

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Dental Electromagnetic Field Appliance (DELFI)*

Electromagnetic Field Appliance merupakan salah satu jenis terapi medan elektromagnetik. Terapi ini adalah salah satu jenis terapi yang sering digunakan pada bidang orthopedik utamanya untuk mengatasi fraktur tulang (Aaron, 2004) dan luka kronis (Akai, 2002). Terapi ini merupakan terapi eksternal-non invasif, yang menghasilkan gelombang elektromagnetik. Mekanisme kerja alat ini tidak menimbulkan gangguan pada otot ataupun saraf (Pilla, 2006).

Medan listrik yang diciptakan oleh perbedaan tegangan. Semakin tinggi tegangan, semakin kuat medan yang dihasilkan. Hal yang membuat berbagai bentuk medan elektromagnetik berbeda adalah variasi frekuensi atau panjang gelombang. Frekuensi menggambarkan jumlah osilasi atau siklus per detik, sedangkan panjang gelombang menggambarkan jarak antara satu gelombang dengan gelombang berikutnya. Semakin tinggi frekuensinya, semakin pendek panjang gelombangnya. Sebuah analogi sederhana akan membantu untuk menggambarkan konsep: Ikat tali panjang untuk pegangan pintu dan pegang ujung bebas tali. Lalu, gerakkan tali ke atas dan kemudian turun perlahan-lahan akan menghasilkan gelombang besar tunggal; gerak lebih cepat akan menghasilkan serangkaian gelombang kecil. Panjang tali tetap konstan, oleh karena itu, semakin banyak gelombang menghasilkan (frekuensi yang lebih tinggi) yang lebih kecil akan menjadi jarak antara mereka (panjang gelombang lebih pendek) (WHO, 2015).

Terapi elektromagnetik dapat menstimulasi pertumbuhan jaringan yang rusak melalui gelombang maupun amplitudo tertentu sehingga memodulasi daerah magnetik. Efisiensi alat bukan berdasarkan jumlah energi yang tertransfer ke tubuh tapi gelombang yang diradiasikan ke individu. Kemampuan refleksi gelombang yang menyerap energi dalam tubuh dan efisiensi alat yang tinggi berdasarkan panjang gelombang yang digunakan serta kombinasi frekuensinya (Tejera, 2013). DELFI (*Dental Electromagnetic Field Appliance*) merupakan pengembangan dari terapi medan elektromagnetik di kedokteran gigi khususnya dalam penyembuhan luka pada soket terbuka pasca ekstraksi gigi tikus *Rattus norvegicus*.

2.1.1 Mekanisme Kerja DELFI

Mekanisme interaksi *biophysical* antara DELFI dan jaringan biologis masih terus dipelajari. Salah satu modelnya adalah pendekatan linear *physicochemical* dimana model elektrokimia dari sel akan dikenakan gelombang DELFI dengan gelombang yang berbeda-beda dan diharapkan sel dapat menerima efek biologis yang diinginkan. Metode transduksi yang diterima oleh sebagian besar peneliti adalah melalui *biophysical transduction* dimana ion/ligand mengikat pada permukaan sel dan junction yang memodulasi rangkaian proses biokimia menghasilkan proses fisiologis yang dapat teramati (Aaron, 2004).

Studi menunjukkan bahwa sel endotel merupakan primary target dari terapi DELFI. Sel endotel yang aktif disebabkan oleh terekspos oleh paparan terapi DELFI serta diaktifkan oleh pelepasan *growth factor* dan sitokin yang dihasilkan makrofag. Terapi DELFI menginduksi sel endotel yang berdekatan untuk menstimulasi dan melepaskan protein secara *parakrin* serta meningkatkan angiogenesis (Oren, 2004). Migrasi sel endotel ke dalam luka diatur oleh FGF-2,

PDGF dan TGF- β . Proliferasi sel endotel akan membentuk lumen kemudian deposisi dari membran basal akan menghasilkan maturasi kapiler pembuluh darah. Peningkatan proses angiogenesis akan mempercepat penyembuhan luka karena jaringan yang baru mendapatkan suplai nutrisi yang cukup untuk berproliferasi (Kumar, 2007). Pada tahap angiogenesis akan meningkatkan pelepasan FGF-2, pada tahap granulasi akan meningkatkan pelepasan TNF- α , pada tahap remodeling akan meningkatkan pelepasan TGF- β . Proliferasi osteoblas dan diferensiasinya dimediasi juga oleh NO (Diniz, 2002). Frekuensi lebih rendah dapat memberikan efek lebih efektif dalam pelepasan ion Ca^{2+} (Goldsworthy, 2007).

Pemberian sinyal oleh mediator terlarut dapat terjadi secara langsung antara sel yang berdekatan, atau melewati jarak yang lebih jauh. Sel yang berdekatan berhubungan melalui gap junctions, yaitu saluran hidrofilik sempit yang menghubungkan kedua sitoplasma sel dengan baik. Saluran tersebut memungkinkan pergerakan ion kecil, berbagai metabolit, dan molekul second messenger potensial, tetapi bukan makromolekul yang lebih besar. Pemberian sinyal melalui ekstrasel melalui mediator terlarut terjadi dalam empat bentuk yang berbeda antara lain pemberian sinyal *autokrin* yaitu saat suatu mediator terlarut bekerja secara menonjol (atau bahkan eksklusif) pada sel yang menyekresinya. Jalur ini penting pada respons imun (sitokin) dan pada hiperplasia epitel. Pemberian sinyal *parakrin* berarti mediator hanya memengaruhi sel berdekatan. Untuk melaksanakannya hanya memerlukan difusi minimal, yang sinyalnya didegradasi dengan cepat, dibawa oleh sel lain, atau terperangkap didalam ECM, jalur ini penting untuk merekrut sel radang menuju tempat infeksi dan untuk proses penyembuhan luka terkontrol. *Sinaptik* yang jaringan saraf teraktivasi

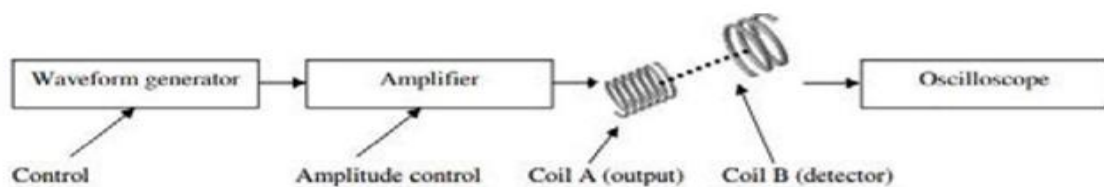
menyekresi neurotransmitter pada suatu penghubung sel khusus (sinaps) menuju sel target seperti syaraf atau otot lain. *Endokrin* yang substansi pengaturannya misal oleh hormon yang dilepaskan ke dalam aliran darah dan bekerja pada sel target yang berjauhan (Kumar, 2007).

Berdasarkan teori Naomi (2003) mekanisme kerja terapi gelombang elektromagnetik melewati dua step yaitu menginisiasi mekanisme biophysical dari gelombang elektromagnetik diterima dan diubah menjadi sinyal biologi selanjutnya terjadi perubahan *psychological/behavioral*.

Terapi medan elektromagnetik memiliki efek yang langsung dan tidak terbatas pada farmakokinetik, karena gelombang yang terjadi langsung bereaksi dengan daerah yang terluka dan arus terinduksi secara instan ketika kumparan transmisi ke daerah yang terkena (Gordon, 2007). Suatu studi membuktikan efek medan elektromagnetik terhadap rasa sakit dan edema pada tikus menunjukkan 100% penghambatan rasa sakit dan 50% reduksi edema pada hewan dengan waktu terapi selama 225 menit. Jika dibandingkan dengan nitroaspirin yang hanya memberi 50% penghilang rasa sakit pada 200 menit dengan dosis maksimum pada model yang sama (Goldsworthy, 2007). Terapi medan elektromagnetik dapat menurunkan rasa sakit (Cheing, 2005). Terapi tidak mempengaruhi sel lain pada homeostasis dikarenakan pada sel lain tidak terjadi peningkatan kadar Ca^{2+} bebas *cytosolic* sehingga tidak terjadi respon terhadap DELFI. Terapi medan elektromagnetik pada penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa dapat meningkatkan aliran darah, meningkatkan sintesis kolagen, infiltrasi granulosit, dan menghambat pertumbuhan beberapa patogen luka (Kinney, 2005).

2.1.2 Komponen DELFI

Perakitan komponen dapat menggunakan berbagai macam gelombang seperti pemilihan bentuk gelombangnya : sinus, segitiga, kotak. Amplifier yang digunakan untuk mengontrol amplitudo dari gelombang. Waveform generator berfungsi sebagai pembangkit gelombang elektromagnet, amplifier berfungsi sebagai penguat daya, coil a (output) sebagai pemancar gelombang, coil b (detector) sebagai penerima gelombang dan oscilloscope sebagai pengukur gelombang. Setelah sinyal diperkuat akan masuk ke dalam kumparan coil dengan impedansi sekitar 4-9 ohm gelombang AC, impedansi menggunakan daya sebesar 12-15 watt. Lalu jaringan biologi dimasukkan ke dalam kavitas kumparan dan sensor digunakan akan menimbulkan interaksi antara medan magnet dengan jaringan manusia. Terapi ini hanya memiliki sedikit efek resiko (Tejera, 2013).



Gambar 2.1 Komponen DELFI
(Tejera, 2013)

Terapi bekerja melalui beberapa cara antara lain mengurangi rasa sakit dengan memproduksi endorfin *natural pain killer*, mengurangi inflamasi dengan menekan enzim inflamasi yang menyebabkan bengkak, kemerahan, nyeri, dan panas (Tejera, 2013). Terapi ini dapat meningkatkan pelepasan enzim

antiinflamasi; meningkatkan drainase limfatik dengan meningkatkan sirkulasi dan mempercepat penyembuhan; melonggarkan ketegangan otot lurik maupun otot halus pada permasalahan sendi dan penurunan mobilitas; mempercepat perbaikan tulang dengan merangsang proliferasi fibroblastik dan osteoblastik (Goldsworthy, 2007).

2.2 Ekstraksi Gigi

Ekstraksi gigi merupakan suatu prosedur bedah yang dilakukan dengan tang atau elevator dan terkadang menimbulkan komplikasi. Ekstraksi gigi yang ideal adalah ekstraksi sebuah gigi atau akar gigi yang utuh tanpa menimbulkan rasa sakit dengan trauma yang sekecil mungkin pada jaringan penyangga, sehingga bekas luka dapat sembuh dengan normal dan tidak menimbulkan problema prostetik pasca bedah. Ekstraksi gigi akan meninggalkan soket gigi dan menimbulkan luka pada jaringan lunak disekitarnya. Bila penatalaksanaan penyembuhan luka tidak diperhatikan dengan serius dapat meningkatkan keparahan luka dan juga terjadinya komplikasi seperti dry socket, terbentuknya trismus, hypoesthesia, matinya gigi sekitar soket, pembentukan pocket, terbentuknya saluran sinus, dan fistula (Pedlar, 2001). Riwayat medis yang lengkap sangat penting sebelum prosedur tindakan bedah mulut. Anamnesa dilakukan untuk mengetahui apakah pasien mengkonsumsi obat tertentu seperti antikoagulan, orang yang mengalami radiasi dalam perawatan kanker (Courthard, 2003).

Ekstraksi gigi, merupakan suatu tindakan pembedahan yang melibatkan jaringan tulang dan jaringan lunak dari rongga mulut, tindakan tersebut dibatasi oleh bibir dan pipi dan terdapat faktor yang dapat mempersulit dengan adanya

gerakan dari lidah dan rahang bawah. Ekstraksi gigi dapat dilakukan bilamana keadaan lokal maupun keadaan umum penderita (*physical status*) dalam keadaan yang sehat. Kemungkinan terjadi suatu komplikasi yang serius setelah ekstraksi. Dokter gigi perlu memiliki pengetahuan yang mendalam tentang teknik-teknik ekstraksi diperlukan dalam melakukan tindakan ekstraksi agar dapat mencegah atau mengurangi terjadinya efek samping/komplikasi yang tidak diinginkan. Kesatuan dari jaringan lunak dan jaringan keras gigi dalam cavum oris dapat mengalami kerusakan yang menyebabkan adanya jalur terbuka untuk terjadinya infeksi yang menyebabkan komplikasi dalam penyembuhan dari luka ekstraksi. Keberhasilan ekstraksi gigi ditentukan oleh pemahaman yang baik tentang anatomi gigi, pemeriksaan klinis dan radiologi yang berkaitan dengan perencanaan prosedur dan pemilihan teknik yang baik dan benar, menginformasikan serta meminimalkan ketakutan pasien saat ekstraksi (Fragiskos, 2007).

Pada dasarnya ekstraksi gigi atau akar memiliki dua teknik yaitu teknik tertutup (*closed technique*) dan teknik terbuka (*open technique*). Teknik tertutup juga dikenal sebagai teknik sederhana atau teknik forcep. Teknik terbuka dikenal sebagai ekstraksi bedah atau teknik flap (Fragiskos, 2007).

Gigi diindikasikan memerlukan tindakan ekstraksi yaitu gigi dalam kondisi karies yang parah, periodontitis yang parah disertai kegoyangan, impaksi, gigi sulung yang persisten, *supernumerary teeth*, bagian dari perawatan orthodontik (Courthard, 2003). Kontraindikasi ekstraksi antara lain pasien yang mengalami infeksi mulut akut seperti *necrotizing ulcerative gingivitis* (NUG) atau *herpetic gingivostomatitis*. Gigi pada area yang pernah mengalami radiasi dapat

mengakibatkan *osteonecrosis*. Pasien memiliki riwayat sistemik seperti diabetes militus yang tidak terkontrol dan *blood dyscrasias* (Pedlar, 2001).

2.2.1 Komplikasi Ekstraksi Gigi

Berbicara masalah ekstraksi gigi tidak terlepas dari beberapa komplikasi normal yang menyertainya seperti terjadinya perdarahan sesaat, oedem (pembengkakan) dan timbulnya rasa sakit. Komplikasi sendiri merupakan kejadian yang merugikan dan timbul diluar perencanaan dokter gigi. Oleh karena itu, kita selaku dokter gigi harus tetap mewaspadaai segala kemungkinan dan berusaha untuk mengantisipasinya sebaik mungkin. Hal ini bertujuan untuk mencegah terjadinya komplikasi lanjutan dengan resiko yang lebih besar pula (Surati, 2002). Pembedahan merupakan tindakan yang dapat menimbulkan perdarahan, untuk penderita dengan kondisi yang normal, perdarahan yang terjadi dapat ditangani. Hal yang berbeda dapat terjadi apabila pasien mengalami gangguan sistem hemostasis, perdarahan yang hebat dapat terjadi dan sering mengancam kelangsungan hidupnya. Ekstraksi yang sukar dapat memungkinkan terjadi fraktur tulang alveolar sebaiknya giginya dipisahkan terlebih dahulu dari tulang yang patah, baru dilanjutkan ekstraksi. Terjadinya fraktur (patah tulang) yang tidak diharapkan dari bagian soket gigi, atau tulang mandibula atau maksila dikarenakan kesalahan tehnik operator saat melakukan ekstraksi gigi. Kerusakan bekuan darah ini dapat disebabkan oleh trauma pada saat ekstraksi (ekstraksi dengan komplikasi), dokter gigi yang kurang berhati-hati, penggunaan kontrasepsi oral, penggunaan kortikosteroid, dan suplai darah (suplai darah di rahang bawah lebih sedikit daripada rahang atas). Kurangnya irigasi saat dokter gigi melakukan tindakan juga dapat menyebabkan dry socket. Gerakan menghisap dan menyedot seperti kumur-kumur dan merokok segera setelah

ekstraksi dapat mengganggu dan merusak bekuan darah. Kontaminasi bakteri adalah faktor penting dalam terjadinya *dry socket*. Oleh karena itu, orang dengan kebersihan mulut yang buruk lebih beresiko mengalami *dry socket* pasca ekstraksi gigi. Demikian juga pasien yang menderita gingivitis (radang gusi), periodontitis (peradangan pada jaringan penyangga gigi), dan perikoronitis (peradangan gusi di sekitar mahkota gigi molar tiga yang impaksi) (Peterson, 2004). Rasa sakit pasca operasi akibat trauma jaringan keras dapat berasal dari cederanya jaringan lunak/ tulang karena terkena instrument atau bur yang terlalu panas selama tindakan. Mencegah kesalahan teknis dalam tindakan, memperhatikan penghalusan tepi tulang yang tajam, serta pembersihan soket tulang setelah ekstraksi dapat menghilangkan penyebab rasa sakit setelah ekstraksi gigi (Peterson, 2004).

2.3 Luka

Luka adalah kerusakan jaringan tubuh oleh karena jejas fisik ataupun kimia yang menyebabkan gangguan struktur normal (Samsuhidayat, 2005). Perlukaan terhadap jaringan umumnya diikuti oleh reaksi lokal yang akut dan sebagian besar mempunyai karakteristik pada rangkaian perubahan vaskular (Indraswary, 2011).

2.3.1 Klasifikasi Luka

Menurut David Lee dan Andrew J.E. (2003) luka diklasifikasikan menjadi empat yaitu luka bersih, luka bersih terkontaminasi, luka terkontaminasi dan luka kotor.

a. Luka Bersih

Luka bersih adalah luka dimana tidak terdapat viscus, tidak ada daerah yang septik dan tingkat infeksinya kurang dari 3%.

b. Luka Bersih Terkontaminasi

Suatu tindakan bedah pada daerah yang tidak terinfeksi tetapi dimungkinkan ditemukan bakteri. Tingkat infeksi pada luka bersih terkontaminasi kurang dari 10%.

c. Luka Terkontaminasi

suatu tindakan bedah didaerah yang terdapat daerah yang terdapat organisme kotor, yang mana suatu daerah telah terinfeksi namun tanpa pembentukan nanah, dan terdapat luka terbuka yang telah terpapar kurang lebih selama 4 jam. Luka terkontaminasi ini, sepsis lebih dari 30%.

d. Luka kotor

suatu tindakan operasi di daerah yang telah terinfeksi (misal abses) yang telah terpapar lebih dari 4 jam. Semu luka ini terinfeksi.

2.3.2 Penyembuhan luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses perbaikan jaringan yang sangat kompleks dan dinamis. Proses penyembuhan jaringan terdiri dari rangkaian reaksi inflamasi dan perbaikan jaringan yang berlanjut, dimana dalam proses tersebut terjadi infiltrasi dan interaksi antara sel epitel, sel endotel, sel radang, trombosit dan sel fibroblast secara perlahan untuk kembali berfungsi normal (Wilson *et al*, 2006).

Proses penyembuhan luka melewati 3 fase dasar yakni, fase inflamasi (radang), fase proliferasi/fibroplastik, dan fase remodelling (Peterson *et al*, 2003).

Fase-fase tersebut dapat terjadi secara berkelanjutan, terintegrasi, dan bersamaan (Wilson *et al*, 2006).

2.3.2.1 Fase Inflamasi (hari ke-1 sampai hari ke-5)

Pada luka yang menembus epidermis, akan merusak pembuluh darah menyebabkan pendarahan. Untuk mengatasinya terjadilah proses hemostasis. Proses ini memerlukan peranan platelet dan fibrin. Pada pembuluh darah normal, terdapat produk endotel seperti prostacyclin untuk menghambat pembentukan bekuan darah. Ketika pembuluh darah pecah, proses pembekuan dimulai dari rangsangan collagen terhadap platelet. Platelet menempel dengan platelet lainnya dimediasi oleh protein fibrinogen dan faktor von Willebrand. Agregasi platelet bersama dengan eritrosit akan menutup kapiler untuk menghentikan pendarahan (Lawrence, 2002). Saat platelet teraktivasi, membran fosfolipid berikatan dengan faktor pembekuan V, dan berinteraksi dengan faktor pembekuan X. Aktivitas protrombinase dimulai, memproduksi trombin secara eksponensial. Trombin kembali mengaktifkan platelet lain dan mengkatalisasi pembentukan fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin berlekatan dengan sel darah merah membentuk bekuan darah dan menutup luka. Fibrin menjadi rangka untuk sel endotel, sel inflamasi dan fibroblast (Phillips, 2012). Fibronectin bersama dengan fibrin sebagai salah satu komponen rangka tersebut dihasilkan fibroblast dan sel epitel. Fibronectin berperan dalam membantu perlekatan sel dan mengatur perpindahan berbagai sel ke dalam luka. Rangka fibrin – fibronectin juga mengikat sitokin yang dihasilkan pada saat luka dan bertindak sebagai penyimpan faktor-faktor tersebut untuk proses penyembuhan (Lawrence, 2002).

Reaksi inflamasi adalah respon fisiologis normal tubuh dalam mengatasi luka. Inflamasi ditandai oleh rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan), calor

(hangat), dan dolor (nyeri). Tujuan dari reaksi inflamasi ini adalah untuk membunuh bakteri yang mengkontaminasi luka (Phillips, 2012). Pada awal terjadinya luka terjadi vasokonstriksi lokal pada arteri dan kapiler untuk membantu menghentikan pendarahan. Proses ini dimediasi oleh epinephrin, norepinephrin dan prostaglandin yang dikeluarkan oleh sel yang cedera. Setelah 10 – 15 menit pembuluh darah akan mengalami vasodilatasi yang dimediasi oleh serotonin, histamin, kinin, prostaglandin, leukotriene dan produk endotel. Hal ini yang menyebabkan lokasi luka tampak merah dan hangat (Lawrence, 2002).

Sel mast yang terdapat pada permukaan endotel mengeluarkan histamin dan serotonin yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskuler. Hal ini mengakibatkan plasma keluar dari intravaskuler ke ekstravaskuler. Leukosit berpindah ke jaringan yang luka melalui proses aktif yaitu diapedesis. Proses ini dimulai dengan leukosit menempel pada sel endotel yang melapisi kapiler dimediasi oleh selectin. Kemudian leukosit semakin melekat akibat integrin yang terdapat pada permukaan leukosit dengan *intercellular adhesion moleculer (ICAM)* pada sel endotel. Leukosit kemudian berpindah secara aktif dari sel endotel ke jaringan yang luka (Lawrence,2004). Agen kemotaktik seperti produk bakteri, *complement factor*, histamin, PGE₂, leukotriene dan *platelet derived growth factor (PDGF)* menstimulasi leukosit untuk berpindah dari sel endotel. Leukosit yang terdapat pada luka di dua hari pertama adalah neutrofil. Sel ini membuang jaringan mati dan bakteri dengan fagositosis. Neutrofil juga mengeluarkan protease untuk mendegradasi matriks ekstraseluler yang tersisa. Setelah melaksanakan fungsi fagositosis, neutrofil akan difagositosis oleh makrofag atau mati. Meskipun neutrofil memiliki peran dalam mencegah infeksi, keberadaan neutrofil yang persisten pada luka dapat

menyebabkan luka sulit untuk mengalami proses penyembuhan. Hal ini bisa menyebabkan luka akut berprogresi menjadi luka kronis (Pusponegoro, 2005). Peran makrofag menghasilkan sitokin dimana sitokin mempengaruhi sel T, sel B, sel endotel, dan sel fibroblas. Makrofag memfagosit mikroba yang diikat oleh antibodi dan komplemen (Kumar, 2007).

2.3.2.2 Fase Proliferasi (Hari ke-3 sampai hari ke-14)

Fase proliferasi terjadi setelah agen-agen penyebab injuri berhasil dihilangkan dan tidak ada infeksi yang berarti. Fase ini ditandai oleh pembentukan jaringan granulasi pada daerah injuri. Jaringan granulasi merupakan jaringan ikat dengan banyak vaskularisasi yang terdiri atas berbagai elemen seperti sel-sel radang dan sel fibroblas, pembuluh darah baru, fibronectin dan asam hialuronik. Jaringan granulasi terbentuk dari beberapa proses seperti fibroplasia, pembentukan matriks, angiogenesis (revaskularisasi), dan reepitelisasi (Peterson *et al*, 2003). Dalam melakukan migrasi, fibroblast mengeluarkan *matriks Metalloproteinase* (MMP) untuk memecah matriks yang menghalangi migrasi. Fungsi utama dari fibroblast adalah sintesis kolagen sebagai komponen utama ECM. Kolagen tipe I dan III adalah kolagen utama pembentuk ECM dan normalnya ada pada dermis manusia. Kolagen tipe III dan fibronectin dihasilkan fibroblast pada minggu pertama dan kemudian kolagen tipe III digantikan dengan tipe I. Kolagen tersebut akan bertambah banyak dan menggantikan fibrin sebagai penyusun matriks utama pada luka (Lawrence, 2002).

Pembentukan pembuluh darah baru/angiogenesis adalah proses yang dirangsang oleh kebutuhan energi yang tinggi untuk proliferasi sel. Selain itu angiogenesis juga diperlukan untuk mengatur vaskularisasi yang rusak akibat luka dan distimulasi kondisi laktat yang tinggi, kadar pH yang asam, dan

penurunan tekanan oksigen di jaringan (Phillips, 2012). Setelah trauma, sel endotel yang aktif karena terekspos berbagai substansi akan mendegradasi membran basal dari vena postkapiler, sehingga migrasi sel dapat terjadi antara celah tersebut. Migrasi sel endotel ke dalam luka diatur oleh *fibroblast growth factor (FGF)*, *platelet-derived growth factor (PDGF)*, dan *transforming growth factor- β (TGF- β)*. Pembelahan dari sel endotel ini akan membentuk lumen. Kemudian deposisi dari membran basal akan menghasilkan maturasi kapiler (Webster *et al*, 2012). Angiogenesis distimulasi dan diatur oleh berbagai sitokin yang kebanyakan dihasilkan oleh makrofag dan platelet. *Tumor necrosis factor- α (TNF- α)* yang dihasilkan makrofag merangsang angiogenesis dimulai dari akhir fase inflamasi. *Vascular endothelial growth factor (VEGF)* sebagai faktor angiogenik yang poten dihasilkan oleh keratinosit, makrofag dan fibroblast selama proses penyembuhan (Chung, 2010).

Pada fase ini terjadi pula epitelialisasi yaitu proses pembentukan kembali lapisan kulit yang rusak. Pada tepi luka, keratinosit akan berproliferasi setelah kontak dengan ECM dan kemudian bermigrasi dari membran basal ke permukaan yang baru terbentuk. Ketika bermigrasi, keratinosit akan menjadi pipih dan panjang dan juga membentuk tonjolan sitoplasma yang panjang. Pada ECM, mereka akan berikatan dengan kolagen tipe I dan bermigrasi menggunakan reseptor spesifik integrin. Kolagenase yang dikeluarkan keratinosit akan mendisosiasi sel dari matriks dermis dan membantu pergerakan dari matriks awal. Keratinosit juga mensintesis dan mensekresi MMP lainnya ketika bermigrasi (Schultz, 2007).

Matriks fibrin awal akan digantikan oleh jaringan granulasi. Jaringan granulasi akan berperan sebagai perantara sel – sel untuk melakukan migrasi.

Jaringan ini terdiri dari tiga sel yang berperan penting yaitu : fibroblast, makrofag dan sel endotel. Sel – sel ini akan menghasilkan ECM dan pembuluh darah baru sebagai sumber energi jaringan granulasi. Jaringan ini muncul pada hari keempat setelah luka. Fibroblast akan bekerja menghasilkan ECM untuk mengisi celah yang terjadi akibat luka dan sebagai perantara migrasi keratinosit. Matriks ini akan tampak jelas pada luka. Makrofag akan menghasilkan *growth factor* yang merangsang fibroblast berproliferasi. Makrofag juga akan merangsang sel endotel untuk membentuk pembuluh darah baru (Gurtner, 2007).

Kontraksi luka adalah gerakan centripetal dari tepi luka menuju arah tengah luka. Kontraksi luka maksimal berlanjut sampai hari ke-12 atau ke-15 tapi juga bisa berlanjut apabila luka tetap terbuka. Luka bergerak ke arah tengah dengan rata – rata 0,6 sampai 0,75 mm / hari. Kontraksi juga tergantung dari jaringan kulit sekitar yang longgar. Sel yang banyak ditemukan pada kontraksi luka adalah myofibroblast. Sel ini berasal dari fibroblast normal tapi mengandung mikrofilamen di sitoplasmanya (Lawrence, 2002).

2.3.2.3 Fase Maturasi (Hari ke-7 sampai 1 tahun)

Pada tahap ini seluruh serat kolagen yang tidak teratur yang mana terbentuk pada saat tahap proliferasi akan dihancurkan lalu digantikan dengan kolagen baru pada tahap maturasi sehingga akan lebih kuat menahan *tensile force* luka. Saat metabolisme luka menurun, vaskularisasi juga menurun, sehingga eritema menghilang (Peterson *et al*, 2003).

Proses penyembuhan primer, dalam waktu 24 jam neutrofil akan muncul pada tepi luka, dan bermigrasi menuju bekuan fibrin. Sel basal pada tepi irisan epidermis mulai menunjukkan peningkatan aktivitas mitosis. Waktu 24 sampai 48 han sel epitel dari kedua tepi irisan telah mulai bermigrasi dan berproliferasi di

sepanjang dermis, dan mendeposit komponen membran basalis saat dalam perjalanannya. Sel tersebut bertemu di garis tengah dibawah keropeng permukaan, menghasilkan suatu lapisan sel epitel tipis yang tidak putus. Pada hari ketiga, neutrofil sebagian telah besar telah digantikan oleh makrofag, dan jaringan granulasi. Secara progresif mengisi ruang luka. Serat kolagen pada tepi insisi sekarang timbul, tetapi mengarah vertikal dan tidak menjebatani luka. Proliferasi sel epitel berlanjut menghasilkan suatu lapisan epidermis penutup yang menebal. Pada hari kelima, neovaskularisasi mencapai puncaknya karena jaringan granulasi mengisi ruang luka. Serabut kolagen menjadi lebih banyak dan mulai menjebatani luka. Epidermis mengembalikan ketebalan normalnya karena diferensiasi sel permukaan menghasilkan arsitektur epidermis *mature* yang disertai dengan keratinisasi permukaan. Selama minggu kedua, penumpukan kolagen dan proliferasi fibroblas masih berlanjut. Infiltrasi leukosit, edema, dan peningkatan vaskularitas telah amat berkurang. Proses panjang "pemutihan" dimulai, dilakukan melalui peningkatan deposisi kolagen di dalam jaringan parut bekas insisi dan regresi saluran pembuluh darah. Pada akhir minggu keempat, jaringan parut yang bersangkutan terdiri atas suatu jaringan ikat sel yang sebagian besar tanpa disertai sel radang dan ditutupi oleh suatu epidermis yang sangat normat. Namun, tambahan dermis yang hancur pada garis insisi akan menghilang permanen. Kekuatan regang pada luka meningkatkan perjalanan waktu.

2.3.3 Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi

Penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi adalah salah satu contoh dari penyembuhan oleh *second intention*. Segera setelah ekstraksi gigi dari soket, darah menempati daerah bekas ekstraksi. Pembekuan dimulai dari 24-48 jam

pertama dengan pembengkakan dan dilatasi pembuluh darah pada sisa ligamen periodontal dan diikuti migrasi leukosit serta pembentukan lapisan fibrin (Peterson's, 2004).

Pada minggu pertama, pembekuan membentuk sebuah scaffold, dimana sel inflamasi bermigrasi. Epitel dipinggiran luka tumbuh diatas permukaan untuk mengatur pembekuan. Osteoklas akan terakumulasi pada *alveolar bone crest* untuk mempersiapkan tahapan *active crestal resorption*. Angiogenesis terjadi pada sisa ligament periodontal. Pada minggu kedua, pembekuan berlanjut untuk mengatur fibroplasia dan pembuluh darah yang baru (angiogenesis) akan berpenetrasi ke dalam sentral bekuan darah. Trabekula dari osteosit menyebar ke dalam bekuan darah melalui alveolus dan resorpsi osteoklastik dari tepi kortikal soket alveolar akan menjadi lebih jelas. Pada minggu ketiga, soket pasca ekstraksi dipenuhi jaringan granulasi dan akan terjadi bentukan tulang dengan sedikit kalsifikasi pada luka perimeter. Kemudian permukaan luka akan tertutupi oleh reepitelisasi secara sempurna, dengan sedikit atau tanpa jaringan parut. *Active bone remodelling* dengan deposisi dan resorpsi akan berlanjut sampai beberapa minggu (Peterson's, 2004). Terkadang pembekuan darah yang gagal terbentuk atau mungkin hancur, dapat menyebabkan terjadinya *localized alveolar osteitis*. Sehingga, penyembuhan luka menjadi tertunda dan soket akan menutup secara bertahap. Tidak adanya matriks jaringan granulasi yang sehat, aposisi dari regenerasi tulang untuk mempertahankan tulang alveolar berlangsung secara lambat. Jika dibandingkan dengan soket yang normal, soket yang terinfeksi akan tetap terbuka atau tertutup sebagian dengan epitel hiperplastik untuk waktu yang lama (Peterson's, 2004).

2.3.4 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

2.3.4.1 Faktor Lokal

a. Infeksi

Bakteri aerob menarik sel inflamasi dan mediator, serta dapat menghambat epitelisasi dan kontraksi luka.

b. Ketegangan dan Tekanan

Kelebihan ketegangan atau tekanan akan mengganggu nutrisi pada tepi luka.

c. Interferensi Suplai Darah

Suplai darah yang baik diperlukan untuk penyembuhan.

d. Kehadiran Jaringan Asing

Contoh: potongan lemak antara tepi kulit atau sel neoplastik pada setiap luka menghambat penyembuhan.

e. Iritasi Persisten

Interferensi dari hewan atau tempatnya dipelihara dapat menghambat penyembuhan.

2.3.4.2 Faktor Umum

a. Usia

Penyembuhan luka cenderung lebih lambat pada usia yang lebih tua.

b. Status Gizi

Malnutrisi protein tertentu dapat menyebabkan penyembuhan sulit terjadi.

c. Tingkat Kortikosteroid

Hormon-hormon yang dilepaskan selama stress dan kortikosteroid mempengaruhi fungsi sel fagositik dan mengurangi pembentukan kolagen.

d. Berkurangnya oksigen

Berkurangnya oksigen pada jaringan dan penyakit kambuhan. Penyakit dapat mengurangi oksigen pada jaringan, hal ini akan menyebabkan stress atau mempengaruhi gizi, yang dapat mempengaruhi penyembuhan luka.

e. Bagian tubuh dan jenis jaringan

Jaringan yang berbeda memiliki persediaan darah yang berbeda dan kadar oksigennya berbeda. Jaringan seperti otot dan epitel memiliki persediaan darah yang baik sehingga proses penyembuhan berlangsung cepat. Sedangkan daerah fasia atau jaringan ikat memiliki persediaan darah yang kurang sehingga proses penyembuhannya berlangsung lambat.

2.4 Sistem Pembuluh Darah

Sistem pembuluh darah mamalia terdiri atas jantung, arteri besar, arteriol, kapiler, venula, dan vena. Fungsi utama sistem ini adalah menyalurkan darah yang mengandung oksigen ke sel dan jaringan dan mengembalikan darah vena ke paru-paru untuk pertukaran gas.

2.4.1 Jenis Arteri

Terdapat tiga jenis arteri di tubuh yaitu arteri elastik, arteri muskular dan arteriol. Arteri elastik adalah pembuluh paling besar di dalam tubuh dan mencakup trunkus pulmonalis dan aorta serta cabang-cabang utamanya, arteri brakiosefalika, karotis komunis, subklavia, vertebralis, pulmonalis, dan iliaka komunis. Berbeda dengan dinding arteri elastik, arteri muskular lebih banyak mengandung serat otot polos. Arterio adalah cabang terkecil pada sistem arteri. Dindingnya terdiri atas satu sampai lima lapisan serat polos. Arteriol menyalurkan darah ke pembuluh darah terkecil, kapiler. Kapiler menghubungkan arteriol dengan vena terkecil atau venula (Victor, 2010).

2.4.2 Pola Struktural Arteri

Dinding arteri biasanya mengandung tiga lapisan konsentrik atau tunika. Lapisan terdalam adalah tunika intima. Lapisan ini terdiri dari epitel selapis gepeng, disebut endotel dan jaringan ikat subendotel (*stratum endotheliale*) di bawahnya, Lapisan tengah adalah tunika media, terutama terdiri atas serat otot polos. Lapisan terluar adalah tunika adventisia, terutama terdiri atas serat jaringan ikat kolagen dan elastik, tunika adventisia terutama terdiri dari kolagen tipe I.

2.5.3 Pola Struktural Vena

Kapiler-kapiler menyatu untuk membentuk pembuluh darah yang lebih besar dari pada venula. Vena ukuran-kecil dan ukuran-sedang terutama di ekstremitas, memiliki katup (*valva*). Dinding vena, seperti dinding arteri, juga terdiri atas tiga lapisan atau tunika. Namun, lapisan otot nya jauh lebih tipis. Tunika intima pada vena besar terdiri atas endotel dan *stratum subendotelial*. Di vena besar, tunika media tipis, dan otot polosnya bercampur dengan serat jaringan ikat. Di vena besar, tunika adventisia adalah lapisan paling tebal dan paling berkembang diantara ketiga tunika (Victor, 2010).

2.5.4 Jenis Kapiler

Kapiler adalah pembuluh darah pembuluh darah terkecil, dengan diameter 8 mikrometer, hampir sama dengan ukuran eritrosit. Terdapat tiga jenis kapiler : *vas capillare continuum*, *vas capillare fenestratum*, *vas capillare sinusoideum*. *Vas capillare continuum* adalah jenis yang paling banyak. Kapiler ini ditemukan di otot, jaringan saraf, kulit, organ pernapasan, dan kelenjar eksokrin. Pada kapiler ini, sel-sel endotel disatukan dan membentuk lapisan solid tidak terputus. *Vas capillare fenestratum* ditandai oleh lubang-lubang besar pada sitoplasma sel

endotel yang dirancang untuk pertukaran cepat molekul antara darah dan jaringan. Kapiler ini dapat ditemukan pada kelenjar dan jaringan endokrin, usus halus, glomerulus ginjal. *Vas capillare sinusioideum* adalah pembuluh darah yang berjalan berkelok-kelok tidak teratur. *Vas capillare sinusioideum* ditemukan di hati, limpa dan sumsum tulang (Potente *et al.*, 2010).

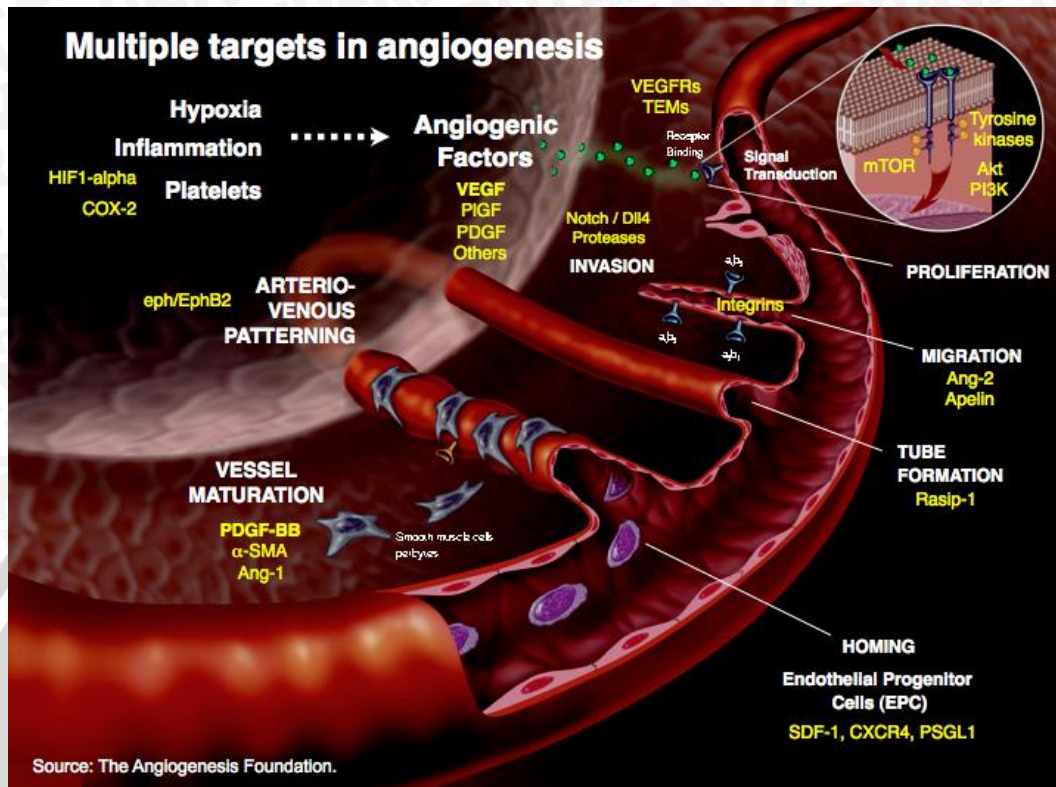
2.5 Angiogenesis

Angiogenesis merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru terjadi secara alami di dalam tubuh, baik dalam kondisi sehat maupun patologi (sakit) (Carmeliet, 2011). Pembuluh darah dapat mengalami regenerasi pada saat mengalami kerusakan dan mengalami pertumbuhan pada keadaan penyembuhan luka dan pembentukan berbagai jaringan organ. Hal ini dikenal dengan sebutan angiogenesis yang berasal dari kata *angio* yang berarti pembuluh darah dan *genesis* yang berarti pembentukan. Pada keadaan terjadi kerusakan jaringan, proses angiogenesis berperan dalam mempertahankan kelangsungan fungsi berbagai jaringan dan organ yang terkena. Hal ini terjadi melalui terbentuknya pembuluh darah baru yang menggantikan pembuluh darah yang rusak (Potente *et al.*, 2010).

Pembuluh darah dibangun melalui dua proses vaskulogenesis yang jaringan pembuluh darah primitif dibentuk dari angioblas (prekursor sel endotel) selama perkembangan embrionik; dan angiogenesis atau neovaskularisasi yaitu proses saat pembuluh darah yang telah ada sebelumnya akan mengeluarkan tunas kapiler untuk menghasilkan pembuluh darah baru (Potente *et al.*, 2010). Angiogenesis merupakan suatu proses penting dalam penyembuhan pada lokasi jejas, dalam pengembangan sirkulasi kolateral pada lokasi iskemia dan dalam

memberi kemungkinan pada tumor untuk semakin membesar melampaui desakan pasokan darah semula. Oleh karena itu, banyak hal telah dilakukan untuk memahami mekanisme yang mendasari neovaskularisasi (Adams *et al*, 2007). Pembuluh darah baru ini mengalami kebocoran karena tidak terbentuknya *interendothelial junction* secara sempurna dan meningkatnya transitis. Kebocoran ini mengakibatkan jaringan granulasi sering mengalami edema dan sebagian turut berperan pada terjadinya edema yang dapat menetap pada penyembuhan luka lama setelah respons peradangan akut mereda (Nichol, 2012).

Beberapa faktor menginduksi angiogenesis terapi yang terpenting adalah faktor pertumbuhan dasar fibroblas (bFGF) dan faktor pertumbuhan endotel vaskuler (VEGF). Keduanya disekresikan oleh sejumlah sel stroma, dan bFGF dapat berikatan dengan proteoglikan dalam BM, kemungkinan akan dilepaskan saat struktur tersebut rusak. Meskipun faktor angiogenik dihasilkan oleh berbagai jenis sel, pada sebagian besar reseptor disertai dengan aktivitas kinase ekstrinsik. Selain menyebabkan proliferasi, faktor tersebut menginduksi sel endotel untuk menyekresi pretekinase untuk mendegradasi membran basalis, meningkatkan migrasi sel endotel, dan mengarahkan pembentukan pembuluh darah dari populasi sel endotel semakin meluas. Protein ECM struktural juga mengatur pembentukan tunas pembuluh darah pada angiogenesis, terutama melalui interaksi integrin pada sel endotel yang bermigrasi. Protein ECM nonstruktural berperan dalam proses tersebut dengan mendestabilkan interaksi sel ECM untuk memudahkan migrasi sel yang berlanjut atau memecahkan ECM agar memungkinkan terjadinya remodelling (Folkman dan Klagsbrun, 1987).



Gambar 2.2 Proses Angiogenesis
(Adams et al., 2007)

2.5.1 Tahapan-tahapan angiogenesis

Tahapan-tahapan angiogenesis dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Pelepasan faktor stimulus angiogenik

Kumpulan sel pada jaringan yang mengalami kerusakan (luka) atau mengalami hipoksia, akan melepaskan faktor angiogenik (berupa faktor pertumbuhan dan protein rantai pendek lainnya) yang dapat berdifusi ke sel-sel pada jaringan sekitarnya. Selanjutnya terjadi proses inflamasi, pembuluh darah kecil yang terdapat secara lokal memegang peranan penting dalam proses yang terjadi selanjutnya karena pembuluh darah merupakan suatu jaringan yang dilapisi oleh sel endotel, yang akan berinteraksi dengan faktor peradangan dan

angiogenik. Faktor-faktor angiogenik ini dapat menarik dan mendorong proliferasi sel endotel dan sel radang. Menjelang proses migrasi, sel-sel radang juga mensekresi molekul-molekul yang juga berperan sebagai stimulus angiogenik (Carmeliet, 2011).

2. Pelepasan enzim protease dari sel endotel yang teraktivasi

Faktor angiogenik berupa faktor pertumbuhan kemudian berikatan dengan reseptor yang spesifik terdapat pada reseptor sel endotel (EC) di sekitar lokasi pembuluh darah lama. Ketika faktor angiogenik berikatan dengan reseptornya, sel endotel akan teraktivasi dan menghasilkan sinyal yang kemudian dikirim dari permukaan sel ke nukleus. Organel-organel sel endotel kemudian mulai memproduksi molekul baru antara lain adalah enzim protease yang berperan penting dalam degradasi matriks ekstraseluler untuk mengakomodasi percabangan pembuluh darah (Carmeliet, 2011).

3. Disosiasi sel endotel dan degradasi ECM yang melapisi pembuluh darah lama.

Disosiasi sel endotel dari sel-sel di sekitarnya, yang distimulasi oleh faktor pertumbuhan angiopoietin, serta aktivitas enzim-enzim yang dihasilkan oleh sel endotel yang teraktivasi, seperti *urokinase-plasminogen activator* (uPA) dan *matrix metalloproteinases* (MMPs), dibutuhkan untuk menginisiasi terbentuknya pembuluh darah baru. Sistem enzimatik tersebut, sel endotel dari pembuluh darah lama akan mendegradasi ECM dan menginvasi stroma dari jaringan-jaringan di sekitarnya sehingga sel-sel endotel yang terlepas dari ECM ini akan sangat responsif terhadap sinyal angiogenik (Carmeliet, 2011).

4. Migrasi dan proliferasi sel endotel

Degradasi proteolitik dari ECM segera diikuti dengan migrasinya sel endotel ke matriks yang terdegradasi. Proses tersebut kemudian diikuti dengan proliferasi sel endotel yang distimulasi oleh faktor angiogenik, yang beberapa di antaranya dilepaskan dari hasil degradasi ECM, seperti fragmen peptide, fibrin, atau asam hialuronik (Carmeliet, 2011).

5. Pembentukan lumen dan pembuatan ECM baru

Sel endotel yang bermigrasi tersebut kemudian mengalami elongasi dan saling menyejajarkan diri dengan sel endotel lain untuk membuat struktur percabangan pembuluh darah yang kuat. Proliferasi sel endotel meningkat sepanjang percabangan vaskular. Lumen kemudian terbentuk dengan pembengkokan (pelengkungan) dari sel-sel endotel. Pada tahap ini kontak antar sel endotel mutlak dibutuhkan (Carmeliet, 2011).

6. Fusi pembuluh darah baru dan inisiasi aliran darah

Struktur pembuluh darah yang terhubung satu sama lain akan membentuk rangkaian atau jalinan pembuluh darah untuk memediasi terjadinya sirkulasi darah. Pada tahap akhir, pembentukan struktur pembuluh darah baru akan distabilkan oleh sel mural (sel otot polos dan *pericytes*) sebagai jaringan penyangga dari pembuluh darah yang baru terbentuk. Tanpa adanya sel mural, struktur dan jaringan antar pembuluh darah sangat rentan dan mudah rusak (Carmeliet, 2011).

2.5.2 Faktor-faktor penting dalam angiogenesis

2.5.2.1 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

VEGF merupakan glikoprotein pengikat heparin yang disekresi dalam bentuk homodimer (45 kDa). Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa heparin berinteraksi dengan VEGF melalui pembentukan kompleks Heparin-VEGF yang

menyebabkan terjadinya perubahan konformasi molekul sehingga VEGF menjadi lebih stabil, lebih resisten terhadap inaktivasi dan memiliki waktu paruh yang lebih panjang. Pembentukan kompleks Heparin-VEGF juga menyebabkan terjadinya peningkatan afinitas reseptor VEGF yang terdapat pada permukaan sel sehingga terbentuk signal intraseluler sebagai bentuk aktivasi terjadinya proliferasi (Ribatti, 2009).

Salah satu fungsi VEGF yang pertama kali diketahui adalah memediasi peningkatan permeabilitas pembuluh darah pada mikrovaskular tumor. Oleh karena itu, VEGF disebut pula *Vascular Permeability Factor* (VPF). Enam kelas VEGF telah diketahui antara lain VEGF-A, *Placental Growth Factor* (PLGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, dan VEGF-E. 11,13 VEGF akan berinteraksi dengan reseptor FLK-1 atau KDR (VEGFR-2) sehingga menstimulasi proliferasi, migrasi, ketahanan, dan permeabilisasi sel endotel. Sedangkan VEGFR-1 berfungsi sebagai inhibitor dari aksi VEGFR-2. Peranan VEGF terhadap sel endotel. Dalam keadaan normal, VEGF diekspresikan dalam kadar yang bervariasi oleh berbagai jaringan, termasuk di antaranya otak, ginjal, hati, dan limpa (Polverini, 2002). Tekanan oksigen dapat berfungsi sebagai regulator VEGF. Paparan kondisi hipoksia menginduksi ekspresi VEGF dengan cepat. Sebaliknya, dalam kondisi kadar oksigen normal (normoksia), ekspresi VEGF menurun dan mengalami stabilisasi. Tingkat ekspresi VEGF juga bergantung pada jumlah sitokin inflamatori dan hormon pertumbuhan, termasuk di antaranya *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Interleukin-1 β* (IL-1 β), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Tumor Necrosis Factor-A* (TNF- α), dan *Transforming Growth Factor- B1* (TGF- β 1) (Folkman, 2001).

VEGF beraksi sebagai mitogen yang terbatas pada sel endotel vaskular (Folkman,1992) VEGF terlibat dalam banyak tahap respon angiogenik, antara lain menstimulasi degradasi matriks ekstraseluler di sekitar sel endotel; meningkatkan proliferasi dan migrasi sel endotel; membantu pembentukan struktur pembuluh darah. VEGF diketahui memainkan peranan dalam pembentukan jaringan vaskular dalam siklus reproduktif wanita, yaitu dalam perkembangan corpus luteum dan dalam regenerasi endometrium (Folkman,1987) Selain itu, tingkat ekspresi molekul VEGF juga dilaporkan meningkat pada masa penyembuhan luka terutama dalam fase granulasi. Bahkan dilaporkan bahwa VEGF juga dapat menarik sel prekursor hematopoietik dan endotel dari sumsum tulang masuk ke dalam sirkulasi peredaran darah. Hal ini berkaitan dengan adanya populasi sel hemangioblas dalam sumsum tulang yang merupakan sel punca yang dapat berkembang menjadi sel prekursor hematopoietik atau menjadi sel prekursor endotel (Folkman, 2001).

2.5.2.2 Fibroblast Growth Factor (FGF)

Fibroblast Growth Factor (FGF) merupakan faktor angiogenik yang juga dapat membentuk kompleks dengan heparin. Kompleks heparin-FGF membentuk suatu struktur yang tahan terhadap panas dan protease (Fujita, 2000). Ikatan dengan heparin juga menyebabkan terjadinya bentuk dimer dan oligomer dari FGF, yang akan meningkatkan efisiensi aktivasi sel menyusul terjadinya ikatan antara FGF dengan reseptornya (Folkman, 2011).

FGFs sebetulnya merupakan sebuah keluarga yang terdiri dari 28 anggota (Cotton, 2008). FGF ditemukan pada kelenjar pituitari, otak, hipotalamus, mata, kartilago, tulang, corpus luteum, ginjal, plasenta, makrofag, kondrosarkoma, dan sel hepatoma. Dua struktur primer asam amino dari FGF ditemukan pada tahun

1985, antara lain acid FGF atau a-FGF (tersusun dari 140 asam amino) dan basic FGF atau b-FGF (tersusun dari 146 asam amino) (Folkman,1987). a-FGF merupakan hasil fraksinasi FGF pada kondisi pH asam, sedangkan b-FGF merupakan hasil fraksinasi FGF pada kondisi basa. Dalam kondisi normal, a-FGF dan b-FGF terdapat dalam bentuk monomer (Plotnikov, 1999). Kedua protein ini memiliki homologi asam amino yang cukup tinggi (53%) (Folkman,1992). Meskipun a-FGF dan b-FGF memiliki reseptor yang sama (FGFR-1 sampai FGFR-4) namun memiliki perbedaan tingkat afinitasnya (Cotton, 2008).

Afinitas a-FGF dalam pengikatan terhadap reseptornya (FGFR1-4) lebih tinggi dibandingkan b- FGF. a-FGF banyak terdapat pada otak dan retina dan diketahui berperan dalam menjaga kondisi fisiologi tubuh, termasuk di antaranya menjaga homeostasis tubuh seperti pertumbuhan pembuluh darah menjelang regenerasi jaringan dan penyembuhan luka. Sedangkan b-FGF terdapat pada membran basal, matriks ekstraseluler sub endotel pembuluh darah. b-FGF berperan dalam pembentukan tumor, memediasi proses angiogenesis, dan juga penyembuhan luka (Liu, 2006).

Spesifitas a-FGF dan b-FGF cukup luas pada sejumlah sel target, termasuk di antaranya adalah sel endotel sel otot polos, fibroblast, dan sel epitel. Diketahui bahwa faktor angiogenik ini tidak hanya menstimulasi proliferasi sel endotel secara in vitro (pada konsentrasi 1 sampai 10 ng/ml) namun juga pada proses angiogenik in vivo. Diantaranya adalah pertumbuhan pembuluh darah baru pada proses penyembuhan luka dengan meningkatkan proses reendotelialisasi pada pembuluh darah yang mengalami kehilangan atau kerusakan sel endotel dan pembentukan pembuluh darah pada vaskularisasi jantung (Carmeliet, 2011).

Dua struktur berbeda dari faktor pertumbuhan ini antara lain TGF- α dan TGF- β , telah dipurifikasi. TGF- merupakan polipeptida, 50-asam amino, yang disintesis oleh sel rodensial yang sudah ditransformasi oleh virus. TGF- α diketahui dapat menstimulasi proliferasi sel endotel mikrovaskular pada konsentrasi 1 sampai 5 $\mu\text{g/ml}$ (Degreve,2004). TGF- β merupakan polipeptida homodimer, 112 asam amino per rantai, dengan ukuran 25,000 Dalton. Faktor ini ditemukan pada tumor dan sel normal, termasuk ginjal, plasenta, dan trombosit (Kerbel, 2008). Pada bayi tikus, pemberian TGF- β dengan dosis 1 μg ,menstimulasi terjadinya peningkatan produksi makrofag, fibroblas, dan kolagen, serta pembentukan pembuluh kapiler baru (Folkman, 2001).

2.5.2.3 TGF

2.5.3.1 Angiopoietin

Angiopoietin merupakan faktor angiogenik yang terdiri dari dua anggota keluarga, yaitu Ang1 dan Ang2 (Fujita, 2000). Struktur protein angiopoietin dapat dilihat dalam Gambar 2.7. Angiopoietin dibutuhkan untuk pematangan pembuluh darah dan meningkatkan ekspresi dan fungsi VEGF. Ketika Ang-1 dan Ang-2 berikatan dengan reseptornya (Tie-2), hanya ikatan dengan Ang-1 yang dapat menghasilkan transduksi sinyal dan pematangan pembuluh darah (Degreve, 2004). Sedangkan ikatan dengan Ang-2 memiliki fungsi sebagai inhibitor Ang-1, yaitu menekan pembentukan dan pematangan pembuluh darah (Polverini, 2005). Berbagai faktor yang turut berperan dalam proses angiogenesis yang juga berperan penting dalam angiogenesis antara lain sebagai berikut :

1. Heparin.

Beberapa fungsi heparin dalam memodulasi angiogenesis yang sudah diketahui antara lain :

- a. mengakomodasi migrasi sel endotel meningkatkan a-FGF, melalui peningkatan afinitas a-FGF pada reseptor nya.
- b. Meningkatkan afinitas VEGF (Endothelial Cell Growth Factor) pada reseptor sel endotel (Berman, 2000).
- c. Stabilisasi struktur molekul a-FGF dan b-FGF dari inaktivasi atau degradasi akibat panas, asam, dan protease.

2. Copper (Cu)

Beberapa fungsi Cu dalam memodulasi angiogenesis yang sudah diketahui antara lain Meningkatkan migrasi sel endotel secara in vitro. Beberapa kompleks Cu tertentu dilaporkan bersifat angiogenik, seperti kompleks copper dengan tripeptida Gly- His-Lys, ceruloplasmin, dan heparin (Folkman,1992). Diketahui bahwa ceruloplasmin, protein yang mengikat Cu, berperan dalam angiogenesis pada kornea. Pada kondisi patologis, Cu dilepaskan dari Ceruloplasmin sehingga protein ini kehilangan sifat angiogeniknya.

2. Fibrin

Fibrin memegang peran penting dalam membangun dasar kapiler. Dalam uji in vitro, diketahui fibrin menstimulasi pergerakan sel endotel dan menginduksi influks makrofag dan pembuluh darah baru ketika diimplantasi secara in vivo. Fibrin juga diduga dapat menyediakan substratum untuk elongasi dari percabangan pembuluh darah. Diketahui pula bahwa produk degradasi fibrin dapat mengaktivasi sel makrofag untuk mensekresikan faktor angiogenik (Liekens, 2001).

2.5.3 Pengaturan Kinetik Proses Angiogenesis

Pembuluh darah tersusun atas monolayer sel-sel endotel yang menempel pada membrana basalis (Extracellular matrix atau ECM) dan

distabilkan oleh pericyte. Sel pembuluh darah, khususnya sel endotel memiliki karakteristik yang cukup unik, yaitu memiliki kecepatan proliferasi yang sangat kecil apabila dibandingkan dengan tipe sel tubuh lainnya. Sel endotel membelah setiap tiga tahun, terkecuali pada pembuluh darah retina, yaitu setiap 14 tahun (Chapuli, 2004). Sel endotel dapat diinduksi dengan faktor angiogenik untuk bereplikasi dan membentuk pembuluh darah baru untuk merespon stimulus fisiologi dan patologi. Proliferasi sel endotel di dalam tubuh normal tetap rendah walaupun faktor angiogenik banyak ditemukan pada berbagai jaringan di dalam tubuh menyebabkan munculnya dugaan bahwa untuk menjaga sel endotel tetap pada fase quiescence (tidak membelah) dibutuhkan regulator penghambat angiogenesis, yang sering disebut pula faktor inhibitor angiogenik. Tubuh yang sehat atau normal akan menjaga keseimbangan baik modulasi maupun inhibisi angiogenesis melalui regulasi ekspresi faktor angiogenik secara ketat. Ketika jumlah faktor angiogenik diproduksi dalam jumlah melebihi inhibitor angiogenik, maka sel endotel akan teraktivasi sehingga terjadi pembentukan pembuluh darah baru. Sebaliknya, ketika faktor inhibitor berada dalam jumlah yang melebihi faktor inhibitor maka sel endotel tidak teraktivasi sehingga tidak terjadi atau terhentinya proses angiogenesis (Carmeliet, 2011).