

EKSPRESI TRANSFORMING GROWTH FAKTOR BETA 1 (Tgfβ) PADA LUKA DIABETES MELITUS MELALUI PERAWATAN LUKA DENGAN MODERN DRESSING : *LITERATURE REVIEW*

TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA 1 (TGFβ) EXPRESSION
IN DIABETES MELLITUS WOUNDS THROUGH WOUND CARE WITH MODERN
DRESSINGS: LITERATURE REVIEW

Indra Frana Jaya KK^{1,2}, Legiran¹

¹Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

²Program Studi D-III Keperawatan, Fakultas kebidanan dan Keperawatan, Universitas Kader Bangsa

e-mail korespondensi : indrafranajayakk48@gmail.com

ABSTRAK

Transforming Growth Factor Beta 1 (TGFβ) merupakan salah satu faktor pertumbuhan yang memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka. Pentingnya pemahaman tentang ekspresi TGFβ pada luka diabetes melitus menjadi krusial dalam upaya meningkatkan proses penyembuhan. Perawatan luka dengan menggunakan modern dressing telah menjadi pendekatan yang semakin diterapkan dalam upaya mempercepat penyembuhan luka pada pasien diabetes melitus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Ekspresi Transforming Growth Faktor Beta 1 (TGFβ) Pada Luka Diabetes Melitus Melalui Perawatan Luka dengan Modern Dressing. Metode literature review ini bertujuan untuk menyusun pemahaman yang komprehensif mengenai ekspresi TGFβ pada luka diabetes melitus melalui perawatan luka menggunakan modern dressing. Artikel ini merupakan hasil telaah berbagai referensi penelitian yang berkaitan/mengaitkan Ekspresi Transforming Growth Faktor Beta 1 (TGFβ) Pada Luka Diabetes Melitus Melalui Perawatan Luka dengan Modern Dressing. Ekspresi Transforming Growth Faktor Beta 1 (TGFβ) meningkat Pada Luka Diabetes Melitus Melalui Perawatan Luka dengan Modern Dressing.

Kata Kunci : TGFβ, Diabetes Mellitus, Modern Dressing

ABSTRACT

Transforming Growth Factor Beta 1 (TGFβ) is a growth factor that plays an important role in the wound healing process. The importance of understanding TGFβ expression in diabetes mellitus wounds is crucial in improving the healing process. Wound care using modern dressings has become an increasingly applied approach in an effort to accelerate wound healing in patients with diabetes mellitus. This study aims to determine the expression of Transforming Growth Factor Beta 1 (TGFβ) in diabetes mellitus wounds through wound care with modern dressings. This literature review method aims to develop a comprehensive understanding of TGFβ expression in diabetes mellitus wounds through wound care using modern dressings. This article is the result of a review of various research references related to the expression of Transforming Growth Factor Beta 1 (TGFβ) in Diabetes Mellitus Wounds through Modern Dressing Wound Care. The expression of Transforming Growth Factor Beta 1 (TGFβ) increases in diabetes mellitus wounds through wound care with modern dressings.

Keywords: TGFβ, Diabetes Mellitus, Modern Dressing

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit yang disebabkan karena adanya gangguan perubahan metabolisme glukosa di dalam tubuh. Hal ini disebabkan karena adanya gangguan transport glukosa dalam sel akibat penurunan kerja insulin. Dampak yang ditimbulkan sangat luas yang akan mempengaruhi kualitas hidup pasien, terutama pada pasien dengan komplikasi luka kaki diabetik. Perkembangan penyakit diabetes melitus (DM) di seluruh dunia saat ini berkembang pesat. Berdasarkan studi pendahuluan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa angka kejadian DM didunia mencapai 171 juta jiwa pada tahun 2000 dan diperkirakan akan mencapai 366 juta jiwa pada tahun 2030¹.

DM menjadi penyebab kematian nomor 5 di dunia². Tahun 2000, penduduk Asia yang yang menderita DM mencapai 82,7 juta jiwa dan diprediksi tahun 2030 menjadi 190,5 juta. Berdasarkan hasil penelitian epidemiologi di Indonesia mulai tahun 1984 – 2000 terjadi peningkatan prevalensi yang sangat signifikan. Data dari Departemen Kesehatan RI (2007), prevalensi DM secara nasional 5,7%. Di Indonesia jumlah penderita DM pada tahun 2000 mencapai 8,4 juta dan diprediksi oleh WHO pada tahun 2030 akan menjadi 21, 3 juta jiwa³.

DM dapat menimbulkan komplikasi pada mikrovaskuler seperti retinopati, nefropati dan neuropati yang menyebabkan kebutaan, gangguan renal dan gangguan pada ekstremitas bawah. Ulkus dan ganggrein diabetik merupakan salah satu bentuk gangguan pada ekstremitas bawah yang dapat berakhir dengan amputasi. Penyembuhan luka yang tertunda merupakan salah satu komplikasi diabetes melitus yang ditandai dengan peradangan yang parah dan penurunan jaringan granulasi. Proses

penyembuhan luka dapat didefinisikan sebagai keadaan yang kompleks yang bergantung pada beberapa mekanisme perbaikan jaringan secara optimal mengarah pada pemulihan integritas dan fungsi jaringan termasuk koagulasi, inflamasi, sintesis substansi dasar dan matriks, angiogenesis, kontraksi dan remodeling luka⁴. Jorge de la Torre melaporkan bahwa proses penyembuhan luka paling baik diatur dalam 3 fase.

Fase inflamasi secara klinis ditandai dengan tanda utama kemerahan, panas, bengkak, nyeri dan hilangnya fungsi yang dimulai segera setelah cedera jaringan yang dimulai dan dipertahankan oleh kaskade koagulasi, jalur asam arakidonat, dan pembentukan faktor pertumbuhan dan sitokin. Fase proliferasi dimulai sekitar 2-3 hari setelah luka dan ditandai dengan kedatangan fibroblas yang berproliferasi dan mensintesis glikosaminoglikan dan proteoglikan, bahan pembangun matriks ekstraseluler baru dari jaringan granulasi dan kolagen. Selama proliferasi fibroblas, keratinosit dan populasi sel endotel juga dirangsang untuk meningkatkan jumlahnya.

Fase Pematangan ditandai dengan produksi kolagen baru dari minggu pertama hingga minggu keenam, remodeling kolagen menjadi struktur yang lebih terorganisir terjadi selama pematangan luka untuk meningkatkan perbaikan luka⁵.

Karakteristik ulkus dan ganggrein diabetik dilihat dari adanya perubahan faktor pertumbuhan yaitu terjadinya penurunan transforming growth factor beta 1 (TGF β 1) yang akan mempengaruhi lamanya proses penyembuhan luka dan meningkatkan derajat kerusakan jaringan⁶.

Menurut Genna, menyebutkan bahwa salah satu faktor yang menghambat penyembuhan

luka diabetes adalah kurangnya faktor pertumbuhan. TGF- β 1 berperan dalam proses pembentukan kapiler-kapiler baru sebagai saluran penyuplai oksigen dan makanan yang dibutuhkan oleh luka selama proses regenerasi jaringan, proses ini disebut angiogenesis⁷. Apabila dilihat secara makroskopis maka luka akan tampak merah segar yang mengindikasikan sirkulasi yang optimal. Dengan dilakukannya metode perawatan yang tepat, maka produksi TGF β 1 diharapkan akan meningkat sehingga dapat memicu proses pembentukan pembuluh kapiler baru yang berdampak dalam memperpendek masa rawat luka.

Miyzono dan Heldin melaporkan bahwa TGF-beta merupakan keluarga protein 25KDa multifungsi (TGF beta 1, 2, 3) yang merangsang pembentukan kolagen dan fibronectin pada berbagai fibroblas⁸.

Marston membuktikan bahwa TGF-beta memulai dan menghentikan perbaikan jaringan. Karena TGF beta meningkatkan pengendapan komponen matriks ekstraseluler "ECM" yang terus-menerus didegradasi oleh protease⁹. Selain itu, TGF-beta bertindak secara bersamaan sebagai stimulator seluler untuk meningkatkan sintesis sebagian besar protein matriks hingga beberapa kali lipat, menekan seluler untuk menurunkan produksi inhibitor protease kolagen tertentu dan modulator ekspresi integrin dengan cara yang meningkatkan adhesi seluler ke matriks. Efek ini pada ECM mencerminkan beragam sifat biologis TGF-beta dan mungkin juga menjadi bagian dari umpan balik negatif yang biasanya mengatur ekspresinya sendiri. Spom dkk. menyatakan bahwa TGF-beta 1 adalah faktor pertumbuhan polipeptida yang diturunkan dari DNA manusia yang menginduksi mekanisme perbaikan jaringan lunak normal dan membalikkan tingkat perbaikan yang kurang.

Faktor pertumbuhan ini dilepaskan oleh trombosit, monosit/makrofag, sel endotel dan

fibroblas, sel yang penting untuk proses perbaikan¹⁰. Roberts dkk. menemukan bahwa TGF-beta 1 memainkan peran sentral dalam penyembuhan luka. Ini mempengaruhi respon inflamasi, angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, re-epitelisasi, deposisi matriks ekstra-seluler dan remodeling¹¹.

METODE

Metode penelitian ini menggunakan pendekatan literature review untuk mengeksplorasi ekspresi Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF β) pada luka diabetes melitus yang menjalani perawatan luka dengan modern dressing. Langkah pertama melibatkan identifikasi dan seleksi sumber literatur ilmiah yang relevan dengan topik penelitian, termasuk literatur yang membahas TGF β , diabetes melitus, penyembuhan luka, dan modern dressing.

Setelah itu, dilakukan pengumpulan dan pengorganisasian informasi dari literatur yang relevan, dengan fokus pada tema, konsep, dan temuan kunci. Proses analisis literatur dilakukan secara kritis, mengevaluasi kelemahan dan kelebihan setiap studi serta mengidentifikasi kesenjangan pengetahuan yang mungkin ada. Hasilnya disintesis untuk menyusun pemahaman utuh tentang ekspresi TGF β pada luka diabetes melitus melalui perawatan luka menggunakan modern dressing.

Dari sintesis tersebut, rekomendasi dan implikasi penelitian ditarik, dan kebutuhan untuk penelitian lanjutan diidentifikasi. Laporan literature review disusun dengan struktur yang jelas, mencakup pengantar, metodologi, temuan utama, dan kesimpulan, serta didukung oleh daftar pustaka yang akurat dan lengkap. Metode ini memberikan kerangka kerja yang sistematis untuk menyusun pemahaman mendalam tentang topik penelitian berdasarkan temuan-temuan dalam literatur ilmiah terkait.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka dibagi dalam 4 fase yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling/ maturasi. Fase hemostatis/ koagulasi Platelet mensekresikan vasokonstriktor untuk mencegah kerusakan kapiler darah lebih lanjut sehingga perdarahan berhenti. Dibawah pengaruh ADP (Adenosin Difosfat), agregasi platelet diproduksi untuk mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut dan mensekresi matrik kolagen. Disamping itu juga mensekresi faktor pembekuan, seperti trombin yang bermanfaat dalam inisiasi fibrin menjadi fibrinogen. Pada akhirnya platelet akan memproduksi sitokin. Hemostasis terjadi beberapa menit setelah injuri sampai dengan perdarahan berhenti. Sitokin utama yang berperan adalah PDGF dan TGF β .⁷

Fase inflamasi Pada fase inflamasi luka akan tampak eritema, bengkak, hangat dan nyeri, berlangsung 4 hari setelah injuri. Pada fase ini terjadi destruksi dan penghancuran debris yang dilakukan oleh neutrofil atau PMN (polimorfonukleosit) yang akan berdampak pembuluh darah melepaskan plasma dan PMN ke sekitar jaringan.

Neutrofil memfagosit debris dan mikroorganisme sebagai pertahanan primer terhadap terjadinya infeksi. Fibrin dihancurkan dan didegradasi. Proses selular yang berperan adalah makrofag yang mempunyai kemampuan untuk memfagosit bakteri sebagai pertahanan sekunder. Berbagai jenis growth factor dan kemotaksis disekresi, yaitu fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF) dan interleukin-1 (IL1) sebagai tahap persiapan untuk masuk pada fase berikutnya. Respon vaskuler yang terjadi adalah dilatasi, angiogenesis dan vasculogenesis.⁹

Fase proliferasi Proses granulasi terjadi dalam durasi waktu 4-21 hari, yang ditunjukkan dengan terbentuknya jaringan berwarna kemerahan dan adanya kontraksi pada luka. Secara selular, fibroblas akan mensekresikan kolagen untuk proses regenerasi jaringan. Pada fase ini terjadi proses angiogenesis untuk membentuk sel-sel endotel sebagai cikal bakal terbentuknya kapiler-kapiler darah. Sel-sel keratinosit juga diproduksi yang bertanggung jawab dalam proses epitelisasi. Sitokin utama yang berperan dalam proses ini adalah TGF β dengan respon vaskular dilatasi. Ekstraselular matriks yang berperan adalah kolagen dan proteoglikan.¹²

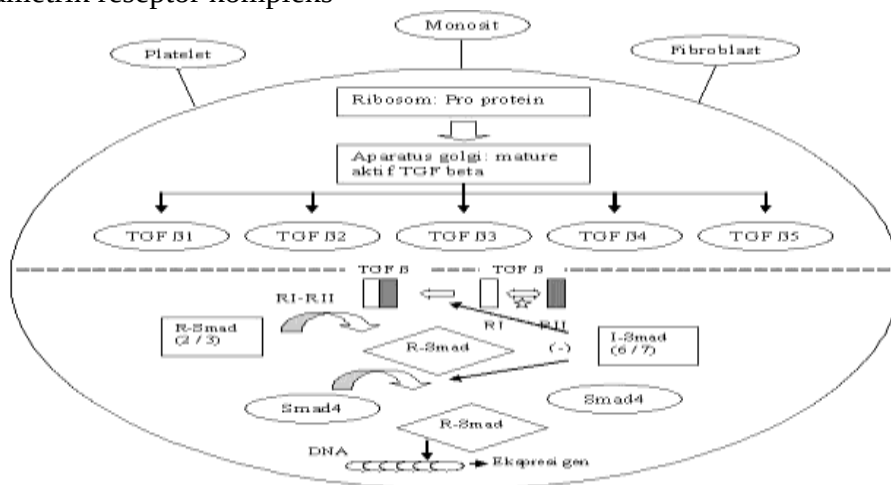
Fase remodeling atau maturasi Fase ini dimulai pada hari ke 21 sampai dengan 2 tahun. Pada fase remodeling dan maturasi melibatkan peran fibroblas dan miofibroblas untuk membentuk struktur jaringan yang lebih kuat. Secara klinis luka akan tampak lebih berkontraksi sampai dengan mencapai maturasi. Sitokin utama yang berperan adalah TGF β dengan respon vaskular yang tampak yaitu proses dilatasi. Ekstraselular matriks yang berperan adalah kolagen.¹²

Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF β 1)

Berdasarkan penjelasan diatas terkait proses penyembuhan luka, maka tampak bahwa peran TGF β sangat penting dalam setiap fase penyembuhan luka. TGF β dapat diproduksi oleh semua sel. Terdapat 3 sel utama pada luka yang berperan yaitu platelet, fibroblast dan monosit.¹³

Ribosom melepaskan dalam bentuk proprotein lalu masuk kedalam aparatus golgi dan berubah bentuk TGF beta ligan aktif matur. Jenis TGF beta ligan aktif matur meliputi TGF beta 1, 2, 3, 4 dan 5. Ikatan 2 transmembran glikoprotein (TGF β RI dan TGF β RII) membentuk TGF beta reseptor. Pada TGF β RII terjadi penempelan TGF beta

ligan lalu berikatan dengan TGF β RI. Proses ini selanjutnya akan dibentuk heterotetrametrik reseptor kompleks



Gamabr 1. Proses Terbentuknya TGF β 1
(Faler, et al. 2006)

Berdasarkan hasil penelitian Jude, et al. (2002) menunjukkan bahwa kandungan TGF β 1 pada luka diabetik terjadi penurunan yang menyebabkan terjadinya luka sukar sembuh¹⁴. Secara fisiologis peran TGF β pada fase penyembuhan luka yaitu sebagai faktor regulasi pada proses pembentukan monosit, fibroblas, sel endotel dan keratinosit. Monosit Pengaruh TGF β terhadap kerja monosit terletak pada mekanisme hambatan dalam menghasilkan proteolitik dan menginduksi terjadinya proses proliferasi sehingga akan terbentuk jaringan kulit baru. Pada fase inflamasi produksi TGF β dipengaruhi oleh neutropil dan makrofag¹⁴. Pada fase inflamasi dimulai pembentukan jaringan granulasi dimana TGF β mulai disekresi sebagai faktor pertumbuhan jaringan sehingga luka akan tampak kemerahan pada 4 hari pertama¹².

Sel Endotel Pengaruh TGF β pada sel endotel yaitu menginduksi ekspresi α 5 β 1. Hal ini akan berpengaruh terhadap proses pembentukan gelung kapiler atau disebut juga proses angiogenesis. Proses ini dipengaruhi oleh peran R- Smad, dimana terjadi perpindahan menuju inti sel untuk proses transkripsi. Pada kondisi jaringan luka diabetik, keberadaan

gelung-gelung kapiler sangat dibutuhkan untuk proses transport zat-zat yang dibutuhkan dalam proses penyembuhan. Fibroblas Fungsi TGF β berpengaruh secara positif terhadap fibroblas yaitu sebagai kemotaksis. Sifat dari kemotaksis antara lain menstimulasi proses terjadinya proliferasi, memproduksi ECM pada proses proliferasi dan maturasi untuk membentuk kolagen dan fibronektin. Fibroblas akan diubah menjadi miofibroblas dibawah kendali TGF β . Secara visual luka akan tampak berkontraksi. Keratinosit Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa proses terjadinya epitelisasi dipengaruhi oleh TGF β dengan mekanisme yang masih belum jelas sehingga membutuhkan penelitian lebih lanjut¹⁴.

Eksprei Transforming Growth Factor β 1 pada perawatan Luka dengan Modern Dressing

Hasil Penelitian Heri Kristianto dkk, Hasil analisa diperoleh rerata ekspresi TGF β 1 pada kelompok modern pada hari ke 0 (pretest) yaitu 148,31, sedangkan rerata ekspresi TGF β 1 pada hari ke 4 (posttest) sebesar 162,21.

Perubahan ekspresi TGF β 1 pada kelompok modern cenderung terjadi peningkatan sebesar 13,89. Kesimpulan yang diperoleh yaitu terdapat perbedaan ekspresi TGF β 1 yang signifikan antara pengukuran pada hari ke 0 (pretest) dengan hari ke 4 (posttest) pada kelompok modern (p value $< 0,05$)¹⁵. Sejalan dengan teori Mekanisme kerja utama dari teknik balutan modern adalah menjaga kelembapan pada luka¹⁶. Menurut Seaman, definisi lembab berarti balutan tersebut mempunyai kemampuan untuk mengontrol produksi eksudat, mempertahankan kondisi dalam keadaan lembab, tidak menempel pada dasar luka, mencegah bakteri masuk dalam luka, memiliki kemampuan menahan cairan, mempunyai kemampuan menyerap air dan gas serta memerlukan penggantian balutan yang tidak sering¹⁷. Mekanisme kondisi lembab dapat membantu proses penyembuhan luka melalui jalur fibrinolisis, angiogenesis, pembentukan *growth factor*, dan stimulasi sel-sel aktif. Ketika terjadi proses penghancuran fibrin akan dipengaruhi oleh produksi platelet, sel endotel dan fibroblas dimana mekanismenya sangat dipengaruhi kondisi lembab (Bryan, 2004).

Hasil penelitian Echeverry, et al. (2009) menunjukkan bahwa TGF β 1 mempunyai kemampuan untuk menghambat nyeri neuropatik. TGF β 1 secara signifikan menghambat respons inflamasi dengan menekan peningkatan ekspresi IL-1 β (p value $< 0,05$) dan IL-6 (p value $< 0,01$)¹⁹. Jadi mekanisme hambatan TGF β 1 terhadap respon nyeri lebih difokuskan terhadap inhibisi *peripheral nerve injury-induced spinal microgliosis*, *spinal microglial* dan aktivasi *astrocytic*, serta stimulan pengaruh neuroprotektif dengan melindungi induksi neuron ATF 3+ sehingga ekspresi MCP-1 menurun serta menekan respon nervus *injury-induced inflammatory* di *spinal cord*. Adanya mekanisme TGF β 1 terhadap penurunan respon nyeri merupakan salah satu bentuk kenyamanan fisik menurut teori Kolcaba sehingga pasien DM akan merasa lebih

nyaman sesuai dengan 3 tahapan kenyamanan, yaitu *relief*, *ease*, dan *transcendence*. Disamping itu, TGF β 1 juga berperan dalam menghambat produksi kortisol yang merupakan salah satu hormon yang diproduksi saat stress sebagai dampak timbulnya nyeri melalui mekanisme hambatan produksi steroid oleh sel NCI-H295R²⁰. Hal ini tentu saja akan berdampak pada peningkatan kenyamanan pasien dan respon imun yang stabil sehingga meningkatkan daya tahan tubuh dan membantu proses penyembuhan luka. Adanya mekanisme hambatan TGF β 1 terhadap kortisol yang akan berdampak penurunan stres merupakan salah satu konteks kenyamanan psikospiritual

Hasil penelitian Colo (1999) menyebutkan bahwa TGF β 1 bekerja secara sendiri dan atau bersama-sama dengan faktor pertumbuhan lainnya dalam menginduksi ekspresi integrin α 5 β 1 yang sangat diperlukan bagi proses migrasi sel endotel selama proses angiogenesis²¹. TGF β 1 dapat bekerja sebagai kemoatraktan bagi fibroblas dan stimulasi proliferasi terutama pada ECM yang berperan dalam proses pembentukan jaringan granulasi baru, migrasi sel keratinosit dan meningkatkan kontraksi luka²¹. Berdasarkan hasil pengamatan secara makroskopis saat perawatan hari ke 0 dibandingkan dengan hari ke 4 pada kelompok modern ditemukan bahwa kondisi luka tidak berbau, minimal eksudat. Produksi eksudat minimal dan tidak berbau merupakan salah satu aplikasi konteks kenyamanan lingkungan menurut Kolcaba karena dapat mempengaruhi respon lingkungan sekitarnya. Proses pertumbuhan jaringan baru pada balutan modern terjadi lebih cepat. Hal ini berarti mekanisme kerja balutan modern yang bersifat lembab sangat membantu mekanisme pembentukan dan kerja dari TGF β 1

KESIMPULAN

Berdasarkan Literature di dapatkan bahwa ekspresi TGF β 1 Meningkatkan Pada perawatan Luka dengan Modern Dressing hal ini akan berdampak terhadap kecepatan proses penyembuhan luka

DAFTAR PUSTAKA

1. Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, Volume 27, Number 5. Diakses tanggal; 15 November 2023, dari http://www.who.int/diabetes/facts/e_n/diabcare0504.pdf
2. Roglic, et al. (2005). The burden of mortality attributable to diabetes. *Diabetes Care*. Diakses tanggal 15 November 2023, dari www.who.int/diabetes/publications/DiabetesMortalityarticle2005.pdf
3. Perkeni . (2009). *Pedoman penatalaksanaan kaki diabetik*. Jakarta: PB Perkeni
4. Saaristo A, Tammela T, Farkkila A, et al.: Vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing. *Am.J. Path.* 2006; 169:1030-1037.
5. Jorge de la Torre: Phases of wound healing. *Wound Healing*. 2007; .3:1-10.
6. Jude, Blakyttny, Bulmer, Boulton & Ferguson. (2002). Abstract: Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Journal of Diabetes UK*. Diakses tanggal 15 November 2023, dari <http://www.blackwellsynergy.com/doi/abs/10.1046/j.1464-5491.2002.00692.x>
7. Genna, J.G. (2003). Neuropathic foot ulcers, dalam Milne, C.T., Corbett, L.Q., & Dubuc, D.L., *Wound, ostomy, and continence nursing secrets* (hlm 175). Philadelphia: Hanley & Belvus Inc
8. Miyazono K, Heldin CH.: Structure, function and possible clinical application of TGF-beta 1. *Dermatology*. 1992; 19:644-647
9. Marston WA.: Risk factors associated with healing. *Ostomy Wound Manage*. 2006; 53:26-8, 30, 32.
10. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield NM, et al.: Some recent advances in the chemistry and biology of TGF-beta. *J. Cell. Biol.* 1987; 105:1039-1045.
11. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, et al. : Transforming growth factor type beta: Rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulating of collagen formation in vitro. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1986; 83:4167-4171.
12. Stephen, M. B, Richard, J.B, Omaid, C. V. (2005). Angiogenesis, vasculogenesis, and induction of healing in chronic wounds. *Vascular and Endovascular Surgery*. Diakses tanggal 16 November 2023, dari

- <http://ves.sagepub.com/cgi/content/abstract/39/4/293>
13. Faler, B.J., Macsata, R.A., & Plummer, D. (2006). Focus on basic science: Transforming growth factor- β and wound healing. *Sage Publication*. Diakses tanggal 16 November 2023, dari <http://pvs.sagepub.com>
 14. Jude, Blakytyn, Bulmer, Boulton & Ferguson. (2002). Abstract: Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Journal of Diabetes UK*. Diakses tanggal 16 November 2023, dari <http://www.blackwellsynergy.com/doi/abs/10.1046/j.1464-5491.2002.00692.x>
 15. Heri Kristianto, Elly Nurachmah, Dewi Gayatri. "Peningkatan Ekspresi Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF β 1) Pada Luka Diabetes Melitus Melalui Balutan Modern", Jurnal Keperawatan Indonesia, 2010
 16. Dealey, C. (2005). *The care of wounds: A guide for nurses*. Victoria: Blackwell Publishing
 17. Sharman, D. (2003). Moist wound healing: a review of evidence, application and outcome. The Diabetic Foot. Diakses tanggal 16 November 2023, dari www.kerraboot.com/pdf/1.SharmanQ4.pdf
 18. Bryan, J. (2004). Moist wound healing: A concept that changed our practice. *Journal of Wound Care*. diakses tanggal 16 November 2023, dari http://www.woundconsultant.com/files/Moist_Wound_Healing2.pdf
 19. Echeverry, S., Shi, X.Q., Haw, A., Liu, H., Zhang, Z., & Zhang, J. (2009). Transforming growth factor- β 1 impairs neuropathic pain through pleiotropic effects. *Molecular Pain*. Diakses tanggal 16 November 2023, dari www.molecularpain.com/content/5/1/16
 20. Liakos, P., Lenz, D., Bernhardt, R., Feige, J.-J., & Defaye, G. (2003). Transforming growth factor β 1 inhibits aldosterone and cortisol production in the human adrenocortical cell line NCI-H295R through inhibition of *CYP11B1* and
 21. Collo, G., Pepper, M.S. (1999). Endothelial cell integrin α 5 β 1 expression is modulated by cytokines and during migration in vitro. *J Cell Science*, diakses tanggal 16 November 2023
 22. Mauviel, A. (2009). Transforming growth factor- β signaling in skin: Stromal to epithelial cross-talk. *Journal of Investigative Dermatology*. Diakses tanggal 16 November 2023, dari <http://www.nature.com/jid/journal/v129/n1/pdf/jid2008385a.pdf>