

Embriogenesis Celah Bibir dan Langit-langit Akibat Merokok Selama Kehamilan

Asri Arumsari, Alwin Kasim

Bagian Bedah Mulut Fakultas Kedokteran Gigi UNPAD/Perjan RS Dr. Hasan Sadikin Bandung

ABSTRAK

Merokok merupakan bagian dari gaya hidup wanita modern. Beberapa pengaruh merokok selama kehamilan telah diteliti. Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh pada peningkatan insidensi celah bibir dan langit-langit meningkat pada ibu yang merokok selama masa kehamilan yang secara embriologis hal ini disebabkan oleh kondisi hipoksia jaringan embrio. Walaupun beberapa penelitian tidak mendukung pendapat ini, tetapi terjadi peningkatan yang signifikan pada defek kongenital lain yaitu abnormalitas pada sistem kardiovaskuler, disamping berat badan lahir rendah dan masa kehamilan yang lebih pendek.

Kata kunci: Embriogenesis, celah bibir dan langit, merokok

ABSTRACT

Smoking is a part of modern women lifestyle. Some effect of smoking during pregnancy had been studied. The study revealed that smoking during pregnancy had increase incidence of cleft lip and palate, which cause by hypoxia of embryo. Even not supported by all the study, but some study revealed the increasing of other significant congenital defect, like cardiovascular system abnormality, low birth weight and prematurity.

Key words: Embryogenesis, cleft lip and palate, smoking

PENDAHULUAN

Selama beberapa dekade, efek rokok terhadap kesehatan telah menjadi fokus penelitian. Efek ibu merokok terhadap bayi yang dilahirkan juga menjadi perhatian yang intensif, mengingat adanya kecenderungan bayi dilahirkan dengan berat badan lahir rendah serta lebih pendeknya masa kehamilan. Adanya peningkatan bayi lahir dengan defek kongenital makin menarik perhatian para peneliti.¹

Celah bibir dan langit-langit adalah kelainan bawaan dimana terdapat celah

abnormal pada bibir atas, tulang alveolus atau palatum. Celah ini adalah celah wajah yang paling sering terjadi di daerah orofasial.^{2,3}

Secara umum etiologi celah bibir dan langit-langit terbagi 2, pertama adalah etiologi non sindroma yang terbagi atas etiologi genetik, lingkungan serta gabungan antara genetik dan lingkungan. Yang kedua adalah celah bibir dan langit-langit yang merupakan bagian dari suatu sindroma.

Etiologi dari faktor lingkungan adalah etiologi yang bisa dikendalikan, dan

seharusnya dapat dilakukan pencegahan. Salah satu etiologi terjadinya celah bibir dan langit-langit non sindroma dari faktor lingkungan adalah merokok.⁴

PENGARUH IBU MEROKOK PADA PENINGKATAN INSIDENSI CELAH BIBIR DAN LANGIT-LANGIT

Penelitian yang dilakukan Khoury pada tahun 1987 membuktikan bahwa ibu merokok pada masa kehamilan meningkatkan insidensi terjadinya celah langit-langit sebesar 2,5 kali. Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa pengaruh ibu merokok terhadap terbentuknya celah langit-langit saja, 2 kali lebih besar dibandingkan dengan terbentuknya celah bibir disertai celah langit-langit.⁴

Penelitian lain yang dilakukan Januari 1998 sampai Desember 1999 terhadap 1,943 ibu hamil perokok di Bethesda Hospital memberikan hasil yang berbeda terhadap peningkatan defek kongenital. Tidak berbeda dengan hasil penelitian lain, hasil penelitian menunjukkan bahwa ibu perokok melahirkan anak dengan berat badan lahir rendah serta masa kehamilan lebih pendek. Peningkatan defek kongenital yang berbeda secara signifikan dibandingkan dengan grup kontrol adalah abnormalitas pada sistim kardiovaskuler, sedangkan pada terjadinya celah bibir dan langit-langit tidak ada perbedaan yang signifikan antara grup kontrol dengan grup ibu perokok. Defek pada sistim kardiovaskuler meningkat sebanyak 56%, dalam kategori ini termasuk *patent ductus arteriosus*, *ventricular septal defect*, *atrial septal defect*, *congenital valve stenosis*, dan semua anomali pada jantung dan pembuluh darah. Pada penelitian ini hanya terdapat satu kelahiran dengan celah bibir dan langit-langit dari ibu perokok. Hasil penelitian ini menyanggah pendapat Khoury.⁵

Hasil penelitian University of Michigan mendukung pendapat Khoury. Penelitian ini menunjukkan bahwa 13 persen

dari 3,9 juta wanita yang diteliti adalah perokok. Resiko terjadinya kelahiran dengan defek fasial meningkat sesuai dengan jumlah rokok perhari yang dihisap selama masa kehamilan. Penelitian diambil dari data *US Natality Database* tahun 1996, digabungkan dengan data dari *National Center for Health Statistics of The Centers for Disease Control and Prevention*. *Data base* meliputi informasi yang diambil dari dokter dan perawat bayi, juga jawaban para ibu bayi mengenai pendidikan, gaya hidup dan riwayat kesehatannya. Data ini mencakup 3.891.494 kelahiran hidup di 50 negara bagian dan informasi kebiasaan merokok selama kehamilan di semua negara bagian kecuali California, Indiana, Dakota Utara dan NewYork (tidak termasuk NewYork City). Dari data kelahiran bayi dari ibu dengan riwayat kebiasaan merokok, tercatat 2207 bayi lahir dengan celah bibir, celah langit-langit atau celah bibir dan langit-langit. Dari penelitian lanjutan diketahui bahwa merokok sebanyak apapun meningkatkan resiko sebanyak 55 %, tetapi bila ibu merokok setengah pak rokok per hari maka resiko hanya meningkat 50%, sedangkan bila merokok 1 pak perhari maka resiko meningkat hingga 78%. Secara keseluruhan ibu merokok selama kehamilan meningkatkan resiko kelahiran dengan defek kelahiran sebanyak 30%.⁶

EMBRIOLOGI PEMBENTUKAN WAJAH

Secara embriologis, pembentukan wajah terjadi pada minggu ke 5 sampai dengan minggu ke 10. Pada saat minggu ke lima, dua tonjolan akan tumbuh dengan cepat, yaitu tonjolan *nasal medial* dan *lateral*. Tonjolan *nasal lateral* akan membentuk *alae* hidung, sedangkan tonjolan *medial* akan membentuk (1) bagian tengah hidung, (2) bagian tengah bibir atas, (3) bagian tengah rahang atas, serta (4) seluruh langit-langit primer. Secara simultan, tonjolan maksila akan mendekati tonjolan *nasal lateral* dan *medial* akan tetapi tetap tidak menyatu karena

dipisahkan oleh suatu lekukan yang jelas.⁷

Selama dua minggu berikutnya, terjadi perubahan bermakna pada wajah. Tonjolan maksila terus tumbuh ke arah *medial* dan menekan tonjolan *nasal* ke arah *midline*. Selanjutnya terjadi penyatuan tonjolan-tonjolan *nasal* dengan tonjolan maksila di sisi lateral. Jadi bibir bagian atas dibentuk oleh dua tonjolan *nasal* dan dua tonjolan maksila.⁷

Tonjolan yang menyatu di bagian *medial*, tidak hanya bertemu di daerah permukaan, tetapi terus menyatu sampai dengan bagian yang lebih dalam. Struktur yang dibentuk oleh dua tonjolan yang menyatu ini dinamakan segmen intermaksilari. Bagian ini terdiri dari (1) bagian bibir yang membentuk *philtrum* dan bibir atas, (2) komponen rahang atas yang mendukung empat gigi insisif, dan (3) komponen palatum yang membentuk segitiga palatum primer. Dibagian atas, segmen intermaksila menyatu dengan *septum nasal* yang dibentuk oleh *prominence frontal*.⁷

Palatum sekunder terbentuk dari pertumbuhan dua tonjolan maksila yang disebut *palatine shelves*. Pada minggu ke enam, *palatine shelves* tumbuh miring ke arah bawah di kedua sisi lidah. Pada minggu ke tujuh posisinya horisontal di atas lidah dan kemudian ke dua sisinya menyatu dan membentuk palatum sekunder. Di bagian anterior terjadi penyatuan dengan palatum primer, pada titik pertemuan ini terjadi *foramen incisivum*.

Pada saat yang sama, *septum nasal* tumbuh ke arah bawah dan bergabung dengan permukaan atas palatum yang baru terbentuk. *Palatine shelves* saling menyatu dan juga menyatu dengan palatum primer pada minggu ke tujuh dan ke sepuluh masa pertumbuhan embrio.⁷

EMBRIOGENESIS CELAH BIBIR DAN LANGIT-LANGIT AKIBAT KEADAAN HYPOXIA

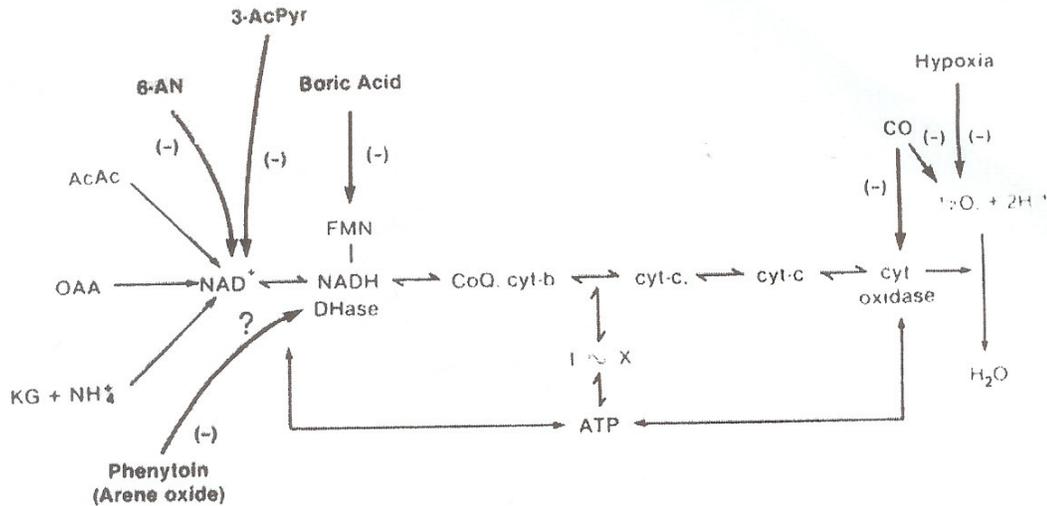
Celah bibir dengan atau tanpa celah langit-langit (CB(L)) terbagi menjadi subgrup sindroma dan nonsindroma berdasarkan malformasi lainnya. Kontak awal dan fusi antara *prominence maksila* (MxP) dan *prominence median nasal* (MNP) pada embrio yang akan memiliki CB(L) awalnya bisa normal, walaupun kemudian titik kritis terjadi pada kegagalan *prominence nasal lateral* (LNP) untuk berkontak dengan MNP. Fusi awal antara MxP dan MNP tetap menyatu selama tahap awal pembentukan celah, tetapi pada hampir 90% kasus fusi ini kemudian ruptur.⁴

Faktor lingkungan sebagai penyebab CB(L) telah banyak diketahui, walaupun tidak sepenting faktor genetik, tetapi faktor lingkungan adalah faktor yang dapat dikendalikan sehingga dapat dilakukan upaya pencegahan. Penyebab potensial terjadinya CB(L) pada mamalia dan embrio ayam dari faktor lingkungan adalah agen yang dapat menghambat rangkaian transport elektron dan produksi ATP (gambar 1).

Pada umumnya elektron memasuki rangkaian melalui kompleks *enzym dehidrogenase* $NAD^+ - NADH$ dan secara progresif menyebabkan tingkat energi yang rendah sehingga terjadi produksi ATP. Proses ini pada akhirnya menyebabkan elektron dapat diterima oleh oksigen.⁴

Faktor pada sisi lain rangkaian yang memerlukan aliran elektron ini adalah hipoksia dan *carbon monoksida* (CO). Walaupun cara kerjanya kompleks, efek teratogenik CO yang paling umum adalah melalui hipoksia jaringan embrio. Keadaan yang relevan dengan kondisi ini pada manusia adalah merokok.

Hal ini dapat dijelaskan berdasarkan gangguan oksidasi selama morfogenesis palatum sekunder. Pada tahap ini semua *Adenosin Triphosphate/ATP* dipacu oleh metabolisme oksidatif.⁴ Pemberian CO pada tingkat yang sama dengan merokok (180 ppm) pada mencit



Gambar 1.

Lokasi Aktifitas Teratogen Dalam Transport Elektron

Teratogen menghalangi produksi ATP dengan mengganggu transport elektron. Analog asam nikotinik (6-AN) dan 3-acetyl-pyridine (3-AcPyr) memblokir transport elektron dengan menghalangi fungsi NAD⁺. Asam Boric dan juga phenytoin melalui oksidasi arene, memblokir transport elektron dengan mengikat diri pada NADH dehydrogenase. Carbon Monoxide (CO) memblokir transport elektron dengan menghambat oksidasi cytochrome dan juga menurunkan supply oksigen jaringan dengan mencegah ikatan oksigen dengan hemoglobin dan pelepasan oksigen dari oxyhemoglobin. Hipoksia memblokir transport elektron karena menurunnya jumlah oksigen untuk bertindak sebagai penerima pada akhir rangkaian reaksi ini.

AcAc=acetoacetate; ATP=adenosin triphosphate; CoQ=coenzyme Q (ubiquinone); cyt=cytochrome; I dan X menunjukkan pembawa energi transfer secara hipotetis; KG=ketoglutarate; NAD⁺=nicotinamide adenine dinucleotide oxidized; OAA=oxaloacetate; 6-AN=6-aminonicotinamide; 3-ACPyr=3-acetyl-pyridine; CO=carbon monoxide; FMN= flavin mononucleotide (dari Bronsky PT. *Effect of hypoxia on facial prominence development in CL/Fr mice*. Thesis, Univ. of North Carolina, 1985)

yang hamil menyebabkan peningkatan insidensi CB(L) hingga 2 kali lipat.

Pada saat palatum primer mulai dibentuk, plasenta chorioallantoic mulai berfungsi dan kebutuhan oksigen pada embrio meningkat dengan dramatis. Aspek yang paling rentan adalah saat pelekukan segmen lateral olfactory placodes ke arah depan, pembentukan jembatan antara kedua MNP di midline dan lengkungan ke arah lateral dari bagian distal MNP. Kegagalan dalam fase ini menyebabkan terjadinya celah (gambar 2).

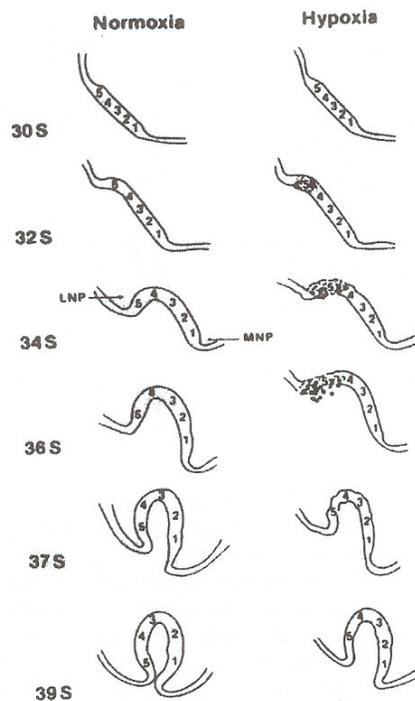
KESIMPULAN

1. Insidensi celah bibir dan langit-langit meningkat pada ibu yang merokok selama masa kehamilan.

2. Secara embriologis hal ini disebabkan oleh kondisi hipoksia jaringan embrio.
3. Walaupun beberapa penelitian tidak mendukung pendapat ini, tetapi terjadi peningkatan yang signifikan pada defek kongenital lain yaitu abnormalitas pada sistem kardiovaskuler disamping berat badan lahir rendah dan masa kehamilan yang lebih pendek.

SARAN

Mengikuti keberhasilan kampanye anti alkohol pada ibu hamil dalam menurunkan angka Fetal Alcohol Syndrome, maka perlu dilakukan kampanye yang sejenis untuk anti merokok bagi ibu hamil agar terjadi penurunan tingkat defek kelahiran.



Gambar 2.

Perbandingan pertumbuhan morfologi placode nasal pada embrio normal dan embrio yang hypoksia pada somite 30 sampai somite ke 39 pada masa pertumbuhannya. Titik di mediolateral yang berbeda pada placode ditunjukkan dengan nomor untuk memperlihatkan jajaran posisi yang lekukan ke depan dari bagian lateral placode. Antara somite ke 37 sampai ke 39 pada embrio yang hypoksia, debris sel menyumbat dan placode berusaha untuk melakukan reorganisasi. Hampir pada semua embrio yang hypoksia, reorganisasi terlalu lambat untuk mendukung kontak dan fusi.⁴

DAFTAR PUSTAKA

1. Woods SE, Raju U. *Maternal smoking and the risk of congenital birth defects: a cohort study.* *J Am Board of Family Practice.* www.medscape.com. 2000
2. McCarthy JG. *Plastic surgery, cleft lip & palate and craniofacial anomalies.* Vol 4. Philadelphia: WB Saunders Co. 1990: 2437-49
3. Peterson LJ, et al. *Contemporary oral and maxillofacial surgery.* 3rd ed. St. Louis: CV Mosby Year Book Inc. 1998: 656-65
4. Johnston MC, Bronsky PT, Millicovsky G. Embryogenesis of cleft lip and palate. Dalam: *Plastic surgery, cleft lip & palate and craniofacial anomalies.* Vol. 4. Philadelphia: WB Saunders Co. 1990: 2515-47
5. *Plastic Reconstruction Surgery. Smoking during pregnancy found to increase risk of cleft lip and palate.* www.medscape.com. 1990
6. Avery JK. *Oral development and histology.* 2nd ed. New York: Thieme Med Publ, Inc. 1994: 6-7