

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Ekspresi sVEGFR-1 pada sel endotel jaringan bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur

Penelitian ini menunjukkan bahwa sel endotel pada jaringan bibir sumbing mengekspresikan protein sVEGFR-1, dimana protein ini berperan dalam proses antiangiogenesis atau antivasculogenesis. Dalam proses antiangiogenesis s-VEGFR-1 berlaku sebagai *competitive inhibitor* bagi reseptor VEGFR-1 dan VEGFR-2 (Robak, 2003).

VEGF-A memiliki beberapa reseptor, beberapa diantaranya yang berperan dalam proses angiogenesis dan vasculogenesis adalah VEGFR-1 dan VEGFR-2, kedua reseptor tersebut adalah reseptor yang ada pada membran sel endotel. Berikatnya VEGF-A pada kedua reseptor tersebut mengaktifkan proliferasi dan migrasi dari sel-sel endotel, sehingga terjadilah proses angiogenesis (Neufeld, 1999).

Soluble VEGFR-1 merupakan salah satu variasi VEGFR-1 yang tidak menempel pada membran sel endotel, tetapi terlarut dalam serum. Afinitas atau kemampuan sVEGFR-1 untuk mengikat VEGF-A tidak jauh berbeda dengan afinitas VEGFR-1 dan VEGFR-2. Sehingga sVEGFR-1 bisa disebut sebagai reseptor antagonis kompetitor untuk bagi VEGFR-1 dan 2. Berikatnya sVEGFR-1 dan VEGF-A menyebabkan berkurangnya ikatan yang terbentuk antara VEGFR-1 dan 2 dengan VEGF-A, sehingga secara tidak langsung, sVEGFR-1 memiliki efek antiangiogenesis. Pada jaringan bibir sumbing, diduga bahwa tidak adanya

atau berkurangnya proses angiogenesis juga memiliki peran dalam kegagalan proses fusi bibir saat embriogenesis. The first arch syndrome merupakan salah satu teori yang menyatakan bahwa terganggunya proses embriogenesis pada sistem kardiovaskular dapat menyebabkan beberapa abnormalitas kongenital pada embriogenesis wajah, dan salah satunya adalah cleft lip dan palate (McKenzie, 1958).

Namun mengingat penelitian ini sebagai data dasar untuk penelitian lain, penelitian-penelitian lain mengenai pengaruh sVEGFR-1 terhadap terjadinya cleft lip perlu dilakukan, baik dengan menggunakan rasio antara VEGF-A dan sVEGFR-1, ataupun dengan membandingkan dengan ekspresi sVEGFR-1 pada bibir normal.

6.2 Hubungan antara ekspresi protein sVEGFR-1 dan ekspresi protein p38 MAPK pada kejadian bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur

Pada pengamatan preparat dengan pewarnaan IHC p38 MAPK didapatkan protein p38 MAPK terakspresi pada sel endotel pembuluh darah jaringan bibir sumbing. Sebenarnya ekspresi protein p38 MAPK tidak hanya pada sel endotel saja, tetapi juga diekspresikan oleh sel-sel lain seperti sel epitel pada lapisan epidermis dan sel-sel fibroblas. Namun kali ini penulis hanya mengamati protein p38 MAPK yang terekspresikan pada sel endotel saja, dengan tujuan untuk dihubungkan dengan ekspresi sVEGFR-1 pada sel endotel.

P38 MAPK merupakan salah satu jalur dalam proses angiogenesis, yang distimulasi oleh aktivasi dari VEGFR-2 (Gee, 2009). Peran p38 MAPK dalam proses angiogenesis ada 2, yaitu meningkatkan migrasi sel endotel dan

permeabilitas pembuluh darah. Induksi dari p38 MAPK oleh VEGF, menyebabkan meningkatnya angiogenesis dan permeabilitas pembuluh darah. Dalam penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa p38 MAPK telah digunakan sebagai terapi untuk mencegah iskemia jantung, dengan meningkatkan angiogenesis diharapkan pasokan nutrisi dan oksigen ke dinding jantung tetap akan terjaga (Issbrucker, 2003).

Pada hasil analisis data didapatkan korelasi antara ekspresi protein sVEGFR-1 dan p38 MAPK adalah hubungan negatif yang cukup kuat. Peningkatan ekspresi protein sVEGFR-1, dimana protein ini mempunyai fungsi untuk mengikat VEGF-A, berakibat terhambatnya proses pengikatan VEGF-A oleh sVEGFR-2. Terhambatnya ikatan VEGF-A pada mbVEGFR-2 menyebabkan terhambatnya jalur p38 MAPK, maka menurunlah ekspresi protein p38 MAPK (Ferrara, 2004).

Ekspresi protein sVEGFR-1 dan p38 MAPK memiliki korelasi yang cukup kuat pada kejadian bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur, dikarenakan beberapa faktor. Pertama, jalur aktivasi dari p38 MAPK bukan hanya dengan stimulus protein VEGF-A saja, namun FGF-2, AP-1, dan TGF β 1 juga dapat mempengaruhi aktivasi p38 MAPK (Cuadrado, 2010). Kedua, banyak sekali kemungkinan protein-protein yang mungkin menjadi penyebab terjadinya bibir sumbing, misalkan MMP-1, MMP-3, dan kolagen tipe 1 (Hu, 1982). Ketiga, bibir sumbing adalah salah satu penyakit bawaan yang memiliki banyak sekali faktor penyebab yang sampai sekarang belum dapat ditentukan penyebab pastinya (*multifactorial etiologies*), sehingga bukan semata-mata hanya faktor protein / genetik saja yang mempengaruhi kejadian bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.