

**HUBUNGAN ANTARA PROTEIN MMP-3 (*Matrix Metalloproteinase 3*) DAN  
AP-1 (*Activating Protein-1*) PADA KEJADIAN BIBIR SUMBING RAS  
PROTOMALAYID DI PROVINSI NTT**



Oleh :

Yesita Rizky F.P.

NIM: 105070106111003

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2013**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

HUBUNGAN ANTARA PROTEIN MMP-3 (*Matrix Metalloproteinase-3*) DAN AP-1  
(*Activating Protei-1*) PADA KEJADIAN BIBIR SUMBING RAS PROTOMALAYID DI

PROVINSI NTT

Oleh:

Yesita Rizky Firmansyah Putri

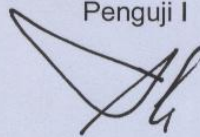
NIM: 105070106111003

Telah diuji pada:

Rabu, 22 Januari 2014

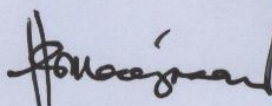
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I



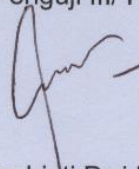
Dr. Soebarkah Basoeki, SpPA  
NIK . 100545326

Penguji II/ Pembimbing I



dr. Herman Yoseph, SpBP  
NIP. 19690804 19980310013

Penguji III/ Pembimbing II



dr. Indriati Dwi Rahayu, M.Kes  
NIP. 197605 192005012001



Mengetahui,  
Ketua Jurusan Kedokteran



Prof. Dr. dr. Teguh W. Sardjono, DTM&H, MSc, SpParK  
NIP. 19520410 198002 1 001

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur senantiasa kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Hubungan Antara Protein MMP-3 (*Matrix Metalloproteinase-3*) dan AP-1 (*Activating Protein-1*) Pada Kejadian Bibir Sumbing Ras *Protomalayid* Provinsi Nusa Tenggara Timur”

Penelitian ini bertujuan untuk mencari apakah ada korelasi antara ekspresi protein MMP-3 (*Matrix Metalloproteinase-3*) dan AP-1 (*Activating Protein-1*) pada kejadian bibir sumbing ras *Protomalayid* provinsi Nusa Tenggara Timur.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Dr. dr. Karyono Mintaroem, SpPA, dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
2. dr. Herman Yosef L.W., Sp.BP sebagai pembimbing pertama yang telah dengan sabar telah membimbing penulis untuk menulis Tugas Akhir ini dengan baik, serta selalu memberi saran dan memberi masukan terkait penulisan dan pelaksanaan Tugas Akhir.
3. dr. Indriati Dwi Rahayu, M.Kes. sebagai pembimbing kedua yang dengan sabar membimbing penulis menyusun Tugas Akhir ini dengan baik, serta selalu memberi saran dan masukan terkait parameter dan metode pelaksanaan Tugas Akhir.

4. dr. Soebarkah sebagai penguji satu yang telah memberikan banyak ilmu dan masukan untuk Tugas Akhir ini sehingga tersusun dengan lebih baik.
5. Bp. Wibi Riawan S.Si, sebagai dosen untuk *sharing* serta rekan belajar penulis
6. Para staf karyawan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (Mbak Ami) yang telah membantu penyelesaian proses pengerjaan Tugas Akhir sehingga tercipta sebuah data rekam medis lengkap yang memudahkan penulis.
7. Ayah, Ibu, serta adik penulis yang selalu memberikan kasih dan dukungan dikala penulis dilanda kemalasan.
8. Tim Tugas Akhir FKUB yang setia memberi informasi
9. Teman-teman penulis (Henry, Alex, David, Agnes, Yunita, Prisca, Erdo, Hamrina, Tiara, Dean, Yuri, Yulia, Devi, Adia)
10. Segenap warga PD FKUB 2010 khususnya warga PDA FKUB 2010, semoga kolegalitas kita tidak terputus.
11. Serta semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian Tugas Akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan segala kritik dan saran yang bersifat membangun.

Akhirnya, semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 8 Januari 2014

Penulis

## ABSTRAK

Putri, Yesita Rizky Firmansyah. 2014. **Hubungan Antara Protein MMP-3 (*Matrix Metalloproteinase-3*) dan AP-1 (*Activating Protein-1*) Pada Kejadian Bibir Sumbing Ras *Protomalayid* Provinsi Nusa Tenggara Timur**. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Herman Yosef L.W., Sp.BP., (2) dr. Indriati Dwi Rahayu, M.Kes.

Bibir sumbing disebabkan oleh multifaktorial, baik genetik maupun lingkungan. Faktor genetik yang menyebabkan apoptosis dan remodelling pada masa perkembangan janin yang diambil dalam penelitian ini adalah MMP-3 (*Matrix Metalloproteinase-3*) dan AP-1 (*Activating Protein-1*). Protein ini memiliki efek yang sinergis dalam proses apoptosis dan remodelling janin. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara protein MMP-3 dan AP-1 pada kejadian bibir sumbing dengan menggunakan desain penelitian *cross-sectional analytic*. Sampel penelitian adalah jaringan bibir sumbing hasil operasi oleh tim bedah plastik rumah sakit Saiful Anwar Malang pada kegiatan bakti sosial tanggal 3,6,7,8 dan 12 Desember 2012 Di RSUD Larantuka Kupang, RSUD Kupang, dan RSUD Alor Nusa Tenggara Timur yang memenuhi kriteria inklusi. Jaringan bibir dilakukan pewarnaan imunohistokimia pada jaringan dengan antibody monoklonal MMP-3 dan antibody monoklonal AP-1 setelah itu diperiksa dibawah mikroskop dengan menghitung jumlah sel yang mengekspresikan protein tersebut. Hasil analisis korelasi dengan uji Pearson antara protein MMP-3 dan AP-1 menunjukkan hubungan bermakna dengan korelasi antar protein yang cukup (0.429). Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat hubungan yang positif dan bermakna dengan koefisien korelasi yang cukup kuat antara ekspresi protein MMP-3 dan ekspresi protein AP-1 pada kejadian bibir sumbing ras *Protomalayid* provinsi Nusa Tenggara Timur.

Kata Kunci : protein MMP-3, protein AP-1, bibir sumbing

## ABSTRACT

Putri, Yesita Rizky Firmansyah. 2014. **Correlation Between Protein MMP-3 (Matrix Metalloproteinase-3) and AP-1 (Activating Protein-1) On Protomalayid Race With Cleft Lip in East Nusa Tenggara Province.** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Herman Yosef L.W., Sp.BP., (2) dr. Indriati Dwi Rahayu, M.Kes.

Cleft lip caused by multifactor, genetic and also environment. Genetic factors which has important role in apoptosis and remodelling in embryo development is the expression of protein MMP-3 (Matrix Metalloproteinase-3) and AP-1 (Activating Protein-1). These proteins have sinergic effect in apoptosis and remodelling of embryo. The aim of this research is to discover the relation of protein MMP-3 and AP-1 in cleft lip cases by using cross-sectional analytic method. The samples of this research were taken on social event by General Hospital of Syaiful Anwar Malang, General Hospital of Alor Nusa Tenggara Timur, and General Hospital of Kupang on December 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup>, and 12<sup>th</sup> 2012 which fulfill the inclusion criterias. The immunohisto chemistry staining were conducted on each lip tissue by using monoclonal antibody of MMP-3 and monoclonal antibody of AP-1. After that, every tissues were examined under light microscope by counting the cells that expressed those proteins. Corelation analysis of this research by using Pearson test among MMP-3 and AP-1 show positive relation with immediate strength of correlation between the expression of MMP-3 and the expression of AP-1 in cleft lip cases of Protomalayid race, East Nusa Tenggara Province.

Keyword: MMP-3, AP-1, Cleft Lip

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan.....	ii
Kata Pengantar.....	iii
Abstrak.....	v
Abstract.....	vi
Daftar Isi .....	vii
Daftar Gambar .....	xi
Daftar Singkatan.....	xii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan.....	4
1.4 Manfaat.....	5
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1 Bibir Sumbing.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi .....	6
2.1.3 Etiologi.....	7
2.1.3.1 Etiologi Genetik.....	7
2.1.3.2 Etiologi Faktor Lingkungan .....	9
2.1.4 Patogenesis .....	10
2.1.5 Klasifikasi.....	11
2.1.5.3 Klasifikasi Harkins .....	12
2.2 Matrix Metalloproteinase 3 .....	13
2.2.1 Definisi <i>Matrix Metalloproteinase 3 (stromelysin-1)</i> .....	13
2.2.2 Jenis <i>Matrix Metalloproteinase</i> .....	14
2.2.3 Struktur <i>Matrix Metalloproteinase 1</i> .....	14
2.2.4 Jalur Transduksi MMP-3.....	15
2.2.5 Peranan MMP-1 dalam Bibir Sumbing.....	17



2.3 Activating Protein-1 .....	19
2.3.1 Definisi AP-1 .....	19
2.3.2 Struktur .....	19
2.3.2.1 c-Jun.....	19
2.3.3 Transduksi Sinyal .....	19
2.3.4 Peran AP-1 dalam Bibir Sumbing.....	21

**BAB 3. METODE PENULISAN .....** 22

3.1 Kerangka Berpikir .....	22
3.2 Hipotesis Penelitian .....	25

**BAB 4. Metode Penelitian .....** 26

4.1 Rancangan Penelitian .....

4.2 Populasi dan Sampel .....

    4.2.1 Populasi Penelitian .....

    4.2.2 Sampel Penelitian.....

    4.2.3 Kriteria Inklusi .....

    4.2.4 Prosedur Pengambilan Sampel .....

    4.2.5 Jumlah Sampel .....

4.3 Variabel Penelitian .....

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....

4.5 Bahan dan Alat/ Instrumen Penelitian.....

    4.5.1 Pembuatan Parafin Blok .....

    4.5.2 Proses Deparafinisasi.....

    4.5.3 Proses Pewarnaan Hematoksilin Eosin .....

    4.5.4 Proses Pewarnaan Imuno-Histokimia.....

    4.5.5 Penghitungan Hasil Pewarnaan Imuno-Histokimia dan Histokimia

.....

4.6 Definisi Istilah/Operasional.....

4.7 Prosedur Penelitian/Pengumpulan Data .....

    4.7.1 Alur Penelitian.....

    4.7.2 Pengambilan Preparat .....





4.7.3 Pembuatan Parafin Blok .....	30
4.7.4 Deparafinisasi .....	31
4.7.5 Proses Pewarnaan Hematoksilin Eosin .....	31
4.7.6 Proses Histokimia .....	32
4.7.7 Metode Perhitungan Hasil Pewarnaan Imuno-Histokima dan Histokimia .....	32
4.8 Analisis Data .....	34
BAB V .....	35
5. 1 Ekspresi Protein MMP3 .....	35
5.2 Ekspresi Protein AP-1 .....	37
5.3 Analisis Data .....	39
5.3.1 Analisis dengan Uji Pearson .....	41
BAB VI .....	42
6.1 Ekspresi MMP-3 Pada Sel Epitel Jaringan Bibir Sumbing Ras Protomalayid .....	42
6.2 Ekspresi AP-1 Pada Sel Epitel Jaringan Bibir Sumbing Ras Protomalayid .....	42
6.3 Hubungan Antara Ekspresi MMP-3 dan AP-1 Pada Sel Epitel Jaringan Bibir Sumbing Ras Protomalayid .....	43
6.4 Keterbatasan Penelitian .....	44
BAB VII .....	45
7.1 Kesimpulan .....	46
7.2 Saran .....	46
7.3 Batasan Penelitian .....	47
Daftar Pustaka .....	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Epidemiologi Bibir Sumbing.....	7
Gambar 2.2 Gen yang Berperan Besar dalam Pembentukan Wajah dan Leher...8	
Gambar 2.3 Gen Kunci yang Berperan dalam Pembentukan <i>Orofacial</i> Sesuai dengan Jenisnya.....	8
Gambar 2.4 Adanya Berbagai Reseptor dan <i>Signalling-Molecules</i> yang Terlibat.....	9
Gambar 2.5 Penjelasan Embriologis Bibir Sumbing dan Palatum Serta Jenis-Jenis Defeknya.....	11
Gambar 2.6 Klasifikasi Bibir Sumbing dan Palatum.....	13
Gambar 2.7 Pembagian Bibir Sumbing.....	14
Gambar 2.8 Struktur MMP-3.....	15
Gambar 2.9 Jalur Aktivasi MMP.....	17
Gambar 2.10 Aktivitas Biologis MMP.....	18
Gambar 2.11 Hubungan Antar Protein Dalam Bibir Sumbing.....	19
Gambar 2.12 Gambar Struktur AP-1.....	20
Gambar 2.13 Jalur Transduksi AP-1.....	21
Gambar 4.1 Proses Pewarnaan HE.....	31
Gambar 5.1 Hasil Pewarnaan MMP-3.....	35



**DAFTAR TABEL**

Tabel 5.1 Hasil Hitung MMP-3.....36

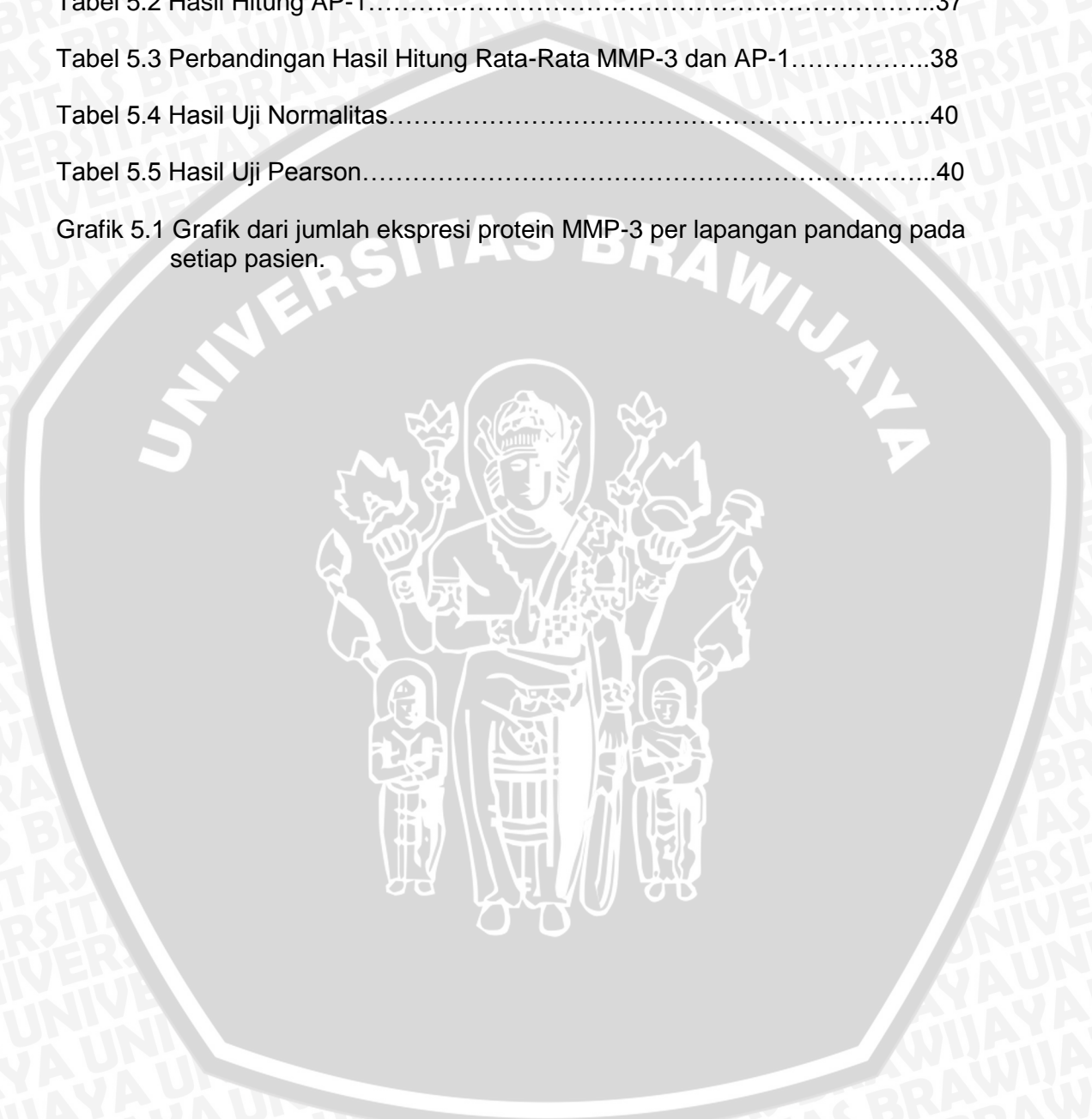
Tabel 5.2 Hasil Hitung AP-1.....37

Tabel 5.3 Perbandingan Hasil Hitung Rata-Rata MMP-3 dan AP-1.....38

Tabel 5.4 Hasil Uji Normalitas.....40

Tabel 5.5 Hasil Uji Pearson.....40

Grafik 5.1 Grafik dari jumlah ekspresi protein MMP-3 per lapangan pandang pada setiap pasien.



## DAFTAR SINGKATAN

MMP	: Matrix Metalloproteinase
AP-1	: Activating Protein-1
ECM	: Extra Cellular Matrix
EMT	: Epithel Mesenchymal Transition
EGF	: Epithelial Growth Factor
TGF $\alpha$ 2	: Tumor Growth Factor $\alpha$ 2
TGF $\beta$	: Tumor Growth Factor $\beta$
ERK1/2	: Extracellular Regulating inase $\frac{1}{2}$
P38 MAPK	: p38 Mitogen Activating protein Kinase
MSX 1	: Mash Homeobox 1
TIMP	: Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase
MT	: Matrysilin Membran Type
uPA	: Urokinase Plasminogen Activator
ACAN	: Agrecan
COL4A1	: Collagen 4A1
COL4A2	: Collagen 4A2
IGF2	: Insulin Groth Factor 2
PDGF2	: Platelet Derived Growth Factor
ATF	: AP-1 Transcription Factor
TPA	: <i>12-O-tetradecanoylphorbyl- 13-acetate</i>
TRE	: TPA Regulating Element
bZIP	: Basic Region Leuzine Zipper
PMA	: Phorbol Myrytate Acetate