

**BAB 6****PEMBAHASAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan antara ekspresi protein FGF-2 dan p38 MAPK pada kejadian bibir sumbing ras *Protomelayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur. Variabel bebas dalam penelitian ini, adalah protein p38 MAPK, sedangkan variabel tergantung dalam penelitian ini, adalah protein FGF-2. Penelitian ini menggunakan 30 jaringan bibir sumbing yang setelah melalui proses parafin blok, dan pemotongan, akan menghasilkan 60 preparat jaringan bibir sumbing untuk dilakukan pewarnaan imunohistokimia. 30 preparat jaringan bibir sumbing, dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan menggunakan reagen Monoklonal Antibodi FGF-2, dan 30 preparat jaringan bibir sumbing, dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan menggunakan reagen Monoklonal Antibodi p38 MAPK. Penghitungan jumlah sel fibroblas yang mengekspresikan protein FGF-2 dan p38 MAPK, akan dihitung berdasarkan sel fibroblas yang berwarna coklat, dibawah mikroskop cahaya, dengan perbesaran 1.000x, sebanyak 20 lapang pandang (Soini, *et al.*, 1998; Pizem And Cor, 2003). Ketentuan warna coklat yang terekspresi dari sel fibroblas, dilihat dari warna coklat dari sel fibroblas yang berasal dari panduan *Santa Cruz Biotechnology*.

Didapatkan 11 jaringan bibir sumbing yang mempunyai nilai rata-rata ekspresi protein FGF-2 pada angka 3 (preparat B 40, B 56, B 35, B 33, B 22, B 53, B 18, B 61, B 29, B 17, dan B 07), 18 jaringan bibir sumbing yang



mempunyai nilai rata-rata ekspresi protein FGF-2 pada angka 2 (preparat B 30, B 59, B 24, B 37, B 58, B 20, B 10, B 19, B 34, B 55, B 32, B 16, B 02, B 12, B 26, B 39, B 60, dan B 04), dan 1 jaringan bibir sumbing yang mempunyai nilai rata-rata ekspresi protein FGF-2 pada angka 1 (preparat B 38). Sedangkan untuk protein p38 MAPK, didapatkan 8 jaringan bibir sumbing yang mempunyai nilai rata-rata ekspresi protein p38 MAPK pada angka 3 (preparat B 56, B 35, B 53, B 19, B 34, B 29, B 39, dan B 26), dan 22 jaringan bibir sumbing yang mempunyai nilai rata-rata ekspresi protein p38 MAPK pada angka 2 (preparat B 40, B 30, B 33, B 22, B 18, B 59, B 38, B 61, B 24, B 37, B 58, B 20, B 10, B 55, B 17, B 32, B 16, B 02, B 12, B 60, B 04, dan B 07).

Hasil penghitungan, yang berupa data jumlah rata-rata sel fibroblas yang mengekspresikan protein FGF-2 dan p38 MAPK, dianalisis normalitas, menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*, dan menunjukkan data yang normal (nilai signifikansi 0.200,  $p > 0.05$ ). Analisis statistik parametrik dengan menggunakan uji *Pearson* dari sel fibroblas yang mengekspresikan protein FGF-2 dan p38 MAPK, menunjukkan bahwa terdapat hubungan (nilai signifikansi 0.045,  $p < 0.05$ ) antara ekspresi protein FGF-2 dan p38 MAPK, dengan kekuatan korelasi yang cukup kuat (nilai kekuatan korelasi sebesar 0.369), yang mempengaruhi pada proses proliferasi sel pada kejadian bibir sumbing ras *Protomalayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur.

Pada pengaktifan protein FGF-2, yang mempunyai interaksi, dengan *Heparan Sulfate Proteoglycan*, atau yang dapat disebut dengan heparin, FGF-2 akan stabil terhadap denaturasi termal atau suhu, dan proteolisis, yang akan mengarah ke dimerisasi, dari kompleks tersebut, yang pada akhirnya akan menghasilkan dua reseptor FGF *phosphorylating*, pada residu tirosin (Power, et

*al.*, 2000). Aktivasi dari kompleks tersebut, akan merangsang substrat dari FGFR-2, yang pada akhirnya akan mengaktifkan sistem molekular seperti *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), dan *PI-3 Kinase*, atau jalur AKT. Jalur transduksi sinyal, yang sering digunakan oleh FGF-2, adalah *Mitogen-Activated Protein Kinase-Pathway* (MAPK-Pathway). Jalur ini melibatkan *Lipid Anchored Docking* protein *Fibroblast Growth Factor Receptor Substrate-2* (FRS-2) (David, *et al.*, 2001). Bagian *tyrosinephosphorylation* dari FRS-2, akan terikat dengan protein adapter *Growth Factor Receptor Bound Protein-2* (GRB-2), *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP), dan *Tyrosine Phosphatase Non Receptor Type-11* (SHP-2). FGFR-1, FGFR-2, dan FGFR-3, dapat memfosforilasi *SHC-Transforming Protein*, secara langsung. *SHC-Transforming Protein*, dan GRB-2 akan membentuk suatu kompleks bersama dengan *Guaninenucleotide Exchange Factor Son Of Sevenless* (SOS), melalui domain dari SH-3. Translokasi yang dihasilkan oleh kompleks ini, akan berjalan menuju membran plasma, dan terikat dengan FRS-2, yang telah terfosforilasi. Hal ini akan menyebabkan, teraktivasinya *Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog* (H-Ras), oleh perubahan GTP, yang terjadi pada penutupan *Membrane Bound H-Ras*. H-Ras akan berinteraksi, dengan beberapa protein efektor, yang akan mengaktifkan *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) *signaling cascade*, yang sangat penting dalam proses proliferasi sel, diferensiasi sel, dan apoptosis sel (Power, *et al.*, 2000). Salah satu transduksi sinyal oleh FGF-2, adalah untuk mengaktifkan protein p38 MAPK, yang melewati adaptor protein *Src. Homolgy 2 Domain Containing Adaptor Protein-B* (SH-B), *Epidermal Growth Factor Receptor-Pathway Substrate-8* (EPS-8), dan *Abl. Interactor-1* (E3b1, atau ABI-1). EPS-8, dan ABI-1, mempengaruhi transduksi sinyal ke Rac-1, dengan meregulasi

aktifitas *Rac. Specific* dari *Guanine Nucleotide Exchange Factor* (GEF), melalui adaptor protein SOS. Rac-1 mengaktifkan *Mitogen-Activated Protein Kinase-Kinase-11* (MAP3K-11, atau MLK-3), *Mitogen-Activated Protein Kinase-Kinase-6* (MAP2K-6, atau MEK-6), dan protein p38 MAPK yang mempunyai target ke *Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinase-2* (MAPKAPK-2). Pada akhirnya, akan mengaktifkan *cAMP Responsive Element Binding Protein-1* (CREB-1), dan faktor transkripsi ATF-2.

Fungsi dasar dari protein p38 MAPK, sangat beragam, mulai dari sebagai faktor transkripsi, dan regulator dari remodeling kromatin, dan *cystostolic* protein yang meregulasi proses seperti protein degradasi, dan lokalisasi, endocytosis, apoptosis sel, cytoskeleton dinamik, proliferasi sel, dan migrasi sel (Cuadrado, 2010). Protein p38 MAPK, memiliki peran yang spesifik, bergantung pada protein yang menginduksi. Protein p38 MAPK memiliki peran dalam proliferasi sel, apabila diinduksi oleh protein FGF-2. Apabila ada gangguan dalam proses induksi ini, akan mengganggu proliferasi sel dalam masa perkembangan. Proliferasi sel yang terganggu, akan mengakibatkan perkembangan menjadi tidak sempurna. Perkembangan yang tidak sempurna, dapat menyebabkan berbagai macam kelainan, salah satunya adalah bibir sumbing. Proses proliferasi sel, adalah salah satu proses yang penting, yang dapat mengakibatkan terjadinya bibir sumbing apabila terjadi kelainan pada proses tersebut.

Dari data yang diperoleh, terdapat 4 jaringan bibir sumbing yang mempunyai nilai rata-rata yang sama antara ekspresi protein FGF-2 dan p38 MAPK, yaitu pada angka 3 (preparat B 56, B 35, B 53, dan B 29). 14 jaringan bibir sumbing yang mempunyai nilai rata-rata yang sama antara ekspresi protein FGF-2 dan p38 MAPK, yaitu pada angka 2 (preparat B 30, B 59, B 24, B 37, B

58, B 20, B 10, B 55, B 32, B 16, B 02, B 12, B 60, dan B 04). Persamaan nilai rata-rata ini menunjukkan adanya korelasi yang cukup kuat antara ekspresi protein FGF-2, dan p38 MAPK. Sedangkan untuk preparat lain yang mempunyai nilai rata-rata yang berbeda (preparat B 40, B 33, B 22, B 18, B 38, B 61, B 19, B 34, B 17, B 26, B 39, dan B 07), menunjukkan kemungkinan salah satu protein mempengaruhi terjadinya bibir sumbing, atau adanya protein lain yang mempengaruhi terjadinya bibir sumbing.

Dari hasil penghitungan, serta analisis yang telah dilakukan, didapatkan adanya hubungan dengan kekuatan korelasi yang cukup kuat antara ekspresi protein FGF-2 dan p38 MAPK pada kejadian bibir sumbing ras *Protomalayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur. Kekuatan korelasi yang cukup kuat, berhubungan dengan penyebab bibir sumbing yang multifaktorial (Thomson, 1986; Sjamsuhidajar, 2005), yang berarti terdapat faktor, atau protein lain yang juga dapat mempengaruhi terjadinya bibir sumbing. Tetapi, dengan kekuatan korelasi cukup kuat ini, cukup untuk membuktikan bahwa protein FGF-2 mempunyai hubungan, dan mempengaruhi protein p38 MAPK pada kejadian bibir sumbing ras *Protomalayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur.