

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI PROTEIN sVEGFR-1 (*soluble Vascular
Endothelial Growth Factor Receptor type 1*) DAN EKSPRESI PROTEIN p38
MAPK (*Mitogen-activated Protein Kinase*) PADA KEJADIAN BIBIR
SUMBING RAS PROTOMALAI (PROVINSI NUSA TENGGARA TIMUR)**

TUGAS AKHIR

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



Oleh :

A.. M. Henry Santoso

105070100111019

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2013

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Sampul	i
Halaman Persetujuan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	v
Abstract	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	x
Daftar Tabel	xi
Daftar Lampiran	xii
Daftar Singkatan	xiii
 BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian dalam Bidang Akademik	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Bibir Sumbing	7
2.1.1 Definisi	7
2.1.2 Epidemiologi	7
2.1.3 Etiologi	8
2.1.4 Patofisiologi	10
2.1.5 Patogenesis	13
2.1.6 Klasifikasi	14
2.1.7 Keadaan Klinis	16
2.1.8 Penatalaksanaan	16
2.1.9 Prognosis	19
2.2 Embriogenesis Sistem Kardiovaskular (Sistem Arteri - Arcus Aorta)	19
2.3 Vaskulogenesis dan Angiogenesis	20
2.4 <i>The First Arch Syndrome</i>	22
2.5 VEGF	23
2.6 sVEGFR-1	23
2.6.1 Definisi sVEGFR-1	23
2.6.2 Fungsi sVEGFR-1	25
2.6.3 Mekanisme Anti-angiogenesis dari sVEGFR-1	26

2.7 p38 MAPK	26
2.7.1 Definisi.....	26
2.7.2 Struktur	26
2.7.3 Trasnduksi Sinyal	27
2.7.4 Fungsi.....	29
 BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konsep	31
3.2 Hipotesis Penelitian	33
 BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Rancangan Penelitian	34
4.2 Populasi dan Sampel.....	34
4.2.1 Populasi Penelitian	34
4.2.2 Sampel Penelitian.....	34
4.2.3 Kriteria Inklusi	34
4.2.4 Kriteria Ekslusi.....	35
4.2.5 Prosedur Pengambilan Sampel	35
4.2.6 Jumlah Sampel.....	35
4.3 Variable Penelitian.....	35
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	36
4.5 Bahan dan Alat / Instrument Penelitian.....	36
4.5.1 Pembuatan Parafin Blok	36
4.5.2 Proses Deparafinisasi.....	36
4.5.3 Proses Pewarnaan Hematoxilen-Eosin	37
4.5.4 Proses Imunohistokimia.....	37
4.5.5 Penghitungan terhadap Hasil Pewarnaan Histokimia dan Imunohistokimia.....	37
4.6 Definisi / Istilah Operasional	37
4.7 Prosedur Penelitian / Pengumpulan Data	38
4.7.1 Alur Penelitian	39
4.7.2 Pengambilan Preparat	40
4.7.3 Pembuatan Sediaan Parafin Blok	40
4.7.4 Proses Deparafinisasi	40
4.7.5 Proses Pewarnaan Hematoxilen-Eosin	40
4.7.6 Proses Imunohistokimia.....	41
4.7.7 Metode Penghitungan Terhadap Hasil Pewarnaan Histokimia dan Imunohistokimia.....	41
4.8 Analisis Data	43
 BAB 5 HASIL PENEITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1 Hasil penelitian	44
5.1.1 Ekspresi Protein sVEGFR-1.....	44
5.1.2 Ekspresi Protein p38 MAPK.....	46

5.2 Analisis data	50
5.2.1 Uji Normalitas	50
5.2.2 Uji Korelasi	51
 BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Ekspresi sVEGFR-1 pada sel endotel jaringan bibir sumbing ras Protomaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur	52
6.2 Hubungan antara ekspresi protein sVEGFR-1 dan ekspresi protein p38 MAPK pada kejadian bibir sumbing ras Protomaid di Provinsi Nusa Tenggara Timur	53
 BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan.....	55
7.2 Saran.....	55
 DAFTAR PUSTAKA	57
 LAMPIRAN	62



DAFTAR GAMBAR

Halaman

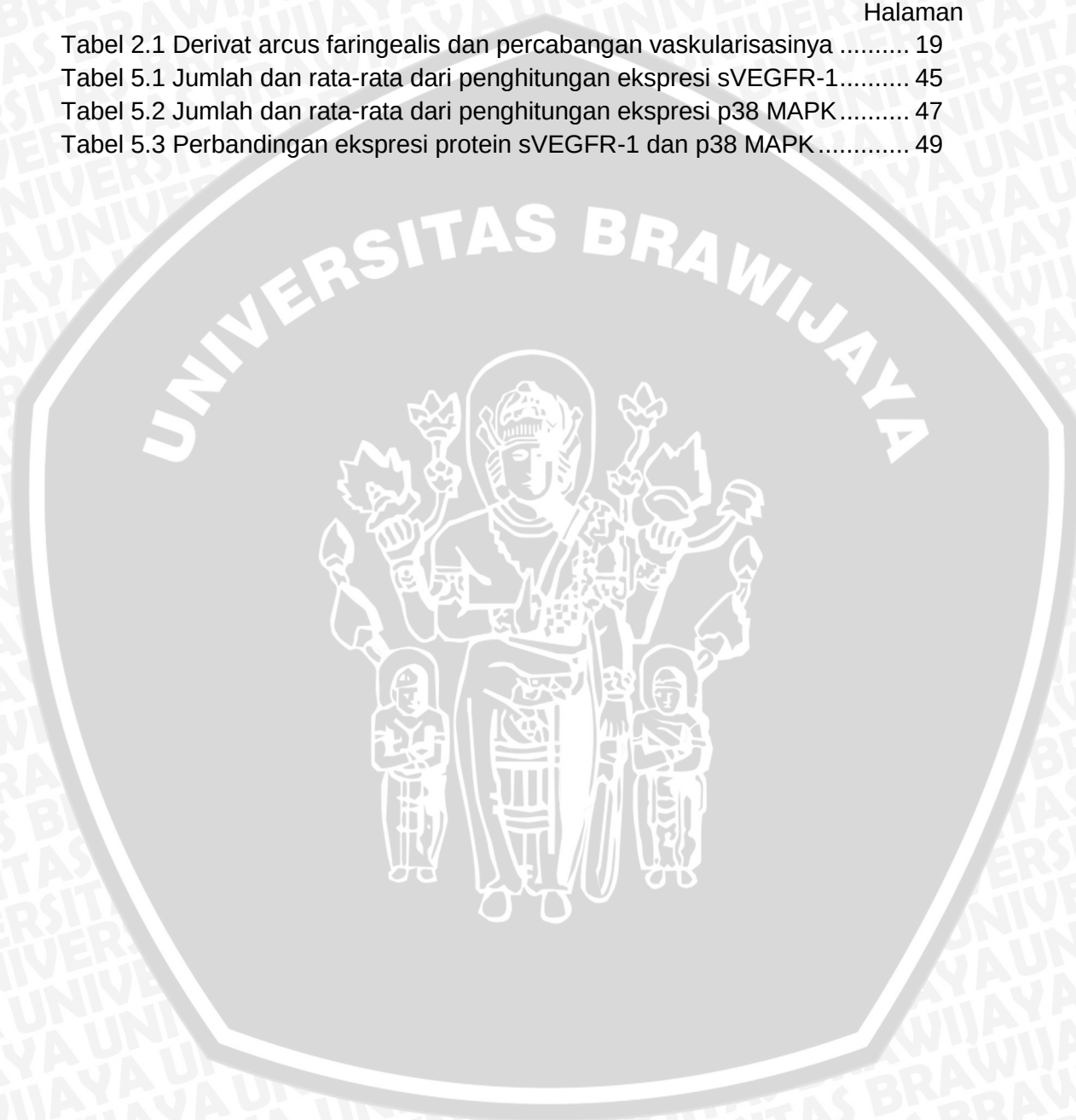
Gambar 2.1 Hubungan antara pertumbuhan <i>pharyngeal arches</i> , <i>pouches</i> , dan <i>clefts</i> dengan <i>aortic arches</i> dan saraf-saraf kranialis.....	11
Gambar 2.2 Perkembangan bibir pada usia embrio minggu ke-5 dan ke-6.....	12
Gambar 2.3 Klasifikasi bibir sumbing berdasarkan lokasi atau jumlah kelainan.....	15
Gambar 2.4 Arcus Aorta diakhir minggu keempat dan diawal minggu keenam.....	20
Gambar 2.5 Perbandingan antara mbVEGFR-1 dan sVEGFR-1.....	24
Gambar 2.6 Struktur sVEGFR1 dan mbVEGFR-1	25
Gambar 2.7 struktur Protein p38 MAPK.....	27
Gambar 2.8 Transduksi Sinyal Protein p38 MAPK.....	29
Gambar 2.9 Hubungan VEGF-A, VEGFR-2, dan p38 MAPK dalam proses angiogenesis.....	30
Gambar 5.1 Ekspresi sVEGFR-1 di bawah mikroskop dengan perbesaran 1000x	46
Gambar 5.2 Ekspresi p38 MAPK di bawah mikroskop dengan perbesaran 1000x	48



DAFTAR TABEL

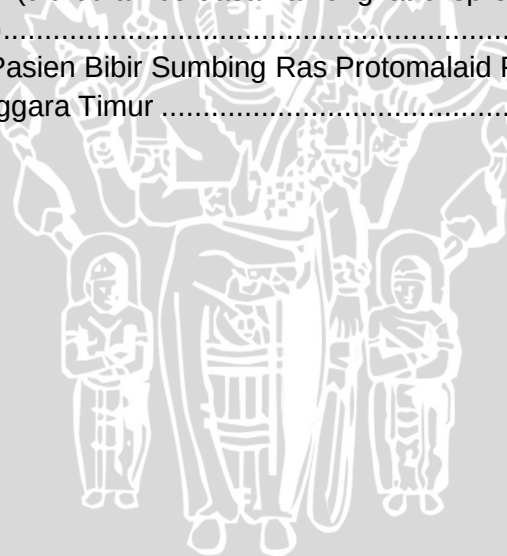
Halaman

Tabel 2.1 Derivat arcus faringealis dan percabangan vaskularisasinya	19
Tabel 5.1 Jumlah dan rata-rata dari penghitungan ekspresi sVEGFR-1.....	45
Tabel 5.2 Jumlah dan rata-rata dari penghitungan ekspresi p38 MAPK.....	47
Tabel 5.3 Perbandingan ekspresi protein sVEGFR-1 dan p38 MAPK	49



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Jadwal Kegiatan Penelitian	61
Lampiran 2. Hasil Penghitungan Ekspresi Protein sVEGFR-1 (Penghitungan I).....	62
Lampiran 3. Hasil Penghitungan Ekspresi Protein sVEGFR-1 (Penghitungan II).....	63
Lampiran 4. Hasil Penghitungan Ekspresi Protein p38 MAPK (Penghitungan I).....	64
Lampiran 5. Hasil Penghitungan Ekspresi Protein p38 MAPK (Penghitungan II).....	65
Lampiran 6. Grafik Batang Ekspresi Protein sVEGFR-1	66
Lampiran 7. Grafik Batang Ekspresi Protein p38 MAPK.....	66
Lampiran 8. Grafik Garis Perbandingan Ekspresi Protein sVEGFR-1 dan p38 MAPK (diurutkan berdasarkan tingkat ekspresi protein sVEGR-1).....	67
Lampiran 9. Foto-foto Pasien Bibir Sumbing Ras Protomalaid Provinsi Nusa Tenggara Timur	68



DAFTAR SINGKATAN

AP-1 : *Activator Protein 1*

ASK1 : *Apoptosis Signal-regulating Kinase 1*

Asp : protein Aspartat

ATP : *Adenosine Triphosphate*

BCL-3 : *B-cell Leukemia/ Lymphoma 3*

BMP4 : *Bone Morphogenetic Protein 4*

CERB : *cAMP Responsive Element-Binding Protein*

DAB : *Diamino Benzidine*

DKI : Daerah Khusus Ibukota

DLK/ MEKK/ ZPK : *Dual Leucine-zipper Kinase / Mitogen-activated Protein Kinase Kinase Kinase 12 / MAPK ERK Kinase Kinase*

ERK : *Extracellular Regulated Protein Kinase*

ETC : *Electron Transport Chain*

FGF-2 : *Fibroblast Growth Factor 2*

FGFR : *Fibroblast Growth Factor Receptor*

Flt-1 : *Fms-related tyrosine kinase 1*

FOXE1 : *Forkhead-box Protein E1*

Gly : protein Glisin

HE : Hematoxilen Eosin

HOX7 : *Homebox 7*

HSP-27 : *Heat Shock Protein 27*

IHC : *Imunno-Histo Chemistry*

IRF6 : *Interferon Regularity Factor 6*

JNK : *c-Jun N-terminal Kinase*

LSP-1 : *Lymphocyte-Specific Protein 1*

Lys : *protein Lisin*

MAPK : *Mitogen-activated Protein Kinase*

MAP2Ks/ MKK: *Mitogen-activated Protein Kinase Kinase*

MAP3Ks : *Mitogen-activated Protein Kinase Kinase Kinase*

MAPAP-K2/ M2 : *MAP Kinase-Activated Protein Kinase 2*

mbVEGFR-1 : *membrane bound Vascular Endotelial Growth Factor Receptor type 1*

MMP : *Matrix Metalloproteinase*

mRNA : *messenger Ribonucleic Acid*

MSX-1 : *Muscle Segment Homebox homology 1*

MUK : *MAPK-Upstream Kinase*

NO : *Nitric Oxide*

P63 : *Transforming-related Protein 63*

PBS : *Phosphate Buffer Solution*

PIGF : *Placental Growth Factor*

PMA : *Porbol-ester / Phorbol 12-myristate 13-acetate*

PVRL1 : *Poliovirus Receptor-related 1*

RAR- α : *Retinoic Acid Receptor Alpha*

RSSA : *Rumah Sakit Saiful Anwar*

RSUD : *Rumah Sakit Umum Daerah*

sFlt-1 : *soluble Fms-related tyrosine kinase 1*

SRF : *Serum Responsive Factor*

sVEGFR-1 : *soluble Vascular Endotelial Growth Factor Receptor type 1*

TAK1 : *TGF- β Activated Kinase 1*

TAO-1 : *Thousand-And-One Amnio Acid 1*

TBX22 : *T-box Transcription Factor 22*

TGF- α : *Transforming Growth Factor Alpha*

TGF- β : *Transforming Growth Factor Beta*

Thr : protein Threonin

TPL : *Tumor Progression Loci 2*

Tyr : protein Tirosin

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

VEGF-A : *Vascular Endotehlial Growth Factor A*

VEGF-B : *Vascular Endotehlial Growth Factor B*

VEGF-C : *Vascular Endotehlial Growth Factor C*

VEGF-D : *Vascular Endotehlial Growth Factor D*

VEGF-E : *Vascular Endotehlial Growth Factor E*

VEGFR : *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*

VEGFR-1 : *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor type 1*

VEGFR-2 : *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor type 2*

VEGFR-3 : *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor type 3*

ZAK-1 : *Leucine Zipper and Sterile- α Motif Kinase 1*

Zn : Zink / seng