

**HUBUNGAN PROTEIN TGF- α (*Transforming Growth Factor- α*) DENGAN
PROTEIN ERK-1 (*Extracellular Signal-Regulated Kinase 1*) PADA SEL
EPITEL JARINGAN BIBIR SUMBING RAS *PROTOMALAYID*
(PROVINSI NUSA TENGGARA TIMUR)**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum**



Oleh:

Emilia Tiara Shantikaratri

NIM : 105070107111007

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2013**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

HUBUNGAN PROTEIN TGF- α (*Transforming Growth Factor- α*) DENGAN
PROTEIN ERK-1 (*Extracellular Signal-Regulated Kinase 1*) PADA SEL
EPITEL JARINGAN BIBIR SUMBING RAS *PROTOMALAYID*
(PROVINSI NUSA TENGGARA TIMUR)

Oleh:

Emilia Tiara Shantikaratri
NIM : 105070107111007

Telah diuji pada:
Hari : Rabu
Tanggal : 22 Januari 2014

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

dr. Bambang Soemantri, M. Kes
NIK. 121047564

Penguji II/ Pembimbing I

Penguji III/ Pembimbing II

dr. Herman Yosef L.W., SpBP
NIP. 196908041998031001

dr. Onggung MH. Napitulu, M.Kes
NIP. 194901231980031001

Mengetahui,

Ketua Jurusan

Prof.Dr.dr.Teguh W. Sardjono,DTM&H.,M.Sc.,Sp.Park
NIP. 195204101980021001

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan atas segala petunjuk-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir dengan judul "**Hubungan Protein TGF- α (*Transforming Growth Factor α*) dengan Protein ERK-1 (*Extracellular Signal-Regulated Kinase 1*) pada Sel Epitel Jaringan Bibir Sumbing Ras Protomalayid (Provinsi Nusa Tenggara Timur).**"

Penulis tertarik mengangkat topik ini karena masih banyaknya penderita bibir sumbing terutama di Indonesia meskipun penelitian mengenai bibir sumbing sudah dilakukan sejak beberapa dekade yang lalu. Sampai saat ini belum diketahui secara pasti penyebab kelainan kongenital ini. Provinsi Nusa Tenggara Timur menjadi perhatian penulis dikarenakan menurut beberapa penelitian guru besar Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya bahwa keadaan lingkungan Provinsi Nusa Tenggara Timur mencetuskan tingginya angka kejadian bibir sumbing di provinsi tersebut. Oleh karena itu, penulis berharap semoga penelitian ini dapat memberi sumbangsih dalam penelitian-penelitian selanjutnya menangani kejadian bibir sumbing di Indonesia.

Dengan selesainya tugas akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Dr. dr. Karyono Mintaroem, SpPA selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
2. Prof. Dr. dr. Teguh W. Sardjono, DTM&H., M.Sc., Sp.ParK selaku ketua jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

3. dr. Herman Yosef Limpat Wihastyoko, Sp.BP selaku dosen pembimbing I atas ilmu, bimbingan, waktu dan saran yang diberikan. Terimakasih karena selalu mendukung penulis untuk menyelesaikan tugas akhir ini.
4. dr. Onggung MH. Napitulu, M. Kes. selaku dosen pembimbing II atas ilmu, bimbingan, waktu dan saran yang diberikan dengan penuh kesabaran.
5. dr. Bambang Soemantri, M. Kes. selaku dosen penguji atas kesediaan untuk meluangkan waktu dalam menguji dan memeriksa tugas akhir ini dengan penuh kesabaran.
6. dr. Hidayat Sujuti, PhD, SpM yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melakukan penelitian di laboratorium biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
7. Bapak Wibi Riawan, S.Si atas ilmu, bimbingan, waktu, dan saran yang diberikan kepada penulis selama penelitian di laboratorium Biokimia.
8. Mbak Ami atas bantuan yang diberikan sepanjang penelitian di laboratorium Biokimia.
9. Mbak Beti dan semua staf kesekretariatan tugas akhir atas bantuan yang diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
10. Ir. Michael Joko Wibowo, MT dan dra. Irminda Danar Krisnawanti yang selalu mendukung, mengingatkan, dan membantu penulis dalam mengerjakan tugas akhir ini. Terimakasih karena telah menjadi orangtua dan teladan yang baik bagi penulis sehingga penulis bisa sampai pada tahap ini.

11. Adik-adikku tercinta (Nesya, Rena, Kalis) atas segala doa, perhatian, dukungan, dan cinta kasih tak terhingga yang telah diberikan.
12. Tante Irin, Respa, Resti, Ella, Edith atas doa, perhatian, dukungan, dan kebersamaannya.
13. Eyang Kakung dan Eyang Putri yang selalu mendoakan, mencintai, dan mendukung penulis selama ini.
14. Sahabat-sahabatku Riris, Scientia, Derisna, yang selalu mendukung dan menyemangati penulis dalam pengerjaan tugas akhir ini.
15. Teman-teman satu kelompok penelitian, Hamrinah, Dean, Yesita, Prisca, Agnes, Yunita, David, Henri, Erdo, Alex atas bantuan, kerjasama, dan kebersamaan selama ini sehingga tugas akhir ini bisa selesai dengan baik.
16. Semua pihak yang telah membantu dan mendoakan demi suksesnya penyelesaian tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun guna kesempurnaan tugas akhir ini. Semoga tugas akhir ini dapat menambah wawasan dan memberikan sumbangsih dalam ilmu pengetahuan khususnya ilmu kedokteran.

Malang, Januari 2014

Penulis

ABSTRAK

Shantikaratri, Emilia Tiara. 2014. *Hubungan Protein TGF- α (Transforming Growth Factor α) dengan Protein ERK-1 (Extracellular Signal-Regulated Kinase 1) pada Sel Epitel Jaringan Bibir Sumbing Ras Protomalayid (Provinsi Nusa Tenggara Timur)*. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Herman Yosef Limpat Wihastyoko, Sp.BP (2) dr. Onggung MH. Napitulu, M. Kes.

Bibir sumbing adalah suatu kelainan bawaan berupa gangguan proses penyatuan bibir atas pada masa embrio awal dengan penyebab multifaktorial seperti genetik, nutrisi, lingkungan, bahkan sosial ekonomi. Berdasarkan studi epidemiologi, Provinsi Nusa Tenggara Timur yang berpenduduk dari golongan ras Protomalayid, memiliki angka kejadian bibir sumbing cukup tinggi yaitu 5 - 6 per 1000 kelahiran hidup. Hal ini menimbulkan pemikiran tentang peranan beberapa faktor yang dominan yaitu defisiensi *zinc* dan kawin kerabat. *Transforming Growth Factor- α* (TGF- α) dimungkinkan menjadi *genetic modifier* dari patogenesis bibir sumbing. Salah satu jalur yang digunakan TGF- α dalam pengaturan pertumbuhan dan perkembangan sel adalah jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). TGF- α mengaktifkan *Extracellular Signal-Regulated Kinase 1* (ERK-1) yang meregulasi proliferasi dan diferensiasi sel epitel bibir pada embriogenesis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara TGF- α dan ERK-1 pada kejadian bibir sumbing ras Protomalayid di Provinsi Nusa Tenggara Timur. Metode yang digunakan adalah pewarnaan *Hematoxilen-Eosin* dan pewarnaan imunohistokimia untuk menghitung jumlah sel-sel epitel pada jaringan bibir sumbing yang mengekspresikan TGF- α dan ERK-1. Dari hasil perhitungan jumlah sel epitel yang terekspresi diketahui terdapat ekspresi TGF- α dan ERK-1 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras Protomalayid Provinsi Nusa Tenggara Timur. Hasil perhitungan ini kemudian dianalisis dengan uji korelasi *Pearson*. Hasil uji statistik menunjukkan koefisien korelasi yang terbentuk antara TGF- α dan ERK-1 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras Protomalayid Provinsi Nusa Tenggara Timur sebesar 0,381 (kategori cukup) dengan signifikansi 0,038. Karena koefisien korelasi positif ($r = 0,381$) maka dapat dinyatakan bahwa TGF- α dan ERK-1 bekerja searah dalam kejadian bibir sumbing ras Protomalayid Provinsi Nusa Tenggara Timur. Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat korelasi positif yang cukup signifikan antara protein TGF- α dan ERK-1 pada kejadian bibir sumbing ras Protomalayid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.

Kata kunci: TGF- α , ERK-1, bibir sumbing, ras Protomalayid

ABSTRACT

Shantikaratri, Emilia Tiara. 2014. Correlation between TGF- α (Transforming Growth Factor α) and ERK-1 (*Extracellular Signal-Regulated Kinase 1*) in Epithelial Cell of Protomalayid's Cleft Lip (East Nusa Tenggara). Final Assignment. Medical Faculty of Brawijaya University. Supervisors : (1) dr. Herman Yosef Limpat Wihastyoko, Sp.BP (2) dr. Onggung MH. Napitulu, M. Kes.

Cleft lip is birth defect in which the tissues of the mouth or lip don't form properly during early fetal development because multifactorial causes like genetic factor, nutrition, environmental factor, even social-economical factor. Based on epidemiologic studies, East Nusa Tenggara, where the native Protomalayids live, has high incidence of cleft lip (5 - 6 in 1000 births). These studies raise some thoughts that zinc deficiency and incest can be a dominant factor in cleft lip in East Nusa Tenggara. *Transforming Growth Factor- α* (TGF- α) can be a genetic modifier in pathogenesis of cleft lip. One of the pathways that TGF- α used for regulating cell's growth and development is *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). TGF- α activate *Extracellular Signal-Regulated Kinase 1* (ERK-1) which regulate the proliferation and differentiation epithelial cell of lip in embriogenesis. This experimental observation aims to know the correlation between TGF- α and ERK-1 in epithelial cell of Protomalayid's cleft lip (East Nusa Tenggara). Hematoxilen-Eosin and immunostaining are used to count epithelial cell in cleft lip tissue which express TGF- α and ERK-1. From the counting of expressed epithelial cells is known that there are expression of TGF- α and ERK-1 in epithelial cell of Protomalayid's cleft lip (tend to be low). The result of this counting is analyzed by Pearson correlation test and showed that correlation coefficient between TGF- α and ERK-1 in epithelial cell of Protomalayid's cleft lip is 0,381 (enough, significance $p = 0,038$). Because of the correlation is positif ($r = 0,381$) so can be avowed that TGF- α and ERK-1 work in one line (MAPK) in Protomalayid's cleft lip (East Nusa Tenggara). The conclusion is there is positive correlation which is significant enough between TGF- α and ERK-1 in epithelial cell of Protomalayid's cleft lip (East Nusa Tenggara).

Keywords : TGF- α , ERK-1, cleft lip, Protomalayid

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul.....	i
Halaman Persetujuan	ii
Kata Pengantar.....	iii
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Akademik.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Bibir Sumbing.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Etiologi.....	7
2.1.4 Patofisiologi.....	8
2.1.5 Patogenesis.....	10
2.1.6 Klasifikasi.....	11
2.1.7 Keadaan Klinis.....	12
2.1.8 Penatalaksanaan.....	13
2.2 Protein TGF- α (<i>Transforming Growth Factor-α</i>).....	16
2.2.1 Struktur TGF- α	16

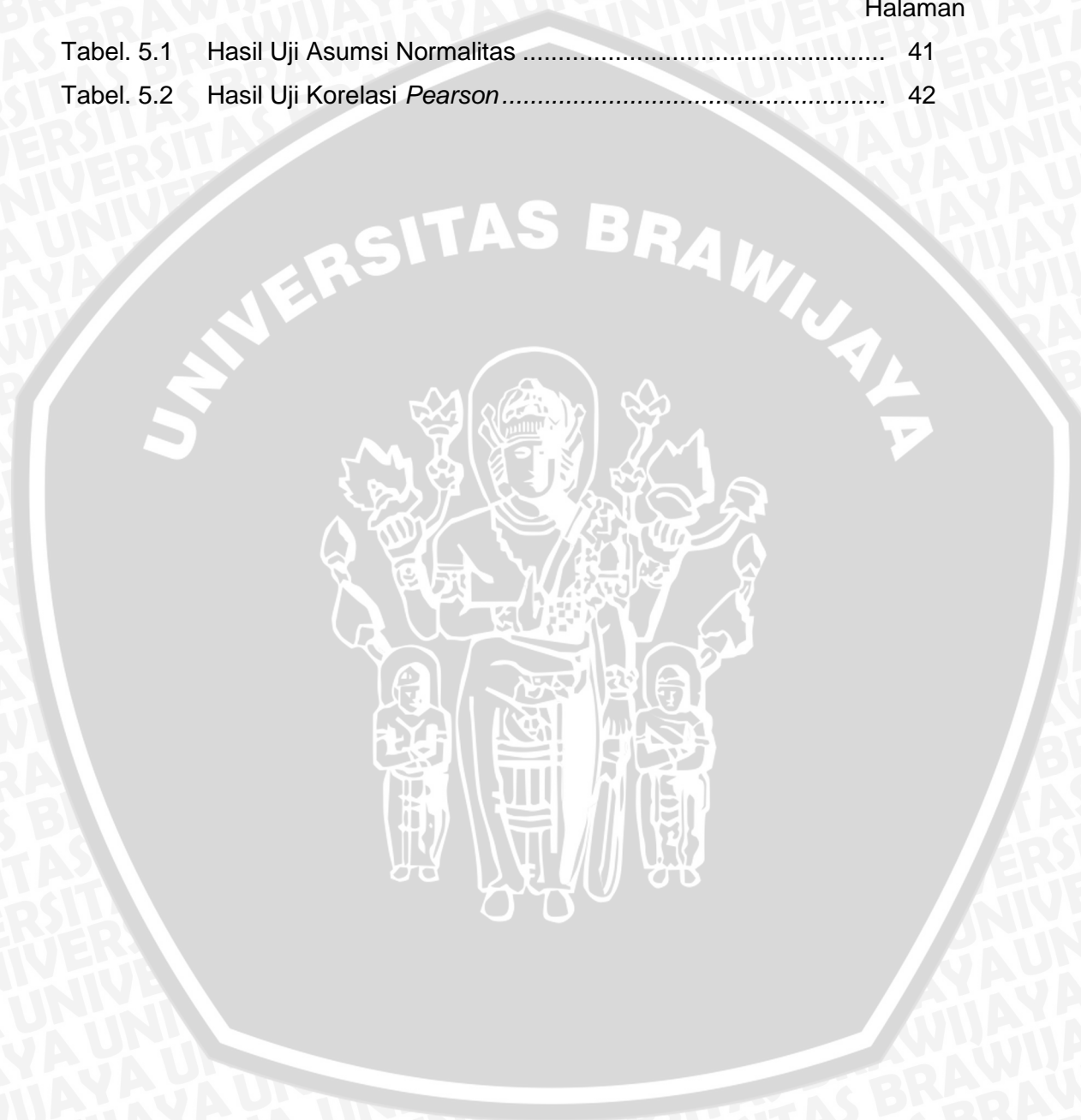


2.2.2 Sintesis TGF- α	17
2.2.3 Fungsi TGF- α	17
2.2.4 Peran TGF- α dalam Bibir Sumbing	18
2.3 Protein ERK-1 (<i>Extracellular Signal-Regulated Kinase 1</i>)	19
2.3.1 Jalur Transduksi Mitogen Activated Protein Kinase	19
2.3.2 Struktur ERK-1	22
2.3.3 Kaskade ERK-1	22
2.3.4 Fungsi ERK-1	25
2.4 Ras Protomalayid Provinsi Nusa Tenggara Timur	26
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	27
3.1 Kerangka Konsep	27
3.2 Hipotesis Penelitian	28
BAB IV METODE PENELITIAN	29
4.1 Rancangan Penelitian	29
4.2 Populasi dan Sampel	29
4.2.1. Populasi Penelitian	29
4.2.2. Sampel Penelitian	29
4.2.3. Kriteria Inklusi	29
4.2.4. Kriteria Eksklusi	30
4.2.5. Prosedur dan Teknik Pengambilan Sampel	30
4.2.6. Jumlah Sampel Penelitian	30
4.3 Variabel Penelitian	30
4.3.1. Variabel Bebas (Independen)	30
4.3.2. Variabel Tergantung (Dependen)	30
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	31
4.4.1. Lokasi Penelitian	31
4.4.2. Waktu Penelitian	31
4.5 Alat dan Bahan Penelitian	31
4.5.1. Alat dan Bahan Pembuatan Parafin Blok	31
4.5.2. Alat dan Bahan Proses Deparafinasi	31
4.5.3. Alat dan Bahan Proses Pewarnaan Hemato-Eosin	31
4.5.4. Alat dan Bahan Proses Imunohistokimia	32

4.5.5. Alat dan Bahan Penghitungan terhadap Hasil Pewarnaan Imunohistokimia	32
4.6 Definisi Operasional	32
4.7 Prosedur Penelitian/Pengumpulan Data.....	33
4.7.1. Alur Penelitian	34
4.7.2. Pengambilan Jaringan Preparat	34
4.7.3. Pembuatan Sediaan Parafin Blok	34
4.7.4. Proses Deparafinasi	35
4.7.5. Proses Pewarnaan <i>Hematoxilen-Eosin</i>	35
4.7.6. Proses Imunohistokimia	35
4.7.7. Metode Penghitungan terhadap Hasil Pewarnaan Imunohistokimia	36
4.8 Analisis Data	38
BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	39
5.1 Hasil Penelitian	39
5.2 Analisis Data	41
BAB VI PEMBAHASAN	43
6.1 Ekspresi Protein TGF- α dan ERK-1 pada Sel Epitel Jaringan Bibir Sumbing Ras Protomalayid	43
6.2 Hubungan antara Ekspresi Protein TGF- α dan ERK-1 pada Kejadian Bibir Sumbing Ras Protomalayid di Provinsi Nusa Tenggara Timur.....	46
BAB VII PENUTUP	48
7.1 Kesimpulan	48
7.2 Saran	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50
LAMPIRAN	57

DAFTAR TABEL

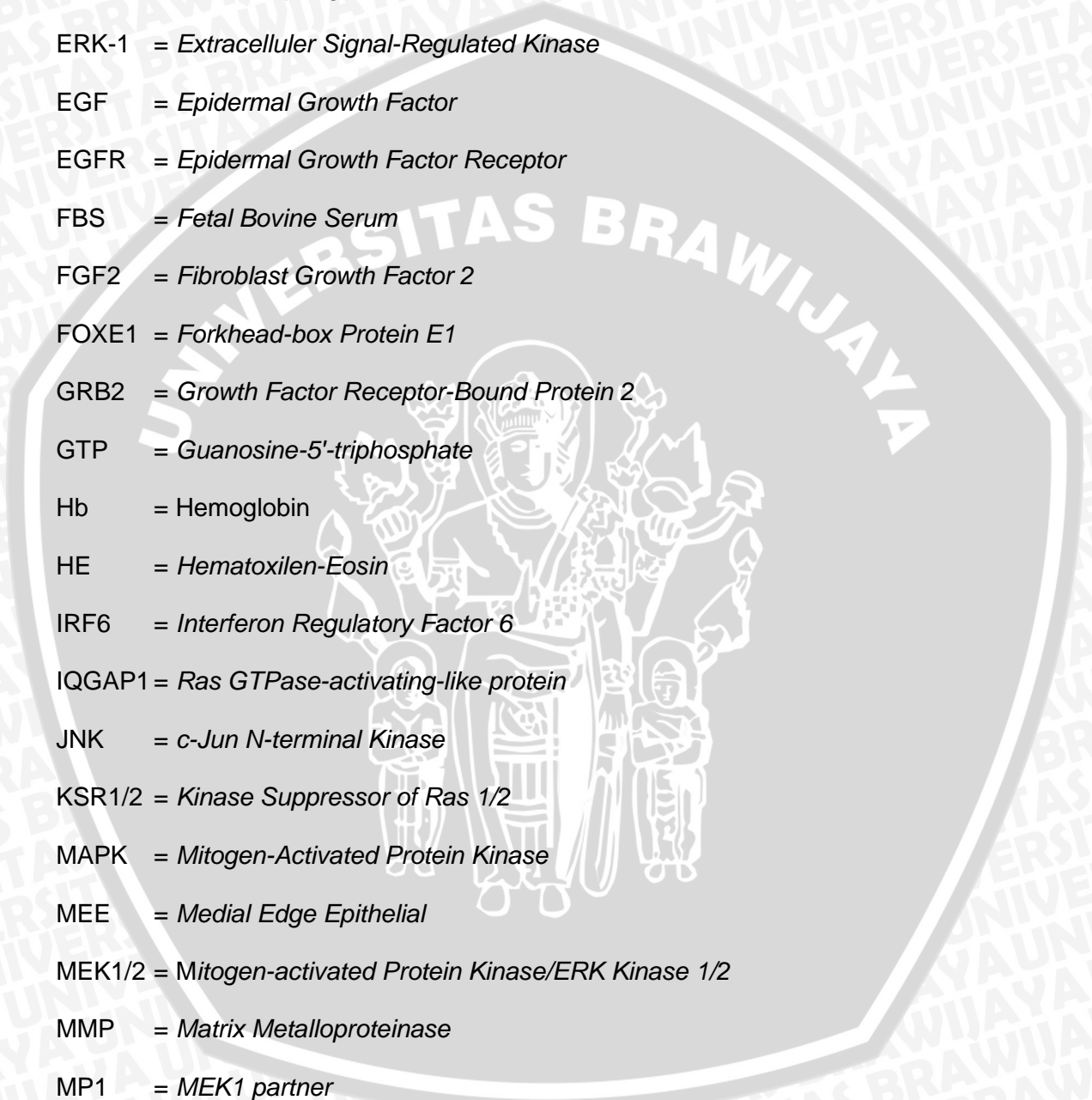
	Halaman
Tabel. 5.1 Hasil Uji Asumsi Normalitas	41
Tabel. 5.2 Hasil Uji Korelasi <i>Pearson</i>	42



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Perkembangan Embriologi Bibir	9
Gambar 2.2 <i>Nonsyndromic Orofacial Cleft</i>	12
Gambar 2.3 Struktur <i>Transforming Growth Factor</i> (TGF- α)	17
Gambar 2.4 Skema Jalur Transduksi MAPK.....	20
Gambar 2.5 Jalur Aktivasi ERK-1/2	23
Gambar 2.6 Distribusi Geografi Morfotipe Populasi Indonesia	26
Gambar 4.1 Skema Prosedur Penelitian.....	34
Gambar 5.1 Gambaran Ekspresi TGF- α pada Sel Epitel Pasien Bibir Sumbing Ras Protomalayid (Perbesaran 1000x).....	40
Gambar 5.2 Gambaran Ekspresi ERK-1 pada Sel Epitel Pasien Bibir Sumbing Ras Protomalayid (Perbesaran 1000x).....	40
Gambar 5.3 Gambar 5.3 Grafik Jumlah Ekspresi TGF- α dan ERK-1 per Lapang Pandang	41

DAFTAR SINGKATAN



BMP4	= <i>Bone Morphogenic Protein 4</i>
ERK-1	= <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
EGF	= <i>Epidermal Growth Factor</i>
EGFR	= <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FBS	= <i>Fetal Bovine Serum</i>
FGF2	= <i>Fibroblast Growth Factor 2</i>
FOXE1	= <i>Forkhead-box Protein E1</i>
GRB2	= <i>Growth Factor Receptor-Bound Protein 2</i>
GTP	= <i>Guanosine-5'-triphosphate</i>
Hb	= <i>Hemoglobin</i>
HE	= <i>Hematoxylin-Eosin</i>
IRF6	= <i>Interferon Regulatory Factor 6</i>
IQGAP1	= <i>Ras GTPase-activating-like protein</i>
JNK	= <i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
KSR1/2	= <i>Kinase Suppressor of Ras 1/2</i>
MAPK	= <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MEE	= <i>Medial Edge Epithelial</i>
MEK1/2	= <i>Mitogen-activated Protein Kinase/ERK Kinase 1/2</i>
MMP	= <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MP1	= <i>MEK1 partner</i>
MSX1	= <i>Melanocyte-Stimulating Hormones homeobox homology 1</i>
NTT	= <i>Nusa Tenggara Timur</i>
P63	= <i>Transformation-related Protein 63</i>

PBS = *Phosphate-Buffered Saline*

PDGF = *Platelet-Derived Growth Factor*

PVRL1 = *Poliovirus Receptor-related 1*

RTK = *Receptor-Tyrosine-Kinase*

SAPK = *Stress Activated Protein Kinase*

SOS = *Son of Sevenless*

TBX22 = *T-Box Transcription Factor 22*

TGF- α = *Transforming Growth Factor- α*

TGF- β = *Transforming Growth Factor- β*

