandingkan dengan ayah pada usia antara 20 dan 39 tahun (de Carvalho et al., 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Rychtarikova J et al., menemukan bahwa di antara ayah dan ibu yang berusia 35-39 tahun memiliki kemungkinan risiko anak terkena kelainan CB/P tinggi

(Rychtařiková et al., 2013). Peneliti lain, DeRoo et al., menyimpulkan bahwa ibu yang lebih muda dari 20 tahun dua kali lebih mungkin untuk memiliki bayi dengan celah bibir dan langit-langit nonsindrom dibandingkan mereka yang berusia 25-29 tahun (DeRoo et al., 2003).

Penelitian Martelli menemukan asosiasi antara usia ibu dan peningkatan risiko kejadian CB/P namun, usia orang tua secara statistik tidak signifikan (D. R. B. Martelli et al., 2010). Salihu pada penelitiannya menyimpulkan bahwa usia ibu adalah salah satu faktor risiko potensial untuk terjadinya kelainan CB/P, diikuti oleh usia ayah (Salihu et al., 2014). Sebuah studi di Cina menunjukkan usia ibu secara signifikan berhubungan dengan CB/P. Pengaruh usia ibu menyebabkan pengurangan cadangan ovarium dan kompetensi oosit. Ada empat faktor yang mempengaruhi kualitas telur pada wanita yang sudah berusia (1) disfungsi mitokondria, (2) terjadi pemendekan telomer, (3) hilang kemampuan kohesi antar kromatid, (4) ketidakstabilan benang spindel (Luo et al., 2013).

Tabel 1 dan tabel 2 menunjukkan pola kombinasi genotip antara orang tua dan anak yang terkena CB/P. Dari hasil pemetaan pada gen BMP2 rs235768 A>T menunjukkan keluarga ke- 1 kombinasi yang terjadi adanya alel T (TT dan AT) sehingga anak ke-3 mempunyai genotip TT (Homozigot/*uncommon*), pada gen BMP2 rs235768 A>T, alel T pada banyak hasil penelitian merupakan faktor risiko terjadinya CB/P. Fenotip jenis kelainan anak yaitu *Labioschizis Unilateral complete D + Palatoschizis Unilateral complete* termasuk pada kecacatan yang parah. Pada saudara kandung anak pertama dan kedua tidak terkena CB/P. Semakin parah kecacatannya, maka semakin besar risiko kekambuhan.

Pada keluarga ke - 2, keluarga ini, orang tua memiliki genotip heterozigot pada ayah dan ibunya. Sehingga dapat diprediksi anak pertama kemungkinan genotip hanya dua yaitu AT (Heterozigot) atau TT (Homozigot/*uncommon*). Risiko saudara kandung yang lahir dari orang tua normal dan setelah satu anak

terkena CB/P sekitar 4% , kemudian persentase risiko ini kan meningkat menjadi 9% jika anak keduanya terkena CB/P. Anak ke-2 menderita kelainan CB dengan spesifikasi *Labioschizis unilateral incomplete S*. Prediksi jika ibu memiliki anak ke - 3 maka risiko kekambuhan pada anak berikutnya adalah sekitar 10% (Wehby et al., 2014).

Keluarga ke - 3, kombinasi ayah bergenotip AA (Homozigot/*common*) dan ibu bergenotip TT (Homozigot/*uncommon*), memiliki anak ke -3 bergenotip AA (Homozigot/*common*) dengan kelainan CP (*Palatoschizis incomplete*). Hal ini sangat menarik bahwa orang tua dengan genotip TT (Homozigot/*uncommon*) dan AA (Homozigot/*common*) memiliki anak ke-3 perempuan dengan genotip AA (Homozigot/*common*) dan memiliki fenotip *Palatoschizis incomplete*. Kelainan CB/P yang terjadi pada anak perempuan, diprediksi risiko kekambuhan pada anak berikutnya jauh lebih tinggi. Faktor yang berperan pada kejadian CB/P selain genetik adalah lingkungan, maka ada kemungkinan kelainan tersebut berasal dari faktor lingkungan. Penelitian oleh Sosiawan dkk tahun 2020 juga memperlihatkan pola yang sama pada pemeriksaan gen MTHFR di suku Madura, orang tua memiliki genotip heterozigot tetapi anak memiliki genotip *wild type* dengan fenotip celah palatum (CP) (Sosiawan et al., 2020). Data epidemiologi mendukung peran faktor risiko lingkungan pada kejadian CB/P. Nutrisi selama kehamilan menjadi faktor yang berkontribusi terhadap kejadian CB/P salah satunya adalah mengonsumsi suplemen folat sebagai tindakan pencegahan (Leslie & Marizita, 2013).

Pada keluarga ke-4 faktor genetik berperan pada keluarga ini, orang tua dengan genotip (Homozigot/*uncommon*) dan Heterozigot (TT + AT) menghasilkan anak ke -2 laki-laki bergenotip TT (homozigot) dan dengan tingkat keparahannya tinggi yaitu CBP (*Labioschizis unilateral complete S + Palatoschizis unilateral complete S*). Semakin parah kecacatannya, maka

semakin besar risiko kekambuhan pada anak berikutnya.

Keluarga ke-5 Genotip pada orang tua bejenis heterozigot (AT + AT) dan anak nya bergenotip TT (homozigot). Risiko kekambuhan tergantung pada jumlah orang yang terkena dalam keluarga. Beberapa orang dalam keluarga dengan CB/P menunjukkan peningkatan kerentanan kekambuhan pada keluarga.

Risiko terjadinya kelainan CB/P tergantung pada jumlah orang yang terkena dalam keluarga. Jumlah anggota yang terkena CB/P menunjukkan peningkatan kerentanan dalam keluarga. Jika ada dua anak dalam keluarga CB/P atau jika salah satu dari orang tua dan satu anak mengalami bibir sumbing dan palatum, maka risiko kekambuhan pada anak berikutnya adalah sekitar 10% (Fraser, 1970). Semakin jelas cacatnya, semakin besar risiko kekambuhan. Misalnya, kelainan terjadi di satu sisi, atau di kedua sisi, dengan atau tanpa sumbing. Jika seorang anak memiliki bibir sumbing bilateral (dua sisi), bersama dengan palatum sumbing, maka risiko kekambuhan lebih besar dibandingkan dengan bibir sumbing unilateral (satu sisi) (Basha et al., 2018; Pegelow et al., 2008; Sivertsen et al., 2001). Dalam sejumlah kasus kita melihat perbedaan dalam terjadinya gangguan pada anak laki-laki dan perempuan. Kelainan CB/P lebih sering terjadi pada anak laki-laki daripada perempuan. Jika kelainan tersebut terjadi pada anak perempuan, maka risiko kekambuhan untuk anak berikutnya jauh lebih tinggi daripada ketika seorang anak laki-laki yang terkena (Reis et al., 2012; Sivertsen et al., 2001; Urbanoza et al., 2013).

Semakin jauh hubungan anggota keluarga yang terkena, semakin kecil risiko kekambuhan. Anggota keluarga memiliki proporsi gen yang sama dan faktor lingkungan lebih tinggi daripada orang yang tidak memiliki hubungan keluarga. Jika celah bibir dan palatum terjadi dalam satu keluarga, kerentanan anggota keluarga lebih tinggi dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki hubungan keluarga. Risiko

kekambuhan jauh lebih rendah daripada kasus kelainan keturunan konvensional dan biasanya sekitar 3-5%. Oleh karena itu, kemungkinan dapat terjadi pada satu keluarga yang terkena CB/P dapat hanya terjadi satu kali. Tidak ada angka pasti yang dapat dihitung dan biasanya ditentukan oleh studi empiris (Burg et al., 2016; Klotz et al., 2010; Sivertsen et al., 2001; Wehby et al., 2014).

## KESIMPULAN

Pola kombinasi genotip gen BMP2 rs235768 A>T pada keluarga pasien CB/P yaitu ditemui pada Ayah dengan pola genotip heterozigot (AT) (60%) dan pada Ibu dengan genotip heterozigot (AT) (60%) serta anak dengan varian homozigot (TT) (80%).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Riset dan Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional yang telah mendukung penelitian ini. Kami berterima kasih kepada RSUD Bima, Nusa Tenggara Barat dan RSNU Tuban, Jawa Timur atas dukungan pengambilan sampel. Kami berterima kasih kepada staf dan mahasiswa Departemen Bedah Mulut & Maksilofasial, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga, Indonesia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Allam E, Windsor LJ, & Stone C, 2014. Cleft Lip and Palate: Etiology , Epidemiology , Preventive and Intervention Strategies, *Anatomy & Physiology*, vol. 4, no. 3, pp. 2–6.
- Basha M, Demeer B, Revencu N, Helaers R, Theys S, Saba SB, Boute O, Devauchelle B, Francois G, Bayet B, & Vikkula M, 2018. *Whole exome sequencing identifies mutations in 10 % of patients with familial non-syndromic cleft lip and / or palate in genes mutated in well-known syndromes* pp. 449–458.
- Burg ML, Chai Y, Yao CA, Magee W, & Figueiredo JC, 2016. Epidemiology, etiology, and treatment of isolated cleft palate, *Frontiers in Physiology*, vol. 7, no. MAR, pp. 1–16.
- Chen Q, Wang H, Schwender H, Zhang T,

- Hetmanski JB, Chou YHW, Ye X, Yeow V, Chong SS, Zhang B, Jabs EW, Parker MM, Scott AF, & Beaty TH, 2014. Joint testing of genotypic and gene-environment interaction identified novel association for BMP4 with non-syndromic CL/P in an asian population using data from an International Cleft Consortium, *PLoS ONE*, vol. 9, no. 10.
- Christensen K, & Mitchell LE, 1996. Familial recurrence-pattern analysis of nonsyndromic isolated cleft palate - A Danish registry study, *American Journal of Human Genetics*, vol. 58, no. 1, pp. 182-190.
- de Carvalho PHP, Machado RA, Reis SR de A, Martelli DRB, Dias VO, & Martelli-Júnior H, 2016. Parental age is related to the occurrence of cleft lip and palate in Brazilian populations, *Brazilian Journal of Oral Sciences*, vol. 15, no. 2, pp. 167-170.
- Departemen Kesehatan RI, 2013. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, In *Laporan Nasional 2013*.
- DeRoo LA, Gaudino JA, & Edmons LD, 2003. Orofacial cleft malformations: Associations with maternal and infant characteristics in Washington State, *Birth Defects Research Part A Clinical and Molecular Teratology*, vol. 67, no. 9, pp. 637-642.
- Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, & Murray JC, 2011. Cleft lip and palate. Synthesizing genetic and environmental influences., *National Institute of Health*, vol. 12, no. 3, pp. 167-178.
- Fraser FC, 1970. Review: The Genetics of Cleft Lip and Cleft Palate, *Am J Hum Genet.*, vol. 22, no. 3, pp. 336-352.
- Jackson M, Marks L, May GHW, & Wilson JB, 2018. *The genetic basis of disease* vol. 0, no. October, pp. 643-723.
- Kati FA, 2018. Cleft Lip And Palate: Review Article, *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, vol. 4, no. 7, pp. 155-163.
- Klotz CM, Wang X, DeSensi RS, Grubs RE, Costello BJ, & Marazita ML, 2010. Revisiting the Recurrence Risk of Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate, *Am J Med Genet A.*, vol. 152, no. 11, pp. 2697-2702.
- Luo YL, Cheng YL, Gao XH, Tan SQ, Li JM, Wang W, & Chen Q, 2013. Maternal age, parity and isolated birth defects: A population-based case-control study in Shenzhen, China, *PLoS ONE*, vol. 8, no. 11, pp. 4-9.
- Leslie E, & Marizita M, 2013. Genetics of Cleft Lip and Cleft Palate, *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, vol. 163, no. 4, pp. 246-258.
- Martelli DRB, da Cruz KW, de Barros LM, Silveira MF, Swerts MSO, & Júnior HM, 2010. Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip and palate, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, vol. 76, no. 1, pp. 107-112.
- Muhamad A, Azzaldeen A, & Watted N, 2014. Cleft Lip and Palate; a Comprehensive Review, *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*, vol. 4, no. 1, pp. 338-355.
- Pegelow M, Zucchelli M, Fransson I, Larson O, Kere J, Larsson C, & Karsten A, 2008. Familial non-syndromic cleft lip and palate — analysis of the IRF6 gene and clinical phenotypes, *European Journal of Orthodontics*, vol. 30, no. January, pp. 169-175.
- Rafik A, & Nadifi S, 2018. Updating Genetics Polymorphisms of Non-Syndromic Clefts Lip-Palates, *American Journal of Molecular Biology*, vol. 08, no. 03, pp. 178-185.
- Reis D, Martelli B, Machado RA, Sérgio M, Swerts O, Angélica L, Rodrigues M, Aquino SN De, & Júnior HM, 2012. Non syndromic cleft lip and palate: relationship between sex and clinical extension, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, vol. 78, no. 5, pp. 116-120.  
<http://dx.doi.org/10.5935/1808-8694.20120018>
- Rychtaříková J, Gourbin C, Šípek A, &



- Wunsch G, 2013. Impact of parental ages and other characteristics at childbearing on congenital anomalies: Results for the Czech Republic, 2000-2007, *Demographic Research*, vol. 28, no. January, pp. 137-176.
- Salihu S, Krasniqi B, Sejfiija O, Heta N, Salihaj N, Gecaj-Gashi A, Sejdini M, Arifi H, Isufi R, & Ueeck BA, 2014. Analysis of potential oral cleft risk factors in the kosovo population, *International Surgery*, vol. 99, no. 2, pp. 161-165.
- Savitha S, Sharma S, & Veena S, 2014. BMP4 Gene and Pathophysiology of Cleft Lip and Palate, *Journal of Dental Sciences*, vol. 2, no. 1, pp. 92-96.
- Scherer A, & Christensen GB, 2016. Concepts and relevance of genome-wide association studies, *Science Progress*, vol. 99, no. 1, pp. 59-67.
- Sivertsen A, Wilcox AJ, Skjærven R, Vindenes HA, Frank A, Harville E, & Lie RT, 2001. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives, *BMJ*, vol. 4, no. 2, pp. 1-6.
- Sosiawan A, Kurniati M, Iskandar RPD, Furqoni AH, Nuraini I, A'yun Q, Setiawan F, Pramono RC, & Mulyawan I, 2020. An analysis of the MTHFR gene and clinical phenotypes in familial non-syndromic cleft palate, *Journal of International Dental and Medical Research*, vol. 13, no. 3.
- Stuppia L, Capogreco M, Marzo G, La Rovere D, Antonucci I, Gatta V, Palka G, Mortellaro C, & Tetè S, 2011. Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate, *Journal of Craniofacial Surgery*, vol. 22, no. 5, pp. 1722-1726.
- Urbanova W, Kotova M, & Vankoza Z, 2013. The incidence of cleft lip and palate in the Czech Republic in 1994-2008, *Bratislava Medical Journal*, vol. 114, no. 8, pp. 474-479.
- Wehby GL, Nyarko KA, & Murray JC, 2014. Oral cleft recurrence risk and subsequent maternal fertility preferences and behavior in Brazil, *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, vol. 100, no. 1, pp. 48-56.
- Wong F, & Hagg U, 2004. An update on the aetiology of orofacial, *Hong Kong Med J*, vol. 10, no. 5, pp. 331-336.