

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Celah bibir dengan atau tanpa celah langit-langit merupakan cacat bawaan yang sampai saat ini masih sangat sering di jumpai, dan merupakan cacat bawaan pada daerah wajah yang paling sering ditemui. Pasien dengan celah bibir dengan atau tanpa celah langit - langit mempunyai beberapa masalah dengan kondisinya tersebut, seperti masalah estetik, asupan makanan, bicara dan masalah psikososial. Angka kejadian cacat bawaan ini berkisar antara 1 : 700 s/d 1000 per kelahiran, di Asia merupakan wilayah yang tertinggi dengan 1 : 500 kelahiran, Afrika berkisar 1 : 2000 per kelahiran, sedangkan di Indonesia saat ini di perkirakan berkisar 1 : 700 per kelahiran. (Mitchell 2016)

Celah bibir dengan atau tanpa celah langit-langit Non Sindrom selanjutnya disebut sebagai CBL NS merupakan kelainan kongenital yang disebabkan gangguan perkembangan wajah pada masa embrio. Selama masa embrional daerah kepala dan leher dibentuk oleh beberapa tonjolan dan lengkungan, antara lain prosesus frontalis, prosesus nasalis lateralis dan medialis, proesus maksilaris dan prosesus mandibularis. Kegagalan penyatuan prosesus maksilaris dengan prosesus nasalis medialis akan menyebabkan terjadinya celah bibir, dapat terjadi unilateral dan bilateral. Sedangkan bila prosesus nasalis medialis yg membentuk dua segmen maksila gagal menyatu, maka akan terjadi celah pada langit-langit. (Malik 2012)

Pada saat ini kelainan Celah bibir dengan atau tanpa celah langit – langit non sindrom (CBL NS) disebabkan oleh banyak faktor yaitu adanya interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Peran faktor genetik dan atau faktor lingkungan yang dominan dalam patogenesis CBL NS masih memerlukan penelitian lanjutan. Hasil penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa gen dan faktor lingkungan dapat berperan secara sendiri-sendiri ataupun kombinasi dari keduanya. Ketidakseimbangan nutrisi seperti defisiensi vitamin B, asam folat, seng (Zn), dan hipervitaminosis vitamin A telah dilaporkan sebagai faktor risiko terjadinya kelainan celah bibir dan langit - langit. Demikian juga zat-zat teratogenik seperti rokok, pestisida, dan bahan kimia lainnya (alkohol, obat-obatan). Penyakit infeksi seperti sifilis, virus rubela, virus sitomegalo, herpes, toksoplasma, dan HIV juga dilaporkan berperan.(Malik 2012)

Faktor genetik juga menyebabkan CBL NS dapat diturunkan baik dari ayah ataupun dari ibu. Kelainan ini bisa disebabkan mutasi gen, kromosom, ataupun genom. Mutasi tersebut mempengaruhi kesalahan dalam pembentukan protein.

Beberapa penelitian telah berhasil mengidentifikasi beberapa gen yang berperan dalam terjadinya kasus celah bibir dan langit-langit. Gen ini berlokasi pada beberapa regio kromosom, yaitu kromosom 1 gen Interferon Regulatory Factor-6 (IRF-6) dan gen Metilentetrahidrofolat reductase (MTHFR), kromosom 2 gen Transforming Growth Factor Alpha (TGFA), kromosom 4 gen MSH Drosophila homoeobox homolog 1, kromosom 14 Transforming growth factor beta 3 (TGF β 3), kromosom 17 gen retinoid acid receptor alpha (RARA), kromosom 19 gen B-cell lymphoma 3 (BCL3), ditemukan juga peran MSX-1 pada kromosom 4. Belum diketahui gen yang dominan dalam patogenesis CBL NS, dapat saja terjadi karena keterlibatan dua atau

lebih gen secara bersamaan atau interaksi dari beberapa gen. (Lupo dan Mitchell 2016). Gen TGF α , TGB β , MSX 1, BCL 3 RARA merupakan gen non sindrom, sedangkan gen IRF 6 yang menyebabkan Vander Woude dan popliteal pteuggi syndrom. Gen IRF 6 merupakan gen yang berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan daerah kranio fasial. Pertama sekali diidentifikasi sebagai etiologi pada kasus sindroma Van der Woude, yaitu kelainan yang mencakup bibir dan langit langit sumbing bersamaan dengan anomali pada gigi serta adanya fistula pada bibir bawah. Pada kasus CBL NS juga ditemukan adanya peran gen IRF 6 ini. Gen IRF 6 menghasilkan protein yang memainkan peran penting pada pertumbuhan, yaitu sebagai aktivator transkripsi. Mutasi pada gen ini akan menghambat aktifitas ini. (Ahmad dan Alwi 2007)

Gen TGF alpha merupakan gen pertama yang di sangka berperan dalam terjadinya kelainan CBL NS. Gen ini merupakan anggota famili epidermal growth faktor. Gen ini berperan mengkode protein faktor pertumbuhan dan sekresi protein yg di ekspresikan di jaringan palatal. Beberapa penelitian telah membuktikan tidak menemukan peran TGF alpha dalam kejadian kasus CBL NS walau ada juga penelitian lain yang menemukan peran TGF A pada ras yg berbeda. Dari beberapa penelitian, polimorfisme gen TGF alpha khususnya padars 1058213 dan rs 166975 mempunyai peran yang signifikan atas kasus CBL NS. (Woong dkk 2009)

Gen MSX1 juga dikenal dengan HOX7, OFC5 dan HYD1 terdapat pada 4p16. Beberapa tahun terakhir gen MSX1 menjadi sebagai kandidat kuat pada kasus CBL NS dan kegagalan perkembangan gigi insisivus. Terdapat fakta yang menunjukkan gen MSX1 berperan penting pada morfogenesis gigi dan perkembangan kraniofasial.

Beberapa penelitian mendukung bahwa mutasi gen MSX1 menyebabkan celah orofasial dan agenese gigi, walau pada penelitian lain tidak terbukti. Pada penelitian di Korea membuktikan polimorfisme gen MSX1 rs3821949 berperan dalam kasus CBL NS pada masyarakat korea.(Young dkk 2013)

IRF 6 di ekspresikan sangat tinggi pada pinggir medial palatum sebelum dan selama berfusi, sehingga terjadi hipertrofi epidermis. Bila gen ini mengalami mutasi maka terjadi kegagalan difrensiasi dan hiper proliferasi tahap akhir dari epidermis, yang akan mengganggu fusi jaringan lunak. Kegagalan ini akan menyebabkan multipel adesi epitel yang akan mengakibatkan terjadinya celah. Analisis histologi dan ekspresi gen menunjukkan defek primer terdapat pada difrensiasi dan proliferasi keratinosit, dimana gen IRF 6 adalah gen yang berpengaruh pada proliferasi dan difrensiasi keratinosit. Pada beberapa penelitian ditemukan polimorphisme gen IRF 6 V2741(rs 2235371) berperan dalam terjadinya kasus CBL NS. (Ingraham dkk 2006)

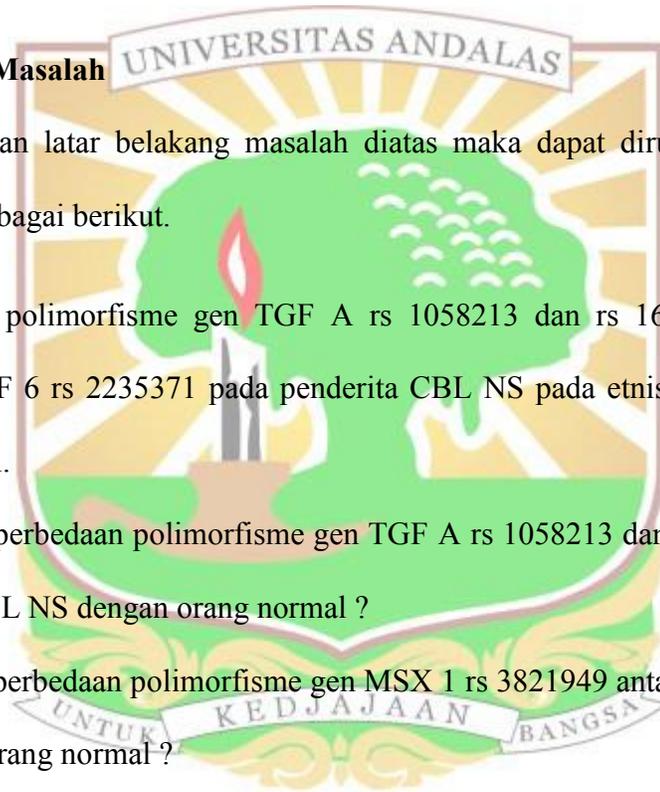
Angka kejadian kasus celah bibir dan langit-langit di provinsi riau saat ini belum ada catatan resmi, namun begitu diperkirakan angkanya cukup tinggi. Hal yang dapat menguatkan asumsi ini antara lain, telah dilakukan 800 kasus operasi celah bibir dan langit-langit di RS Islam Ibnu Sina Pekanbaru sejak tahun 2009 sampai bulan juni 2015, yang operasinya dilakukan bekerja sama dengan *smile train* suatu yayasan yang berpusat di New York AS. Dari beberapa sumber lain didapatkan telah dilakukan operasi terhadap 332 kasus dalam kegiatan bakti sosial yang dilakukan oleh perapi (persatuan dokter bedah plastik Indonesia) yang bekerja sama dengan berbagai pihak di Riau sejak tahun 2009 sampai 2014. Dan tentunya masih ada beberapa kasus lainnya yang tidak terdata.

Berdasarkan latar belakang masalah diatas, akan dilakukan penelitian mengenai Analisis polimorfisme gen IRF 6, TGF α dan MSX 1 pada kasus celah bibir dengan atau tanpa celah langit-langit non sindrom pada etnis melayu Riau. Penelitian ini penting dilakukan karena dengan ditemukannya gen yang berperan pada kasus CBL NS, maka akan dapat dilakukan pencegahan mutasi gen tersebut yang berhubungan dengan faktor lingkungan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas maka dapat dirumuskan masalah penelitian ini sebagai berikut.

1. Apakah ada polimorfisme gen TGF A rs 1058213 dan rs 166975, MSX 1 rs 3821949, IRF 6 rs 2235371 pada penderita CBL NS pada etnis melayu riau dan orang normal.
2. Apakah ada perbedaan polimorfisme gen TGF A rs 1058213 dan rs 166975 antara penderita CBL NS dengan orang normal ?
3. Apakah ada perbedaan polimorfisme gen MSX 1 rs 3821949 antara penderita CBL NS dengan orang normal ?
4. Apakah ada perbedaan polimorfisme gen IRF 6 rs 2235371 antara penderita CBL NS dengan orang normal ?
5. Diantara gen IRF 6, TGF A dan MSX 1, gen manakah yang paling berpengaruh terhadap kejadian CBL NS pada etnis melayu Riau ?



1.3. Tujuan Penelitian

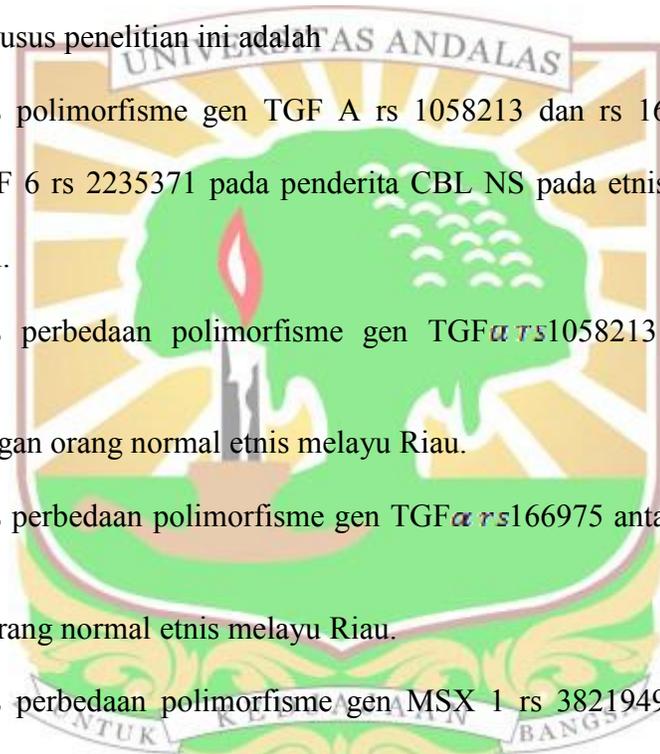
1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis polimorfisme gen TGF α , MSX 1 dan IRF 6 pada kasus celah bibir dengan atau tanpa celah langit-langit non sindrom pada etnis melayu Riau.

1.3.2. Tujuan khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah

1. Menganalisis polimorfisme gen TGF A rs 1058213 dan rs 166975, MSX 1 rs 3821949, IRF 6 rs 2235371 pada penderita CBL NS pada etnis melayu riau dan orang normal.
2. Menganalisis perbedaan polimorfisme gen TGF α rs1058213 antara penderita CBL NS dengan orang normal etnis melayu Riau.
3. Menganalisis perbedaan polimorfisme gen TGF α rs166975 antara penderita CBL NS dengan orang normal etnis melayu Riau.
4. Menganalisis perbedaan polimorfisme gen MSX 1 rs 3821949 antara penderita CBL NS dengan orang normal etnis melayu Riau.
5. Menganalisis perbedaan polimorfisme gen IRF 6 rs2235371 antara penderita CBL NS dengan orang normal etnis melayu Riau.
6. Untuk mengetahui gen yang paling berpengaruh dalam terjadinya kasus CBL NS etnis melayu Riau.



1.4. Manfaat Penelitian:

Hasil penelitian ini dapat memberikan memberi manfaat pada:

1.4.1. Perkembangan Ilmu

Diharapkan hasil penelitian ini menambah khasanah keilmuan, terutama tentang gen gen penyebab celah bibir dan langit-langit etnis melayu Riau.

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memetakan gen gen yang berperan dalam kejadian kasus bibir sumbing dan langit langit etnis melayu Riau. Dan diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian penelitian selanjutnya tentang celah bibir dan langit-langit.

1.4.2. Manfaat Penerapan

Diharapkan hasil penelitian ini nantinya dapat menjadi dasar bagi pencegahan untuk kasus bibir sumbing dan langit langit akibat pengaruh lingkungan yang menyebabkan mutasi gen tersebut diatas

