BAB I
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Bibir sumbing merupakan penyakit cacat bawaan dimana suatu keadaan terdapatnya celah bibir. Hal ini merupakan salah satu defek kongenital struktural yang paling sering, dengan penanganan yang meliputi pembedahan, terapi berbicara, dan penanganan ortodentik *(Bender, Patricia L; 2000).* Selain itu juga perlu disediakan konseling genetika berupa edukasi kepada keluarga mengenai bibir sumbing terutama jika orang tua tersebut ingin memiliki anak lagi, sehingga dapat diinformasikan persentase kemungkinan anak selanjutnya berpeluang mendapatkan bibir sumbing, serta perlunya dukungan psikologis bagi pasien. Penyebab terjadinya bibir sumbing ialah multifaktorial, seperti genetik, nutrisi, lingkungan, bahkan sosial ekonomi *(Gritte Linde, Amel; 2008).* Di Asia, angka kejadian bibir sumbing yaitu 1:500 per angka kelahiran hidup.

Prevalensi bibir sumbing menurut provinsi berdasarkan data Riskesdas 2007, yaitu Provinsi DKI Jakarta menempati peringkat pertama dengan 13,9%, Jawa Barat 1,1%, Jawa Tengah 0,9%, DI Yogyakarta 1,5%, Jawa Timur 0,8%, Banten 0,8%, Nusa Tenggara Barat 8,6% dan Nusa Tenggara Timur 1,1%.

Perkembangan wajah dan kepala merupakan salah satu proses kompleks yang terjadi saat perkembangan embrio, dikoordinasikan oleh faktor transkripsi dan *signalling-mollecules* yang akan bekerja bersama protein untuk menghasilkan polaritas sel dan interaksi antar sel. Gangguan pada proses berjenjang yang terkontrol dengan ketat ini dapat menghasilkan celah pada wajah, dimana wajah primordial gagal untuk bertemu dan berformasi membentuk struktur yang seharusnya. Teori klasik, menjelaskan bahwa bibir sumbing, merupakan hasil dari kegagalan penyatuan, antara bakal dari hidung bagian medial, dan hidung bagian lateral

(*Michael J. Dixon, et. al., 2011*). Sedangkan teori penetrasi mesodermal, menjelaskan bahwa pada awalnya ada dua lapisan epithelial, pada bagian wajah hingga terjadi migrasi, dari mesodermal di antara dua lapisan epitelial, sehingga terjadi proses pembentukan wajah. Kegagalan migrasi dari mesodermal, akan menghasilkan celah atau bibir sumbing (*Berkorwitz, 2006*). Mekanisme genetik yang berhubungan dengan bibir sumbing, telah diketahui berhubungan dengan proliferasi sel, diferensiasi sel, apoptosis sel, dan terutama migrasi dari *neural crest* (*Philip Stainer, Gudrun E. Moore, 2004*). Faktor genetik yang mengalami gangguan, akan menghambat perkembangan sel *neural crest*, atau mengurangi jumlah sel *neural crest*, sehingga menyebabkan kontak antara *prominence* wajah tidak dapat terjadi (*Prabhu S., et. al., 2012*).

Ada berbagai molekul yang memiliki fungsi penting pada saat pembentukan wajah primordial, terutama saat diferensiasi epitel dan *remodelling*. Contohnya adalah ECM *(Extra Cellular Matrix)* dan *growth factor* yang berfungsi sebagai sinyal induktor. EGF (*Epithelial Growth Factor*) akan menstimulasi produksi glycosaminoglycan pada saat palatal shelveting, sehingga TGFα2 (yang terekspresi pada mesenkim dan epitel palate) menstimulasi biosentesis matriks ekstraselular.

Walaupun *palatal shelves* berkembang secara normal, namun jika terjadi pengurangan ECM secara bermakna, maka akan mempengaruhi jumlah molekul yang berperan dalam *tissue-remodelling*, maka akan terjadi kegagalan fusi. *Tissue remodelling* saat fusi palatum meliputi kombinasi dari degradasi membran basal dan transformasi epitel-mesenkim, dimana hal tersebut dibawah kontrol MMP (*Matrix Metalloproteinase*) dan TIMP (*Tissue Inhibitor Metalloproteinase*). Salah satu efektor *downstream* terbanyak adalah AP-1. AP-1 memiliki binding site pada gen MMP-3 serta perannya ketika mendegredasi ECM *(Kajanne, Risto; 2007)*. Ada dua jalur pengaruh AP-1 pada MMP-3 yaitu melalui aktivasi transkripsi *AP-1-dependent* via jalur the ERK1/2 dan peningkatan *AP-1-independent* via p38α MAPK dengan stabilisasi mRNA.

Pada proses perkembangan embrio, hal ini banyak dipengaruhi oleh perubahan ECM yang menyebabkan dapat terjadinya migrasi sel, differensiasi, interaksi antar sel, dan reabsorsi jaringan. MMP adalah keluarga enzim proteolitik yang berperan penting dalam proses ini karena kemampuannya untuk mendegredasikan semua komponen ECM, dengan 23 enzim yang secara signifikan mempunyai susunan homolog *(Letra, Adriadne; 2007)*. Delapan dari tiga belas ECM (ACAN, COL4A1, COL4A2, GDF15, IGF2, MMP1, MMP3 dan PDGF) menunjukkan perilaku tidak normal yang dapat mempengaruhi EMT pada saat perkembangan palatum *(Franco, Daniela; 2011)*. Terutama, adanya hubungan erat pengaruh MMP-3 terhadap kolagen tipe 4 dalam proses ini. Jika MMP-3 terjadi *downregulation*, sedangkan Kolagen terjadi regulasi naik, maka sangat memungkinkan gagalnya *tissue-remodelling* sehingga terbentuk bibir sumbing.

Hingga saat ini belum ada penelitian spesifik mengenai *tissue-remodelling* antara MMP-3 dan AP1. Dengan adanya hubungan terbalik tersebut, maka dapat diduga bahwa jika ada salah satu jumlah protein yang meningkat yang dapat meningkatkan kejadian bibir sumbing di Provinsi Nusa Tenggara Timur.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimanakah ekspresi protein MMP-3 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* di provinsi Nusa Tenggara Timur?
2. Bagaimanakah ekspresi protein AP-1 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* di provinsi Nusa Tenggara Timur?
3. Apakah protein MMP-3 dan protein AP-1 memiliki hubungan pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* di provinsi Nusa Tenggara Timur?

4. Bagaimana hubungan antara protein MMP-3 dan protein AP-1 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* di provinsi Nusa Tenggara Timur?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui adanya hubungan antara protein MMP-3 dan AP-1 pada kejadian bibir sumbing ras Protomalayid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui ekspresi protein MMP-3 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* di provinsi Nusa Tenggara Timur.
2. Untuk mengetahui ekspresi protein AP-1 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* di provinsi Nusa Tenggara Timur.
3. Untuk mengetahui hubungan antara protein MMP-3 dan protein AP-1 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* di provinsi Nusa Tenggara Timur.
4. Untuk mengetahui sifat dari hubungan antara protein MMP-3 dan protein AP-1 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* di provinsi Nusa Tenggara Timur.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

1. Memberikan data dasar, untuk penelitian di bidang kesehatan mengenai ekspresi protein MMP-3 pada epitel jaringan bibir sumbing ras Protomalayid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.
2. Memberikan data dasar, untuk penelitian di bidang kesehatan mengenai ekspresi protein AP-1 pada epitel jaringan bibir sumbing ras Protomalayid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.
3. Memberikan dasar informasi, bagi pengembangan dan penelitian berikutnya.