

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Bibir sumbing atau *cleft lip* adalah suatu kelainan bawaan dengan penyebab multifaktorial seperti genetik, nutrisi, lingkungan, bahkan sosial ekonomi (Prabhu, *et al.* 2012). Bibir sumbing termasuk kelainan kongenital yang sering dijumpai, serta merupakan kelainan yang bisa didapatkan pada tiap bangsa di dunia (Thompson, 1986). Kelainan ini terjadi akibat gangguan dalam proses penyatuan bibir atas pada masa embrio awal. Perkembangan embriologis daerah mulut (termasuk bibir) bergantung pada interaksi berbagai jenis sel dalam berbagai macam faktor meliputi proliferasi, diferensiasi sel, perkembangan, apoptosis, adhesi sel serta sinyal inter- dan intraseluler (Prabhu, *et al.* 2012).

Beberapa hipotesis yang dikemukakan dalam kelainan ini antara lain faktor keturunan, trauma pada ibu hamil dan obat-obatan yang dicurigai sebagai teratogenik penyebab kelainan kongenital. Studi menunjukkan bahwa kombinasi antara faktor genetika dan faktor lingkungan juga berkontribusi dalam pembentukan celah pada bibir (Murray, 2002). Contoh faktor lingkungan yang ikut menjadi penyebab bibir sumbing adalah rokok (Pardjianto, 2005), status gizi terutama defisiensi asam folat, obat-obatan, dan konsumsi alkohol.

Insiden bibir sumbing di Indonesia belum diketahui secara pasti. Sejak tahun 1986 telah diperkirakan angka prevalensi kasus sumbing bibir di Indonesia cukup tinggi. Berdasarkan studi epidemiologi, Kabupaten Timor Tengah Utara

dan Kabupaten Timor Tengah Selatan dari Provinsi Nusa Tenggara Timur yang berpenduduk dari golongan ras *Protomelayid*, memiliki angka kejadian bibir sumbing cukup tinggi yaitu 5 - 6 per 1000 kelahiran hidup, sementara di Pulau Timor, Provinsi Nusa Tenggara Timur berkisar antara 6-9 per 1000 kelahiran hidup (Pardjianto, 2005). Hal ini menimbulkan pemikiran tentang peranan beberapa faktor yang dominan. Untuk daerah-daerah di pulau Timor telah terungkap adanya faktor penentu lain yaitu defisiensi *zinc*. Secara epidemiologis, makin jelas hubungan antara defisiensi *zinc* dan perkawinan keluarga di daerah Timor Tengah Utara dan Belu di Provinsi Nusa Tenggara Timur (Hidayat, 1997).

Faktor genetik (mutasi pada gen-gen tertentu) ditambah dengan interaksi dari faktor lingkungan bisa menyebabkan perubahan ekspresi gen yang mengatur perilaku sel-sel, terutama pada daerah wajah dan langit-langit. Contoh gen yang terlibat dalam formasi bibir sumbing menurut beberapa studi adalah *Transforming Growth Factor- α* (TGF- α), *Muscle Segment Homeobox*, *Transforming Growth Factor- β 2* (TGF- β 2), *Caminobutyric Acid type A Receptor* β 3, *5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase*, *Retinoic Acid Receptor- α* (Lidral *et al.*, 2000; Murray, 2002). Beberapa gen ini telah diketahui kontribusinya dalam formasi bibir sumbing, seperti TGF- α yang meregulasi proliferasi dan diferensiasi dari sel epitel bibir dan langit-langit (Dixon *et al.*, 2011; Fiel *et al.*, 1994; Murray, 1995) sehingga jika terdapat gangguan sinyalir pada fase embriologi dari TGF- α akan mencetuskan sumbing. TGF- α dimungkinkan menjadi *genetic modifier* pada insiden sumbing (Vieira, 2006).

Salah satu kaskade yang meregulasi pertumbuhan pada fase embriologi adalah kaskade *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). 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).

Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK-1) merupakan protein *serine/threonin* kinase yang ikut serta dalam kaskade transduksi sinyal MAPK yaitu pada jalur ERK 1/2 (Fakhrudin, 2005; Wang & Tournier, 2006). Sebagian *growth factor* seperti *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) akan berikatan dengan reseptornya yang ada dipermukaan sel dan akhirnya bisa mengaktifkan kaskade MAPK yang melibatkan ERK-1 dalam regulasinya. Salah satu reseptor yang mengikat *growth factor* dalam regulasi ini adalah *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) sedangkan EGFR merupakan reseptor dari EGF dan TGF- α . Kesalahan proses transkripsi dalam kaskade MAPK akan memicu kesalahan pengkodean gen dalam proses pertumbuhan, sehingga proses yang seharusnya berjalan dengan normal, tidak dapat berjalan dengan baik.

Sudah cukup banyak penelitian yang membuktikan keterlibatan TGF- α dalam insiden bibir sumbing di dunia. Namun sebagian besar penelitian ini dilakukan pada populasi Kaukasia dan Jepang (Rahman, 2008) dan tidak ada data lokal mengenai kontribusi TGF- α dan ERK-1 pada populasi ras *Protomelayid*. Oleh karena itu penelitian yang bersifat eksploratif ini dilakukan untuk mengetahui ekspresi protein TGF- α pada sel epitel bibir sumbing ras *Protomelayid* dan hubungannya dengan protein ERK-1 pada kejadian bibir sumbing.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, penulis membuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana ekspresi protein TGF- α pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomelayid* di Propinsi Nusa Tenggara Timur?
2. Bagaimana ekspresi protein ERK-1 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomelayid* di Propinsi Nusa Tenggara Timur?
3. Apakah protein TGF- α dan protein ERK-1 memiliki hubungan pada kejadian bibir sumbing ras *Protomelayid* di Propinsi Nusa Tenggara Timur?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara protein TGF- α dan protein ERK-1 pada kejadian bibir sumbing ras *Protomelayid* di Propinsi Nusa Tenggara Timur.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi protein TGF- α pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomelayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur.
2. Mengetahui ekspresi protein ERK-1 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomelayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur.
3. Mengetahui hubungan antara protein TGF- α dan protein ERK-1 pada kejadian bibir sumbing ras *Protomelayid* di provinsi Nusa Tenggara Timur.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Menambah referensi penelitian bidang kedokteran mengenai ekspresi protein TGF- α pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur.
2. Menambah referensi penelitian bidang kedokteran mengenai ekspresi protein ERK-1 pada sel epitel jaringan bibir sumbing ras *Protomalayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur.
3. Memberikan data dasar untuk penelitian selanjutnya tentang kejadian polimorfisme protein TGF- α dan protein ERK-1 pada kejadian bibir sumbing ras *Protomalayid* di Provinsi Nusa Tenggara Timur.

