

REVIEW ARTIKEL: PERANAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR PADA PENYEMBUHAN LUKA PASIEN ULKUS DIABETES

Dinar Erina Destyani Putri, Sriwidodo

¹Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

dinar12002@mail.unpad.ac.id

ABSTRAK

Peningkatan prevalensi diabetes menimbulkan banyak penyakit penyerta yang muncul seperti ulkus diabetikum. Ulkus diabetikum yang tidak ditangani dengan baik dapat mengakibatkan amputasi. Penyembuhan luka pada pasien ulkus diabetikum melibatkan banyak factor termasuk *growth factor*. Epidermal growth factor merupakan salah satu *growth factor* yang berperan dalam pembentukan kolagen pada luka. Beberapa aplikasi EGF telah diterapkan pada ulkus diabetikum dari derajat 1-4 menunjukkan perbaikan yang berarti dari luka ulkus diabetikum. Studi keamanan penggunaan EGF juga menunjukkan iritasi yang umumnya ringan sampai sedang.

Kata Kunci : EGF, growth factor, diabetes, ulkus, luka

ABSTRACT

Increased prevalence of diabetic raises a lot of concomitant diseases like diabetic ulcers. Diabetic ulcers which not treated properly can lead to amputation. Wound healing in patients with diabetic ulcers involves many factors including growth factor. Epidermal growth factor is a growth factor that plays a role in the formation of collagen in wounds. Some applications EGF has been applied to the diabetic ulcer of 1-4 degrees showed significant improvement of diabetic ulcer wounds. Safety studies about EGF also showed irritation was generally mild to moderate.

Keywords: *EGF growth factor, diabetes, ulcers, wounds*

PENDAHULUAN

Prevalensi kasus diabetes meningkat dan menimbulkan banyak penyakit yang penyerta yang muncul^[1]. Diabetes adalah penyebab utama amputasi non-traumatik di tungkai bawah, yang sering didahului oleh ulkus yang tidak kunjung sembuh^[2]. Ulkus diabetikum merupakan tanda umum dari

diabetes yang tidak terkontrol yang merupakan komplikasi utama dari diabetes. Orang dengan diabetes menunjukkan risiko 5 sampai 50 kali lipat lebih tinggi dari amputasi nontraumatik dibandingkan dengan orang yang tidak menderita diabetes^[2]. Risiko seumur hidup ulser kaki pada penderita diabetes adalah 15% -20%^[3]

Amputasi pada ulkus diabetikum yang sudah parah meningkatkan morbiditas dan mortalitas dan mengurangi kualitas hidup pasien. Pengobatan ulkus diabetik yang membutuhkan banyak biaya akibat lamanya pengobatan. Dengan begitu pengobatan yang efektif dapat mengurangi ulkus diabetikum atau bahkan menyembuhkannya sehingga tidak berlanjut menjadi amputasi^[4].

PEMBAHASAN

Ulkus Diabetikum

Etiologi dari ulkus diabetikum dipengaruhi oleh banyak faktor yaitu dari neuropati, iskemia, dan infeksi^[5-8]. Pertama, neuropati di perifer menyebabkan penurunan persarafan otot dan atrofi otot, pada akhirnya menimbulkan tonjolan dan lengkungan^[5-9]. Tekanan statis dan dinamis mengakibatkan adanya tekanan tinggi kronis di kaki. Pada saat yang sama, neuropati bertanggung jawab untuk mengurangi gangguan sensorik, yang berakibat, peningkatan tekanan di kaki tidak diketahui^[5-9]. Neuropati perifer juga

bertanggung jawab menyebabkan berkurangnya sekresi keringat, yang menyebabkan kulit kering, hiperkeratosis, dan pembentukan kalus, dengan kecenderungan untuk retak dan mengakibatkan ulserasi^[9-10]. Kedua, yaitu penyakit dari arteri perifer mengurangi oksigenasi pada jaringan dan menyulitkan penyembuhan luka. Ketiga, pasien diabetes sangat rentan terhadap infeksi, terutama karena gangguan system imun sel maupun humoral yang lebih ada dalam kasus hiperglikemia kronis yang parah^[7,9]. Disini gangguan bioavailabilitas *growth factor* memainkan peran kunci. Kelainan ini terutama disebabkan glikasi nonenzimatik *growth factor* sebagai akibat hiperglikemia^[9]

Peran *Growth Factor* dalam Penyembuhan Luka

Growth factor memainkan peran penting dalam komunikasi antara sel-sel dan mereka. Pada transmisi sinyal, *growth factor* mengatur perkembangan dan pertumbuhan normal dengan merangsang

dan menghambat proses seperti proliferasi sel, diferensiasi, migrasi, dan adhesi. Inisiasi kegiatan ini terjadi ketika *growth factor* mengikat reseptor dari sel target, dan tingkat dan jenis respon diperintah oleh identitas kimia, konsentrasi dan durasi kerja. *Growth factor* dapat disintesis dan disekresi oleh berbagai jenis jaringan dan telah terbukti berperan dalam pembelahan sel dan mempertahankan fase perbaikan jaringan^[11]

Penyembuhan luka adalah proses perbaikan jaringan yang melibatkan respon jaringan terhadap cedera^[12] Semuanya rangkaian biologis yang dimulai dari hemostasis tapi kemudian melibatkan respon inflamasi, pembentukan jaringan ikat, menutup luka dengan epitel, dan menyembuhkan luka. Penyembuhan luka, dibagi menjadi tiga tahap: (1) inflamasi, (2) fibroplasia, dan (3) pematangan^[13]. Setiap tahapan dikendalikan dan diatur oleh zat biologis aktif yang disebut *growth factor*. *Growth factor* adalah polipeptida yang mengontrol pertumbuhan, diferensiasi, dan

metabolisme sel^[14] *Growth Factor* ini adalah molekul hormon yang berinteraksi dengan reseptor permukaan sel khusus untuk mengontrol proses perbaikan jaringan^[15] Meskipun mereka hanya dalam jumlah nanogram, tapi mereka memiliki pengaruh kuat pada penyembuhan dan perbaikan luka

Epidermal Growth Factor

EGF adalah polipeptida M-605 yang bisa menstimulasi atau menghambat proliferasi dan diferensiasi banyak sekali sel^[16-18]. EGF merupakan bagian dari kompleks *growth factor* dan dengan reseptornya ia bersama-sama membantu untuk memodulasi pertumbuhan sel. EGF dilepaskan oleh sel, dan kemudian merangsang pertumbuhan sendiri, atau dengan sel tetangga, dan merangsang kemampuan mereka membelah. Reseptor pada permukaan sel berikatan dengan EGF dan menyampaikan sinyal^[19]. EGF merangsang proliferasi dan keratinisasi dari berbagai jaringan epidermal in vivo dan in vitro^[20]

Secara khusus, EGF berinteraksi dengan reseptornya di seluruh epidermis terutama di lapisan basal^[21] menaikkan pertumbuhan epitel melalui aktivasi beberapa jalur. Pengikatan EGF ke reseptornya menghasilkan dimerisasi dan autofosforilasi. Proses ini mengaktifkan mitogen aktif dari jalur protein kinase, akhirnya mempengaruhi fosforilasi dari banyak faktor transkripsi dan pengeluaran kalsium oleh aktivasi protein kinase C^[22] EGF juga menaikkan regenerasi epidermis dan epitelisasi kornea oleh sejumlah tindakan. Tindakan tersebut termasuk meningkatkan proliferasi sel epitel dan migrasi ke luka, merangsang produksi protein seperti fibronectin, dan meningkatkan jumlah fibroblas pada luka^[23]. Ketika fibroblast dalam jumlah banyak, pelepasan kolagen oleh makrofag banyak juga. Kolagen terbentuk dalam struktur α -heliks. Penyilangan antara helai serat kolagen menghasilkan fiber yang cukup tahan terhadap kerusakan. Oleh karena itu kolagen memiliki peran penting

dalam struktur mamalia selain pentingnya dalam penyembuhan luka^[24]

EGF memainkan peran penting dalam penyembuhan luka. EGF bekerja pada sel-sel epitel dan fibroblas, menaikkan pemulihan kerusakan epitel. Namun, bioavailabilitas EGF terganggu pada ulkus kaki diabetik kronik. Sejauh ini, penelitian yang ada telah menyarankan bahwa penerapan rhEGF (*recombinan human epidermal growth factor*) di samping pengobatan standar mampu meningkatkan tingkat penyembuhan dan mencegah amputasi kaki^[25].

Studi Efikasi

Hasil utama yang diinginkan dari efek EGF adalah penyembuhan ulkus diabetik. Penutupan ulkus dicapai setelah pengujian pengobatan dengan berbagai konsentrasi dan bentuk farmakologis dari EGF. Penggunaan EGF untuk pengelolaan kelas I sampai II ulkus diabetik telah diperiksa dengan metode 2 acak, *double-blind*, studi terkontrol. Tsang et al^[26] menemukan secara signifikan tingkat

penyembuhan yang tinggi (95,30%) pada pasien yang diobati yang dengan krim yang mengandung EGF 0,04% ditambah krim Actovegin selama 12 minggu dibandingkan dengan mereka yang menerima krim EGF 0,02% ditambah Actovegin cream (57,14%) atau Actovegin krim sendiri (42,10%). Selain itu, waktu penyembuhan dalam kelompok 0,04% secara signifikan ($P = 0,0003$) lebih pendek (rata-rata waktu: 6 minggu) dibandingkan dengan kelompok lain^[26]

Demikian pula, Viswanathan dan Pendsey^[27] menunjukkan bahwa 69% (21/30) dari ulser sembuh dalam kelompok diobati dengan EGF 150 mg / g gel dua kali sehari dibandingkan dengan 21% (6/30) dari ulkus pada kelompok kontrol di akhir 10 minggu. Analisis parametrik menunjukkan bahwa butuh 9 minggu untuk menyembuhkan ulser pada kelompok EGF dibandingkan 13 minggu pada kelompok kontrol.

Di kelas II sampai III ulser perawatan yang tepat adalah untuk

insufisiensi arteri dan infeksi, aplikasi lokal dua kali sehari dari spray yang mengandung EGF 0,005% telah diperiksa pada kombinasi hidrokolid atau komposit. Tuyet et al^[28] menemukan bahwa 56,5% (13/23) dari ulkus pasien yang telah selesai masa tindak lanjut 8 minggu dan tidak putus karena infeksi atau *grafting skin* yang tidak terkontrol mencapai penyembuhan dalam rata-rata 39 hari. Tingkat penutupan luka adalah 43,3%, 59,9%, 68,7%, dan 84,8% pada minggu 2, 4, 6, dan 8, terlepas dari keparahan ulkus^[28] Demikian juga, Hong et al^[29] dalam percobaan *crossover* ditemukan tingkat penyembuhan pada 76% (52/68) dari pasien yang menunjukkan kemajuan minimal selama 3 minggu pertama yang menggunakan pengobatan EGF sebagai *add-on therapy* dalam rata-rata 46 hari. Ini dibandingkan dengan 24% (21/89) dari pasien yang menggunakan hidrokolid atau komposit sendiri dan secara keseluruhan 58% (52/89) penyembuhan pada studi populasi^[29]

Di kelas ulser tingkat III ke IV, infus intralesi EGF 3 kali per minggu telah membuahkan hasil yang memuaskan. Dalam percobaan acak, *double-blind*, dan percobaan *multicenter* oleh Fernández-Montequín et al^[30] ulkus mengalami penyembuhan pada 5 minggu dicapai dalam persentase 73,9% dan 50,0% dari pasien yang diobati dengan 75 µg EGF, 25 µg EGF dan plasebo, masing-masing, hasilnya diverifikasi oleh perpanjangan studi ^[31] Penutupan ulkus terjadi pada 77,4% (41/53), 52,1% (25/48), dan 56,2% (27/48) dari pasien yang diobati dengan 75 µg EGF, 25 µg EGF, dan placebo^[31]

Efek yang diinginkan dari EGF bisa bervariasi sesuai dengan bioavailabilitas *growth factor* pada lapisan luka yang mendalam. Mencapai sebuah penutupan luka yang memadai adalah keterbatasan umum dengan formulasi topikal karena difusi agen aktif dipengaruhi oleh jaringan nekrotik, sepsis, peradangan, dan aksi protease luka. Atau, injeksi intralesi bisa membawa zat aktif ke dalam region^[32]

Mengingat hal ini, percobaan multicenter telah menguji efek EGF infiltrasi intralesi di kelas III ke IV ulser, mendokumentasikan peningkatan penyembuhan luka dan amputasi berkurang dibandingkan dengan pengobatan standar saja ^[32,30,31]

Studi Kemanan

Efek samping terlihat dengan penggunaan EGF adalah, umumnya, ringan sampai sedang, seperti yang dirangkum dalam Tabel 1. ^[27,28,30,31,32] Injeksi EGF itu disertai rasa sakit. Sedangkan iritasi kulit adalah efek samping yang paling umum dari pengobatan EGF topikal. Efek samping yang lebih terlihat dengan dosis EGF lebih tinggi dari dengan dosis yang lebih rendah. Peristiwa berat dan kadang-kadang fatal tampaknya tidak secara langsung terkait dengan administrasi EGF melainkan disebabkan oleh komorbiditas pasien.

Tabel 1. Studi Keamanan EGF

Studi	Efek Samping	
	Ringan/Menengah	Berat
Acosta et al, ^[32] Cuba	Nyeri saat infiltrasi	Nyeri dada, demam sementara, otot tremor, pusing, dan muntah
Viswanathan and Pendsey, ^[27] India	Ruam, nyeri topikal, iritasi kulit	
Fernández-Montequín et al, ^[30] Cuba	Sepsis topikal, sensasi terbakar, tremor, menggigil, nyeri lokal	Anemia dan nyeri dada, perut akut, dan aritmia yang fatal
Tuyet et al, ^[28] Vietnam	Overgranulasi	
Fernández-Montequín et al, ^[31] Cuba	Nyeri di situs administrasi, sensasi terbakar, menggigil, infeksi lokal, menggigil, anemia, demam, mual, muntah	Infeksi berat, selulitis, gagal ginjal, infark miokard, pneumonia, edema paru akut, abses lutut

Kesimpulan

Epidermal Growth Factor memiliki peran yang penting dalam penyembuhan luka. Epidermal growth factor menaikkan kadar fibroblast yang akan menaikkan kadar kolagen sehingga bisa menaikkan tingkat penyembuhan luka. Efek dan keamanan EGF telah diuji dalam beberapa konsentrasi dan variasi rute administrasi memperlihatkan hasil yang baik dalam meningkatkan penyembuhan ulser. Hanya

perlu dilakukan uji lanjut sampai apakah EGF dapat diaplikasikan dalam jangka waktu panjang mengingat pengobatan ulser ini tidak sebentar.

DAFTAR PUSTAKA

- (1) IDF Diabetes. Chapter 2: The global burden. 2013 Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6_E_Ch2_the_Global_Burden.pdf
- (2) Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. 2005. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*; 293: 217-228 [PMID: 15644549 DOI: 10.1001/jama.293.2.217]
- (3) Reiber GE. Epidemiology and health care costs of diabetic foot problems. 2002. In: Veves A, Giurini JM,

- LoGerfo FW, editor(s). The Diabetic Foot. New Jersey: Humana Press
- (4) Dalla Paola L, Faglia E. 2009. Treatment of diabetic foot ulcer: an overview strategies for clinical approach. Hunt D. Diabetes: foot ulcers and amputations. *Clin Evid(1)*:602.
- (5) Hunt D. 2009. Diabetes: foot ulcers and amputations. *Clin Evid(1)*:602.
- (6) Papanas N, Maltezos E. 2007. The diabetic foot: established and emerging treatments. *Acta Clin Belg(62)*:230-238.
- (7) Papanas N, Maltezos E. 2008. Advances in treating the ischaemic diabetic foot. *Curr Vasc Pharmacol (6)*:23-28.
- (8) Boulton AJ. 2008. The diabetic foot: grand overview, epide-miology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev(24)*(suppl 1):S3-S6.
- (9) Papanas N, Maltezos E. 2007. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers: new technologies, any promises? *Int J Low Extrem Wounds(6)*:37-53.
- (10) Frykberg RG. 2002. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and man-agement. *Am Fam Physician(66)*:1655-1662.
- (11) Bennett NT, Schultz GS. 1993. Growth factors and wound healing: biochemical proper-ties of growth factors and their receptors. *Am J Surg 165(6)*:728-37
- (12) Falanga, V., Zitelli, J.A., 1988. Eaglstein, W.H. Wound healing. *J Am Acad Dermatol(19)*:559-563.
- (13) Edington, H.E. 1992. Wound healing. in: R.L. Simmons, D.L. Steed (Eds.) Basic Science Review for Surgeons. WB Saunders, Philadelphia :41-55.
- (14) Hunt, T.K., LaVan, F.B. 1989. Enhancement of wound healing by growth factors. *N Engl J Med(321)*:111-112
- (15) Davidson, J. 1995. Growth factors in wound healing. *Wounds.7*:53A-64A
- (16) Carpenter, G. 1981. Epidermal growth factor. *Handb. Exp. Pharmacol., 57*: 90-126
- (17) Carpenter, G., and Cohen, S. 1976. Human epidermal growth factor and the proliferation of human fibroblasts. *J. Cell Physiol.,88*: 227-23
- (18) King, L. E., Jr., and Carpenter, G. F. 1983. Biochemistry and physiology of the skin. In: L. Goldsmith (ed.), Epidermal Growth Factor, Ed. 1, pp. 269-281. New York: Oxford University Press
- (19) David Goodsell, 2003. The Molecular Perspective: Epidermal Growth Factor. *The Oncologist vol 8*. Pp 496-497
- (20) COHEN, S. 1964. Nat. Cancer Inst. *Monogr (13)*, 13
- (21) Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, et al. 2008. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen. 16*:585-601
- (22) Steed DL. 2001. Modulating Wound Healing in Diabetes: The Diabetic Foot. 6th ed. St Louis, MO: Mosby
- (23) Acosta JB, Savigne W, Valdez C, et al. 2006. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *Int Wound J;3*:232-239
- (24) Steed, David L. 1997. MD. THE ROLE OF GROWTH FACTORS IN WOUND HEALING. *Surgical Clinics(77)*, Issue 3, 575 - 586
- (25) Elisavet K. Tiaka, MD, 2012. Epidermal Growth Factor in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: An Update. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy 24(1)*
- (26) Tsang MW, Wong WK, Hung CS, et al. 2003. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.26*:1856-1861
- (27) Viswanathan V, Pendsey S. 2006. A phase III study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D™

- 150) in healing diabetic foot ulcers. *Wounds*.18:186-196.
- (28) Tuyet HL, Nguyen Quynh TT, Vo Hoang Minh H, et al. 2009. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results. *Int Wound J*.;6:159-166.
- (29) Hong JP, Jung HD, Kim YW. 2006. Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers. *Ann Plast Surg*;56:394-398
- (30) Fernández-Montequín JI, Infante-Cristia E, Valenzuela-Silva C, et al. 2007. Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Int Wound J*.4:333-343
- (31) Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva CM, Díaz OG, et al. 2009. Intralesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J*;6:432-443.
- (32) Acosta JB, Savigne W, Valdez C, et al. 2006. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *Int Wound J*.;3:232-239