

## *PENGARUH ORAL N-ACETYLCYSTEIN TERHADAP POLA FAKTOR PERTUMBUHAN ENDOTEL VASKULAR (VEGF) DAN FAKTOR PERTUMBUHAN FIBROBLAS (FGF) PADA MODEL KERETA LISTRIK TIKUS*

Elisabeth Prajanti Sintaningrum\*, Iswinarno Doso Saputro<sup>ID</sup>, Lobredia Zarasade

Departemen Bedah Rekonstruksi Plastik dan Estetik, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

### ARTIKEL INFO

**Kata kunci:** Luka bakar listrik, antioksidan oral, *N-acetylcysteine*, VEGF, FGF, *health life style*

**\*Penulis Korespondensi:**  
Elisabeth Prajanti Sintaningrum  
Email:  
[elisabethps@gmail.com](mailto:elisabethps@gmail.com)

**Riwayat:**  
Diterima: April 12, 2020  
Revisi: Mei 2, 2020  
Disetujui: Mei 25, 2020  
Diterbitkan: Juni 1, 2020

**JRE : Jurnal Rekonstruksi dan Estetik**  
e-ISSN:2774-6062; p-ISSN: 2301-7937  
DOI: 10.20473/jre.v5i1. 24315  
**Open access :**  
*Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (CC-BY-SA)*  
**Available at:**  
<https://e-journal.unair.ac.id/JRE/>

**Sitasi:** Sintaningrum, E. P., saputro, I. D., & Zarasade, L. PENGARUH ORAL N-ACETYLCYSTEIN TERHADAP POLA FAKTOR PERTUMBUHAN ENDOTEL VASKULAR (VEGF) DAN FATROR PERTUMBUHAN FIBROBLAS (FGF) PADA MODEL KERETA LISTRIK TIKUS. *Jurnal Rekonstruksi Dan Estetik*,2020. 5(1), 1-5.

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Luka bakar listrik menyebabkan cedera serius dengan mortalitas 20-30% dan 74% korban selamat dengan cedera permanen dan sekuel. Tingkat nekrosis pada luka bakar seringkali sulit untuk ditentukan karena sirkulasi mikrovaskuler pada jaringan dalam terlibat. *N-acetylcysteine* (NAC) dapat mengatasi stres oksidatif dan memiliki efek perlindungan terhadap kerusakan jaringan dari radikal bebas, secara hipotetis dengan sekresi berbagai faktor pertumbuhan yang mempercepat penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh NAC terhadap tingkat faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) dalam model luka bakar listrik tikus.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain *randomized post-test only control group*. Dalam penelitian ini, terdapat empat puluh dua tikus jantan galur Wistar yang ditempatkan dalam enam kelompok. Setiap tikus menerima arus bolak listrik sebesar 220 volt dengan intensitas 450-500 mA pada satu ekstremitas. Pengambilan sampel arteri femoralis dilakukan setelah pemberian dosis pertama NAC, setelah dosis pada hari ketiga, dan setelah delapan hari dari masing-masing dosis. Seluruh spesimen arteri femoralis dikenai pewarnaan dengan metode imunohistokimia dan diperiksa di bawah mikroskop dengan pembesaran 300 kali untuk mengevaluasi ekspresi VEGF dan FGF. Data dari seluruh sampel dikumpulkan dan kemudian dianalisis secara statistik.

**Hasil:** Kadar rata-rata VEGF kelompok tikus yang menerima NAC lebih tinggi daripada kelompok kontrol dari awal pengamatan sampai hari ke 8. Hasil FGF pada tikus kontrol lebih tinggi pada hari ke-0 dan hari ke-8 dibandingkan dengan kelompok tikus yang menerima NAC. Namun, dalam tes yang berbeda tidak ada perbedaan yang signifikan ( $p>0,05$ ) yang ditemukan pada pengukuran VEGF dan FGF pada hari yang sama antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

**Kesimpulan:** Tidak ada perbedaan yang signifikan pada VEGF dan FGF antara kelompok kontrol negatif dan kelompok yang menjalani perlakuan.

### Highlights:

1. Kadar rata-rata VEGF pada kelompok tikus yang menerima NAC lebih tinggi daripada kelompok kontrol.
2. Hasil FGF pada kelompok tikus kontrol lebih tinggi pada hari ke-0 dan hari ke-8 dibandingkan dengan kelompok tikus yang menerima NAC.
3. Di dalam kadar FGF dan VEGF tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok yang menjalani perlakuan dan kelompok kontrol negatif.

## PENDAHULUAN

Luka Setiap tahun, luka bakar listrik menyebabkan cedera serius pada sekitar 1.000-1.500 orang di seluruh dunia, dengan tingkat kematian sekitar 20-30%. Sebanyak 74% dari korban mengalami cedera permanen dan sekuel. Tingkat nekrosis, atau kematian jaringan, pada luka bakar seringkali sulit untuk ditentukan karena melibatkan gangguan sirkulasi mikro-vaskuler pada jaringan dalam<sup>1-3,23</sup>.

Proses penyembuhan luka normal melibatkan pembentukan jaringan granulasi, yang merupakan jaringan fibrovascular yang terdiri dari fibroblas, kolagen, dan pembuluh darah. Komponen vaskular dalam penyembuhan luka sangat bergantung pada angiogenesis, di mana pembuluh darah baru mulai muncul sekitar hari ketiga setelah luka terjadi. Pertumbuhan kapiler menuju luka membawa nutrisi dan mediator yang diperlukan untuk proses penyembuhan luka<sup>5,6,37,38</sup>.

Salah satu peran penting dari faktor pertumbuhan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dalam penyembuhan luka adalah merangsang angiogenesis. Proses angiogenesis dalam penyembuhan luka melibatkan vasodilatasi, degradasi membran basal, migrasi sel endotel, dan proliferasi sel endotel. Selama proses ini, pembuluh darah baru terbentuk, diikuti oleh anastomosis atau penghubungan dengan pembuluh darah yang ada<sup>8,10,24</sup>.

Faktor pertumbuhan lain yang memiliki peran penting dalam angiogenesis, pembentukan fibroblas dalam penyembuhan luka, dan perkembangan sel embrio adalah FGF (*Fibroblast Growth Factor*). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *N-Acetylcysteine* (NAC), yang merupakan sumber antioksidan yang bisa diambil secara oral, memiliki kemampuan

untuk mengatasi stres oksidatif dan memberikan efek perlindungan terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh radikal bebas. Hipotesisnya adalah bahwa NAC dapat merangsang sekresi berbagai faktor pertumbuhan yang mempercepat proses penyembuhan luka<sup>11-13</sup>.

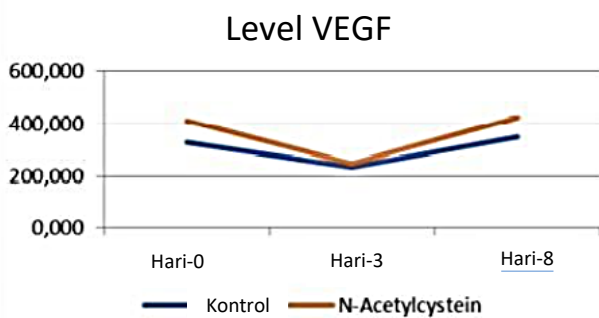
Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi pengaruh NAC terhadap tingkat faktor pertumbuhan endotelial vaskular (VEGF) dan faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) dalam model luka bakar listrik pada tikus.

## METODE

Penelitian ini menggunakan *randomized post test only control group design*. Empat puluh dua tikus galur Wistar jantan dirawat di enam kelompok. Setiap tikus diberikan arus bolak listrik sebesar 220 volt, 450-500 mA selama 10 menit pada satu ekstremitas menggunakan elektroda dengan pemberian gel ultrasound terlebih dahulu. Cedera pada ekstremitas (luka masuk dan keluar yang terluka) diberikan tulle, perak sulfadiazin (SSD), dan kasa. Luka-luka kemudian ditutupi dengan *dressing steril* transparan. Kelompok pertama hingga ketiga tidak menerima pengobatan, dan sampel darah diambil pada hari arus listrik masing-masing dalam nol, ketiga, dan delapan hari. Kelompok keempat hingga keenam menerima dosis harian 600 mg/kgBB/hari secara oral. Sampel darah diambil setelah dosis pertama NAC pada hari nol, setelah dosis hari ketiga, dan setelah delapan hari masing-masing dosis. Semua spesimen darah diukur dengan menggunakan tes imunohistokimia ELISA dan diperiksa untuk tingkat VEGF dan FGF. Semua data dikumpulkan, disajikan dalam tabel, dan dianalisis secara statistik.

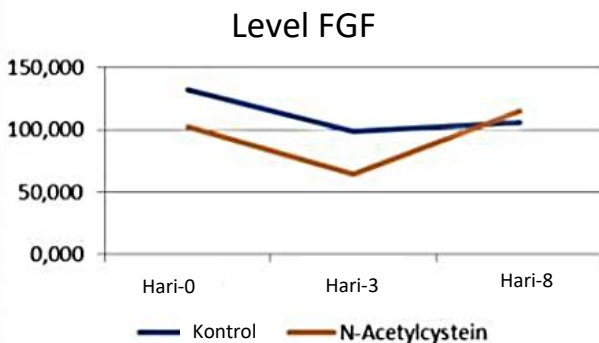
## HASIL

Penelitian ini membandingkan kadar VEGF dan FGF dalam darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus strain Wistar*). Tingkat rata-rata VEGF dalam darah tikus baik kontrol dan pengobatan selama hari ke-0 hingga ke-8 diilustrasikan oleh gambar 1. Berdasarkan gambar 1, rata-rata tingkat VEGF kelompok tikus yang menerima NAC lebih tinggi daripada kelompok kontrol dari awal observasi sampai hari ke 8.



Gambar 1. Kadar VEGF dalam Darah Tikus

Berdasarkan gambar 2, hasil FGF pada tikus kontrol lebih tinggi pada hari ke-0 dan hari ke-8 dibandingkan dengan kelompok tikus yang menerima NAC. Namun, pada hari ke 8, tingkat FGF pada kelompok tikus yang mendapat NAC lebih tinggi daripada kelompok kontrol.



Gambar 2. Kadar FGF dalam Darah Tikus

Baik VEGF dan FGF menunjukkan distribusi yang sama dengan distribusi normal dalam uji normalitas Kolmogorov-Smirnov sehingga dapat dianalisis dengan statistik parametrik dengan Anova dan uji t independen dan uji t berpasangan. Namun, dalam uji yang berbeda tidak ada perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ) yang ditemukan pada pengukuran VEGF dan FGF pada hari yang sama antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (Tabel 1 dan 2).

Tabel 1. Analisis Uji Beda Pengukuran VEGF Antar Kelompok Perlakuan

Hari	Kontrol Negatif	NAC	p-value
0	326,31400	411,50557	0,08
3	237,75629	247,80400	0,84
8	350,45171	424,22414	0,19

Tabel 2. Analisis Uji Beda Pengukuran FGF Antar Kelompok Perlakuan

Hari	Kontrol Negatif	NAC	p-value
0	131,94371	102,46000	0,08
3	98,42471	64,49343	0,21
8	105,46086	115,23400	0,62

## PEMBAHASAN

Luka bakar listrik menyebabkan hilangnya fungsi "penghalang" pada kulit. Perubahan dampak panas seperti denaturasi protein, perubahan kolagen, kerusakan endotel dan sel epitel dan oklusi vaskular<sup>21</sup>. Beberapa studi melaporkan bahwa terapi antioksidan sangat efektif dalam mengobati dengan stres oksidatif yang berjalan selama proses penyembuhan luka<sup>27</sup>. N-acetylcysteine dilaporkan memiliki efek perlindungan pada kerusakan jaringan karena radikal bebas<sup>16,18,32,34,36</sup>. Mekanisme yang mendasari fenomena ini adalah melalui peningkatan kadar GSH di trombosit, penekanan ROS, dan mungkin peningkatan senyawa NO lokal. Dengan efek protektif ini diharapkan bahwa sekresi

berbagai faktor pertumbuhan yang mempercepat penyembuhan luka, tidak terhambat. Faktor pertumbuhan adalah kelompok protein yang merangsang pertumbuhan jaringan tertentu dan memainkan peran penting dalam diferensiasi sel dan pembelahan sel dan secara aktif merangsang pertumbuhan sel dan jaringan<sup>29,31</sup>. Ada beberapa jenis faktor pertumbuhan seperti faktor pertumbuhan endotelial vaskular (VEGF) yang merangsang pembentukan pembuluh darah, dan faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) yang mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi jaringan mesodermal yaitu fibroblas dan endotelium. Dalam penelitian ini, tidak ada perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ) yang ditemukan dalam pengukuran kadar VEGF dan FGF pada hari yang sama antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

### KESIMPULAN

Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam tingkat VEGF antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam tingkat FGF antar kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan. Penelitian lebih lanjut diperlukan dengan menambahkan kelompok hari untuk mengamati hari ke-14 dan 21, setelah fase penyembuhan luka tahap 2; fase proliferasi terakhir.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Departemen Bedah Rekonstruksi Plastik dan Estetik, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.

### KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

### PENDANAAN

Penulisan artikel ini tidak dibiaya oleh pihak manapun.

### KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis berkontribusi dalam setiap penulisan penelitian ini, baik pencarian ide, kerangka metode, pencarian dan data, serta penulisan artikel.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Akın A, et al. *Cardiac thrombus developing after an accidental high-voltage electric shock in a child. The Turkish Journal of Pediatrics*, 2015. 57 (2): 180- 182.
2. Aygün D, & Göbüllü H, *The Myopathic Effects of Electrical Injury. Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 2010. 16(3):225- 228.
3. Benlier E, et al. *Fucoidin, a neutrophil rolling inhibitor, reduces damage in a rat electrical burn injury model. Burns*, 2011. 37:1216 – 1221.
4. Bloomer RJ, *The role of nutritional supplements in the prevention and treatment of resistance exercise induced skeletal muscle injury. Sports Med*, 2007. 37 (6): 519–532.
5. Budi, AS. 2016. *Overview Luka Bakar. Disajikan dalam Symposium dan Workshop Emergency Management of Major Burn. Universitas Airlangga. Surabaya.*
6. Church D, et al. *Burn wound infections. Clin Microbiol Rev*, 2006. 19 (2):403– 434.
7. Deniz M, *An effective antioxidant drug on prevention of the necrosis of zone of stasis: N-acetylcysteine. Burns*. 2013. 39: 320– 325.
8. Erol Benlier, e. a. *Fucoidin, a neutrophil rolling inhibitor, reduces damage in a rat*

- electrical burn injury model. Burns.* 2011. 37:1216–1221.
9. Gibson KR, Winterburn TJ, Barrett F, Sharma S, et al. *Therapeutic potential of N-acetylcysteine as an antiplatelet agent in patients with type-2 diabetes. Cardio-vasc Diabetol*, 2011. 10: 43.
  10. Gurtner GC, 2007. *Wound healing, norma and abnormal.* In: Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL, eds. *Grabb and Smith's Plastic Surgery, 6th ed., Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins*, 15-22.
  11. Jeremias A, et al. *Effects of N-acetylcysteine on endothelial function and inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. Heart Int*, 2009. 4, e7.
  12. Kon M, et al. *Effect of Coenzyme Q10 supplementation on exercise-induced muscular injury of rats. Exerc Immunol Rev*, 2007.13, 76–88.
  13. Maluegha DPTR, et al. *Endothelial progenitor cells lowering effect and compensative mechanism in electrical burn injury models of rat. Biomarkers and Genomic Medicine*, 2015. 7:78e82.
  14. Perdanakusuma DS, 2017. *Cara Mudah Merawat Luka.* Surabaya: Airlangga University Press.
  15. Sadowska AM, et al. *Antioxidant and antiinflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: Discordant in vitro and in vivo dose effects: A review. Pulm Pharmacol Ther*, 2007.20 (1), 9-22.
  16. Sahib AS, et al. *Effect of antioxidants on the incidence of wound infection in burn patients. Ann Burn Fire Disasters*, 2010. 23: 199– 205.
  17. Saleh AAS, 2014. *Synergistic effect of N-acetylcysteine and folic acid against aspartame-induced nephrotoxicity in rats. Int J Adv Res*, 2014.2(5):363–373.
  18. Shevchenko RV, et al. *A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. J R Soc Interface*, 2010.7 (43): 229–258.
  19. Suha T, et al. *Effects of N-acetyl-cysteine and ethyl pyruvate on ischemia-reperfusion injury in experimental electrical burn model. Am J Emerg Med*, 2016. 34 (7):1217-1224.
  20. Steinstraesser L, Al-Benna S. 2012. *Acute Management of Burn/ Electrical Injuries.* In: Song DH ed. *Neligan Plastic Surgery, 3rd ed, Lower extremity, trunk and burns volume 4.* Philadelphia: Saunders Elsevier.
  21. Toussaint J & Singer AJ, *The evaluation and management of thermal injuries: 2014 update. Clin Exp Emerg Med*, 2014.1(1), 8-18.
  22. Whitehead NP, et al. *N-Acetylcysteine ameliorates skeletal muscle pathophysiology in mdx mice. J Physiol*, 2008. 586 (7), 2003-2014.
  23. Young DM. 2007. *Burn and Electrical Injury.* In: *Mathes Plastic Surgery, General Principles Volume 1.* Philadelphia: Saunders Elsevier.