

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Stomatitis Aphthosa Recurrent (SAR)*

2.1.1 Definisi

SAR merupakan suatu kondisi abnormal dimana suatu ulser dapat terjadi secara berulang dan hanya pada tempat yang terbatas dalam rongga mulut pasien tanpa tanda-tanda adanya penyakit lain (Burket's, 2008). Kasus SAR terjadi hampir 20% dari jumlah populasi yang ada. Ada 3 klasifikasi SAR menurut karakteristik klinisnya yakni SAR minor, SAR mayor (*Sutton disease*, *Periadenitis mucosa necrotica recurrens*) dan SAR herpetiform (Burket's, 2008). SAR bukan merupakan suatu penyakit yang berdiri sendiri melainkan lebih mengarah kepada gambaran beberapa keadaan patologis dengan gejala klinis yang sama (Scully, 2003; Greenberg, 2004).

2.1.2 Etiologi dan Patogenesis

Dahulu, banyak praktisi klinis yang menduga SAR merupakan suatu bentuk rekurensi dari infeksi HSV (*Herpes Simplex Virus*). Namun studi yang dilakukan dalam 40 tahun terakhir telah menyatakan bahwa SAR tidak disebabkan oleh Virus Herpes Simpleks. Banyak teori mengemukakan bahwa ada hubungan antara SAR dan beberapa agen mikrobakterial yang meliputi oral streptococci, *Helicobacter pylori*, VZV, CMV, dan *Human Herpes Virus (HHV-6)* dan HHV-7, namun masih belum ada kesimpulan mengenai bakteri spesifik manakah yang dapat menyebabkan SAR. Faktor utama yang dapat

menyebabkan SAR diantaranya faktor genetik, kelainan imunologi, dan faktor lokal lainnya seperti merokok dan trauma (Burket's, 2008).

2.1.2. Genetik dan Imun.

Penelitian baru-baru ini terfokus pada disfungsi dari sitokin pada mukosa. Penurunan yang ekstrem dari sitokin pada mukosa merupakan salah satu penyebab terbentuknya ulser dikarenakan adanya respon berlebihan dari *cell-mediated* imun. Namun hasil terbaik penelitian yang mengkaji etiologi dari SAR yaitu hereditas. Studi dari Ship menunjukkan bahwa pasien yang memiliki orang tua dengan hasil positif SAR memiliki kemungkinan 90% dapat menderita SAR sedangkan pasien yang memiliki orang tua dengan hasil negatif SAR memiliki kemungkinan dapat menderita SAR sebesar 20%. Ada pula studi dari Bazrafshani yang mengemukakan bahwa ada korelasi antara SAR minor dengan faktor genetik yang berhubungan dengan fungsi imun, khususnya pada pengaturan dari pada pelepasan interleukin (IL)-1B dan IL-6. Sehingga, beberapa penemuan diatas merupakan bukti nyata akan adanya hubungan antara SAR dan abnormalitas dari imun. (Burket's,2008)

2.1.2.2 Merokok

Penelitian pada tahun 1960 menghasilkan tidak adanya hubungan antara SAR dengan riwayat merokok dan banyak klinisi mengemukakan bahwa SAR akan lebih cenderung untuk eksaserbasi ketika pasien perokok menghentikan kebiasaan merokoknya. Baru-baru ini pula studi yang mengkaji kandungan nikotin dalam darah pasien perokok menyatakan bahwa insiden SAR tergolong rendah pada pasien perokok (Burket's,2008)

2.1.2.3 Trauma

2.1.2.3.1 Trauma Mekanik

Ulser trauma mekanik merupakan suatu ulser yang terjadi akibat adanya jejas yang timbul oleh karena kerusakan mekanis seperti kontak dengan peralatan makan yang tidak sengaja melukai mukosa, tergigit pada saat mengunyah dan terluka saat menggosok gigi (Neville,2012).

Lokasi ulser trauma mekanis biasanya sering ditemukan pada lidah, bibir dan mukosa bukal. Urutan lokasi terjadinya lesi trauma yakni : lidah, gingiva, mukosa bukal, dasar mulut, palatum dan bibir (Neville,2012).



Gambar 2.1 : Ulser Trauma Mekanik

(Neville, 2012)

Perawatan pada ulser traumatik yaitu dengan cara menghilangkan sumber iritan seperti grinding gigi penyebab yang membuat sering tergigit (Neville,2012).

2.1.2.3.2 Trauma Elektrik

Trauma ini biasanya disebabkan oleh 2 faktor utama yakni arsen dan stop kontak. Trauma elektrik biasanya diakibatkan oleh alat-alat dental (Elektrik) yang biasanya tergigit oleh mulut dan biasanya menggunakan saliva sebagai konduktor. Lokasi yang biasanya mengalami luka akibat trauma elektrik yaitu mukosa bibir dan sudut mulut. Awalnya tidak ada rasa sakit yang dirasakan, lalu muncul area kekuningan dengan sedikit atau tidak ada perdarahan setelah itu luka akan menjadi edema setelah beberapa jam dan berlangsung sampai 12 hari. Pada hari keempat, lesi akan menjadi nekrosis dan mulai terlihat adanya perdarahan.

Perawatan yang diberikan untuk pasien dengan trauma elektrik yaitu antibiotik profilaksis seperti penisilin untuk mencegah infeksi sekunder (Neville, 2012).



Gambar 2.2 Ulser Trauma Elektrik

(Neville,2012)

2.1.2.3.3 Trauma Radiasi

Pasien dengan kemoterapi dan radiasi pada daerah kepala-leher dapat berisiko timbul ulserasi di sekitar area rongga mulut. Radiasi sinar kemoterapi yang berfungsi untuk membunuh sel-sel kanker yang tumbuh dengan cepat dapat juga melukai jaringan-jaringan sehat di sekitarnya, termasuk sel yang melapisi bagian mukosa. Salah satu masalah yang sering terjadi akibat kemoterapi atau radio terapi adalah mukositis (Scully,2004).

Oral mucositis merupakan manifestasi oral akibat paparan radiasi yang timbul pada minggu kedua setelah terapi pada area yang terkena sinar X secara langsung, misalnya mukosa bukal, ventral lidah, palatum molle, dan dasar mulut. Gambaran klinis lesi awal berwarna keputihan dengan deskuamasi pada keratin, selanjutnya atrofi pada mukosa dengan gambaran edematous dan eritematous. Oral mucositis akan sembuh 2-3 minggu setelah terapi dihentikan (Neville dkk., 2009).

2.1.2.3.4 Trauma Kimiawi

Trauma ini biasanya disebabkan oleh adanya kontak mukosa dengan bahan kimiawi atau obat-obatan seperti (Neville,2012) :

1. Aspirin
2. *Sodium perborate*
3. *Hydrogen peroxide*
4. *Gasoline*
5. *Turpentine*
6. Alkohol
7. Asam baterai

Lesi ini biasanya didapati pada daerah forniks/ lipatan mukobukal dan gingiva. Lesi biasanya berbentuk irreguler, berwarna putih, dilapisi pseudomembran dan terasa sakit. Jika kontak dengan bahan-bahan kimia cukup singkat maka lesi yang terbentuk cenderung berupa kerutan warna putih tanpa adanya nekrosis jaringan. Sedangkan jika kontak yang berlangsung dengan bahan-bahan kimia cukup lama dapat menyebabkan kerusakan lebih lanjut hingga berujung nekrosis jaringan (Greenberg dan Glick, 2003).

Beberapa tindakan pencegahan dapat dilakukan untuk menanggulangi terjadinya trauma kimiawi pada rongga mulut seperti misalnya langsung menelan aspirin dan berkumur setelah pemakaian obat. Untuk mengurangi rasa sakit pada ulser biasanya pula digunakan diclonine HCL. Dapat juga diberikan antibiotik pada pasien untuk mencegah penyebaran infeksi (Neville, 2012).



Gambar 2.3 Ulser Trauma Kimiawi

(Neville, 2012)

2.1.3 Gambaran Klinis

Stomatitis Aftosa Rekuren terjadi rata-rata 80% pada anak-anak dan dewasa muda (Neville,2012). SAR sering terjadi pada dekade kedua kehidupan seseorang dengan beberapa gejala prodromal seperti rasa terbakar, tertusuk-tusuk dan lain-lain.

Terdapat 4 tahap perkembangan SAR diantaranya :

1. Tahap premonitory

Terjadi pada 24 jam pertama dengan gejala prodromal yakni mulut terasa terbakar pada tempat dimana lesi akan muncul. Sel-sel radang dan mononuklear akan menginfeksi epitel dan edema akan mulai berkembang.

2. Tahap pre-ulserasi

Pada 18-72 jam pertama macula dan papula akan muncul dengan tepi eritematous. Pada fase ini intensitas nyeri akan semakin meningkat.

3. Tahap ulseratif

Tahap ini akan berlangsung selama 2 minggu. Papula pada tahap ini akan berulserasi dan akan mulai diselimuti oleh lapisan fibromembranous yang akan diikuti dengan menurunnya intensitas rasa nyeri (Melamed, 2001).

2.1.4 Klasifikasi

1. Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) Tipe Minor

SAR Tipe minor muncul secara periodik dengan \pm 5 ulser tampak secara klinis. Ulser biasanya tampak pada *attached gingiva*, palatum keras dan dorsum lidah. Lesi biasanya berbentuk elips dan memiliki diameter 0.5-1.0 cm. Lesi juga biasanya dangkal menyerupai kawah dan memiliki tepi yang tajam dengan bagian dasar kawah lesi berwarna putih kekuningan dan dikelilingi oleh tepi yang eritematous. Penatalaksanaan untuk ulser SAR Tipe minor ini sangat bervariasi. Tujuan utamanya yakni untuk mengurangi intensitas dan durasi lama terjadinya

suatu ulser. Penatalaksanaan yang banyak menunjukkan keberhasilan yaitu dengan penggunaan *gel/cream* topical steroid. Pada kasus-kasus yang berat, penggunaan topikal steroid selama 1 minggu penuh terbukti efektif sedang pada kasus dengan lesi berjumlah sedikit penggunaan asam borat terbukti efektif dalam mempersingkat durasi adanya lesi/ulser (Philip,2004).



Gambar 2.4 : SAR Minor

(Neville,2012)

2. Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) Tipe Mayor

Lesi ini biasanya terlihat besar dibanding dengan SAR Tipe minor dengan diameter sekitar $\pm 5-20$ mm. Muncul lebih sedikit, sekitar 1-2 lesi pada klinisnya dan sering muncul pada bagian posterior dari palatum lunak. Lesi biasanya berbentuk kawah dengan kedalaman yang lebih dalam dibandingkan dengan SAR Tipe minor dan berlangsung lebih lama (± 6 minggu). Rasa sakit yang hebat membuat pasien sulit untuk makan terutama jika lesi terletak pada bagian posterior dari mulut, Penatalaksanaan untuk kasus SAR Tipe Mayor biasanya tidak hanya topikal steroids saja namun juga diperlukan adanya penggunaan obat steroid sistemik. Penggunaan anastesi juga dapat digunakan guna

mengurangi rasa sakit pada penderita sehingga penderita tetap dapat mendapatkan nutrisi yang adekuat (Philip,2004).



Gambar 2.5 : SAR Mayor

(Neville,2012)

3. Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) Tipe Herpetiformis

Ulser herpetiform merupakan kasus SAR yang jarang terjadi dan sering disalahartikan dengan infeksi Herpes simpleks. Pasien dengan ulser herpetiform biasanya merasakan adanya lesi yang menyebar dan berlangsung dalam waktu yang lama. Lesi ini muncul pada jaringan yang terkeratinisasi. Istilah herpetiformis pada tipe ini digunakan karena bentuk klinisnya (yang dapat terdiri dari 100 ulser kecil-kecil pada satu waktu) mirip dengan gingivostomatitis herpetik primer, tetapi virus-virus herpes tidak mempunyai peran etiologi pada SAR tipe herpetiformis. Penatalaksanaan yang dapat dilakukan yakni dengan cara pemberian obat steroid secara sistemik (Philip,2004).

2.2 Triamcinolone Acetonide

Triamcinolon acetonide 0,1% dengan sediaan *dental paste* merupakan obat golongan steroid topikal yang dapat memberi efek antiinflamasi, analgesik, dan antialergi sehingga dapat mengurangi keparahan lesi. *Triamcinolon*

acetonide diindikasikan untuk lesi-lesi rongga mulut dan lesi yang ulseratif (Scully,2006).

Kontraindikasi dari pemakaian *Triamcinolon acetonide 0,1%* yaitu jika pasien mengalami reaksi hipersensitivitas terhadap obat maka penggunaannya harus segera dihentikan. Selain itu penggunaan *Triamcinolon acetonide* juga dapat menyebabkan candidiasis pada rongga mulut (Scully,2006). Secara mikroskopik, *Triamcinolon acetonide 0,1%* dapat menghambat reaksi inflamasi dini diantaranya edema, deposit fibrin, dilatasi kapiler, migrasi leukosit ke tempat radang dan aktivitas fagositosis, selain itu juga dapat menghambat manifestasi dari adanya reaksi inflamasi yaitu profilasi kapiler dan fibroblas, pengumpulan kolagen dan pembentukan sikatriks (Tjahyadewi, 2003).

2.3 Bekicot (*Achatina fulica*)

Bekicot atau *Achatina fulica* adalah siput darat yang tergolong dalam suku *Achatinidae*. Berasal dari Afrika Timur dan menyebar ke hampir semua penjuru dunia akibat terbawa dalam perdagangan, moluska ini sekarang menjadi salah satu spesies invasif terburuk di bumi , sehingga beberapa negara bahkan melarang pemeliharaannya sebagai hewan kesayangan/timangan termasuk Amerika Serikat. Hewan ini mudah dipelihara dan di beberapa tempat bahkan dikonsumsi, termasuk di Indonesia. Meskipun berpotensi membawa parasit, bekicot yang dipelihara biasanya bebas dari parasit (ITIS).

2.3.1 Taksonomi

Taksonomi bekicot adalah sebagai berikut :

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Mollusca*

Kelas : *Gastropoda*

Ordo : *Stylommatophora*

Famili : *Achatinidae*

Subfamily : *Achatinidae*

Genus : *Achatina*

Subgenus : *Lissachatina*

Spesies : *Achatina fulica* (Dewi,2010)

2.3.2 Morfologi

Bekicot (*Achatina fulica*) secara morfologi tubuhnya terdiri dari rumah (*shell*), daging (*foot*) dan isi perut (*visceral mass*). Rumah (*shell*) berfungsi untuk melindungi tubuh dari penguapan. Bekicot bernafas dengan paru-paru (Dewi, 2010).

Bekicot (*Achatina fulica*) memiliki sebuah cangkang sempit berbentuk kerucut yang panjangnya dua kali lebar tubuhnya dan terdiri dari tujuh sampai sembilan ruas lingkaran ketika umurnya telah dewasa. Cangkang bekicot memiliki warna coklat kemerahan dengan corak vertikal berwarna kuning tetapi pewarnaan dari spesies tersebut tergantung pada keadaan lingkungan dan jenis makanan yang dikonsumsi. Bekicot dewasa panjangnya dapat melampaui 20 cm, tetapi rata-rata panjangnya sekitar 5-10 cm. Sedangkan berat rata-rata bekicot kurang lebih adalah 32 gram (Dewi, 2010).

Tumbuh-tumbuhan yang busuk, hewan, lumut, jamur dan alga merupakan makanan yang dipilih oleh bekicot. Bekicot juga dapat menyebabkan kerusakan yang serius pada tanaman pangan dan tanaman hias (Dewi, 2010).



Gambar 2.6 : Morfologi Bekicot (*Achatina fulica*)

(Nastiti, Sukses Budidaya Bekicot)

2.3.3 Asal Usul

Bekicot berasal dari pesisir timur Afrika. Di beberapa wilayah di Eropa, Asia dan Afrika, bekicot dijadikan sebagai makanan, yang dikenal sebagai *escargot* di Perancis dan *caracois* di Portugal. Spesies bekicot yang banyak di Eropa adalah *Helix pomatia* yang disebut *Burgundy snail* dan *Helix aspersa* yang disebut *European brown garden snail*. Spesies yang banyak tersebar di Asia dan Afrika, khususnya Indonesia adalah *Achatina fulica* (Dewi, 2010).

2.3.4 Habitat dan daerah distribusi

Negara-negara dimana terdapat bekicot (*Achatina fulica*) memiliki iklim tropis yang hangat, suhu ringan sepanjang tahun, dan tingkat kelembaban yang tinggi. Bekicot dapat hidup secara liar di hutan maupun di perkebunan atau tempat budidaya. Untuk dapat bertahan hidup, bekicot perlu temperatur di atas

titik beku sepanjang tahun dan kelembaban yang tinggi di sepanjang tahun. Pada musim kemarau, bekicot menjadi tidak aktif atau dorman untuk menghindari sinar matahari. Bekicot (*Achatina fulica*) tetap aktif pada suhu 9°C hingga 29°C, bertahan pada suhu 2°C dengan cara hibernasi, dan pada suhu 30°C dengan keadaan dorman (Dewi, 2010).

2.3.5 Sifat dan Kasiat Bekicot

Bekicot (*Achatina fulica*) secara turun temurun digunakan sebagai obat penyembuh luka ringan, penyakit kuning, penyakit kulit, serta lendirnya digunakan untuk mengurangi rasa sakit gigi. Lendir bekicot menghilangkan rasa nyeri dengan menghambat mediator nyeri, sehingga nyeri tidak terjadi, hal ini disebabkan oleh mediator nyeri terhalangi untuk merangsang reseptor nyeri, sehingga nyeri tidak diteruskan ke pusat nyeri. Lendir bekicot juga dapat digunakan untuk meredakan sakit gigi, yaitu dengan menempelkan lendir bekicot pada gigi yang sakit dengan bantuan kapas (Dewi, 2010).

Bekicot dikatakan mempunyai banyak manfaat dari cangkang hingga dagingnya. Bekicot merupakan sumber protein hewani yang bermutu tinggi karena mengandung asam-asam amino esensial yang lengkap disamping mempunyai kandungan zat besi yang tinggi (Dewi, 2010).

Lendir bekicot mengandung *glikokonjugat* kompleks, yaitu *glikosaminoglikan* dan *proteoglikan*. Molekul-molekul tersebut disusun dari gula sulfat atau karbohidrat, protein globuler terlarut, asam urat, oligoelemen (tembaga, seng, kalsium dan besi). *Glikosaminoglikan* dan *proteoglikan* merupakan pengontrol aktif fungsi sel, berperan pada interaksi matriks sel, proliferasi fibroblas, spesialisasi dan migrasi, serta secara efektif mengontrol fenotip seluler (Dewi, 2010).

Glikokonjugat utama pada lendir bekicot yaitu *glikosaminoglikan* yang disekresi oleh granula–granula yang terdapat di dalam tubuh bekicot dan terletak di permukaan luar. *Glikosaminoglikan* yang terisolasi dari bekicot (*Achatina fulica*) ini terkait dengan golongan *heparin* dan *heparan sulfat*. *Heparan sulfat* sebagai salah satu *glikosaminoglikan* berfungsi sebagai pengikat dan *reservoir* (penyimpanan) bagi faktor pertumbuhan fibroblas dasar (bFGF) yang disekresikan kedalam ECM. ECM dapat melepaskan bFGF yang akan merangsang rekrutmen sel radang, aktivasi fibroblas dan pembentukan pembuluh darah baru setiap cedera. Lendir bekicot juga mengikat *kation divales* seperti tembaga (II) yang dapat mempercepat proses angiogenesis yang secara tidak langsung mempengaruhi kecepatan penyembuhan luka (Dewi, 2010).

2.3.6 Lendir Bekicot

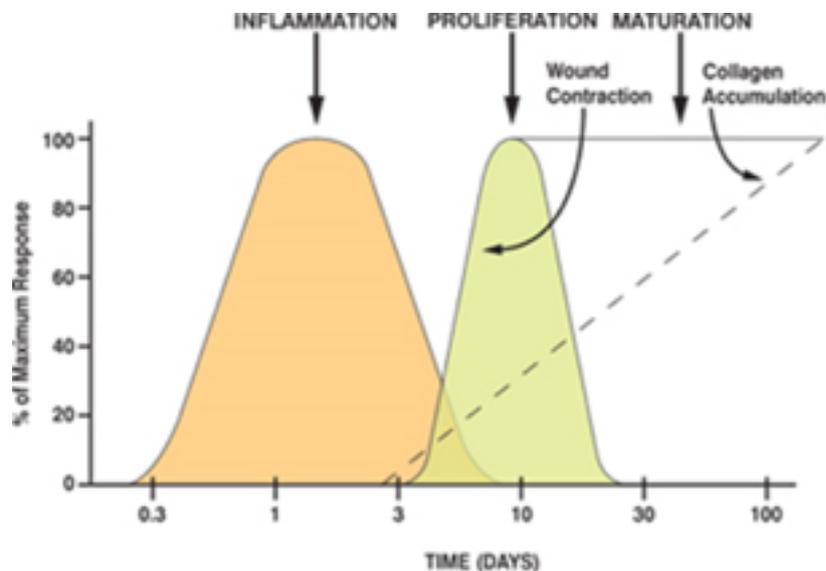
Lendir bekicot memberikan reaksi positif terhadap pengujian kandungan protein yang berperan dalam pertumbuhan, pertahanan fungsi tubuh dan sebagai fungsi protektif yaitu pengganti jaringan dan sel-sel yang rusak. Berdasarkan dari fungsi protein ini diperkirakan kandungan protein hewani pada lendir bekicot mempunyai nilai biologis yang tinggi, yaitu dalam penyembuhan dan penghambatan proses inflamasi (Ernawati, 1994; Dewi, 2010).

2.4 Penyembuhan Luka

2.4.1 Proses

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 fibroblas secara perlahan untuk kembali berfungsi normal (Wilson *et al*, 2006).

Proses penyembuhan terdiri dari 3 fase dasar yakni, fase inflamasi (radang), fase fibroplastik, dan fase *remodelling*. (Peterson *et al*, 2003). Fase-fase tersebut dapat terjadi secara berkelanjutan, terintegrasi, dan bersamaan (Wilson *et al*, 2006).



Gambar 2.7 Proses Penyembuhan Luka

(Shankar,20014)

2.4.1.1 Fase Inflamasi (0-5 hari)

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 ekstrasvaskuler. 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. Netrofil 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).

2.4.1.2 Fase Proliferasi / Fibroplastik (3-14 hari)

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, peletakan matriks, angiogenesis (revaskularisasi), dan reepitelisasi (Peterson *et al*, 2003).

Dalam melakukan migrasi, fibroblast mengeluarkan matriks Metaloproteinase (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. Heparin, yang bisa menstimulasi migrasi sel endotel kapiler, berikatan dengan berbagai faktor angiogenik lainnya. Vascular endothelial growth factor (VEGF) sebagai faktor angiogenik yang poten dihasilkan oleh keratinosit, makrofag dan fibroblast selama proses penyembuhan (Lawrence, 2002).

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).

2.4.1.3 Fase Pematangan (7 hari - 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 pematangan sehingga akan lebih kuat menahan *tensile force* luka. Saat metabolisme luka menurun, vaskularisasi juga menurun, sehingga eritema menghilang. (Peterson *et al*, 2003).

2.4.2 Proses Penyembuhan Luka Primer

Koordinasi pembentukan jaringan parut dan regenerasi mungkin paling mudah dilihat pada penyembuhan luka di kulit. Jenis penyembuhan yang paling sederhana terlihat pada penanganan luka oleh tubuh seperti pada insisi pembedahan. Penyembuhan semacam itu disebut penyembuhan primer. Segera setelah terjadi luka, tepi luka disatukan oleh bekuan darah yang fibrinnya bekerja seperti lem. Segera setelah itu terjadi reaksi peradangan akut pada tepi luka

tersebut, dan sel- sel radang khususnya makrofag memasuki bekuan darah dan mulai menghancurkannya. Setelah reaksi peradangan eksudatif ini, dimulai pertumbuhan jaringan granulasi ke arah dalam pada daerah yang sebelumnya ditempati oleh bekuan- bekuan darah. Setelah beberapa hari luka tersebut dijumpai oleh jaringan granulasi yang disiapkan untuk menjadi jaringan parut. Sementara proses ini terjadi, epitel permukaan di bagian tepi mulai melakukan regenerasi, dan dalam waktu beberapa hari lapisan epitel yang tipis bermigrasi di atas permukaan luka. Seiring dengan jaringan parut di bawahnya menjadi matang, epitel ini juga menebal dan matang (Henry, 1993).

2.4.3 Proses Penyembuhan Luka Sekunder

Ini terjadi ketika tubuh kehilangan jaringan dalam jumlah yang banyak, biasanya pada luka yang bercelah (abses, ulser, luka akibat peluru, dll), yang mengakibatkan proses penyembuhan lebih lambat dengan pembentukan jaringan parut yang jauh lebih banyak. Penyembuhan luka ini juga disertai dengan granulasi. Proses penyembuhan luka sekunder ini secara kualitatif identik dengan yang diuraikan diatas (Henry, 1993).

2.5 Angiogenesis

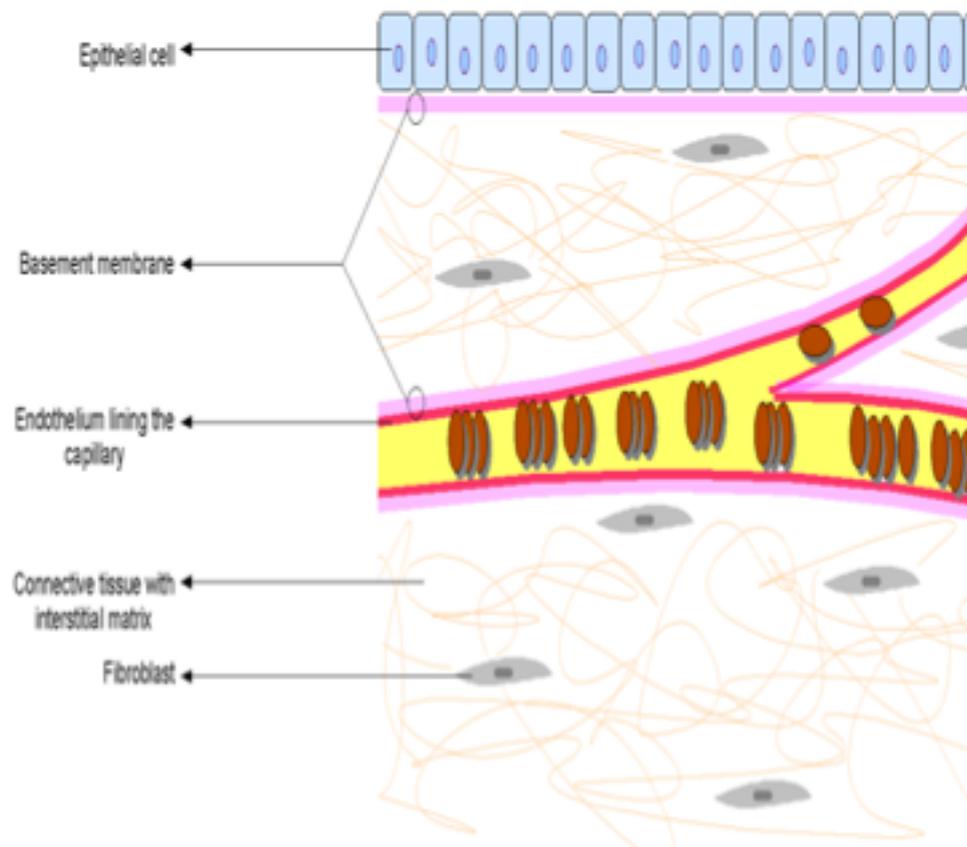
2.5.1 Definisi

Angiogenesis merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru terjadi secara alami di dalam tubuh, baik dalam kondisi sehat maupun patologi (sakit) (Plank,2004). Ada 2 macam pembuluh darah yakni pembuluh darah arteri yang membawa darah yang kaya oksigen dan nutrisi ke seluruh tubuh dan pembuluh darah vena yang membawa darah yang mana sedikit oksigen dan nutrisi dari seluruh tubuh ke jantung. Jika terjadi kerusakan pada pembuluh darah maka pembuluh darah akan beregenerasi, hal ini dikenal dengan sebutan

angiogenesis yang berasal dari kata angio yang berarti pembuluh darah dan genesis yang berarti pembentukan. Pada saat 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. Selain perannya dalam memperbaiki dan mempertahankan fungsi jaringan/organ yang terkena. Hal ini terjadi melalui terbentuknya pembuluh darah baru yang menggantikan pembuluh darah yang rusak.

2.5.2 Proses Angiogenesis

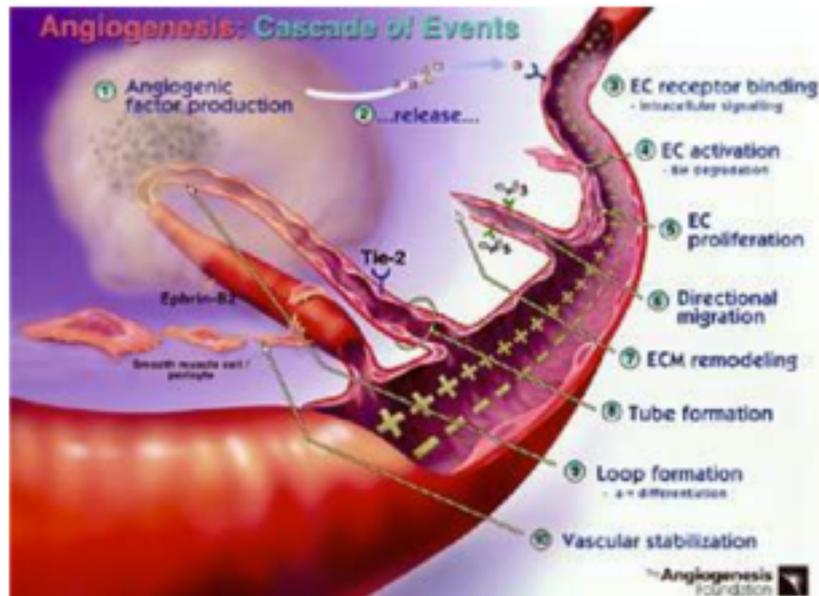
Proses angiogenesis tersusun dari beberapa tahapan yang dimulai dari proses inisiasi, yaitu dilepaskannya enzim protease dari sel endotel yang teraktivasi, pembentukan pembuluh darah vaskular antara lain terjadinya degradasi matriks ekstraseluler (*Extra cellular matrix*, ECM), migrasi dan proliferasi sel endotel, serta pembuatan ECM baru, yang kemudian dilanjutkan dengan maturasi / stabilisasi pembuluh darah yang terkontrol dan dimodulasi untuk memenuhi kebutuhan jaringan (Plank,2004).



Gambar 2.8 Struktur Matriks Ekstraseluler

(Frisca,2009)

Membrana basalis dan matriks interstitialis merupakan bagian dari matriks ekstraseluler. Terlihat adanya ikatan antar sel epitel dan endotel, yang melapisi pembuluh darah, pada ECM.



Gambar 2.9 Tahap-tahap Proses Angiogenesis

(Frisca,2009)

Proses ini melibatkan aktivasi sel endotel (EC) oleh faktor angiogenik, proliferasi EC, degradasi membran basal (ECM), pembentukan struktur tabung pembuluh darah, dan stabilisasinya.

Berikut merupakan tahapan-tahapan dari proses Angiogenesis :

1. Pelepasan faktor stimulus angiogenik

Saat terjadi kerusakan jaringan maka sejenak pembuluh darah akan mengalami keadaan hipoksia dimana pembuluh darah akan mengalami konstriksi dan juga pembuluh darah akan melepaskan faktor faktor angiogenik. Setelah itu beberapa saat kemudian akan disusul oleh proses inflamasi. Pada 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 (**Gambar 2.8**). 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.

2. Pelepasan enzim protease dari sel endotel yang teraktivasi

Faktor angiogenik yang terlepas maka akan berikatan dengan suatu reseptor yang terdapat pada Endotel (EC) pembuluh darah lama sehingga akan menghasilkan signal yang akan mengirim signal ke organel-organel sehingga terbentuklah enzim protease. (**Gambar 2.9**) (Liekens).

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 (The Angiogenesis Foundation). Dengan 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 signal angiogenik (Polverini,2002).

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.

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.

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 (Frisca,2009).

2.5.3 Faktor-faktor Angiogenesis

Availibilitas sel endotel aktif (hasil degradasi ECM pada pembuluh darah lama), migrasi, dan proliferasi sel endotel merupakan komponen utama angiogenesis. Interaksi yang terjadi antara faktor-faktor yang berperan dalam terjadinya angiogenesis sangat kompleks dan hal ini mendorong para peneliti untuk melakukan pengisolasian dan purifikasi hormon pertumbuhan sel endotel (Frisca,2009). Sejak tahun 1985, beberapa faktor angiogenik telah berhasil

dipurifikasi, diketahui sekuen asam aminonya, dan diklon untuk diperbanyak jumlah produksinya. Faktor-faktor angiogenik tersebut memiliki dampak berbeda-beda pada pergerakan dan proliferasi sel endotel, yang termasuk tahap penting dalam angiogenesis. Beberapa faktor angiogenik menstimulasi pergerakan atau proliferasi sel endotel, atau keduanya (Frisca,2009). Bahkan terdapat pula faktor angiogenik yang tidak memiliki efek atau menghambat proliferasi sel endotel. Selain memiliki aksi yang berbeda, masing-masing faktor juga memiliki target sel yang berbeda (Frisca,2009). Berdasarkan aksi dan targetnya, faktor-faktor angiogenik dapat dikategorikan menjadi 3 kelompok, yaitu sebagai berikut:

1. Kelompok faktor angiogenik yang memiliki target sel endotel, untuk menstimulasi proses mitosis. Contohnya faktor angiogenik vascular endothelial growth factor (VEGF) dan angiogenin yang dapat menginduksi pembelahan pada kultur sel endotel (Frisca,2009).
2. Kelompok kedua merupakan molekul yang mengaktivasi sel target secara luas selain sel endotel. Beberapa sitokin, kemokin, dan enzim angiogenik termasuk dalam kelompok ini. Fibroblast growth factor (FGF)-2 merupakan sitokin kelompok ini yang pertama kali dikarakterisasi.
3. Kelompok ketiga merupakan faktor yang bekerja tidak langsung. Faktor-faktor angiogenik pada kelompok ini dihasilkan dari makrofag, sel endotel, atau sel tumor. Kelompok faktor yang paling banyak dipelajari adalah tumor necrosis factor alfa (TNF- α) dan transforming growth factor beta (TGF- β) yang menghambat proliferasi sel endotel in vitro. Secara invivo, TGF- β menginduksi angiogenesis dan menstimulasi ekspresi TNF- α , FGF-2, Platelet Derived Growth Factor (PDGF), dan VEGF dengan menarik sel-sel inflamatori. TNF- α diketahui meningkatkan ekspresi VEGF dan reseptornya, interleukin-8, dan FGF- 2 pada sel endotel. Aktivitas TNF- α ini menjelaskan peranannya dalam angiogenesis

secara *in vivo*. Beberapa kemungkinan mekanisme stimulasi angiogenesis oleh faktor angiogenik tipe ini antara lain (Polverini,2002).

1. Mobilisasi makrofag dan mengaktivasi sel tersebut untuk mensekresi hormon pertumbuhan atau faktor kemotaktik sel endotel pembuluh darah, atau bahkan mensekresi keduanya.
2. Menyebabkan terjadinya pelepasan mitogen sel endotel (contohnya b-FGF) yang dapat disimpan di ECM.
3. Menstimulasi pelepasan penyimpanan intraseluler faktor pertumbuhan sel endotel.

2.5.3.1 *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*

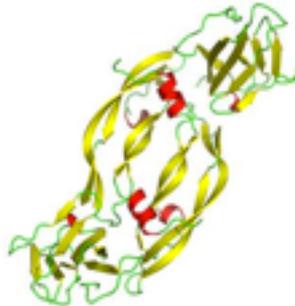
VEGF merupakan glikoprotein pengikat heparin yang disekresi dalam bentuk homodimer (45 kDa). Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa heparin berinteraksi dengan VEGF melalui pembentukan kompleks Heparin-VEGF yang menyebabkan terjadinya perubahan konformasi molekul sehingga VEGF menjadi lebih stabil, 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 (Berman,2000). Struktur protein VEGF dapat dilihat pada **Gambar 2.10**. 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-2.7 Peranan VEGF terhadap sel endotel dapat dilihat pada **gambar 2.11**.

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- α (TNF- α), dan transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) (Frisca,2009).

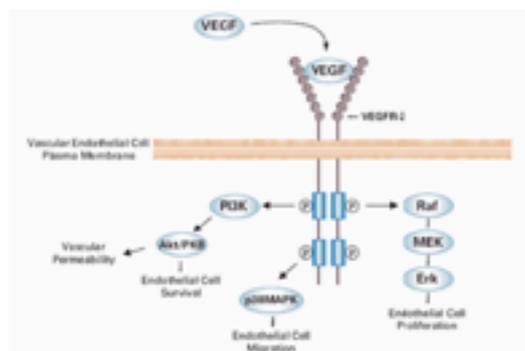
VEGF beraksi sebagai mitogen yang terbatas pada sel endotel vaskular (Frisca,2009) VEGF terlibat dalam banyak tahap respon angiogenik, antara lain menstimulasi degradasi matriks ekstraseluler di sekitar sel endotel; meningkatkan proliferasi dan migrasi sel endotel; membantu pembentukan struktur pembuluh darah. VEGF diketahui memainkan peranan dalam pembentukan jaringan vaskular dalam siklus reproduktif wanita, yaitu dalam perkembangan corpus luteum dan dalam regenerasi endometrium (Frisca,2009) 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 (Rini,2005). 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 (Berman,2000).



Gambar 2.10 Struktur Protein Angiogenik, VEGF

(Frisca,2009)



Gambar 2.11 Pengikatan VEGF pada VEGFR-2 yang Menstimulasi Proliferasi Migrasi, Ketahanan, dan Permeabilisasi Sel Endotel.

(Perona,2006)

2.5.3.2 Fibroblast Growth Factor (FGF)

Fibroblast Growth Factor (FGF) merupakan faktor angiogenik yang juga dapat membentuk kompleks dengan heparin. Ikatan yang dibentuk dengan heparin akan membentuk bentuk dimer dan oligomer dari FGF, yang akan

meningkatkan efisiensi aktivasi sel menyusul terjadinya ikatan antara FGF dengan reseptornya (Frisca,2009). Struktur protein FGF dapat dilihat pada **Gambar 2.12.**

FGF dapat 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) (Frisca,2009). 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 (Frisca,2009). 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,1006).

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 (Hata,1999) Diketahui bahwa faktor angiogenik ini tidak hanya menstimulasi proliferasi sel endotel secara in vitro (pada konsentrasi 1 sampai 10 ng/ml)

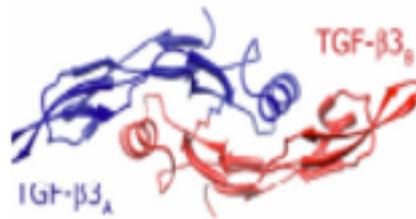
namun juga pada proses angiogenik in vivo. Diantaranya adalah pertumbuhan pembuluh darah baru pada proses penyembuhan luka dengan meningkatkan proses reendotelialisasi pada pembuluh darah yang mengalami kehilangan atau kerusakan sel endotel dan pembentukan pembuluh darah pada vaskularisasi jantung (Carmeliet,1998).

Dua struktur berbeda dari faktor pertumbuhan ini antara lain TGF- α dan TGF- β , telah dipurifikasi. TGF- α merupakan polipeptida, 50-asam amino, yang disintesis oleh sel rodensial yang sudah ditransformasi oleh virus. Struktur protein TGF dapat dilihat pada **Gambar 2.13**. 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. Pada bayi tikus, pemberian TGF- β dengan dosis 1 μg ,menstimulasi terjadinya peningkatan produksi makrofag, fibroblas, dan kolagen, serta pembentukan pembuluh kapiler baru.



Gambar 2.12 Struktur Protein Faktor Angiogenik, b-FGF

(Frisca,2009)



Gambar 2.13 Struktur Struktur Protein Faktor Angiogenik, TGF- β

(Frisca,2009)



Gambar 2.14 Struktur Protein Faktor Angiogenik, angiopoietin-2

(Frisca,2009)

2.5.3.3 Transforming Growth Factor (TGF)

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 signal 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.
2. Copper (Cu)
3. Hipoksia

2.5.4 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,1998). Faktor angiogenik dan inhibitor angiogenik dapat dilihat pada **Tabel 2.1**.

Faktor Angiogenik	Faktor Inhibitor
Ang-1 ¹⁰	Ang-2 ^{28,30}
a-FGF dan b-FGF ²	Angiostatin ¹⁰
<i>Platelet Derived Growth Factor</i> (PDGF) ³⁰	Endostatin ⁵
VEGF ²⁴	Interferon (IF)- $\alpha/\beta/\gamma$ ³⁰
<i>Hepatocyte growth factor</i> (HGF) ³⁰	Interleukin-4,12,18 ⁵
Epidermal Growth Factor (EGF) ²⁸	Vasostatin ⁵
Insulin Growth Factor (IGF) ³⁰	
TNF- α ⁸	

Tabel 2.1 Faktor Angiogenik dan Inhibitor Angiogenik

Kategori	Nama Penyakit
Neoplasma dan Malformasi Vaskular	<i>Angiofibroma Malformasi arteriovenous Hemangiomas</i>
Kelainan produktif	<i>Endometriosis Pre-eclampsia</i>
Kardiovaskular dan paru-paru	<i>Artherosclerosis Restenosis Fibrosis pulmonari</i>
Kelainan pada indera penglihatan	<i>Diabetic retinopathy Ischemic retinopathy Retrolental fibroplasia</i>
Penyakit peradangan kronis dan kelainan metabolik	Diabetes melitus Obesitas

Tabel 2.2 Daftar Penyakit Yang Berhubungan Dengan Angiogenesis

2.6 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.

2.6.1 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).

2.6.2 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.

2.6.3 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 otaknya 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).

2.6.4 Jenis Kapiler

Kapiler adalah pembuluh darah pembuluh darah terkecil, dengan diameter 8mikrometer, 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 (Victor,2010).

2.7 Gel

Gel umumnya merupakan suatu sediaan semi padat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif, merupakan disperse koloid mempunyai kekuatan yang disebabkan oleh jaringan yang saling berkaitan pada fase terdispersi. Zat-zat pembentuk gel digunakan sebagai pengikat dalam granulasi, koloid pelindung dalam suspensi, pengental untuk sediaan oral dan sebagai basis supositoria. Secara luas sediaan gel banyak digunakan pada produk obat-obatan, kosmetik dan makanan juga pada beberapa proses industri (Ansel, 2008).

Sediaan gel memiliki beberapa keuntungan, diantaranya kemampuan penyebarannya baik, memberi efek dingin, kemudahan pencuciannya dengan air yang baik dan pelepasan obatnya baik (Voigt, 1994).

Lendir bekicot ditampung dalam sebuah bejana dan dihomogenkan. Metilparaben dilarutkan ke dalam propilenglikol, kemudian carbomer 934 ditambahkan pada campuran sambil terus diaduk dengan cepat hingga terbentuk

sediaan yang liat (gel), lalu disimpan pada temperatur kamar selama 24 jam. Setelah itu, ditambahkan lendir bekicot dan pH diatur sampai 7 dengan penambahan NaOH 1%. Aquades ditambahkan sampai volume 100 ml, kemudian dimasukkan dalam tube. Fungsi propilen glikol adalah sebagai humektan (Sudjono, 2012).