

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Bibir Sumbing

##### 2.1.1 Definisi

Bibir sumbing, adalah suatu kondisi dimana terdapatnya celah pada bibir bagian atas, yang terletak diantara mulut dan hidung, dengan penyebab yang multifaktorial, seperti faktor genetik, faktor nutrisi, faktor lingkungan, dan faktor sosial (Thomson, 1986; Sjamsuhidajar, 2005). Kelainan ini dapat berbentuk celah kecil, pada bagian bibir yang berwarna, atau celah yang lebih besar sampai pemisahan komplit antara satu, atau dua sisi bibir yang memanjang, dari sisi bibir ke sisi hidung (Nurul, 2008). Celah yang terdapat pada salah satu sisi bibir, disebut dengan *labioschisis unilateral*, dan jika celah terdapat pada dua sisi bibir, disebut dengan *labioschisis bilateral* (Thomson, 1986; Sjamsuhidajar, 2005).

##### 2.1.2 Epidemiologi

Kejadian bibir sumbing, mencapai 1:700 per angka kelahiran hidup. Benua Asia, dan Amerika, memiliki angka kejadian bibir sumbing tertinggi, yang mencapai 1:500 per angka kelahiran hidup, sedangkan Benua Eropa, mencapai 1:1.000 per angka kelahiran hidup, dan Benua Afrika mencapai 1:2.500 per angka kelahiran hidup (Murray, 2002). Kejadian bibir sumbing, pada orang Asia, dan Amerika, lebih banyak terjadi dengan jenis bibir sumbing unilateral (Michael, *et al.*, 2011). Kejadian bibir sumbing di Indonesia, selalu bertambah 3.000-6.000

kejadian setiap tahun. Prevalensi nasional, untuk kejadian bibir sumbing, mencapai 2.4%. Prevalensi untuk Provinsi Jakarta, mencapai 13.9%, sedangkan untuk provinsi lain seperti Provinsi Sumatera Selatan, mencapai 10.6%, Provinsi Riau, mencapai 9.9%, Provinsi Nusa Tenggara Barat, mencapai 8.6%, dan Provinsi Nanggroe Aceh Darussalam mencapai 7.8%. Provinsi Nusa Tenggara Timur, memiliki jumlah kejadian bibir sumbing tertinggi di Indonesia, yaitu mencapai 6-9 kejadian per 1.000 penduduk (Utama, 2012), dengan angka kejadian bibir sumbing mencapai 5-6 per 1.000 kelahiran hidup di Kabupaten Timor Tengah Utara, dan Kabupaten Timor Tengah Selatan, serta di Pulau Timor yang mencapai 6-9 per 1.000 kelahiran hidup (Pardjianto, 2005).

### 2.1.3 Etiologi

Diperlukan pemahaman, dan pendekatan yang sangat kompleks, untuk mengetahui penyebab, terjadinya bibir sumbing. Berdasarkan teknologi genetik, dan analisis statistik yang terbaru, pemahaman, dan pendekatan mengenai penyebab bibir sumbing, menemukan bahwa faktor genetik, dan lingkungan dapat menjadi faktor utama, yang menyebabkan terjadinya bibir sumbing (Stainer, *et al.*, 2004).

Faktor lingkungan, dapat mempengaruhi terjadinya bibir sumbing, meskipun dapat dikontrol (Michael, *et al.*, 2011). Faktor lingkungan, dapat meningkatkan resiko terjadinya bibir sumbing dan faktor-faktor ini telah dibagi ke dalam 4 kategori besar, yaitu lingkungan di dalam rahim (intrauterin), lingkungan di luar rahim (ekstrauterin), dan obat-obatan (fenitoin, asam valproat). Selain itu, terdapat bahan-bahan teratogenik, yang dapat meningkatkan resiko terjadinya

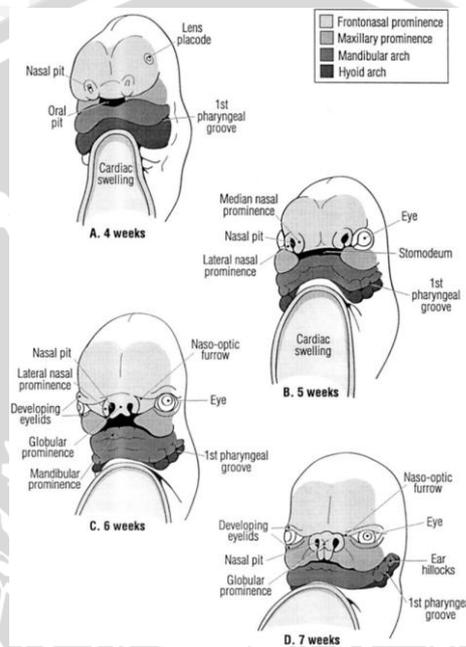
bibir sumbing pada kelahiran, antara lain thaidomid, dioksin, asam retinoat, alkohol, dan asap rokok (Mansjoer, *et al.*, 2005; Converse, *et al.*, 2006).

Faktor genetik, mempunyai kontribusi besar yang dapat mempengaruhi terjadinya bibir sumbing. *T-Box Transcription Factor-22* (TBX-22), *Poliovirus Receptor Related* (PVRL-1), *Interferon Regulatory Factor-6* (IRF-6), *Transformation Related Protein-63* (P-63), *Fibroblast Growth Factors* (FGFs), *Forkhead Box Protein-E1* (FOX-E1), *Bone Morphogenetic Protein-4* (BMP-4), *Transforming Growth Factors* (TGFs), dan MSX-1, adalah beberapa gen-gen yang telah diidentifikasi mempunyai kontribusi besar, yang dapat mempengaruhi terjadinya bibir sumbing (Bender, *et al.*, 2000). Proses perubahan, atau mutasi yang terjadi pada beberapa gen tersebut, akan bergabung, dan menghasilkan berbagai macam sinyal molekuler, faktor transkripsi, atau hormon pertumbuhan, yang dapat mempengaruhi terjadinya bibir sumbing (Martyn, 2004).

#### 2.1.4 Embriologi

Selama minggu ketiga kehamilan, sel *neural crest* akan berproliferasi, dan bermigrasi ke dalam bagian frontonasal, dan bagian viscera, untuk membentuk 5 bentuk primitif, yaitu 1 tonjolan bagian frontonasal, 2 bagian maksila, dan 2 bagian mandibula (Prabjot, 2005). Bakal dari bagian frontonasal, akan terletak di antara bagian kepala atas, dan hidung. Bagian maksila, akan terbentuk bilateral, dan terletak di sebelah lateral bakal dari mulut, atau yang disebut dengan *stornodeum* (Bender, *et al.*, 2000). Bagian mandibula juga akan terbentuk bilateral, dan bertanggung jawab terhadap pertumbuhan ke arah kaudal, dari *stornodeum*. Sel *neural crest*, akan berdiferensiasi ke dalam otot, dan jaringan pada wajah, tulang, kartilago, jaringan fibrosa, dan gigi. Selama minggu keempat

kehamilan, sebelah medial dari bakal bagian mandibula, akan bergabung, dan membentuk mandibula, bibir bawah, dan area pipi pada bagian wajah (Mary, *et al.*, 2004).



**Gambar 2.1. Embriologi Pembentukan Wajah. (A). Umur 4 minggu, (B). Umur 5 minggu, (C). Umur 6 minggu, (D). Umur 7 minggu (Mary, *et al.*, 2004).**

Pada akhir minggu keempat kehamilan, akan muncul bentukan hidung, dari bakal bagian frontonasal. Rongga hidung, dan bola mata akan mulai terbentuk dan meluas hingga ke bakal dari mulut, kemudian menjadi lubang hidung. Pertumbuhan yang cepat akan dilanjutkan hingga minggu keenam, dan ketujuh kehamilan, proliferasi cepat dari bakal bagian maksila, akan menghasilkan bagian medial dari hidung, dan bergabung satu sama lain dengan bagian lateral dari hidung, hingga membentuk area pipi, pada bagian wajah, dan hidung. Bibir bagian atas terbentuk selama periode ini oleh pergerakan sebelah lateral, dan medial dari bakal bagian maksila, yang dibentuk oleh penggabungan,

antara bagian medial dari hidung (Bender, *et al.*, 2000). Penutupan bibir, secara normal terjadi pada minggu kelima kehamilan, akan tetapi beberapa faktor dapat mengganggu proses penutupan bibir, sehingga dapat menyebabkan terjadinya bibir sumbing. Celah pada bibir, adalah hasil dari kegagalan pembentukan prosesus atau tonjolan pada bagian lateral dan medial dari hidung, serta kegagalan penggabungan dari bakal bagian frontonasal, dan bakal bagian maksila. Celah unilateral terjadi ketika bakal bagian maksila gagal bergabung dengan bagian medial dari hidung pada salah satu sisi (Mary, *et al.*, 2004). Hal ini menyebabkan jaringan epitel atau kulit akan tertarik dan rusak, sehingga menyebabkan *labioschisis unilateral*. Celah bilateral terjadi ketika bakal bagian maksila gagal bergabung, dengan bagian medial dari hidung pada kedua sisi. Jaringan epitel, atau kulit akan rusak, pada segmen intermaksilar, atau bagian medial dari bibir atas, menggantung, dan sering mengarah dari sisi bibir atas ke sisi hidung, sehingga menyebabkan *labioschisis bilateral* (Mansjoer, *et al.*, 2005).

### 2.1.5 Klasifikasi

Klasifikasi bibir sumbing, berdasarkan pada perkembangan embrio, penyebab, dan bagian yang terlibat, yaitu (William, 2009) :

1. *Non Syndromic Cleft Lip*, yaitu bibir sumbing yang tidak diketahui bahan teratogenik yang menyebabkan terjadinya bibir sumbing.
2. *Syndromic Cleft Lip*, yaitu bibir sumbing yang diketahui bahan teratogenik yang menyebabkan terjadinya bibir sumbing.

Klasifikasi bibir sumbing, berdasarkan celah yang terbentuk, yaitu :

1. Komplit.
2. Tidak komplit.

Klasifikasi bibir sumbing, berdasarkan lokasi, yaitu :

1. Unilateral, yang terdiri dari celah bibir sumbing yang terjadi hanya di salah satu bibir, dan memanjang hingga ke hidung, disebut dengan complete unilateral. Apabila terjadi hanya di salah satu sisi bibir, dan tidak memanjang ke hidung, disebut dengan *incomplete unilateral*.
2. Bilateral, yang terdiri dari celah bibir pada 2 sisi bibir, yang terjadi di kedua sisi bibir, dan memanjang hingga ke hidung, yang disebut dengan complete bilateral. Apabila terjadi pada 2 sisi bibir tidak lengkap, yang dimana kedua hidung, dan daerah kedua premaksila, tidak mengalami pemisahan, dan hanya menyertakan dua sisi bibir, disebut dengan *incomplete bilateral*.



**Gambar 2.2.** Jenis bibir sumbing, dari operasi yang dilakukan di Provinsi Nusa Tenggara Timur. (A). *Unilateral Incomplete Sinistra*, (B). *Unilateral Complete Sinistra*, (C). *Bilateral Incomplete*.

### 2.1.6 Keadaan Klinis

Keadaan klinis dari penderita bibir sumbing, yaitu (Garcez, *et al.*, 2005) :

1. Asupan makanan, adalah masalah pertama yang terjadi pada penderita bibir sumbing. Bibir sumbing memberikan kesulitan pada bayi, untuk melakukan hisapan pada payudara ibu. Reflek hisap, dan reflek menelan pada bayi yang lahir, dengan bibir sumbing tidak akan

- sebaik pada bayi yang lahir, tanpa bibir sumbing (Rangeth, *et al.*, 2010).
2. Masalah gigi pada bayi yang lahir dengan bibir sumbing, berhubungan dengan kehilangan, malformasi, atau malposisi dari gigi.
  3. Bayi yang lahir dengan bibir sumbing, mempunyai kesempatan yang lebih besar, untuk menderita infeksi pada telinga daripada bayi yang lahir, tanpa bibir sumbing, karena abnormalitas terjadi pada perkembangan otot yang mengontrol pembukaan, dan penutupan dari tuba eustachius.
  4. Bayi yang lahir, dengan bibir sumbing mempunyai abnormalitas pada perkembangan otot, yang bertanggung jawab pada *pallatum mole*. *Pallatum mole* yang tidak dapat menutup rongga nasal pada saat bicara, akan mengeluarkan suara dengan kualitas nada yang lebih tinggi, atau yang bisa disebut dengan *Hypernasal Quality Of Speech*. Kesulitan untuk memproduksi suara, terutama pada kata p, b, d, t, h, k g, s, sh, dan ch, akan tetap menjadi masalah, walaupun telah dilakukan reparasi dari *pallatum mole* (Robbin, 2009).

## 2.2 FGF-2

### 2.2.1 Definisi

FGF-2 (*Fibroblast Growth Factor-2*), atau yang dapat disebut dengan *Prostatropin*, HBGH-2, HBGF-2, FGF- $\beta$ , adalah salah satu anggota dari keluarga protein polipeptida faktor pertumbuhan fibroblas (*Fibroblast Growth Factors*), yang terdiri dari 9 anggota (David, *et al.*, 2001). Terdapat 22 anggota dari keluarga protein polipeptida faktor pertumbuhan fibroblas, yaitu FGF-1, FGF-2,

FGF-3, FGF-4, FGF-5, FGF-6, FGF-7, FGF-8, FGF-9, FGF-10, FGF-11, FGF-12, FGF-13, FGF-14, FGF-16, FGF-17, FGF-18, FGF-19, FGF-20, FGF-21, FGF-22, dan FGF-23 (David, *et al.*, 2001). FGF-2 merupakan molekul angiogenik kuat secara *in vivo* dan *in vitro*, yang merangsang pertumbuhan sel, penyembuhan luka, dan perbaikan jaringan. Selain itu, FGF-2 mempunyai peran penting atas kelangsungan hidup sel, merangsang hematopoiesis, angiogenesis, proliferasi sel, migrasi sel, dan diferensiasi sel target (Power, *et al.*, 2000).

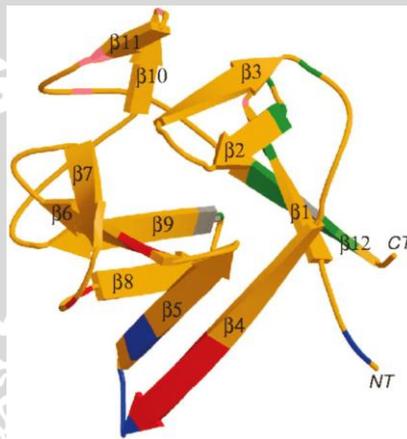
### 2.2.2 Lokasi

FGF-2, terletak pada benang DNA, kromosom 4, regio 4q25-4q27. FGF-2 dapat ditemukan, pada permukaan sel matriks ekstraseluler, dan sitoplasma sel (David, *et al.*, 2001). FGF-2 dapat dikeluarkan secara pasif oleh sel yang mengalami cedera kimia, cedera fisik, dan kematian sel, serta dapat disekresikan langsung melalui mekanisme eksositosis oleh *Endoplasmic Retikulum Golgi Pathway*. FGF-2, juga dapat dilepaskan setelah iradiasi, dan oleh sel endotel yang terkena polimorfonuklear leukosit (Andreas, *et al.*, 1997).

### 2.2.3 Struktur

FGF-2, pertama kali diidentifikasi sebagai protein asam amino 146, yang diisolasi dari kelenjar pituitari. FGF-2, mempunyai panjang 70.990bp, yang secara urut, terdiri dari 5 untranslated region, 3 exons, 2 introns, dan 3 untranslated region (Andreas, *et al.*, 1997). *Fibroblast Growth Factors* mempunyai rentang massa molekul, 17-kDa sampai 34-kDa, dan mempunyai rentang identitas asam amino 13-71%. Pada FGF-2, terdapat 4 massa molekul protein polipeptida, yang dapat diidentifikasi dengan menggunakan kodon AUG dan CUG, yaitu massa molekul 18-kDa dengan menggunakan kodon AUG yang

terlokalisir terutama di dalam sitoplasma, dan massa molekul protein polipeptida 22,5-kDa, 23,1-kDa, dan 24,2-kDa dengan menggunakan kodon CUG yang terlokalisir terutama di dalam inti sel (Andreas, *et al.*, 1997). FGF-2, mengandung 12 *Anti Parallel B Sheet*, yang tergabung di dalam suatu struktur piramida trigonal.



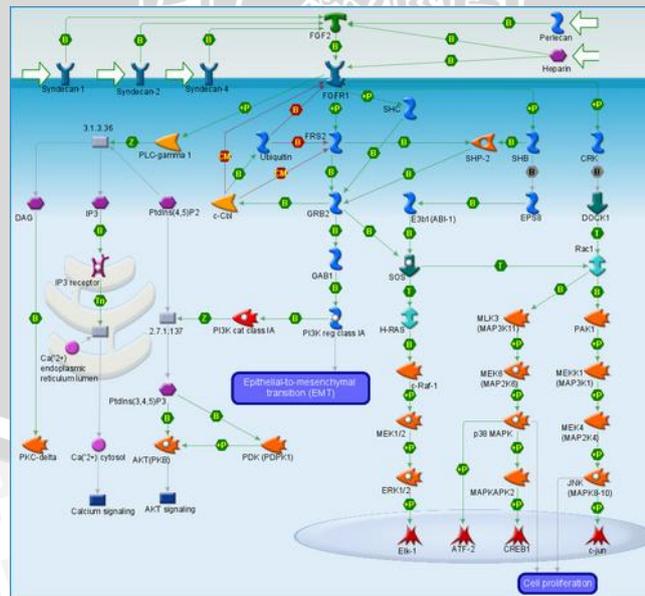
**Gambar 2.3. Struktur Protein FGF-2 (David, *et al.*, 2001).**

Beberapa bagian dari struktur piramida trigonal ini mempunyai fungsi yang penting, antara lain terdapat residu 13-30, dan 106-129 yang berfungsi sebagai receptor binding sites, dan kebalikan dari urutan kodon RGD yang berfungsi untuk modulasi, dalam proses mitogenik yang luas, serta terdapat 2 lokasi fosforilasi yang potensial, yaitu serine-64 dan threonine-112, yang dapat berfosforilasi dengan protein kinase-A dan protein kinase-C, yang kemudian akan terlokalisir di permukaan sel matriks ekstraseluler dan inti sel (Power, *et al.*, 2000). FGF-2, mengandung 4 cystein pada asam amino 26, 70, 88, dan 93, tanpa adanya ikatan disulfida intramolekul (David, *et al.*, 2001). Fitur unik, dari bentuk FGF-2 dengan berat molekul yang tinggi, dan yang membedakan FGF-2 dari 18-kDa, adalah ekstensi, dari amino-terminal dari FGF-2.

#### 2.2.4 Transduksi Sinyal

Transduksi sinyal dari FGF-2, melalui 4 *Ligan Dependent Transmembrane Tyrosine Protein Kinase* yang mempunyai tingkat afinitas yang tinggi, yaitu FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, dan FGFR-4, yang juga dapat mengikat anggota lain dari keluarga protein polipeptida *Fibroblast Growth Factors*, dengan tingkat afinitas yang berbeda (Andreas, *et al.*, 1997). FGFR-1, dapat mengikat FGF-1, FGF-2, FGF-3, FGF-4, dan FGF-10. FGFR-2, dapat mengikat FGF-1, FGF-2, FGF-3, FGF-4, FGF-7, dan FGF-10. FGFR-3, dapat mengikat FGF-1, FGF-2, FGF-8, dan FGF-9. FGFR-4, dapat mengikat FGF-1, FGF-2, FGF-6, FGF-16, dan FGF-19. Karakteristik dari *Fibroblast Growth Factors*, terutama FGF-2 adalah adanya interaksi, dengan *Heparan Sulfate Proteoglycan*, atau yang dapat disebut dengan heparin. Dengan adanya *Heparan Sulfate Proteoglycan*, anggota dari *Fibroblast Growth Factors* akan stabil terhadap denaturasi termal atau suhu, dan proteolisis, serta membatasi penyebaran dari *Fibroblast Growth Factors*, saat berikatan dengan FGFR, yang akan mengarah ke dimerisasi, dari kompleks tersebut, yang pada akhirnya akan menghasilkan dua reseptor FGF *phosphorylating*, pada residu tirosin (Power, *et al.*, 2000). Aktivasi dari kompleks tersebut, akan merangsang substrat dari FGFR-2, yang pada akhirnya akan mengaktifkan sistem molekular seperti *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), dan PI-3 Kinase, atau jalur AKT. Jalur transduksi sinyal, yang sering digunakan oleh FGF-2, adalah *Mitogen-Activated Protein Kinase-Pathway* (MAPK-Pathway). Jalur ini melibatkan *Lipid Anchored Docking Protein, Fibroblast Growth Factor Receptor Substrate-2* (FRS-2), yang mempunyai ikatan kuat dengan FGFR-1, FGFR-2, dan FGFR-3 (David, *et al.*, 2001). FGFR, mengandung domain protein sitosol tyrosine kinase, dan domain ekstraseluler,

yang mengandung domain 2, atau domain 3 immunoglobulin-like. Domain 3 immunoglobulin-like tersebut, akan sangat penting untuk ekspresi jaringan, dan spesifitas ligan (Andreas, *et al.*, 1997). Melalui jalur alternatif, setengah domain C-terminal, dapat dikode oleh ekson 8 dari FGFR-2, yang akan menyajikan isoform-b, di dalam sel epitel, atau dengan ekson 9 dari FGFR-2, yang akan menyajikan isoform-c, di dalam sel mesenchymal. Bagian tyrosinephosphorylation dari FRS-2, akan terikat dengan protein adapter *Growth Factor Receptor Bound Protein-2 (GRB-2)*, *Protein Tyrosine Phosphatase (PTP)*, dan *Src. Homology Protein-2 (SHP-2)*. FGFR-1, FGFR-2, dan FGFR-3, dapat memfosforilasi *SHC Transforming Protein*, secara langsung. *SHC Transforming Protein*, dan GRB-2 akan membentuk suatu kompleks bersama dengan *Guaninenucleotide Exchange Factor Son Of Sevenless (SOS)*, melalui domain dari SH-3. Translokasi yang dihasilkan oleh komplek ini, akan berjalan menuju membran plasma, dan terikat dengan FRS-2, yang telah terfosforilasi.



Gambar 2.4. Transduksi Sinyal Protein FGF-2 (Andreas, *et al.*, 1997).

Hal ini akan menyebabkan, teraktifasinya *Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog* (H-Ras), oleh perubahan GTP, yang terjadi pada penutupan membrane-bound H-Ras. H-Ras akan berinteraksi, dengan beberapa protein efektor, yang akan mengaktifkan *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) signaling cascade, yang sangat penting dalam proses proliferasi sel, diferensiasi sel, dan apoptosis sel (Power, *et al.*, 2000). Salah satu transduksi sinyal oleh FGF-2, adalah untuk mengaktifkan protein p38 MAPK, yang melewati adaptor protein *Src. Homolgy-2 Domain Containing Adaptor Protein-B* (SH-B), *Epidermal Growth Factor Receptor Pathway Substrate-8* (EPS-8), dan *Abl. Interactor-1* (E3b1, atau ABI-1). EPS-8, dan ABI-1, mempengaruhi transduksi sinyal ke Rac-1, dengan meregulasi aktifitas *Rac. Specific* dari *Guanine Nucleotide Exchange Factor* (GEF), melalui adaptor protein SOS. Rac-1 mengaktifkan *Mitogen-Activated Protein Kinase-Kinase-Kinase-11* (MAP3K-11, atau MLK-3), *Mitogen-Activated Protein Kinase-Kinase-6* (MAP2K-6, atau MEK-6), dan protein p38 MAPK yang mempunyai target ke *Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinase-2* (MAPKAPK-2). Pada akhirnya, akan mengaktifkan *cAMP Responsive Element Binding Protein-1* (CREB-1), dan faktor transkripsi ATF-2.

### 2.2.5 Fungsi

Selama perkembangan embrio, FGF-2 memiliki peran yang beragam, dalam pengaturan proliferasi sel dari berbagai sel mesodermal, ektodermal, dan endodermal, serta migrasi sel, dan diferensiasi dari sel target (Sabine, *et al.*, 2003). FGF-2, membantu dalam proses mitogenik yang luas, dan dalam kegiatan yang berhubungan dengan kelangsungan hidup dari sel, serta terlibat dalam berbagai proses biologis, yaitu perkembangan embrio, morfogenesis,

organogenesis, dan memperbaiki jaringan pertumbuhan (David, *et al.*, 2001). Sinyal dari FGF-2, diperlukan untuk mediasi pengaktifan induksi, dari mesoderm, terutama sinyal intraseluler. Induksi dari protein kinase C, tidak cukup untuk aktivasi dari induksi mesoderm, maka dari itu diperlukan induksi dari FGF-2 yang melibatkan jalur sinyal MAPK (Andreas, *et al.*, 1997).

FGF-2, menginduksi proliferasi sel endotel, migrasi, dan angiogenesis secara *in vitro*. FGF-2, mengatur ekspresi beberapa molekul yang penting dalam proses angiogenesis, seperti interstisial kolagenase, *Urokinase Plasminogen Activator* (UPA), *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1), *UPA Receptor*, dan  $\beta$ 1 Integrin, serta melibatkan  $\alpha$ v $\beta$ 3 Integrin. Ekspresi dari mRNA FGF-2, dapat berpengaruh pada replikasi sel endotel dan sel otot polos (Andreas Bikfalvi, *et al.*, 1997). Proliferasi, dan diferensiasi dari sel melanosit sangat tergantung pada FGF-2 (Renato, *et al.*, 2008). Sel melanosit tumbuh dengan sangat cepat, karena ekspresi yang berlebihan, dari FGF-2, dan aktivasi dari FGF-2 *dependent kinase tyrosine*, sehingga diperlukan *antisense oligonukleotida* dari FGFR-1, untuk menghambat proliferasi dari sel melanosit, sehingga terbentuk melanosit yang normal. Hal ini menunjukkan, FGF-2 juga sangat berperan terhadap morfogenesis, dari keratinosit suprabasal (Renato, *et al.*, 2008).

Pada manusia dewasa, FGF-2, adalah faktor homeostatik, dan mempunyai fungsi untuk memperbaiki jaringan, dan respon terhadap cedera, atau luka. Fungsi dalam perbaikan jaringan dari FGF-2, adalah sebagai modifikator migrasi sel endotel, dan proliferasinya, serta sebagai faktor angiogenik (Sabine, *et al.*, 2003). Anggota dari keluarga protein polipeptida *Fibroblast Growth Factors*, adalah kandidat yang jelas untuk berkontribusi, dalam perbaikan jaringan, dan respon terhadap cedera atau luka, dimana untuk FGF-1,

FGF-2, FGF-4, FGF-7, dan FGF-10, telah diteliti mempunyai respon yang tinggi terhadap perbaikan jaringan, dan respon terhadap cedera, atau luka (Andreas, *et al.*, 1997).

Di tingkat organ, peran FGF-2, adalah sebagai pengatur *Hematopoietic System*. FGF-2, juga merangsang proses angiogenesis, melanogenesis, dan morfogenesis dari suprabasal keratinosit. FGF-2 diidentifikasi sebagai agen induksi mesodermal utama (Renato, *et al.*, 2008).

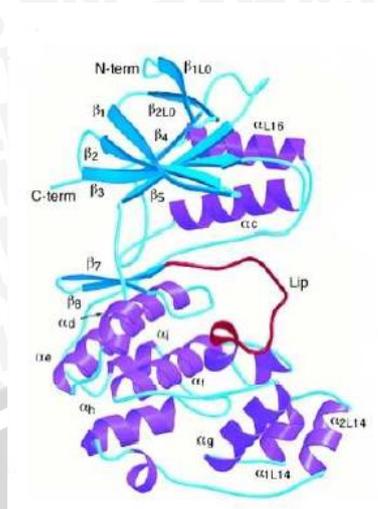
### 2.3 p38 MAPK

#### 2.3.1 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  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , dan  $\delta$  (Kumphune, 2011). Proses selular dapat diinduksi oleh *Growth Factor*, *Cytokines*, dan *G-Protein Coupled Receptor* (Cuadrado, 2010).

#### 2.3.2 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, *et al.*, 1996).



Gambar 2.5. Struktur Protein p38 MAPK (Keith, et al., 1996).

### 2.3.3 Transduksi Sinyal

Seperti pada protein kinase lainnya, aktivasi p38 MAPK memerlukan fosforilasi. p38 MAPK diaktivasi oleh fosforilasi ganda dari sekuen Thr-Gly-Tyr. Dengan adanya stimulus yang tepat, threonin dan tirosin residu bisa difosforilasi oleh tiga ganda spesifitas MKKs, atau MAP2Ks. MKK6 dapat memfosforilasi 4 anggota, dari keluarga p38 MAPK. Aktivasi dari protein p38 MAPK, berasal dari berbagai rangsangan yang dapat diamati oleh beragam MAP3Ks, termasuk TAK1, ASK1, atau MAPKKK5, DLK, atau MUK, atau zpk MEKK4. Terdapat 2 MKKs utama yang mengaktivasi protein p38 MAPK, yaitu MKK3, dan MKK6. MKK diinduksi oleh fosforilasi ganda protein p38 MAPK, pada Thr-180, dan Tyr-182 yang menyebabkan aktivasi *loop* untuk *refold*, dan keluar dari saluran ikatan peptida. Gerakan ini kemudian mengakibatkan efek *crank handle*. Ketika protein p38 MAPK berada dalam fosforilasi *Non Dual*, konformasi inaktif, loop akan berada di celah ikatan peptida yang terletak diantara amino dan *Carboxy Terminal Lobe* dari kinase. Selain itu, protein p38 MAPK berkebalikan dengan p42, atau p44 MAPK, yang didapatkan ketidaksesuaian lobus, 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 *down regulation*. 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  $\beta$ -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- $\alpha$  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 (Cudrado, 2010).

### 2.3.4 Fungsi

Fungsi dasar dari protein p38 MAPK, sangat beragam, mulai dari sebagai faktor transkripsi, dan regulator dari remodeling kromatin, dan *cystostolic* 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. Protein p38 MAPK memiliki peran dalam proliferasi sel, apabila diinduksi oleh protein FGF-2. Apabila ada gangguan dalam proses induksi ini, akan mengganggu proliferasi sel dalam masa perkembangan. Proliferasi sel yang terganggu, akan mengakibatkan perkembangan menjadi tidak sempurna. FGF-2 akan mengaktifkan protein p38 MAPK, yang melewati adaptor protein *Src. Homology-2 Domain Containing Adaptor Protein-B* (SH-B), *Epidermal Growth Factor Receptor Pathway Substrate-8* (EPS-8), dan *Abl. Interactor-1* (E3b1, atau ABI-1). Pada akhirnya akan mengaktifkan Rac-1, dan *cAMP Responsive Element Binding Protein-1* (CREB-1), serta faktor transkripsi ATF-2.