

## Evaluasi Hasil Labioplasti Menggunakan Skor CLEFT-Q

Feldy Deki,<sup>1</sup> Mendy Hatibie,<sup>2</sup> Maximillian Ch. Oley,<sup>3</sup> Fredrik G. Langi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Divisi Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP. Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

<sup>3</sup>Divisi Bedah Saraf Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi – RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou - Instalasi Hiperbarik Oksigen RS Siloam, Manado, Indonesia

<sup>4</sup>Epidemiologi dan Biostatistik Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: [feldy.deki88@gmail.com](mailto:feldy.deki88@gmail.com)

**Abstract:** Application of CLEFT-Q score instrument in the assessment of surgical outcomes for cleft lip and/or cleft palate based on patient reports is still relatively new. This study was aimed to establish the normative value of the Indonesian version of CLEFT-Q score in post-cleft lip surgery patients and to differentiate the results of cleft lip surgery according to the score based on the type of cleft, age, and sex. This was a preliminary study using the Indonesian CLEFT-Q instrument. Patients were interviewed for filling out the Indonesian version of CLEFT-Q after surgery. There were 75 samples in this study. Significant results were found in the association between age and CLEFT-Q score ( $p < 0.05$  and  $R > 0.35$ ). Variable selection for multi-variable analysis included cleft type and age in the model, where age alone indicated a significant relationship. The linear regression model involved the relationship between CLEFT-Q scores and gender, age, and cleft type as covariates. The correlation shown was classified as having moderate strength ( $R = 0.46$ ) for all covariates. In conclusion, the normative value of the Indonesian version of CLEFT-Q score with an approach to post-cleft lip surgery patients got a value that was in accordance with the highest standard in the literature, namely 91. The results of cleft lip surgery according to the Indonesian version of CLEFT-Q score based on the type of cleft, age and gender can be applied according to the literature.

**Keywords:** cleft lip; cleft palate; cleft lip and palate; Indonesian version of CLEFT-Q

**Abstrak:** Penerapan skor CLEFT-Q dalam penilaian luaran operasi bibir sumbing dan/atau langit-langit terbelah berdasarkan laporan pasien masih relatif baru. Penelitian ini bertujuan untuk menegakkan nilai normatif skor CLEFT-Q berbahasa Indonesia pada pasien pasca operasi bibir sumbing serta membedakan hasil operasi bibir sumbing menurut skor tersebut berdasarkan tipe *cleft*, usia, dan jenis kelamin. Jenis penelitian ialah studi pendahuluan penggunaan CLEFT-Q berbahasa Indonesia. Pasien diwawancarai untuk melakukan pengisian CLEFT-Q berbahasa Indonesia setelah operasi. Hasil penelitian mendapatkan total 75 sampel. Hasil bermakna ditemukan pada hubungan antara usia dan skor CLEFT-Q ( $p < 0,05$  dan  $R > 0,35$ ). Seleksi variabel untuk analisis multivariabel mengikutsertakan tipe *cleft* dan usia di dalam model, dan variabel usia saja yang mengindikasikan adanya hubungan bermakna (95% CI 1,15-2,33;  $p = 0,006$ ). Model regresi linear melibatkan hubungan antara skor CLEFT-Q dengan jenis kelamin, usia, dan tipe *cleft* sebagai kovariat dan mendapatkan korelasi kekuatan sedang ( $R = 0,46$ ) untuk semua kovariat. Simpulan penelitian ini ialah nilai normatif skor CLEFT-Q berbahasa Indonesia dengan pendekatan terhadap pasien pasca operasi bibir sumbing mendapatkan nilai yang sesuai dengan standar tertinggi pada kepustakaan yaitu 91. Hasil operasi bibir sumbing menurut skor CLEFT-Q berbahasa Indonesia berdasarkan tipe *cleft*, umur dan jenis kelamin dapat diterapkan sesuai kepustakaan.

**Kata kunci:** *cleft lip*; *cleft palate*; *cleft lip and palate*; skor CLEFT-Q berbahasa Indonesia

## PENDAHULUAN

*Cleft Lip and cleft palate* atau *orofacial cleft*, yang biasa dikenal dengan bibir sumbing adalah suatu kondisi defek lahir dengan terbentuknya pembukaan atau belahan yang tidak wajar pada bibir atau palatum.<sup>1,2</sup> Tujuan utama dari operasi bibir sumbing dan langitan ialah untuk memperbaiki tampilan wajah, meningkatkan fungsi menelan, membantu meningkatkan fungsi bicara, mengurangi gangguan pendengaran, serta mengurangi dampak psikologis pada penderita. Harapannya ialah agar anak dapat tumbuh secara optimal baik fisik maupun psikologis. Namun demikian, operasi bibir sumbing masih menimbulkan jaringan parut.<sup>2-6</sup>

Saat ini penilaian terhadap jaringan parut dapat dinilai sendiri oleh penderita dan hal ini sangat berpengaruh pada kualitas hidupnya terlepas dari karakter fisik jaringan parut tersebut. Beberapa modalitas telah digunakan dalam menilai jaringan parut dengan tujuan agar dapat menilai respon terhadap pengobatan. Penilaian jaringan parut dapat berupa penilaian obyektif. Terdapat berbagai macam penilaian obyektif pada pasien dengan pasca operasi bibir sumbing, salah satunya ialah skor CLEFT-Q.<sup>7-13</sup>

Penerapan instrumen CLEFT-Q skor dalam penilaian luaran operasi bibir sumbing (*labioskisis*) dan/atau langit-langit terbelah (*labiopalatoskisis*, *palatoskisis*) berdasarkan laporan pasien (*patient-reported outcome*) masih relatif baru. Penelitian-penelitian sebelumnya terutama dilakukan di negara-negara maju dan kuesionernya sendiri paling sering berbahasa Inggris atau Spanyol.<sup>10-13</sup> Pemakaian instrumen ini pada pasien-pasien di Indonesia masih jarang dilaporkan. Berdasarkan masalah tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menegakkan nilai normatif skor CLEFT-Q berbahasa Indonesia pada pasien pasca operasi bibir sumbing serta membedakan hasil operasi bibir sumbing menurut skor CLEFT-Q berbahasa Indonesia berdasarkan tipe *cleft*, usia, dan jenis kelamin.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu studi pendahuluan (*pilot*) penggunaan instrumen

CLEFT-Q berbahasa Indonesia dengan desain potong lintang yang dilakukan di Departemen Bedah Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado dan telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou No. 110/EC/KEPK-KANDOU/VII/2021.

Individu yang menjadi kelompok populasi sasaran penelitian ialah para pasien bibir dan/atau langit-langit sumbing yang membutuhkan tindakan operasi dengan populasi terjangkau yaitu pasien yang dirawat di Departemen Bedah selama masa pengumpulan data. Diagnosis bibir sumbing ditegakkan secara klinis berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik pada pasien. Kriteria inklusi penelitian ialah: usia 8 tahun atau lebih; mampu berkomunikasi dengan baik dalam Bahasa Indonesia; dan memberikan persetujuan tertulis untuk berpartisipasi dalam penelitian melalui lembar *informed consent*. Kriteria eksklusi penelitian ialah sebagai berikut: menderita disabilitas mental; kelainan kraniofasial lain; dan pasien dengan status gizi kurang.

Pasien-pasien yang memenuhi kriteria dan menyetujui untuk ikut serta dalam penelitian dilakukan pengambilan data demografik berupa usia, jenis kelamin, dan tipe *cleft* setelah operasi. Pengisian CLEFT-Q berbahasa Indonesia juga dilakukan setelah operasi. Data mentah yang memiliki identifikasi pasien disimpan pada ruangan terlindung berakses terbatas dan hanya data yang sudah dihilangkan identifikasi pasiennya digunakan dalam analisis.

Untuk analisis data, tabulasi deskriptif dilakukan menurut jenis variabel. Evaluasi bivariat dan multivariat secara visual dibantu dengan data hasil pemodelan kopula dengan  $N=000$ . Hal ini terutama dilakukan untuk mengatasi keterbatasan data awal di mana skor CLEFT-Q sangat terbatas variasinya antara 84, 91, dan 100. Grafik densitas, *scatterplot*, dan *contour plot* digunakan untuk menggambarkan hubungan bivariat dan juga hasil analisis regresi linear dengan data kopula. Pemodelan skor CLEFT-Q menggunakan data awal dan data kopula. Analisis berdasarkan data awal dilaksanakan melalui regresi *odds proportional*

dengan memperlakukan ketiga nilai skor CLEFT-Q dalam data awal sebagai kategori ordinal. Model multivariabel dikembangkan dari hasil seleksi variabel menurut nilai  $p$  masing-masing variabel dan AIC (*Akaike information criterion*) model. Hasilnya dinyatakan dalam *odds* atau peluang mencapai kategori skor CLEFT-Q lebih tinggi disertai interval kepercayaan 95% dan nilai  $p$ . Analisis menggunakan data kopula mendapatkan keuntungan dari nilai skor CLEFT-Q yang dibuat lebih bervariasi dengan *mean* 90 dan standar deviasi 4 poin sesuai informasi data awal. Pemodelannya dilakukan melalui analisis regresi linear yang langsung menggunakan semua variabel penelitian sebagai kovariat. Hasilnya dinyatakan melalui grafik korelasi antara nilai skor CLEFT-Q data dengan hasil prediksi model regresi.

Manajemen data penelitian sebagian besar berlangsung dalam aplikasi *software* statistik R versi 4.0.5, yang juga merupakan perangkat utama analisis statistik. Sebagai langkah pendahuluan, data mentah dimasukkan ke komputer sebagai file Microsoft Excel yang memiliki fasilitas yang cukup komprehensif untuk pemasukan data serta relatif mudah digunakan. Setelah menjalani pengecekan dan proses *editing* terbatas, data dipindahkan ke R *environment*. Pengolahan data selanjutnya serta seluruh analisis statistik dilakukan melalui *software* statistik ini.

## HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian mendapatkan 75 pasien anak dengan operasi bibir dan langit-langit sumbing sebagai sampel akhir penelitian ini.

Tabel 1 menyajikan karakteristik sampel penelitian. Proporsi anak di kedua jenis kelamin tidak jauh berbeda dengan median usia 8 tahun (IQR 6-8 tahun). Terdapat 67 (89%) anak dengan *cleft lip* (CL), enam anak (8%) dengan *cleft palate* (CP), dan dua anak (3%) lainnya dengan *cleft lip palate* (CLP). Median skor CLEFT-Q setelah penyetaraan 91, namun perlu diketahui bahwa data awal hanya menunjukkan variasi nilai antara 84, 91, dan 100.

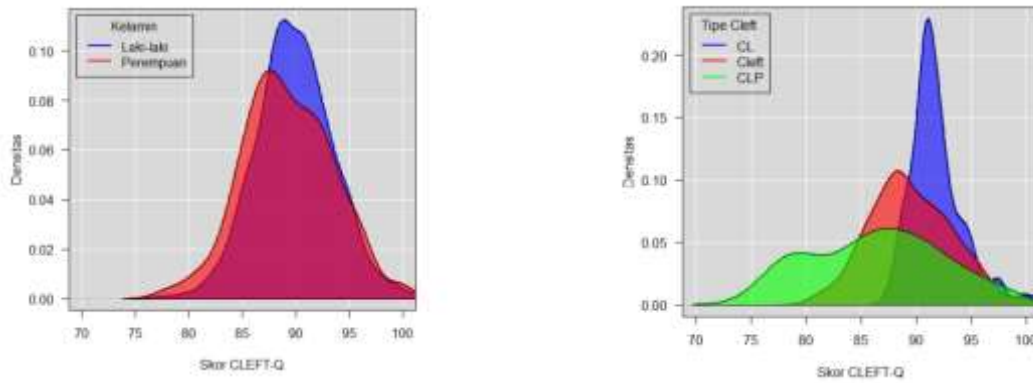
Gambar 1 dan Gambar 2 memperlihatkan hubungan bivariat antara skor CLEFT-Q dan variabel-variabel penelitian lainnya. Gambar 1 menunjukkan bahwa densitas skor CLEFT-Q kedua jenis kelamin tumpang tindih di hampir keseluruhan nilai skor, yang merupakan suatu pertanda kuat tidak adanya perbedaan skor CLEFT-Q pada anak laki-laki ataupun perempuan yang dilakukan operasi. Densitas skor CLEFT-Q pada anak dengan CP dan CLP cenderung lebih rendah dibandingkan anak dengan CL. Hasil bermakna ditemukan pada hubungan usia dan skor CLEFT-Q (Gambar 2) dengan nilai  $p < 0,05$  dan  $R > 0,35$ .

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis regresi menggunakan data awal, di mana skor CLEFT-Q yang hanya terdiri atas nilai 84, 91, dan 100 dimasukkan sebagai variabel *outcome* dengan pemodelan *odds proportional*. Pada analisis univariabel, hanya usia anak yang memperlihatkan hubungan bermakna dengan *odds* untuk mendapatkan skor CLEFT-Q yang lebih tinggi. Seleksi variabel untuk analisis multivariabel mengikutsertakan tipe *cleft* di dalam model.

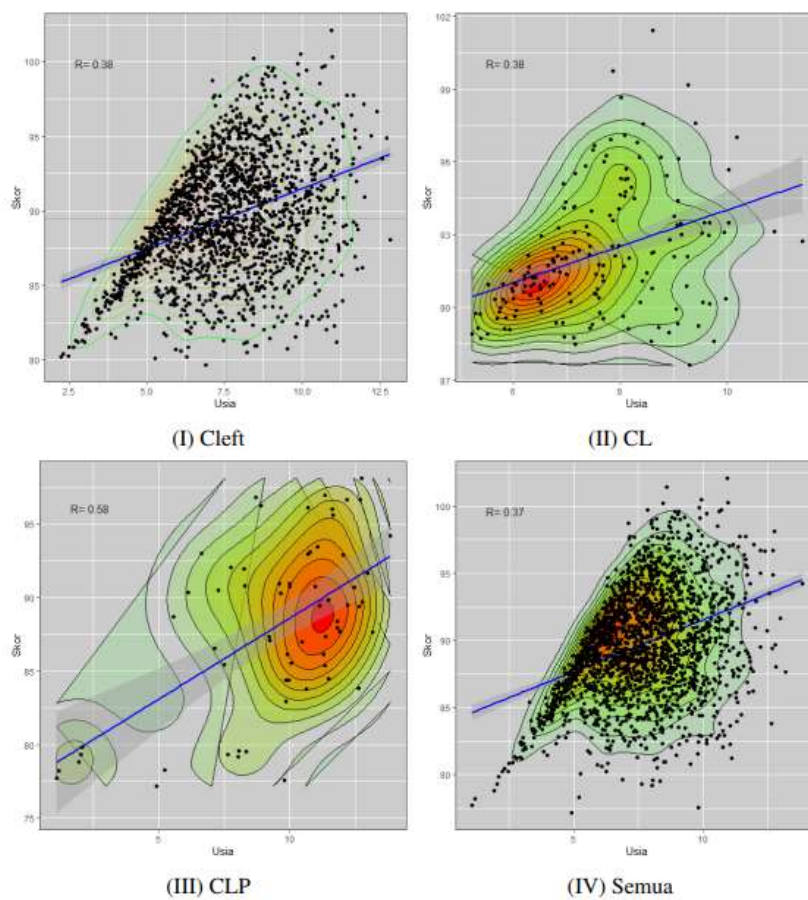
**Tabel 1.** Karakteristik pasien dalam penelitian ( $N = 75$ )

Karakteristik	$n$ (%)	Mean $\pm$ SD	Med (Q <sub>1</sub> – Q <sub>2</sub> )
Kelamin			
Laki-laki	41 (55)	—	—
Perempuan	34 (45)	—	—
Usia	—	—	8,0 (6,0-8,0)
Tipe CLEFT <sup>a</sup>			
CLEFT-Lip	67 (89)	—	—
CLEFT-Palate	6 (8)	—	—
CLEFT-Lip Palate	2 (3)	—	—
Skor CLEFT- Q	—	—	91,0 (87,5-91,0)

Ket: SD, standar deviasi; Med, median; Q1, kuartil I; Q3, kuartil III; aCL, cleft lip; CLP, cleft lip with palate



**Gambar 1.** Grafik densitas skor CLEFT-Q menurut jenis kelamin dan tipe CLEFT



**Gambar 2.** Scatterplot disertai *contour plot* hubungan antara usia dan skor CLEFT-Q untuk semua pasien dan menurut tipe *cleft*

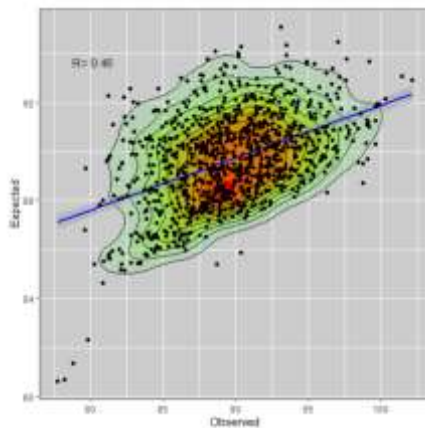
**Tabel 2.** Model regresi *odds proportional* skor CLEFT-Q

Variabel	Model Univariabel		Model Multivariabel	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Perempuan	0,79 (0,30–2,09)	0,629	—	
Usia	1,61 (1,18–2,20)	0,003	1,64 (1,15–2,33)	0,006
Tipe CLEFT <sup>a</sup> (reference: CLEFT)				
CL	7,97 (0,9 –68,19)	0,058	3,71 (0,39–35,31)	0,255
CLP	3,12 (0,12–79,07)	0,490	0,28 (0,01–13,33)	0,514

Ket: OR, odds rasio; CI, *confidence interval*; <sup>a</sup>CL, *cleft lip*; CLP *cleft lip with palate*

Hanya variabel usia yang mengindikasikan adanya hubungan bermakna. Setelah mengontrol variasi tipe *cleft*, setiap kenaikan usia anak tampaknya meningkatkan peluang skor CLEFT-Q yang lebih tinggi sekitar 1,64 kali lebih besar (95% CI 1,15-2,33;  $p = 0,006$ ).

Gambar 3 menampilkan hubungan antara nilai skor CLEFT-Q hasil prediksi analisis regresi linear berdasarkan data dengan menggunakan pemodelan kopula. Model regresi tersebut melibatkan jenis kelamin, usia, dan tipe *cleft* sebagai kovariat. Korelasi yang ditunjukkan tergolong memiliki kekuatan sedang ( $R=0,46$ ), demikian pula dengan hubungan variabel-variabel kovariat secara keseluruhan dengan skor CLEFT-Q.



**Gambar 3.** Hubungan antara nilai skor CLEFT-Q data (*Observed*) dan nilainya berdasarkan pemodelan regresi linear (*Expected*) dengan jenis kelamin, usia, dan tipe CLEFT-sebagai kovariat

## BAHASAN

Penerapan instrumen CLEFT-Q skor dalam penilaian hasil operasi bibir sumbing (labioskisis) dan/atau langit-langit terbelah (labiopalatoskisis, palatoskisis) berdasarkan laporan pasien (*patient-reported outcome*) masih relatif baru.<sup>9-12</sup> Skor CLEFT-Q dapat dipakai sebagai tolak ukur keberhasilan operasi bibir sumbing dan mengukur tingkat kepuasan pasien.<sup>7-10</sup> Penelitian ini mengikutsertakan 75 anak dengan operasi bibir dan langit-langit sumbing sebagai sampel akhir. Proporsi anak di kedua jenis kelamin tidak jauh berbeda dengan median usia 8 tahun. Enam anak menderita *cleft lip* tanpa keterlibatan palatum sebelum operasi, tetapi dua

anak lainnya mengalami *cleft* sekaligus pada bibir dan palatum. Median skor CLEFT-Q setelah penyetaraan ialah 91, dan perlu diketahui bahwa data awal hanya menunjukkan variasi nilai antara 84, 91, dan 100.

Pada penelitian ini digunakan skor CLEFT-Q yang dikembangkan dari wawancara terhadap 75 pasien. Temuan wawancara digunakan untuk mengembangkan kerangka konseptual yang terdiri dari tiga domain sebagai berikut: penampilan, kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan, dan fungsi wajah. Setiap skala kuesioner CLEFT-Q menyediakan tiga atau empat opsi respon. Skala penampilan menggunakan opsi respons berikut: 1 (tidak sama sekali), 2 (sedikit), 3 (cukup sedikit), dan 4 (sangat banyak). Skala fungsi bicara dan gangguan bicara menggunakan opsi respons berikut: 1 (selalu), 2 (kadang-kadang), dan 3 (tidak pernah). Semua skala lainnya menggunakan opsi respons berikut: 1 (tidak pernah), 2 (kadang-kadang), 3 (sering), dan 4 (selalu).<sup>7-9</sup> Setiap skala bersifat independen, untuk itu pasien dapat menyelesaikan beberapa skala saja sesuai keadaan. Skor CLEFT-Q diuji menggunakan kuesioner dan data *online* dengan cara Riset Sistem Pengambilan Data Elektronik (REDCap). Skor CLEFT-Q tidak dinilai secara keseluruhan atau total, melainkan hanya diukur setiap skala independen. Nilai skor CLEFT-Q yaitu 0-100, dimana skor dihitung dengan mengubah pilihan respon ke nilai 0-100, dan skor yang lebih tinggi menunjukkan hasil yang lebih baik. Jika data yang diperoleh untuk skala skor CLEFT-Q kurang dari 50%, maka hanya data tersebut yang digunakan. Pada penelitian ini median skor CLEFT-Q setelah penyetaraan ialah 91, dan perlu diketahui bahwa data awal hanya menunjukkan variasi nilai antara 84, 91, dan 100. Untuk menerjemahkan kuesioner CLEFT-Q digunakan dalam bahasa Indonesia, kemudian dipahami dahulu oleh peneliti dan diaplikasikan melalui pendekatan yang mudah dimengerti oleh semua pasien dengan masing-masing pemahaman.

Hubungan bivariat antara skor CLEFT-Q dan variabel-variabel penelitian lainnya diperlihatkan secara visual (Gambar 1 dan

2). Karena minimnya variasi data awal, pembuatan grafik-grafik tersebut dilakukan menggunakan data hasil pemodelan kopula dengan  $N=1000$  di mana titik data skor CLEFT-Q lebih tersebar merata dan grafik densitas menjadi *smoothed*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa densitas skor CLEFT-Q kedua jenis kelamin tumpang tindih di hampir keseluruhan nilai skor, suatu petanda kuat ketiadaan perbedaan skor CLEFT-Q pada anak laki-laki atau perempuan yang dilakukan operasi. Hal sedikit berbeda tampak untuk tipe *cleft lip*. Densitas skor CLEFT-Q pada anak CP dan CLP cenderung lebih rendah dari tipe lainnya sedangkan pada anak yang hanya dengan CL densitas skornya terlihat relatif tinggi. Namun perlu diperhatikan bahwa secara keseluruhan grafik densitas mereka masih cukup tumpang tindih dan perbedaan visual tersebut kenyataannya tidak bermakna secara statistik. Hasil bermakna justru ditemukan untuk hubungan usia dan skor CLEFT-Q. Korelasi kedua variabel ini tampak sedang ( $R > 0,35$ ) dengan nilai  $p < 0,05$  untuk hubungan usia dan skor CLEFT-Q pada seluruh pasien. Nilai korelasi lebih besar tampak untuk anak-anak dengan CLP.

Sayangnya, hasil perhitungan koefisien korelasi usia dan skor CLEFT-Q yang distratifikasi menurut tipe *cleft* tidak seluruhnya dapat dibandingkan dengan data awal karena sangat sedikitnya anak dengan tipe *cleft*-nya CLP pada data awal. *Contour plot* yang menyertai *scatterplot* pada grafik-grafik di Gambar 2 membantu memperlihatkan densitas dua dimensi dari usia dan skor CLEFT-Q, termasuk lokasi di mana densitas bivariat tersebut cenderung tinggi (warna semakin merah) dan densitasnya relatif rendah (warna makin memudar).

Hasil analisis regresi menggunakan data awal, di mana skor CLEFT-Q yang hanya terdiri atas nilai 84, 91, dan 100 dimasukkan sebagai variabel luaran dengan pemodelan *odds proportional*. Pada analisis univariat, hanya usia anak yang memperlihatkan hubungan bermakna dengan odds atau peluang untuk mendapatkan skor CLEFT-Q yang lebih tinggi. Seleksi variabel untuk analisis multivariat mengikut-

sertakan tipe *cleft* dan usia di dalam model. Namun demikian, kembali hanya variabel usia yang mengindikasikan adanya hubungan bermakna. Setelah mengontrol variasi tipe *cleft*, setiap kenaikan usia anak tampak meningkatkan peluang skor CLEFT-Q yang lebih tinggi sekitar 1,64 kali lebih besar (95% CI 1,15-2,33;  $p=0,006$ ).

Hubungan antara nilai skor CLEFT-Q hasil prediksi analisis regresi linear berdasarkan data menggunakan pemodelan kopula, di mana nilai skor tersebut dibuat lebih tersebar dengan *mean* 90 dan standar deviasi 4 poin, dan nilai skor sebenarnya dalam data. Model regresi tersebut melibatkan jenis kelamin, usia, dan tipe *cleft* sebagai kovariat. Korelasi yang ditunjukkan tergolong sedang ( $R=0,46$ ) dan demikian pula halnya hubungan variabel-variabel kovariat secara keseluruhan dengan skor CLEFT-Q, yang berarti pengaruh mereka relatif tidak terlalu besar terhadap luaran.

## SIMPULAN

Nilai normatif skor CLEFT-Q berbahasa Indonesia dengan pendekatan terhadap pasien pasca operasi bibir sumbing mendapatkan nilai yang sesuai dengan standar tertinggi pada kepustakaan yaitu 91. Hasil operasi bibir sumbing menurut skor CLEFT-Q berbahasa Indonesia berdasarkan tipe *cleft*, usia, dan jenis kelamin dapat diterapkan sesuai kepustakaan. Di masa depan, perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih banyak. Penelitian penilaian skor CLEFT-Q ini dapat digunakan bukan hanya pada kasus pasca operasi bibir sumbing, namun juga pada kasus-kasus pasca operasi bedah lainnya.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Alonso N, Fisher DM, Bermudez L, da Silva Freitas R. Cleft lip and palate treatment. *Plastic Surg Int*. 2013; 2013. Article ID 372751. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/372751>
2. Bedford T, Cooke RM. Vines—a new graphical

- model for dependent random variables. *Ann Stat.* 2002;30(4):1031-68.
3. Berryhill W. Otologic concerns for cleft lip and palate patient. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016;28(2):177-9.
  4. Greives MR, Camison L, Losee JE. Evidence-based medicine: unilateral cleft lip and nose repair. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 134(6):1372-80.
  5. Kim JE, Sykes JM, Shaye DA. Cleft lip and cleft rhinoplasty complications. *Facial Plast Surg.* 2012;28(3):318-22.
  6. Paro J, MW John. *Primary Bilateral Cleft Lip Repair.* Global Reconstructive Surgery. Elsevier Inc, 2018.
  7. Administration, U. F. a. D. *Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.* In F. a. D. A. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research ed. Rockville, MD, USA, 2009.
  8. Gates B. Annual letter 2013: measuring progress. [cited 2017 Nov 8]. Available from: <https://www.gatesfoundation.org/Who-We-Are/Resources-and-Media/AnnualLetters-List/Annual-Letter2013>.
  9. Marshall M, Lockwood A, Bradley C, Adams C, Joy C, Fenton M. Unpublished rating scales: a major source of bias in randomised controlled trials of treatments for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;176:249-52.
  10. Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ., Leidy NK, Martin ML, Molsen E, et al. Content validity-- establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO good research practices task force report: part 1--eliciting concepts for a new PRO instrument. *Value Health.* 2011;14(8):967-77.
  11. Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW, Velikova G, Terwee CB, Snyder CF, et al. ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res* 2013;22(8): 1889-905.
  12. Valderas JM, Alonso J, Guyatt GH. Measuring patient-reported outcomes: moving from clinical trials into clinical practice. *Med J Aust.* 2008;189:93-4.
  13. Tsangaris E, Wong Riff KW, Goodacre T, Forrest CR, Dreise M, Sykes J, et al. Establishing content validity of the CLEFT-Q: a new patient-reported outcome instrument for cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017; 5(4):e1305. Doi: 10.1097/GOX.00000 00000 001305