



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Kampus C Mulyorejo Surabaya 60115 Telp. (031) 5914042, 5914043, Fax (031) 5981841
Website : <http://www.unair.ac.id>; e-mail : rektor@unair.ac.id

SALINAN

**KEPUTUSAN
REKTOR UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOMOR 275/UN3/2021**

TENTANG

**PELAKSANAAN PENELITIAN PENDANAAN DIREKTORAT RISET DAN
PENGABDIAN MASYARAKAT KEMENTERIAN RISET DAN TEKNOLOGI/BADAN
RISET DAN INOVASI NASIONAL
DI UNIVERSITAS AIRLANGGA TAHUN ANGGARAN 2021**

REKTOR UNIVERSITAS AIRLANGGA,

- Menimbang : a. bahwa dalam rangka pelaksanaan penelitian sebagai salah satu wujud dari Tri Dharma Perguruan Tinggi, maka perlu menetapkan para peneliti dan judul penelitian dimaksud;
- b. bahwa sesuai hasil seleksi proposal penelitian yang didanai melalui Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat (DRPM) Kementerian Riset dan Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional Tahun 2021, maka perlu menetapkan para peneliti dan judul penelitian;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Rektor tentang Pelaksanaan Penelitian Pendanaan Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Kementerian Riset dan Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional di Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2021;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4301);
2. Undang - Undang Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 158, Tambahan Lembaran Negara Tahun 2012 Nomor 5336);
3. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 57 Tahun 1954 tentang Pendirian Universitas Airlangga di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 3 Tahun 1955 tentang Pengubahan Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1954 Nomor 99 Tambahan Lembaran Negara Nomor 695 juncto Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1955 Nomor 4 Tambahan Lembaran Negara Nomor 748);
4. Peraturan Pemerintah Nomor 37 Tahun 2009 tentang Dosen (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 76, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5007);

5. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 16, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5500);
6. Peraturan Pemerintah Nomor 30 Tahun 2014 tentang Statuta Universitas Airlangga (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 100, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5535);
7. Peraturan Pemerintah Nomor 8 Tahun 2020 tentang Perubahan Atas Peraturan Pemerintah Nomor 26 Tahun 2015 tentang Bentuk dan Mekanisme Pendanaan Perguruan Tinggi Negeri Badan Hukum (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 28, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6461);
8. Keputusan Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga Nomor 1032/UN3.MWA/K/2015 tentang Pengangkatan Rektor Universitas Airlangga Periode 2015-2020;
9. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 42 Tahun 2016 tentang Organisasi dan Tata Kerja Universitas Airlangga sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Rektor Nomor 39 Tahun 2017;
10. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 3 Tahun 2019 tentang Perubahan Kedua Atas Peraturan Rektor Nomor 27 Tahun 2018 tentang Pedoman Pendidikan Universitas Airlangga; Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1280/UN3/2015 tentang Pembentukan Lembaga Penelitian dan Inovasi;
11. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 865/UN3/2020 tentang Penggabungan Lembaga Pengabdian dan Pengembangan Masyarakat dan Lembaga Penelitian dan Inovasi Menjadi Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat;
12. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 913/UN3/2020 tentang Pemberhentian dan Pengangkatan Ketua Lembaga Universitas Airlangga;
13. Keputusan Kuasa Pengguna Anggaran Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Nomor 1/E1/KPT/2021 tentang tentang Pejabat Perbendaharaan pada Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional Tahun Anggaran 2021;
14. Keputusan Kuasa Pengguna Anggaran Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional Nomor 8/E1/KPT/ 2021 tentang Penetapan Pendanaan Penelitian untuk Perguruan Tinggi Badan Hukum Tahun Anggaran 2021;
15. Kontrak penelitian tahun anggaran 2021 Nomor: 4/E1/KP.PTNBH/2021 antara Deputy Bidang penguatan Riset dan pengembangan dengan Universitas Airlangga;

Memperhatikan : Surat Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Airlangga Nomor 226/UN3.15/PT/2021, Tanggal 8 Maret 2021, perihal Permohonan Keputusan Rektor tentang Pelaksanaan Penelitian Pendanaan Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat di Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2021.

MEMUTUSKAN :

- Menetapkan : **KEPUTUSAN REKTOR TENTANG PELAKSANAAN PENELITIAN PENDANAAN DIREKTORAT RISET DAN PENGABDIAN MASYARAKAT KEMENTERIAN RISET DAN TEKNOLOGI/BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL DI UNIVERSITAS AIRLANGGA TAHUN ANGGARAN 2021.**
- KESATU : Menetapkan Hasil Seleksi Proposal Penelitian Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Kementerian Riset dan Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional Kementerian Riset dan Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional di Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2021.
- KEDUA : Penerima Penelitian Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Kementerian Riset dan Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional di Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2021 sebanyak 313 (tiga ratus tiga belas) judul, dengan susunan nama tim peneliti sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Rektor ini.
- KETIGA : Biaya untuk pelaksanaan kegiatan penelitian sebagaimana dimaksud pada diktum KEDUA adalah sebesar Rp. 39.070.700.000,00 (Tiga Puluh Sembilan Milyar Tujuh Puluh Juta Tujuh Ratus Ribu Rupiah).
- KEEMPAT : Dalam melaksanakan tugasnya, penerima penelitian sebagaimana dimaksud pada diktum KEDUA, bekerja secara jujur dan transparan dengan berpedoman pada peraturan dan ketentuan-ketentuan yang berlaku, serta bertanggungjawab kepada Rektor melalui Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Airlangga.
- KELIMA : Jangka waktu pelaksanaan penelitian sebagaimana dimaksud pada diktum KESATU adalah selama 9 Maret 2021 sampai dengan 16 November 2021.

- KEENAM : Biaya pelaksanaan Keputusan ini dibebankan pada DIPA
Deputi Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan
Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional.
- KETUJUH : Apabila di kemudian hari ditemukan data yang tidak sesuai
dengan fakta maka status penelitian yang bersangkutan
dinyatakan gugur.
- KEDELAPAN : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Surabaya
pada tanggal 9 Maret 2021

REKTOR,

TTD

MOHAMMAD NASIH
NIP 196508061992031002

Salinan sesuai dengan aslinya
Sekretaris Universitas,


KOKO SRIMULYO
NIP. 196602281990021001

LAMPIRAN KEPUTUSAN REKTOR UNIVERSITAS AIRLANGGA

NOMOR : 275/UN3/2021, TANGGAL 9 MARET 2021

TENTANG : PELAKSANAAN PENELITIAN PENDANAAN DIREKTORAT RISET DAN PENGABDIAN MASYARAKAT KEMENTERIAN RISET DAN TEKNOLOGI/
BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL DI UNIVERSITAS AIRLANGGA TAHUN ANGGARAN 2021

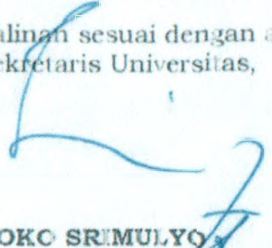
NO	TIM PENELITI	NIDN/ NIDK	FAKULTAS	JUDUL PENELITIAN	SKEMA	BIDANG FOKUS	STATUS	LUARAN WAJIB	LUARAN TAMBAHAN	PENDANAAN
1	1. Dr. Ahmad Yudianto, dr., Sp.FM(K), S.H., M.Kes. 2. Fery Setiawan, drg., M.Si.	8888130017	Fakultas Kedokteran	Efek Ekstrak Kapsaisin Terhadap Penyembuhan Fraktur Tulang Melalui Pengamatan Terhadap Ekspresi CD 34, MMP 8, TNF- α , RANKL, dan NF- κ B Pada tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	Penelitian Pasca Sarjana - Penelitian Disertasi Doktor	Kesehatan	Baru	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	Artikel pada Conference/Seminar Internasional di Pengindeks Bereputasi- Terbit dalam Prosiding	Rp 58.500.000
2	1. Dr. Alpha Fardah Athiyah, dr., Sp.A(K) 2. Dr. I Gusti Made Reza Gunadi Ranuh, dr., Sp.A (K) 3. Andy Darma, dr., Sp.A(K)	0023087301 8811010016	Fakultas Kedokteran	Tatalaksana Konstipasi Pada Anak Palsi Serebral dengan Pendekatan Neuromuskular di RSUD Dr. Soetomo Surabaya	Penelitian Terapan	Kesehatan	Baru	Draft Naskah: Draft Naskah	-	Rp204.000.000
3	1. Dr. Andrianto, dr., Sp.JP(K), FIHA., FASCC. 2. Prof. Dr. Budi Susetio Pikir, dr., Sp.PD. Sp.JP(K)FIHA.	8877700016 0008084905	Fakultas Kedokteran	Pengaruh Pemberian Statin terhadap Ekspresi Sitokin pada Sel Polimorfonuklear yang Terpapar Virus SARS-CoV-2	Penelitian Dasar	Kesehatan	Baru	Monograf (Cetak): Terbit ber ISBN	-	Rp212.030.000
4	1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) 2. Dr. Esti Yunitasari, S.Kp., M.Kes. 3. Supatmi, S.Kep.	0017026307 0017067707	Fakultas Kedokteran	Pengembangan Model Social Support Berbasis Spiritual terhadap Psychological Wellbeing Pasien Kanker Servik dengan Kemoterapi	Penelitian Pasca Sarjana - Penelitian Disertasi Doktor	Kesehatan	Baru	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Published	Artikel pada Conference/Seminar Internasional - Terbit dalam Prosiding ; Buku (berupa buku ajar, monograf, atau buku referensi)-Telah bersertifikat	Rp 59.390.000
5	1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) 2. Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K) 3. Azami Denas, dr., Sp.OG	0017026307 0007075106	Fakultas Kedokteran	PENGARUH FLAVONOID (Theobroma Cacao L) TERHADAP FAKTOR PENGAKTIF PLATELET, FAKTOR NUKLIR (NF) -KB DAN SPESIES OKSIGEN REAKTIF PADA MODEL INFeksi SALURAN KEMIH TIKUS MENOPAUSE	Penelitian Pasca Sarjana - Penelitian Disertasi Doktor	Kesehatan	Baru	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Published	Artikel pada Conference/Seminar Internasional - Terbit dalam Prosiding	Rp 54.200.000

NO	TIM PENELITI	NIDN/ NIDK	FAKULTAS	JUDUL PENELITIAN	SKEMA	BIDANG FOKUS	STATUS	LUARAN WAJIB	LUARAN TAMBAHAN	PENDANAAN
6	1. Prof. Dr. Budi Susetio Pikir, dr., Sp.PD., Sp.JP(K)FIHA. 2. Dr. Andrianto, dr., Sp.JP(K), FIHA., FAsCC. 3. Dr. I Gde Rurus Suryawan, dr., Sp.JP(K)	0008084905 8877700016 8816820016	Fakultas Kedokteran	PENGARUH PEMBERIAN MIKRO RNA miR-1 DAN miR-133a TERHADAP EKSPRESI HDAC4, MEF2 DAN SRFBP1 DALAM PROSES INDUKSI TRANSDIFERENSIASI SEL CD34+ DARAH PERIFER MENJADI KARDIOMIOSIT	Penelitian Dasar	Kesehatan	Lanjutan	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	Jenis luaran: Monograf (Daring); Target: Online ber ISBN	Rp164.830.000
7	1. Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K) 2. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K) 3. Menul Ayu Umborowati, dr., Sp.KK	8865610016 8867700016	Fakultas Kedokteran	Pengaruh Pemberian Lactobacillus plantarum IS-10506 terhadap Disregulasi Imunitas dan Keparahan Penyakit pada Psoriasis Vulgaris	Penelitian Pasca Sarjana - Penelitian Disertasi Doktor	Kesehatan	Baru	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	Artikel pada Conference/Seminar Internasional di Pengindeks Bereputasi- Terbit dalam Prosiding	Rp 55.000.000
8	1. Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K) 2. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K) 3. Linda Astari	8865610016 8867700016	Fakultas Kedokteran	Disregulasi Imunitas dan kadar kortisol pada ENL akut dibandingkan ENL kronik: evaluasi IFN-Gamma, IL-4, FOXP3+, dan IL-17	Penelitian Pasca Sarjana - Penelitian Disertasi Doktor	Kesehatan	Baru	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	-	Rp 55.030.000
9	1. Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K) 2. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K) 3. Sylvia Anggraeni, dr., Sp.KK	8865610016 8867700016	Fakultas Kedokteran	Efektivitas Imunoterapi Spesifik (ITS) Ekstrak Alergen Tungau Debu Rumah (TDR) pada mencit Dermatitis Atopik (DA)	Penelitian Pasca Sarjana - Penelitian Disertasi Doktor	Kesehatan	Baru	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	Artikel pada Conference/Seminar Internasional - Terbit dalam Prosiding	Rp 56.960.000
10	1. Dr. Damayanti Tinduh, dr., Sp.KFR-K 2. Dr. Sri Mardjati Meiwulan, dr., Sp.KFR-K 3. Ditaruni Asrina Utami, dr., Sp.RM	8889900016 8871010016 0017048306	Fakultas Kedokteran	Peran Intervensi Fisik pada Parameter Kebugaran Fisik dan Kualitas Hidup Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2	Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi	Kesehatan	Lanjutan	Dokumen Hasil Uji Substansi: Ada/ Tersedia	-	Rp175.000.000
11	1. Dr. Ema Qurnianingsih, dr., M.Si. 2. Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S(K) 3. Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si.	0014127907 0024097808 0015046204	Fakultas Kedokteran	Efek Bekam Basah pada Nyeri Neuropatik dengan Model Tikus Cedera Konstriksi Kronis	Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi	Kesehatan	Baru	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	-	Rp197.260.000

NO	TIM PENELITI	NIDN/ NIDK	FAKULTAS	JUDUL PENELITIAN	SKEMA	BIDANG FOKUS	STATUS	LUARAN WAJIB	LUARAN TAMBAHAN	PENDANAAN
36	1. Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes. 2. Nur Ariska Nugrahani, drg.	0014115906 09172435300 9	Fakultas Kedokteran Gigi	Identifikasi dan Karakterisasi MSCRAMMS (Microbial Surface Recognizing Adhesive Matrix Molecules) Enterococcus faecalis secara imunologi Molekuler pada Gigi Molar Rattus Novergicus Sprague Dawley	Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi	Kesehatan	Lanjutan	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	-	Rp152.000.000
37	1. Adlastuti Endah Parmadiati, drg., M.Kes., Sp.PM 2. Nurina Febriyanti Ayuningtyas, drg., M.Kes., Ph.D. 3. Fatma Yasmin Mahdani, drg., M.Kes.	0017055903 0015028603 0012128802	Fakultas Kedokteran Gigi	ARTIFISIAL SALIVA DENGAN KANDUNGAN OLIVE OIL SEBAGAI INOVASI TERAPI XEROSTOMIA PADA POPULASI LANJUT USIA	Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi	Kesehatan	Lanjutan	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	Jenis luaran: Artikel pada Conference/Seminar Internasional ; Target: Terbit dalam Prosiding	Rp140.000.000
38	1. Dr. Agung Krismariono, drg., M.Kes., Sp.Perio(K) 2. Prof. Dr. R. Darmawan Setijanto, drg., M Kes.	0007036801 0005106109	Fakultas Kedokteran Gigi	Model Kebijakan Regulasi Distribusi Dokter Gigi berbasis Sistem Informasi Geografis Kota Surabaya	Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi	Kesehatan	Baru	Buku Ajar: Terbit ber ISBN	-	Rp136.170.000
39	1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes. 2. Prof. RM. Coen Pramono D, drg., SU., Sp. BM (K) 3. Indra Mulyawan, drg., Sp.BM., FICS	0011127110 0010025405 0029128404	Fakultas Kedokteran Gigi	Circulating Cell Free DNA sebagai Deteksi Dini pada Mutasi Gen Penyebab Celah bibir dan langit-langit	Penelitian Dasar	Kesehatan	Lanjutan	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	Jenis luaran: Artikel di Jurnal Nasional terakreditasi peringkat 1-3; Target: Accepted	Rp160.000.000
40	1. Prof. Dr. Chiquita Prahasanti, drg., Sp.Perio 2. Lambang Bargowo, drg., M.Kes., Sp.Perio 3. I Komang Evan Wijaksana, drg., Sp.Perio	0009095807 0001058008 0009089106	Fakultas Kedokteran Gigi	PENGEMBANGAN KOMBINASI HA-PMMA SEBAGAI BAHAN KANDIDAT IMPLANT DENGAN MELIHAT EKSPRESI MARKER OSTEOGENESIS BMP-2 , ALP, RUNX2, OSTEOPOINTIN, OSTEOCALCIN, OPG, RANKL DAN VEGF	Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi	Kesehatan	Baru	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	-	Rp195.000.000
41	1. Prof. Dr. David Buntoro Kamadjaja, drg., MDS., Sp.BM(K) 2. Muhammad Subhan Amir, drg., Ph.D.	0012026504 0014127909	Fakultas Kedokteran Gigi	Analisis Potensi Osteoinduktif Partikel Demineralized freeze-dried bovine bone xenograft	Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi	Kesehatan	Lanjutan	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	-	Rp140.000.000

NO	TIM PENELITIAN	NIDN / NIDK	FAKULTAS	JUDUL PENELITIAN	SKEMA	BIDANG FOKUS	STATUS	LUARAN WAJIB	LUARAN TAMBAHAN	PENDANAAN
310	1. Endang Fitriyah Mannan, S.Sos., M.Hum. 2. Muhammad Rifky Nur Pratama, S.IIP., MA.	001307502	Fakultas Vokasi	Pendidikan Literasi Digital Dalam Pembelajaran Heutagogi: Studi pada mahasiswa Fakultas Vokasi Universitas Airlangga	Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi	Sosial Humaniora, Seni Budaya, Pendidikan Penelitian Lapangan Dalam Negeri (Menengah)	Baru	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	Artikel di Jurnal Nasional terakreditasi peringkat 1-3: Accepted	Rp140,000,000
311	1. Rini Hamsidi, S.Farm., Apt., M.Farm. 2. Myrna Adianti, S.Si., M.Kes. 3. Mays Septiana, S.Si., M.Si.	0005078106 0001038207 0014096909	Fakultas Vokasi	PENENTUAN DOSIS EFEKTIF DAN KEAMANAN EKSTRAK ETANOL BUNGA KASUMBA TURATE (Carthamus tinctorius Linn.) SEBAGAI BAHAN BAKU OBAT ANTIMALARIA	Penelitian Dasar	Kesehatan	Lanjutan	Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted	Jenis luaran: Paten proses; Target: Terbit no-nor pendaftaran paten Jenis luaran: Artikel di Jurnal Nasional terakreditasi peringkat 1-3; Target: Accepted	Rp150,000,000
312	1. Dr. Sianiwati Goenharso, drg., M.S. 2. Elly Rusdiana, drg., M.Kes.	0012126107 0009065804	Fakultas Vokasi	Model Sistem Pembelajaran Teknik Kesehatan Gigi berbasis intervensi Perilaku dalam Pengembangan Wirausaha Mandiri	Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi	Kesehatan	Baru	Buku Ajar Terbit ber ISBN		Rp189,710,000
313	1. Sri Redjek. Indani, drg., M.Kes. 2. Eny Inayati, drg., M.Kes.	0014026102 0018046008	Fakultas Vokasi	Analisis Perilaku Konsumen Laboratorium Kedokteran Gigi Daerah Urban dan Rural dalam Masyarakat Milenial	Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi	Kesehatan	Baru	Buku Ajar Terbit ber ISBN		Rp117,290,000

Salinan sesuai dengan aslinya
Sekretaris Universitas,


KOKO SRIMULYO
N.P. 196602281990021001

Ditetapkan di Surabaya

REKTOR,

TTD

MOHAMMAD NASIH
N.P. 196508061992031002



**PERJANJIAN PENDANAAN PENELITIAN
SKEMA PENELITIAN DASAR (PD)
TAHUN ANGGARAN 2021
NOMOR: 302/UN3.15/PT/2021**

Pada hari ini **Rabu** tanggal **Sepuluh** bulan **Maret** tahun **Dua Ribu Dua Puluh Satu**, kami yang bertanda tangan di bawah ini:

1. **Dr. Gadis Meinar Sari, dr.,
M.Kes.** : Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Airlangga, dalam hal ini bertindak untuk dan atas nama Universitas Airlangga, yang berkedudukan di Kampus C Universitas Airlangga, Mulyorejo - Surabaya untuk selanjutnya disebut **PIHAK PERTAMA**;
2. **Dr. Agung Sosiawan, drg.,
M.Kes.** : Dosen Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, dalam hal ini bertindak sebagai pengusul dan Ketua Pelaksana Penelitian Tahun Anggaran 2021 untuk selanjutnya disebut **PIHAK KEDUA**.

PIHAK PERTAMA dan **PIHAK KEDUA**, secara bersama-sama, selanjutnya disebut **PARA PIHAK** bersepakat mengikatkan diri dalam suatu Perjanjian Pendanaan Penelitian Dasar (PD) Tahun Anggaran 2021 dengan ketentuan dan syarat-syarat sebagai berikut:

**PASAL 1
DASAR HUKUM**

Perjanjian Pendanaan Penelitian ini berdasarkan kepada:

1. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2003 tentang Keuangan Negara;
2. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional;
3. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 01 Tahun 2004 tentang Perbendaharaan Negara;
4. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 15 Tahun 2004 tentang Pemeriksaan Pengelolaan dan Tanggung Jawab Keuangan Negara;
5. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi;
6. Undang-Undang Nomor 11 Tahun 2019 tentang Sistem Nasional Ilmu Pengetahuan dan Teknologi;
7. Peraturan Pemerintah Nomor 26 Tahun 2015 tentang bentuk dan Mekanisme Perguruan Tinggi Negeri Badan Hukum sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 8 Tahun 2020 tentang Perubahan Atas Peraturan Pemerintah Nomor 26 Tahun 2015 tentang Bentuk dan Mekanisme Pendanaan Perguruan Tinggi Negeri Badan Hukum;
8. Peraturan Presiden Nomor 16 Tahun 2018 tentang Pengadaan Barang dan Jasa Pemerintah;
9. Peraturan Presiden Nomor 50 Tahun 2020 tentang Kementerian Riset dan Teknologi;

10. Keputusan Presiden Nomor 113/P Tahun 2019 tentang Pembentukan Kementerian dan Pengangkatan Menteri Kabinet Kerja Periode Tahun 2019-2024;
11. Peraturan Menteri Keuangan Nomor 100/PMK.02/2020 tentang Tata Cara Penyediaan, Pencairan, dan Pertanggungjawaban Pemberian Bantuan Pendanaan Perguruan Tinggi Negeri Badan Hukum;
12. Peraturan Menteri Keuangan Nomor 119/PMK.02/2020 tentang Standar Biaya Masukan Tahun Anggaran 2021;
13. Peraturan Menteri Keuangan Nomor 112/PMK.02/2020 tentang Standar Biaya Keluaran Tahun Anggaran 2021;
14. Peraturan Menteri Keuangan Nomor 203/PMK.05/2020 tentang Tata Cara Pembayaran dan Pertanggungjawaban Anggaran Penelitian Atas Beban Anggaran Pendapatan dan Belanja Negara;
15. Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia Nomor 69 tahun 2016 tentang Tata Cara Pembentukan Komite Penilaian dan/atau Reviewer Penelitian sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia Nomor 27 tahun 2019 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia Nomor 69 tahun 2016 tentang Pedoman Pembentukan Komite Penilaian dan/atau Reviewer dan Tata Cara Pelaksanaan Penilaian Penelitian dengan Menggunakan Standar Biaya Keluaran;
16. Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia Nomor 20 tahun 2018 tentang Penelitian;
17. Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia Nomor 12 tahun 2019 tentang Bantuan Operasional Perguruan Tinggi Negeri;
18. Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Nomor 38 Tahun 2019 tentang Prioritas Riset Nasional Tahun 2020-2024;
19. Keputusan Menteri Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Nomor 105/M/KPT/2019 tentang Penggunaan Bantuan Operasional Perguruan Tinggi Negeri Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Tahun 2019;
20. Keputusan Menteri Riset dan Teknologi/Kepala Badan Riset dan Inovasi Nasional Nomor 2/M/KPT/2021 tentang Pejabat Perbendaharaan pada Satuan Kerja Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional;
21. Keputusan Kuasa Pengguna Anggaran Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Nomor 1/E1/KPT/2021 tentang tentang Pejabat Perbendaharaan pada Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi / Badan Riset dan Inovasi Nasional Tahun Anggaran 2021;
22. Keputusan Kuasa Pengguna Anggaran Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional Nomor 8/E1/KPT/ 2021 tentang Penetapan Pendanaan Penelitian untuk Perguruan Tinggi Badan Hukum Tahun Anggaran 2021;
23. Kontrak Penelitian Tahun Anggaran 2021 antara Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan dengan Rektor Universitas Airlangga Nomor 4/E1/KP.PTNBH/2021;
24. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 275/UN3/2021 tentang Pelaksanaan Penelitian Pendanaan Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Kementerian Riset, dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional Tahun 2021.

PASAL 2
RUANG LINGKUP PERJANJIAN

PIHAK PERTAMA memberikan pendanaan kepada **PIHAK KEDUA** dan **PIHAK KEDUA** menerima pendanaan tersebut dari **PIHAK PERTAMA**, untuk melaksanakan dan menyelesaikan Penelitian Dasar Tahun Anggaran 2021 dengan judul:

Circulating Cell Free DNA sebagai Deteksi Dini pada Mutasi Gen Penyebab Celah bibir dan langit-langit

PASAL 3
JANGKA WAKTU

Perjanjian Pendanaan Penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 dilaksanakan dalam jangka waktu 1 (satu) tahun.

PASAL 4
KEWAJIBAN DAN HAK

- (1) **PIHAK PERTAMA** mempunyai kewajiban:
 - a. memberikan pendanaan penelitian kepada **PIHAK KEDUA**;
 - b. melakukan pemantauan dan evaluasi;
 - c. melakukan penilaian luaran penelitian; dan
 - d. melakukan validasi luaran tambahan.
- (2) **PIHAK KEDUA** mempunyai kewajiban melaksanakan **Perjanjian Pendanaan Penelitian** dan mengunggah ke laman SIMLITABMAS paling lambat tanggal 16 November 2021 dokumen sebagai berikut:
 1. Revisi Proposal Penelitian;
 2. Surat Pernyataan Kesanggupan Penyusunan Laporan Penelitian;
 3. Catatan Harian Pelaksanaan Penelitian;
 4. Laporan Kemajuan Pelaksanaan Penelitian;
 5. Surat Pernyataan Tanggung Jawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan;
 6. Laporan Akhir Penelitian; dan
 7. Luaran Penelitian.
- (3) **PIHAK PERTAMA** mempunyai hak menerima dokumen hasil unggahan di laman SIMLITABMAS sebagai berikut:
 1. Revisi Proposal Penelitian;
 2. Surat Pernyataan Kesanggupan Penyusunan Laporan Penelitian;
 3. Catatan Harian Pelaksanaan Penelitian;
 4. Laporan Kemajuan Pelaksanaan Penelitian;
 5. Surat Pernyataan Tanggung Jawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan;
 6. Laporan Akhir Penelitian; dan
 7. Luaran Penelitian.
- (4) **PIHAK KEDUA** mempunyai hak mendapatkan dana penelitian dari **PIHAK PERTAMA**

PASAL 5
CARA PEMBAYARAN

- (1) **PIHAK PERTAMA** memberikan pendanaan penelitian sebesar **Rp 160.000.000,- (Seratus Enam Puluh Juta Rupiah)** yang dibebankan kepada DIPA Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional.
- (2) Proses pembayaran pendanaan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan dengan dua tahap pencairan, yaitu bulan April dan Oktober sesuai dengan jadwal pembayaran sebagaimana dimaksud pada Pasal 8 Peraturan Menteri Keuangan Nomor 100/PMK.02/2020 tentang Tata Cara Penyediaan, Pencairan, dan Pertanggungjawaban Pemberian Bantuan Pendanaan Perguruan Tinggi Negeri Badan Hukum.
- (3) Pendanaan penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibayarkan oleh **PIHAK PERTAMA** kepada **PIHAK KEDUA** secara bertahap:
 - a. Pembayaran Tahap Pertama sebesar **Rp 112.000.000 (Seratus Dua Belas Juta Rupiah)**
 - b. Pembayaran Tahap Kedua sebesar **Rp 48.000.000 (Empat Puluh Delapan Juta Rupiah)**
 - c. Pembayaran dana luaran tambahan Rp. ,- ()
- (4) Pembayaran sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dibayarkan kepada rekening **PIHAK KEDUA** melalui mekanisme Pembayaran Langsung (LS) dari PT Bank Negara Indonesia (Persero) Tbk. Kantor Cabang Pembantu Unair.
- (5) Pembayaran pada Skema Penelitian Dasar, Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi, Penelitian Terapan, dan Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi, dibayarkan secara bertahap sebesar 70% dan 30%.
- (6) Pembayaran pada Skema Penelitian Pasca Sarjana-Penelitian Pendidikan Magister Menuju Dokter Sarjana Unggul, dan Penelitian Pasca Sarjana-Penelitian Disertasi Doktor dilaksanakan secara sekaligus (100%) diawal bersamaan dengan Pembayaran Tahap Pertama skema yang lainnya.
- (7) Pendanaan Penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibayarkan kepada **PIHAK KEDUA** melalui rekening ketua peneliti sebagai berikut:

Nama Pemilik Rekening : Agung Sosiawan
Nomor Rekening : 0375172836
Nama Bank : BNI
- (8) **PIHAK PERTAMA** tidak bertanggungjawab atas keterlambatan dan/atau tidak terbayarnya sejumlah dana, yang disebabkan oleh kesalahan **PIHAK KEDUA** dalam menyampaikan informasi sebagaimana dimaksud pada ayat (7)

PASAL 6
PENGGANTIAN KEANGGOTAAN

- (1) Perubahan terhadap susunan tim pelaksana penelitian dan substansi penelitian dapat dibenarkan apabila telah mendapat persetujuan dari Direktur Riset dan Pengabdian Masyarakat Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional.

- (2) Apabila Ketua Tim Pelaksana Penelitian tidak dapat menyelesaikan penelitian atau mengundurkan diri, maka **PIHAK PERTAMA** berhak menunjuk pengganti Ketua Tim Pelaksana Penelitian yang merupakan salah satu anggota tim dengan mempertimbangkan masukan dari anggota tim dan setelah mendapat persetujuan tertulis dari Direktur Riset dan Pengabdian Masyarakat Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional.
- (3) Dalam hal tidak adanya pengganti Ketua Tim Pelaksana Penelitian sesuai dengan syarat dan ketentuan, maka penelitian dibatalkan dan dana dikembalikan ke Kas Negara.

PASAL 7 LUARAN PENELITIAN

- (1) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk mencapai target luaran wajib penelitian berupa **Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi: Accepted**, dan mengunggahnya ke laman SIMLITABMAS.
- (2) **PIHAK KEDUA** diharapkan dapat mencapai luaran tambahan penelitian berupa **Jenis luaran: Artikel di Jurnal Nasional terakreditasi peringkat 1-3; Target: Accepted**, dan mengunggahnya ke laman SIMLITABMAS.
- (3) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk mencantumkan sumber pendanaan pada setiap publikasi atau bentuk apapun yang berkaitan dengan hasil penelitian ini yakni **Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat, Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional**.

PASAL 8 MONITORING DAN EVALUASI

PIHAK PERTAMA dalam rangka koordinasi, pengawasan, dan pemantauan, akan melakukan Monitoring dan Evaluasi terhadap kemajuan pelaksanaan penelitian Tahun Anggaran 2021.

PASAL 9 PAJAK

PIHAK KEDUA berkewajiban memotong dan menyetor pajak ke kantor pelayanan pajak setempat yang berkenaan dengan kewajiban pajak sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku

PASAL 10 KEKAYAAN INTELEKTUAL

- (1) Hak Kekayaan Intelektual yang dihasilkan dari pelaksanaan penelitian diatur dan dikelola sesuai dengan peraturan dan perundang-undangan.
- (2) Setiap publikasi, makalah, dan/atau ekspos dalam bentuk apapun yang berkaitan dengan hasil penelitian ini wajib mencantumkan **Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat, Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional** sebagai pemberi dana penelitian.

- (3) Pencantuman nama pihak pemberi dana sebagaimana dimaksud pada ayat (2), paling sedikit mencantumkan nama Kementerian Riset dan Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional.
- (4) Hasil penelitian berupa peralatan dari kegiatan ini adalah milik negara dan dapat dihibahkan kepada institusi/ lembaga melalui Berita Acara Serah Terima (BAST) untuk keberlanjutan pengembangan penelitian, dicatat secara tertib dan akuntabel dalam inventaris barang PTNBH sesuai dengan peraturan Perundang-undangan.

PASAL 11 INTEGRITAS AKADEMIK

- (1) Pelaksana penelitian wajib menjunjung tinggi integritas akademik yaitu komitmen dalam bentuk perbuatan yang berdasarkan pada nilai kejujuran, kredibilitas, kewajaran, kehormatan, dan tanggung jawab dalam kegiatan penelitian yang dilaksanakan.
- (2) Penelitian dilakukan sesuai dengan kerangka etika, hukum, dan profesionalitas, serta kewajiban sesuai dengan peraturan yang berlaku.
- (3) Penelitian dilakukan dengan menjunjung tinggi standar ketelitian dan integritas tertinggi dalam semua aspek penelitian.

PASAL 12 KEADAAN KAHAR/ MEMAKSA

- (1) **PARA PIHAK** dibebaskan dari tanggung jawab atas keterlambatan atau kegagalan dalam memenuhi kewajiban yang dimaksud dalam **Perjanjian Pendanaan Penelitian** disebabkan atau diakibatkan oleh peristiwa atau kejadian di luar kekuasaan **PARA PIHAK** yang dapat digolongkan sebagai keadaan memaksa (*force majeure*).
- (2) Peristiwa atau kejadian yang dapat digolongkan keadaan memaksa (*force majeure*) dalam **Perjanjian Pendanaan Penelitian** ini adalah bencana alam, wabah penyakit, kebakaran, perang, blokade, peledakan, sabotase, revolusi, pemberontakan, huru-hara, serta adanya tindakan pemerintah dalam bidang ekonomi dan moneter yang secara nyata berpengaruh terhadap pelaksanaan **Perjanjian Pendanaan Penelitian** ini.
- (3) Apabila terjadi keadaan memaksa (*force majeure*) maka pihak yang mengalami wajib memberitahukan kepada pihak lainnya secara tertulis, selambat-lambatnya dalam waktu 7 (tujuh) hari kerja sejak terjadinya keadaan memaksa (*force majeure*), disertai dengan bukti-bukti yang sah dari pihak yang berwajib, dan **PARA PIHAK** dengan itikad baik akan segera membicarakan penyelesaiannya.

PASAL 13 PENYELESAIAN PERSELISIHAN

- (1) Apabila terjadi perselisihan antara **PIHAK PERTAMA** dan **PIHAK KEDUA** dalam pelaksanaan **Perjanjian Pendanaan Penelitian** ini akan dilakukan penyelesaian secara musyawarah untuk mencapai mufakat.
- (2) Dalam hal tidak tercapai penyelesaian secara musyawarah dan mufakat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) maka penyelesaian dilakukan melalui proses

hukum yang berlaku dengan memilih domisili hukum di Pengadilan Negeri Surabaya.

PASAL 14 AMANDEMEN KONTRAK

Apabila terdapat hal lain yang belum diatur atau terjadi perubahan dalam **Perjanjian Pendanaan Penelitian** ini, maka akan dilakukan amandemen.

PASAL 15 SANKSI

Apabila sampai dengan batas waktu yang telah ditetapkan untuk melaksanakan **Perjanjian Pendanaan Penelitian** telah berakhir, **PIHAK KEDUA** tidak melaksanakan kewajiban sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4 ayat (2), maka **PIHAK KEDUA** dikenai sanksi administratif sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

PASAL 16 LAIN-LAIN

- (1) **PIHAK KEDUA** menjamin bahwa penelitian dengan judul tersebut di atas belum pernah dibiayai dan/atau diikutsertakan pada Pendanaan Penelitian lainnya, baik yang diselenggarakan oleh instansi, lembaga, perusahaan atau yayasan, baik di dalam maupun di luar negeri.
- (2) Segala sesuatu yang belum cukup diatur dalam Perjanjian ini dan dipandang perlu diatur lebih lanjut dan dilakukan perubahan oleh **PARA PIHAK**, maka perubahan-perubahannya akan diatur dalam perjanjian tambahan atau perubahan yang merupakan satu kesatuan dan bagian yang tidak terpisahkan dari Perjanjian ini.

PASAL 17 PENUTUP

Perjanjian Pendanaan Penelitian ini dibuat dan ditandatangani oleh **PARA PIHAK** pada hari dan tanggal tersebut di atas, dibuat dalam rangkap 3 (Tiga) bermaterai cukup sesuai dengan ketentuan yang berlaku, yang masing - masing mempunyai kekuatan hukum yang sama dan biaya materai dibebankan kepada **PIHAK KEDUA**.



Dr. Gadis Meinar Sari, dr., M.Kes.
NIDN 0004056612



Dr. Agung Soslawan, drg., M.Kes.
NIDN 0011127110

**PENELITIAN DASAR PERGURUAN TINGGI
(PDPT)**



**“*Circulating Cell Free DNA* sebagai Deteksi Dini pada Mutasi Gen Penyebab
Celah bibir dan langit-langit”**

TIM PENELITI

Ketua Peneliti

Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes (NIDN: 0011127110)

Anggota Peneliti

Prof. RM. Coen Pramono D, drg., SU., Sp. BM (K) (NIDN:0010025405)

Indra Mulyawan, drg., Sp.BMM., FICS (NIDN : 0215068602)

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
MARET 2020**

SURAT PERTANGGUNGJAWABAN DANA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Sesuai dengan : 1. U.U. Nomor 17 Tahun 2003 tentang Keuangan Negara;
2. U.U. Nomor 1 Tahun 2004 tentang Perbendaharaan Negara;
3. U.U. Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional;
4. U.U. Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi;
5. P.P. Nomor 57 Tahun 1954 tentang Pendirian Universitas Airlangga di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah nomor : 3 Tahun 1955 tentang perubahan Peraturan Pemerintah Nomor : 1954;
6. P.P. Nomor 37 Tahun 2009 tentang Dosen;
7. P.P. Nomor 30 Tahun 2014 tentang Statuta Universitas Airlangga;
8. Peraturan Wali Amanat Universitas Airlangga.

Unit Kerja : 2 0 2 0 0 Lembaga Penelitian Dan Pengabdian Masyarakat Universitas Airlangga

Kode Kegiatan :
Kode Rekening :

Telah Terima : Rektor Universitas Airlangga

Terbilang Rp. : Seratus Dua Belas Juta Rupiah

Untuk Pembayaran : Penelitian DRPM Kemenristek RI Universitas Airlangga Tahun 2021

Judul : Circulating Cell Free DNA sebagai Deteksi Dini pada Mutasi Gen Penyebab Celah bibir dan langit-langit

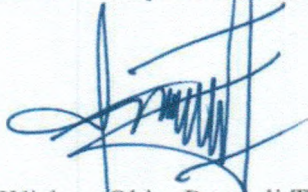
Sumber Dana : DRPM Kemenristek RI Tahun Anggaran 2021

Termin : I

Ketua Peneliti : Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes.

Jumlah : **Rp. 112.000.000**

Lunas Dibayar Bendahara



Wishnu Okky Pranadi Tirta
NIP. 199210232018013101

Surabaya, 10 Maret 2021

Ketua Peneliti



Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes.
NIDN. 0011127110

Mengetahui / Menyetujui
Atas Nama Langsung Bendahara



Dr. Gladis Meinar Sari, dr., M.Kes.
NIP. 196605041996032001

SURAT PERTANGGUNGJAWABAN DANA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Sesuai dengan : 1. U.U. Nomor 17 Tahun 2003 tentang Keuangan Negara;
2. U.U. Nomor 1 Tahun 2004 tentang Perbendaharaan Negara;
3. U.U. Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional;
4. U.U. Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi;
5. P.P. Nomor 57 Tahun 1954 tentang Pendirian Universitas Airlangga di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah nomor : 3 Tahun 1955 tentang perubahan Peraturan Pemerintah Nomor : 1954;
6. P.P. Nomor 37 Tahun 2009 tentang Dosen;
7. P.P. Nomor 30 Tahun 2014 tentang Statuta Universitas Airlangga;
8. Peraturan Wali Amanat Universitas Airlangga.

Unit Kerja : 2 0 2 0 0 Lembaga Penelitian Dan Pengabdian Masyarakat Universitas Airlangga

Kode Kegiatan :
Kode Rekening :

Telah Terima : Rektor Universitas Airlangga

Terbilang Rp. : Empat Puluh Delapan Juta Rupiah

Untuk Pembayaran : Penelitian DRPM Kemenristek RI Universitas Airlangga Tahun 2021

Judul : Circulating Cell Free DNA sebagai Deteksi Dini pada Mutasi Gen Penyebab Celah bibir dan langit-langit

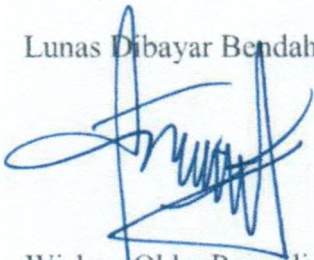
Sumber Dana : DRPM Kemenristek RI Tahun Anggaran 2021

Termin : II

Ketua Peneliti : Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes.

Jumlah : **Rp. 48.000.000**

Lunas Dibayar Bendahara



Wisnu Okky Pranadi Tirta
NIP. 199210232018013101

Surabaya, 10 Maret 2021
Ketua Peneliti



Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes.
NIDN. 0011127110



Dr. Gadis Meinar Sari, dr., M.Kes.
NIP. 196605041996032001

SURAT PERNYATAAN TANGGUNGJAWAB MUTLAK

Hibah Riset DRPM 2021

No.: 39/DRPM/Thp-II/2021

Yang bertanda tangan di bawah ini

1. Nama : Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes.
2. N I D N : 0011127110
3. Jabatan : Ketua Peneliti
4. Fak/Lembaga : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga
5. Sumber Dana : DRPM Kemenristek RI Tahun Anggaran 2021
6. SK Rektor : 275/UN3/2021 tanggal, 09 Maret 2021
7. Nilai Kontrak : Rp **160.000.000,-** (Seratus Enam Puluh Juta Rupiah)
8. Tahap II : Rp **48.000.000,-** (Empat Puluh Delapan Juta Rupiah)
9. Kegiatan : Riset DRPM Kemenristek RI Tahun Anggaran 2021
10. Judul : Circulating Cell Free DNA sebagai Deteksi Dini pada Mutasi Gen Penyebab Celah bibir dan langit-langit

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa :

1. Bertanggungjawab mutlak dalam pembelanjaan dana Riset DRPM Kemenristek RI Tahun Anggaran 2021 dan berkewajiban untuk menyimpan semua copy bukti-bukti pengeluaran dan Asli sesuai dengan jumlah dana yang diterima;
2. Berkewajiban mengembalikan sisa dana yang tidak dibelanjakan ke Kas Negara;
3. Berkewajiban memungut dan menyetor pajak-pajak sesuai ketentuan yang berlaku;
4. Bertanggungjawab penuh atas data administrasi pelaksanaan penerima dana Hibah Riset DRPM Kemenristek RI Tahun Anggaran 2021.

Demikian Surat Pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 10 Maret 2021

Ketua Peneliti,



Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes.
NIDN. 0011127110

SURAT PERNYATAAN TANGGUNG JAWAB BELANJA

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dr.AGUNG SOSIAWAN,drg,MH.,M.Kes

Alamat : Pakis Tirtosari XVI/33 Surabaya

berdasarkan Surat Keputusan Nomor 39/DRPM/thp-I/2021 dan Perjanjian / Kontrak Nomor 302/UN3.15/PT/2021 mendapatkan Anggaran Penelitian Circulating Cell Free DNA sebagai

Deteksi Dini pada Mutasi Gen Penyebab Celah bibir dan langit-langit sebesar 112,000,000 .

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Biaya kegiatan penelitian di bawah ini meliputi :

No	Uraian	Jumlah
01	Bahan ATK, Bahan Penelitian.	49,750,000
02	Pengumpulan Data FGD Persiapan Penelitian, Honor Admin Peneliti, Transportasi, Honor Pembantu Lapangan, Biaya Konsumsi, Honor Petugas Survey, Honor Pembantu Peneliti.	7,125,000
03	Analisis Data (Termasuk Sewa Peralatan) Honor Pengolah Data, Biaya Analisis Sampel.	37,125,000
04	Pelaporan, Luaran Wajib dan Luaran Tambahan Biaya Publikasi Artikel di Jurnal Nasional, Biaya Publikasi Artikel di Jurnal Internasional.	18,000,000
	Jumlah	112.000.000

2. Jumlah uang tersebut pada angka 1, benar-benar dikeluarkan untuk pelaksanaan kegiatan penelitian dimaksud.

Demikian surat pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya.

Surabaya, 10 - 9 - 2021

Ketua,



(Dr.AGUNG SOSIAWAN,drg.,MH., M.Kes)
NIP/NIK 197112112008121003

SURAT PERNYATAAN TANGGUNG JAWAB BELANJA

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dr.AGUNG SOSIAWAN,drg.,MH.,M.Kes

Alamat : Pakis Tirtosari XVI/33 Surabaya

berdasarkan Surat Keputusan Nomor 39/DRPM/thp-I/2021 dan Perjanjian / Kontrak Nomor 302/UN3.15/PT/2021 mendapatkan Anggaran Penelitian Circulating Cell Free DNA sebagai Deteksi Dini pada Mutasi Gen Penyebab Celah bibir dan langit-langit sebesar 160,000,000 . Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Biaya kegiatan penelitian di bawah ini meliputi :

No	Uraian	Jumlah
01	Bahan ATK, Bahan Penelitian, Barang Persediaan	76,350,000
02	Pengumpulan Data FGD Persiapan Penelitian, Honor Admin Peneliti, Transportasi, Honor Pembantu Lapangan, Biaya Konsumsi,Honor Petugas Survey, Honor Pembantu Peneliti, Honor Sekretariat	9,025,000
03	Analisis Data (Termasuk Sewa Peralatan) Honor Pengolah Data, Biaya Analisis Sampel, Obyek Penelitian	46,125,000
04	Pelaporan, Luaran Wajib dan Luaran Tambahan Biaya Publikasi Artikel di Jurnal Nasional, Biaya Publikasi Artikel di Jurnal Internasional, Seminar Internasional dan Seminar Nasional	28,500,000
	Jumlah	160.000.000

2. Jumlah uang tersebut pada angka 1, benar-benar dikeluarkan untuk pelaksanaan kegiatan penelitian dimaksud.

Demikian surat pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya.

Surabaya, 18 - 11 - 2021

Ketua,



(Dr AGUNG SOSIAWAN,drg.,MH, M.Kes)
NIP/NIK 197112112008121003

SURAT PERNYATAAN TANGGUNGJAWAB MUTLAK

Yang bertanda tangan di bawah ini

1. Nama : Dr.Agung Sosiawan,drg.,M.Kes.,MH
2. N I D N : 0011127110
3. Fakultas : Kedokteran Gigi
4. Nilai Kontrak : Rp.160.000.000
5. Nomor Kontrak : 302/UN3.15/PT/2021
6. Tahun Anggaran : 2021
7. Skema : Penelitian Dasar Perguruan Tinggi
8. Judul : Circulating Cell Free DNA sebagai Deteksi Dini pada Mutasi Gen Penyebab Celah Bibir dan Langit-langit

No	Aktivitas	Harga Satuan	Volume	Satuan	Total
1	Biaya Pembantu Peneliti an. Mala Kurniati	Rp.1.250.000	4	OK	Rp.5.000.000
2	Biaya Pembantu Peneliti an. Eta Radhianto	Rp.1.250.000	4	OK	Rp.5.000.000
3	Biaya Pembantu Peneliti an. Indah Pebriani	Rp.1.250.000	4	OK	Rp.5.000.000
4	Biaya Pembantu Peneliti an.Yoni Abdurrahman	Rp.1.250.000	4	OK	Rp.5.000.000
5	Biaya Administrasi Penelitian an.Nur Septiani	Rp.1.500.000	1	OK	Rp.1.500.000
6	Biaya Pembantu Lapangan an. Nada Fajrina	Rp 80.000	10	OK	Rp.800.000
7	Biaya Pembantu Lapangan an. Zaydan	Rp.80.000	10	OK	Rp.800.000
8	Biaya Pembantu Lapangan an. Dhinda Novia	Rp.80.000	10	OK	Rp.800.000
9	Biaya Pembantu Lapangan an. Intan Triatmaja	Rp.80.000	10	OK	Rp.800.000
10.	Biaya Translate Naskah I dan II Jurnal Luaran Penelitian	Rp3.250.000	2	OK	Rp.6.500.000
11.	Biaya Proofread Naskah I dan II Jurnal Luaran Penelitian	Rp.2.500.000	2	OK	Rp.5.000.000

12.	Biaya Analisis Data Naskah I dan II Jurnal Luaran Penelitian	Rp.2.375.000	2	OK	Rp.4.750.000
13.	Biaya Editing Naskah I dan II Jurnal Luaran Penelitian	Rp.2.375.000	2	OK	Rp.4.750.000
14.	Pembelian ATK	Rp.880.000	1	Kegiatan	Rp.880.000
15.	Konsumsi	Rp.300.000	6	Kegiatan	Rp.1.800.000
16.	Pembelian Bahan Habis Pakai (Genetica Science)	Rp.556.300	1	Kegiatan	Rp.556.300
17.	Pembelian Bahan Habis Pakai (Dua Bintang)	Rp.22.651.750	1	Kegiatan	Rp.22.651.750
18.	Pembelian Bahan Habis Pakai (Genetica Science)	Rp.951.500	1	Kegiatan	Rp.951.500
19.	Pembelian Bahan Habis Pakai (Dua Bintang)	Rp.55.000.000	1	Kegiatan	Rp.55.000.000
20.	Pembelian Bahan Habis Pakai (Genetica Science)	Rp.2.680.300	1	Kegiatan	Rp.2.680.300
21.	Biaya Pengambilan Sampel Periode I	Rp.7.000.000	1	Kegiatan	Rp.7.000.000
22.	Pengambilan Sampel Periode II	Rp.5.000.000	1	Kegiatan	Rp.5.000.000
23.	Biaya Sewa Mobil (transportasi)	Rp.500.000	10	Kegiatan	Rp.5000.000
24.	Biaya Accepted Journal of International Dental and Medical Research (Q3)	Rp.12.788.523	1	Kegiatan	Rp.12.788.523
Jumlah Dana					Rp. 160.008.373

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa :

1. Bertanggungjawab secara mutlak sesuai dengan RAB dalam pembelanjaan dana penelitian dan bersedia menyimpan bukti-buktinya sesuai dengan standar biaya yang berlaku;
2. Berkewajiban mengembalikan sisa dana yang tidak dibelanjakan ke Kas Negara/Universitas Airlangga;
3. Berkewajiban memungut dan menyetor pajak-pajak sesuai ketentuan yang berlaku;
4. Berkewajiban membuat Berita Acara Serah Terima ke Universitas Airlangga apabila melakukan transaksi pembelian barang modal.

Demikian Surat Pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 26 Mei 2022
Ketua Peneliti,



Dr.Agung Sosiawan, drg., M.Kes., MH
NIDN. 0011127110

Pengisian poin C sampai dengan poin H mengikuti template berikut dan tidak dibatasi jumlah kata atau halaman namun disarankan ringkas mungkin. Dilarang menghapus/modifikasi template ataupun menghapus penjelasan di setiap poin.

C. HASIL PELAKSANAAN PENELITIAN: Tuliskan secara ringkas hasil pelaksanaan penelitian yang telah dicapai sesuai tahun pelaksanaan penelitian. Penyajian meliputi data, hasil analisis, dan capaian luaran (wajib dan atau tambahan). Seluruh hasil atau capaian yang dilaporkan harus berkaitan dengan tahapan pelaksanaan penelitian sebagaimana direncanakan pada proposal. Penyajian data dapat berupa gambar, tabel, grafik, dan sejenisnya, serta analisis didukung dengan sumber pustaka primer yang relevan dan terkini.

Penelitian ini telah lolos etik dari Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga Surabaya dengan nomor 156/HRECC.FODM/VI/2020. Kegiatan pengambilan subjek penelitian bersamaan dengan kegiatan Bakti Sosial yang diadakan oleh Departemen Bedah Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga serta bekerja sama dengan Yayasan kemanusiaan. Konsep pelaksanaan penelitian dan analisis hasil selain berdasarkan pada analisis statistik, tetapi juga menggunakan pendekatan genomik, yaitu keterkaitan antara pencarian etiologi dari kejadian celah bibir dan atau palatum (CB/P) yang multifaktorial dan melibatkan banyak gen dengan menganalisis faktor genetik.

1. Spesifik kelainan subjek penelitian pasien CB/P

Hasil penelitian spesifik kelainan CB/P pada pasien per individu dapat terlihat di tabel 1. Terdapat 34 spesifik kelainan yang didapatkan dari riwayat pasien secara keseluruhan tidak hanya pada kondisi saat pengambilan sampel tetapi juga riwayat diagnosa atau operasi yang dilakukan sebelumnya sehingga penentuan kategorisasi CB/P ke dalam 3 kelompok (CB, CP, CBP) tidak parsial.

Tabel 1. Spesifik kelainan CB/P pada subjek penelitian

No.	Kode Sampel	Spesifik Kelainan
1	001	Riwayat OP : <i>Labioplasty, Palatoplasty</i>
2	002	<i>Labioschizis Unilateral complete D + Palatoschizis unilateral complete D</i>
3	003	<i>Labioschizis + Palatoschizis incomplete</i>
4	004	<i>Labioschizis + Palatoschizis unilateral complete</i>
5	005	<i>Palatoschizis incomplete</i>
6	006	<i>Labioschizis + Palatoschizis incomplete</i>
7	007	<i>Post Labioplasty + Oronasal Fistula</i>
8	008	<i>Palatoschizis unilateral complete D</i>
9	009	<i>Labioplasti + uvula, cleft + alveol, cleft + D</i>
10	010	<i>Labioschizis unilateral complete S + Palatoschizis unilateral complete S</i>
11	011	<i>Labioschizis + Palatoschizis Bilateral Complete</i>
12	012	<i>Uvula Cleft</i>
13	013	<i>Labioschizis unilateral incomplete S</i>
14	014	<i>Microform Lip Unilateral S</i>
15	015	<i>Palatoschizis Unilateral Complete</i>
16	016	<i>Labioschizis Unilateral complete D + Palatoschizis Unilateral complete</i>
17	017	<i>Labioschizis + Palatoschizis Unilateral Complete</i>
18	018	<i>Labioschizis unilateral Complete D + Palatoschizis unilateral complete D</i>
19	019	<i>Residual defect pada gnato D</i>
20	020	<i>Labioschizis + Palatoschizis unilateral incomplete D</i>
21	021	<i>Labioplasty</i>
22	022	<i>Labioschizis bilateral complete D, incomplete S + Palatoschizis unilateral complete D</i>
23	023	<i>Labioschizis unilateral incomplete S</i>
24	024	<i>Oronasal fistula + Alveolar Cleft S</i>
25	054	<i>Labioplasty</i>

26	055	<i>Labioschisis unilateral</i>
27	056	<i>Labioplasty</i>
28	057	<i>Labioplasty</i>
29	058	<i>Palatoschisis Bilateral Incomplete</i>
30	059	<i>Labioschisis unilateral incomplete S</i>
31	060	<i>Palatoschisis Bilateral Complete</i>
32	061	<i>Labioschisis unilateral incomplete S</i>
33	062	<i>Oronasal fistula</i>
34	063	<i>Labioschisis unilateral</i>

Tabel 1. memperlihatkan bahwa frekuensi tertinggi pada penelitian ini adalah kelompok CBP yaitu sebanyak 15 (44,1%) pasien, dan selanjutnya kelompok CB sebanyak 12 (35,3%) pasien. Terendah didapatkan pada kelompok CP sebanyak 7 (20,6%) pasien. Secara klinis, kelainan CB/P nonsindromik mempunyai variasi luas, mulai dari bentuk ringan yaitu *uvula bifida* dan celah palatum submukosa, sampai yang berat yaitu kelainan yang meluas ke hidung serta palatum. Celah palatum (CP) adalah kelainan palatum hanya terbatas pada *uvula* saja, atau meluas sampai palatum lunak dan keras. Celah bibir (CB) melibatkan bibir atas dan atau tanpa meluas ke hidung dan palatum (1,2). Hasil penelitian sejalan dengan penelitian di Norway dari sampel 486 pasien didapatkan kelompok CBP sebanyak 182 lebih tinggi dibandingkan dua kelompok lainnya yaitu CB 154 pasien dan CP sebanyak 150 pasien (3). Di Cina Utara hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok CB mempunyai frekuensi paling rendah yaitu 52 pasien dan kelompok CP sebanyak 53 pasien. Frekuensi tertinggi didapatkan pada kelompok CBP sebanyak 60 orang (4). Tahun 2019 penelitian yang dilakukan di Yayasan Surabaya CLP Center, Jawa Timur, Indonesia mendapatkan 236 pasien kelompok CBP dengan frekuensi paling tinggi sebanyak 163 pasien, diikuti dengan kelompok CP, 57 pasien dan CP, 16 pasien (5).

2. Hasil analisis molekuler

a. Isolasi DNA

Telah dilakukan isolasi DNA dari sampel darah yang berasal dari pasien CB/P dan kontrol dengan menggunakan teknik isolasi DNA dengan KIT *Promega seri A1120 Wizard® Genomic DNA Purification Kit* dan *Geneaid™ DNA Isolation Kit*. Hasil isolasi DNA disuspensi ke dalam 100 μ L *DNA Hydration Buffer* kemudian disimpan pada suhu -20°C untuk digunakan pada pemeriksaan lebih lanjut. Konsentrasi dan kemurnian DNA diukur dengan nanodrop pada panjang gelombang 260 dan 280 nm.

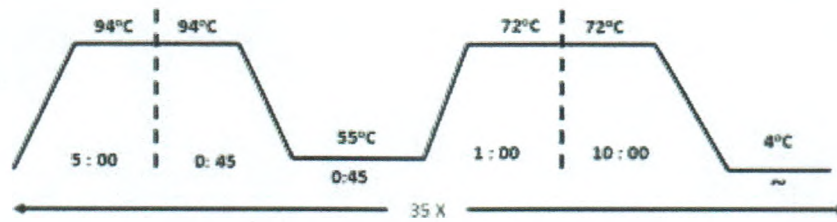
Tabel 2. Uji Kuantitas DNA

Uji Kuantitas DNA	Statistik	Pasien CB/P
Konsentrasi (ng/ μ l)	$\bar{X} \pm \text{SD}$	$98,30 \pm 72,28$
	Min – Maks	0,69 – 271,48
Kemurnian A260/A280	$\bar{X} \pm \text{SD}$	$1,80 \pm 0,43$
	Min – Maks	0,25 – 2,84

Tabel 2 menunjukkan rata-rata konsentrasi DNA pada 34 sampel kelompok pasien CB/P adalah 98,30 ng/ μ l. Kemurnian DNA dengan pemeriksaan menggunakan panjang gelombang 260 dengan 280 pada kelompok sampel pasien adalah 1,8 menunjukkan DNA yang diisolasi murni.

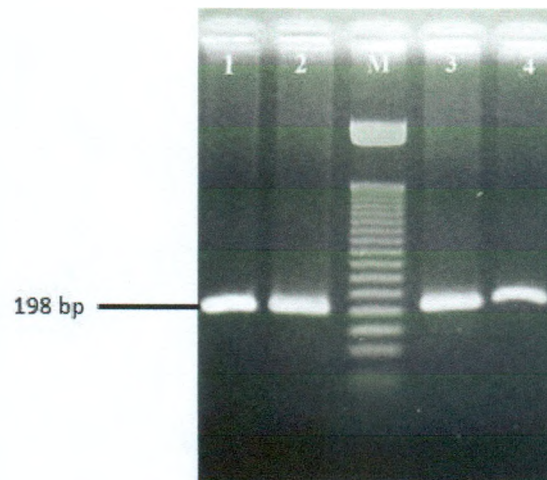
3. Analisis genotip gen MTHFR C677T

Metode PCR dilakukan sesuai dengan metode penelitian pada proposal. Produk PCR menggunakan sepasang primer untuk analisis gen MTHFR C677T yang dihasilkan dari amplifikasi yaitu berupa pita tunggal sebesar 198 bp. Foto suhu amplifikasi PCR dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Amplifikasi PCR pada gen MTHFR C677T

Pita tunggal dihasilkan dengan menggunakan suhu annealing 55°C dan siklus PCR yang dilakukan sebanyak 35 siklus. Hal ini menunjukkan bahwa primer mengamplifikasi sesuai dengan daerah target pada gen MTHFR C677T. Foto hasil PCR dapat dilihat pada gambar 2. Proporsi kontribusi genetik dan non genetik untuk jenis penyakit atau kelainan bervariasi, proporsi varian dari masing-masing penyakit yang diamati dalam suatu populasi yang disebabkan oleh varian dalam faktor genetik disebut sebagai heritabilitas dan dapat dihitung melalui berbagai metode salah satunya dengan mengetahui *concordance rate* (CR) (6). Aspek genetik diketahui memainkan peran penting dalam CB/P, namun sampai saat ini gen spesifik belum sepenuhnya teridentifikasi karena banyaknya interaksi gen yang terlibat. Studi pada anak kembar telah menunjukkan CR 40% hingga 60% antara kembar monozigot jauh lebih tinggi dari CR kembar dizigot untuk CB/P (7,8).



Gambar 2. Hasil PCR dengan menggunakan primer gen MTHFR C677T dan mendapatkan pita tunggal dengan ukuran 198 bp. Keterangan gambar : M = 50 kb merupakan DNA penanda (marker), line 1, 2, 3, 4 merupakan sampel DNA.

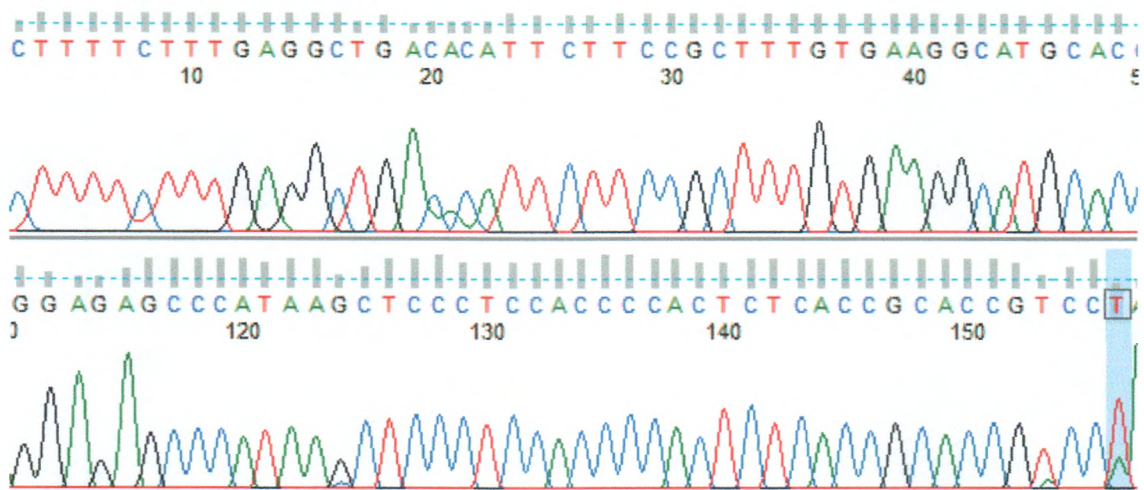
4. Hasil Sekuensing gen MTHFR C677T

Homo sapiens chromosome 1, GRCh38.p13 Primary Assembly

NCBI Reference Sequence: NC_000001.11

[GenBank Graphics](#)

```
>NC_000001.11:c11889723-11706103 Homo sapiens chromosome 1, GRCh38.p13 Primary Assembly
CTCTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAATGACATGATCTCGGCTCATTGCAACCTCCGTCCTCCCTG
GGTTCAAGCGATTCTCATGCCTCAGCCTTCCGTGTAGCTGGGATTACAGTCGTGTGCCACCA
TACCCGGCTAATTTTCGTTTTTTTTTTTTTTAGTAGAGATAGGGTTTCACCATGTTGGCCAGG
CTGGTCTTGACTCCTGACCTCAAGTGATCTGCCACTTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATT
ACAGGTGTGAACCGCTGTGCCCGGCCCTCGGCATAATTTAAGTGGGAAGCCAGTGTTATG
ATGACTGTCTCCGGTCATTCCAAGGCTGGGCACCTGCTTCTGGCTGAGTCTTGACCCCTCTCT
TCTTCTGGTGCGCCCTCTGGCCCTGCATGTGTACCCACCCACCTGGCACTTTCAGAAGAGT
GGCTGTGACTCACTTAGACAAAACTGCATTTTCTGTCTGATAGTCGAAAACTGCTTGGGA
TGAGCCTAGACAATTTAGGGATTTGAAGGAGTTTCCCAAGCCCCTAATGTGTTCTTCCCTGG
CTGAGTGGAGTGAGCCAGCCCCATGGGGCCAGTGCCCTGGTCTCCCCACCATCACCTGCAC
CAGCCGGTCTCTGTCTTCCCCCTCCCCACCCATCGTGATCAATGGGACAGGCCCTCAGGTT
GCAGGGCATGAACCTGA
```



Gambar 3. Hasil Sekuensing gen MTHFR C677T genotip Heterozigot TC

Polimorfisme gen MTHFR pada populasi Brazil pada posisi C677T dilaporkan tidak terdapat hubungan dengan kejadian CB/P (9). Penelitian tentang hubungan antara gen MTHFR dengan kejadian CB/P telah banyak dilakukan salah satunya pada populasi di Turki pada posisi C677T didapatkan hubungan dengan kejadian CB/P tetapi tidak pada posisi A1298C (10). Penelitian yang dilakukan tahun 2015 pada populasi Iran di daerah barat laut menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna untuk posisi C677T tetapi signifikan pada posisi A1298C (11). Penelitian yang dilakukan di Suku Sasak Indonesia memberikan hasil yang tidak signifikan secara statistik untuk posisi C677T tetapi signifikan untuk titik A1298C pada kejadian CB/P (12). Penelitian pada populasi Uyghur Cina menunjukkan lokus rs1801131 (A1298C) berhubungan dengan kejadian CB/P dan lokus rs1801133 (C677T) tidak berhubungan dengan kejadian CB/P (13).

D. STATUS LUARAN: Tuliskan jenis, identitas dan status ketercapaian setiap luaran wajib dan luaran tambahan (jika ada) yang dijanjikan. Jenis luaran dapat berupa publikasi, perolehan kekayaan intelektual, hasil pengujian atau luaran lainnya yang telah dijanjikan pada proposal. Uraian status luaran harus didukung dengan bukti kemajuan ketercapaian luaran sesuai dengan luaran yang dijanjikan. Lengkapi isian jenis luaran yang dijanjikan serta mengunggah bukti dokumen ketercapaian luaran wajib dan luaran tambahan melalui Simlitabmas.

Penelitian ini telah mencapai target capaian publikasi pada luaran tambahan yaitu di Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi) (E-ISSN: 2442-9740; P-ISSN: 1978-3728) (SINTA 2). Dan untuk progress kedepannya sedang dipersiapkan submit di artikel Jurnal Internasional terindeks Scopus sebagai luaran wajib. Kelengkapan manuskrip dan surat dari dewan editorial jurnal telah diupload dibagian luaran di Simlitabmas NG.

E. **PERAN MITRA:** Tuliskan realisasi kerjasama dan kontribusi Mitra baik *in-kind* maupun *in-cash* (untuk Penelitian Terapan, Penelitian Pengembangan, PTUPT, PPUPT serta KRUPPT). Bukti pendukung realisasi kerjasama dan realisasi kontribusi mitra dilaporkan sesuai dengan kondisi yang sebenarnya. Bukti dokumen realisasi kerjasama dengan Mitra diunggah melalui Simlitabmas.

Penelitian ini tidak melibatkan mitra dari luar perguruan tinggi.

F. **KENDALA PELAKSANAAN PENELITIAN:** Tuliskan kesulitan atau hambatan yang dihadapi selama melakukan penelitian dan mencapai luaran yang dijanjikan, termasuk penjelasan jika pelaksanaan penelitian dan luaran penelitian tidak sesuai dengan yang direncanakan atau dijanjikan.

Kendala dalam penelitian ini secara teknis :

1. Bahan laboratorium
Kelangkaan dan macetnya pengadaan bahan laboratorium dirasakan peneliti yang disebabkan dunia sedang menghadapi Pandemi Covid-19. Begitu juga dengan pengiriman bahan laboratorium dari luar Indonesia sempat inden hingga 3 bulan lamanya yang biasanya hanya 1 sampai 1,5 bulan.
2. Kebijakan PPKM dan *Work From Home* (WFH)
Kebijakan ini bagi pelaksanaan kerja di Laboratorium mengalami keterlambatan. Dikarenakan pegawai dan staff lab mengharuskan mengikuti instruksi dari Surat Edaran di Perguruan Tinggi terkait hari masuk kerja yang tidak setiap hari. Hal ini membuat lab menjadi sistem shift dan tidak bisa setiap hari beroperasi.
3. Luaran wajib
Karena ada sedikit keterlambatan analisis laboratorium yang disebabkan bahan lab dari luar negeri terhambat maka analisis hasil juga mengalami keterlambatan yang sampai saat ini belum tiba.

G. **RENCANA TAHAPAN SELANJUTNYA:** Tuliskan dan uraikan rencana penelitian di tahun berikutnya berdasarkan indikator luaran yang telah dicapai, rencana realisasi luaran wajib yang dijanjikan dan tambahan (jika ada) di tahun berikutnya serta *roadmap* penelitian keseluruhan. Pada bagian ini diperbolehkan untuk melengkapi penjelasan dari setiap tahapan dalam metoda yang akan direncanakan termasuk jadwal berkaitan dengan strategi untuk mencapai luaran seperti yang telah dijanjikan dalam proposal. Jika diperlukan, penjelasan dapat juga dilengkapi dengan gambar, tabel, diagram, serta pustaka yang relevan. Jika laporan kemajuan merupakan laporan pelaksanaan tahun terakhir, pada bagian ini dapat dituliskan rencana penyelesaian target yang belum tercapai.

Penelitian Hibah Penelitian Dasar diajukan untuk waktu 3 tahun. Oleh karena itu rencana tahapan selanjutnya pada penelitian ini akan melanjutkan tahapan kegiatan yang sudah direncanakan sebelumnya pada proposal penelitian.

H. DAFTAR PUSTAKA: Penyusunan Daftar Pustaka berdasarkan sistem nomor sesuai dengan urutan pengutipan. Hanya pustaka yang disitasi pada laporan kemajuan yang dicantumkan dalam Daftar Pustaka.

1. Muhamad A, Azzaldeen A. Genetic of Non-syndromic Cleft Lip and Palate. 2017;(September).
2. Kati FA. Cleft Lip And Palate: Review Article. World J Pharm Med Res. 2018;4(7):155–63.
3. Sivertsen A, Wilcox AJ, Skjærven R, Vindenes HA, Frank A, Harville E, et al. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. BMJ. 2001;4(2):1–6.
4. Hao J, Gao R, Wu W, Hua L, Chen Y, Li F, et al. Association between BMP4 gene polymorphisms and cleft lip with or without cleft palate in a population from South China. Arch Oral Biol [Internet]. 2018;93(April):95–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.05.015>
5. Triwardhani A, Permatasari GW, Sjamsudin J. Variation of non-syndromic Cleft Lip/Palate in Yayasan Surabaya cleft Lip/Palate Center Surabaya, Indonesia. J Int Oral Heal. 2019;11(4):187–90.
6. Hussain S. A new conceptual framework for investigating complex genetic disease. Front Genet. 2015;6(11):1–9.
7. Stanier P. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. Hum Mol Genet [Internet]. 2004;13(90001):73R – 81. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/ddh052>
8. Fraser FC. Review: The Genetics of Cleft Lip and Cleft Palate. Am J Hum Genet. 1970;22(3):336–52.
9. Brandalize APC, Bandinelli E, Borba J., Felix T, Roisenberg I, Schuler-Faccini L. Polymorphisms in genes MTHFR, MTR and MTRR are not risk factors for cleft lip / palate in South Brazil. Brazilian J Med Biol Res. 2007;40(6):787–91.
10. Semiç-jusufagiç A, Bircan R, Çelebiler Ö, Erdim M, Akarsu N, Elçioğlu NH. Association between C677T and A1298C MTHFR gene polymorphism and nonsyndromic orofacial clefts in the Turkish population : a case-parent study. 2012;617–25.
11. Abdollahi-fakhim S, Estiar MA, Varghaei P. Common Mutations of the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene in Non-Syndromic Cleft Lips and Palates Children in North-West of Iran. 2015;27(78):7–14.
12. Rochmah YS, Suwarsi L, Harumsari S, Sosiawan A, Muis SF, Faradz MS. Maternal Polymorphism MTHFR A1298C. J Int Dent Med Res suppl. 2018;11(1):120–3.
13. Xu X, Pan H, Yu L, Hong Y. Association of MTHFR polymorphisms with nsCL / P in Chinese Uyghur population. Egypt J Med Hum Genet [Internet]. 2016;17(4):311–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmhg.2016.03.003>

RINGKASAN

Sustainable Development Goals (SDGs) telah menjadi komitmen dari semua Negara di dunia termasuk Indonesia. Kesehatan bisa menjadi menjadi input sekaligus output dari pencapaian SDGs. Isu kesehatan termasuk pilar tujuan ketiga yaitu Kehidupan Sehat dan Sejahtera dan inovasi diperlukan dari para ahli kesehatan masyarakat melalui pendekatan akademik sebagai bahan penelitian, pengabdian, pengembangan, maupun intervensi kesehatan langsung. Salah satu target SDGs kesehatan adalah terkait dengan penyakit genetik. Sampai saat ini, belum ada tindakan kuratif yang memadai untuk mengatasi penyakit genetik. Oleh karena itu tindakan preventif sangat penting untuk dilakukan diantaranya dengan diagnosis prenatal. Penemuan sel fetus, DNA fetus (cff-DNA/cell-free fetal DNA), dan mRNA fetus (cff-mRNA/ fetal messenger RNA) pada sirkulasi maternal memberikan harapan baru untuk diagnosis prenatal noninvasif.

Celah bibir (*cleft lip*) dengan atau tanpa celah langit-langit (*cleft palate*) (CB/L) adalah kelainan multifaktorial yang disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan. Kelainan CB/L mengganggu kemampuan bicara, nutrisi, pendengaran, dan perkembangan psikologis. Studi epidemiologi menunjukkan berbagai etiologi yang mendasari fenotipe kelainan tersebut. Adanya korelasi yang tinggi berdasarkan lokasi geografis dan status sosial ekonomi serta lebih dari 350 gen memiliki hubungan dengan kelainan CB/L pada manusia menjadi menarik untuk diteliti. Meskipun gen yang terkait dengan kelainan genetik dengan fenotip CB/L belum sepenuhnya diketahui, tetapi kajian hubungan genetik dan pentingnya interpretasi etiologi terus menjadi penelitian penting.

Belum adanya deteksi dini pada kejadian CB/L serta menghindari manifestasi klinis yang lebih parah menjadi dasar penelitian ini. Kajian studi genetik pada gen yang diduga berperan dalam etiologi CB/L di Indonesia menjadi bagian dalam roadmap penelitian. Maka rumusan masalah pada penelitian ini (1) apakah *cell free fetal DNA* dapat berperan sebagai prediktor mutasi gen pada kejadian celah bibir dan atau langit-langit? (2) apakah terdapat perbedaan frekuensi genotip dan alotip gen pada penderita CB/L dibandingkan dengan individu sehat? Tujuan penelitian untuk (1) mengetahui potensi penggunaan cfDNA dalam mendeteksi mutasi gen pada kejadian CB/L dan (2) mengetahui frekuensi genotip dan alotip gen terkait pada penderita CB/L.

Tahapan penelitian pada tahun 1 sebagai berikut (1) Pengumpulan sampel (2) Pemeriksaan cfDNA (3) Isolasi DNA (3) Amplifikasi PCR (4) Menganalisis variasi sekuen DNA (5) Penentuan frekuensi genotip dan alotip (6) Melakukan sekuensing beberapa sampel untuk determinasi SNP (7) Pengumpulan data sekunder (8) Analisis statistik. Penelitian dilakukan di beberapa tempat yaitu RSGM FK Unair sebagai pusat *center research project*, daerah lokasi populasi penderita CB/L sebagai tempat pengambilan sampel pasien dan pengumpulan data rekam medik pasien. Laboratorium *Human Genetic* UNAIR dilakukan kegiatan penelitian seperti, penyimpanan sampel, isolasi DNA, amplifikasi DNA target, analisis bioinformatika, analisis statistik dan penulisan. Subyek pada penelitian ini yaitu penderita CB/L berdasarkan hasil pemeriksaan yang telah ditetapkan oleh tim klinisi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Penelitian ini penting karena penderita CB/L setiap tahun meningkat dan diperlukan upaya preventif untuk pencegahan CB/L yang lebih parah serta mengetahui pola genetik yang berperan pada etiologi CB/L di Indonesia. Diharapkan penelitian memberikan kontribusi dalam membuat model terapi pencegahan CB/L sedini mungkin. TKT target yaitu TKT 3 dan rencana luaran wajib yaitu publikasi di jurnal internasional dan luaran tambahan

Keyword : Cell free DNA, Cleft Lip, Cleft Palate

I. LATAR BELAKANG

Sustainable Development Goals (SDGs) atau Tujuan Pembangunan Berkelanjutan (TPB) merupakan Agenda Pembangunan Global Tahun 2030 yang telah menjadi komitmen dari semua Negara di dunia termasuk Indonesia (1)(2). Salah satu bidang dari SDGs yang menjadi sorotan adalah bidang kesehatan, karena akan berdampak langsung pada kualitas sumber daya manusia dan tingkat kesejahteraan manusia (3). Sampai saat ini, belum ada tindakan kuratif yang memadai untuk mengatasi penyakit genetik. Oleh karena itu tindakan preventif sangat penting untuk dilakukan diantaranya dengan diagnosis prenatal. Penemuan sel fetus, DNA fetus (cff-DNA/cell-free fetal DNA) pada sirkulasi maternal memberikan harapan baru untuk diagnosis prenatal noninvasif (4). Pemeriksaan cfDNA dalam sirkulasi ibu banyak digunakan untuk skrining risiko kelainan pada janin (5). Selain digunakan untuk NIPT (*Non Invasive Prenatal Testing*) cfDNA merupakan biomarker potensial dalam diagnostik klinis, khususnya kanker. Sirkulasi cfDNA merupakan campuran DNA dari sel darah, virus, organ padat dan banyak sumber lainnya. Pada individu yang sehat, lebih dari 90% cfDNA berasal dari debris sel darah. Namun, pada pasien kanker, ctDNA tumor sekitar 0,1-0,01% dari plasma cfDNA (6).

Celah bibir (*cleft lip*) dengan atau tanpa celah langit-langit (*cleft palate*) (CB/L) adalah kelainan gangguan pada pertumbuhan wajah sejak embrio yang penyebabnya multifaktorial yang disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan (7)(8). Kelainan CB/L dapat mengganggu kemampuan bicara, nutrisi, pendengaran, dan perkembangan psikologis (9). Studi epidemiologi menunjukkan berbagai etiologi yang mendasari fenotipe kelainan tersebut (8). Prevalensi kasus tersebut berbeda-beda sesuai dengan etnis dan tempatnya (10). Prevalensi anak usia 24-59 bulan yang menderita satu jenis kelainan sebesar 0,53% dengan 0,08% diantaranya ialah anak-anak yang menderita *cleft lip* dan *cleft palate* (11). Adanya korelasi yang tinggi berdasarkan lokasi geografis dan status sosial ekonomi serta lebih dari 350 gen memiliki hubungan dengan kelainan CB/L pada manusia menjadi menarik untuk diteliti (9)(8).

Berbagai jenis studi genetik menciptakan peluang untuk memetakan gen dengan tidak adanya model pewarisan generasi ke generasi yang terdefinisi dengan baik (12). Belum adanya deteksi dini pada kejadian CB/L serta menghindari manifestasi klinis yang lebih parah menjadi dasar penelitian ini. Kajian studi genetik pada gen yang diduga berperan dalam etiologi CB/L di Indonesia menjadi bagian dalam roadmap penelitian. Maka rumusan masalah pada penelitian ini (1) apakah *cell free fetal DNA* dapat berperan sebagai prediktor mutasi gen pada kejadian celah bibir dan atau langit-langit? (2) apakah terdapat perbedaan frekuensi genotip dan alotip gen MTHFR pada penderita CB/L dibandingkan dengan individu sehat? Tujuan penelitian untuk (1) mengetahui potensi penggunaan cfDNA dalam mendeteksi mutasi gen pada kejadian CB/L dan (2) mengetahui frekuensi genotip dan alotip gen pada penderita CB/L. Penelitian ini penting untuk diteliti karena penderita CB/L setiap tahun meningkat dan diperlukan upaya preventif untuk pencegahan CB/L yang lebih parah serta mengetahui pola genetik yang berperan pada etiologi CB/L pada populasi di Indonesia. Penelitian ini merupakan pohon penelitian yang diawali dari identifikasi kandidat gen terjadinya CB/L kemudian dilanjutkan dengan deteksi mutasi dengan cfDNA. Diharapkan rencana penelitian yang akan berjalan tiga tahun memberikan kontribusi dalam membuat model terapi pencegahan CB/L.

II. TINJAUAN PUSTAKA

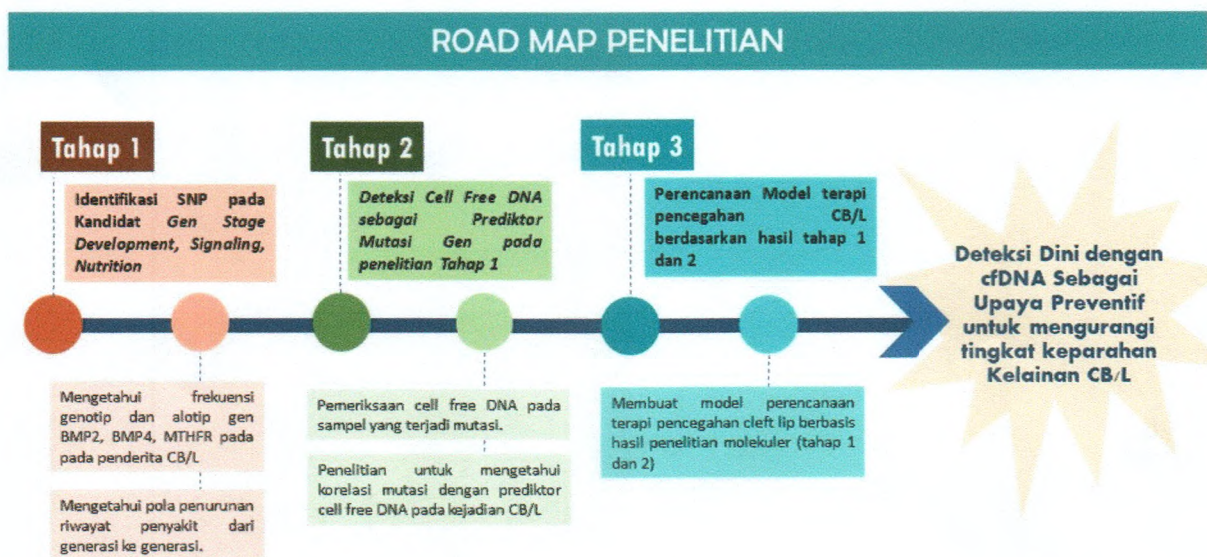
Dalam rangka memperbaiki kemaslahatan umat manusia PBB telah mencanangkan *Sustainable Development Goals* (SDGs) yang mencakup 17 bidang target yang diupayakan tercapai pada tahun 2030 mendatang (1)(2). Salah satu bidang dari SDGs yang menjadi sorotan adalah bidang kesehatan, karena akan berdampak langsung pada kualitas sumber daya manusia dan tingkat kesejahteraan manusia 13 tahun ke depan yaitu pada tahun 2030. SDGs membawa 5 prinsip-prinsip mendasar yang menyeimbangkan dimensi ekonomi, sosial dan lingkungan, yaitu 1) People (manusia), 2) Planet (bumi), 3) Prosperity (kemakmuran), 4) Peace (perdamaian), dan 5) Partnership (kerjasama) (2). Kesehatan bisa menjadi menjadi input sekaligus output dari pencapaian SDGs. Isu kesehatan termasuk pilar tujuan ketiga yaitu Kehidupan Sehat dan Sejahtera dan inovasi diperlukan dari para ahli kesehatan masyarakat melalui pendekatan akademik sebagai bahan penelitian, pengabdian, pengembangan, maupun intervensi kesehatan langsung (3).

Skrining prenatal yang merupakan serangkaian pemeriksaan dengan tujuan mengetahui risiko kelainan bawaan pada janin telah ditawarkan selama kurang lebih 40 tahun yang lalu, yang pertama adalah amniocentesis berkembang pada awal tahun 1970 dan *chorionic villus sampling* (CVS) pada awal tahun 1980. Skrining prenatal dilakukan untuk ibu yang mengandung janin dengan risiko seperti usia ibu yang terlalu tua atau terlalu muda untuk hamil serta memiliki riwayat penyakit tertentu. Prenatal diagnosa invasif (CVS dan amniocentesis) bukan merupakan pilihan yang tepat untuk pemeriksaan janin. Tes non invasif yang telah dikembangkan yaitu *Non Invasive Prenatal Testing* (NIPT). Metode pemeriksaan NIPT mengacu pada pemeriksaan *Circulating cell free DNA* (cfDNA) dalam sampel darah ibu (13).

Teknologi NIPT generasi baru menekankan pemeriksaan pada cfDNA sampel darah ibu saat trimester pertama dapat dikembangkan lebih akurat dengan dua cara. Pertama penggunaan *next generation sequencing* (NGS) yang disebut MPSS (*Massively Parallel Shotgun Sequencing*). MPSS merupakan teknologi canggih dan unik yang dapat melakukan sekuensing dengan jumlah DNA sekuen yang sedikit. Cara kedua yaitu dengan target sekuensing, metode ini menggunakan pecahan kode sekuen berbeda dan dideteksi pada semua kromosom, tetapi target sekuen mengamplifikasi spesifik region non polimorfik maupun region polimorfik (13).

Circulating cell free DNA (cfDNA) telah lama dideteksi pada serum manusia sebagai hasil proses biologi seperti apoptosis dan nekrosis. Pemeriksaan cfDNA dalam sirkulasi ibu telah banyak digunakan untuk skrining risiko kelainan pada janin (NIPT). Penemuan sel fetus pada sirkulasi maternal pertama kali dilaporkan oleh Schmorl, seorang ahli patologi dari German pada tahun 1893. Schmorl menemukan trofoblas yang berasal dari plasenta pada 17 paru-paru wanita yang meninggal akibat komplikasi eklampsia (4). Penelitian Miranda *et al* (2018) peran cfDNA bertujuan untuk deteksi iskemia dan hipoksia dengan manifestasi klinik preklamsia dan HELPP sindrom. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai sensitifitas dan spesifitas cfDNA untuk mendeteksi preklamsia dan HELPP sindrom yaitu 0,71 dan 0,93 (14). Sosiawan dan Yudianto tahun 2015 menggunakan cfDNA sebagai metode NIPT dalam penentuan jenis kelamin janin (15). Penelitian Zinkova tahun 2017 membuktikan cfDNA berperan dalam pengaturan sistem imun dalam tubuh dengan mendeteksi sekuen telomer (5).

Salah satu deformitas oro-fasial yang cukup sering dijumpai adalah celah bibir (*cleft lip*) dengan atau tanpa celah langit-langit (*cleft palate*) (CB/L). Deformitas ini akan sangat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan seorang anak (16). *Cleft lip* merupakan kelainan berupa celah pada bibir atas, celah ini dapat meluas ke gusi dan palatum yang terbentuk pada trisemester pertama kehamilan, hal ini terjadi karena tidak terbentuknya mesoderm pada daerah tersebut sehingga proses nasalis dan maksilaris yang telah menyatu menjadi berpisah. Kelainan ini menunjukkan adanya kegagalan dari dua bagian bibir untuk bergabung menjadi satu. *Cleft palate* adalah celah pada palatum yang dapat meliputi ke palatum keras, dan palatum lunak ke rongga hidung. Hal ini terjadi karena kegagalan penyatuan dari proses palatinus lateralis, septum hidung, dan proses palatinus median (17).



Gambar 1. Road Map Penelitian

Perbedaan etnis dan jenis kelamin serta keterkaitan faktor genetik memberikan pengaruh pada angka prevalensi untuk kejadian ini. Telah diketahui bahwa adanya pengaruh asal geografis menunjukkan prevalensi yang berbeda antar populasi. Variasi ini menyebabkan populasi Asia memiliki prevalensi tertinggi (1/500 kelahiran) dan populasi Afrika memiliki terendah (1/2500 kelahiran). Sedangkan ras Kaukasia memiliki prevalensi (1/1000 kelahiran) (18). Pada aspek genetik ada banyak gen yang terlibat dengan kejadian CB/L. Beberapa gen yang terlibat berfungsi sebagai faktor pertumbuhan seperti $TGF\alpha$ dan $TGF\beta$, faktor transkripsi yaitu MSX1, IRF6, dan TBX22. Metabolisme xenobiotik yaitu CYP1A1, GSTM1, NAT2, metabolisme nutrisi yaitu MTHFR dan RARA. Pada respon imun ada PVRL1 dan IRF6 dan fungsi polarisasi sinyal yaitu BMP2 dan BMP4 (19).

Asosiasi SNP *single nucleotide polymorphisms* dengan penyakit dapat terjadi secara langsung atau tidak langsung yang efeknya terhadap keseluruhan gen dimana ia berlokasi, melalui modifikasi dalam ekspresi atau produk protein, dan dapat terjadi melalui *linkage disequilibrium* dengan SNP lain yang mempunyai suatu efek fungsional (20). Penelitian yang dilakukan oleh Rochmah dkk (2018) bertujuan untuk mengetahui asosiasi polimorfisme pada gen MTHFR C677T, A1298C. Kedua gen tersebut diduga sebagai faktor risiko NSCL/P di

Suku Sasak, Lombok Indonesia. Hasilnya menunjukkan bahwa polimorfisme MTHFR A1298C meningkatkan risiko NSCL / P di Suku Sasak, Lombok, Indonesia. Variasi baru DNA pada c.469 + 12G> A ditemukan di ekson 1 gen MSX1 pada anak penderita NSCL/P. Polimorfisme MTHFR A1298C meningkatkan risiko NSCL / P di Suku Sasak, Lombok, Indonesia (21).

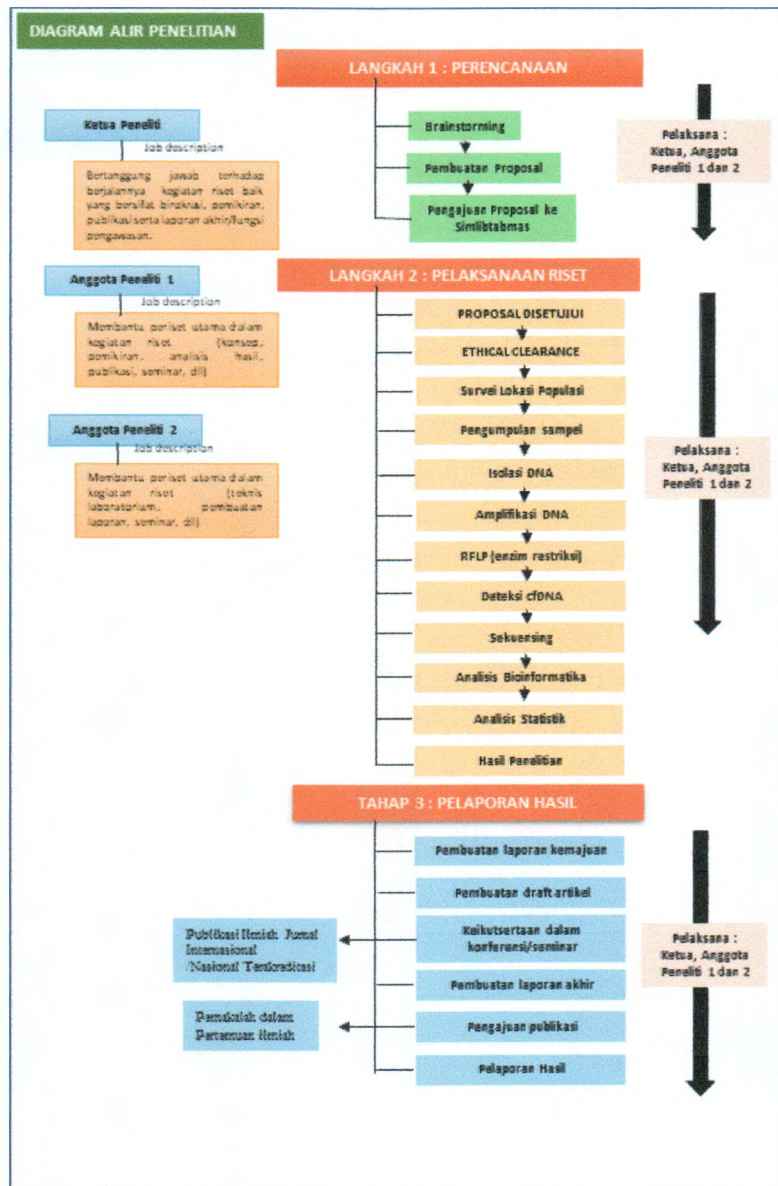
Hao dkk (2018) melakukan penelitian untuk mencari keterkaitan antara polimorfisme gen BMP4 dengan kejadian celah bibir (*cleft lip*) dengan atau tanpa celah langit-langit (*cleft palate*) pada populasi China Selatan. Hasil yang didapat pada 165 pasien dan 52 individu sehat menunjukkan bahwa polimorfisme gen BMP4 rs762642, rs17563, dan rs10130587 memberikan hasil yang berbeda pada setiap fenotip NSCL/P dan menunjukkan bahwa perbedaan fenotip tersebut diduga memiliki etiologi yang berbeda (22). Dari kajian meta analisis yang dilakukan oleh Li dkk tahun 2017 memberikan informasi bahwa alel C pada gen BMP4 rs17563 diduga dapat menjadi faktor risiko pada NSCL/P untuk populasi Asia dan Kaukasia dan menjadi faktor protektif pada populasi Brazil (23). Tahun 2018 Sabet dkk mempublikasikan hasil penelitian variasi sekuen gen BMP2 dan BMP4 dan resikonya terhadap kejadian NSCL/P pada populasi Iran. Tercatat bahwa adanya asosiasi yang signifikan antara polimorfisme BMP2 rs235768 A>T dan BMP4 rs17563 T>C dengan kejadian CB/L. Asosiasi atau keterkaitan alel kedua gen tersebut dipertimbangkan sebagai faktor risiko terjadinya CB/L pada populasi Iran (24).

III. METODE

Untuk tercapainya tujuan penelitian yang akan dikerjakan, maka diperlukan adanya strategi penelitian sebagai berikut (1) Pengumpulan sampel darah tepi yang berasal dari penderita dan individu sehat (2) Isolasi DNA (3) Pemeriksaan cfDNA (3) Amplifikasi DNA target menggunakan metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*) (4) Menganalisis variasi sekuen DNA (5) Penentuan frekuensi genotip dan alotip (6) Melakukan sekuensing beberapa sampel untuk determinasi SNP (7) Pengumpulan data sekunder pasien dari data rekam medik (8) Analisis statistik untuk mencari keterkaitan alel gen pada populasi yang ditentukan dengan kejadian CB/L.

Penelitian ini menggunakan rancangan observational analitik yang bersifat *cross sectional*. Penelitian dilakukan di beberapa tempat yaitu RSGM FK Unair sebagai pusat *center research project*, daerah lokasi populasi penderita CB/L sebagai tempat pengambilan sampel pasien dan pengumpulan data rekam medik pasien. Laboratorium *Human Genetic* UNAIR untuk dilakukan kegiatan penelitian seperti, penyimpanan sampel, isolasi DNA, amplifikasi DNA target, analisis bioinformatika, analisis statistik dan penulisan. Subyek pada penelitian ini yaitu penderita CB/L berdasarkan hasil pemeriksaan yang telah ditetapkan oleh tim klinisi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dan subyek penelitian dengan individu sehat. Pada proses isolasi DNA dari darah tepi yang dilakukan yaitu sebanyak 3 mL darah tepi yang telah mengandung EDTA dimasukkan ke dalam tabung (15 mL) yang telah berisi 9 mL larutan pelisis darah merah yaitu *red blood cells solution* (RBC) yang mengandung NH₄Cl 1,45 M, EDTA *anhydrous* 5 mM, dan KHCO₃ 0,1 M, kemudian dibolak-balik sebanyak 2-3 kali, dan diinkubasi pada suhu kamar selama 10 menit. Sampel kemudian disentrifugasi pada mesin

sentrifugasi (*centrifuge 5702R, Eppendorf*) pada kecepatan 1.500 rpm selama 10 menit pada suhu ruang. Supernatan dibuang dengan meninggalkan sisa endapan berupa sel leukosit. Tahapan di atas diulangi hingga didapatkan pellet yang berwarna putih dan supernatan jernih dan tidak mengandung sel darah merah.



Gambar 2. Diagram Alir Penelitian

Amplifikasi fragmen DNA dilakukan dengan menggunakan metoda PCR (*Polymerase Chain Reaction*) pada mesin *Thermal Cycler T100™ Biorad*. Metode PCR yang dilakukan dengan menggunakan *Bioline™ PCR master mix*. Volume setiap pereaksi adalah 50 μL yang terdiri dari DNA genom 10 μL , primer oligonukleotida (IDT) 1 μL , baik primer reverse maupun forward, master mix *Bioline™* 25 μL dan 13 μL ddH₂O. Setelah amplifikasi selesai, ampikon yang merupakan hasil amplifikasi (PCR) dideteksi dengan menggunakan elektroforesis pada gel agarosa 3% (promega) yang mengandung 0,5 μL *etidium bromide* (Promega, 0,5 mg/ml) dalam larutan dapar TAE 1X (0,04 M Tris-asetat, 0,002 M EDTA pH

8,0). DNA hasil PCR sebanyak 7 µL dimasukkan ke dalam sumur elektroforesis. Pita fragmen DNA kemudian dipisahkan dengan elektroforesis pada tegangan 90 volt selama 50 menit. Untuk penanda atau marka digunakan DNA *ladder* 10000 bp (1 kb) dari Kappa. Visualisasi pita fragmen DNA hasil elektroforesis diamati dengan illuminator UV pada UV *long life*TM *Filter Spectroline* dan difoto dengan kamera digital. Untuk mengetahui variasi sekuen DNA pada daerah target yaitu dengan menggunakan metode RFLP yaitu dua jenis enzim restriksi. Sampel hasil PCR akan dilakukan sekuensing sebagai konfirmasi genotyping yang dilakukan. Deteksi mutasi dengan cfDNA. Analisis asosiasi genotip dan alotip pada ketiga gen digunakan uji statistik *chi-square* dan dinyatakan bermakna jika $p < 0,05$. Dilakukan persamaan Hardy Weinberg serta uji multivariat dengan menggunakan regresi logistik untuk mencari keterkaitan faktor non genetik dihubungkan dengan hasil genotip dan alotip.

IV. JADWAL

Tahun ke-1

No	Nama Kegiatan	Bulan											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.	Pengumpulan sampel	x	x	x	x	x	x						
2.	Isolasi DNA	x	x	x	x	x	x						
3.	Amplifikasi PCR				x	x	x	x					
4.	Analisis Genotyping				x	x	x	x					
5.	Analisis Bioinformatika				x	x	x	x					
6.	Analisis Data								x	x			
7.	Pembuatan Laporan										x		
8.	Presentasi											x	

Tahun ke-2

No	Nama Kegiatan	Bulan											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.	Amplifikasi PCR	x	x	x	x	x	x	x					
2.	Analisis Genotyping				x	x	x	x					
3.	Analisis Bioinformatika				x	x	x	x					
4.	Analisis Konformasi Protein								x	x			
5.	Pembuatan Laporan										x		
6.	Presentasi											x	

Tahun ke-3

No	Nama Kegiatan	Bulan											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.	Perhitungan konformasi protein	x	x	x	x	x	x						
2.	Percobaan dosis senyawa ke genotyping	x	x	x	x	x	x						
3.	Percobaan pada hewan coba		x	x	x	x							
4.	Perencanaan tata laksana dosis obat			x	x	x	x						

No	Nama Kegiatan	Bulan											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5.	Analisis Data						x	x	x	x			
6.	Pembuatan Laporan										x	x	
7.	Presentasi												x

DAFTAR PUSTAKA

1. Alisjahbana A, Yusuf AA, Anna Z, Hadisoemarto PF, Kadarisman A, Maulana N, et al. Menyongsong SDGs : Kesiapan Daerah-daerah di Indonesia. 2nd ed. Bandung: Unpad Press; 2018. 1–324 p.
2. Panuluh S, Fitri MR. Perkembangan Pelaksanaan Sustainable Development Goals (SDGs) di Indonesia [Internet]. International NGO Forum on Indonesian Development; 2016. p. 1–25. Available from: https://www.sdg2030indonesia.org/.../Briefing_paper_No_1_SDGS...
3. Kementerian Kesehatan RI. Menkes Sampaikan Agenda SDGS dalam RAKERKESNAS 2016 [Internet]. www.kemkes.go.id. 2016. p. 7–8. Available from: <http://www.depkes.go.id/article/view/16040400006/menkes-sampaikan-agenda-sdgs-dalam-rakerkesnas-2016.html>
4. Megawati D, Nainggolan IM, Mahendra AN, Marzuki NS. Potensi Penggunaan Materi Genetik Fetus pada Sirkulasi Maternal untuk Potensi Penggunaan Materi Genetik Fetus pada Sirkulasi Maternal untuk Diagnosis Prenatal Noninvasif Penyakit Genetik. *Warmadewa Med J*. 2016;1(1):1–9.
5. Zinkova A, Brynych I, Svacina A, Jirkovska M. Cell-free DNA from human plasma and serum differs in content of telomeric sequences and its ability to promote immune response. 2017;(April):1–8.
6. Xia L, Li Z, Zhou B, Tian G, Zeng L, Dai H, et al. Statistical analysis of mutant allele frequency level of circulating cell- free DNA and blood cells in healthy individuals. *Sci Rep [Internet]*. 2017;(June):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06106-1>
7. Dixon, Michael J. Marazita, Mary L. Beaty, Terri H. Murray JC. Cleft lip and palate. Synthesizing genetic and environmental influences. *Natl Inst Heal*. 2011;12(3):167–78.
8. Funato N, Nakamura M. Identification of shared and unique gene families associated with oral clefts.pdf. *Int J Oral Sci*. 2017;9:104–9.
9. McGarry A. The influence of genetics on syndromic and non-syndromic cases of cleft lip and cleft palate. Washington; 2017.
10. Muhamad A, Azzaldeen A, Watted N. Cleft Lip and Palate ; a Comprehensive Review. *Int J Basic Appl Med Sci*. 2014;4(1):338–55.
11. Departemen Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Laporan Nasional 2013. 2013.
12. Beaty TH, Marazita ML, Leslie EJ. Genetic factors influencing risk to orofacial clefts : today ’ s challenges and tomorrow ’ s opportunities. *F1000Research*. 2016;5(0):1–10.
13. Norwitz, ER; Levy B. Noninvasive Prenatal Testing : The Future Is Now. 2013;6(2):0–1.
14. Miranda ML, Macher HC, Muñoz-hernández R, Vallejo-vaz A, Moreno-luna R, Villar J, et al. Role of Circulating Cell-free DNA Levels in Patients With Severe Preeclampsia and HELLP Syndrome. 2018;26(August):1377–80.
15. Sosiawan A, Yudianto A. THE USE OF FETAL FREE DNA AS NON-INVASIVE

- TECHNIQUES ON SEX IDENTIFICATION. 2015;
16. Sianita PP, Alawiyah T. Kelainan Celah Bibir serta Langit-langit dan Permasalahannya Dalam Kaitan dengan Interaksi Sosial dan Perilaku (Kajian Pustaka). Vol. 8, Jurnal Ilmiah dan Teknologi Kedokteran Gigi (JITEKGI) Universitas Prof.DR.Moestopo. 2011. p. 42–6.
 17. Ramanathan A, Deepak TA, Krishna S, Ravindra S, Lakhani H. Cleft Lip and Cleft Palate : A Comprehensive Understanding of Etiology , Pathogenesis and an Oral Physician ' s Role in Comprehensive Care. *Sci J Clin Med*. 2016;5:14–9.
 18. Lesmana S, Auerkari EI, Elza I. Genes Contributing in Cleft Lip and Cleft Palate: A Literature Review - ProQuest. *J Int Dent Med Res suppl [Internet]*. 2016;9(Special Issue: Universitas Indonesia 1st):441–8. Available from: <https://search-proquest-com.cuw.ezproxy.switchinc.org/docview/1863564115?pq-origsite=summon>
 19. Stuppia L, Capogreco M, Marzo G, La Rovere D, Antonucci I, Gatta V, et al. Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate. *J Craniofac Surg*. 2011;22(5):1722–6.
 20. Chanock S. Technologic Issues in GWAS and Follow-up Studies. *Natl Cancer Inst [Internet]*. 2007;1–41. Available from: https://www.genome.gov/pages/about/od/opg/multi-ic_symposia/may2007/techissues.pdf
 21. Rochmah YS, Surgery M. Maternal Polymorphism MTHFR A1298C. *J Int Dent Med Res suppl*. 2018;11(1):120–3.
 22. Hao J, Gao R, Wu W, Hua L, Chen Y, Li F, et al. Association between BMP4 gene polymorphisms and cleft lip with or without cleft palate in a population from South China. *Arch Oral Biol [Internet]*. 2018;93(April):95–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.05.015>
 23. Li Y-H, Yang J, Zhang J-L, Liu J-Q, Zheng Z, Hu D-H. BMP4 rs17563 polymorphism and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2017;96(31):e7676. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201708040-00028>
 24. Saket M, Saliminejad K, Kamali K, Moghadam FA, Anvar NE, Khorram Khorshid HR. BMP2 and BMP4 variations and risk of non-syndromic cleft lip and palate. *Arch Oral Biol [Internet]*. 2016;72:134–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.08.019>

LAMPIRAN

The role of family history as a risk factor for non-syndromic cleft lip and/or palate with multifactorial inheritance

Agung Sosiawan¹, Mala Kurniati², Coen Pramono Danudiningrat³, Dian Agustin Wahjuningrum⁴ and Indra Mulyawan³

¹Department of Dental Public Health, Faculty of Dental Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.

²Department of Biology, Faculty of Medicine, Universitas Mahahayati, Lampung, Indonesia.

³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dental Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.

⁴Department of Conservative Dentistry, Faculty of Dental Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.

ABSTRACT

Background: Cleft lip with or without cleft palate (CL/P) is a facial growth 'disorder that occurs during gestation and has multifactorial causes owing to both genetic and environmental factors. Several factors can increase the likelihood of CL/P, and one of them is family history. Differences in results obtained from studies conducted across several countries concerning family history as a risk factor for CL/P suggest there is no consensus on how the condition is inherited. **Purpose:** This study aims to review the literature on the role of family history as a risk factor contributing to the incidence of non-syndromic CL/P (NSCL/P). **Review:** This review discusses the etiology of CL/P and the risk factors influencing the incidence of CL/P. The review also examines the criteria for inheriting multifactorial disorders to calculate the risks involved should there be a recurrence of the condition based on family history. **Conclusion:** CL/P is a type of multifactorial disorder with unclear etiology. Therefore, it is important to investigate the risk factors stemming from family history (which play an important role) related to the recurrence risk. Additionally, there should be focus on increasing genetic education and offering counselling to parents and pregnant women.

Keywords: cleft lip with or without cleft palate (CL/P); family history; multifactorial; recurrence

Correspondence: Agung Sosiawan, Department of Dental Public Health, Faculty of Dental Medicine, Universitas Airlangga. Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 47, Surabaya, 60132 Indonesia. Email: agung-s@fkg.unair.ac.id

INTRODUCTION

Cleft lip with or without cleft palate (CL/P) is a facial growth disorder that occurs during gestation and has multifactorial causes owing to both genetic and environmental factors.^{1–3} CL/P has been the subject of many genetic studies, but there has been no consensus on how the condition is inherited.⁴ CL/P disorders can interfere with speech, nutrition, hearing, and psychological development.^{5,6} The prevalence of CL/P cases varies according to ethnicity and region⁷ and is estimated at 1/600 births worldwide. Differences in race, geographical origin, and gender, including the impact of genetic factors, influence the prevalence of CL/P.^{8,9} The highest prevalence is observed in Asian populations (1/500 births), and the lowest prevalence is observed in African populations (1/2,500 births). The prevalence of CL/P in the Caucasian race is 1/1,000 births.^{10,11}

Family history as a risk factor with the potential to cause CL/P is an interesting area of study. Calculating the recurrence risk in CL/P patients having a family history of CL/P concerns multifactorial inheritance, which is different from the Mendelian inheritance pattern (single gene), because CL/P is a multifactorial and polygenic disorder. Until now, the genes involved in causing CL/P continue to be studied; however, researchers have not found the dominant gene responsible for causing CL/P. Therefore, the authors are interested in studying the literature on the role of family history in increasing the risk of CL/P, especially from the perspective of multifactorial inheritance.

Epidemiology

The prevalence of CL/P worldwide is 1/500–1/2,500 births, with the highest incidence in Asian races at 1/500 births.¹² The ratio of occurrence of CL/P in men and women is 1:2;

more women suffer from this disorder than men.³ A study conducted in North America reported a prevalence rate of between 0.6 and 3.92 per 1,000 births. Studies conducted in Europe reported prevalence rates ranging from 1.02 to 1.94 per 1,000 births. Studies carried out in Oceania reported prevalence rates in White people ranging from 1.21 to 1.73 per 1,000 births. Many low-income countries do not have a birth control system yet and a system to register birth defects, especially CL/P. This prevalence is indicated in Table 1. International collaborative research on craniofacial malformations in developing countries, under the World Health Organization (WHO), is currently being carried out. Cases of CL/P are also being recorded in these studies.¹³

Etiology of CL/P

The underlying etiology of CL/P is unknown. However, the complex embryogenesis of the lips and palate makes the tissue surrounding these areas susceptible to various disorders that can potentially cause malformations during the developmental stage. As shown in Figure 1, the etiology of CL/P is a complex and multifactorial interaction, involving various genetic and environmental factors and gene–environment interactions.^{4,10,14,15}

From a genetic perspective, the etiology of CL/P has been studied for many years. A literature study reveals that the heritability of non-syndromic cleft lip with or without

cleft palate (NSCL/P) is 70%.¹⁶ Studies conducted on twins followed by further segregation analysis confirmed the role of genetics in the etiology of CL/P.^{2,17} The risk of CL/P increases when there is a family history of CL/P. Parents with CL/P disorders can have children facing a 3–5% risk of having CL/P.¹⁶ The role of environmental factors leading to CL/P is very influential. Previous studies have revealed the increasing prevalence of CL/P in patients whose mothers smoked, consumed alcohol, were administered antiepileptic drugs and corticosteroids, had nutritional deficiencies (folic acid), and were afflicted with infectious diseases during pregnancy. All of these factors affected the intrauterine environment.¹⁸ These environmental factors were found to increase the risk of NSCL/P. Recent studies have shown that maternal diseases (e.g. hyperthermia, parental occupation, diabetes mellitus, and obesity) present risk factors for CL/P.¹⁹ It is vital to examine the interaction and understand the nature of relationship between genes and the environment because CL/P occurs due to the involvement of many genes and environmental factors. Maternal smoking and folic acid deficiency are two factors that can increase the genetic risk of developing CL/P. A study has suggested that there is a gene–environment interaction taking place between mothers who smoke and changes in genetic variants of the growth factor gene, the muscle segment homeobox, and the retinoic acid receptor gene.^{20,21}

Table 1. Geographical variation in birth prevalence of orofacial clefts as per continent.¹³

Continent (Location)	Numbers of CL/P	Number of live births	Birth prevalence (per 1,000 live births)	95% Confidence Interval
Asia	15,646	9,965,084	1.57	1.54–1.60
North America	18,276	11,728,914	1.56	1.53–1.59
Europe	5,028	3,236,253	1.55	1.52–1.58
Oceania	2,822	2,125,912	1.33	1.30–1.36
South America	3,205	3,229,179	0.99	0.96–1.02
Africa	216	380,273	0.57	0.54–0.60
Total	45,193	30,665,615	1.47	1.44–1.50

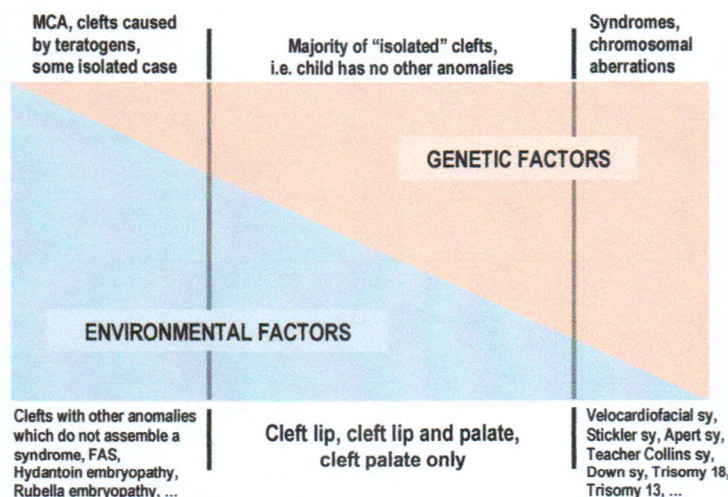


Figure 1. Etiology of CL/P.¹⁵

Risk factors involved in the occurrence of CL/P

Many factors are associated with the occurrence of CL/P, but the susceptibility of CL/P can increase if triggered at the right time, place, and moment of morphogenesis and facial formation.¹⁹ Risk factors that can cause CL/P disorders include geographic location, family history, alcohol and tobacco consumption, inadequate nutrition, drug intake during pregnancy, miscellaneous infections, and occupational hazards affecting pregnant women. The first set of factors responsible for the occurrence of CL/P are the geographical location, the climate and the continental differences in the world. Asian races are at the greatest risk marked at 14 cases in 10,000 births. This is followed by the Caucasian race, who face a risk of 10 cases in 10,000 births. Finally, the African Americans face a risk of 4 cases in 10,000 births.¹⁹ The second risk factor is family history. Family members with CL/P are at a greater risk of transmitting the condition to their offspring.²² Therefore, clinicians and parents should realise the importance of genetic counselling. The third factor leading to CL/P is consuming alcohol during pregnancy. When alcohol is combined with other factors (e.g. consumption of tobacco and drugs, along with other socio-geographical factors), the risk of developing CL/P is extremely high.^{23,24}

The fourth factor leading to the occurrence of CL/P is nutrition. Folic acid, vitamins, zinc, and other micro elements create a great impact on pregnancy. Several studies have shown that consuming soda and tea can influence pregnancy.^{25,26} The fifth factor leading to the occurrence of CL/P is the consumption of certain drugs during pregnancy. Drugs, corticosteroids, antibiotics, and local and general agents administered during pregnancy can strongly influence the occurrence of CL/P.^{27,28} The sixth factor that can lead to the occurrence of CL/P, which

is quite important, is the health status and the presence of viral infection in pregnant women. Viral infections and diseases associated with an increase in body temperature play a major role in causing hereditary diseases.^{29,30} The seventh factor leading to the occurrence of CL/P is the nature of work that pregnant women are involved in. Factors related to work (e.g. radiation, exposure to high temperatures, chemicals, light and electromagnetic fields, and some other elements can affect a women’s health in the early stages of pregnancy).^{31–33}

DISCUSSION

The etiology of CL/P is multifactorial, involving many unknown genes that have not yet been thoroughly studied. Thus, the possibility of recurrence in a family is based on case experience.¹⁴ An interesting risk factor that can be investigated is the relationship between family history and the occurrence of CL/P. Family history is one of the genetic factors that can increase the occurrence of CL/P and is polygenic or multifactorial. In certain multifactorial disorders, certain phenotypes are passed from one generation to another, indicating intermittent variation (as shown in Figure 2).

Recurrence of CL/P ranges from 1–5%. This disorder usually has an incidence of about 1 per 1,000 live births and involves a single organ system or an embryologically-related organ system. There are several criteria for inheriting polygenic or multifactorial disorders: recurrence risk as a function of relatedness, recurrence risk as a function of prior offspring, recurrence risk by severity, and recurrence risk by sex.^{34,35} An individual has two copies of their parent’s genes: one from the mother and the

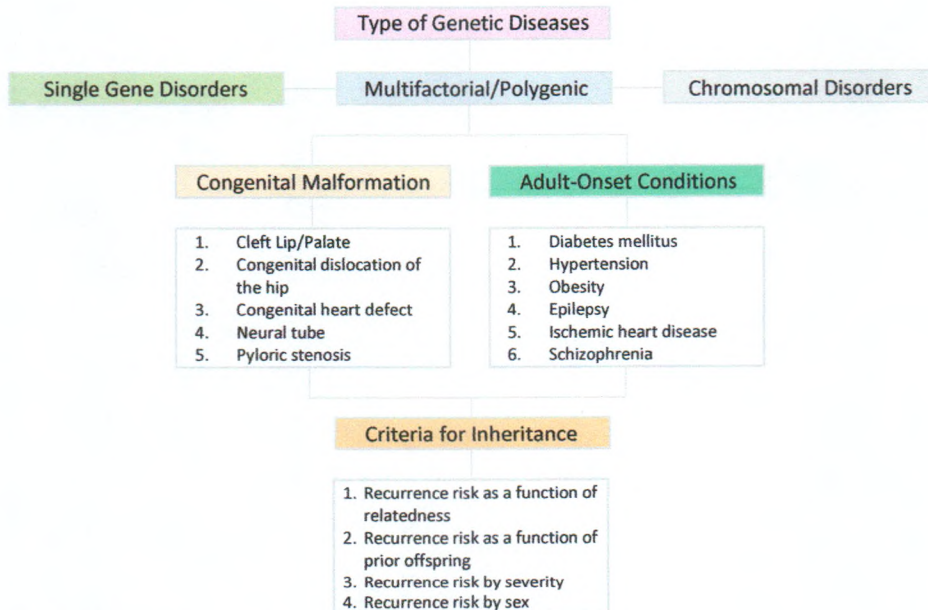


Figure 2. Criteria for polygenic or multifactorial inheritance.

second from the father.²⁷ Genetic variation occurs due to gene interactions (not spontaneously) and is passed down from generation to generation.³⁶ The incidence of CL/P does not involve only one hereditary factor arising from one or both parents. CL/P is a concurrent condition.²⁸ This explains why the probability of passing down CL/P to subsequent offspring is relatively low. The probability that the next child will also inherit the same combination of several genes and be exposed to certain environmental factors ranges from 3 to 5%.^{37,38} It can be concluded that if the prevalence of the condition in a population is A, the recurrence risk in offspring and siblings is the root of A (\sqrt{A}).^{34,35}

In polygenic or multifactorial inheritance, the concordance rate of monozygotic twins with CL/P disorders is higher (40–60%) than in dizygotic (DZ) twins (3–5%). In DZ and non-twin siblings, the recurrence risk can be approximated through the square root of incidence in a population.³⁹ In contrast to Mendelian inheritance, the recurrence risk increases empirically after more than one offspring has the disorder. The risk rarely approaches the expected 25% for the recessive trait and the expected 50% for the dominant trait. However, the risk is extremely high (15–20%) after three offspring are affected.³⁴ The study conducted by Sivertsen et al.³⁷ found a strong specificity of recurrence risk for two main types of clefts, suggesting that they had different causes. The risk is similar among children of affected fathers, children of affected mothers, and affected siblings. This pattern suggests that autosomal fetal genes play a major role in risk recurrence, with a small additional contribution from the inherited aspects of the maternal phenotype.^{38,40}

The study carried out by Martelli et al.³⁸ in Brazil aimed to determine the incidence of family NSCL/P. The results revealed that there were differences observed between the types of CL/P disorders and family history in 185 patients ($p < 0.001$).³⁸ Jamilian et al.²⁸ conducted a study with a sample size of 187 people with the aim of understanding the link between parental risk factors and the incidence of malformations (CL/P). The results revealed that the risk factors involved when considering family history variables were an odds ratio of 7.4 and a 95% confidence interval and an odds ratio of 3.2 and a 95% confidence interval in consanguineous marriages. These factors increased the incidence of CL/P.²⁸ Acuña-González et al.⁴¹ conducted a study with the aim of understanding the relationship between family history and socio-demographic risk factors in the incidence of NSCL/P. The results indicated that the risk factors associated with family history and those associated with the incidence of CL/P were 1) the occurrence of past NSCL/P cases in the father's or mother's family and 2) having a sibling with CL/P.⁴¹

Complex inherited diseases can be influenced by interactions between the influence of one or several genes that increase or decrease susceptibility to a disease combined with triggers (e.g. environmental exposure) that can accelerate, exacerbate, or protect an individual

against a disease. The new paradigm of genetic engineering today has brought freshness in diagnosing and analysing congenital disorders. Previously, the Mendel's Law theory was applied to estimate the risk of recurrence in single-gene diseases. However, in multifactorial diseases, chromosomal disorders, and diseases whose etiology is unknown, the empirical method of calculating the recurrence risk is an important tool for evaluating multifactorial disorders. Although, in general, the empirical recurrence risk can be inaccurate (either due to differences in gene frequency and environmental factors among populations or due to the heterogeneity of a disease), population studies of family history, computer programmes, genotyping technology, genome-wide association studies, and single nucleotide polymorphisms can be employed to estimate the recurrence risk of multifactorial disorders.⁴²

It is important to emphasise the need to enhance our knowledge about the potential risk factors that can lead to the occurrence of CL/P, especially genetic education and counselling to parents and mothers regarding the right behavioural lifestyle to follow before and during pregnancy. There is a potential to reduce the incidence of CL/P by spreading awareness and educating people. There are several criteria that lead to the high recurrence risk of CL/P, especially in multifactorial inherited diseases (including CL/P): 1) more than one family member is affected with CL/P; (2) the disease expression in the proband is more severe; (3) the proband belongs to the less commonly affected gender; and (4) the recurrence risk usually decreases rapidly in more distant relatives.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the directorate of Research and Community Services, the deputy director of Research and Development Reinforcement, and the National Research and Innovation Agency of the Republic of Indonesia for supporting this research.

REFERENCES

1. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011; 12(3): 167–78.
2. Funato N, Nakamura M. Identification of shared and unique gene families associated with oral clefts. *Int J Oral Sci.* 2017; 9(2): 104–9.
3. Burg ML, Chai Y, Yao CA, Magee W, Figueiredo JC. Epidemiology, etiology, and treatment of isolated cleft palate. *Front Physiol.* 2016; 7(MAR): 67.
4. Muhamad AH, Azzaldeen A, Nezar W, Firas K. The multifactorial factors influencing cleft lip-literature review. *Int J Clin Med Res.* 2014; 1(3): 90–6.
5. McGarry A. The influence of genetics on syndromic and non-syndromic cases of cleft lip and cleft palate. Washington: The George Washington University; 2017. p. 1–23.
6. Nagase Y, Natsume N, Kato T, Hayakawa T. Epidemiological analysis of cleft lip and/or palate by cleft pattern. *J Maxillofac Oral Surg.* 2010; 9(4): 389–95.

7. Muhamad AH, Azzaldeen A, Watted N. Cleft lip and palate; a comprehensive review. *Int J Basic Appl Med Sci.* 2014; 4(1): 338–55.
8. Martelli DRB, Machado RA, Swerts MSO, Rodrigues LAM, De Aquino SN, Martelli Júnior H. Non syndromic cleft lip and palate: relationship between sex and clinical extension. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012; 78(5): 116–20.
9. Lesmana S, Auerkari EI. Genes contributing in cleft lip and cleft palate: a literature review. *J Int Dent Med Res.* 2016; 9(Special Issue: Universitas Indonesia): 441–8.
10. Rafik A, Nadifi S. Updating genetics polymorphisms of non-syndromic clefts lip-palates. *Am J Mol Biol.* 2018; 8: 178–85.
11. Mossey P, Castilla E. Global registry and database on craniofacial anomalies. In: WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 101.
12. Chen Q, Wang H, Hetmanski JB, Zhang T, Ruczinski I, Schwender H, Liang KY, Fallin MD, Redett RJ, Raymond G V., Wu Chou Y-H, Chen PK-T, Yeow V, Chong SS, Cheah FSH, Jabs EW, Scott AF, Beaty TH. BMP4 was associated with NSCL/P in an Asian population. *PLoS One.* 2012; 7(4): e35347.
13. Panamonta V, Pradubwong S, Panamonta M, Chowchuen B. Global birth prevalence of orofacial clefts: a systematic review. *J Med Assoc Thai.* 2015; 98 Suppl 7(7): S11-21.
14. Allam E, Windsor LJ, Stone C. Cleft lip and palate: etiology, epidemiology, preventive and intervention strategies. *Anat Physiol.* 2013; 4(3): 1000150.
15. Tolarova MM, Al-Kharafi L, Tolar M, Boyd C. Pediatric Cleft Lip and Palate. *Medscape.* 2020. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/995535-overview>. Accessed 2021 Feb 21.
16. Mahamad Irfanulla Khan AN, Prashanth CS, Srinath N. Genetic etiology of cleft lip and cleft palate. *AIMS Mol Sci.* 2020; 7(4): 328–48.
17. Leslie EJ, Carlson JC, Cooper ME, Christensen K, Weinberg SM, Marazita ML. Exploring subclinical phenotypic features in twin pairs discordant for cleft lip and palate. *Cleft palate-craniofacial J.* 2017; 54(1): 90–3.
18. Beaty TH, Marazita ML, Leslie EJ. Genetic factors influencing risk to orofacial clefts: today's challenges and tomorrow's opportunities. *F1000Research.* 2016; 5(0): 2800.
19. Kawalec A, Nelke K, Pawlas K, Gerber H. Risk factors involved in orofacial cleft predisposition - review. *Open Med (Warsaw, Poland).* 2015; 10(1): 163–75.
20. Martelli DRB, da Cruz KW, de Barros LM, Silveira MF, Swerts MSO, Martelli Júnior H. Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip-palate. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010; 76(1): 107–12.
21. Chen Q, Wang H, Schwender H, Zhang T, Hetmanski JB, Chou Y-HW, Ye X, Yeow V, Chong SS, Zhang B, Jabs EW, Parker MM, Scott AF, Beaty TH. 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.* 2014; 9(10): e109038.
22. Kempa I. Identification of candidate genes involved in the etiology of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate and isolated cleft palate. Riga: Riga Stradiņš University; 2013. p. 1–167.
23. DeRoo LA, Wilcox AJ, Lie RT, Romitti PA, Pedersen DA, Munger RG, Moreno Uribe LM, Wehby GL. Maternal alcohol binge-drinking in the first trimester and the risk of orofacial clefts in offspring: a large population-based pooling study. *Eur J Epidemiol.* 2016; 31(10): 1021–34.
24. Yin X, Li J, Li Y, Zou S. Maternal alcohol consumption and oral clefts: a meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 57(9): 839–46.
25. Agarwal D, Gopalan TR. Maternal nutrition and prevention of oral clefts. *Int J Med Public Heal.* 2011; 1(1): 43–5.
26. McKinney CM, Chowchuen B, Pitiphat W, Derouen T, Pisek A, Godfrey K. Micronutrients and oral clefts: a case-control study. *J Dent Res.* 2013; 92(12): 1089–94.
27. Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem.* 2018; 62(5): 643–723.
28. Jamilian A, Sarkarat F, Jafari M, Neshandar M, Amini E, Khosravi S, Ghassemi A. Family history and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies. *Stomatologija.* 2017; 19(3): 78–83.
29. Curcio AM, Shekhawat P, Reynolds AS, Thakur KT. Neurologic infections during pregnancy. Steegers EA., Cipolla M., Miller E., editors. *Handb Clin Neurol.* 3rd ed. 2020; 172(January): 79–104.
30. Angulo-Castro E, Acosta-Alfaro LF, Guadron-Llanos AM, Canizalez-Román A, Gonzalez-Ibarra F, Osuna-Ramírez I, Murillo-Llanes J. Maternal Risk Factors Associated with the Development of Cleft Lip and Cleft Palate in Mexico: A Case-Control Study. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2017; 29(93): 189–95.
31. Ács L, Bányai D, Nemes B, Nagy K, Ács N, Bánhidly F, Rózsa N. Maternal-related factors in the origin of isolated cleft palate-A population-based case-control study. *Orthod Craniofac Res.* 2020; 23(2): 174–80.
32. Spinder N, Bergman JEH, Boezen HM, Vermeulen RCH, Kromhout H, de Walle HEK. Maternal occupational exposure and oral clefts in offspring. *Environ Health.* 2017; 16(1): 83.
33. Suhl J, Romitti PA, Rocheleau C, Cao Y, Burns TL, Conway K, Bell EM, Stewart P, Langlois P. National Birth Defects Prevention Study. Parental occupational pesticide exposure and nonsyndromic orofacial clefts. *J Occup Environ Hyg.* 2018; 15(9): 641–53.
34. Simpson JL. Polygenic or multifactorial inheritance. *Glob Libr Women's Med.* 2012; : 10344.
35. Lvovs D, Favorova OO, Favorov A V. A polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae.* 2012; 4(3): 59–71.
36. Scherer A, Christensen GB. Concepts and relevance of genome-wide association studies. *Sci Prog.* 2016; 99(Pt 1): 59–67.
37. Sivertsen A, Wilcox AJ, Skjaerven R, Vindenes HA, Abyholm F, Harville E, Lie RT. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BMJ.* 2008; 336(7641): 432–4.
38. Martelli D-R, Bonan P-R-F, Soares M-C, Paranaíba L-R, Martelli-Júnior H. Analysis of familial incidence of non-syndromic cleft lip and palate in a Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15(6): e898-901.
39. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013; 163C(4): 246–58.
40. Basha M, Demeer B, Revencu N, Helaers R, Theys S, Bou Saba S, Boute O, Devauchelle B, Francois G, Bayet B, Vikkula M. 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. *J Med Genet.* 2018; 55(7): 449–58.
41. Acuña-González G, Medina-Solís CE, Maupomé G, Escoffie-Ramírez M, Hernández-Romano J, Márquez-Corona M de L, Islas-Márquez AJ, Villalobos-Rodelo JJ. Family history and socioeconomic risk factors for non-syndromic cleft lip and palate: A matched case-control study in a less developed country. *Biomedica.* 2011; 31(3): 381–91.
42. Bijanzadeh M. The recurrence risk of genetic complex diseases. *J Res Med Sci.* 2017; 22(23): 32.

Journal of International Dental and Medical Research

Journal of International Dental and Medical Research



JIDMR

15 / July / 2022

No: JIDMR / 2022.1732

Subject: Your article has been accepted for Publication. (**Identification of Single Nucleotide Polymorphism Gen MTHFR C677T in Non-Syndromic Cleft Lip and/or Palate. Agung Sosiawan, Mala Kurniati, Indah Nuraini, Qurrota A'yun, Raden Mas Coen Pramono Danudiningrat, Indra Mulyawan, Regina Purnama Dewi Iskandar, Rozita Hassan**)

Dear **Prof. Dr. Agung Sosiawan,**

It's a great pleasure for me to inform you that your manuscript which titled “ **Identification of Single Nucleotide Polymorphism Gen MTHFR C677T in Non-Syndromic Cleft Lip and/or Palate** ” has been accepted and will be finalized for **issue 2022; volume 15 number 3** which will be released either late September 2022 or early October 2022.

Send us Transfer of Copyright Agreement please, it is necessarily before sending manuscript to press <http://www.jidmr.com/journal/>, http://www.ektodermaldisplazi.com/journal/documents/Transfer_of_Copyright_Agreement.doc.

Before sending manuscript to press, I will send to you the press ready copy for your final checking.

Sincerely yours.

Prof. Dr. Izzet YAVUZ

Editor-in-Chief and General Director of J Int Dent Med Res