

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bibir Sumbing

2.1.1 Definisi

Labioschisis atau *cleft lip* atau bibir sumbing adalah suatu kondisi dimana terdapatnya celah pada bibir atas diantara mulut dan hidung akibat kegagalan proses penyatuan *maxillary processus* dan *medionasal processus* selama perkembangan embrio di dalam kandungan dengan penyebab yang multifaktorial. Menurut Bartoshesky (2008), bibir sumbing merupakan cacat pada kelahiran dimana sel-sel pada mulut atau bibir tidak berkembang dengan baik selama perkembangan janin. Kelainan ini dapat berupa celah kecil pada bagian bibir yang berwarna sampai pada pemisahan komplit satu atau dua sisi bibir yang memanjang dari bibir ke hidung. Celah pada satu sisi disebut *labioschisis unilateral* dan jika terdapat celah pada kedua sisi disebut *labioschisis bilateral* (Thomson 1986. Sjamsuhidajar, 2005).

2.1.2 Epidemiologi

Kelainan bibir sumbing yang paling banyak terjadi adalah bibir sumbing unilateral (Kharmacharya, 2012). Ratio kejadian bibir sumbing unilateral bagian kiri dan kanan adalah 2:1 (Dixon, et al., 2011). Bibir sumbing dengan atau tanpa sumbing palatum banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan prevalensi 2:1 (Pedersen, 1996; Soediono, 2009; Dixon, et al., 2011).

Insiden celah ini banyak terjadi pada orang timur atau Mongoloid dibandingkan dengan orang kulit hitam atau Negroid dan orang barat atau Kaukasoid (Pedersen, 1996). Sebanyak 25% kasus sumbing di Indonesia

merupakan kelainan bibir sumbing, dapat terjadi pada 1 diantara 700-1000 kelahiran dari berbagai ras (Soediono, 2009). Angka kejadian kelainan Bibir sumbing di Jawa Timur cukup tinggi sekitar 4-7 per 1000 kelahiran, insiden bibir sumbing ini merata di seluruh kabupaten di Jawa Timur (Budi, 2012). Provinsi Nusa Tenggara Timur memiliki jumlah penderita bibir sumbing tertinggi di Indonesia yaitu 6-9 orang per 1.000 penduduk (Utama, 2012). Angka kejadian bibir sumbing pada umumnya 1-2 per 1000 kelahiran hidup (Cooper et al, 2000; Barrow, 2002; Scapoli et al, 2002; Pardjianto, 2005). Hidayat, dkk antara bulan april 1986- november 1987 melakukan operasi pada 1.004 kasus bibir sumbing pada bayi, anak maupun dewasa diantara 3 juta penduduk provinsi Nusa Tenggara Timur.

2.1.3 Etiologi

Bibir sumbing merupakan kelainan bawaan dengan penyebab yang multifaktorial dan termasuk kelainan kongenital yang sering dijumpai. Bibir sumbing dapat terjadi dalam isolasi atau sebagai bagian dari berbagai kromosom, Mendelian, atau sindrom teratogenik. Dengan multifaktorial dimaksudkan adanya kombinasi dari variasi kecil yang dapat menimbulkan efek yang serius (Thomson, 1986). Salah satu tipe sel yang penting dalam morfogenesis kraniofasial normal ataupun abnormal adalah sel *neural crest* (Berkowitz, 2006). Menurut Cohen, bibir sumbing dapat terjadi karena pengaruh faktor genetik dan atau lingkungan yang akhirnya akan menghambat perkembangan sel *neural crest* atau mengurangi jumlah sel *neural crest* sehingga menyebabkan kontak antara prominence wajah tidak terjadi. Perkembangan embriologis wajah dan daerah mulut bergantung pada interaksi berbagai jenis sel dalam berbagai macam faktor meliputi diferensiasi sel,

perkembangan, apoptosis, adhesi sel serta sinyal inter- dan intraseluler (Prabhu, et al. 2012).

Diperlukan pendekatan yang sangat kompleks untuk mengetahui penyebab terjadinya bibir sumbing. Berdasarkan teknologi genetik dan analisis statistik yang terbaru, penelusuran penyebab bibir sumbing karena faktor genetik dan lingkungan dapat menunjukkan hasil (Stainer, 2004).

1. Faktor Genetik

Terjadinya bibir sumbing telah diketahui memiliki hubungan dengan kerusakan pada kromosom dan gen. Faktor genetik berperan sebagai predisposisi terjadinya bibir sumbing. *Interferon Regularity Factor 6 (IRF6)*, *Transforming Growth Factor Alpha (TGF- α)*, *Transforming Growth Factor Beta (TGF- β)*, *Homeobox Gene (HOX7)*, *Retinoic Acid Receptor Alpha (RAR- α)*, *B-cell leukemia/lymphoma 3 (BCL-3)*, *T-box Transcription Factor 22 (TBX22)*, *Poliovirus Receptor-related 1 (PVRL1)*, *Transformation-related Protein 63 (P63)*, *MSX1*, *Fibroblast Growth Factor 2 (FGF2)*, *Forkhead-box Protein E1 (FOXE1)*, dan *Bone Morphogenetic Protein 4 (BMP4)* adalah beberapa protein yang telah diidentifikasi mempunyai peran pada terjadinya bibir sumbing. Proses yang terjadi oleh beberapa gen tersebut akan bergabung dan menghasilkan berbagai sinyal molekuler, faktor transkripsi, atau hormon pertumbuhan yang mempengaruhi terjadinya bibir sumbing (Stainer, 2004; Moore, 2004; Davidson, 2012; Prabhu, 2012; Berkowitz, 2006).

2. Faktor Lingkungan

Menurut Bronsky et al, faktor lingkungan dapat menghambat *Electron Transport Chain (ETC)* dan menyebabkan hipoksia pada proses embriologis

wajah. Faktor lingkungan dapat meningkatkan resiko terjadinya bibir sumbing dan dibagi ke dalam empat kategori besar, yaitu :

1. Lingkungan intrauterin, seperti trauma pada trimester pertama, daya pembentukan embrio yang menurun, faktor usia ibu, penyakit infeksi, dan stress emosional.
2. Lingkungan luar, seperti radiasi, asap rokok.
3. Nutrisi. Defisiensi mikronutrien Zn pada ibu hamil trimester 1 dan trimester 2 yang tergolong ras protomalayid merupakan faktor yang mempengaruhi untuk terjadinya bibir sumbing. Diketahui pula bahwa penduduk setempat (penduduk Provinsi Nusa Tenggara Timur) memiliki pola diet dan kebudayaan yang sama, sehingga merupakan daerah tertutup (terisolasi), dengan demikian banyak dijumpai perkawinan kerabat atau keluarga (endogami) yang dapat berpengaruh terhadap faktor genetik sehingga juga berpengaruh pada resiko kejadian bibir sumbing (Pardjianto, 2005).
4. Obat-obatan. Teratogen yang dapat menyebabkan defek pada kelahiran diantaranya adalah anti epilepsi (fenitoin, asam valproat), thalidomid, dioksin (pestisida), asam retinoat -defisiensi atau kelebihan retinoat akan mengganggu proliferasi dan migrasi pada *specific crest cell*, sehingga dapat menyebabkan defek kraniofasial-, konsumsi alkohol (Mansjoer, 2005; Converse, 2006; Prabhu, 2012; Berkowitz, 2006).

2.1.4 Patofisiologi

Embriogenesis bibir dimulai pada saat embrio menginjak usia akhir minggu ke-3 hingga akhir minggu ke-10 (Sadler, 2010). Berawal dari perkembangan *pharyngeal arch* (arcus faringealis) pada usia pertengahan

minggu ke-4 hingga awal minggu ke-5 embrio. Arcus faringealis tidak hanya berkontribusi pada proses pembentukan leher saja, namun juga pada proses pembentukan wajah. Pada akhir minggu ke-4, daerah mulut dibentuk oleh adanya stomadeum yang dikelilingi oleh arcus faringealis cabang pertama (Sadler, 2010).

Pada hari ke-42 usia embrio, 5 tonjolan mesenkim (*mesenchymal prominences*) mulai terbentuk. Kelima tonjolan itu adalah *mandibular prominences* (arcus faringealis cabang pertama), pada sisi kaudal stomadeum; *maxillary prominences* (bagian dorsal dari arcus faringealis cabang pertama), pada sisi lateral stomadeum; dan *frontonasal prominence*, pada sisi kranial stomadeum. Pada dasarnya proses pembentukan dari wajah merupakan hasil interaksi pertumbuhan dari *pharyngeal arches*, *pharyngeal pouches*, *pharyngeal clefts*, dan *mesenchymal prominences* (Sadler, 2010).

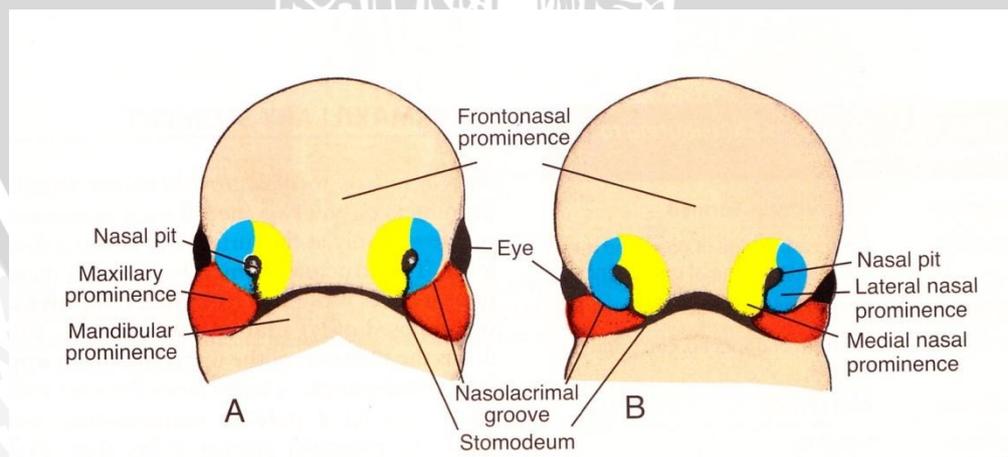
Derivates of pharyngeal folds	Arch number	Aortic arch	Cranial nerve	Examples of branchiomeric muscles	Skeletal derivatives	Derivates of pharyngeal pouch
external auditory meatus	I mandibular	maxillary artery	V trigeminal	muscles of mastication etc.	malleus, incus spheno-mandibular lig. Meckel cart.	I middle ear auditory tube
	II hyoid	hyoid, stapedial artery	VII facial	muscles of facial expression etc.	stapes, styl. proc., stylohyoid lig., part of hyoid cart.	II supra-tonsillar fossa
neck	III	internal carotid artery	IX glosso-pharyng.	m. stylopharyngeus	parts of hyoid cart.	III thymus, parathyr. gland
	IV	right subclavian artery, aorta	X vagus	pharyngeal and laryngeal musculature	laryngeal cart.	IV thymus parathyr. gland ultimobranch. body

Gambar 2.1 Hubungan antara pertumbuhan *pharyngeal arches*, *pouches*, dan *clefts*, dengan *aortic arches* dan saraf-saraf kranialis (Sadler, 2010)

Arcus faringealis berkontribusi pada pembentukan leher dan wajah. Terdapat 6 cabang arcus faringealis yang masing-masing memiliki cabang-cabang dari nervus cranialis, komponen-komponen arteri (arcus aorta), dan

komponen-komponen skeletal (sel-sel *neural crest*). Arcus faringealis cabang pertama, merupakan arcus faringealis yang berkontribusi pada proses pembentukan rahang atas (maxila) dan rahang bawah (mandibula). Secara garis besar arcus faringealis cabang pertama dibagi menjadi 2 tonjolan, yaitu *maxillary prominences*, yang nantinya akan berkembang menjadi tulang-tulang premaksila, maksila, dan zigomatikum; dan *mandibular prominences*, yang nantinya akan menjadi tulang mandibula dan kartilago Meckel's (membentuk tulang-tulang pendengaran inkus dan stapes). (Sadler, 2010)

Pada usia embrio antara minggu ke-4 dan ke-6, *maxillary prominences* mulai mengalami pertumbuhan ke arah medial (ke arah stomadeum), dan mendorong *medionasal prominences* ke arah sumbu tubuh. Seiring dengan pertumbuhan *maxillary prominences* ke arah sumbu tubuh, celah antara *maxillary prominences* dan *medionasal prominences* akan menghilang (akan menjadi celah pada bibir sumbing bila *maxillary prominences* dan *medionasal prominences* tidak menyatu dengan sempurna).



Gambar 2.2 Perkembangan bibir pada usia embrio minggu (A) ke-5 dan (B) ke-6 (Sadler, 2010)

2.1.5 Patogenesis

Salah satu tipe sel yang penting dalam morfogenesis kraniofasial normal ataupun abnormal adalah sel *neural crest*. Menurut Albery (1986), teori patogenesis bibir sumbing ada 4, yaitu :

1. Teori Fusi

Disebut juga teori klasik. Pada akhir minggu keenam dan awal minggu ketujuh masa kehamilan, prosesus maxillaris berkembang kearah depan menuju garis median, mendekati prosesus nasomedialis dan kemudian bersatu. Bila terjadi kegagalan fusi antara prosesus maxillaris dengan prosesus nasomedialis maka celah bibir akan terjadi.

2. Teori Penyusupan Mesodermal

Disebut juga teori hambatan perkembangan. Mesoderm mengadakan penyusunan menyebrangi celah sehingga bibir atas berkembang normal. Bila terjadi kegagalan migrasi mesodermal menyebrangi celah bibir akan terbentuk.

3. Gabungan Teori Fusi dan Penyusupan Mesodermal

Pattern, 1971, pertama kali menggabungkan kemungkinan terjadinya celah bibir, yaitu adanya fusi prosesus maxillaris dan penggabungan kedua prosesus nasomedialis yang kelak akan membentuk bibir bagian tengah.

4. Teori Mesodermal sebagai Kerangka Membran Brankhial

Pada minggu kedua kehamilan, membran brakhial memerlukan jaringan mesodermal yang bermigrasi melalui puncak kepala dan kedua sisi ke arah muka. Bila mesodermal tidak ada maka dalam pertumbuhan emrio membran brakhial akan pecah sehingga akan terbentuk celah bibir.

2.1.6 Klasifikasi

Klasifikasi bibir sumbing berdasarkan pada perkembangan embriologi yang dipengaruhi oleh penyebab dan fisik yang terlibat, yaitu : (Bender, 2000; William, 2009; Pardijanto, 2005; Prabhu, 2012)

1. *Non-syndromic cleft lip*, jika tidak didapatkan cacat fisik atau gangguan perkembangan ditempat lain kecuali bibir sumbing. Hal ini disebabkan oleh faktor genetik dipengaruhi faktor lingkungan tetapi paparan teratogenik belum diketahui dapat menyebabkan terjadinya bibir sumbing.
2. *Syndromic cleft lip*, jika pasien memiliki lebih dari satu kelainan yang melibatkan lebih dari satu bidang perkembangan. Dapat disebabkan abnormalitas genetik, sindrom teratogenik, single genes disorder dan sindrom celah yang belum diketahui.

Klasifikasi berdasarkan lokasi atau jumlah kelainan (Pardjianto, 2005), yaitu :

1. Unilateral, sisi kiri lebih sering dari sisi kanan
 - a. Celah satu sisi lengkap (*Complete*), jika celah sumbing yang terjadi hanya di salah satu bibir dan memanjang hingga ke hidung.
 - b. Celah satu sisi tidak lengkap (*Incomplete*), jika celah sumbing terjadi hanya disalah satu sisi bibir dan tidak memanjang hingga ke hidung.
2. Bilateral, dapat terjadi pada regio insisif lateral dan kaninus
 - a. Celah dua sisi lengkap (*Complete*), jika celah sumbing terjadi di kedua sisi bibir dan memanjang hingga ke hidung.
 - b. Celah dua sisi tidak lengkap (*Incomplete*), jika celah ini terjadi secara *incomplete* dimana kedua hidung dan daerah kedua premaxilla tidak mengalami pemisahan dan hanya menyertakan dua sisi bibir.

c. Celah dua sisi dengan satu sisi lengkap, sisi yang lain tidak lengkap

Klasifikasi sumbing bibir (Soediono, 2009) :

Kelas I : Takik unilateral pada tepi merah bibir dan meluas sampai bibir.

Kelas II : Bila takik pada merah bibir sudah meluas ke bibir, tetapi tidak mengenai dasar hidung.

Kelas III : Sumbing unilateral pada merah bibir yang meluas melalui bibir ke dasar hidung.

Kelas IV : Setiap sumbing bilateral pada bibir yang menunjukkan takik tak sempurna atau merupakan sumbing yang sempurna.



Unilateral Incomplete



Unilateral Complete



Bilateral Incomplete



Bilateral Complete

Gambar 2.3 Klasifikasi bibir sumbing berdasarkan lokasi atau jumlah kelainan (data pasien bibir sumbing bakti sosial tim bedah plastik di Kupang, Alor, dan Larantuka, 2012)

2.1.7 Keadaan Klinis

Individu dengan bibir sumbing mungkin mengalami masalah dengan makan, berbicara, mendengar, dan integrasi sosial (Dixon, et al., 2011). Keadaan klinis dari bibir sumbing antara lain : (Garcez, 2005. Rangeth, 2010)

1. Masalah asupan makanan

Asupan makanan merupakan masalah pertama yang terjadi pada penderita bibir sumbing. Adanya bibir sumbing memberikan kesulitan pada bayi untuk melakukan hisapan pada payudara ibu. Reflek hisap dan reflek menelan pada bayi dengan bibir sumbing tidak sebaik pada bayi normal.

2. Masalah dental anak

Anak yang lahir dengan bibir sumbing mungkin mempunyai masalah tertentu yang berhubungan dengan kehilangan, malformasi, dan malposisi dari gigi.

3. Masalah telinga anak

Anak dengan bibir sumbing lebih mudah untuk menderita infeksi telinga karena terdapatnya abnormalitas perkembangan dari otot-otot yang mengontrol pembukaan dan penutupan tuba eustachius.

4. Gangguan berbicara

Bayi dengan bibir sumbing juga memiliki abnormalitas pada perkembangan otot-otot yang bertanggung jawab pada palatum mole. Saat palatum mole tidak dapat menutup rongga nasal pada saat bicara, maka akan didapatkan suara dengan kualitas nada yang lebih tinggi atau *hypernasal quality of speech*.

2.1.8 Penatalaksanaan

Bibir sumbing dapat dikoreksi untuk berbagai tingkat dengan cara pembedahan (operasi), perawatan gigi, terapi bicara, dan intervensi psikososial

(Dixon, et al., 2011). Penatalaksanaan terbaik untuk bibir sumbing adalah operasi korektif. Memulihkan fungsi simetris bibir alami, simetris, dan estetik merupakan tujuan dilakukannya operasi ini. Tujuan jangka panjang perbaikan bibir sumbing antara lain adalah untuk merekonstruksi kosmetik bibir untuk mencapai penampilan yang estetik (Gruendemann & Fernsebner, 2006). Sementara itu, di beberapa negara maju sudah mulai dilakukan penelitian mengenai operasi perbaikan bibir sumbing intrauterin.

Ketahanan tubuh bayi menerima tindakan operasi, asupan gizi yang cukup dilihat dari keseimbangan berat badan yang dicapai dan usia yang memadai perlu dipertimbangkan sebelum melakukan operasi. Faktor penentu waktu yang tepat untuk dilakukan operasi adalah *rule of ten* meliputi berat badan > 10 pounds atau sekitar 4-5 kg, Hb > 10gr% dan usia > 10 minggu, jika bayi belum mencapai *rule of ten* ada beberapa masukan yang harus diberikan pada orang tua agar kelainan dan komplikasi yang terjadi tidak bertambah parah (Smith, 2004).

Perbaikan bibir sumbing unilateral : Bibir sumbing diperbaiki dengan mendekatkan tepi-tepi celah sekaligus mempertahankan atau merekonstruksi tanda-tanda patokan alamiah misalnya *Cupid's bow* dan rigi filtrum. Ada 3 teknik perbaikan bibir sumbing (Gruendemann & Fernsebner, 2006) :

1. Penutupan garis lurus (adhesi bibir), merupakan teknik yang paling mudah, sebagai terapi pre-definitif. Dapat menimbulkan jaringan parut yang berkontraksi sehingga memerlukan revisi
2. Penutupan dengan memajukan dan memutar, merupakan teknik yang paling sering digunakan. Keuntungannya antara lain adalah jaringan yang hilang minumim, kemungkinan mengganti struktur yang hilang misalnya berbagai

struktur hidung dan klemampuan ahli bedah untuk melakukan penyesuaian selama prosedur. Kerugiannya adalah perlunya membuang kelebihan mukosa dan manipulasi lubang hidung, teknik ini kurang sesuai untuk sumbing yang lebar

3. Penutupan dengan flap, memerlukan flap segitiga atau segiempat dan pengukuran yang tepat. Keuntungan, penampakan kosmetik yang optimum, pembuangan jaringan minimum dan Cupid's bow dipertahankan. Kerugian, pengukuran yang diperlukan rumit, tingkat kesulitan pembedahan tinggi, dan pembentukan jaringan parut zig-zag.

Perbaikan bibir sumbing bilateral : perbaikan ini memerlukan teknik pembedahan yang lebih rumit, tidak hanya karena adanya 2 celah, tapi juga karena pergeseran palatum primer. Perbaikan dapat dilakukan lebih dari 2 kali tergantung dari keparahan deformitasnya. Bila sumbing terlalu lebar dengan pergeseran alveolar yang cukup besar, mungkin dilakukan pembedahan adhesi bibir sebagai prosedur awal. Perbaikan definitif dilakukan setelah jaringan melunak, biasanya dalam waktu sekitar 3 bulan. Jika tidak terjadi kelainan palatum maka yang dilakukan pertama adalah menutup defek yang paling lebar, ini dimaksudkan agar tidak terjadi lepasnya jahitan atau penyebaran jaringan parut jika penutupan defek dilakukan bersamaan.

Setelah dilakukan operasi, penatalaksanaannya tergantung dari tiap-tiap jenis operasi yang dilakukan, biasanya luka bekas operasi dibiarkan terbuka. Sangat penting bagi bayi untuk tidak mengisap puting susu ataupun botol selama 10 hari kedepan karena akan membuat otot bibir bekerja dengan keras. Bayi tetap diberikan minum menggunakan sendok atau dot khusus. Speech therapy juga diberikan untuk memperbaiki suara anak agar tidak sengau, sedangkan fungsi fisiologis pada penderita bibir sumbing yang datang ketika usia sudah

melebihi batas usia optimal bicaranya tetap terganggu seperti sengau dan lafalasi beberapa huruf tetap tidak sempurna, tindakan *speech therapy* pun tidak banyak bermanfaat.

2.1.9 Prognosis

Kelainan *labioschisis* merupakan kelainan bawaan yang dapat dimodifikasi/disembuhkan. Kebanyakan anak yang lahir dengan kondisi ini melakukan operasi saat usia masih dini dan hal ini sangat memperbaiki penampilan wajah secara signifikan. Dengan adanya teknik pembedahan yang makin berkembang, 80% anak dengan *labioschisis* yang telah ditatalaksana mempunyai perkembangan kemampuan bicara yang baik. Terapi bicara yang berkesinambungan menunjukkan hasil peningkatan yang baik pada masalah-masalah berbicara pada anak *labioschisis* (Mulliken, 1998).

2.2 Embriogenesis Sistem Kardiovaskular (Sistem Arteri - *Arcus Aorta*)

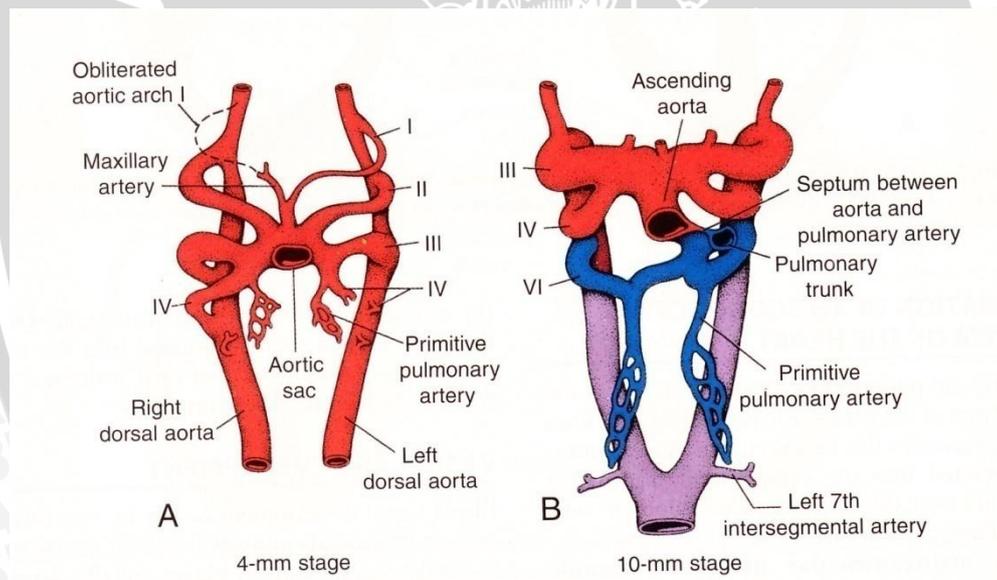
Sistem vaskular mulai terbentuk di pertengahan minggu ke-3, ketika embrio sudah tidak bisa hanya mengandalkan difusi untuk memenuhi kebutuhan nutrisi dan oksigen. Pada akhir minggu ke-4, bersama dengan perkembangan *pharyngeal arches*, tumbuh *aortic arches* dari *aortic sac* (bagian distal dari *truncus arteriosus*) sebagai sistem vaskularisasinya, untuk tiap segmen *pharyngeal arches* (Tabel 2.1).

Tabel 2.1 Derivat arcus faringialis dan percabangan vaskularisasinya (Sadler, 2010)

Pharyngeal Arch	Aortic Arch
I. Mandibular (maxillary and mandibular processes)	Maxillary artery
II. Hyoid	Hyoid, stapedia artery

III.	Internal carotid artery
IV. – VI	Right subclavian artery, aorta

Aortic arches pada *pharyngeal arches* terhubung dengan dorsal aorta. Dorsal aorta berasal dari pulau-pulau darah (*blood island*), dimana bagian caudalnya mengalami fusi menjadi 1 pembuluh darah. Ada 6 pasang *aortic arches* pada bagian cranial, namun *arches* pasangan I, II, dan V serta VI kanan distal mengalami regresi, namun *aortic arch* I kiri menyisakan arteri maksilaris yang turut memvaskularisasi wajah bersama dengan arteri karotis eksterna (cabang dari *aortic arch* III) (Sadler, 2010).



Gambar 2.4 Arcus aorta diakhir minggu keempat dan awal minggu keenam (A). Arcus Aorta diakhir minggu keempat, arkus pertama menghilang sebelum terbetuknya arkus keenam. (B). Sistem arcus aorta di awal minggu keenam. (Sadler, 2010)

2.3 Vasculogenesis dan Angiogenesis

Sel darah merah dan pembuluh darah berasal dari lapisan mesoderm. Pembuluh darah terbentuk melalui 2 cara, yaitu vaskulogenesis (pembuluh darah yang berkembang dari angioblas) dan angiogenesis (pembuluh darah yang

berkembang dari pembuluh darah yang sudah ada). FGF2 (*Fibroblast Growth Factor Type-2*) adalah protein yang paling berperan dalam proses vaskulogenesis. Dengan berikatan dengan reseptornya FGFR (*Fibroblast Growth Factor Receptor*) FGF2 mengaktifkan atau menginduksi pulau-pulau darah untuk berkembang dari sel-sel mesodermal menjadi hemangioblas. Selanjutnya dengan bantuan VEGF beserta dengan reseptornya (VEGFR-1 dan VEGFR-2), hemangioblas membentuk sel-sel darah dan pembuluh darah. VEGF bersama VEGFR-2 bertugas untuk mengubah hemangioblas menjadi sel-sel endothelial, kemudian VEGF bersama VEGFR-1 bertugas untuk menyatukannya menjadi pembuluh darah (Sadler, 2010).

Angiogenesis adalah proses pertumbuhan dan perkembangan pembuluh kapiler baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya dan terjadi selama kondisi fisiologis, seperti pada proses penyembuhan luka dan embriogenesis, ataupun patologis, seperti pada pertumbuhan jaringan tumor (Carmeliet, 2003). Angiogenesis dikontrol oleh banyak sekali faktor-faktor *proangiogenic* dan *antiangiogenic*. Beberapa faktor penting yang dapat mempengaruhi proses angiogenesis adalah *Nitric Oxide* (NO) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). NO memiliki peran penting baik dalam beberapa proses fisiologis, maupun keadaan patologis (Milkiewicz, 2005). VEGF bersama dengan reseptor-reseptornya mempunyai peran penting baik dalam proses angiogenesis yang bersifat fisiologis, maupun patologis.

Ada 2 sub tipe reseptor VEGF (VEGFR) yang berperan dalam proses angiogenesis, yaitu VEGFR-1 dan VEGFR-2 (VEGFR-3 berperan dalam lymphangiogenesis). mRNA Flt-1 (gen pengkode VEGFR-1) tidak hanya mengkode protein reseptor VEGFR-1 yang terikat pada membran sel endotel

(reseptor *proangiogenic* yang akan berikatan dengan VEGF-A dan VEGF-B), namun juga sVEGFR-1, jenis VEGFR-1 yang terlarut (tidak berikatan dengan membran sel endotel). *Soluble* VEGFR-1 (sVEGFR-1) mengikat VEGF, khususnya VEGF-A, dengan afinitas yang cukup kuat dan mengurangi aktivitas VEGF dalam proses angiogenesis, proliferasi sel endotel, dan pertumbuhan tumor (Roberts, 2004).

Beberapa penelitian terdahulu menggunakan rasio antara VEGF dan sVEGFR1 sebagai indikator dari status angiogenesis (Chang, 2008). Semakin rendah rasio VEGF:sVEGFR1 dan kadar NO, serta semakin tingginya sVEGFR1, dapat mengurangi proses angiogenesis, dan pada akhirnya berpengaruh pada proses embriogenesis sistem kardiovaskular, khususnya pembuluh darah (Khazaei, 2011).

2.4 The First Arch Syndrome

The First Arch Syndrome adalah sekumpulan gejala atau anomali anatomi dan embriologi dari struktur wajah, kepala, dan leher, dimana sindroma tersebut terjadi karena adanya abnormalitas dari proses perkembangan *aortic arch* cabang pertama atau yang nantinya (pada akhir minggu ke-4) akan menjadi arteri maksilaris (McKenzie, 1958). Gejala-gejala atau anomali-anomali wajah, kepala, dan leher yang termasuk dalam *The First Arch Syndrome* adalah:

- a. *The Treacher Collins Syndrome* (Distosis Mandibulofasial)
- b. *Pierre Robin Syndrome* (Hipoplasia Mandibula dengan Glossoptosis)
- c. Disostosis Mandibula
- d. Deformitas dari Telinga Tengah dan Luar
- e. Bisu-tuli kongenital

- f. Celah Bibir dan Celah Langit-langit
- g. Hipertelorisme
- h. Bisu-tuli dengan Hipertelorisme

2.5 VEGF

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah salah satu protein yang sangat berpengaruh pada proses *vasculogenesis* (pembentukan sistem peredaran darah) dan *angiogenesis* (pembentukan pembuluh darah baru dari vaskularisasi yang sudah ada sebelumnya). Sesuai dengan namanya, VEGF bekerja pada sel-sel endothelial (epitel pada tunica intima pembuluh darah), membantu dalam hal pembelahan dan migrasi sel.

VEGF memiliki 6 sub tipe, yaitu VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, dan PlGF (*Placental Growth Factor*). Keenam protein tersebut berfungsi dengan cara berikatan dengan 3 jenis reseptor tirosin kinase transmembran, yaitu VEGFR-1, VEGFR-2, dan VEGFR-3.

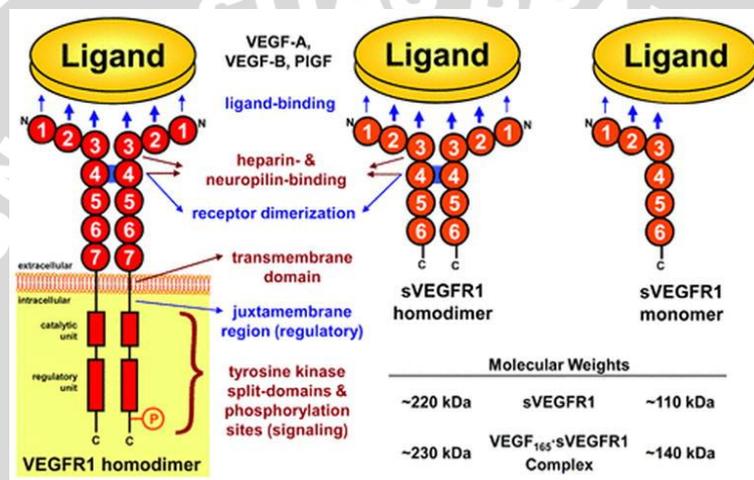
Fungsi dari VEGF-A beserta dengan reseptornya, VEGFR-1 dan VEGFR-2, adalah untuk mengatur migrasi, proliferasi, permeabilitas, dan kelangsungan hidup sel-sel endotel. VEGF-A adalah pengatur utama dalam proses *vasculogenesis* dan *angiogenesis*, khususnya selama masa penyembuhan luka.

2.6 sVEGFR-1

2.6.1 Definisi sVEGFR-1

Soluble Vascular Epithelial Growth Factor Receptor (sVEGFR-1 atau sFlt-1) adalah variasi terjemahan genetik dari mRNA VEGFR-1 (Flt-1), yang diproduksi oleh berbagai macam sel (He, 1999). Protein ini berperan sebagai

“reseptor perangkap” untuk VEGF (*Vascular Epithelial Growth Factor*), faktor pertumbuhan yang paling berperan dalam proses angiogenesis, khususnya VEGF-A (Robak, 2003). Terikatnya VEGF-A pada sVEGFR-1 dapat menyebabkan gagalnya pertumbuhan dan perkembangan pembuluh darah baru. sVEGFR-1 tidak hanya dapat mengikat VEGF-A, namun juga dengan VEGF-B dan PlGF (*Placental Growth Factor*).

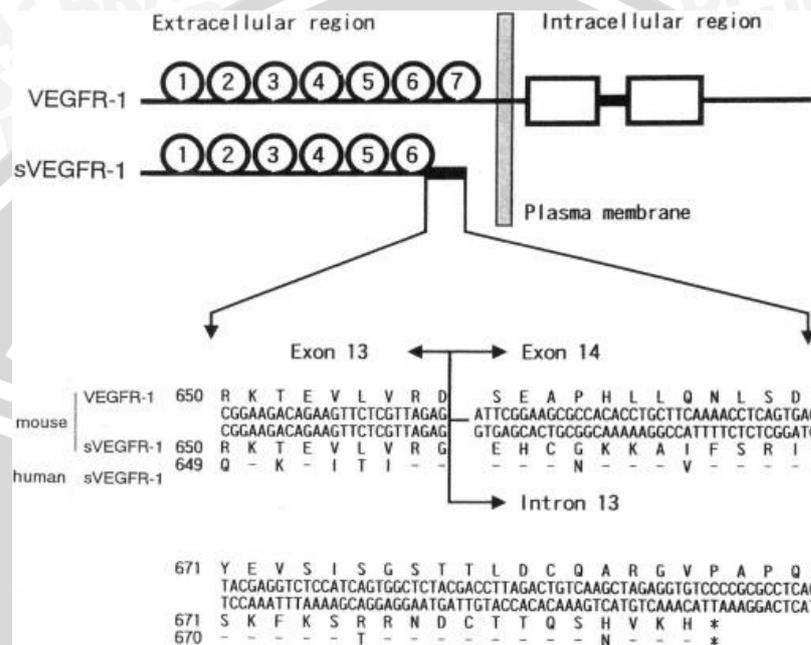


Gambar 2.5 Perbandingan antara mbVEGFR-1 dan sVEGFR-1

Salah satu protein kunci dalam proses angiogenesis adalah VEGF, khususnya VEGF-A, yang akan aktif saat berikatan dengan VEGFR-1 atau Flt-1 dan VEGFR-2. sVEGFR-1 merupakan salah satu produk terjemahan mRNA Flt-1 yang bersifat antagonis terhadap proses angiogenesis. Reseptor VEGF terlarut ini mempunyai sifat yang berbeda dengan reseptor VEGF yang ada pada membran sel endotelial.

Sel-sel endotelial pembuluh darah dan monosit / makrofag adalah sel-sel yang paling berkontribusi dalam produksi sVEGFR-1. Beberapa sel lain yang juga memproduksi sVEGFR-1, namun dalam jumlah yang sedikit, yaitu sel-sel

otot polos pembuluh darah, sel-sel epitel kornea, tropoblas plasenta, dan sel epitel ginjal tubular proksimal. Produksi dari sVEGFR-1 dirangsang oleh adanya phorbol-ester (PMA) dan juga kondisi hipoksia (Hornig, 2000).



Gambar 2.6 Struktur sVEGFR-1 dan mbVEGFR-1

2.6.2 Fungsi sVEGFR-1

Pada dasarnya fungsi dari sVEGFR-1, merupakan hasil berikatan dengan VEGF. Menurut Barleon (2001) fungsi sVEGFR-1 antara lain:

- Anti-angiogenesis, dengan menghambat aktivitas angiogenesis VEGF-VEGFR2.
- Anti-edema, merusak ikatan VEGF dengan VEGFR-1 atau VEGFR-2 dalam mengatur permeabilitas vaskular.
- Anti-inflamasi, dengan melemahkan hubungan VEGF-VEGFR-1, sehingga menghambat aktivasi dan migrasi monosit dan makrofag.

2.6.3 Mekanisme anti-angiogenesis dari sVEGFR-1

Sebenarnya mekanisme sVEGFR-1 menghambat efek VEGF masih belum jelas. Namun hingga saat ini ada 2 mekanisme yang dapat menjelaskan efek anti-angiogenesis dari sVEGFR-1. Pertama, sVEGFR-1 akan berikatan secara langsung dengan VEGF, khususnya VEGF-A dan PlGF, sehingga konsentrasi efektif dari VEGF bebas untuk mengaktifasi VEGFR akan menurun. Kedua, sVEGFR-1 akan berheterodimerisasi dengan mbVEGFR-1 untuk membentuk kompleks dominan-negatif, sehingga akan menurunkan efektivitas VEGFR dalam berikatan dengan ligand, khususnya VEGF (Kendall, 1993).

2.7 p38 MAPK

2.7.1 Definisi

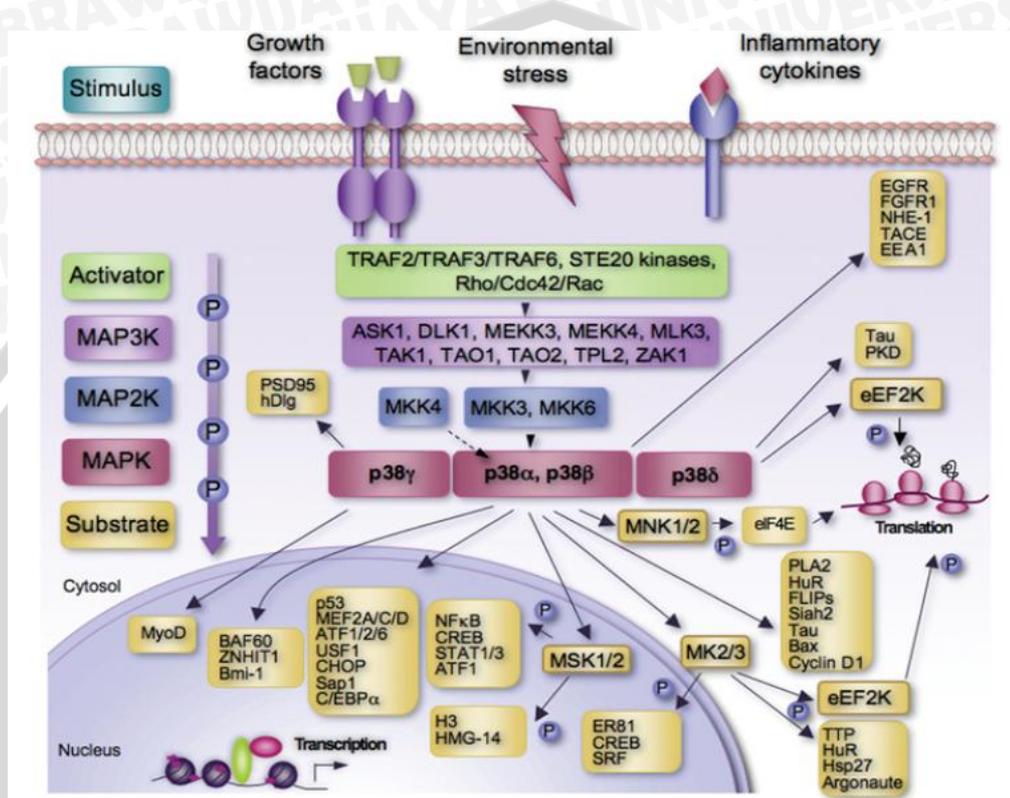
Protein p38 MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) adalah keluarga dari serine, atau threonine protein kinase, yang berperan penting dalam respon selular yang berasal dari eksternal signaling. Protein ini berfungsi dalam proses selular seperti inflamasi, diferensiasi sel, proliferasi sel, dan apoptosis sel. Protein p38 MAPK, terdiri dari 4 isoform yaitu p38 α , β , γ , dan δ (Kumphune S., 2011). Proses selular dapat diinduksi oleh *Growth Factor*, *cytokines*, dan *G-Protein Coupled Receptor* (Cuadrado, 2010).

2.7.2 Struktur

Protein p38 MAPK, 48% identik dengan asam amino pada ERK-2. Enzim pada keluarga MAPK, memiliki 2 domain yang dipisahkan oleh celah, dimana substrat potensial dapat berikatan. Domain N-Terminal membentuk ikatan pada cincin ATP, dan domain C-Terminal berisi *Magnesium Binding Site*. (Keith P, et. al., 1996).

p42, atau p44 MAPK, yang didapatkan ketidaksesuaian lobe, yang mencegah kerjasama antara Lys53, di lobus N-terminal, dan Asp168, di lobus C-terminal, hal ini penting untuk pengikatan dan stabilisasi alphaphosphate dari kelompok, dan ribosa yang berdekatan dengan ATP. Oleh karena itu secara luas dianggap bahwa fosforilasi *Non-Dual* dari protein p38 MAPK tidak aktif karena obstruksi dari ikatan peptide, dan afinitas ATP yang rendah. Setelah fosforilasi ganda, bentuk aktif protein p38 MAPK, dapat mengakses ke ATP menggunakan aktifitas kinase untuk memfosforilasi downregulation. MAPKs memiliki preferensi substrat, tapi bukan persyaratan mutlak, untuk situs yang mengandung serin, atau treonin akan diikuti residu prolin. Ada 2 jenis substrat *downstream* dari protein p38 MAPK termasuk protein kinase, dan faktor transkripsi. *MAP Kinase-Activated Protein Kinase-2* (MAPAP-K2, atau M2) adalah substrat pertama yang teridentifikasi. Substrat ini memiliki aktifitas kinase pada dirinya sendiri dan terbukti memfosforilasi banyak substrat termasuk *Small Heat Shock Protein-27* (HSP-27), *Lymphocyte-Specific Protein-1* (LSP-1), *cAMP Responsive Element-Binding Protein* (CREB), *Serum Responsive Factor* (SRF), dan *Tyrosine Hydroxylase* (Kumphune S., 2011). MAP3Ks, telah terbukti memicu protein p38 MAPK. Aktivasi MAPK, termasuk ASK (*Apoptosis Signal Regulating Kinase-1*), DLK-1 (*Dual-Leucine-Zipper-Bearing Kinase-1*), *Transforming Growth Factor β -1*, TAO-1 (*Thousand-And-One Amino Acid-1*), *Thousand-And-One Amino Acid-2*, TPL-2 (*Tumour Progression Loci-2*), MLK-3 (*Mixed Lineage Kinase-3*), MEKK3 dan MEKK4, dan ZAK-1 (*Leucine Zipper And Sterile- α Motif Kinase-1*). Beberapa MAP3Ks, yang memicu protein p38 MAPK juga dapat mengaktifkan jalur JNK. Keragaman MAP3Ks, dan mekanisme regulasinya memungkinkan MAP3Ks merespon banyak stimuli, untuk mengaktifkan protein p38 MAPK, dengan jalur

aktivasi yang lain. MAPK3s memiliki hubungan dengan protein tertentu yang akan menghasilkan stimuli tertentu, yang akan berbeda tergantung dengan protein yang berikatan (Cuadrado, 2010).

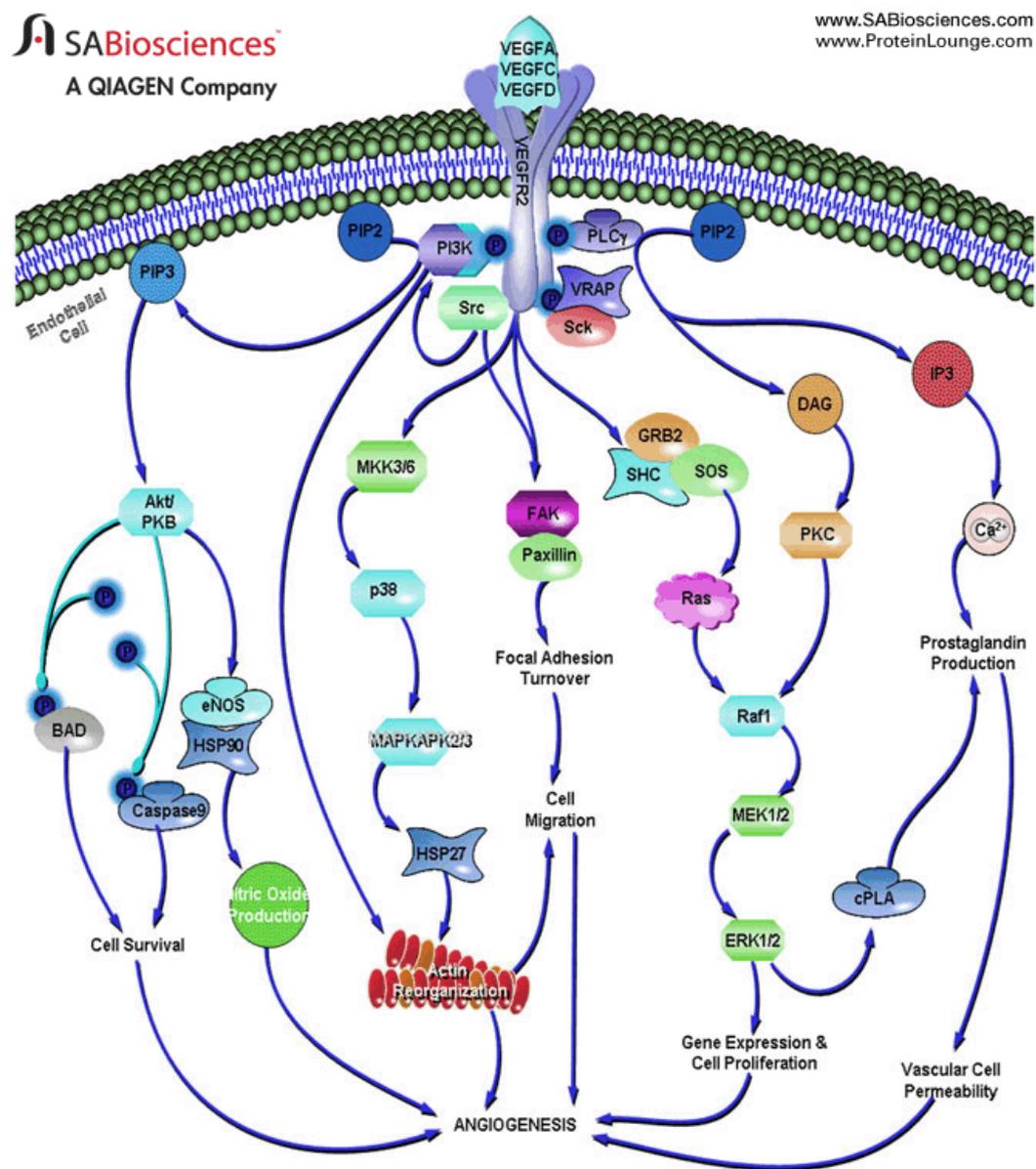


Gambar 2.8 Transduksi Sinyal Protein p38 MAPK

2.7.4 Fungsi

Fungsi dasar dari protein p38 MAPK, sangat beragam, mulai dari sebagai faktor transkripsi, dan regulator dari remodeling kromatin, dan cytosolic protein yang meregulasi proses seperti protein degradasi, dan lokalisasi, stabilitas mRNA, endocytosis, apoptosis sel, cytoskeleton dinamik, proliferasi sel, dan migrasi sel (Cuadrado, 2010). Protein p38 MAPK, memiliki peran yang spesifik, bergantung pada protein yang menginduksi. *Vascular Endothelial Growth Factor type A* (VEGF-A) adalah salah satu anggota VEGF yang paling poten dalam proses *vasculogenesis* dan *angiogenesis*. VEGF-A memiliki 8 isoform (VEGF121, 145,

148, 162, 165, 183,189, dan 206) yang dapat berikatan dengan VEGFR-1 (juga soluble VEGFR-1) dan VEGFR-2 (Ferrara, 2004). Terikatnya VEGF-A dengan soluble VEGFR-1, sebagai *anti-vasculogenesis*, mengurangi jumlah VEGF-A yang terikat dengan VEGFR-2, sehingga terhambatlah jalur p38 MAPK (*Mitogen-activated Protein Kinase*). Terhambatnya jalur p38 MAPK menyebabkan terganggunya proses angiogenesis (Yu, 2004).



Gambar 2.9 Hubungan VEGF-A, VEGFR-2, dan p38 MAPK dalam proses angiogenesis