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 *processus* selama perkembangan embrio di dalam kandungan. Tingkat pembentukan celah bibir dapat bervariasi, mulai dari yang ringan yaitu berupa takikan (*notching*) kecil pada bagian bibir yang berwarna sampai yang parah dimana celah atau pembukaan yang muncul cukup besar yaitu pemisahan komplit satu atau dua sisi bibir memanjang dari bibir ke hidung.

2.1.2 Epidemiologi Bibir Sumbing

Provinsi DKI Jakarta ternyata menduduki peringkat teratas untuk prevalensi bibir sumbing, yaitu sebesar 13,9% jauh di atas angka nasional (2,4%), sedangkan provinsi lain seperti Sumatera Selatan (10,6%), Kep. Riau (9,9%), Nusa Tenggara Barat (8,6%), Nanggroe Aceh Darussalam (7,8%), menempati urutan sesudahnya. Prevalensi terendah terdapat di Provinsi Jambi, Kalimantan Barat, dan Sulawesi Barat masingmasing sebesar 0,4%.

Prevalensi nasional bibir sumbing adalah 0,2% (berdasarkan keluhan responden atau observasi pewawancara). Sebanyak 7 provinsi mempunyai prevalensi bibir sumbing diatas prevalensi nasional, yaitu Nanggroe Aceh Darussalam, Sumatera Utara, Sumatera Selatan, Bangka Belitung, Kepulauan Riau, DKI Jakarta, dan Nusa Tenggara Barat (Laporan Nasional Riskedas, 2007).

Provinsi	Jiwa	Buta warna	Glau-koma	Sum-bing	Derma-titis	Rhinitis	Tala-semi	Hemo-fili
Di Aceh	18,5	15,2	12,8	7,8	98,7	49,8	13,4	5,5
Sumatera Utara	1,4	1,5	0,6	0,7	26,3	5,9	0,2	0,1
Sumatera Barat	16,7	19,0	11,4	6,1	92,4	34,4	0,7	1,0
Riau	1,0	2,4	0,4	1,1	47,6	22,8	0,4	0,4
Jambi	1,9	4,6	1,4	0,4	39,1	21,2	0,3	0,8
Sumatera Selatan	9,2	12,8	7,2	10,6	48,4	26,8	5,4	6,3
Bengkulu	1,6	2,4	1,5	0,8	90,0	35,3	0,4	0,5
Lampung	1,4	2,2	0,6	0,7	40,3	7,7	0,1	0,2
Bangka Belitung	8,7	6,0	3,8	6,4	84,3	26,3	0,4	0,4
Kepulauan Riau	7,4	21,5	12,6	9,9	67,1	34,5	3,0	8,5
DKI Jakarta	20,3	24,3	18,5	13,9	99,9	37,7	12,3	9,5
Jawa Barat	2,2	5,6	3,6	1,1	92,7	36,2	0,8	0,7
Jawa Tengah	3,3	6,9	2,8	0,9	79,5	27,8	0,5	0,5
Di Yogyakarta	3,8	6,5	3,6	1,5	73,0	40,1	0,8	0,6
Jawa Timur	3,1	4,0	5,5	0,8	64,6	23,9	0,3	0,4
Banten	2,0	3,9	1,5	0,8	53,3	20,0	0,6	0,5
Bali	3,0	4,8	1,6	0,9	58,8	13,9	0,4	0,8
Nusa Tenggara Barat	9,9	13,2	7,3	8,6	49,5	15,2	2,6	3,4
Nusa Tenggara Timur	2,5	11,2	2,3	1,1	99,9	22,8	0,3	0,6
Kalimantan Barat	1,5	3,2	0,8	0,4	32,8	8,0	0,1	0,1
Kalimantan Tengah	2,5	6,8	1,5	1,4	89,5	32,0	0,4	0,5
Kalimantan Selatan	3,9	5,1	10,5	2,3	113,0	27,8	0,6	0,6
Kalimantan Timur	1,3	2,0	0,6	0,8	62,5	26,5	0,2	0,4
Sulawesi Utara	2,4	1,9	4,7	1,2	73,2	27,8	0,1	0,1
Sulawesi Tengah	5,3	9,9	12,1	2,1	105,8	38,6	0,8	1,4
Sulawesi Selatan	3,2	8,5	5,1	0,9	53,2	11,0	0,3	0,6
Sulawesi Tenggara	2,5	4,3	2,9	0,9	62,1	17,9	0,5	0,4
Gorontalo	2,4	15,9	6,7	1,4	94,2	30,8	3,1	1,0
Sulawesi Barat	1,5	6,1	1,1	0,4	25,7	6,9	0,2	0,3
Maluku	0,9	5,0	0,8	0,5	38,9	14,4	1,9	1,2
Maluku Utara	1,6	5,4	1,9	0,7	39,5	11,4	0,3	0,4
Papua Barat	1,8	10,4	3,1	0,7	43,2	21,2	2,2	0,9
Papua	2,6	13,9	2,3	2,2	29,5	18,0	1,2	1,4
Indonesia	**4,6**	**7,4**	**4,6**	**2,4**	**67,8**	**24,3**	**1,5**	**1,3**

Catatan:
*) Penyakit keturunan ditetapkan menurut jawaban pernah mengalami salah satu dari riwayat penyakit gangguan jiwa berat (skizofrenia), buta warna, glaukoma, bibir sumbing, dermatitis, rinitis, talasemia, atau hemofilia

Gambar 2.1 Epidemiologi Kejadian Bibir Sumbing

Kemungkinan terjadinya bibir sumbing pada anak kedua setelah melahirkan anak pertama dengan bibir sumbing adalah 6%, sedangkan setelah kedua anak dengan bibir sumbing, maka akan meningkat mencapai 9% *(Fraser, F.C.; 1969)*. Sekitar 50% pasien dengan bibir sumbing juga memiliki sumbing palatum (Philip Stanier, 2004).

2.1.3 Etiologi Bibir Sumbing

Penyebab terjadinya *labioschizis* belum diketahui dengan pasti. Kebanyakan ilmuwan berpendapat bahwa *labioschizis* muncul sebagai akibat dari kombinasi faktor genetik dan faktor-faktor lingkungan. (Mansjoer, 2006)

2.1.3.1 Genetik

Identifikasi gen pemegang peran utama dalam pembentukan bibir sumbing sangatlah sulit dikarenakan banyaknya faktor keturunan dan juga interaksinya dengan faktor lingkungan. Adapun lokasi gen yang secara konsisten diteliti adalah 2p13 (TGFA), 6p21.3–21.1, 17q12 (RARA), 1q22.3–41 (IRF6), 7p13–15, 7q22-qter dan 12q24 qter.

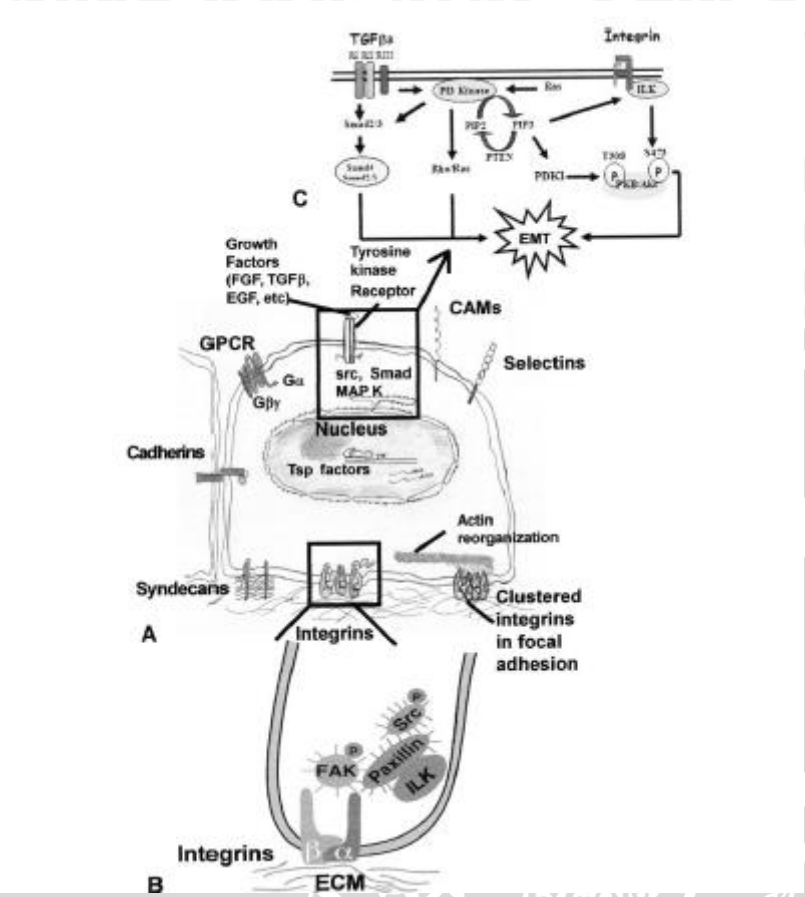
Gene	Type[a]	Feature[b]	Mouse[c]	Human[d]	Key references
TGFA	GF	L/P		LD	23,24
END1	SF	M	KO	Linkage	88
RARA	SF	P/M	TG/EXP	LD, linkage	27
TGFB	GF	L/P	KO, EXP	LD	26,28
SKI	GF	L/P/M	KO, EXP		89
MSX1	HD	L/P	KO, EXP	LD, linkage	26
DLX 1/2	HD	P/M	EXP		90
PITX2	HD	P/M	KO, EXP	Rieger	91
PAX9	HD	P/M	KO, EXP		92
AP2	TF	L/P/M	KO, EXP	Linkage	42
TTF2	TF	P	KO	Thyroid dysgenesis	93,94

Gambar 2.2 Gen yang Berperan Besar dalam Pembentukan Wajah dan Leher

Polarizing signals	*Shh*, *Bmp2*, *Bmp4* and *Bmp7*, *Wnt5a*, *Smad2–4*
Growth factors and receptors	*Egf*, *Egfr*, *Tgfα*, *Tgfβ1–3*, *Fgf1*, *Fgf2*, *Fgf8*, *Fgfr1*, *Fgfr2*
Transcription factors	*Ap2α*, *Dlx1–6*, *Gli2–3*, *Hoxa2*, *Irf6*, *Lhx8*, *Pax9*, *Pitx1*, *Pitx2*, *Prx1*, *Msx1*, *Tbx1*, *Tbx22*
Cell adhesion molecules	*Pvrl1*, *Connexin43*, *E-cadherin*
Extracellular matrix	*Col2A1*, *Col11A1* and *Col11A2*, *Mmp2*, *Mmp3*, *Mmp9*, *Mmp13*, *Timp1–3*, *Fibronectin*

Gambar2.3 Gen Kunci yang Berperan dalam Pembentukan Orofacial Sesuai dengan Jenisnya

Selain itu, faktor genetis keluarga yang memiliki riwayat kanker juga meningkatkan kemungkinan terjadinya bibir sumbing, terutama kanker gaster, dimana adanya hubungan erat antara *MMP-3 dan E-cadherin pathway (Yildirim et al, 2012)* dan *(Robert Spears and Kathy K.H. Svoboda, 2005).*



Gambar 2.4 Adanya Berbagai Reseptor dan *Signalling-Mollecules* yang Terlibat

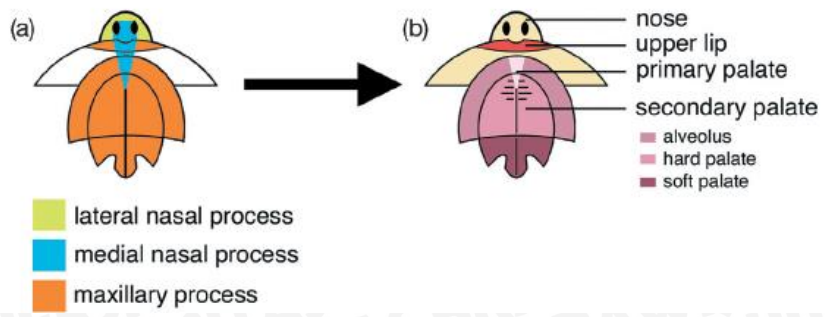
2.1.3.2 Faktor Lingkungan

Ada berbagai faktor lingkungan yang dapat menyebabkan bibir Contoh yang memerlukan interaksi gen adalah faktor merokok dan alkohol dapat berinteraksi dengan MSX 1 dan TGFB. Selain itu adanya kelainan metabolisme enzim , yang berperan dalam interaksi asam folat. Oleh karena itulah suplementasi asam folat sangat dibutuhkan selama kehamilan. Ketika kadar asam folat rendah, makadapat menyebabkan oksidasi homosistein yang penting pada proses perkembangan craniofacial (Linda Knott, 2003). Adapun paparan dioxin yang mampu berikatan dengan reseptor endogen nukleus mampu mengganggu ekspresi TGFB3 *(Brian C. et al, 1999)*. Obat-obatan yang dicurigai sebagai teratogenik penyebab kelainan kongenital, yaitu golongan thalidomid, aminotrepin, kina, phenytoin, asam valproat,

obat-obat penekan selera makan dan kortison. Di samping itu, alkohol, asap rokok, dan kekurangan gizi juga dicurigai sebagai penyebab kelainan bawaan. Penyebab sebagian besar bibir sumbing diperkirakan karena kekurangan seng (Zn) dan pernikahan dengan kerabat. Selain itu merokok juga diduga menyebabkan mutasi TGFα dan hipoksia janin sehingga menyebabkan bibir sumbing (*Coubourne, Martin T; 2004*).

2.1.4 Patogenesis

Bibir sumbing adalah defek umum yang menyebabkan abnormalitas wajah dan penurunan kemampuan berbicara. Foramen insisif merupakan patokan yang membagi antara celah anterior dan posterior.dari bagian anterior ke foramen insisif. Foramen insisif anterior termasuk celah bibir lateral, celah rahang atas, dan celah antara palatum primer dan sekunder. Beberepa defek tersebut disebabkan oleh karena fusi dari prominansia maksilaris yang tidak sempurna ataupun parsial dengan prominansia nasal medial pada satu sisi atau kedua sisinya. Bagian yang terletak di posterior dari foramen insisif celah palatum sekunder dan celah uvula. Celah palatum berasal dari fusi palatine *shelves* yang tidak sempurna, dimana dapat dikarenakan kecilnya *shelveness*, kegagalan *shelveness* untuk elevasi, dan adanya hambatan pada proses padafusi itu sendiri atau kegagalan pada lidah untuk jatuh pada posisinya (disebabkan oleh mikrognathia). Kategori ketiga yaitu yang berasal dari adanya kombinasi celah yang berada di anterior dan posterior ke foramen insisif (Langman, edisi ke 4).



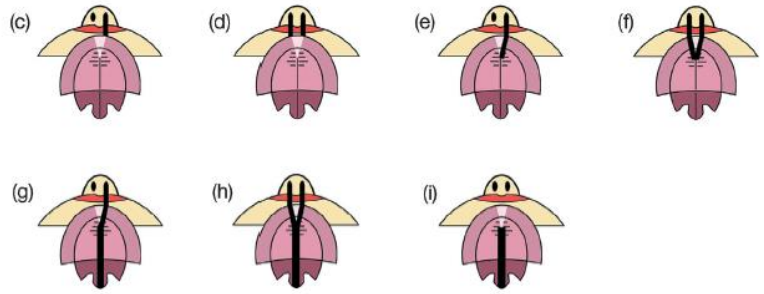


Figure 1 Embryological origins of the midline facial structures. (a, b) In the developing embryo, the lateral nasal processes form the alae and sides of the nose, while the medial nasal processes form the intermaxillary segment, composed of the upper lip philtrum, the primary palate and the four incisor teeth. The maxillary process forms the remainder of the upper lip and the secondary palate, consisting of the hard palate and associated dentition anteriorly and posteriorly, and the soft palate. Various types of orofacial clefting. (c) Unilateral cleft lip; (d) bilateral cleft lip; (e) unilateral cleft lip and primary palate; (f) bilateral cleft lip and primary palate; (g) complete unilateral cleft of the lip and palate; (h) complete bilateral cleft of the lip and palate; (i) isolated cleft of the secondary palate; (j) isolated cleft of the soft palate; (k) submucous cleft of the soft palate.

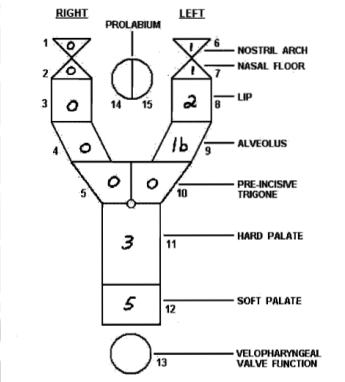
Gambar 2.5 Penjelasan Embriologis Bibir Sumbing dan Palatum Serta Jenis-Jenis Defeknya

2.1.5 Klasifikasi Bibir Sumbing

2.1.5.1 Klasifikasi Harkins

Sistem klasifikasi yang diusulkan pada tahun 1962.

1. Sumbing langit-langit primer
   1) Bibir sumbing
   2) Alveolar sumbing
2. Sumbing langit-langit sekunder
   1) *Palatum mole*
   2) *Palatum durum*
3. Celah *processus mandibulae*
4. *Naso-ocular cleft*: melibatkan hidung menuju wilayah canthal medial.
5. *Oro-ocular cleft*: memanjang dari komisura lisan terhadap retakan palpebral.
6. *Oro-ocular cleft*: memanjang dari komisura mulut menuju daun telinga.



Gambar 2.6 Klasifikasi Bibir Sumbing dan Palatum

a. Bibir sumbing lengkap kanan tidak lengkap kiri

b. Bibir sumbing tidak lengkap kanan

c. Bibir sumbing dan palatum lengkap kanan

d. Bibir Sumbing Bibir Sumbing Inkomplit bilateral

e. Bibir Sumbing dan Palatum Komplit Bilateral

Gambar 2.7 Pembagian Bibir Sumbing

2.2 *Matrix Metalloproteinase* 3

Matriks metalloproteinase pertama kali diidentifikasi pada vertebra oleh Jerome Gross dan Charles M. Lapiere pada tahun 1962 yang meneliti degradasi kolagen *triple-helical* selama metamorfosis kecebong (Krizkova *et al,*2011).

2.2.1 Definisi *Matrix Metalloproteinase* 3 (*Stromelysin* 1)

Degradasi ECM (*Extra Cellular Matrix*) merupakan komponen yang sangat penting dalam perkembangan, morphogenesis,*tissue-repair* dan *tissue-remodelling*. Manusia memiliki 24 gen matrixin/ matrix metalloproteinase, dimana 23 matrixin/MMP dengan pengkode ganda untuk MMP-23. Aktivitas MMP dipengaruhi oleh TIMP (*Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase*) dan aktivasi faktor zymogen (H. Nagase, 2006). Matrix MMP terlibat dalam pergantian dan degradasi protein matriks ekstraselular. Berdasarkan kelompok domain dan preferensi substratnya, MMP digolongkan menjadi *kolagenase, gelatinase, stromelysins, matrilysin, membran-type (MT)*, dll.

MMP memegang peran pusat dalam embriogenesis dan kondisi-kondisi fisiologis seperti proliferasi, pergerakan sel, remodelling, penyembuhan luka, dan kunci dalam proses reproduksi (ovulasi, implantasi embrio, involusi prostat, menstruasi dan proliferasi endometrium), perbaikan regeneratif (secara atipikal, pada fibrosis jaringan) dan angiogenesis (Amaliane, 2007, the biology of MMP) (Wilkins Port-CE, et al. 2012).

Adapun fungsi MMP-3 adalah pada regulasi sebagian besar protein ECM seperti kolagen tipe IV, V, IX, X, proteoglikan, fibronektin, laminin, dan fibrillin 1.. Fungsi molekularnya sebagai *hidrolase, metalloprotease*, dan *protease*. Ligand dari MMP-3 adalah zinc dan kalsium.

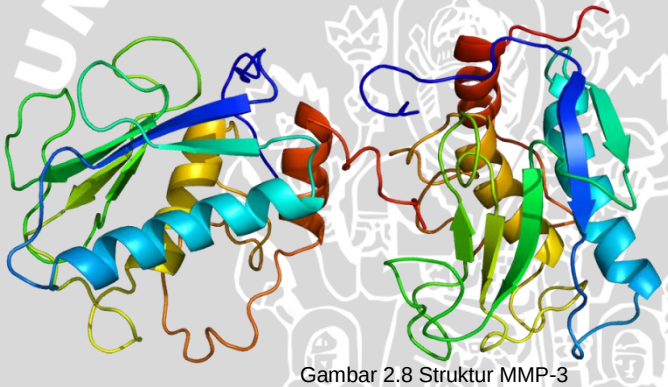
2.2.2 Jenis *Matrix Metalloproteinase*

Hingga saat ini ada 26 MMP yang berbeda dan 24 diantaranya telah teridentifikasi gen

yang mengkodenya. Pengklasifikasian berdasarkan spesifitas substrat, kemiripan urutan, dna kelompok domainnya. MMPs pada vertebra bisa dibagi menjadi 6 kelompok yaitu *kolagenase, matrisilin, stromelysins, membrane-type*-MMPs, dan MPs lainnya. Protein ini disekresi pertama kali dalam bentuk proenzim atau pro MMP dan memerlukan aktifasi proteolitik.

2.2.3 Struktur *Metrix Metalloproteinase* 3

MMP merupakan keluarga multigenus dari proteolitik yang bergantung pada Zinc, bekerja pada PH netral (Yamamoto H. et al, 2006). MMP-3 dikode oleh gen 11q 23. MMP3 mempunya 3 α-helices dan *connecting-loops*. Domain yang dimilikinya seperti dipaparkan diatas yaitu *signal peptide, pro- domain, cysteine switch motif, linker* 1, Cat, dan Hp



Gambar 2.8 Struktur MMP-3

Aktifitas MMP diregulasi oleh inhibitor endogen yang disebut TIMPs (Curry T. E. Jr., Osteen K. G., 2003.). Secara garis besar terdiri dari : 1) sinyal peptida yang mengarahkan MMP untuk mensekresi atau jalur insersi membran plasma; 2) prodomain; 3) katalitik domain berikatan dengan zinc; 4) *domain hemopexin* yang menjadi perantara interaksi dengan substrat dan enzim spesifik; 5) regio *hinge* yang berhubungan dengan katalitik dan *domain hemopexin.* MMP memiliki struktur multidomain, dimana secara umum terdiri dari 80 *propeptide*, domain katalitik MMP terdiri dari 170 asam amino, *hinge region*, serta domain hemopexin yang terdiri dari 200 asam amino. Struktur yang umum ditemui pada MMP salah satunya adalah *Zinc-binding* motif HEXXHXXGXXH pada domain katalitik dan

motif *cysteine-switch* PRGXPD pada domain *propeptide*, dimana terdapat tiga histidin pada koordinate *zinc-binding* dan sistein pada koordinat *propetide* dengan *zinc-ion* katalitik. Koordinat Cys-Zn+ inilah yang tetap menginaktifkan pro-MMP. Domain hemopexin sangatlah penting pada proses kolagenolitik pada kolagenase.

Signal peptide mensekresikan langsung dari sel, dimana propeptide penting untuk memepertahankan pro-MMP dalam bentuk laten. Domain katalitik memiliki tempat ikat dengan Zinc yang sangat banyak dan kaya akan prolin. Hinge region menghubungkan domain katalitik dengan C-terminal dari domain hemopexin, dimana domain ini akan menspesifikkan substrat MMP dan memediasi substrat MMP tersebut dengan TIMPs

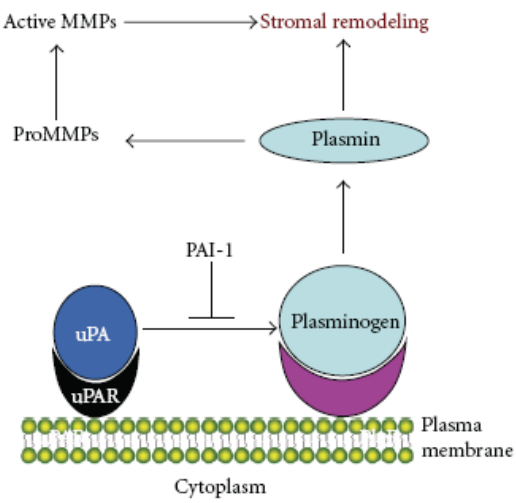
2.2.5 Jalur Transduksi MMP-3

Aktivasi MMP terjadi pada level transkripsi yang dapat dipengaruhi oleh adanya kontak dengan ECM, faktor perumbuhan, sitokin, dan hormon. Mekanisme induksi MMP berbeda-beda, tergantung pada ciri khas sel yang mampu memproduksi enzim. Salah satu promotor yang dpaat menginduksi mengandung AP-1 cis element pada lokasi transkripsi. Ketika kondisi ekstraseluler mengaktifkan faktor kompleks transkripsi AP-1 (dimer yang terdiri dari Fos dan Jun), yang akan berikatan dengan AP-1 *binding site* pada promotor, maka akan terinduksi transkripsi.

MMP disintesis sebagai pre-prometalloproteinase. Sinyal peptida dihilangkan, sehingga terbentuklah pro-MMP. Pemotongan ini lebih bersifat intramolekular daripada intermolekular, sehingga dapat menghasilkan *intermediete* Proteolititik inisiasi akan memotong pada *loop* yang terekspos, diantara helix 1 dan 2dari propeptida. Pemotongan propeptida inilah yang menyebabkan destabilisasi dari propeptida lainnya, termasuk interaksi sistein-zinc. Sehingga akan memicu aktivasi intermolekuler dari MMP *intermediete* atau MMP yang sudah teraktivasi. Pemotongan sebagian kecil ataupun lengkap dari propeptida oleh MMP-intermediate ataupun MMP yang sudah aktif inilah disebut dengan

stepwise activation. Regulasi dari mekanisme ini ditentukan oleh TIMP ataupun enzim yang spesifik pada lokasi tersebut. Adapun fitur unik pada MMP yaitu dapat diaktivasi oleh merkuri, SH reagents dan *chaotropic-agents*. Properti inilah yang sering digunakan di laboratorium. Selain itu, oksidan seperti HOCI- dan ONOO- dapat mengaktivasi MMP dengan interaksi sistein pada *cysteine-switch*, biasanya hal ini terjadi pada proses inflamasi.

Aktivasi MMP oleh plasmin juga jalur yang relevan pada in vivo. Plasmin dihasilkan oleh *tissue plasminogen activator* yang berikatan dengan fibrin dan *urokinase activator* sehingga dapat berikatan dengan reseptor permukaan pada sel yang spesifik. Plasminogen dan *urokinase-plasminogen activator* merupakan *protein membrane-associated* yang dapat melokalisasi aktivasi pro-MMP serta merubah kondisi ECM.



Gambar 2.9 Jalur Aktivasi MMP

2.2.6 Peranan MMP-3 dalam Bibir Sumbing

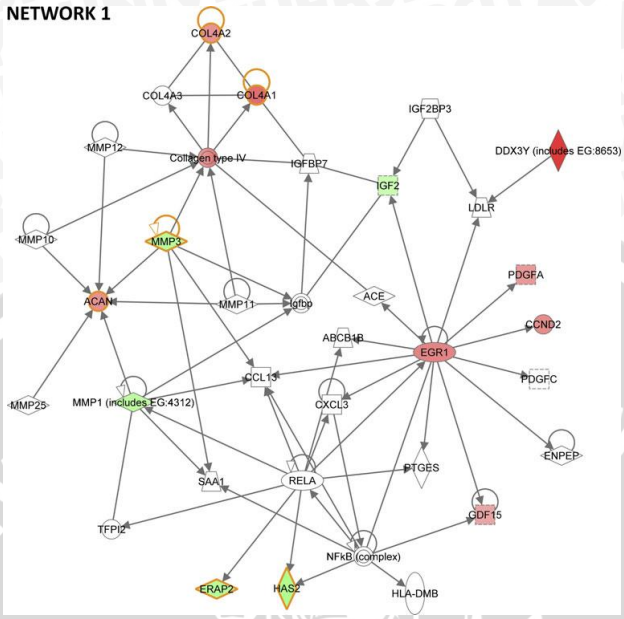
MMP 3 merupakan protein yang paling sering dibahas karena perannya yang signifikan dalam kejadian bibir sumbing. Hal ini dikarenakan hubungan langsung antara MMP-3 dengan kolagen tipe 4, laminin, *proteoglycan*, dan *fibronectin*. Dimana protein tersebut memiliki peran besar pada kondisi ECM saat apoptosis dan remodelling *neural crest*.

Biological activities mediated by MMP cleavage

Biological effect	Responsible MMPs	Substrate cleaved
Keratinocyte migration and reepithelialization	MMP-1	Type I collagen
Osteoclast activation	MMP-13	Type I collagen
Neurite outgrowth	MMP-2	Chondroitinsulphate proteoglycan
Adipocyte differentiation,	MMP-7,	Fibronectin
cell migration	MMP-1,-2, and -3	Fibronectin
cell migration	MT1-MMP	CD44
Mammary epithelial cell apoptosis	MMP-3	Basement membrane
Mammary epithelial alveolar formation	MMP-3	Basement membrane
Epithelial-mesenchymal conversion (mammary epithelial cells)	MMP-3	E-cadherin
Mesenchymal cell differentiation with inflammatory phenotype	MMP-2	Not identified
Platelet aggregation	MMP-1	Not identified
Generation of angiostatin-like fragment	MMP-3	Plasminogen
	MMP-7	Plasminogen
	MMP-9	Plasminogen
	MMP-12	Plasminogen
Generation of endostatin-like fragment	MMPs	Type XVIII collagen
Enhanced collagen affinity	MMP-2, -3, -7, -9, and -13 (but not MMP-1)	BM-40 (SPARC/Osteonectin)
Kidney tubulogenesis	MT1-MMP	Type I collagen
Release of bFGF	MMP-3, and -13	Perlecan
Increased bioavailability of IGF1 and cell proliferation	MMP-1, -2, -3, -7 [105], and -19[106]	IGFBP-3
	MMPs	IGFBP-5
	MMP-11	IGFBP-1
Activation of VEGF	MMPs	CTGF
Epithelial cell migration	MMP-2, MT1-MMP, MMP-19 [107]	Laminin 5γ2 chain
	MT1-MMP [108]	Lamin 5β3
Apoptosis (amnion epithelial cells)	Collagenase	Type I collagen
Pro-inflammatory	MMP-1, -3, and -9	Processing IL-1β from the precursor
Tumor cell resistance	MMP-9	ICAM-1
Anti-inflammatory	MMP-1, -2, and -9	IL-1β degradation
Anti-inflammatory	MMP-1, -2, -3, -13, -14	Monocyte chemoatractant protein-3
Increased bioavailability of TGF-β	MMP-2,-3,-7	decorin
Disrupted cell aggregation and increased cell invasion	MMP-3, MMP-7	E-cadherin
Reduced cell adhesion and spreading	MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP	Cell surface tissue transglutaminase

Gambar 2.10 Aktivitas Biologis MMP

Ada 13 protein yang paling signifikan dalam kejadian cleft lip dan 8 diantaranya merupkan protein yang bertanggung jawab dalam degradasi maktriks ekstraselular, yaitu *ACAN, COL4A1, COL4A2, GDF15, IGF2, MMP1, MMP3* and*PDGFa.*



Gambar 2.11. Hubungan antar protein dalam bibir sumbing (Pada up-regulated protein berwarna merah, sedangkain down-regulated protein berwarna hijau. Garis yang solid mengartikan adanya hubungan.)

MMP 3 termasuk dalam kategori kolagenase mayor. Dimana protein ini mampu mendegradasi kolagen tipe IV, V, IX, dan X (Gang Hu, 2011). Protein diproduksi oleh berbagai macam sel seperti fibroblas, keratinosit, sel endotel, makrofag, hepatosit, kondrosit, dan osteoblast. (Amelianie, 2007). MMP-3 memegang peran penting dalam proses degredasi ECM. Perubahan ataupun aktivasi ECM dapat menyebabkan perubahan irreversibel pada ekologi selular (Zena Werb, 1997). ECM memgang peran yang sangat penting dalam proses migrasi sel, apoptosis, dan tissue-remodelling, dimana MMP memerankan peran primer pada proses ini contohnya dalam mendegredasi barrier kolagen, fibronectin, dan laminin (Ivan Stamenkovic, 2003). Pada analisis clustering menunjukkan bahwa transkripsi MMP-3, ACAN, COL4A1, dan COL4A2 terko-regulasi. Dimana MMP3 mengalami *down-regulated* dan COL4A1 dan COL4A2 mengalami *up-regulated*.

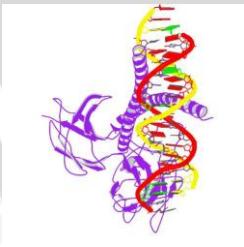
2.3 *Activating Protein*-1

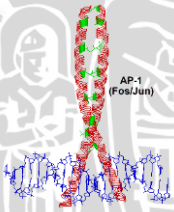
Activator Protein-1 merupakan faktor transkripsi nuklear yang teraktivasi pada saat perkembangan embrio. AP-1 merupakan salah satu protein pertama yang teridentifikasi secara spesifik urutan faktor transkripsinya. Protein ini merupakan kumpulan dimer faktor transkripsi yaitu Jun, Fos, ataupun ATF (*AP-1 Transcription Factor*) (Karin, Michael et al. 1997).

2.3.1 Definisi AP-1

AP-1 pertama kali dikenal sebagai faktor transkripsi terinduksi *12-O-tetradecanoylphorbyl- 13-acetate* (TPA). Karena TPA *Element Factor* (TRE) teridentifikasi sebagai *binding site* berbagai macam agen viral, maka AP-1 dikelompokkan ke bZIP (*basic region leucine zipper*). AP-1 merupakan kompleks dimer protein Jun dan Fos, dan dibagi menjadi kelompok c-Jun, c-Fos, FosB dan beberapa kelompok lainnya. AP-1 diregulasi melalui jalur MAPK yang diinduksi oleh faktor pertumbuhan, stres lingkungan dan beberapa faktor lainnya. AP-1 mengatur secara luas proses selular termasuk proliferasi, diferensiasi dan apoptosis (Lee SY, 2012). c-Jun dan c-Fos dikenal sebagai homologi selular *oncoprotein* pada mamalia. Selain itu ditemukan bahwa faktor pertumbuhan dan promoter tumor ikut menginduksi aktivitas dari AP-1 yang menghubungkan AP-1 terhadap kontrol pertumbuhan selular dan transformasi neoplastik. AP-1 mengontrol proliferasi sel dengan seperti cyclin D1, cyclin A, cyclin E, p53, p21, Cip1, p16, Ink4a, dan p19 ARF(Shaulian and Karin, 2002)

2.3.2 Struktur AP-1



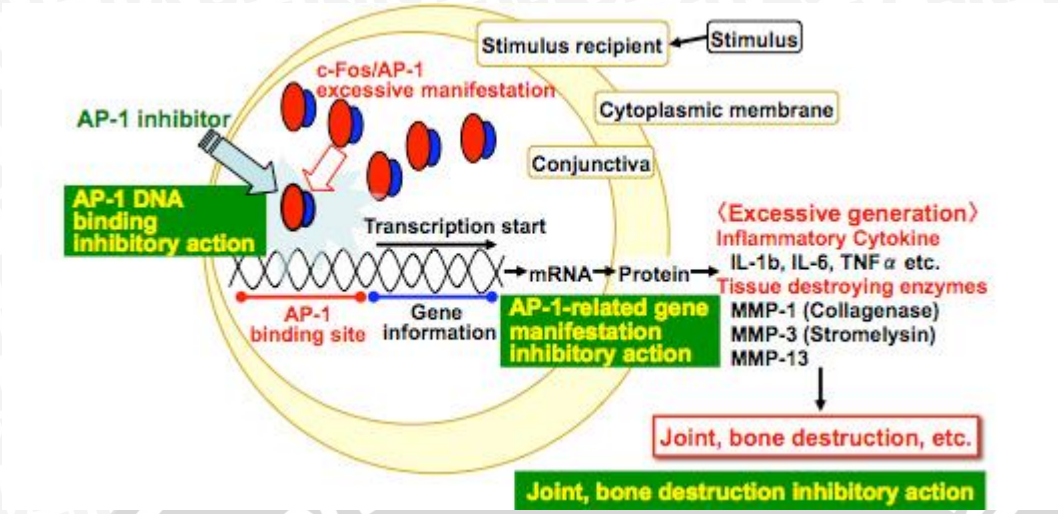


Gambar 2.11 Struktur AP-1

2.3.2.1 c-Jun

c-Jun merupakan protein yang teridentifikasi sebagai komponen utama dari AP-1. *Proto-oncogen* c-Jun didapatkan dari *avian sarcoma* virus 17 pada 1987 homolog selular dari retroviral oncogene v-Jun. c-Jun terdiri dari 334 asam amino. Domain yang membedakan c-Jun dan Fos adalah bZIP (*the leucine zipper*) yang merupakan domain dasar dan transaktifasi.

2.3.3 Transduksi Sinyal



Gambar 2.12 Jalur Transduksi AP-1

AP-1 diregulasi di beberapa level. Ekspresi protein AP-1 diatur dengan mengomtrol faktor transkripsi mereka sendiri. Fungsi AP-1 juga bergantung pada komposisi DNA di DNA-*binding-complex*. Adapun mekanisme regulasi lainnya adalah regulasi *post-translational modification* dengan cara fosforilasi. Selain itu diregulasi dengan cara proses *ubiquitination*, yaitu degradasi *proteasome-targeted-protein*.

2.3.4 Peran AP-1 dalam Bibir Sumbing

AP-1 memiliki fungsi yang sangat penting dalam proses aktivasi MMP-3, dimana MMP-3 memiliki fungsi dalam proses *remodelling* ECM. Proses ini merupakan salah satu proses kunci dari pembentukan bibir. Pada proses *remodelling* dibutuhkan proses apoptosis terlebih dahulu. MMP3 memiliki faktor regulasi yang sangat ketat sehingga mampu menghasilkan ekspresi yang spesifik sesuai dengan respon dari sel ataupun jaringan individual tersebut. AP-1 site pada -70 bp *upstream* memiliki kemiripan dengan *cis-acting elemen* pada promotor MMP. Situs tersebut yang menyebabkan AP-1 menjadi salah satu faktor regulasi dominan daripada MMP. Adapun transaktivasi oleh sitokin, PMA (*phorbol myrytate acetate*), dan faktor pertumbuhan diperlukan agar terjadinya interaksi spesifik antara AP-1 dan *cis-acting elemen* lainnya. AP-1 merepresi MMP dengan mentransformasi TGF, retinoid, dan

glukokortikoid, walaupun ada jalur AP-1 *dependent*. Peran jalur-jalur AP-1 lainnya memegang peran penting dalam ekspresi MMP karena dibutuhkan interaksi dengan cis-acting elemen pada promoter lainnya serta faktor transkripsi yang terlibat. AP-1 dapat menghasilkan hasil yang berbeda atau bahkan kebalikan tergantung pada konteks selular, hal ini dipengaruhi oleh sifat AP-1 yaitu protein transkripsi yang bekerja pada apoptosis serta factor pertumbuhan. Kompleks inilah yang dapat menimbulkan induksi dan represi MMP (Benbow, Ulrike; 1997).