

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bibir Sumbing

2.1.1 Definisi Bibir Sumbing

Labioschisis atau *cleft lip* atau bibir sumbing adalah suatu kondisi dimana terdapatnya celah pada bibir atas diantara mulut dan hidung akibat kegagalan proses penyatuan *processus* selama perkembangan embrio (Wong, Donna L. 2003). Bibir sumbing merupakan kelainan bawaan yang sering dijumpai dan memiliki penyebab yang multifaktorial. Kelainan ini dapat berupa celah kecil pada bagian bibir yang berwarna sampai pemisahan komplit satu atau dua sisi bibir yang memanjang dari bibir ke hidung. Celah biasanya terdapat pada satu sisi yang disebut *labioschisis unilateral*. Jika celah terdapat pada kedua sisi disebut *labioschisis bilateral* (Thompson, 1986; Sjamsuhidajat dan De Jong, 2005; CDC, 2012).

2.1.2 Epidemiologi Bibir Sumbing

Insiden bibir sumbing dengan atau tanpa celah langit-langit bervariasi tergantung dari letak geografi, etnis, dan status sosial ekonomi (Cobourne, 2004). Secara umum, angka kejadian bibir sumbing dengan atau tanpa celah langit-langit adalah 1:750-1000 kelahiran. Insiden pada ras Asia 1:500 kelahiran, ras Kaukasia 1:750 kelahiran, dan ras Afrika Amerika 1:2000 kelahiran (Patel, 2009). Bibir sumbing lebih sering terjadi pada anak laki-laki (80%), dapat berupa indentasi ringan hingga celah terbuka (Speer, 2007; Sadler, 2009). Bibir sumbing

unilateral merupakan kelainan bibir sumbing yang paling banyak terjadi dengan rasio bagian kiri dan kanan adalah 2:1 (Karmacharya, 2009; Dixon *et al.*, 2011).

Sebanyak 25% kasus sumbing di Indonesia merupakan kelainan bibir sumbing, dapat terjadi pada 1 diantara 700-1000 kelahiran dari berbagai ras (Soediono, 2009). 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

Perkembangan embriologis wajah, khususnya daerah mulut bergantung pada interaksi dari berbagai jenis sel (ektoderm dan endoderm) dalam berbagai macam faktor yang meliputi diferensiasi sel, pertumbuhan, apoptosis, adhesi sel-sel, *inter-* dan *intra-cellular signaling* (Prabhu *et al.*, 2012). Oleh karena itu, etiologi terbentuknya celah kemungkinan disebabkan karena gangguan dari gen yang mengendalikan satu atau lebih faktor-faktor tersebut, inhibisi fungsi sel oleh teratogen lingkungan, dan kombinasi keduanya. Jadi, bibir sumbing merupakan hasil proses perkembangan biokimia yang kompleks dan memiliki penyebab yang multifaktorial (Thompson, 1986; Prescott *et al.*, 2001).

Menurut *American Academy of Otolaryngology* (2011), bibir sumbing sebagian besar disebabkan oleh satu atau lebih dari tiga faktor utama, yaitu:

1. Faktor keturunan (genetik) dari satu atau kedua orang tua

Faktor genetik berperan sebagai predisposisi mayor yang dapat

mempengaruhi terjadinya bibir sumbing. *T-box Transcription Factor 22 (TBX-22)*, *Poliovirus Receptor-related 1 (PVRL-1)*, *Interferon Regulatory Factor 6 (IRF-6)*, *Transformation-related Protein 63 (TRP-63)*, *Muscle Segment Homeobox 1 (MSX-1)*, *Fibroblast Growth Factor 2 (FGF-2)*, *Forkhead-boc Protein E1 (FOXE-1)*, *Bone Morphogenetic Protein 4 (BMP-4)*, *Transforming Growth Factor Alpha (TGF- α)*, dan *Transforming Growth Factor Beta (TGF- β)* adalah beberapa gen yang telah diidentifikasi mempunyai peran penting pada kejadian bibir sumbing. Proses yang terjadi oleh beberapa gen spesifik tersebut akan bergabung dan menghasilkan berbagai sinyal molekuler, faktor transkripsi, atau hormon pertumbuhan yang dapat mempengaruhi variasi perkembangan wajah, termasuk terjadinya bibir sumbing (Stainer and Moore, 2004; Davidson, 2012).

2. Faktor Lingkungan

Kontribusi faktor genetik terhadap kejadian bibir sumbing mempunyai peranan yang lebih besar daripada faktor lingkungan, namun faktor lingkungan juga dapat meningkatkan risiko kejadian bibir sumbing meskipun dapat dimanipulasi. Faktor-faktor ini dibagi ke dalam empat kategori besar, yaitu lingkungan intrauterin, lingkungan ektrauterin, nutrisi, dan obat-obatan (Bender, 2000; Converse *et al.*, 2006).

Beberapa obat kemoterapi kanker seperti *aminopterin*, *methotrexate*, *cyclophosphamide*, *procarbazine*, dan derivat *hydroxamic acid* dapat mengganggu sintesis DNA sehingga menghasilkan malformasi pada fetus. Obat antikonvulsan seperti *phenytoin*, *trimethadione*, *paramethadione*, *carbamazepine*, *valproic acid*, *mysoline*, dan *phenobarbital* juga menyebabkan deformitas yang disebut "*anti-convulsant facies*". Obat-obat ini diduga menyebabkan bibir sumbing dalam keturunan ibu dengan epilepsi. Fenitoin adalah obat paling umum yang menjadi

faktor pemicu kejadian bibir sumbing dimana patogenesisnya telah dipelajari. Insiden bibir sumbing pada anak-anak dari ibu penderita epilepsi yang diberi fenitoin sekitar sepuluh kali lebih banyak daripada kontrol. Obat-obatan lain yang menginduksi terjadinya bibir sumbing antara lain antiemetik, analog hidrokortison, opioid, salisilat (aspirin), diazepam, dan asam borat (Frank *et al.*, 1989; Prabhu *et al.*, 2012).

Penelitian juga menunjukkan bahwa ibu yang mengkonsumsi alkohol memiliki risiko melahirkan bayi dengan bibir sumbing lebih tinggi dibandingkan ibu yang tidak mengkonsumsi alkohol. Hassler dan Moran (1986) mengemukakan bahwa migrasi dan diferensiasi sel-sel *neural crest* terganggu pada embrio yang terpapar alkohol. Romitti *et al.* (1999) mengatakan bahwa paparan alkohol 4 kali atau lebih setiap bulan akan meningkatkan risiko bibir sumbing secara signifikan, terutama pada mereka yang memiliki mutasi MSX1 (Bender, 2000).

Wanita yang didiagnosis diabetes sebelum kehamilan telah terbukti dapat meningkatkan risiko memiliki anak dengan bibir sumbing. Kekurangan nutrisi, khususnya vitamin A, vitamin B, zink, dan asam folat juga dapat berperan dalam meningkatkan insiden bibir sumbing. Semakin tua usia ibu yang hamil, semakin besar insiden celah orofacial karena kesempatan defek zigot lebih besar. Faktor-faktor lain seperti anoreksia, stress, pernikahan kerabat, hipertermia, radiasi, infeksi, dan obesitas ibu diyakini memiliki pengaruh signifikan terhadap terjadinya anomali kongenital dan terkadang dikaitkan dengan celah orofacial (Correa *et al.*, 2008; Dixon *et al.*, 2011; Prabhu *et al.*, 2012).

3. Sindrom genetik

Sindrom adalah abnormalitas gen pada kromosom yang mengakibatkan

malformasi atau deformitas yang membentuk pola yang dikenali. Bibir sumbing adalah bagian dari > 400 sindrom, termasuk *Waardenburg syndrome*, *Pierre Robin syndrome*, dan *Down syndrome*. Sekitar 30% dari kelainan bibir sumbing berhubungan dengan sindrom sehingga evaluasi medis dan konseling genetik dianjurkan untuk pasien sumbing.

Sindrom yang paling umum dikenal yang berkaitan dengan kejadian bibir sumbing adalah *Van der Woude syndrome*. Sindrom ini merupakan gangguan autosomal dominan pada lokus 1q32-q41, 17p11.1-p11.2 yang dapat meningkatkan risiko kejadian celah pada bibir dan/atau langit-langit (Cohen, 2000; Batra *et al.*, 2003; Karmacharya, 2009).

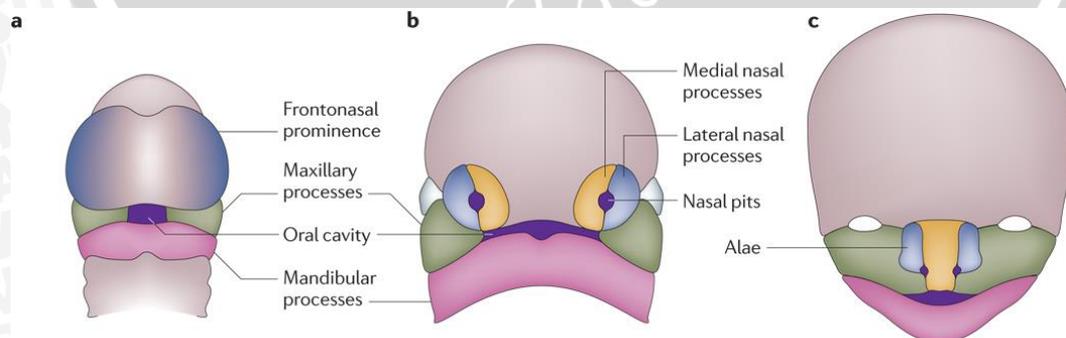
2.1.4 Patofisiologi dan Patogenesis Bibir Sumbing

Selama minggu ketiga kehamilan, *neural crest* akan berproliferasi dan bermigrasi ke bagian frontonasal dan *arcus viscera* untuk membentuk lima buah tonjolan yang mengelilingi *stomodeum*. Tonjolan ini disebut juga *processus facialis*. *Processus facialis* tersebut merupakan hasil akumulasi sel mesenkim yang berada di bawah permukaan epitel. Pada awal minggu keempat, kelima tonjolan ini terbagi menjadi satu *processus frontonasalis* (tonjolan di tengah dan atas), dua *processus maxillaris* (tonjolan rahang atas kanan dan kiri), dan dua *processus mandibularis* (tonjolan rahang bawah kanan dan kiri). *Processus frontonasalis* akan membentuk bagian dahi dan hidung. *Processus maxillaris* yang terbentuk bilateral akan membentuk *lateral stomodeum* atau bakal mulut. *Processus mandibularis* yang juga terbentuk bilateral bertanggung jawab terhadap pertumbuhan *stomodeum* ke arah kaudal (Bender, 2000; Pardjianto, 2005).

Sel-sel *neural crest* akan berdiferensiasi ke dalam otot dan jaringan ikat

pada wajah, tulang, kartilago, jaringan fibrosa, dan keseluruhan jaringan gigi kecuali email. Selama minggu keempat kehamilan, bagian medial distal dari *processus mandibularis* akan bergabung membentuk mandibula, bibir bawah, dan area pipi bagian bawah. Pada akhir minggu keempat, di sisi inferior *processus frontonasalis* akan muncul *nasal (olfactory) placodes*. Selama minggu kelima, proliferasi ektomesenkim pada tiap kedua sisi *placode* akan menghasilkan peninggian lokal di permukaan daerah tersebut dan membuat penonjolan yang disebut *processus nasalis* (tonjolan hidung). Tonjolan hidung tersebut ada 2, bagian tengah disebut *processus nasalis medialis* dan bagian tepi disebut *processus nasalis lateralis*. Terjadi *invaginasi* di tengah peninggian itu sehingga terbentuk *nasal pit* yang akan menjadi lubang hidung.

Pada akhir minggu keenam dan awal minggu ketujuh, proliferasi cepat dari *processus maxillaris* akan menyebabkan penggabungan dengan *processus nasalis medialis* dan *processus nasalis lateralis* untuk membentuk area pipi dan hidung. Bibir bagian atas terbentuk selama periode ini oleh pergerakan lateral dari *processus maxillaris* dan bagian medial dibentuk dari fusi antara *processus nasalis medialis* (Bender, 2000; Pardjianto, 2005). Gambar 2.1 menunjukkan skema perkembangan embriologi bibir.



Gambar 2.1 Perkembangan Embriologi Bibir (Dixon *et al.*, 2011)

Keterangan: (A) Perkembangan *processus frontonasalis*, *processus maxillaris* kanan dan kiri, serta *processus mandibularis* kanan dan kiri mengelilingi rongga

mulut primitif pada minggu keempat perkembangan embrio. (B) Pada minggu kelima, lubang hidung telah terbentuk, yang mengarah pada pembentukan *processus nasalis medialis* dan *processus nasalis lateralis*. (C) *Processus nasalis medialis* telah bergabung dengan *processus maxillaris* untuk membentuk bibir atas dan palatum primer pada akhir minggu keenam. *Processus nasalis lateralis* membentuk *ala nasi* dan *processus mandibularis* mengalami fusi untuk membentuk rahang bawah.

Penutupan bibir secara normal terjadi pada hari ke-35 atau minggu kelima kehamilan. Beberapa faktor dapat mengganggu proses perkembangan embrionik wajah yang normal sehingga dapat menyebabkan terjadinya bibir sumbing. Celah pada bibir merupakan hasil dari kegagalan penggabungan *processus nasalis medialis* dengan *processus maxillaris*. Celah unilateral terjadi ketika *processus maxillaris* gagal bergabung dengan *processus nasalis medialis* pada salah satu sisi. Hal ini menyebabkan jaringan epitel tertarik dan rusak sehingga menghasilkan *labioschisis unilateral* (lihat gambar 2.1). Celah bilateral terjadi ketika *processus maxillaris* gagal bergabung dengan *processus nasalis medialis* pada kedua sisi. Jaringan epitel akan rusak pada segmen intermaksilar (bagian medial bibir atas), menggantung, dan seringkali mengarah dari bibir atas ke hidung sehingga menyebabkan *labioschisis bilateral* (Bender, 2000; Mansjoer, 2005).

Beberapa teori yang menggambarkan terjadinya bibir sumbing:

1. Teori fusi

Disebut juga teori klasik. Pada akhir minggu keenam dan awal minggu ketujuh masa kehamilan, *processus maxillaris* berkembang ke arah depan menuju garis median, mendekati *processus nasalis medialis*, dan kemudian bersatu. Kegagalan fusi antara *processus maxillaris* dengan *processus nasalis medialis* akan menghasilkan celah bibir (Albery *et al.*, 1986).

2. Teori penyusupan mesodermal

Disebut juga teori hambatan perkembangan. Mesodermal mengadakan

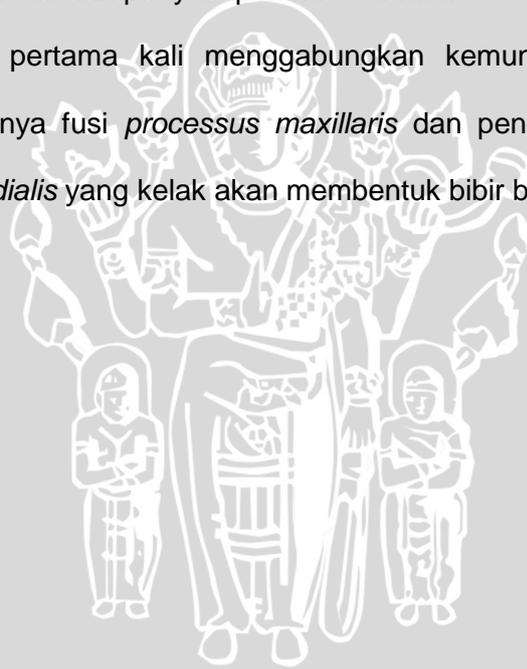
penyusupan menyeberangi celah sehingga bibir atas berkembang normal. Bila terjadi kegagalan migrasi mesodermal menyeberangi celah maka celah bibir akan terbentuk (Albery *et al.*, 1986).

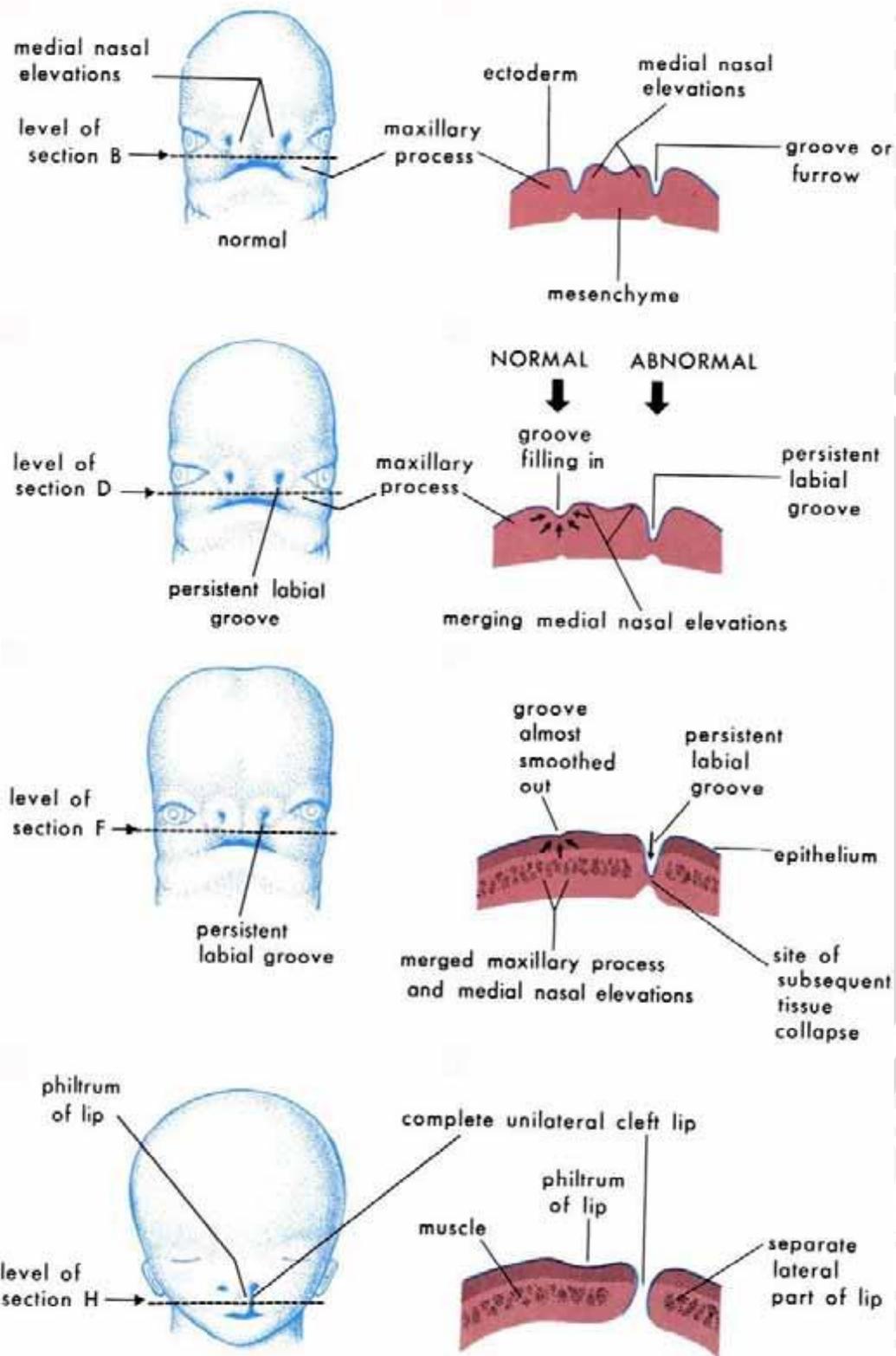
3. Teori mesodermal sebagai kerangka membran brankhial

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

4. Gabungan teori fusi dan penyusupan mesodermal

Patten (1971) pertama kali menggabungkan kemungkinan terjadinya celah bibir, yaitu adanya fusi *processus maxillaris* dan penggabungan kedua *processus nasalis medialis* yang kelak akan membentuk bibir bagian tengah.





Gambar 2.2 Patofisiologi Bibir Sumbing Unilateral Komplit (Moore and Persaud, 2003)
 Celah bibir unilateral terjadi karena gagalnya fusi dari *prosesus nasalis media* dengan salah satu *proses maksilaris*

2.1.5 Klasifikasi Bibir Sumbing

Klasifikasi bibir sumbing berdasarkan perkembangan embriologi dan penyebab dapat dikategorikan menjadi (Pardijanto, 2005; Prabhu, 2012):

1. *Non syndromic cleft lip*, yaitu tidak terdapat anomali fisik atau anomali perkembangan yang lain kecuali bibir sumbing atau terdapat beberapa anomali yang berasal dari satu lempeng pertumbuhan dan tidak diketahui paparan teratogen yang menyebabkan terjadinya bibir sumbing. Sebagian besar kasus bibir sumbing adalah *non syndromic*.
2. *Syndromic cleft lip*, yaitu bila terdapat lebih dari satu malformasi dan melibatkan lebih dari satu lempeng pertumbuhan. Dapat disebabkan oleh abnormalitas genetik, sindrom teratogenik, *single genes disorder*, dan sindrom celah yang belum diketahui.

Berdasarkan lokasi dan seberapa jauh jaringan yang terlibat, bibir sumbing dapat diklasifikasikan menjadi unilateral atau bilateral dan inkomplit atau komplit (Bender, 2000; Karmacharya, 2009).

2.1.6 Komplikasi Bibir Sumbing

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

1. Masalah asupan makanan

Asupan makanan merupakan masalah pertama yang terjadi pada penderita bibir sumbing. Adanya bibir sumbing menyebabkan bayi kesulitan untuk melakukan hisapan pada payudara ibu atau dot. Selain itu, reflek hisap dan reflek menelan pada bayi yang lahir dengan kelainan bibir sumbing tidak

sebaik bayi yang lahir tanpa kelainan bibir sumbing dan bayi dapat menghisap lebih banyak udara pada saat menyusui.

2. Masalah dental

Anak yang lahir dengan bibir sumbing mungkin mempunyai masalah tertentu yang berhubungan dengan kehilangan, malformasi, dan malposisi dari gigi geligi pada area dari celah bibir yang terbentuk.

3. Masalah telinga anak

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

4. Integrasi sosial

Anak akan merasa malu dan rendah diri karena perbedaan penampilan fisik dengan teman-teman di sekitarnya akibat bibir sumbing.

2.2 Protein IGF (*Insulin-like Growth Factor*)

Pemahaman mengenai IGF saat ini merupakan hasil penggabungan 3 area penelitian yang berbeda : (i) mediator hormon pertumbuhan yang disebut *sulfation factor activity*, SFA (Salmon and Daughaday, 1957), (ii) non-suppressible insulin-like activity (NSILA) pada serum (Froesch *et al.*, 1963), dan (iii) faktor pada serum yang merangsang multiplikasi selular secara *in vitro*, yaitu *multiplication stimulating activity*, MSA (Dulak and Temin, 1973).

Penggunaan istilah "somatomedin" kemudian diperkenalkan untuk menggantikan istilah SFA, NSILA, dan MSA (Daughaday *et al.*, 1972). Istilah ini kemudian digantikan oleh IGFs (Daughaday and Rotwein, 1989).

Komponen sisten IGFs meliputi (i) IGF-1, IGF-2, dan insulin; (ii) reseptor terkait : IGF-1R, IGF-2R, dan IR; (iii) enam *IGFs binding proteins* (IGFBP 1-6);

(iv) sembilan *IGFBP-related proteins* (IGFBP-rPs 1-9); (v) *IGFBP cleaving proteases*; dan (vi) glikoprotein yang diketahui sebagai subunit tak tahan asam (*acid-labile subunit/ALS*) (Clemmons, 1993; Cohick and Clemmons, 1993; LeRoith *et al.*, 1995; Collet-Solberg and Cohen, 2000)

Protein IGF-1 memainkan peran penting dalam pertumbuhan, perkembangan, metabolisme, dan homeostasis (Adams *et al.*, 2000; De Meyts and Whittaker, 2002). Sumbu IGF telah terbukti berperan dalam mempromosikan proliferasi sel dan menghambat kematian sel (apoptosis).

2.2.1 Struktur Kimia IGF-1

IGF-1 adalah peptida kecil yang terdiri dari 70 asam amino dengan berat molekul 7649 Da. Rangkaian asam amino ini pada manusia pertama kali dilaporkan oleh Rinderknecht dan Humbert pada tahun 1978. Mirip seperti insulin, IGF-1 memiliki rantai Alfa dan Beta yang dihubungkan dengan ikatan disulfida. Regio C peptide IGF-1 terdiri dari 12 asam amino. IGF-1 menunjukkan 62% sekuens homolog dengan IGF-2 dan 47% sekuens homolog dengan insulin.

2.2.2 Sintesis Protein IGF-1

IGF-1 disintesis terutama di hati, yang bertindak sebagai perpanjangan aksis hormon pertumbuhan berdasarkan stimulasi pituitary (Maiter *et al.*, 1988). Insulin beredar dalam sirkulasi pada konsentrasi picomolar dan memiliki paruh waktu dalam hitungan menit. IGF beredar dalam sirkulasi pada konsentrasi nanomolar dan sebagian besar terikat pada salah satu dari enam *IGF-Binding Protein* (IGFBP) yang memodulasi aktivitas IGF. IGF dan protein yang mengikatnya juga diproduksi secara lokal oleh sebagian besar jaringan, di mana mereka bertindak dengan cara autokrin atau parakrin.

2.2.3 *Insulin-like Growth Factor Binding Proteins (IGFBPs)*

Pada manusia, hampir 80 % IGF-1 yang beredar dalam sirkulasi berikatan dengan IGFBP-3, membentuk suatu kompleks terner yang terdiri atas satu molekul IGF-1, satu molekul IGFBP-3, dan satu glikoprotein disebut subunit tak tahan asam yang memiliki berat molekul 88 kDa (Baxter, 1993; Twigg and Baxter, 1998). IGFBP-3 utamanya disintesis di hati dan diregulasi oleh hormone pertumbuhan tetapi pada tingkat tertentu juga diregulasi oleh IGF-1.

2.2.4 *Reseptor IGF-1 (IGF1R)*

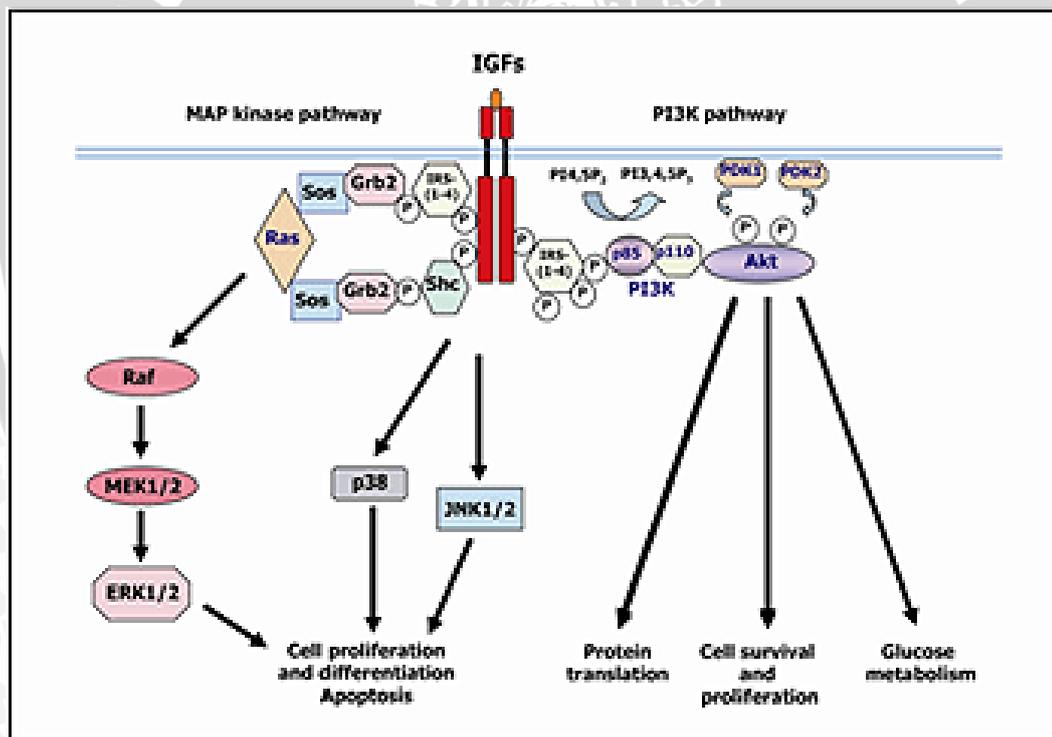
IGF1R adalah ligan protein tirosin kinase transmembran yang terdiri atas heterotetramer Alfa2Beta2 yang dihubungkan jembatan disulfida. Subunit Alfa memiliki *binding site* untuk IGF-1, sementara subunit Beta memiliki domain ekstraseluler pendek, domain transmembran, dan domain intraseluler. Bagian intraseluler memiliki domain tirosin kinase yang berperan dalam mekanisme transduksi sinyal.

Gen IGF1R diekspresikan oleh hampir seluruh jaringan dan sel selama embriogenesis. Di hati, organ yang mengekspresikan ligan IGF-1 paling tinggi, mRNA IGF1R hampir tidak terdeteksi, yang mungkin disebabkan downregulation oleh produksi lokal IGF-1.

2.2.5 *Jalur Sinyal IGF1R*

IGF-1 menunjukkan afinitas kuat berikatan dengan IGF1R dan hampir seluruh efek biologisnya dimediasi oleh IGF1R. Ligan akan berikatan dengan domain subunit Alfa yang kaya akan sistein dan meneruskan transmisi sinyal menuju domain subunit Beta. Subunit Beta kemudian mengalami perubahan konformasi yang menyebabkan stimulasi aktivitas tirosin kinase, diikuti dengan autofosforilasi sekelompok residu tirosin IGF1R. Begitu residu tirosin

terfosforilasi, aktivitas tyrosin kinase meningkat menyebabkan fosforilasi di tempat lain pada reseptor dan protein substrat yang berkaitan. Jalur sinyal utama IGF1R terkait pencegahan apoptosis melalui aktivasi *Phosphatidylinositol-3-Kinase* (PI3K) dan *Protein Kinase-B* (Akt/PKB). IGF1R juga mengaktifkan jalur sinyal lainnya untuk mencegah apoptosis dan dalam beberapa kasus, melibatkan proliferasi dan diferensiasi sel. Salah satunya mengarah pada aktivasi *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) yang berujung pada modifikasi aktivitas faktor transkripsi. Sementara jalur sinyal lainnya menyebabkan perpindahan kalsium ke dalam sel.



Gambar 2.3 Skema Aktivasi IGF1R dan Sinyal Downstream (Hematulin, 2010)

IGF1R diaktivasi oleh ligan (IGFs) dan mengaktifkan tyrosin kinase yang selanjutnya IGF1R menjadi terfosforilasi pada residu tyrosine. Kemudian protein GRB2 menghubungkan reseptor yang sudah aktif dengan SOS yang pada akhirnya mengaktifkan inti dari kaskade yang terdiri atas MAPKKK (Raf), MAPKK (MEK 1/2), dan MAPK (ERK)

2.3 Protein ERK-1 (*Extracellular Signal-Regulated Kinase-1*)

2.3.1 Jalur Transduksi MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*)

Transduksi sinyal sel merupakan keseluruhan kejadian molekuler yang berlangsung pada penyampaian informasi dari sitoplasma ke inti sel. Salah satu mekanisme transduksi sinyal adalah fosforilasi pada protein kinase. Proses fosforilasi memiliki dua peran penting yaitu sebagai molekul pemulai atau penghenti suatu kaskade seluler dan sebagai pengikat antara dua protein. Karenanya, kinase berperan penting pada sistem sinyaling penghantar informasi antar dan di dalam sel (Rochima, 2012). *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPK) adalah protein kinase serin-treonin yang diaktivasi dari rangsangan stimulus seperti sitokin, faktor pertumbuhan, neurotransmitter, hormon, stress seluler pada adhesi sel (Yin, 2008), merupakan superfamili enzim yang memiliki empat famili utama, yaitu *Extracellular signal-Regulated Protein Kinase 1/2* (ERK 1/2), *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) atau *Stress Activated Protein Kinase* (SAPK) dan p38 protein kinase, dan ERK-5 (Sturgill & Wu, 1991; Nishida & Gotoh, 1993; Robinson & Cobb, 1997; Davis, 2000; Kyriakis & Avruch, 2001; Fakhrudin, 2005; Wang & Tournier, 2006). Tiap famili diaktivasi oleh stimuli yang berbeda dan memiliki kepekaan terhadap stimulan yang berbeda sehingga jalur transduksinya spesifik satu sama lain (Torii, 2004; Fakhrudin, 2005). JNKs dan MAP kinase p38 memediasi sinyal sebagai respon terhadap sitokin dan stres lingkungan, sedangkan subtype ERK secara klasik diakui sebagai transduser kunci dalam proliferasi sel mediasi sinyal kaskade dalam menanggapi faktor pertumbuhan seperti *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Epidermal Growth Factor* (EGF) (Davis, 1995).

Jalur transduksi MAPK telah ditemukan untuk mengatur fungsi biologis

dengan fosforilasi molekul target tertentu (seperti faktor transkripsi, kinase lainnya, dll) ditemukan pada membran sel, sitoplasma, dan nukleus dan dengan demikian juga berperan dalam pengaturan berbagai proses seluler termasuk proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis dan respon imun (Marshall, 1994; Seger and Krebs, 1995; Robert and Der, 2007). MAPK/ERK pathway adalah rangkaian protein di dalam sel yang menghubungkan signal dari reseptor pada permukaan sel dengan DNA di dalam inti sel (Wortzel, 2011). Signal dimulai saat growth faktor berikatan dengan reseptor pada permukaan sel dan berakhir ketika DNA di dalam inti sel sudah mengekspresikan suatu protein dan menghasilkan perubahan di dalam sel, seperti misalnya pembelahan sel. Jalur tersebut melibatkan beberapa protein termasuk diantaranya MAPK/ERK yang terhubung dengan menambahkan grup fosfat ke protein yang bersebelahan dan bertindak sebagai saklar *on* dan *off*. Pada awalnya receptor-linked tyrosine kinases seperti *Insulin-like Growth Factor-1 Receptor* (IGF1R) diaktifkan oleh ligan ekstraseluler, ikatan antara IGF-1 dengan IGF1R mengaktifkan tyrosine kinase yang merupakan domain sitoplasmik dari reseptor, selanjutnya IGF1R menjadi terphosphorilasi pada residu tyrosine. Kemudian protein GRB2 yang bertindak sebagai adaptor menghubungkan reseptor yang sudah aktif dengan SOS suatu guanine *nucleotide exchange factor* yang kemudian mentransduksi suatu signal ke small GTP binding protein (RAS, Rapi) yang pada akhirnya akan mengaktifasi inti dari kaskade yang terdiri dari MAPKKK (Raf), MAPKK (MEK1/2) dan terakhir MAPK (Erk). MAPK yang telah aktif akan meregulasi target yang ada di dalam sitosol dan melakukan translokasi ke dalam inti sel yang merupakan signal untuk melakukan proliferasi ataupun mempertahankan kehidupan sel (Sargowo, 2012). Kaskade MAPK memiliki pengaruh terhadap penyembuhan luka pada kornea

melalui proliferasi promoting cell dan migrasi (Yin, 2008).

2.3.2 Struktur ERK-1

Struktur ERK-1 sama dengan semua protein kinase, memiliki amino kecil pada lobus terminal dan lobus *carboxyterminal* besar yang terdiri dari beberapa *conserved alpha helices* dan *betha strands* (Knighton et al, 1991). ERK-1 dan ERK-2 memiliki identitas asam amino 83 % dan diekspresikan di berbagai jaringan terutama pada otak skelet, kelenjar timus, dan jantung (Chen, 2001; Roux, 2004). Mereka secara kuat diaktifkan oleh faktor pertumbuhan, ester serum, dan sedikit oleh ligan dari *protein-coupled receptor heterotrimeric G*, sitokin, stress osmotic, dan disorganisasi (Lewis, 1998).

2.3.3 Kaskade ERK-1

ERK-1 diaktifkan oleh fosforilasi dari treonin dan tirosin dalam reaksi yang dikatalisis oleh MEK-1 dan MEK-2, yang memiliki substrat sempit (Rochima, 2012), dengan cara memancarkan sinyal Raf/Rask e ERK-1 dan ERK-2. ERK-1/2 kemudian masuk ke dalam inti sel dan memfosforilasi berbagai substrat seperti protein kinase 90kDa ribosom S6, atau berbagai faktor transkripsi seperti c-Myc dan Elk-1 (Vantaggiato et al, 2006).

Fosforilasi ERK-1 dan ERK-2 diinduksi oleh stimulasi ekstraseluler seperti faktor-faktor pertumbuhan di antaranya *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), atau *Transforming Growth Factor- α* (TGF- α), dan *Nerve Growth Factor* (NGF), hormone, neurotransmitter, sedangkan dalam responnya terhadap insulin, menyebabkan terjadinya disosiasi ERK dari MEK (Boulton, 1990; Torii, 2004; Seger, 2010). Kaskade MAPK/ERK juga diaktivasi oleh berbagai reseptor yang terlibat dalam pertumbuhan dan diferensiasi termasuk GPCRs (*G-Protein Coupled Receptors*), RTKs (Reseptor Tirosin

Kinase), Integrin, dan Ion Channel (Raman, 2007; Seger, 2010; Wortzel, 2011)

RTK mempunyai satu segmen transmembran. Protein yang disandi oleh gen TK berperan pada proses pembelahan, diferensiasi, fungsi, pergerakan, dan ketahanan hidup dari sel (Krause, 2005). RTK dapat berupa monomer, dimer, atau tetramer, RTK yang merupakan suatu monomer, misalnya RTK untuk TGF- α , PDGF, serta FGF (Karp, 2002). Reseptor insulin merupakan RTK tetramerik yang terdiri dari 2 subunit alfa dan 2 subunit beta. Subunit alfa terdapat di bagian luar membrane sel yang mampu berikatan dengan hormon insulin, sedangkan subunit beta merupakan bagian transmembran yang meneruskan sinyal ke dalam sel. Pada saat tidak berikatan dengan ligan, RTK dalam keadaan inaktif sebagai monomer dan tidak terfosforilasi. Aktivasi RTK baru terjadi apabila bagian luar reseptor berikatan dengan ligan dan menghasilkan oligomerisasi, gangguan pada interaksi otonhibisi junxtamembrane dan fosforilasi dari tirosin regulator pada jalur aktifitas kinase (Schlessinger, 2000).

Integrin merupakan suatu protein transmembran yang mempunyai tempat ikatan dengan berbagai material ekstrasel seperti fibronektin, kolagen, ataupun proteoglikan. Pada proses inflamasi, makrofag maupun fibroblast akan mensintesa fibronektin yang merupakan matriks protein yang besar. Fibronektin mempunyai fungsi sebagai chemotractant dan fungsi mitogenik untuk fibroblast. Untuk menjalankan fungsi tersebut perlu adanya ikatan fibronektin dengan reseptor integrin pada sel mononuclear maupun fibroblast (Gilliland, 2005). Integrin mempunyai peran yang dinamis pada masa pertumbuhan dengan memfasilitasi proses adhesi sel dan melakukan kontrol pertumbuhan (Yasphal et al., 2004). Di samping berperan pada transduksi sinyal, integrin ikut berperan pula dalam proses migrasi sel pada substrat spesifik melalui kemampuannya

dalam membentuk ikatan maupun pelepasan diri dengan matriks ekstra sel secara bergantian (Nishizaka et al., 2000)

Meskipun aktivitas ERK merupakan faktor penting dalam menentukan hasil dari sinyal ekstraseluler ke dalam sel, sinyal lain seperti jalur fosfolipase C/protein kinase C (PKC), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/PKB, Src/Myc, JNK, dan p38MAPK juga berfungsi bersamaan dengan kaskade ERK untuk merangsang efek tertentu (Seger, 2010). Faktor lain yang penting untuk penyebaran sinyal ERK adalah banyaknya substrat kaskade yang meliputi faktor-faktor transkripsi, protein kinase dan fosfatase, insur sitoskeletal, regulator apoptosis dan berbagai lainnya sinyal molekul terkait (Yoon, 2006). Disregulasi kaskade ERK-1/2 diketahui dapat menyebabkan berbagai macam patologi, seperti penyakit degeneratif, developmental disease, diabetes dan kanker (Wortzel, 2011). ERK memiliki banyak substrat baik pada sitosol maupun nucleus (Davie and Spencer, 2001; Lewis et al., 1998).

2.3.4 Fungsi ERK-1

ERK-1/2 termasuk ke dalam kelompok MAPK berperan sebagai anti-apoptosis, diferensiasi, memicu proliferasi sel, dan memicu terjadinya diferensiasi dari embryonic stem sel (Vantaggiato et al., 2006; Sargowo, 2012)

Protein ERK-1/2 mempengaruhi terjadinya hemostasis. Ras / ERK pada jalur MAPK memiliki peran dalam control pengembangan kulit normal dan homeostasis serta bagaimana deregulasi yang mempromosikan tumorigenesis epidermal (Khavari, 2007). Agregasi platelet pada hemostasis juga mensekresi sitokin seperti "*platelet-derived growth factor*". Sebagai *Growth Factor* akan berikatan dengan reseptornya yang ada di permukaan sel dan akhirnya bisa mengaktifkan jalur transduksi MAPK yang melibatkan ERK-1 dalam regulasinya.