

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Bibir sumbing atau *Labioschisis* merupakan penyakit cacat bawaan dimana terdapatnya celah pada bibir. Hal ini merupakan suatu perkembangan bibir dan langit-langit yang tidak sempurna semasa janin terbentuk (Hu, 1982). Bibir sumbing merupakan salah satu penyakit bawaan yang memiliki banyak sekali faktor penyebab yang sampai sekarang belum dapat ditentukan penyebab pastinya (*multifactorial etiologies*). Beberapa penyebab dari *Labioschisis* adalah faktor genetik, nutrisi, dan lingkungan. Di Asia, angka kejadian bibir sumbing, baik dengan celah langit-langit ataupun tidak, mencapai 1-2 per 1000 kelahiran hidup (Cooper *et al.*, 2006).

Berdasarkan data Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2007, prevalensi nasional Bibir Sumbing adalah 0,2% (berdasarkan keluhan responden atau observasi wawancara). Sebanyak 7 provinsi mempunyai prevalensi bibir sumbing diatas prevalensi nasional, yaitu Nanggroe Aceh Darussalam, Sumatera Utara, Sumatera Selatan, Bangka Belitung, Kepulauan Riau, DKI Jakarta, dan Nusa Tenggara Barat. Kabupaten Timor Tengah Utara dan Kabupaten Timor Tengah Selatan dari provinsi Nusa Tenggara Timur yang berpenduduk dari golongan ras *Protomalayid* (Glinka, 1978), memiliki angka kejadian bibir sumbing cukup tinggi yaitu 5 - 6 per 1000 kelahiran hidup, sementara di Pulau Timor, Propinsi Nusa Tenggara Timur berkisar antara 6-9 per 1000 kelahiran hidup (Pardjianto, 2005). Namun, jumlah total penderita bibir sumbing di Indonesia belum diketahui secara pasti.

Pada saat usia kehamilan mencapai akhir minggu ke -4 atau awal minggu ke-5, perkembangan dari pembentukan wajah embrio sudah dimulai. Pada akhir minggu ke-10 wajah embrio sudah terbentuk sempurna (Sadler, 2010). Proses embriogenesis bibir atas juga berlangsung bersamaan dengan embriogenesis wajah, tepatnya dari awal minggu ke-5 hingga akhir minggu ke-7, ditandai dengan menyatunya *maxillary processus* dengan medial dan lateral *nasal prominences*. Pada waktu yang relatif singkat inilah beberapa perubahan atau faktor dapat menyebabkan gagalnya *maxillary processus* menyatu dengan medial dan lateral *nasal prominences*, sehingga menyebabkan bibir sumbing (McKinley, 2008). Secara umum, ada 2 jenis bibir sumbing, bibir sumbing unilateral dan bilateral. Kelainan bibir sumbing yang paling banyak terjadi adalah bibir sumbing unilateral (Karmacharya, 2009).

Di pertengahan minggu ketiga masa kehamilan, embrio mulai membentuk sistem kardiovaskular primitif, hal ini dikarenakan embrio sudah tidak bisa lagi memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisinya hanya dengan melalui difusi (Sadler, 2010). Selanjutnya pasokan nutrisi untuk pertumbuhan dan perkembangan embrio akan diberikan melalui sistem sirkulasi embrio yang sedang berkembang. Proses embriogenesis bibir juga turut melibatkan sistem sirkulasi, yaitu melalui *aortic arch* cabang pertama yang memberi nutrisi pada proses embriogenesis wajah, dimana pada akhir minggu ketiga akan membentuk arteri maksilaris. Pertumbuhan abnormal dari arteri maksilaris dapat mengakibatkan abnormalitas pada proses embriogenesis wajah, atau sering juga disebut sebagai "*first arch syndrome*", dan salah satunya adalah bibir sumbing (McKenzie, 1958).

VEGF atau *Vascular Endothelial Growth Factor* adalah salah satu protein yang sangat berpengaruh pada proses *vasculogenesis* (pembentukan / embriogenesis sistem peredaran darah) dan *angiogenesis* (pembentukan pembuluh darah baru dari vaskularisasi yang sudah ada sebelumnya) (Josko, 2000). Kurangnya atau gagalnya VEGF (khususnya VEGF-A) untuk menempel pada reseptornya, yaitu VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*), dapat mengakibatkan terhambatnya proses *vasculogenesis*. Salah satu penyebab gagalnya VEGF untuk menempel pada reseptornya adalah karena terdapat reseptor lain yang dapat mengikat VEGF, yaitu sVEGFR-1. *Soluble VEGFR-1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Type 1)* adalah jenis reseptor VEGF yang terlarut dalam plasma, namun fungsinya tidak sama dengan reseptor VEGF yang ada pada membran sel endothelial. Reseptor VEGF-1 yang terlarut ini memiliki afinitas yang sama besarnya dengan reseptor yang terikat di membran sel endotel (Ferrara, 1997), sehingga dapat dikatakan sVEGFR-1 bersifat sebagai *competitive inhibitor* untuk VEGF-A (Robak, 2003). Pada akhirnya sVEGFR-1 berfungsi sebagai *anti-angiogenesis* atau *anti-vasculogenesis*.

Vascular Endothelial Growth Factor type A (VEGF-A) adalah salah satu anggota VEGF yang paling poten dalam proses *vasculogenesis* dan *angiogenesis*. VEGF-A memiliki 8 isoform (VEGF121, 145, 148, 162, 165, 183, 189, dan 206) yang dapat berikatan dengan VEGFR-1 (juga *soluble VEGFR-1*) dan VEGFR-2 (Ferrara, 2004). Terikatnya VEGF-A dengan *soluble VEGFR-1*, sebagai *anti-vasculogenesis*, mengurangi jumlah VEGF-A yang terikat dengan VEGFR-2, sehingga terhambatlah jalur p38 MAPK (*Mitogen-activated Protein Kinase*). Terhambatnya jalur p38 MAPK menyebabkan terganggunya proses

proliferasi sel-sel endotel, menurunnya permeabilitas pembuluh darah, dan menurunnya tingkat migrasi sel-sel endotel (Yu, 2004). p38 MAPK merupakan salah satu protein yang terlibat dalam proses angiogenesis, bersama dengan ERK-1/2 (*Extracellular Regulated Protein Kinase*), yang melibatkan proliferasi dari sel-sel endotel (Tanaka, 1999).

Sampai saat ini belum ada penelitian yang spesifik mengenai hubungan antara ekspresi protein sVEGFR-1 dan p38 MAPK pada sel endotel jaringan bibir sumbing di propinsi Nusa Tenggara Timur. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui ekspresi sVEGFR-1 dan p38 MAPK pada sel endotel jaringan bibir sumbing.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka penelitian ini diajukan untuk menjawab rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah ekspresi sVEGFR-1 pada sel endotel jaringan bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur?
2. Bagaimanakah ekspresi p38 MAPK pada sel endotel jaringan bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur?
3. Apakah sVEGFR-1 dan p38 MAPK memiliki hubungan pada kejadian bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur?
4. Bagaimanakah hubungan antara ekspresi protein sVEGFR-1 dan ekspresi protein p38 MAPK pada kejadian bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui adanya hubungan antara sVEGFR-1 dan p38 MAPK pada sel endotel jaringan bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi sVEGFR-1 pada sel endotel jaringan bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.
2. Mengetahui ekspresi p38 MAPK pada sel endotel jaringan bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.
3. Mengetahui hubungan antara ekspresi protein sVEGFR-1 dan ekspresi protein p38 MAPK pada kejadian bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.

1.4 Manfaat Penelitian dalam Bidang Akademik

1. Memberikan data dasar di bidang kesehatan, mengenai ekspresi sVEGFR-1 pada sel endothelial jaringan bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.
2. Memberikan data dasar di bidang kesehatan, mengenai ekspresi p38 MAPK pada sel endothelial jaringan bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.
3. Memberikan data dasar di bidang kesehatan, mengenai hubungan sVEGFR-1 dan p38 MAPK pada sel endothelial jaringan bibir sumbing ras Protomalaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.

4. Memberikan dasar informasi bagi pengembangan dan penelitian berikutnya.

