

Pengaruh Pemberian *Epidermal Growth Factor* pada Ulkus Diabetikum

Arninda Rahman¹ dan Susianti²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia dan pankreas tidak menghasilkan insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin. Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013, menunjukkan prevalensi DM di Indonesia membesar sampai 57%. Tingginya prevalensi Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan oleh faktor risiko misalnya jenis kelamin, umur, faktor genetik, kebiasaan merokok, aktivitas fisik, konsumsi alkohol, indeks masa tubuh, lingkaran pinggang dan umur. Komplikasi penderita DM yang sudah parah akan menjalani amputasi anggota tubuh karena terjadi pembusukan (ulkus diabetikum). Ulkus diabetikum adalah suatu luka terbuka pada lapisan kulit sampai ke dalam dermis, yang biasanya terjadi di telapak kaki. Menurut *The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*, diperkirakan 16 juta orang Amerika Serikat diketahui menderita diabetes, dan jutaan diantaranya beresiko untuk menderita ulkus diabetikum. Dari keseluruhan penderita diabetes, 15% menderita ulkus di kaki, dan 12-14% dari yang menderita ulkus di kaki memerlukan amputasi. Ulkus diabetikum disebabkan adanya tiga faktor yang sering disebut trias, yaitu: iskemik, neuropati dan infeksi. *Epidermal growth factor* (EGF) adalah polipeptida 53-amino acid diisolasi dari kelenjar submaksilaris tikus dewasa yang memanfaatkan aktivitas mitogenik yang kuat melalui pengikatan reseptor membran sel tertentu. EGF mengaktifkan sel mesenkim dan epitel untuk proliferasi dan merangsang perbaikan epidermal setelah cedera. EGF mengaktifkan pembelahan sel epidermal, stroma dan migrasi, merangsang angiogenesis, dan berpotensi mitogen pada keratinosit sehingga dapat memperbaiki jaringan yang rusak pada ulkus diabetikum.

Kata Kunci: diabetes mellitus, faktor pertumbuhan epidermal, ulkus diabetikum

Effect of Epidermal Growth Factor on Diabetic Ulcer

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is a disease characterized by hyperglycemia and pancreas does not produce insulin or when the body can not effectively use insulin. The results of Basic Health Research (Riskesdas) in 2013, showed the prevalence of DM in Indonesia is 57%. The high prevalence of type 2 diabetes mellitus is caused by risk factors such as gender, age, genetic factors, smoking habits, physical activity, alcohol consumption, body mass index, waist circumference and age. Complications of patients with severe diabetes mellitus will undergo amputation of the limb due to decay (diabetic ulcers). Diabetic ulcer is an open wound on the skin layer up into the dermis, which usually occurs on the sole of the foot. According to the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, an estimated 16 million Americans are known to have diabetes, and millions of them are at risk for diabetic ulcer. All of diabetics, 15% suffer from ulcers in the legs, and 12-14% of those suffering from leg ulcers require amputation. Diabetic ulcers are caused by three factors that are often called triads such as ischemia, neuropathy and infection. Epidermal growth factor (EGF) is a 53-amino acid polypeptide isolated from adult rat submaxillary glands that utilize strong mitogenic activity through the binding of certain cell membrane receptors. EGF activates mesenchyme and epithelial cells for proliferation and stimulates epidermal repair after injury. EGF activates epidermal cell splitting and stroma and migration, stimulating angiogenesis, and potentially mitogen in keratinocytes so as to repair damaged tissue in diabetic ulcers.

Keywords: epidermal growth factor, diabetes mellitus, diabetikum ulcer

Korespondensi: Arninda Rahman, Jl. Sumantri Brojonegoro No 1, HP 08528000123, e-mail arnindd@yahoo.com

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan peningkatan glukosa dalam darah (hiperglikemia) dan terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin. Diabetes Melitus adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme

karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin. Gejala yang dikeluhkan pada penderita Diabetes Melitus yaitu polidipsia, poliuria, polifagia, penurunan berat badan, kesemutan.¹ Angka kejadian DM yang semakin meningkat di beberapa negara berkembang di latar

belakangi oleh meningkatnya kemakmuran di negara tersebut yang selalu menjadi sorotan dunia. Pendapatan perkapita yang meningkat dan perubahan gaya hidup di kota-kota besar juga memiliki peranan penting dalam peningkatan prevalensi penyakit ini. Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013, menunjukkan prevalensi DM di Indonesia membesar sampai 57%. Tingginya prevalensi Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan oleh faktor risiko yang tidak dapat berubah misalnya jenis kelamin, umur, dan faktor genetik yang kedua adalah faktor risiko yang dapat diubah misalnya kebiasaan merokok tingkat pendidikan, pekerjaan, aktivitas fisik, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, indeks masa tubuh, lingkarpinggang dan umur.²⁻³

Diabetes Mellitus disebut *the silent killer* karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Penyakit yang akan ditimbulkan antara lain gangguan penglihatan mata, katarak, penyakit jantung, sakit ginjal, impotensi seksual, luka sulit sembuh dan membusuk/gangren, infeksi paru-paru, gangguan pembuluh darah, stroke dan sebagainya. Tidak jarang, penderita DM yang sudah parah menjalani amputasi anggota tubuh karena terjadi pembusukan (kaki diabetik). Oleh karena itu untuk mengurangi kejadian komplikasi akibat diabetes mellitus dibutuhkan terapi yang mutakhir sehingga dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas kaki diabetik atau ulkus diabetikum.⁴

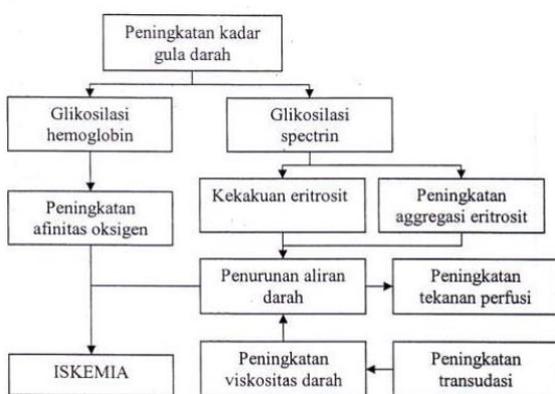
Isi

Ulkus diabetikum adalah luka terbuka pada lapisan kulit sampai ke dalam dermis, yang biasanya terjadi di telapak kaki. Menurut *The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*, diperkirakan 16 juta orang Amerika Serikat diketahui menderita diabetes, dan jutaan di antaranya beresiko untuk menderita diabetes. Dari keseluruhan penderita diabetes, 15% menderita ulkus di kaki, dan 12-14% dari yang menderita ulkus di kaki memerlukan amputasi.⁵⁻⁸

Ulkus diabetikum disebabkan tiga faktor yang sering disebut trias, yaitu: iskemia, neuropati dan infeksi. Faktor risiko terjadi ulkus diabetikum pada penderita penyakit DM adalah⁹⁻¹¹:

- a. Jenis kelamin
Laki-laki menjadi faktor predominan berhubungan dengan terjadinya ulkus. Menurut Prastica dkk pasien ulkus diabetikum yang diteliti di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang adalah laki-laki (56,3%).
- b. Lama Penyakit Diabetes Melitus (DM)
Lamanya durasi DM menyebabkan keadaan hiperglikemia yang lama. Keadaan hiperglikemia yang terus menerus menginisiasi terjadinya hiperglisolia yaitu keadaan sel yang kebanjiran glukosa. Hiperglisolia kronik akan mengubah homeostasis biokimiawi sel tersebut yang kemudian berpotensi untuk terjadinya perubahan dasar terbentuknya komplikasi kronik DM.
- c. Neuropati
Neuropati menyebabkan gangguan saraf motorik, sensorik dan otonom. Gangguan motorik menyebabkan atrofi otot, deformitas kaki, perubahan biomekanika kaki dan distribusi tekanan kaki terganggu sehingga menyebabkan kejadian ulkus meningkat. Gangguan sensorik disadari saat pasien mengeluhkan kaki kehilangan sensasi atau merasa kebas. Rasa kebas menyebabkan trauma yang terjadi pada pasien penyakit DM sering kali tidak diketahui. Gangguan otonom menyebabkan bagian kaki mengalami penurunan ekskresi keringat sehingga kulit kaki menjadi kering dan mudah terbentuk fissura. Saat terjadi mikrotrauma keadaan kaki yang mudah retak meningkatkan risiko terjadinya ulkus diabetikum. Menurut Boulton AJ pasien penyakit DM dengan neuropati meningkatkan risiko terjadinya ulkus diabetikum tujuh kali dibanding dengan pasien penyakit DM tidak neuropati.
- d. *Peripheral Artery Disease* (PAD)
Penyakit arteri perifer adalah penyakit penyumbatan arteri di ekstremitas bawah yang disebabkan oleh aterosklerosis. Gejala klinis yang sering ditemui pada pasien PAD adalah klaudikasio intermitten yang disebabkan oleh iskemia otot dan iskemia yang menimbulkan nyeri saat istirahat. Iskemia berat akan mencapai

klimaks sebagai ulserasi dan gangren. Pemeriksaan sederhana yang dapat dilakukan untuk deteksi PAD adalah dengan menilai *Ankle Brachial Indeks* (ABI) yaitu pemeriksaan sistolik *brachial* tangan kiri dan kanan kemudian nilai sistolik yang paling tinggi dibandingkan dengan nilai sistolik yang paling tinggi di tungkai. Nilai normalnya dalah 0,9 - 1,3. Nilai dibawah 0,9 itu diindikasikan bawah pasien penderita DM memiliki penyakit arteri perifer. Peningkatan kadar gula darah dapat menyebabkan iskemia seperti pada Gambar 1.



Gambar 1. Pengaruh peningkatan gula darah.¹²

Penyembuhan luka secara normal berasal dari hasil interaksi kompleks berbagai jenis sel di dalam area luka dan kemampuan mereka untuk menghasilkan dan merespon sejumlah faktor pertumbuhan. Faktor pertumbuhan dapat mengatur migrasi sel dan proliferasi, sintesis matriks ekstraselular, aktivitas enzimatis dan produksi faktor pertumbuhan lebih banyak. Oleh karena itu, keyakinan saat ini menyatakan bahwa proses penyembuhan, sebagian besar, diatur oleh faktor pertumbuhan yang bertindak secara lokal. Polipeptida yang kecil biasanya merangsang, dalam mode parakrin atau autokrin, proliferasi dan aktivitas biologis sel. EGF adalah protein 6 kDa yang ditemukan pada trombosit, kelenjar vaskular dan duodenum. EGF mengaktifkan sel mesenkim dan epitel untuk proliferasi dan merangsang perbaikan epidermal setelah cedera. EGF mengaktifkan pembelahan sel epidermal, stroma dan migrasi, merangsang angiogenesis, dan berpotensi mitogen pada keratinosit. Mengingat bahwa satu-satunya faktor pertumbuhan yang disetujui oleh Food and Drug Administration

(FDA) AS untuk pengobatan ulkus kaki diabetik adalah faktor pertumbuhan yang diturunkan dari platelet-BB (PDGF-BB).¹³

Epidermal growth factor (EGF) adalah polipeptida 53-aminoacid diisolasi dari kelenjar submaksilari tikus dewasa yang memanfaatkan aktivitas mitogenik yang kuat melalui pengikatan reseptor membran sel tertentu. Rekombinan EGF diproduksi untuk pertama kalinya di Pusat Rekayasa Genetik dan Bioteknologi (CIGB), Kuba, pada tahun 1988. Pada tahun 2006, lisensi tersebut dilegalkan di Kuba sebagai pengobatan pilihan yang terbaru untuk pasien dengan luka kaki diabetes, (apakah terinfeksi atau tidak) untuk mempercepat penyembuhan luka, sebagai tambahan terhadap prosedur perawatan standar. Intralesional EGF telah tersedia sebagai obat di Turki sejak tahun 2012.¹⁴

Epidermal Growth Factor sebagai terapi ulkus diabetikum¹⁴:
Migrasi sel-sel hidup → meningkatkan vaskularisasi → Iskemia berkurang → Proliferasi myofibroblast → memperbaiki jaringan parut → Sensasi nyeri timbul kembali → Angiogenesis → pembentukan pembuluh darah baru → meningkatkan vaskularisasi kaki bagian distal.

Penelitian Ertugrul (2015) menunjukkan pasien dengan usia lebih dari 60 tahun serta memiliki ulkus diabetikum melebihi 20 cm² dan sesuai klasifikasi Wagner (kronis, dalam, besar berukuran, terinfeksi, dan nekrotikbisul) memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi (80%) dengan pemberian 75 mg EGF. Pengobatan dihentikan jika didapatkan hipotensi. Selama administrasi awal, hiperemia dan panas lokal meningkat di sekitar lokasi aplikasi, tapi ini berhenti perlahan-lahan. Meskipun jumlah perdarahan sedikit terjadi pada saat awal pemberian, kemudian meningkat, diduga karena efek EGF pada angiogenesis, meskipun hal ini tidak terbukti oleh histopatologi.¹³⁻¹⁴

Angiogenesis di lokasi luka memiliki efek positif pada penyembuhan luka, tapi juga meningkatkan efek samping dalam sirkulasi sistemik. Terdapat dua efek samping paling umum yaitu tremor dan mual. Dalam kasus ini, premedikasi dengan obat parasetamol dan antiemetik diberikan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan Epidermal Growth Factor (EGF) sebagai penyembuh luka kaki diabetikum secara injeksi intralesi dengan dosis 75 µg selama 3x/minggu dapat memperbaiki gangguan syaraf (*neuropathy*)

dan gangguan vaskular (*angiopathy*) pasien ulkus diabetikum. Selain itu pemberian selama 6 minggu menunjukkan perbaikan jaringan epidermis kulit, sehingga injeksi intralesi EGF dapat digunakan sebagai penyembuh luka ulkus diabetikum untuk mengurangi angka kejadian amputasi.¹⁴

Menurut penelitian Mojgan (2005) menunjukkan bahwa EGF lebih unggul dari pada plasebo dalam memperbaiki parameter penyembuhan luka yang obyektif. Faktor-faktor yang dilaporkan mempengaruhi efek penyembuhan dari EGF meliputi *vasculopathy*, kontrol glikemik tinggi, kedalaman dan tingkat keparahan luka, dan merokok. Temuan kami menunjukkan bahwa kontrol glikemik yang tinggi menurunkan efek penyembuhan EGF. Sebuah studi baru-baru ini oleh Portero-Otín dan rekan menunjukkan bahwa aktivasi jalur reseptor EGF (reseptor EGF) dihambat oleh prekursor produk akhir glikasi (AGE), bergantung waktu dan dosis, yang karenanya membatalkan EGF menginduksi autofosforilasi EGFR dan aktivasi dua jalur sinyal arus utama EGFR yang utama, pengatur sinyal ekstraselular kinase (ERK) dan fosfolipase C (PLC) - γ [25]. Temuan ini membentuk hubungan yang jelas antara kejadian molekuler dan fungsional, dan menjelaskan temuan bahwa efikasi EGF berkurang pada pasien dengan kontrol glikemik yang tinggi. Mereka juga menekankan pentingnya pengendalian glikemik yang ketat tidak hanya dalam pencegahan komplikasi tetapi juga dalam memperbaiki hasil dari penanganan komplikasi. Selain itu, dalam satu studi tentang efek PDGF pada ulkus kaki diabetik neuropatik, peningkatan penyembuhan ulkus yang signifikan secara statistik ditunjukkan dengan krim dengan 100 $\mu\text{g/g}$ pada PDGF tetapi masih kontradiktif.¹³

Ringkasan

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan peningkatan glukosa dalam darah (hiperglikemia) dan terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin. Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013, menunjukan prevalensi DM di Indonesia membesar sampai 57%. Tingginya prevalensi Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan oleh faktor risiko yang tidak dapat berubah misalnya jenis kelamin, umur, dan faktor genetik yang kedua adalah faktor

risiko yang dapat diubah misalnya kebiasaan merokok tingkat pendidikan, pekerjaan, aktivitas fisik, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, indeks masa tubuh, lingkaran pinggang dan umur. Tidak jarang, komplikasi penderita DM yang sudah parah akan menjalani amputasi anggota tubuh karena terjadi pembusukan (kaki diabetikum).

Ulkus diabetikum adalah luka terbuka pada lapisan kulit sampai ke dalam dermis, yang biasanya terjadi di telapak kaki. Menurut The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, diperkirakan 16 juta orang Amerika Serikat diketahui menderita diabetes, dan jutaan di antaranya beresiko untuk menderita diabetes. Dari keseluruhan penderita diabetes, 15% menderita ulkus di kaki, dan 12-14% dari yang menderita ulkus di kaki memerlukan amputasi. Ulkus diabetikum disebabkan adanya tiga faktor yang sering disebut trias, yaitu: iskemik, neuropati dan infeksi. Faktor risiko terjadi ulkus diabetikum pada penderita penyakit DM adalah jenis kelamin, lama menderita DM dan neuropati.

Epidermal growth factor (EGF) adalah polipeptida 53-aminoacid diisolasi dari kelenjar submaksilari tikus dewasa yang memanfaatkan aktivitas mitogenik yang kuat melalui pengikatan reseptor membran sel tertentu. EGF mengaktifkan sel mesenkim dan epitel untuk proliferasi dan merangsang perbaikan epidermal setelah cedera. EGF mengaktifkan pembelahan sel epidermal dan stroma dan migrasi, merangsang angiogenesis, dan berpotensi mitogen pada keratinosit.

Simpulan

Epidermal Growth Factor dapat menjadi pilihan terapi potensial tambahan pada pasien dengan ulkus diabetikum karena dapat menyembuhkan ulkus diabetikum dengan waktu 6 minggu melalui perbaikan syaraf dan pembuluh darah. Penggunaan EGF dapat mencegah terjadinya kaki pasien diamputasi. Namun, dibutuhkan penelitian lebih lanjut tentang efek penggunaan EGF dalam jangka panjang.

Daftar Pustaka

1. Buraerah H. Analisis Faktor Risiko Diabetes Melitus tipe 2 di Puskesmas Tanrutedong, Sidenreg Rappan. Jurnal Ilmiah Nasional [internet]. 2010 [diakses 04 November 2017]. Tersedia

- dari:<http://lib.atmajaya.ac.id/default.aspx?tabID=61&src=a&id=186192>
- Harding AH, Day NE, Khaw KT, Bingham S, Luben R, Welsh A et. al. Dietary Fat and Risk of Clinic Type Diabetes. *AM J Journal of Epidemiol.* 2003; 15(1):150-9.
 - Teixeria L. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10(2):1-15.
 - Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Pharmaceutical care untuk penyakit diabetes melitus.* Jakarta: DEPKES RI; 2005.
 - Frykberg RG. Diabetic foot ulcer: pathogenesis and management. *Am Fam Physician.* 2002; 66(9):1655-62.
 - Stillman RM. Diabetic ulcers [diakses 04 November 2017] Tersedia dari: URL <http://www.emedicine.com>
 - American Medical Association. Lower extremity amputation episodes among person with diabetes-New Mexico. *JAMA.* 2003; 289(12):1502-03.
 - Amstrong DG, Lavery LA. Diabetic foot ulcer: prevention, diagnosis and classification. *Am Fam Physician.* 1998 Mar 15;57(6):1325-32.
 - Subekti I. Neuropati diabetik. Dalam: Aru W, dkk, editors. *Ilmu penyakit dalam, Jilid III, Edisi keempat.* Jakarta: Penerbit FK UI; 2006.
 - Rochmah W. Diabetes melitus pada usia lanjut. Dalam: Aru W, dkk, editors. *Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III, Edisi keempat.* Jakarta: Penerbit FK UI; 2006.
 - Waspadji S. 1997. Kaki diabetik : kaitannya dengan neuropati diabetik. Dalam: Djokomoeljanto dkk, editor. *Kaki diabetik patogenesis dan penatalaksanaannya.* Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 1997.
 - Song D. *Plastic Surgery. Trunk and Lower Extremity Edisi Keempat.* USA: Elsevier; 2018.
 - Mojgan A, Bagher L, Monireh F, Farzaneh D, Aziz G, Mohammad P, et. al. Efficacy of topical epidermal growth factor in healing diabetic foot ulcers. *J Therapy.* 2005; 2(5):759-65.
 - Ertugrul BM, Buke C, Ersoy OS, Ay B, Demirez DS, Savk O. 2015. Intralesional epidermal growth factor for diabetic foot wounds: the first cases in Turkey. *Diabet Foot Ankle.* 2015; 6(10):1-12