

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1. Ekspresi Protein TGF- α dan ERK-1 pada Sel Epitel Jaringan Bibir Sumbing Ras *Protomalayid*

TGF- α merupakan gen yang mengkode *growth factor* yang merupakan ligan untuk *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), mengaktifkan *cell signaling* yang menyebabkan proliferasi, diferensiasi dan perkembangan sel (NCBI, 2013). Fungsi fisiologis dari TGF- α diketahui untuk mengontrol perkembangan dan diferensiasi sel epidermal dalam embriologi (Derynck, 2002).

Hasil data penelitian dari penghitungan ekspresi TGF- α pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* ditunjukkan bahwa ada ekspresi TGF- α . Ekspresi TGF- α ini tidak bisa dikatakan turun atau naik karena keterbatasan penelitian yang tidak menggunakan kontrol normal (ekspresi TGF- α pada jaringan bibir normal ras *Protomalayid*).

Pada penelitian Rullo *et al.* (2007) disebutkan bahwa TGF- α terekspresikan sangat rendah pada spesimen parafin jaringan bibir sumbing non sindromik dengan atau tanpa celah palatum yang sebelumnya sudah diberi antibodi monoklonal TGF- α . Rincian penelitian Rullo adalah 56,3% sampel jaringan memiliki skor 1 (ekspresi negatif atau ekspresi dibawah 10%) dan 6,2% sampel jaringan memiliki skor 2 (ekspresi 10-30%).

Seperti yang sudah dijelaskan pada metode penelitian, penghitungan sel

dilakukan sebanyak 20 lapangan pandang dimana menurut Soini *et al* (1998) dan Pizem & Cor (2003) pada 20 lapangan pandang terdapat ± 1500 sel. Skor 1 pada penelitian Rullo *et al* adalah jumlah sel yang terekspresi $< 10\%$ dan 10% dari 1500 sel adalah 150 sel. Hasil penelitian ini, ekspresi dari 30 sampel jaringan bibir sumbing ras *Protomelayid* yang diberi antibodi monoklonal TGF- α berskor 1 yaitu dibawah 10% (lihat grafik jumlah ekspresi TGF- α dan ERK-1 pada hasil penelitian). Oleh karena itu, pada penelitian ini bisa diasumsikan bahwa ekspresi TGF- α pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomelayid* berkesan sedikit.

Sedikitnya ekspresi TGF- α berarti terjadi penurunan fungsi TGF- α yang menyebabkan aktivasi *cell signaling* oleh TGF- α turun sehingga terjadi penurunan proses proliferasi, migrasi, diferensiasi, dan perkembangan sel pada bibir sumbing penderita ras *Protomelayid*. Hal ini mengakibatkan keterlambatan/gagalnya *shelf elevation*, gangguan pertumbuhan bibir yang tidak sempurna, kegagalan fusi antara *processus nasalis medialis* dan *processus maksilaris*, kegagalan konsolidasi dan diferensiasi mesenkim (Pardjianto, 2005; Rullo *et al.*, 2007).

Ada hubungan yang cukup kuat antara TGF- α dan kejadian bibir sumbing namun TGF- α bukan penyebab mayor bibir sumbing secara genetik (Jara *et al.*, 1995). Penyebab bibir sumbing bersifat multifaktorial. Ada interaksi antara faktor intrinsik dalam hal ini faktor genetik dan faktor ekstrinsik. Faktor ekstrinsik seperti polusi asap, perkawinan antar-kerabat, defisiensi zink (Zn) juga menjadi salah satu penyebab terbentuknya bibir sumbing (Artono dan Prihatiningsih, 2008; Pardjianto, 2005; Patel, 2009).

Melalui penelitian epidemiologis yang telah dilakukan oleh Hidayat *et al.* (1997) di Provinsi Nusa Tenggara Timur, didapatkan bahwa kekurangan mikronutrien Zn yang menyebabkan defisiensi Zn pada ibu hamil trimester 1 dan

trimester 2 juga berpengaruh terhadap kejadian bibir sumbing. Kekurangan zink akan menyebabkan terganggunya perkembangan dan diferensiasi sel melalui fungsinya sebagai transkripsi gen dan sintesis protein *growth factor* (Mossey *et al.*, 2009; Vallee & Falchuk, 1993).

Penurunan fungsi TGF- α pada jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* maka bisa diasumsikan bahwa penderita bibir sumbing ras *Protomalayid* yang melakukan *labioplasty*, akan mengalami proses penyembuhan luka yang lebih lama. Hal ini mengingat dari fungsi TGF- α yang merupakan stimulator kuat dalam mempercepat proses penyembuhan luka. TGF- α disintesis oleh beberapa sel yang terlibat dalam penyembuhan luka seperti trombosit, keratinosit, dan makrofag. (Rodero dan Khosrotehrani, 2010; Schultz, *et al.*, 2011).

Protein ERK-1 merupakan protein serine/threonin kinase yang ikut serta dalam kaskade transduksi sinyal Ras-Raf-MEK-ERK. Kaskade ini berperan dalam proses regulasi termasuk pengatur jalur embriogenesis, adhesi sel, kemajuan siklus sel, migrasi sel, ketahanan sel, diferensiasi, metabolisme, proliferasi dan transkripsi (Roskoski, 2012. Pearson *et al.*, 2001).

Hasil penghitungan ekspresi protein ERK-1 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* menunjukkan adanya ekspresi ERK-1. Jumlah sel yang mengekspresikan ERK-1 pada beberapa sampel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* sedikit lebih banyak daripada ekspresi TGF- α (lihat grafik jumlah ekspresi TGF- α dan ERK-1 pada hasil penelitian). Jika disamakan dengan cara penghitungan Rullo, dari 30 sampel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid*, 27 sampel berskor 1 dan 3 sampel berskor 2. Artinya, ekspresi ERK-1 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* berkesan sedikit.

Ekspresi ERK-1 pada penelitian ini tidak bisa dikatakan turun atau naik karena tidak ada kontrol ekspresi ERK-1 pada jaringan bibir normal ras

Protomalayid. Namun, jika ekspresi TGF- α diasumsikan turun maka seharusnya ekspresi ERK-1 juga turun meskipun tidak ekuivalen karena ada beberapa *growth factor* yang juga menginduksi ERK-1 pada *cell signaling* seperti EGF, FGF, dan PDGF (Yoon, 2006).

TGF- α menginduksi fosforilasi ERK-1 di *medial edge epithelial* (MEE). Menurut penelitian Yamamoto *et al.* (2003), kultur jaringan yang diterapi dengan TGF- α meningkatkan level ERK-1 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (tanpa terapi) sehingga TGF- α yang menginduksi proliferasi sel MEE bergantung pada fosforilasi ERK-1/2. ERK-1 diaktifkan dan ditranslokasikan dari sitoplasma ke nukleus di *medial edge epithelial* dimana hal ini membutuhkan induksi *growth factor* untuk mengekspresikan gen (Brunet *et al.*, 1999; Khokhlatchev *et al.*, 1998).

6.2. Hubungan antara Ekspresi Protein TGF- α dan ERK-1 pada Kejadian Bibir Sumbing Ras *Protomalayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur

Dari hasil analisis statistik korelasi *Pearson* didapatkan hubungan positif dengan koefisien korelasi 0,381 dan signifikansi 0,038. Hasil ini menunjukkan bahwa TGF- α dan ERK-1 bekerja searah. Hal ini sesuai dengan teori bahwa TGF- α lewat reseptornya EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) mengaktifasi jalur MAPK pada jalur ERK. MAPK yang telah aktif akan meregulasi target yang ada di dalam sitosol dan melakukan translokasi ke dalam inti sel yang merupakan sinyal untuk melakukan proliferasi, diferensiasi, ataupun mempertahankan kehidupan sel (Sargowo, 2012). Rendahnya ekspresi TGF- α akan diikuti dengan rendahnya ERK-1.

Menurut Sarwono (2006), kekuatan korelasi dari hubungan antara TGF- α

dan ERK-1 tergolong dalam korelasi cukup (0,25-0,50). Artinya, dalam kejadian bibir sumbing ras *Protomelayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur terdapat korelasi yang cukup dan berjalan searah antara protein TGF- α dan ERK-1. Korelasi ini (0,381) menunjukkan bahwa TGF- α pada jalur ERK dalam MAPK bukan satu-satunya jalur yang terlibat dalam kejadian bibir sumbing ras *Protomelayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur.

Protein lain yang melibatkan TGF- α dalam kejadian bibir sumbing ras *Protomelayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur adalah protein *Matrix Metalloproteinases* (MMPs). Selama pertumbuhan embrio normal, TGF- α berikatan dengan EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) dan menghasilkan suatu protein yang disebut *Matrix Metalloproteinases* (MMPs). Kadar TGF- α yang rendah akan berakibat pada rendahnya protein MMPs sehingga terjadi kegagalan elevasi pada palatogenesis, rendahnya degenerasi epitel medial palatum, dan kegagalan fusi bibir dan palatum (Pardjianto, 2005; Derynck, 2002).

Korelasi yang cukup ini juga menunjukkan penyebab bibir sumbing pada ras *Protomelayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur adalah multifaktorial. Tidak ada satu protein spesifik yang dapat menjadi penentu terjadinya bibir sumbing tetapi dari beberapa protein yang melibatkan proses biokimia yang kompleks (Thompson, 1986; Prescott *et al.*, 2001; Pardjianto, 2005).