

## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

**2.1 Pulsed Electromagnetic Field**

Terapi *Pulsed Electromagnetic Field* merupakan salah satu jenis terapi yang selama ini cukup sering digunakan pada bidang bedah plastik dan juga bidang orthopedik sejak tahun 1950 yang dilaporkan berhasil (Hawe, 2012) seperti untuk mengatasi fraktur tulang, penyembuhan dislokasi sendi, dan luka kronis (Aaron *et al.*, 2004). PEMF sudah digunakan untuk perawatan patah tulang *non-union*, dislokasi sendi, dan congenital pseudoarthroses, dan mencapai tingkat kesuksesan antara 70-95% dengan waktu terapi antara 20 menit hingga 10 jam per hari. PEMF menghasilkan gelombang elektromagnetik dengan frekuensi rendah (di bawah 300 Hz) pada daerah yang akan diterapi, terapi ini dapat menggunakan gelombang yang berbentuk *rectangular* maupun *triangular*, dan biasanya yang digunakan dalam berbagai hal medis adalah gelombang yang berbentuk *sinusoidal* (Shupak, 2003).

Terapi bekerja melalui beberapa cara antara lain mengurangi rasa sakit dengan memproduksi endorphin *natural pain killer*, mengurangi inflamasi dengan menekan enzim inflamasi yang menyebabkan bengkak, kemerahan, nyeri, dan panas (Tejera *et al.*, 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).

Terapi *pulsed electromagnetic field* 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 *et al.*, 2013).

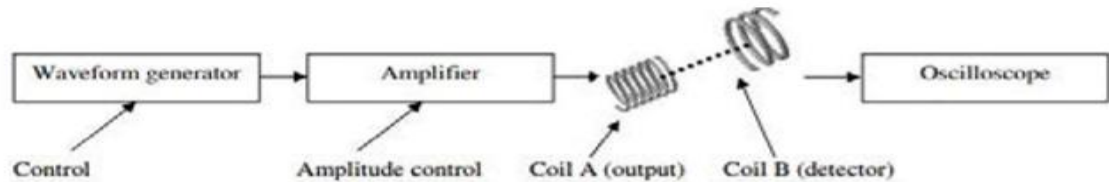
PEMF bertujuan untuk menciptakan gelombang elektromagnetik yang bertujuan untuk mempengaruhi fisiologi sel yang ada, karena pergerakan elektron yang ada akan mengakibatkan pergerakan ion-ion dari dalam tubuh sendiri seperti kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), potassium ( $\text{K}^+$ ), natrium ( $\text{Na}^+$ ), klorin ( $\text{Cl}^-$ ), dan lain-lain (Panagopoulos *et al.*, 2002). PEMF dapat meningkatkan derajat proliferasi dan juga *endothelial cell tubulization* sebanyak tiga kali lipat dalam studi *in vitro*, pada saat yang sama PEMF juga meningkatkan *fibroblast growth factor 2* (FGF-2) sebanyak lima kali lipat pada studi *in vitro* (Tepper *et al.*, 2004).

### 2.1.1 Komponen PEMF

Perakitan komponen dapat menggunakan berbagai macam gelombang seperti pemilihan bentuk gelombangnya : *rectangular*, *triangular*, dan *sinusoidal*. Amplifier yang digunakan untuk mengontrol amplitudo dari gelombang. Setelah sinyal diperkuat akan masuk ke dalam kumparan koil dengan impedansi sekitar 4-9  $\Omega$  gelombang AC, impedansi menggunakan daya sebesar 12-15 watt (Tejera *et al.*, 2013).

Gelombang dari *Pulsed Electromagnetic Field* yang dihasilkan oleh alat ini dapat diukur menggunakan alat yang bernama *Oscilloscope*, yang mana

oscilloscope ini dapat mengukur frekuensi, amplitudo, panjang gelombang, dan bentuk dari gelombang (Green, 2012).



Gambar 2.1 Konsep Alat PEMF

(Tejera et al., 2013)

### 2.1.2 Mekanisme Kerja *Pulsed Electromagnetic Field*

Mekanisme interaksi *biophysical* antara terapi elektromagnetik dan jaringan biologis masih terus dipelajari. Salah satu modelnya adalah pendekatan *linear physicochemical* dimana model elektrokimia dari sel akan dikenakan gelombang *Pulsed Electromagnetic Field* dengan gelombang yang berbeda-beda dan diharapkan sel dapat menerima efek biologis yang diinginkan (Aaron et al., 2004).

Studi menunjukkan bahwa gelombang elektromagnetik dapat memodulasi produksi *growth factor* dan memberi signal pada  $\text{Ca}^{2+}$  intraseluler, khususnya ikatan antara  $\text{Ca}^{2+}$  dan CaM (*Calmodulin*). Rangkaian reaksi kimia *Calmodulin* terlibat dalam penyembuhan jaringan (Markov, 2007). Studi terakhir fokus pada rangkaian jalur transduksi *CaM dependent Nitric Oxide* dikarenakan NOS (*Nitric Oxide Synthase*) membutuhkan ikatan CaM untuk memproduksi NO (Bruckdorfer, 2008). Ketika terjadi luka sejumlah besar NO diproduksi oleh NOS, pada rangkaian ini kadar NO pada jaringan tetap dan keberadaannya merupakan *proinflammatory* yang diasosiasikan dengan rasa sakit dan pembengkakan.

Sebaliknya *endothelial* dan *neuronal nitric oxide synthase isoforms* (eNOS dan nNOS) akan memproduksi NO dalam waktu singkat yang secara langsung akan menimbulkan efek anti inflamasi melalui peningkatan aliran darah dan limfe. Setelah itu NO akan meregulasi produksi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) yang dalam hitungan menit akan meningkatkan pelepasan *growth factor* sesuai dengan tahap proses penyembuhan yang sedang terjadi. Pada tahap *angiogenesis* akan meningkatkan pelepasan FGF-2, pada tahap granulasi akan meningkatkan pelepasan TNF- $\alpha$ , pada tahap *remodeling* akan meningkatkan pelepasan TGF- $\beta$  (Pilla, 2002). Proliferasi osteoblas dan diferensiasinya dimediasi juga oleh NO (Diniz *et al.*, 2002).

Berdasar mekanisme di atas PEMF dapat mempercepat fase perbaikan jaringan, dari fase rasa sakit awal, pembengkakan, pertumbuhan pembuluh darah, regenerasi jaringan, hingga remodeling. PEMF memiliki efek yang langsung dan tidak terbatas pada farmakokinetik, karena gelombang yang terjadi langsung bereaksi dengan daerah yang terluka. Suatu studi membuktikan efek medan elektromagnetik penelitian yang menunjukkan penurunan nyeri akut pada cedera leher yang dikarenakan oleh *whiplash* hingga 50% dan mengalami peningkatan pergerakan hingga 75% dibandingkan pasien kontrol. Studi lain juga membuktikan efek PEMF 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 (Johnson *et al.*, 2008; Strauch *et al.*, 2009). PEMF tidak mempengaruhi sel lain pada homeostasis dikarenakan pada sel lain tidak terjadi peningkatan kadar  $\text{Ca}^{2+}$  bebas *cytosolic* sehingga tidak

terjadi respon terhadap PEMF. 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). Terapi medan elektromagnetik dapat menurunkan rasa sakit (Ganesan *et al.*, 2009). Terapi ini tidak mempengaruhi sel lain pada homeostasis dikarenakan pada sel lain tidak terjadi peningkatan kadar  $\text{Ca}^{2+}$  bebas *cytosolic* sehingga tidak terjadi respon terhadap PEMF. 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).

Saat ini, studi tentang efek biologis dari PEMF dilakukan dengan PEMF frekuensi tinggi (1-100 Hz) atau dengan frekuensi fisiologis yang rendah (8-30 Hz) (Funk, 2006). Parameter yang telah terbukti paling efektif dengan PEMF dalam mengobati patologi seperti: penyembuhan tulang, penyembuhan luka, penyembuhan ligamen, dan tulang rawan berbagai penyembuhan 15-75 Hz dan penggunaan intensitas dalam kisaran daya rendah (Wade, 2013). Dengan spesifikasi 15 Hz optimal pada penyembuhan kapiler dan kulit, dan 75 Hz pada penyembuhan tulang (Shupak, 2003) dan penelitian yang lain mengatakan bahwa frekuensi 45 Hz dapat mengurangi aktivitas osteoklastik dan meningkatkan formasi dari permukaan tulang endokortikal dalam 3 minggu, dan pembentukan tulang trabekular serta kortikal dalam 6 minggu (Jagt, 2012).

Mekanisme PEMF biasanya diterapkan langsung pada daerah tubuh yang ditargetkan. Mekanisme kerja alat ini tidak menimbulkan gangguan pada otot ataupun saraf dan juga tidak menimbulkan panas pada daerah yang terkena

dalam radius gelombang (Pilla, 2006). Dibandingkan dengan obat-obatan biasa, PEMF menawarkan alternatif dengan lebih sedikit efek samping jika ada. Ini adalah keuntungan besar dibandingkan pengobatan farmasi di mana obat yang diberikan akan menyebar di seluruh tubuh, sehingga menyebabkan efek samping pada organ yang berbeda dan kadang-kadang mungkin signifikan bagi tubuh dan organ lain. Namun, PEMF memerlukan tindakan yang berulang untuk melakukan terapi (Markov, 2007). Alat ini merupakan alat eksternal-non invasif, tidak menimbulkan rasa tidak nyaman dan juga dapat menurunkan biaya dibandingkan dengan melakukan tindakan bedah (Trock, 2000).

## 2.2 Ekstraksi Gigi

Ekstraksi gigi adalah proses pencabutan gigi dari dalam soket tulang alveolar dan merupakan suatu tindakan yang paling sering dilakukan oleh dokter gigi. 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 (Pedlar, 2001).

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 (Courthand *et al.*, 2003). Kontraindikasi ekstraksi antara lain pasien yang mengalami infeksi mulut akut seperti *necrotizing ulcerative gingivitis* (NUG) atau *herpetiv 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).

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 mengalaminya 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).

### **2.3 Penyembuhan Luka**

Menurut Peterson (2004) proses penyembuhan luka memiliki 3 fase yaitu fase inflamasi, proliferasi dan maturasi. Satu fase dengan fase yang lain merupakan suatu kesinambungan yang tidak dapat dipisahkan.

#### **2.3.1 Fase Inflamasi**

Berlangsung segera setelah jejas terjadi dan berlanjut hingga 5 hari. Merupakan respon vaskuler dan seluler yang terjadi akibat perlukaan jaringan lunak yang bertujuan untuk mengontrol perdarahan, mencegah koloni bakteri, menghilangkan debris dan mempersiapkan proses penyembuhan lanjutan. Disebut juga fase lamban karena reaksi pembentukan kolagen baru sedikit dan luka hanya dipertautkan oleh fibrin yang lemah. Terjadinya trauma jaringan dan perdarahan lokal akan mengaktifkan faktor XII (faktor Hageman), yang memulai berbagai faktor penyembuhan termasuk sistem *komplemen*, *plasminogen*, *kinin*, dan pembekuan. Kemudian trombosit bermigrasi dengan cepat ke lokasi luka

dan menempel satu sama lain dan juga dengan kolagen *subendothelial* vaskular untuk membentuk sumbat trombosit primer yang tersusun oleh matriks fibrin (Peterson, 2004). Saat hari ke-2 dan ke-3 makrofag menjadi leukosit yang dominan dalam daerah luka. Fungsi mereka pada tahap ini adalah untuk membersihkan luka. Makrofag yang hadir di semua tahapan proses penyembuhan, menghasilkan berbagai zat yang mengatur penyembuhan termasuk faktor pertumbuhan, prostaglandin dan *complement factor* (protein kompleks). Pasien yang imunosupresi sering tidak dapat menghasilkan respon inflamasi yang sesuai dengan normalnya, sehingga ada kemungkinan gagal untuk mengaktifkan proses penyembuhan yang normal (Flanagan, 2000).

Awal fase, kerusakan jaringan menyebabkan keluarnya platelet yang akan menutupi vaskuler yang terbuka dengan membentuk clot yang terdiri dari trombosit dengan jala fibrin dan mengeluarkan zat yang menyebabkan vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh yang putus (retraksi), dan reaksi hemostasis. Terjadi selama 5–10 menit. Setelah itu, sel mast akan menghasilkan sitokin, serotonin dan histamin yang meningkatkan permeabilitas kapiler sehingga terjadi eksudasi cairan, pengumpulan sel radang, disertai vasodilatasi lokal. Tanda dan gejala klinik radang menjadi jelas berupa warna kemerahan karena kapiler melebar (rubor), suhu hangat (kalor), rasa nyeri (dolor), dan pembengkakan (tumor). Pada saat ini jaringan akan mensekresikan beberapa protein untuk membantu mempercepat penyembuhan seperti *interleukin*, *transforming growth factor* (TGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Peterson, 2004). Respon inflamasi menyebabkan pembuluh darah dapat ditembus oleh plasma dan neutrofil yang menyebar ke jaringan sekitarnya. Neutrofil menfagositosis

debris dan mikroorganisme dan memberikan garis pertahanan pertama terhadap infeksi. Setelah mereka mencerna bakteri dan debris, neutrofil kemudian mati dan melepaskan enzim intraseluler ke dalam matriks sekitarnya, yang selanjutnya mencerna jaringan. Setelah fibrin dipecah sebagai bagian dari reaksi pembersihan ini, produk degradasi menarik sel berikutnya yang terlibat dalam fase ini seperti fibroblas dan sel epitel (Orsted *et al.*, 2004)

Eksudasi mengakibatkan terjadinya pergerakan leukosit menembus dinding pembuluh darah (diapedesis) terutama neutrofil menuju luka karena daya kemotaksis mengeluarkan enzim hidrolitik berfungsi untuk fagositosis benda asing dan bakteri selama 3 hari yang kemudian digantikan fungsinya oleh sel makrofag yang berfungsi juga untuk sintesa kolagen, pembentukan jaringan granulasi bersama makrofag, memproduksi *growth factor* untuk re epitelialisasi, dan proses angiogenesis (Peterson, 2004).

### 2.3.2 Fase Proliferasi

Berlangsung dari hari ke 6 sampai dengan 3 minggu. Disebut juga fase fibroplasias karena fase ini didominasi proses fibroblast yang berasal dari sel mesenkim *undifferentiate*, yang akan berproliferasi dan menghasilkan kolagen, elastin, *hyaluronic acid*, fibronectin, dan proteoglycans yang berperan dalam rekonstruksi jaringan baru. Fase ini terdiri dari proses proliferasi, migrasi, deposit jaringan matriks, dan kontraksi luka (Flanagan, 2000).

Sitokin dan faktor pertumbuhan yang telah disekresikan selama fase inflamasi berfungsi untuk merangsang keberhasilan pada fase proliferasi. Pada fase ini serat dibentuk dan dihancurkan kembali untuk penyesuaian dengan tegangan pada luka yang cenderung mengerut. Sifat ini, bersama dengan sifat

kontraktile miofibroblast, menyebabkan tarikan pada tepi luka. Pada akhir fase ini kekuatan regangan luka mencapai 25% jaringan normal (Niesler, 2001).

Luka dipenuhi sel radang, fibroblast, dan kolagen, membentuk jaringan granulasi. Epitel tepi luka yang terdiri dari sel basal terlepas dari dasarnya dan berpindah mengisi permukaan luka. Tempatnya kemudian diisi oleh sel baru yang terbentuk dari proses mitosis. Proses migrasi hanya bisa terjadi ke arah yang lebih rendah atau datar, sebab epitel tak dapat bermigrasi ke arah yang lebih tinggi. Proses ini baru berhenti setelah epitel saling menyentuh dan menutup seluruh permukaan luka. Dengan tertutupnya permukaan luka, proses fibroplasia dengan pembentukan jaringan granulasi juga akan berhenti dan mulailah proses maturasi (Peterson, 2004).

### **2.3.3 Fase Remodelling**

Fase remodelling adalah fase terlama dari proses penyembuhan. Proses ini dimulai sekitar hari ke-21 hingga satu tahun. Pembentukan kolagen akan mulai menurun dan stabil. Meskipun jumlah kolagen sudah maksimal, kekuatan tahanan luka hanya 15% dari kulit normal. Proses remodelling akan meningkatkan kekuatan tahanan luka secara drastis. Proses ini didasari pergantian dari kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I. Peningkatan kekuatan terjadi secara signifikan pada minggu ketiga hingga minggu keenam setelah luka. Kekuatan tahanan luka maksimal akan mencapai 90% dari kekuatan kulit normal (Peterson, 2004; Keast *et al.*, 2004).

Pada fase ini terdapat pematangan jaringan parut akibat stimulasi sintesis kolagen oleh fibroblas dan lisisnya enzim kolagenase. Hasil akhir dari proses ini akan meningkatkan kekuatan regang luka oleh jaringan parut (Mitchell, 2003).

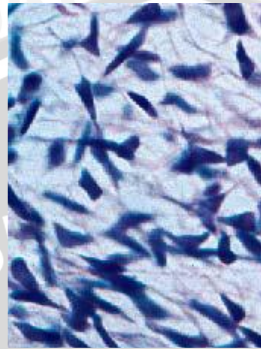
## 2.4 Penyembuhan Soket

Sesaat setelah ekstraksi gigi dari soket, darah akan langsung masuk ke daerah ekstraksi, kemudian benang fibrin akan mengisi daerah luka dan akan mengisolasi sel darah merah dan pembuluh darah yang rusak untuk mengurangi ukuran luka. *Blood clot* akan mengisi daerah soket selama 24 sampai 48 jam pasca ekstraksi kemudian diikuti oleh migrasi *leukocytic* dan pembentukan lapisan fibrin (Peterson, 2004). Fase proliferasi muncul pada hari ketiga setelah terjadinya luka dan overlap dengan fase inflamasi. Fase proliferasi berkonsentrasi dalam pembentukan jaringan granulasi. Jaringan granulasi terdiri dari sel inflamasi, *fibroblast*, neurovaskular, dan kolagen. Pada fase proliferasi, ada beberapa tahapan, antara lain: reepitelialisasi, fibroplasia, kontraksi, dan angiogenesis. Reepitelialisasi merupakan proses kembalinya epitel yang hilang pada suatu luka. Ketika epitel saling bertemu, terjadi penghambatan proliferasi epitel lebih jauh (Noroozi, 2009). Selanjutnya, pembentukan jaringan granulasi dan pembuluh darah baru akan membentuk *blood clot*. Ketika pembentukan jaringan granulasi sudah terjadi maka akan terjadi degradasi *blood clot*, melalui aktifitas *fibroblast* dan *fibrinolysis* melalui *plasmin* sebelum dimulainya *osteoproliferation* (Houston et al., 2002).

## 2.5 Fibroblas

Fibroblas merupakan sel-sel jaringan ikat tetap, jumlahnya paling banyak dan mudah dikenali pada tiap bentuk jaringan ikat. Inti lonjong mengandung sedikit khromatin. Pada sediaan histologi terlihat gambaran inti mengecil dan runcing, sitoplasma cerah dan homogen dan membran plasma tidak jelas. Fungsi fibroblas yaitu membentuk serabut dan bahan dasar (matriks) fibroblas adalah sel-sel yang memproduksi kolagen dan elastin yang memberikan struktur lapisan

tengah kulit yang disebut dermis. Fibroblas juga timbul setelah peradangan dan bertanggung jawab untuk meletakkan kolagen yang membentuk jaringan parut (Darby, 2007).



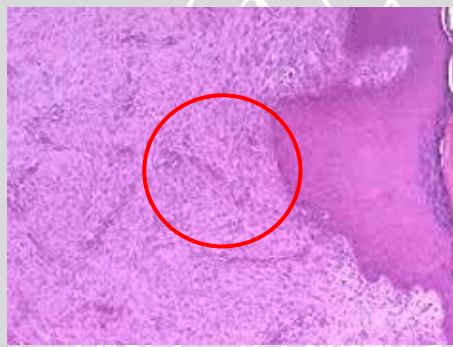
Gambar 2.2 Fibroblas dengan mikroskop elektron

(Kuehnelt, 2003)

Fibroblas adalah sumber utama dari protein matriks ekstraselular (ECM), sebagian besar kolagen, dan fibronectin, yang merupakan pengganti dari jaringan granulasi yang baru terbentuk sehingga memberikan sebagian besar struktur untuk penyembuhan luka, sedangkan fibroblas khusus, yang disebut *myofibroblasts*, memberikan kekuatan untuk tegangan kontraksi luka, yang merupakan bagian yang efisien dan penting dari penutupan luka. Fibrogenesis akan terus berlangsung selama sel-sel ini bertahan pada luka, kemudian apoptosis untuk mengurangi jumlah dari fibroblast menjadi bagian dari transisi antara jaringan granulasi dan penyembuhan atau pembentukan jaringan parut (Inoue *et al.*, 2005).

Fibroblas merupakan jenis sel yang mensintesis matriks ekstraselular dan kolagen, yang mana adalah bagian struktural pada hewan dan juga jaringan manusia, dan memainkan peran penting dalam penyembuhan luka. Fibroblas adalah sel-sel yang paling umum dari jaringan ikat pada hewan dan manusia. Fungsi utama dari fibroblas adalah untuk menjaga integritas struktural jaringan

ikat dengan terus mengeluarkan prekursor dari matriks ekstraselular, dan sebagai hasilnya jenis sel ini sangat terlibat dalam proses penyembuhan luka. Fibroblas mulai memasuki daerah luka 2-5 hari setelah terjadinya luka, saat fase inflamasi berakhir, dan juga puncak jumlah fibroblas terjadi pada satu sampai dua minggu setelah terjadinya luka. Pada akhir dari minggu pertama, fibroblas adalah sel yang sangat mendasari dan mendominasi dalam luka, dan mereka adalah jenis sel utama yang meletakkan matriks kolagen dalam daerah luka di samping itu sel-sel yang terlibat dalam regulasi peradangan, angiogenesis, dan konstruksi jaringan ikat lebih lanjut berhubungan dengan proliferasi, diferensiasi



matriks kolagen yang juga ditetapkan oleh fibroblas (Ruszczak, 2003).

Gambar 2.3 Fibroblas dengan mikroskop cahaya  
(King, 2005)

### 2.5.1 Faktor yang Mempengaruhi Fibroblas

Proliferasi dan migrasi fibroblas muncul paling banyak adalah saat fase proliferasi pada penyembuhan luka dan dipengaruhi oleh *fibroblast growth factor* 2 (FGF-2), *transforming growth factor*-  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) dan *tumor necrosis factor*-  $\beta$  (TNF- $\beta$ ) (Peterson, 2004).

#### 2.5.1.1 Transforming Growth Factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ )

TGF- $\beta$  secara struktural termasuk golongan dari protein dimer homolog. Pada manusia, berbagai jenis sel dapat mensintesis TGF- $\beta$  dan pada dasarnya semua sel memiliki afinitas tinggi reseptor pada permukaannya. TGF- $\beta$  terbagi dalam tiga subtype: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, dan TGF- $\beta$ 3. TGF- $\beta$  adalah protein multifungsi yang bertindak baik melalui mekanisme autokrin dan parakrin. Pada saat pertama kali ditemukan TGF- $\beta$  berperan dalam merangsang proliferasi sel, namun kemudian terbukti juga menjadi inhibitor yang kuat terhadap proliferasi sel di beberapa kultur. Selain itu, TGF- $\beta$  telah menunjukkan perannya dalam mengatur migrasi, kelangsungan hidup, mensintesis ECM, dan diferensiasi dalam beberapa jenis sel, termasuk sel-sel endotel. Di beberapa tipe sel, TGF- $\beta$  menginduksi *epithelial mesenchymal transition* (EMT). Penelitian telah menunjukkan bahwa TGF- $\beta$  sinyal sangat penting untuk vaskularisasi dan maturasi jaringan *secara in vivo*. Meskipun banyak penelitian telah menyelidiki mekanisme melalui pengendalian TGF- $\beta$  angiogenesis, interaksi di tingkat sel yang tidak sepenuhnya dipahami (Karlson, 2009).

#### 2.5.1.2 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. 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, 2001).

Dalam jaringan normal, FGF- $\beta$  hadir dalam membran dasar dan matriks ekstraselular subendotelial pembuluh darah. Ini adalah penginduksi angiogenik yang kuat, baik melalui mediasi pembentukan pembuluh darah baru dan mempromosikan diferensiasi sel-sel endotel. Telah diduga bahwa saat penyembuhan luka jaringan normal dan perkembangan tumor, kerja dari enzim yang mengurangi heparan sulfat akan mengaktifkan FGF- $\beta$  menyebabkan angiogenesis (Cross, 2001). Afinitas FGF- $\alpha$  dalam pengikatan terhadap reseptornya (FGFR1-4) lebih tinggi dibandingkan FGF- $\beta$ . FGF- $\alpha$  banyak terdapat pada otak dan retina dan diketahui berperan dalam menjaga kondisi fisiologi tubuh, termasuk diantaranya menjaga homeostasis tubuh seperti pertumbuhan pembuluh darah menjelang regenerasi jaringan dan penyembuhan luka. Sedangkan FGF- $\beta$  terdapat pada membran basal, matriks ekstraseluler sub endotel pembuluh darah. FGF- $\beta$  berperan dalam pembentukan tumor, memediasi proses angiogenesis, dan juga penyembuhan luka (Chung *et al.*, 2010)

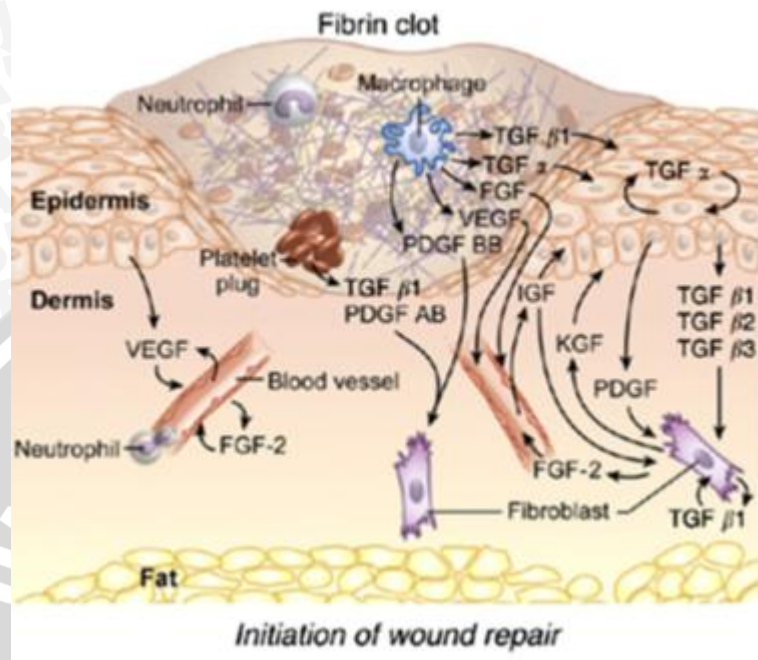
Spesifitas FGF- $\alpha$  dan FGF- $\beta$  cukup luas pada sejumlah sel target, termasuk di antaranya adalah sel endotel sel otot polos, fibroblast, dan sel epitel (Carmeliet, 2011). Dua struktur berbeda dari faktor pertumbuhan ini antara lain TGF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$ , telah dipurifikasi. TGF- $\alpha$  merupakan polipeptida, 50 asam amino, yang disintesis oleh sel rodensial yang sudah ditransformasi oleh virus. TGF- $\alpha$  diketahui dapat menstimulasi proliferasi sel endotel mikrovaskular pada konsentrasi 1 sampai 5  $\mu\text{g/ml}$ . TGF- $\beta$  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- $\beta$  dengan dosis 1  $\mu\text{g}$ , menstimulasi terjadinya

peningkatan produksi makrofag, fibroblas, dan kolagen, serta pembentukan pembuluh kapiler baru (Folkman, 2001).

#### 2.5.1.3 Tumor Necrosis Factor (TNF)

*Tumor necrosis factor* (TNF) diidentifikasi pada tahun 1975 sebagai endotoksin yang diinduksi glikoprotein, yang menyebabkan kematian sarkoma yang telah ditransplantasikan ke tikus. *Tumor necrosis factor* manusia telah diuji coba pada tahun 1985, dan TNF rekombinan terbukti menginduksi nekrosis hemoragik dari transplantasi sarkoma pada tikus. TNF sejak saat itu diketahui telah terlibat dalam berbagai macam kondisi peradangan, infeksi dan ganas, dan pentingnya TNF inflamasi telah disorot oleh kemanjuran antibodi anti-TNF atau juga administrasi reseptor TNF (TNFRs) dalam mengendalikan aktivitas penyakit dalam rheumatoid arthritis dan kondisi peradangan lainnya. Meskipun TNF jarang ditemukan pada jaringan yang sehat, namun TNF sering ditemukan pada jaringan-jaringan yang mengalami peradangan dan sangat erat hubungannya dengan sel-sel yang lain seperti sel mast, osteoklas, osteoblas, fibroblas, dan limfosit (Bradley, 2008).

Salah satu peran biologis utama TNF adalah pembentukan daya tahan tubuh terhadap infeksi bakteri, virus dan parasit. Secara fisiologis, peran dari TNF penting bagi normal respon terhadap infeksi, tetapi jika kadar yang ada tidak tepat atau berlebihan produksinya bisa berbahaya bagi tubuh. TNF yang awalnya diidentifikasi sebagai *lipopolisakarida endotoksin* (LPS) mediator humoral yang diinduksi oleh *cachexia murine*, dapat memicu anoreksia yang merupakan sindrom penurunan berat badan dan pembuangan protein dalam tubuh yang dapat menimbulkan komplikasi berupa kanker, infeksi kronis, dan peradangan (Roach et al., 2002)



Gambar 2.3 Growth Factor Pada Penyembuhan Luka  
(Krenacs, 2014)