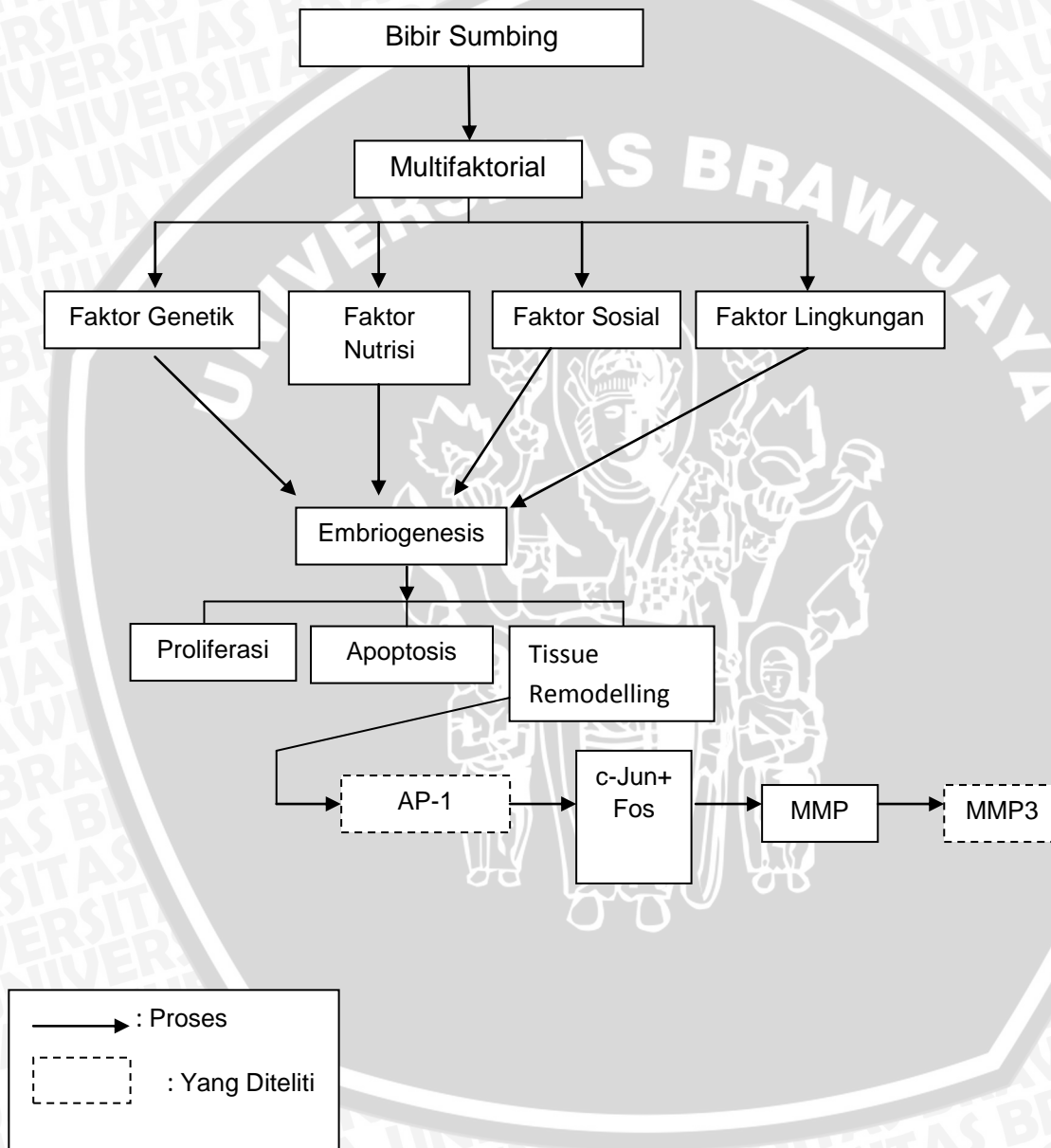


### BAB III

## KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### 3.1 Kerangka Konsep



### Penjelasan, kerangka konsep :

Bibir sumbing atau *labioschisis* adalah penyakit cacat sejak lahir, dimana terdapatnya celah pada bibir bagian atas, yang terletak diantara mulut dan hidung, dengan penyebab yang multifaktorial, seperti faktor genetik, faktor nutrisi, faktor lingkungan, dan faktor sosial (Thomson, 1986. Sjamsuhidajar, 2005). Faktor genetik, dan faktor lingkungan, memiliki peran yang lebih besar, untuk terjadinya bibir sumbing. *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*). MMP-3 (*Matrix Metalloproteinase-1*) memiliki peran dalam kejadian bibir sumbing.

Aktivasi ataupun supresi dari proses sinyal intraselular via AP-1 (Mitogen-Activated Protein-Kinase) telah diasosiasikan dengan MMP (Davidson, Ben et al; 2003). Salah satu efektor *downstream* terbanyak adalah AP-1. AP-1 memiliki binding site pada gen MMP-3 serta perannya ketika mendegradasi ECM (Kajanne, Risto; 2007). Ada dua jenis pengaruh MAPK pada MMP-3 yaitu melalui aktivasi transkripsi *AP-1-dependent* via jalur the ERK1/2 dan peningkatan *AP-1-independent* via p38 $\alpha$  MAPK dengan stabilisasi mRNA. Sedangkan hubungan antara MMP-3 dan p38 MAPK sendiri berbanding terbalik, dimana p38 dapat menginduksi dari MMP-3 jika diaktivasi bersama ERK 1 atau 2 dan juga JNK. Namun, p38 sendirian akan menghasilkan MMP-3 yang stabil (Reunaen, Niina;2002). Ekspresi protein MMP-3 berhubungan dengan ekspresi protein AP-1. Jika adanya *down-regulated* Ap-1, maka akan terjadinya *up-regulated* dari MMP-3. AP-1 dapat bekerja sebagai inisiator dan represor pada protein ini.

Pada proses perkembangan embrio, hal ini banyak dipengaruhi oleh perubahan ECM yang menyebabkan dapat terjadinya migrasi sel, differensiasi, interaksi antar sel, dan reabsorpsi jaringan. MMP adalah keluarga enzim proteolitik yang berperan penting dalam proses ini karena kemampuannya untuk mendegradasikan 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 AP-1. 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. Maka dapat dibuktikan dengan menghitung jumlah sel epitel yang mengekspresikan kedua protein tersebut pada sitoplasmanya dibawah mikroskop dalam 20 lapang pandang.

### 3.2 Hipotesis Penelitian

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