

Telaah Pustaka**PROSES PENYEMBUHAN LUKA DITINJAU DARI ASPEK MEKANISME SELULER DAN MOLEKULER**

¹Nova Primadina, ²Achmad Basori, ³David S Perdanakusuma

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

²Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

³Departemen Ilmu Bedah Plastik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Submitted : November 2018 | Accepted : Desember 2018 | Published : Januari 2019

ABSTRACT

Wound is the discontinue of the anatomical structure of the body tissue, the healing phase consists of 3 stages, they are the inflammatory phase, which is divided into early inflammation, and late inflammation that occurs from day 0 to day 5 after injury. The Proliferation phase, which includes three main processes, namely: Neoangiogenesis, fibroblast formation and re-epithelialization, occurs from day 3 to day 21 after injury. Maturation phase occurs from day 21 to 1 year after injury which aims to maximize the strength and structural integrity of new tissue fillings, epithelial growth and scar tissue formation. These three phases influence each other and many cells and cytokines play a role in each phase. The amount of research on the wound healing process to achieve satisfactory results with a shorter time than the nominal phase results in a theory of the process of wound healing that is increasingly detailed which will be explained from the aspects of cellular and molecular mechanisms.

Keywords : wound healing, wound healing process, wound healing mechanism, cellular mechanism of wound healing, molecular mechanism of wound healing

Correspondence to : novaprimadina@fk.um-surabaya.ac.id

ABSTRAK

Luka adalah terputusnya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh, dimana fase penyembuhannya terdiri dari 3 tahap yaitu Fase Inflamasi yang dibagi menjadi *early inflammation* (Fase haemostasis), dan *late inflammation* yang terjadi sejak hari ke 0 sampai hari ke 5 pasca terluka. Fase Proliferasi, yang meliputi tiga proses utama yakni: Neoangiogenesis, pembentukan fibroblast dan re-epitelisasi, terjadi dari hari ke-3 sampai hari ke-21 pasca terluka. Fase Pematangan terjadi mulai hari ke-21 sampai 1 tahun pasca luka, yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut. Ketiga fase ini saling mempengaruhi satu sama lain dan banyak sel dan sitokin yang berperan didalam setiap fase. Banyaknya penelitian tentang proses penyembuhan luka untuk mencapai hasil yang memuaskan dengan waktu yang lebih singkat dari fase normal menghasilkan teori proses penyembuhan luka yang semakin detail yang akan dijelaskan dari aspek mekanisme seluler dan molekuler.

Kata kunci : penyembuhan luka, proses penyembuhan luka, mekanisme penyembuhan luka, mekanisme seluler penyembuhan luka, mekanisme molekuler penyembuhan luka

Korespondensi : novaprimadina@fk.um-surabaya.ac.id

PENDAHULUAN

Luka adalah terputusnya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh yang bervariasi mulai dari yang paling sederhana seperti lapisan epitel dari kulit, sampai lapisan yang lebih dalam seperti jaringan subkutis, lemak dan otot bahkan tulang beserta struktur lainnya seperti tendon, pembuluh darah dan syaraf, sebagai akibat dari trauma atau ruda paksa atau trauma dari luar. (T Velnar, 2009). Pada tahun 2009 *MedMarket Diligence*, sebuah asosiasi luka di Amerika melakukan penelitian tentang insiden luka di dunia berdasarkan etiologi penyakit. Diperoleh data sebagai berikut (Driscoll, 2014):

Tabel 1. Insiden luka di dunia berdasarkan etiologi penyakit, luka bedah menduduki peringkat pertama tertinggi

Jenis Luka	Jumlah Kasus
Luka Bedah	110.300.000
Luka Lecet	20.400.000
Ulkus Diabetikum	13.500.000
Ulkus vena	12.500.000
Luka Bakar	10.000.000
Ulkus Decubitus	8.500.000
Luka Trauma	1.600.000
Amputasi	200.000 / tahun
Karsinoma	600.000 / tahun
Komplikasi ca kulit	100.000 / tahun

(Diligence, 2009; Driscoll, 2014)

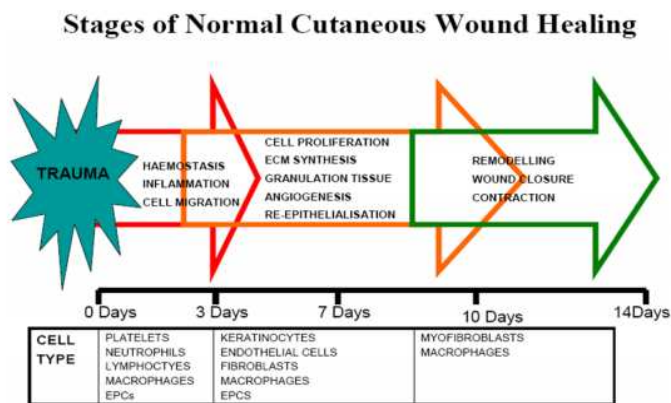
Tampak pada tabel bahwa dua peringkat tertinggi dunia adalah luka akut. Di Indonesia sendiri angka infeksi untuk luka bedah mencapai 2.30 sampai dengan 18.30 % pada tahun 2001 (DEPKESRI, 2001) dan saat ini meningkat menjadi 55,1% (DEPKESRI, 2011; Sri Fajriani A, Marsaoly, 2016), hal ini menandakan semakin banyaknya terjadi komplikasi penyembuhan luka yang menyebabkan proses inflamasi yang memanjang dan waktu penyembuhan luka tidak dapat diperkirakan. Oleh karena itu alangkah baiknya jika kita memahami proses penyembuhan luka secara mendalam hingga ke aspek mekanisme seluler dan biomolekuler, sehingga penanganan perawatan luka dapat dilakukan secara optimal.

PROSES PENYEMBUHAN LUKA

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang melibatkan respon seluler dan biokimia baik secara lokal maupun sistemik melibatkan proses dinamis dan kompleks dari koordinasi serial termasuk pendarahan, koagulasi, inisiasi respon inflamasi akut segera setelah trauma, regenerasi, migrasi dan proliferasi jaringan ikat dan sel parenkim, serta sintesis protein matriks ekstraselular, remodeling parenkim dan jaringan ikat serta deposisi kolagen (T Velnar, 2009). Sel yang paling berperan dari semua proses ini adalah sel makrofag, yang berfungsi mensekresi sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi serta *growth factors*, fibroblast dan kemampuannya mensintesis kolagen yang mempengaruhi kekuatan *tensile*

streng luka dan mengisi jaringan luka kembali ke bentuk semula, kemudian diikuti oleh sel-sel keratinosit kulit untuk membelah diri dan bermigrasi membentuk re-epitelialisasi dan menutupi area luka (Faten Khorshid, 2010). Keseimbangan antara sintesis dan degradasi jaringan membentuk suatu proses penyembuhan luka normal yang terdiri dari even terpisah yang saling berhubungan termasuk mikrosirkulasi transportasi oksigen, respon imun dan inflamasi, perubahan metabolisme dan sistem neuroendokrin serta melibatkan beberapa

tingkat organisasi seperti bermacam-macam jenis sel (fibroblast, netrofil, makrofag dan sebagainya), *interseleular messenger* (sitokin, hormon, *growth factor* dan sebagainya), produk buatan (kolagen, proteoglikan dan sebagainya) dan enzim (MMP dan matriks metalloproteinase). Suatu luka dikatakan sembuh secara sempurna jika luka telah kembali ke struktur anatomi jaringan, fungsi jaringan, dan penampakan secara normal dalam periode waktu yang sesuai (T Velnar, 2009). Secara umum, penyembuhan luka dibagi dalam 3 fase (gambar 2.1).



Gambar1.Tiga fase penyembuhan luka, waktu dan sel karakteristik yang tampak pada waktu tertentu (Gutner GC, 2007)

FASE INFLAMASI AWAL (FASE HEMOSTASIS)

Fase Inflamasi terbagi dua, yaitu Fase inflamasi awal atau fase haemostasis dan fase inflamasi akhir. Pada saat jaringan terluka, pembuluh darah yang terputus pada luka akan menyebabkan pendarahan, reaksi tubuh pertama sekali adalah berusaha menghentikan pendarahan dengan mengaktifkan faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik, yang mengarah ke agregasi platelet dan formasi *clot* vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang putus (retraksi) dan reaksi haemostasis. Reaksi haemostasis akan terjadi karena darah yang keluar dari kulit yang terluka akan mengalami kontak dengan kolagen dan matriks ekstraseluler, hal ini akan

memicu pengeluaran platelet atau dikenal juga dengan trombosit mengekspresi glikoprotein pada membran sel sehingga trombosit tersebut dapat beragregasi menempel satu sama lain dan membentuk massa (*clotting*). Massa ini akan mengisi cekungan luka membentuk matriks provisional sebagai *scaffold* untuk migrasi sel-sel radang pada fase inflamasi. (Landén, Li, & Stähle, 2016)

Pada saat yang bersamaan sebagai akibat agregasi trombosit, pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi selama 5 sampai dengan 10 menit, akibatnya akan terjadi hipoksia, peningkatan glikolisis dan penurunan PH yang akan direspon dengan terjadinya vasodilatasi. Lalu akan terjadi migrasi sel leukosit dan trombosit ke jaringan luka yang telah membentuk *scaffold* tadi.

Selain itu, migrasi sel leukosit dan trombosit juga dipicu oleh aktivasi *associated kinase membrane* yang meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap ion Ca^{2+} dan mengaktifkan *kolagenase* dan *elastase*, yang juga merangsang migrasi sel tersebut ke matriks provisional yang telah terbentuk. Setelah sampai di matriks provisional, sel trombosit mengalami degranulasi, mengeluarkan sitokin-sitokin dan mengaktifkan jalur intrinsik dan ekstrinsik yang menstimulasi sel-sel netrofil bermigrasi ke matriks provisional dan memulai fase inflamasi (Landén et al., 2016). Adapun sitokin yang di sekresi sel trombosit juga berfungsi untuk mensekresi faktor-faktor inflamasi dan melepaskan berbagai faktor pertumbuhan yang potensial seperti *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Interleukin-1* (IL-1), *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), *Epidermal Growth Factor* (EGF), dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), sitokin dan kemokin. Mediator ini sangat dibutuhkan pada penyembuhan luka untuk memicu penyembuhan sel, diferensiasi dan mengawali pemulihan jaringan yang rusak (Werner S, 2003).

FASE INFLAMASI AKHIR (*LAG PHASE*)

Fase inflamasi dimulai segera setelah terjadinya trauma sampai hari ke-5 pasca trauma. Tujuan utama fase ini adalah menyingkirkan jaringan yang mati, dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen (Gutner GC, 2007). Setelah hemostasis tercapai, sel radang akut serta neutrofil akan menginvasi daerah radang dan menghancurkan semua debris dan bakteri. Dengan adanya neutrofil maka dimulai respon peradangan yang ditandai dengan *cardinal symptoms*, yaitu tumor, calor, rubor, dolor dan *functio laesa*.

Netrofil, limfosit dan makrofag adalah sel yang pertama kali mencapai daerah luka. Fungsi utamanya adalah melawan infeksi dan membersihkan debris matriks seluler dan benda-benda asing. Agen kemotaktik seperti produk bakteri, yaitu DAMP (*Damage Associated Molecules Pattern*) dan PAMP (*Pathogen Spesific Associated Molecules Pattern*), *complement factor*, histamin, prostaglandin, dan leukotriene. Agen ini akan ditangkap oleh reseptor TLRs (*toll like receptor*) dan merangsang aktivasi jalur *signalling* intraseluler yaitu jalur NF κ B dan MAPK. Pengaktifan jalur ini akan menghasilkan ekspresi gen yang terdiri dari sitokin dan kemokin pro-inflamasi yang menstimulasi leukosit untuk ekstrasvasi keluar dari sel endotel ke matriks provisional. Leukosit akan melepaskan bermacam-macam faktor untuk menarik sel yang akan memfagosit debris, bakteri, dan jaringan yang rusak, serta pelepasan sitokin yang akan memulai proliferasi jaringan. Leukosit yang terdapat pada luka di dua hari pertama adalah neutrofil, biasanya terdeteksi pada luka dalam 24 jam sampai dengan 36 jam setelah terjadi luka. Sel ini membuang jaringan mati dan bakteri dengan fagositosis.

Netrofil mensekresi sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6 juga mengeluarkan protease untuk mendegradasi matriks ekstraseluler yang tersisa. Setelah melaksanakan fungsi fagositosis, neutrofil akan difagositosis oleh makrofag atau mati. Meskipun neutrofil memiliki peran dalam mencegah infeksi, keberadaan neutrofil yang persisten pada luka dapat menyebabkan luka sulit untuk mengalami proses penyembuhan. Hal ini bisa menyebabkan luka akut berprogresi menjadi luka kronis (Landén et al., 2016)

Pada hari ke tiga luka, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag masuk ke dalam luka melalui mediasi monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1). Makrofag sebagai sel yang sangat penting dalam penyembuhan luka memiliki fungsi fagositosis bakteri dan jaringan mati akan berubah menjadi makrofag efferositosis (M2) yang mensekresi

sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-13 (Landén et al., 2016). Makrofag mensekresi proteinase untuk mendegradasi matriks ekstraseluler (ECM) dan penting untuk membuang material asing, merangsang pergerakan sel, dan mengatur pergantian ECM.

Tabel 2. Sitokin yang berperan dalam Fase Inflamasi (Samantha Holoway, 2012)

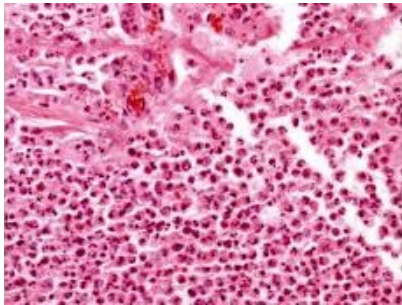
Sitokin	Sel Penghasil	Aktivitas Biologis
Sitokin pro-inflamasi		
TNF- α	Makrofag	Meningkatkan PMN dan sintesis MMP
IL-1	Makrofag, keratinosit	Meningkatkan kemotaksis fibroblast dan keratinosit Meningkatkan sintesis MMP
IL-6	Makrofag, Keratinosit, PMN	Meningkatkan Proliferasi Fibroblast
IL-8	Makrofag, Fibroblast	Meningkatkan kemotaksis makrofag dan PMN Meningkatkan sintesis kolagen
Interleukin γ	Makrofag, Limfosit-T	Meningkatkan aktivasi makrofag dan PMN Meningkatkan sintesis MMP Menurunkan sintesis Kolagen
Sitokin Anti Inflamasi		
IL-4	Limfosit T, Basofil, sel Mast	Menurunkan sintesis TNF- α , IL-1, IL-6 Meningkatkan proliferasi fibroblast dan sintesis kolagen
IL-10	Limfosit-T, Makrofag, Keratinosit	Menurunkan sintesis TNF- α , IL-1, IL-6 Menurunkan aktivasi makrofag dan PMN
IL-13	Limfosit T, Basofil, sel Mast, sel NK	Menurunkan sintesis TNF- α , IL-1, IL-6, TGF- β dan deposisi kolagen Meningkatkan sintesis MMP,

Makrofag M2 merupakan penghasil sitokin dan growth factor yang menstimulasi proliferasi fibroblast, produksi kolagen, pembentukan pembuluh darah baru, dan proses penyembuhan lainnya (GC, 2007). Makrofag akan menggantikan peran polimorfonuklear sebagai sel dominan. Platelet dan faktor-faktor lainnya menarik monosit dari pembuluh darah. Ketika monosit mencapai lokasi luka, maka ia akan matang menjadi makrofag.

Peran makrofag adalah (Gutner GC, 2007):

- Memfagositosis bakteri dan jaringan yang rusak dengan melepaskan protease.

- Melepaskan *growth factors* dan sitokin yang kemudian menarik sel-sel yang berperan dalam fase proliferasi ke lokasi luka.
- Memproduksi faktor yang menginduksi dan mempercepat angiogenesis
- Memstimulasi sel-sel yang berperan dalam proses reepitelisasi luka, membuat jaringan granulasi, dan menyusun matriks ekstraseluler.
- Fase inflamasi sangat penting dalam proses penyembuhan luka karena berperan melawan infeksi pada awal terjadinya luka serta memulai fase proliferasi.



Gambar 2. Fase inflamasi terjadi segera setelah terjadinya trauma dan bertujuan untuk hemostasis, membuang jaringan mati dan mencegah infeksi invasif oleh mikroba pathogen. Tampak sebaran sel-sel radang berwarna ungu (kanan) (Gutner GC, 2007)

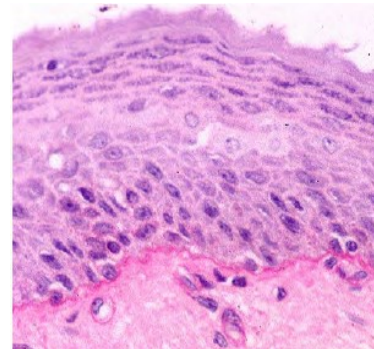
FASE PROLIFERASI

Fase proliferasi (gambar. 3) berlangsung mulai hari ke-3 hingga 14 pasca trauma, ditandai dengan pergantian matriks provisional yang didominasi oleh platelet dan makrofag secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblast dan deposisi sintesis matriks ekstraseluler (T Velnar, 2009). Pada level makroskopis ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, dan makrofag, granulosit, sel endotel dan kolagen yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular yang mengisi celah luka dan memberikan *scaffold* adhesi, migrasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel. (Landén et al., 2016) (Gutner GC, 2007). Tujuan fase proliferasi ini adalah untuk membentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan.

Terdapat tiga proses utama dalam fase proliferasi, antara lain:

1. Neoangiogenesis

Angiogenesis merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru yang terjadi secara alami di dalam tubuh, baik dalam kondisi sehat maupun patologi (sakit). Kata angiogenesis sendiri berasal dari kata *angio* yang berarti pembuluh darah dan *genesis* yang berarti pembentukan.



Gambar 3. Fase proliferasi di mana jaringan granulasi mengisi kavitas luka dan keratinosit bermigrasi untuk menutup luka (Gutner GC, 2007)

Pada keadaan terjadi kerusakan jaringan, proses angiogenesis berperan dalam mempertahankan kelangsungan fungsi berbagai jaringan dan organ yang terkena. Terjadinya hal ini melalui terbentuknya pembuluh darah baru yang menggantikan pembuluh darah yang rusak (Frisca dkk., 2009). Pada angiogenesis pembentukan pembuluh darah baru berasal dari kapiler-kapiler yang muncul dari pembuluh darah kecil di sekitarnya (Kalangi, 2011). Pembuluh darah kapiler terdiri atas sel-sel endotel dan perisit. Kedua jenis sel ini memuat seluruh informasi genetik untuk membentuk pembuluh darah dan cabang-cabangnya serta seluruh jaring-jaring kapiler. Molekul-molekul angiogenik khas akan mendorong terjadinya proses ini, tetapi ada pula molekul-molekul penghambat bersifat khusus untuk menghentikan proses angiogenesis. Molekul-molekul dengan fungsi yang berlawanan tersebut nampaknya seimbang dan serasi dalam bekerja terus menerus mempertahankan suatu sistem pembuluh darah kecil yang konstan (Kalangi, 2011).

Pada proliferasi terjadi angiogenesis disebut juga sebagai neovaskularisasi, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru, merupakan hal yang penting sekali dalam langkah-langkah penyembuhan luka. Jaringan di mana pembentukan pembuluh darah baru

terjadi, biasanya terlihat berwarna merah (eritem) karena terbentuknya kapiler-kapiler di daerah itu. Selama angiogenesis, sel endotel memproduksi dan mengeluarkan sitokin. Beberapa faktor pertumbuhan terlibat dalam angiogenesis antara lain *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *angiopoietin*, *Fibroblast Growth Factor* (FGF) dan TGF- β . Setelah pembentukan jaringan cukup adekuat, migrasi dan proliferasi sel-sel endotelial menurun, dan sel yang berlebih akan mati dalam dengan proses apoptosis (Gurtner GC, 2007).

Angiogenesis meliputi urutan peristiwa sebagai berikut :

1. Terdapat degradasi lokal lamina basal pada kapiler yang telah ada.
2. Migrasi sel-sel endotel ke tempat pertumbuhan baru.
3. Proliferasi dan diferensiasi untuk membentuk kuncup kapiler.
4. Penyusunan kembali sel-sel endotel untuk membentuk lumen.
5. Anastomosis kuncup-kuncup yang berdekatan untuk membentuk jalinan pembuluh darah.
6. Pengaliran darah melalui pembuluh darah baru

2. Fibroblast

Fibroblas memiliki peran yang sangat penting dalam fase ini. Fibroblas memproduksi matriks ekstraselular yang akan mengisi kavitas luka dan menyediakan landasan untuk migrasi keratinosit. Matriks ekstraselular inilah yang menjadi komponen yang paling nampak pada skar di kulit. Makrofag memproduksi *growth factor* seperti PDGF, FGF dan TGF- β yang menginduksi fibroblas untuk berproliferasi, migrasi, dan membentuk matriks ekstraselular (Gurtner GC, 2007). Dengan bantuan *matrix metalloproteinase* (MMP-12), fibroblas mencerna matriks fibrin dan menggantikannya dengan *glycosaminoglycan* (GAG). Dengan

berjalannya waktu, matriks ekstraselular ini akan digantikan oleh kolagen tipe III yang juga diproduksi oleh fibroblas. Kolagen ini tersusun atas 33% glisin, 25% hidroksiprolin, dan selebihnya berupa air, glukosa, dan galaktosa. Hidroksiprolin berasal dari residu prolin yang mengalami proses hidroksilasi oleh enzim *prolyl hydroxylase* dengan bantuan vitamin C. Hidroksiprolin hanya didapatkan pada kolagen, sehingga dapat dipakai sebagai tolok ukur banyaknya kolagen dengan mengalikan hasilnya dengan 7,8. Selanjutnya kolagen tipe III akan digantikan oleh kolagen tipe I pada fase maturasi. Faktor proangiogenik yang diproduksi makrofag seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblas growth factor* (FGF)-2, *angiopoietin-1*, dan *thrombospondin* akan menstimulasi sel endotel membentuk neovaskular melalui proses angiogenesis.

3. Re-epitelisasi

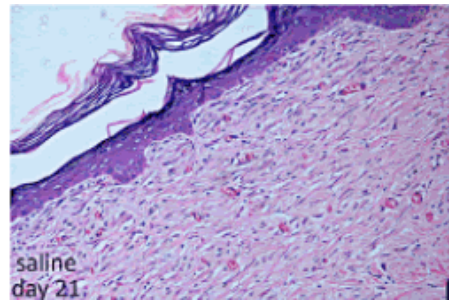
Secara simultan, sel-sel basal pada epitelium bergerak dari daerah tepi luka menuju daerah luka dan menutupi daerah luka. (T Velnar, 2009). Pada tepi luka, lapisan *single layer* sel keratinosit akan berproliferasi kemudian bermigrasi dari membran basal ke permukaan luka. Ketika bermigrasi, keratinosit akan menjadi pipih dan panjang dan juga membentuk tonjolan sitoplasma yang panjang. Mereka akan berikatan dengan kolagen tipe I dan bermigrasi menggunakan reseptor spesifik integrin. Kolagenase yang dikeluarkan keratinosit akan mendisosiasi sel dari matriks dermis dan membantu pergerakan dari matriks awal. Sel keratinosit yang telah bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi sel epitel ini akan bermigrasi di atas matriks provisional menuju ke tengah luka, bila sel-sel epitel ini telah bertemu di tengah luka, migrasi sel akan berhenti dan pembentukan membran basalis dimulai (T Velnar, 2009).

FASE MATURASI (*REMODELING*)

Fase maturasi (gambar 4) ini berlangsung mulai hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut (T Velnar, 2009). Segera setelah kavitas luka terisi oleh jaringan granulasi dan proses reepitelialisasi usai, fase ini pun segera dimulai. Pada fase ini terjadi kontraksi dari luka dan *remodeling* kolagen. Kontraksi luka terjadi akibat aktivitas fibroblas yang berdiferensiasi akibat pengaruh sitokin TGF- β menjadi *myofibroblas*, yakni fibroblas yang mengandung komponen mikrofiliamen aktin intraseluler. *Myofibroblast* akan mengekspresikan α -SMA (α -Smooth Muscle Action) yang akan membuat luka berkontraksi. Matriks intraseluler akan mengalami maturasi dan asam hyaluronat dan fibronektin akan di degradasi (T Velnar, 2009).

Sekitar 80% kolagen pada kulit adalah kolagen tipe I dan 20% kolagen tipe III yang memungkinkan terjadinya *tensile strength* pada kulit. Diameter serat kolagen akan meningkat dan kolagen tipe III pada fase ini secara gradual digantikan oleh kolagen tipe I dengan bantuan *matrix metalloproteinase* (MMP) yang disekresi oleh fibroblas, makrofag & sel endotel. (Gurtner GC, 2007)(T Velnar, 2009). Sedangkan pada jaringan granulasi mengekspresikan kolagen tipe 3 sebanyak 40% (T Velnar, 2009).

Pada fase ini terjadi keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen serta matriks ekstraseluler. Kolagen yang berlebihan didegradasi oleh enzim kolagenase dan kemudian diserap. Sisanya akan mengerut sesuai tegangan yang ada. Hasil akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya.



Gambar 4. Fase maturasi yang terjadi mulai hari ke-21 sampai sekitar 1 tahun (Gurtner, 2007)

Setidaknya terdapat tiga prasyarat kondisi lokal agar proses penyembuhan luka dapat berlangsung dengan normal, yaitu:

1. semua jaringan di area luka dan sekitarnya harus vital,
2. tidak terdapat benda asing,
3. tidak disertai kontaminasi ekseseif atau infeksi (Prasetyono T, 2009).

Saat kadar produksi dan degradasi kolagen mencapai keseimbangan, maka mulailah fase maturasi dari penyembuhan jaringan luka. Fase ini dapat berlangsung hingga 1 tahun lamanya atau lebih, tergantung dari ukuran luka dan metode penutupan luka yang dipakai. Selama proses maturasi, kolagen tipe III yang banyak berperan saat fase proliferasi akan menurun kadarnya secara bertahap, digantikan dengan kolagen tipe I yang lebih kuat. Serabut-serabut kolagen ini akan disusun, dirangkai, dan dirapikan sepanjang garis luka.

Fase *remodelling* jaringan parut adalah fase terlama dari proses penyembuhan. Pada umumnya *tensile strength* pada kulit dan fascia tidak akan pernah mencapai 100%, namun hanya sekitar 80% dari normal, karena serat-serat kolagen hanya bisa pulih sebanyak 80% dari kekuatan serat kolagen normal sebelum terjadinya luka. (Marzoeki, 1993; Schultz, 2007). Kekuatan akhir yang dicapai tergantung pada lokasi terjadinya luka dan durasi lama perbaikan jaringan yang terjadi (T Velnar, 2009)

Sintesis dan degradasi kolagen dan matriks ekstraseluler terjadi secara simultan dan biasanya terjadi keseimbangan antara kedua proses hingga 3 minggu setelah terjadinya luka sebelum akhirnya terjadi kestabilan.

ASPEK BIOMOLEKULER PENYEMBUHAN LUKA

• TNF- α

TNF- α adalah salah satu sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh makrofag tipe 1 yang berfungsi merangsang sel inflamasi, fibroblast dan epitel. Proses penyembuhan luka memerlukan peranan dari mediator pro-inflamasi seperti *Tumor Necrotic factor* (TNF- α) ini. Semakin tinggi kadar TNF- α pada luka, menandakan proses inflamasi yang sedang berlangsung. Sebuah penelitian yang membandingkan antara tikus yang tidak terluka dan tikus yang terluka pada hari ke-3 dan ke-4 diukur kadar TNF- α nya dengan ELISA, didapatkan rentang kadar TNF- α pada tikus normal sebesar 0,81 pada hari ke-3, dan kadar TNF- α tertinggi didapatkan pada hari ke-3 pasca trauma. Pada proses luka terjadi kenaikan kadar TNF- α . Kenaikan kadar TNF- α dapat menginduksi keluarnya molekul adhesi endotel yaitu *intercellular 3 adhesion molecule 1* (ICAM-1) yang akan menambah melekatnya neutrofil pada sel endotel sebelum masuk ke dalam ruang ekstraseluler atau ruang intrasel. Produk peradangan lainnya akan menyebabkan kemotaksis netrofil menuju jaringan yang cedera (Haq FF, 2016).

• TGF- β

TGF- β dapat diproduksi oleh semua sel, tetapi tiga sel yang paling berperan adalah sel monosit, fibroblast dan platelet, dan berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Adapun pengaruh TGF- β pada proses penyembuhan luka antara lain (Hariani, 2017):

- TGF- β mempengaruhi kerja sel monosit dalam menghambat menghasilkan enzim proteolitik,
- Sebagai faktor pertumbuhan TGF- β akan merangsang terjadinya kemotaksis sel-sel fibroblast sekaligus proses proliferasi fibroblast pada fase proliferasi sehingga akan dimulai pembentukan jaringan granulasi dan luka akan tampak berwarna kemerahan.
- TGF- β mengendalikan perubahan fibroblast menjadi miofibroblast, yang nantinya berakibat luka akan tampak berkontraksi secara makro visual.
- TGF- β merangsang produksi *Extra Cellular Matrix* (ECM) pada fase proliferasi dan maturasi untuk membentuk kolagen dan fibronektin.
- TGF- β juga merangsang sel-sel endotel untuk membentuk gelung-gelung kapiler, yang biasa disebut dengan proses angiogenesis.
- TGF- β mempengaruhi terjadinya epitelisasi.

• MMP-1

Matrix Metalloproteinase 1 (MMP-1) yang disebut juga matrixins, kolagenase vertebra adalah enzim utama yang terlibat dalam proses *turn over* matriks ekstra seluler dan telah diidentifikasi sebagai prosesor utama komponen matriks ekstraseluler. Adapun matriks ekstra seluler itu adalah bahan yang diproduksi oleh sel dan dikeluarkan ke ruang ekstra seluler dalam jaringan, yang berfungsi sebagai penyangga untuk menahan jaringan. Matriks ekstra seluler pada kulit memiliki peran struktural untuk mengatur transportasi nutrisi, faktor pertumbuhan, molekul sinyal sel lainnya, zat kimia syaraf dan produk sisa seluler pada kulit, yaitu membran basalis.

Produksi MMP distimulasi oleh sel inflamasi aktif seperti netrofil dan makrofag, serta sel epitel, fibroblast dan sel endotel vaskuler. Aktivasinya dilakukan oleh IL-1, tripsin, plamin dan SDS, dan stabilisasinya dilakukan oleh kalsium. MMP juga di regulasi secara ketat oleh TIMP (*Tissue Inhibitor of Metallo Proteinase*). Pada epidermis kulit manusia, MMP-1 bekerja untuk *me-remodelling* kolagen tipe-3 secara bertahap diganti menjadi menjadi kolagen tipe-1. MMP memainkan peranan penting dalam 6 proses pada fase penyembuhan luka, yaitu (Hariani, 2017):

- Membunuh bakteri
- Melisiskan matriks ekstraseluler yang rusak
- Membantu proses angiogenesis
- Membantu migrasi sel epidermis
- Kontraksi matriks ekstraseluler bekas luka
- *Remodelling* matriks ekstraseluler bekas luka

• VEGF

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) diproduksi oleh banyak jenis sel, seperti sel endotel, fibroblast, platelet, netrofil, dan makrofag yang berhubungan dengan proses penyembuhan luka. Sitokin diinduksi di dalam keratinosit dan makrofag tepi luka, dan diregulasi oleh sel endotel pada lokasi trauma. Peningkatan kadar VEGF selama proses penyembuhan luka yang normal akan menstimulasi pembentukan neoangiogenesis dan secara langsung akan meningkatkan sekresi MMP-1, TIMP dan MMP-2 dari sel endotel dan sekresi MMP-1, MMP-2, MMP-9 dari otot halus pembuluh darah. Angiogenesis pada penyembuhan luka termasuk terjadinya vasodilatasi, degradasi membran basalis, migrasi sel endotel, dan proliferasi sel endotel. Bersamaan dengan proses tersebut, akan terbentuk pembuluh darah baru diikuti

dengan proses anastomosis. Penyembuhan luka normal sangat dipengaruhi oleh pertumbuhan kapiler baru atau neoangiogenesis, karena hal ini akan memberi nutrisi dan mediator untuk proses penyembuhan luka. Hal ini ditandai dengan adanya pembentukan jaringan granulasi seperti jaringan fibrovaskular yang terdiri dari fibroblast, kolagen dan pembuluh darah (Hariani, 2017).

• EGF

Faktor pertumbuhan (*growth factor*) EGF (*Epithelial Growth Factor*) mempunyai peranan penting dalam hantaran sinyal antar sel, dengan mengatur perkembangan dan pertumbuhan yang normal, dengan meregulasi proses proliferasi, diferensiasi, migrasi dan adhesi sel (Dinh T, 2015). Sitokin ini juga merupakan polipeptida yang bersifat mitogenik terhadap sejumlah epitel yang terlibat dalam proses maturase epitel. EGF (*Epithelial Growth Factor*) bekerja dengan cara mengikat reseptor EGF (*Epithelial Growth Factor*) yaitu EGRF pada permukaan membrane sel dan merangsang aktivitas pada reseptor intrinsik protein Tirosin Kinase, yang dimulai dengan kaskade transduksi sinyal yang menghasilkan berbagai perubahan biokimia sel dimana terjadi kenaikan kadar kalsium intraseluler, peningkatan glikolisis, sintesa protein dan peningkatan sintesa DNA dan ekspresi gen tertentu serta proliferasi sel (Hariani, 2017).

• Kolagen

Kolagen merupakan protein utama dari matriks ekstraseluler yang terdapat pada kulit yang terbentuk dari asam amino dengan struktur *triple helix* yang disebut kolagen monomer, seratnya fleksibel, berdiameter 50-90 nm, dan tahan terhadap regangan. Kolagen berperan sebagai struktur dasar pembentuk jaringan, dapat ditemukan pada semua

jaringan ikat longgar, tendon, tulang, ligamen dan struktur penting untuk mempertahankan integritas organ dalam. Tiga kelas kolagen utama yang normal terdapat dalam jaringan ikat, yaitu :

- Kolagen fibrillar :
Kolagen tipe I, III dan V
- Kolagen membran basalis:
Kolagen tipe IV
- Kolagen interstisial lain :
Kolagen tipe VI, VII dan VIII

Kolagen pada kulit yang umum ditemukan adalah kolagen tipe I dan tipe III, Kolagen pada kulit dapat ditemukan pada lapisan retikuler dan papiler, lapisan tipis serat kolagen juga mengelilingi pembuluh darah pada dermis. Sekitar 80% kolagen pada kulit normal adalah kolagen tipe I, sisanya adalah kolagen tipe III. Jika jaringan kulit mengalami trauma dan terjadi luka, maka kolagen normal akan digantikan oleh parut kolagen dimana *tensile strength* nya hanya maksimal 80% dari *tensile strength* kolagen normal (Hariani, 2017).

• Neovaskularisasi

Neovaskularisasi atau disebut juga angiogenesis, secara umum mekanisme pembentukannya terdiri dari 3 fase, yaitu inisiasi, proliferasi atau invasi dan maturasi. Luka akan berakibat kerusakan jaringan sehingga sel-sel yang mengalami disrupsi akan melepaskan faktor angiogenesis poten seperti (*Fibroblast Growth Factor 2*) FGF-2, dan sel yang mengalami hipoksia akan melepaskan (*Vascular Endothelial Growth Factor*) VEGF. FGF-2 merangsang sel endotel untuk melepaskan aktivator plasminogen dan prokolagenase. Aktivator plasminogen akan mengkonversi plasminogen menjadi plasmin dan prokolagenase menjadi kolagenase aktif yang kemudian akan mencerna konstituen membran basal. Fragmentasi membran basal akan memungkinkan pembentukan tunas kapiler yang bermigrasi ke luka untuk merespon FGF,

VEGF dan faktor angiogenesis lainnya. Pembuluh darah baru mendeposit matriks berisi fibronectin dan proteoglikan, lalu merangsang proliferasi sel endotel yang berakibat penambahan sel endotel yang terus menerus untuk membentuk perpanjangan kapiler, kemudian akhirnya membentuk membran basement vaskular yang matang. Tunas kapiler akhirnya bercabang dan bergabung untuk membentuk arcade kapiler dimana aliran darah dimulai. Saat matriks ekstraseluler berganti dengan jaringan parut kaya kolagen, sebagian pembuluh darah baru berdegenerasi melalui apoptosis.

• Re-epitelisasi

Suatu luka dikatakan sembuh jika terjadi proses re-epitelisasi sempurna, yaitu proses pembentukan jaringan epitel hingga menutupi seluruh permukaan luka. Epidermis adalah stratifikasi epitel yang tersusun dari beberapa lapisan keratinosit, yang memberikan *barrier* antara lingkungan dan organisme, sehingga melindunginya dari agen dan patogen eksternal, dan membatasi hilangnya cairan. Integumen ini terus dipertahankan oleh keratinosit yang beralih dari keadaan proliferasi ke lapisan basal ke keadaan terdiferensiasi saat mereka bermigrasi melalui lapisan granular, dan akhirnya menjadi sisa sel yang mati yang terdapat di stratum corneum atau lapisan kulit ari. Namun, keratinosit tidak hanya penting dalam menjaga epidermis tapi juga memulihkannya setelah cedera. Pada luka kulit akut, karena *barier* terganggu, neutrofil, monosit, dan makrofag direkrut ke lokasi cedera.

Selanjutnya, keratinosit menjadi aktif, dan proses aktivasi dicapai dengan mengekspresikan beberapa sitokin dan faktor pertumbuhan. Fenotip yang diaktifkan ditandai oleh perubahan jaringan sitoskeleton dan reseptor permukaan sel yang penting

untuk episiasi ulang, yaitu ekspresi K6 dan K16, yang memungkinkan keratinosit bermigrasi ke dalam luka untuk mengisi cacat. Untuk menutup defek pada epidermis, keratinosit di tepi luka pertama-tama harus melonggarkan adhesi mereka satu sama lain dan ke lamina basal, dan perlu mengembangkan fleksibilitas untuk mendukung migrasi melalui matriks yang baru saja diendapkan. Sementara protein stimulasi makrofag dan makrofag yang ditemukan di lingkungan luka memodulasi fosforilasi PKC α ini. 36 Migrasi keratinosit menunjukkan upregulasi keratin K6, K16, dan K1737, yang dihipotesiskan untuk meningkatkan sifat viskoelastis dari sel yang bermigrasi, 38 dan ekspresinya adalah diatur oleh faktor pertumbuhan hadir dalam lingkungan luka. Beberapa regulator seperti faktor pertumbuhan dan sitokin, integrin, keratin, matriks metaloproteinase (MMP), kemokin, dan makromolekul ekstraseluler memodulasi migrasi keratinosit. 27,39 Faktor pertumbuhan epidermal seperti HB-EGF, EGF, dan TGF- α , mentranslasikan EGFR, yang secara langsung merangsang migrasi keratinosit dan proliferasi 27 dan menginduksi ekspresi K6 dan K16

KESIMPULAN

Proses penyembuhan luka adalah suatu proses yang kompleks terdiri dari 3 fase, yaitu: Fase Inflamasi yang dibagi menjadi *early inflammation* (Fase haemostasis), dan *late inflammation* yang terjadi sejak hari ke 0 sampai hari ke 5 pasca terluka. Fase Proliferasi, yang meliputi tiga proses utama yakni: Neoangiogenesis, pembentukan fibroblast dan re-epitelisasi, terjadi dari hari ke-3 sampai hari ke-21 pasca terluka. Fase Pematangan terjadi mulai hari ke-21 sampai 1 tahun pasca luka yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru mengisi luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut.

DAFTAR PUSTAKA

- DEPKESRI. (2011). *Profil Kesehatan Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Dinh T, Braunagel S, Rosenblum BL, (2015), Growth factors in wound healing: the present and the future? *Clin Pediatr Med Surg*. Vol.32(1), p.109-19.
- Driscoll, P. (2014). *wound prevalence and wound management : 2012-2020*. Opgeroepen op 05 27, 2017, van medilience.com: <http://blog.medilience.com/2013/01/29/wound-prevalence-and-wound-management-2012-2020/>
- Faten Khorshid, S. S. (2010). *Plectranthus tenuiflorus* (Shara) Promotes Wound Healing: In vitro and in vivo Studies. *Int. J. of Botany*, 69-80
- Frisca, Sardjono, C.T., dan Sandra F., 2009, Angiogenesis: Patofisiologi dan Aplikasi Klinis, JKM, Vol 8 (2): 174-87.
- Gutner, GC,. (2007). Wound Healing, Normal and Abnormal. In *Grabb and Smith's Plastic Surgery 6th edition* (pp. 15-22). Philadelphia: Elseviers.
- Haq, FF. (2016). Pengaruh Luka Insisi Terhadap Perbandingan Kadar Tnf α Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar, Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang. Available at : http://repository.unissula.ac.id/5208/1/cover_1.pdf.
- Hariani, L. (2017). *Pola Proses Penyembuhan Luka sekitar melalui analisis ekspresi EGF, VEGF, TGF-beta, kolagen, MMP-1 dan pembuluh kapiler yang diinduksi adipose derived mesenchymal stem cells pada luka primer*. Surabaya: Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.
- Kalangi, S.J.R., 2011, *Peran Integrin pada Angiogenesis Penyembuhan Luka*, *Cermin Dunia Kedokteran*, 38(3): 177-181.
- Landén, N. X., Li, D., & Ståhle, M. (2016). Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sci.*,

- 73(20), p.3861–3885.
<https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
- Prasetyono, T., (2009). General concept of wound healing, revisited, *Med. J. Indones vol. 18*. p.208-16.
- Sri Fajriani A, Marsaoly. (2016). Infeksi Luka Post Operasi Pada Pasien Post Operasi Di Bangsal Bedah Rs Pku Muhammadiyah Bantul, available at
: <http://repository.umy.ac.id/handle/123456789/2838>
- T Velnar, T Bailey, V Smrkolj, (2009), The Wound Healing Process : an Overview of Cellular and Molecular Mechanism, *The J of International Medical Research*, p.1528-42.
- Werner S, G. R. (2003). Regulation of wound healing by growth factor and cytokines. *Physiol Rev* 83, 835-870.
-